

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6101250号
(P6101250)

(45) 発行日 平成29年3月22日(2017.3.22)

(24) 登録日 平成29年3月3日(2017.3.3)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 413/04	(2006.01)	C07D 413/04	CSP
A61P 19/02	(2006.01)	A61P 19/02	
A61P 19/08	(2006.01)	A61P 19/08	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 29/00	101
A61P 37/02	(2006.01)	A61P 37/02	

請求項の数 15 (全 317 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-509340 (P2014-509340)	(73) 特許権者	512212195 アッヴィ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、イリノイ・60064、 ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ ード・1
(86) (22) 出願日	平成24年4月30日(2012.4.30)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(65) 公表番号	特表2014-513122 (P2014-513122A)	(72) 発明者	カルダーウッド、デイビッド・ジエイ アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01 702、フラミンガム、マツカーシー・サ ークル・4
(43) 公表日	平成26年5月29日(2014.5.29)	(72) 発明者	ブレインリンガー、エリック・シー アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01 507、チャールトン、ハンソン・ロード ・54
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/035832		
(87) 国際公開番号	W02012/151158		
(87) 国際公開日	平成24年11月8日(2012.11.8)		
審査請求日	平成27年4月28日(2015.4.28)		
(31) 優先権主張番号	1272/DEL/2011		
(32) 優先日	平成23年4月30日(2011.4.30)		
(33) 優先権主張国	インド(IN)		

最終頁に続く

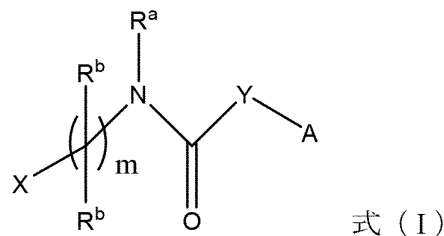
(54) 【発明の名称】 治療薬としてのイソオキサゾリン類

(57) 【特許請求の範囲】

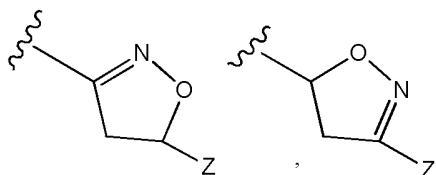
【請求項1】

下記式(I)の化合物、または該化合物の医薬として許容される塩。

【化1】

[式中、
Aは、

【化2】



であり；

Xは、フェニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2-メチルベンゾオキサゾリル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンイル、ピリジニル、N-メチル-2-ピリドニル、キノリニルまたは1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イルであって、それぞれ、Br、Cl、F、CF₃、CN、COOH、OCF₃、OH、(C₁-C₆)アルキル、および(C₁-C₆)アルコキシからなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

Yは、ピリジニルまたは2-メチル-ピリミジニルであり；

Zは、フェニル、ピリジニル、シクロヘキシル、ピペリジニル、テトラゾリル、チエニル、1,4-ジオキサニル、ピリミジニル、チアジアゾリル、イミダゾリル(ジアゾリル)、テトラヒドロピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリドニルまたはピリダジノニルであって、それぞれ、Br、Cl、F、CF₃、CN、CH₃、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂OC(O)CH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)C(H)(CH₃)₂、-C(O)CH₂CN、-C(O)C₂H₄OH、-C(O)CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)C(CH₃)₂OH、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)N(H)CH₂CH₃、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH₂N(H)S(O)₂CH₃、-C(O)CH₂N(H)C(O)CH₃、-C(O)CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃、-C(O)CH₂OCH₃、-C(O)CH₂S(O)₂CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)N(H)CH₃、-C(O)N(H)CH₂CH₃、-C(O)N(H)CH(CH₃)₂、-C(O)N(H)CH₂CH₂OH、-C(O)N(H)-イソオキサゾリル、-C(O)N(H)チアゾリル、-C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH、-C(O)-シクロプロピル、-C(O)-シクロブチル、-OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OC(CH₃)₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-N(H)C(O)CH₃、-N(H)C(O)CH₂OH、-N(H)C(O)CH₂CN、-N(H)C(O)C(CH₃)₂OH、-N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃、-N(H)C(O)CH₂N(CH₃)₂、-N(H)C(O)CH₂N(H)CH₃、-N(H)C(O)(OH)CH₃、-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)、-N(H)C(O)N(CH₃)₂、-N(H)C(O)N(H)CH₃-N(H)C(O)N(H)CH₂CH₂OH、-N(H)C(O)N(H)C(H)(CH₂OH)₂、-N(H)C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH、-N(H)C(O)N(CH₃)CH₂C(H)(OH)CH₂OH、-N(H)C(O)O(CH₃)₃、-N(H)S(O)₂NH₂、-N(H)S(O)₂CH₃、-N(R^c)S(O)₂N(R^c)(R^e)、-NO₂、1,2,4-オキサジアゾリル、オキソ、-OH、-S(O)₂(R^e)、-S(O)CH₃、-S(O)CH₂CH₃、-S(O)CH₂CH₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂C(H)(CH₃)₂、-S(O)₂シクロプロピル、-S(O)₂-イミダゾリル、-S(O)₂-イソオキサゾリル、-CH₂CN、-CH₂C(O)N(H)CH₃、-CH₂C(O)N(H)-シクロプロピル、-CH₂OCH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OS(O)₂-フェニル、-C(CH₃)₂OH、-C(H)(CH₂)₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂N(H)C(O)CH₃、-CH₂N(H)S(O)₂CH₃、-CH₂N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃、-CH₂N(H)C(O)CH₂CN、-CH₂N(H)C(O)CH₂OH、-CH₂N(H)C(O)C(CH₃)₂OH、-CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃、-CH₂N(H)C(O)N(CH₃)₂、-CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂-モルホリニル、-CH₂-チオモルホリニル、-CH₂-チオモルホリニル、1,1-ジオキシド、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピペリジニル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシおよび(C₃-C₆)シクロアルキルからなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

R^aは独立に、H、または(C₁-C₃)アルキルであり；

R^bは独立に、H、CF₃、(C₁-C₃)アルキルまたは(C₃-C₆)シクロアルキルであり；

R^cは独立して、H、(C₁-C₃)アルキルまたは(C₃-C₆)シクロアルキルであり；

R^eはH、-C(O)R^c、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₃)アルキルによって置換されてもよいヘテロアリールまたは複素環であり；

10

20

30

40

50

m は 0、1 または 2 であり；

ヘテロアリアルは、単環式、二環式および三環式の環を含むが、これらに限定されない芳香族環系であり、窒素、酸素または硫黄のような少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 5 から 12 原子を有し；

複素環は、完全に飽和してもよい、または 1 以上の不飽和単位を含んでもよい単環式、二環式および三環式の環を含むが、これらに限定されない非芳香族環系であり、窒素、酸素または硫黄のような少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む 5 から 12 原子を有する。]

【請求項 2】

X が、フェニル、ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オンイル、2 - メチル - ベンゾキサゾリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ピリジニル、または N - メチル - 2 - ピリドニルであり、それぞれ、Br、Cl、F、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₆) アルキルおよび (C₁ - C₆) アルコキシから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

Z が、シクロヘキシル、1 , 4 - ジオキサニル、フェニル、ピペリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリダジノニル、ピリジニル、ピリドニル、ピリミジニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル又はチエニルであり、それぞれ、Br、Cl、F、CF₃、CH₃、CN、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂OC(O)CH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)C(H)(CH₃)₂、-C(O)CH₂CN、-C(O)CH₂OH、-C(O)CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)C(CH₃)₂OH、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)N(H)CH₂CH₃、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH₂N(H)S(O)₂CH₃、-C(O)CH₂N(H)C(O)CH₃、-C(O)CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃、-C(O)CH₂S(O)₂CH₃、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)N(H)CH₃、-C(O)N(H)CH₂CH₃、-C(O)N(H)CH(CH₃)₂、-C(O)N(H)CH₂CH₂OH、-C(O)N(H)-イソキサゾリル、-C(O)N(H)チアゾリル、-C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH、-C(O)-シクロプロピル、-C(O)-シクロブチル、-OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OC(CH₃)₃、-NH₂、-N(CH₃)₂、-N(H)C(O)CH₃、-N(H)C(O)CH₂OH、-N(H)C(O)CH₂CN、-N(H)C(O)C(CH₃)₂OH、-N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃、-N(H)C(O)CH₂N(CH₃)₂、-N(H)C(O)CH₂N(H)CH₃、-N(H)C(O)(OH)CH₃、-N(H)C(O)N(CH₃)₂、-N(H)C(O)N(H)CH₃-N(H)C(O)N(H)CH₂CH₂OH、-N(H)C(O)N(H)C(H)(CH₂OH)₂、-N(H)C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH、-N(H)C(O)N(CH₃)CH₂C(H)(OH)CH₂OH、-N(H)C(O)O(CH₃)₃、-N(H)S(O)₂NH₂、-N(H)S(O)₂CH₃、-NO₂、1,2,4-オキサジアゾリル、オキソ、-OH、-S(O)CH₃、-S(O)CH₂CH₃、-S(O)CH₂CH₂CH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂C(H)(CH₃)₂、-S(O)₂シクロプロピル、-S(O)₂-イミダゾリル、-S(O)₂-イソキサゾリル、-CH₂CN、-CH₂C(O)N(H)CH₃、-CH₂C(O)N(H)-シクロプロピル、-CH₂OCH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OS(O)₂-フェニル、-C(CH₃)₂OH、-C(H)(CH₂)₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂N(H)C(O)CH₃、-CH₂N(H)S(O)₂CH₃、-CH₂N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃、-CH₂N(H)C(O)CH₂CN、-CH₂N(H)C(O)CH₂OH、-CH₂N(H)C(O)C(CH₃)₂OH、-CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃、-CH₂N(H)C(O)N(CH₃)₂、-CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂-モルホリニル、-CH₂-チオモルホリニル、-CH₂-チオモルホリニル 1,1-ジオキシド、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピペリジニルおよび(C₃-C₆)シクロアルキルから独立に選択される 1 以上の置換基によって置換されていてもよい、請求項 2 に記載の化合物。

20

30

【請求項 4】

X が、フェニル、ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オンイル、2 - メチルベンゾキサゾリル、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、またはピリジニルであり、それぞれ Br、Cl、F、CF₃、OCF₃、(C₁ - C₆) アルキルおよび (C₁ - C₆) アルコキシから独立して選択される 1 以上の置換基で置換されてもよく；

Y が、2 - メチル - ピリミジニルであり；

Z が、シクロヘキシル、1 , 4 - ジオキサニル、フェニル、ピリドニル、ピペリジニル、またはピリジニルであり、それぞれ、Br、Cl、F、CF₃、CH₃、CN、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂OC(O)CH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)C(H)(CH₃)₂、-C(O)CH₂CN、-C(O)CH₂OH、-C(O)CH₂OCH₃、-C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)C(CH₃)₂OH、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)N(H)CH₂CH₃、-C(O)CH₂N(CH₃)₂、-C(O)CH₂N(H)S(O)₂CH₃、-C(O)CH₂N(H)C(

40

50

O)CH₃, -C(O)CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)N(H)CH(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(H)-イソキサゾリル、-C(O)N(H)チアゾリル、-C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -C(O)-シクロプロピル、-C(O)-シクロブチル、-OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -OC(CH₃)₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₃, -N(H)C(O)CH₂OH, -N(H)C(O)CH₂CN, -N(H)C(O)C(CH₃)₂OH, -N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃, -N(H)C(O)CH₂N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₂N(H)CH₃, -N(H)C(O)(OH)CH₃, -N(H)C(O)N(CH₃)₂, -N(H)C(O)N(H)CH₃-N(H)C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -N(H)C(O)N(H)C(H)(CH₂OH)₂, -N(H)C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -N(H)C(O)N(CH₃)CH₂C(H)(OH)CH₂OH, -N(H)C(O)O(CH₃)₃, -N(H)S(O)₂NH₂, -N(H)S(O)₂CH₃, -NO₂, 1,2,4-オキサジアゾリル、オキソ、-OH, -S(O)CH₃, -S(O)CH₂CH₃, -S(O)CH₂CH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂C(H)(CH₃)₂, -S(O)₂シクロプロピル、-S(O)₂-イミダゾリル、-S(O)₂-イソキサゾリル、-CH₂CN, -CH₂C(O)N(H)CH₃, -CH₂C(O)N(H)-シクロプロピル、-CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OS(O)₂-フェニル、-C(CH₃)₂OH, -C(H)(CH₂)₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂N(H)C(O)CH₃, -CH₂N(H)S(O)₂CH₃, -CH₂N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃, -CH₂N(H)C(O)CH₂CN, -CH₂N(H)C(O)CH₂OH, -CH₂N(H)C(O)C(CH₃)₂OH, -CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -CH₂N(H)C(O)N(CH₃)₂, -CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂-モルホリニル、-CH₂-チオモルホリニル、-CH₂-チオモルホリニル 1,1-ジオキシド、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピペリジニル、および(C₃-C₆)シクロアルキルから独立に選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い、請求項 3 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

R^a は H であり；R^b は H であり；

m は 1 である、

請求項 4 に記載の化合物。

20

【請求項 6】

Z が、1, 4 - ジオキサニル、フェニル、ピリドニルまたはピペリジニルであって、それぞれ Br, Cl, F, -CF₃, -CH₃, CN, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₃, -C(O)C(H)(CH₃)₂, -C(O)-シクロプロピル、-C(O)-シクロブチル、-C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂OH, -C(O)C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(H)C(O)CH₃, -C(O)CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)N(H)CH(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂OH, -NH₂, -N(CH₃)₂, -N(H)C(O)CH₃, -N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃, -N(H)C(O)CH₂N(H)CH₃, -N(H)C(O)N(CH₃)₂, -N(H)C(O)N(H)CH₃, -N(H)C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -N(H)C(O)N(H)C(H)(CH₂OH)₂, -N(H)C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -N(H)C(O)N(CH₃)CH₂C(H)(OH)CH₂OH, -N(H)S(O)₂CH₃, -OH, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂C(H)(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂C(O)N(H)CH₃, -CH₂C(O)N(H)-シクロプロピル、-CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(H)(CH₃)₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -CH₂N(H)C(O)CH₃, -CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -CH₂N(H)C(O)N(CH₃)₂, -CH₂N(H)C(O)CH₂OH, -CH₂N(H)S(O)₂CH₃, -CH₂N(H)C(O)C(H)(OH)CH₃, -CH₂N(H)C(O)C(CH₃)₂OH, -CH₂N(H)C(O)CH₂CN, -CH₂S(O)₂CH₃, および -CH₂-モルホリニルおよびシクロプロピルから独立に選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い、請求項 5 に記載の化合物。

30

40

【請求項 7】

Z が、1, 4 - ジオキサニル、またはピペリジニルであって、それぞれ Br, Cl, F, -CF₃, -CH₃, CN, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)CH₃, -C(O)C(H)(CH₃)₂, -C(O)-シクロプロピル、-C(O)-シクロブチル、-C(O)CH₂CN, -C(O)CH₂OH, -C(O)C(CH₃)₂OH, -C(O)CH₂OCH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(H)C(O)CH₃, -C(O)CH₂N(H)C(O)N(H)CH₃, -C(O)CH₂S(O)₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)N(H)CH(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₂CH₂OH, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₂OH, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂C(H)(CH₃)₂, -CH₂CN, -CH₂OCH₃, -CH₂OH, -CH

50

$_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ および $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ から独立に選択される1以上の置換基によって置換されていても良い、請求項5に記載の化合物。

【請求項8】

前記化合物が、

6 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル)ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2S, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2S, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

20

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (4 - カルバモイルフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

30

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (2 - (2 - ヒドロキシピロパン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

40

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 ;

6 - (5 - (1 - (エチルカルバモイル)ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (シクロプロパンカルボニル)ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (2 - アセトアミドアセチル)ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジ

50

- ヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (1 - (2 - シアノアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルスルホニル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 10
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (メチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (シアノメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 20
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- (2 S , 5 R) - 5 - ((S) - 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - カルボン酸 ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (モルホリノメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - カルバモイル - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 30
- 6 - (5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 5 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
- 6 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 40
- N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 5 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (4 - モルホリノフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 50

N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

6 - (5 - シクロヘキシル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (4 - カルバモイルフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - シクロヘキシル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

20

6 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

4 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

30

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (4 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

40

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (4 - (チオモルホリノメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (3 - カルバモイルフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

50

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (3 - (モル
ホリノメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン
- 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (3 - (メチ
ルカルバモイル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジ
ン - 4 - カルボキサミド ;

4 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチル
ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) 安息香酸メチ
ル ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (4 - (メチ
ルカルバモイル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジ
ン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (チオフェン
- 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボ
キサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン -
4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキ
キサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - シアノアセトアミド) シクロヘキシル) - 4
, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベン
ジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4
r) - 4 - (スルファモイルアミノ) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾ
ール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキ
サゾール - 5 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カ
ルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (3 - フェニル - 4
, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエ
トキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - メチルピリ
ミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (3 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ
イソオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシエ
チルカルバモイル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 -
メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソ
オキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル
ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリミジン
- 5 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボ
キサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシ
プロパン - 2 - イル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 -
メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 - (2 - ヒドロキシ
アセチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 -
イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 - (メ

10

20

30

40

50

チルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル)メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - (メチルスルホンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリミジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (メチルスルホンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピラジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

ジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (ジメチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (イソプロピルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - メトキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (シクロブタンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルスルホンアミド) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (5 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (3 - メチルウレイド) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) カルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (イソプロピルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イルスルホニル) ピペリ

10

20

30

40

50

- ジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (5 - (メチルスルホニル)ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (5 - アセチルピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
- 4 - メチルベンゼンスルホン酸 ((2 S , 5 R) - 5 - (3 - (6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル)メチル ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 4 - メチルベンゼンスルホン酸 ((2 S , 5 R) - 5 - ((S) - 3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル)メチル ;
- 4 - (3 - (2 - (3 - メトキシベンジルカルバモイル)ピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル)安息香酸メチル ;
- N - (3 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピコリンアミド ;
- 4 - (3 - (2 - (3 - メトキシベンジルカルバモイル)ピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル)安息香酸 ;
- 4 - (5 - (4 - ((ジメチルアミノ)メチル)フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオ

- キサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) ピコリンアミド ;
 4 - (3 - (2 - (4 - メトキシベンジルカルバモイル) ピリジン - 4 - イル) - 4 ,
 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) 安息香酸 ;
 N - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - (プラジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒド
 ロイソオキサゾール - 3 - イル) ピコリンアミド ;
 N - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジヒ
 ドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピコリンアミド ;
 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
 ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - メトキシ
 ベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 10
- 6 - ((R) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
 ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - メトキシ
 ベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((S) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
 ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - メトキシ
 ベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロ
 キシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール -
 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロ
 キシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール -
 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 20
- 6 - ((R) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
 ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシ
 ベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((S) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
 ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシ
 ベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 S , 5 S) -
 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオ
 キサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 30
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 S , 5 S) -
 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオ
 キサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
 ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオ
 ロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2
 R , 5 R) - 5 - (メチルスルホンアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル)
 - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 40
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2
 R , 5 S) - 5 - (メチルスルホニルメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4
 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (チア
 ザール - 2 - イルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサ
 ザール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (アセトアミドメチル) シクロヘキシル) - 4 , 5
 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル
) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - (アセトアミドメチル) シクロヘキシル) 50

- 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (5 - (オキサゾール - 5 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (6 - (メチルスルホニル)ピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (6 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (6 - アセチルピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル)ピリダジン - 3 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
- 6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 r, 4 R) - 4 - ((2 - ヒドロキシアセトアミド)メチル)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r, 4 r) - 4 - ((2 - ヒドロキシアセトアミド)メチル)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (3 - カルバモイル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - ((1 r, 4 r) - 4 - ((2 - シアノアセトアミド)メチル)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル)カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - N - メチルピリダジン - 3 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (6 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)ピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R, 5 R) - 5 - ((2 - ヒドロキシアセトアミド)メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (6 - (オキサゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (6 - (ヒドロキシメチル

) ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル
ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサ
ゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチルウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒ
ドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (5 - (メチ
ルスルホニル) ピラジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)
ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

6 - (5 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール -
3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4
- カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) -
4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベ
ンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) -
5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオ
キサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

20

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) -
5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオ
キサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒ
ドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾ
ール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒ
ドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾ
ール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(2 R , 5 S) - 5 - ((S) - 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル)
カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾ
ール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - カルボン酸 ;

30

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4
r) - 4 - (3 - メチルウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾ
ール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 , 3 - ジメチルウレイド) シクロヘキシル) -
4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベ
ンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒ
ドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾ
ール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

40

N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒ
ドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾ
ール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - ((2 - シアノアセトアミド) メチル) -
1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N
- (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミ
ド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R)
- 5 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミド) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン

50

- 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - ((3 - メチルウレイド) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - ((3 , 3 - ジメチルウレイド) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - (5 - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキサミド ;
 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキサミド ;
 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボン酸メチル ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - (メチルカルバモイル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (メチルカルバモイル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - カルバモイルシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

6 - (5 - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩;

6 - (5 - (6 - (ジメチルアミノ)ピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩;

6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - (3 - (1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル)ウレイド)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

10

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - ((2 - ヒドロキシエチル)カルバモイル)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - (3 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 3 - メチルウレイド)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

20

6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - (2 - (メチルアミノ)アセトアミド)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5S) - 5 - ((メチルスルホニル)メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

30

6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5S) - 5 - ((メチルスルホニル)メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

40

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩;

6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (3 - メチルベンジル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (3 - メチルベンジル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

50

6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

10

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

20

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

30

N - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) メチル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

40

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R)

50

- 5 - (メトキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (メトキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - ((1S, 4r) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 6 - イル)メチル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 6 - イル)メチル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 6 - イル)メチル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩;

6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[b][1, 4]オキサジン - 6 - イル)メチル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

tert - ブチル((1r, 4r) - 4 - (3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル)カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル)シクロヘキシル)カーバメート;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - イソプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロ
イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピリミ
ジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (
ピリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (
ピリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒド
ロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((1 - メチル - 2 - オキソ - 1 ,
2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロ
イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ -
2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボ
キサミド ;

N - ((R) - 1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) エチル) - 2 - メチル -
6 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 -
カルボキサミド ;

N - ((S) - 1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) エチル) - 2 - メチル -
6 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 -
カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (
(1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) メチル) ピリミジン
- 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (
(1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) メチル) ピリミジン
- 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロ
イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (キノリン - 4 - イルメチル) ピリミ
ジン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1
- メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソ
オキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((1 r , 4 S) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 -
ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) -
2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (
キノリン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (
キノリン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((1 r , 4 S) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 -
ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル)
- 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1 S , 4 S)
- 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロ

10

20

30

40

50

- イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 S , 4 R)
 - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロ
 イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - ((1 S , 4 r) - 4 - ((S) - 2 - ヒ
 ドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 -
 イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1 S , 4 S) -
 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイ
 ソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 10
 N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 S , 4 R) -
 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイ
 ソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1 S , 4 S) -
 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイ
 ソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 S , 4 R) -
 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイ
 ソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ 20
 ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - ((2 - オキソ
 - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 8 a - ヘキサヒドロキノリン - 7 - イル)メチル)ピリミジン
 - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
 ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル)メチル)ピリミジン
 - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 -
 (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 -
 イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミ 30
 ド ;
 N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 2 - オ
 キソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3
 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル
 - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾ
 ール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 (R) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル
 - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾ
 ール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 40
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (6 - メトキシピリダジン
 - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン
 - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1
 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダ
 ジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カ
 ルボキサミド ;
 (R) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1
 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダ
 ジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カ 50

ルボキサミド；

2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド；

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - (5 - (5 - クロロ - 1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (6 - メトキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - (5 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - ((S) - 5 - ((1 s , 4 R) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド；

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド；

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - (5 - ((1 S , 4 r) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

6 - (5 - (3 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 4 - オキソシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - 6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(R) - 6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(R) - 6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (1 - メトキシエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; または

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (イソプロピルアミノ) アリル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - (メチルスルホニルメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (メチルスルホンアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - (アセトアミドメチル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (6 - (メチルスルホニル) ピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(2 R , 5 S) - 5 - ((S) - 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - カルボン酸 ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - メチルウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 , 3 - ジメチルウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - ((2 - シアノアセトアミド) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - ((3 - メチルウレイド) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(2 S , 5 R) - 5 - ((S) - 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - カルボン酸 ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - ((3 , 3 - ジメチルウレイド) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - (メチルカルバモイル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (メチルカルバモイル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - カルバモイルシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) ウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - シアノアセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - カルバモイル - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (

10

20

30

40

50

(2 - ヒドロキシエチル)カルバモイル)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - (3 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 3 - メチルウレイド)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - (2 - (メチルアミノ)アセトアミド)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5S) - 5 - (メチルスルホニル)メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5S) - 5 - (メチルスルホニル)メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩;

6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (3 - メチルベンジル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (3 - メチルベンジル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3

10

20

30

40

50

- イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;
- 6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;
- 6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;
- 6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド; 10
- N - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル)メチル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;
- N - (3 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;
- N - (3 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド; 20
- 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((2 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;
- 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((2 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;
- 6 - ((S) - 5 - ((1r, 4S) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド; 30
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (メトキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (メトキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド; 40
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1S, 4S) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1S, 4R) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - ((1S, 4r) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサ 50

- ゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) メチル) -
 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン
 - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン
 - 4 - カルボキサミド ;
 N - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) メチル) -
 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン
 - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン
 - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - ((1 S , 4 r) - 4 - ((S) - 2 - ヒ
 ドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 -
 イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1 S , 4 S) -
 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイ
 ソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 S , 4 R) -
 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイ
 ソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1 S , 4 S) -
 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイ
 ソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 S , 4 R) -
 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイ
 ソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
 ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル)
) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ
 ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル)
) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル
 - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾ
 ール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((S) - 5 - ((1 r , 4 S) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 -
 ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) -
 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル
 - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾ
 ール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 (R) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル
 - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾ
 ール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (6 - メトキシピリダジン
 - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン
 - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1
 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダ
 ジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カ

10

20

30

40

50

ルボキサミド；

2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド；

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (メトキシ (メチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - (5 - (5 - クロロ - 1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - ((S) - 5 - ((1 s , 4 R) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド；

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - (5 - ((1 S , 4 r) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - (5 - (3 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 4 - オキソシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

(S) - 6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

(R) - 6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド；

6 - (5 - (1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド；

である請求項 8 に記載の化合物またはその医薬として許容される塩。

【請求項 10】

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソ

10

20

30

40

50

オキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミドである化合物または、その医薬として許容される塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、または医薬として許容されるその塩ならびに医薬として許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の医薬組成物、包装および使用説明書を含むキット。

【請求項 1 3】

骨関節炎、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、退行性関節疾患、全身性エリテマトーデス、外傷性関節損傷および心臓血管疾患からなる群から選択される、MMP - 1 3 酵素が介在する疾患もしくは状態を治療するための請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

外傷性関節損傷が前十字靭帯断裂または半月板断裂である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

心臓血管疾患が、急性心筋梗塞、急性冠症候群、慢性心不全、心筋梗塞またはアテローム性動脈硬化症である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

先行出願の相互参照

本願は、2011年4月30日出願のインド暫定特許出願番号1272/DEL/2011に対する優先権を主張するものであり、当該出願の内容は本明細書に含まれる。

【背景技術】

【0002】

マトリクス・メタロプロテイナーゼ (MMP) は、胚発育、繁殖および組織改造などの正常な生理プロセスならびに関節リウマチ (RA)、骨関節炎 (OA)、骨粗鬆症、アテローム性動脈硬化症および腫瘍転移などの病的状態における結合組織の分解に介在することが報告されている構造的に関連する亜鉛含有酵素のファミリーである。MMPファミリーは、コラゲナーゼ類 (MMP - 1、MMP - 8、MMP - 13)、ゼラチナーゼ類 (MMP - 2、MMP - 9)、ストロメライシン類 (MMP - 3、MMP - 10、MMP - 11)、マトリリシン類 (MMP - 7、MMP - 26)、膜型 (MMP - 14、MMP - 15、MMP - 16、MMP - 17、MMP - 24、MMP - 25)、ならびにメタロエラスターゼ類 (MMP - 12、MMP - 19、MMP - 20、MMP - 22、MMP - 23) (Nat Rev Drug Discov., 2007, 6, 480-98) などのヒトにおける20種類を超える構成員からなるものである。

30

【0003】

OA病理に関してMMPファミリーの最も重要な構成員は、II型コラーゲン分解を起こすコラゲナーゼ類 (MMP - 1、- 8および- 13) である (Nat Rev Drug Discov 2007, 6, 480-98; Semin Cell Dev Biol, 2008, 19, 61-8)。最近、MMP - 13がOAにおけるII型コラーゲンの分解を起こす主要なコラゲナーゼであることを示唆する証拠が増えている。MMP - 13は正常な成人組織では認められないが、OA患者の関節軟骨で特異的に発現される (J Rheumatol., 1996, 23, 590-5; J Clin Invest 1996, 97, 2011-9; J Clin Invest., 1996, 97, 761-8; J Clin Invest., 1997, 99, 1534-45)。ヒトOA軟骨の分析で、MMP - 13およびMMP - 特異的コラーゲン開裂産物の存在と疾患重度との間の相関が示されている (Arthritis Rheum., 1983, 26, 63-8; J Rheumatol., 20

40

50

05, 32, 876-86)。イン・ビトロデータで、MMP-13 選択的阻害薬がヒトおよびウシ軟骨外植片培養物におけるサイトカイン誘発コラーゲン喪失を防ぐことが示されている (Arthritis Rheum. 2009, 60, 2008-18; J Biol Chem 2007 282, 27781-91)。

【0004】

OAの前臨床モデルで、軟骨、滑液および尿におけるMMP-13 発現およびMMP-13 誘発コラーゲン開裂産物が上昇しており、それが疾患進行と関連していることが明らかになっている (Osteoarthritis Cartilage 2005 13, 139-45; Arthritis Rheum., 1998 41, 877-90)。軟骨特異的プロモーターを介して活性ヒトMMP-13を発現するトランスジェニックマウスは、ヒトOAで認められるものと類似のマウス関節の関節軟骨における病的変化を示す (J Clin Invest., 2001 107, 35-44; Arthritis Rheum., 2003 48, 1077)。対照的に、MMP-13 欠乏マウスは、内側半月の不安定化後に野生型と比較して、軟骨分解の有意な低下を示す (Arthritis Rheum., 2009 60, 3723-33)。最後に、経口活性なMMP-13 選択的阻害薬は、ラット内側半月裂傷 (MMT)、OAのウサギおよびイヌの前十字靭帯/内側半月板切除術モデルにおいて軟骨保護的であった (Arthritis Rheum., 2009 60, 2008-18; J Biol Chem., 2007 282, 27781-91, Arthritis Rheum., 2010 62, 3006-15)。総合するとこれらデータは、MMP-13 が前臨床モデルにおけるOAの発症および進行において重要な役割を果たすこと、そしてMMP-13の選択的阻害が軟骨の崩壊を停止させることで関節破壊を防止することができることを示している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Nat Rev Drug Discov., 2007, 6, 480-98.

【非特許文献2】Semin Cell Dev Biol, 2008, 19, 61-8.

【非特許文献3】J Rheumatol., 1996, 23, 590-5.

【非特許文献4】J Clin Invest 1996, 97, 2011-9.

【非特許文献5】J Clin Invest., 1996, 97, 761-8.

【非特許文献6】J Clin Invest., 1997, 99, 1534-45.

【非特許文献7】Arthritis Rheum., 1983, 26, 63-8.

【非特許文献8】J Rheumatol., 2005, 32, 876-86.

【非特許文献9】Arthritis Rheum. 2009, 60, 2008-18.

【非特許文献10】J Biol Chem 2007 282, 27781-91.

【非特許文献11】Osteoarthritis Cartilage 2005 13, 139-45.

【非特許文献12】Arthritis Rheum., 1998 41, 877-90.

【非特許文献13】J Clin Invest., 2001 107, 35-44.

【非特許文献14】Arthritis Rheum., 2003 48, 1077.

【非特許文献15】Arthritis Rheum., 2009 60, 3723

10

20

30

40

50

- 33 .

【非特許文献16】 *Arthritis Rheum.* , 2009 60 , 2008 - 18 .

【非特許文献17】 *J Biol Chem.* , 2007 282 , 27781 - 91 .

【非特許文献18】 *Arthritis Rheum.* , 2010 62 , 3006 - 15 .

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

MMPにおける触媒亜鉛領域は、阻害薬設計における主要な焦点であった。亜鉛キレート形成基の導入による基質の修飾によって、ペプチドヒドロキサム酸化合物およびチオール含有ペプチドなどの強力な阻害薬が得られている (*Drug Discov Today* , 2007 12 , 640 - 6)。最近の10から15年で、多くの非選択的MMP阻害薬が、癌、関節リウマチおよびOAなどの疾患の治療においてII相臨床試験に進んだ。しかしながら、A)非常に変動性の大きい薬物動態および多くの場合低い経口生物学的利用能、B)これら非選択的阻害薬がいずれも全てのマトリクス・メタロプロテナーゼに共通である亜鉛結合部位を標的としているなどの多くの重大な問題のため、これら阻害薬のうち、後期試験に進んだものはない。非選択的MMP阻害薬の臨床的有用性は、ヒトにおける用量依存的筋骨格効果によって制限されてきた[「筋骨格症候群」(MSS)と称される腕および肩における関節の硬さ、炎症、疼痛] (*Arthritis Res Ther.* , 2007 9 , R109)。MSSにおいては特異的MMPは示唆されておらず、複数のMMPの非選択的阻害がこの毒性の主たる原因であると考えられている。MSSでは特異的MMPは示唆されていないが、MMP-13がMSSの発症において主要な役割を果たさないことを示すかなりの証拠がある。MMP13のミスセンス突然変異を有するヒトからの臨床データは、椎骨および長骨の成長およびモデリングにおける欠陥を特徴とし、MSSの徴候を示していない (*J Clin Invest.* , 2005 115 , 2832 - 42)。MMP-13欠損マウスからの前臨床データも成長欠陥を示しているが、線維形成異常症(MSS)の組織学的徴候は示していない (*Development* , 2004 131 , 5883 - 95)。最後に、線維形成異常症(MSS)試験の2週間ラットモデルは、高度に選択的なMMP-13阻害薬を投与した動物がpan-MMP阻害薬を投与した動物と比較して線維形成異常症の組織学的徴候を発症しないことを示している (*Arthritis Rheum.* , 2009 60 , 2008 - 18) ; (*J Biol Chem* 2007 282 , 27781 - 91)。

【0007】

従って、現在もなお、許容できる治療濃度域を有することで疾患治療において臨床的に魅力的である新規な選択的MMP-13阻害薬を見いだすことが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

1実施形態において本発明は、下記式(I)の化合物、その生理活性な代謝物、プロドラッグ、異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物および医薬として許容される塩を提供する。

【0009】

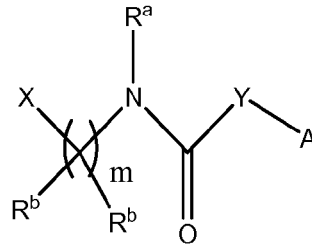
10

20

30

40

【化1】



式 (I)

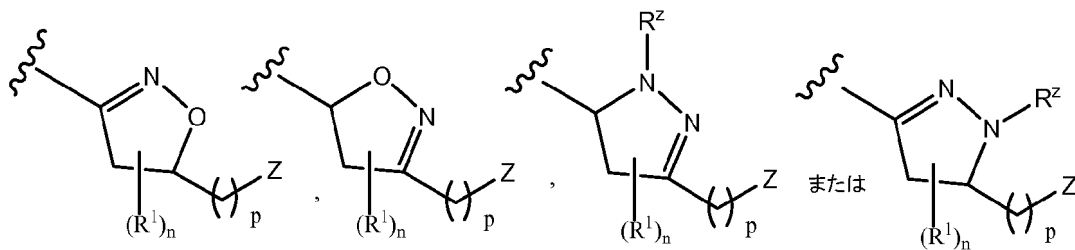
10

式中、

Aは、

【0010】

【化2】



20

であり；

Xは、1以上の縮合環系を有する芳香族、部分芳香族または非芳香族である置換されていても良い環系であり；

Yは、置換されていても良いヘテロアリアルであり；

Zは、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-NR^cR^d$ 、置換されていても良い($C_1 - C_6$)アルキル、置換されていても良い($C_3 - C_6$)シクロアルキル、置換されていても良いアリアル、置換されていても良いヘテロアリアルまたは置換されていても良い複素環であり；

R^a は独立に、H、置換されていても良い($C_1 - C_3$)アルキルまたは置換されていても良い($C_3 - C_6$)シクロアルキルであり；

30

R^b は独立に、H、 CF_3 、置換されていても良い($C_1 - C_3$)アルキルまたは置換されていても良い($C_3 - C_6$)シクロアルキルであり；

R^c はHであり、 R^d はHもしくは置換されていても良い($C_1 - C_6$)アルキルであり；または

R^c および R^d が、それらが結合している窒素原子とともに、5員もしくは6員の飽和もしくは不飽和の芳香族もしくは非芳香族複素環系を形成しており；

R^1 は独立に、H、 OR^a 、Br、Cl、F、置換されていても良い($C_1 - C_3$)アルキルまたは置換されていても良い($C_3 - C_6$)シクロアルキルであり；

R^2 は、H、置換されていても良い($C_1 - C_3$)アルキルまたは置換されていても良い($C_3 - C_6$)シクロアルキルであり；

40

mは0、1または2であり；

nは0、1、2または3であり；

pは0、1、2または3であり；

ただし、Yがピリジニルである場合、それは置換されていても良いフェニルによって置換されていない。

【0011】

別の実施形態において本発明は、

Xが、置換されていても良いナフチル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いアザインドリル、置換されていても良いベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン

50

イル、置換されていても良いベンゾ(b)チエニル、置換されていても良いベンズイミダゾリル、置換されていても良いベンゾ[1,3]ジオキサゾリル、置換されていても良いベンゾフラニル、置換されていても良いベンゾオキサゾリル、置換されていても良いベンゾチアゾリル、置換されていても良いベンゾチアジアゾリル、置換されていても良いベンゾオキサジアゾリル、置換されていても良い2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、置換されていても良い2,3-ジヒドロベンゾフラニル、置換されていても良いフラニル、置換されていても良いイミダゾリル、置換されていても良いイミダゾピリジニル、置換されていても良いインドリル、置換されていても良いインダゾリル、置換されていても良いイソオキサゾリル、置換されていても良いイソチアゾリル、置換されていても良いオキサジアゾリル、置換されていても良いオキサゾリル、置換されていても良いプリニル、置換されていても良いピラニル、置換されていても良いピラジノニル、置換されていても良いピラジニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピリダジニル、置換されていても良いピリダジノニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリドニル、置換されていても良いピリミジノニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いピロリル、置換されていても良いピロロ[2,3-d]ピリミジニル、置換されていても良いピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、置換されていても良い1H-キノキサリン-2-オンイル、置換されていても良いキノリニル、置換されていても良いキナゾリニル、置換されていても良いトリアゾリル、置換されていても良いチアゾリル、置換されていても良いテトラゾリル、置換されていても良いチアジアゾリル、または置換されていても良いチエニルである前出の実施形態による化合物を提供する。

10

20

【0012】

別の実施形態において本発明は、Yが置換されていても良いフラニル、置換されていても良いイミダゾリル、置換されていても良いイソオキサゾリル、置換されていても良いイソチアゾリル、置換されていても良いオキサゾリル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピリダジニル、置換されていても良いピリダジノニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いピロリル、置換されていても良いチエニル、置換されていても良いトリアジニル、または置換されていても良い1,2,4-トリアゾリルである前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

30

【0013】

別の実施形態において本発明は、Zが-C(O)NH₂、-C(O)-置換されていても良いホルホルニル、-C(O)-置換されていても良いピロリジニル、-C(O)-N(H)CH₂CH₂OH、置換されていても良い(C₃-C₆)シクロアルキル、置換されていても良いアザインドリル、置換されていても良いアゼピニル、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良いベンゾ(b)チエニル、置換されていても良いベンズイミダゾリル、置換されていても良いベンゾフラニル、置換されていても良いベンゾオキサゾリル、置換されていても良いベンゾチアゾリル、置換されていても良いベンゾチアジアゾリル、置換されていても良いベンゾオキサジアゾリル、置換されていても良い1,4-ジオキサニル、置換されていても良いフラニル、置換されていても良いイミダゾリル、置換されていても良いイミダゾピリジニル、置換されていても良いインドリニル、置換されていても良いインドリル、置換されていても良いインダゾリル、置換されていても良いイソインドリニル、置換されていても良いイソオキサゾリル、置換されていても良いイソチアゾリル、置換されていても良いホルホルニル、置換されていても良いナフチル、置換されていても良いオキサジアゾリル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いオキサゾリル、置換されていても良いペラジニル、置換されていても良いペリジニル、置換されていても良いプリニル、置換されていても良いピラニル、置換されていても良いピラジニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、置換されていても良いN-メチルピラゾニル、置換されていても良いピリダジニル、置換されていても良いピラジノニル、置換されていても良いピ

40

50

リダジノニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリドニル、置換されていても良いピリミジノニル、置換されていても良いN - メチルピリダゾニル、置換されていても良いN - (C₁ - C₆) アルキルピリドニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いN - (C₁ - C₆) アルキルピリミドニル、置換されていても良いピロリジニル、置換されていても良いピロリル、置換されていても良いピロロ [2 , 3 - d] ピリミジニル、置換されていても良いピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジニル、置換されていても良いキノリニル、置換されていても良いキナゾリニル、置換されていても良いキヌクルジニル、置換されていても良いテトラヒドロフラニル、置換されていても良いテトラヒドロインドリル、置換されていても良いテトラヒドロピラニル、置換されていても良いチオモルホリニル、置換されていても良いトリアゾリル、置換されていても良いチアゾリル、置換されていても良いテトラゾリル、置換されていても良いチアジアゾリル、または置換されていても良いチエニル、置換されていても良いチオモルホリニル、または置換されていても良いトロパニルである前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【 0 0 1 4 】

別の実施形態において本発明は、

X が、置換されていても良いナフチル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いアザインドリル、置換されていても良いベンゾ [1 , 4] オキサジン - 3 - オンイル、置換されていても良いベンゾ (b) チエニル、置換されていても良いベンズイミダゾリル、置換されていても良いベンゾ [1 , 3] ジオキソリル、置換されていても良いベンゾフラニル、置換されていても良いベンゾオキサゾリル、置換されていても良いベンゾチアゾリル、置換されていても良いベンゾチアジアゾリル、置換されていても良いベンゾオキサジアゾリル、置換されていても良い 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [1 , 4] ジオキシニル、置換されていても良い 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル、置換されていても良いフラニル、置換されていても良いイミダゾリル、置換されていても良いイミダゾピリジニル、置換されていても良いインドリル、置換されていても良いインダゾリル、置換されていても良いイソオキサゾリル、置換されていても良いイソチアゾリル、置換されていても良いオキサジアゾリル、置換されていても良いオキサゾリル、置換されていても良いプリニル、置換されていても良いピラニル、置換されていても良いピラジノニル、置換されていても良いピラジニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピリダジニル、置換されていても良いピリダジノニル、置換されていても良いピリダジノニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリドニル、置換されていても良いピリミジノニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いピロリル、置換されていても良いピロロ [2 , 3 - d] ピリミジニル、置換されていても良いピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジニル、置換されていても良い 1 H - キノキサリン - 2 - オンイル、置換されていても良いキノリニル、置換されていても良いキナゾリニル、置換されていても良いトリアゾリル、置換されていても良いチアゾリル、置換されていても良いテトラゾリル、置換されていても良いチアジアゾリル、または置換されていても良いチエニルであり；

Y が、置換されていても良いフラニル、置換されていても良いイミダゾリル、置換されていても良いイソオキサゾリル、置換されていても良いイソチアゾリル、置換されていても良いオキサゾリル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピリダジノニル、置換されていても良いピリダジニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いピロリル、置換されていても良いチエニル、置換されていても良いトリアジニル、または置換されていても良い 1 , 2 , 4 - トリアゾリルであり；

Z が、 - C (O) N H₂、 - C (O) - 置換されていても良いモルホリニル、 - C (O) - 置換されていても良いピロリジニル、 - C (O) - N (H) C H₂ C H₂ O H、置換されていても良い (C₃ - C₆) シクロアルキル、置換されていても良いアザインドリル、置換されていても良いアゼピニル、置換されていても良いアゼチジニル、置換されてい

10

20

30

40

50

ても良いベンゾ(b)チエニル、置換されていても良いベンズイミダゾリル、置換されていても良いベンゾフラニル、置換されていても良いベンゾオキサゾリル、置換されていても良いベンゾチアゾリル、置換されていても良いベンゾチアジアゾリル、置換されていても良いベンゾオキサジアゾリル、置換されていても良い1,4-ジオキサニル、置換されていても良いフラニル、置換されていても良いイミダゾリル、置換されていても良いイミダゾピリジニル、置換されていても良いインドリニル、置換されていても良いインドリル、置換されていても良いインダゾリル、置換されていても良いイソインドリニル、置換されていても良いイソオキサゾリル、置換されていても良いイソチアゾリル、置換されていても良いモルホリニル、置換されていても良いナフチル、置換されていても良いオキサジアゾリル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いオキサゾリル、置換されていても良いペラジニル、置換されていても良いペリジニル、置換されていても良いプリニル、置換されていても良いピラニル、置換されていても良いピラジニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、置換されていても良いN-メチルピラゾニル、置換されていても良いピリダジニル、置換されていても良いピラジノニル、置換されていても良いピリダジノニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリドニル、置換されていても良いピリミジノニル、置換されていても良いN-メチルピリダゾニル、置換されていても良いN-(C₁-C₆)アルキルピリドニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いN-(C₁-C₆)アルキルピリミドニル、置換されていても良いピロリジニル、置換されていても良いピロリル、置換されていても良いピロロ[2,3-d]ピリミジニル、置換されていても良いピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、置換されていても良いキノリニル、置換されていても良いキナゾリニル、置換されていても良いキヌクルジニル、置換されていても良いテトラヒドロフラニル、置換されていても良いテトラヒドロインドリル、置換されていても良いテトラヒドロピラニル、置換されていても良いチオモルホリニル、置換されていても良いトリアゾリル、置換されていても良いチアゾリル、置換されていても良いテトラゾリル、置換されていても良いチアジアゾリル、または置換されていても良いチエニル、置換されていても良いチオモルホリニル、または置換されていても良いトロパニルである前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0015】

別の実施形態において本発明は、Xが、置換されていても良いナフチル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンイル、置換されていても良いベンゾオキサゾリル、置換されていても良い2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、置換されていても良い2,3-ジヒドロベンゾフラニル、置換されていても良いフラニル、置換されていても良いイミダゾリル、置換されていても良いイソオキサゾリル、置換されていても良いイソチアゾリル、置換されていても良いオキサジアゾリル、置換されていても良いオキサゾリル、置換されていても良いピラジニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピラジノニル、置換されていても良いピリダジノニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリドニル、置換されていても良いピリミジノニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いピロリル、置換されていても良いトリアゾリル、置換されていても良いチアゾリル、置換されていても良いテトラゾリル、または置換されていても良いチエニルである前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0016】

別の実施形態において本発明は、Zが、置換されていても良い(C₃-C₆)シクロアルキル、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良い1,4-ジオキサニル、置換されていても良いイミダゾリル、置換されていても良いイソチアゾリル、置換されていても良いモルホリニル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いペラジニル、置換されていても良いペリジニル、置換されていても良いプリニル、置換されていても良いピラニル、置換されていても良いピラジニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、置換されていても

10

20

30

40

50

良いピリダジニル、置換されていても良いピリダジノニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリドニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いピロリジニル、置換されていても良いピロリル、置換されていても良いテトラヒドロピラニル、置換されていても良いトリアゾリル、置換されていても良いチアゾリル、置換されていても良いテトラゾリル、置換されていても良いチアジアゾリル、置換されていても良いチエニル、または置換されていても良いチオモルホリニルである前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0017】

別の実施形態において本発明は、Xが、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンイル、置換されていても良いベンゾオキサゾリル、置換されていても良い2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、置換されていても良い2,3-ジヒドロベンゾフラニル、置換されていても良いピラジノニル、置換されていても良いピリダジノニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリドニル、置換されていても良いピリミジノニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いピロリル、または置換されていても良いチエニルである前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

10

【0018】

別の実施形態において本発明は、Zが、置換されていても良い(C₃-C₆)シクロアルキル、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良い1,4-ジオキサニル、置換されていても良いモルホリニル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピペラジニル、置換されていても良いピペリジニル、置換されていても良いピラジニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピリダジニル、置換されていても良いピリダジノニル置換されていても良いピリドニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いピロリジニル、置換されていても良いテトラヒドロピラニル、置換されていても良いトリアゾリル、置換されていても良いテトラゾリル、置換されていても良いチアジアゾリル、置換されていても良いチエニル、または置換されていても良いチオモルホリニルである前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

20

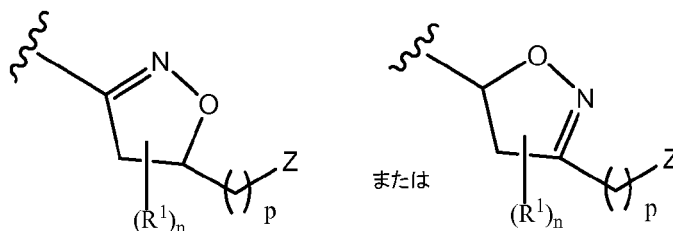
【0019】

別の実施形態において本発明は、Aが

30

【0020】

【化3】



である前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

40

【0021】

別の実施形態において本発明は、mが1、2または3である前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0022】

別の実施形態において本発明は、nが0または1である前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0023】

別の実施形態において本発明は、pが0である前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0024】

50

別の実施形態において本発明は、Xが、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンイル、置換されていても良いベンゾオキサゾリル、置換されていても良い2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、置換されていても良い2,3-ジヒドロベンゾフラニル、置換されていても良いピラジノニル、置換されていても良いピリダジノニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリドニル、または置換されていても良いピリミジノニルである前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0025】

別の実施形態において本発明は、XがBr、Cl、F、CF₃、CN、COR^b、COOH、OCF₃、OH、-N(R^c)(R^d)、-NO₂、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキル、置換されていても良い(C₁-C₆)アルコキシ、-S(O)R^d、または-S(O)₂(R^d)からなる群から独立に選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

10

R^cが独立にH、置換されていても良い(C₁-C₃)アルキルまたは置換されていても良い(C₃-C₆)シクロアルキルであり；

R^dが、H、-C(O)R^b、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキル、置換されていても良い(C₃-C₆)シクロアルキル、置換されていても良いアゼチジニル、または置換されていても良いピロリジニルである前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0026】

20

別の実施形態において本発明は、Yが置換されていても良いイミダゾリル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピリダジニル、置換されていても良いピリダジノニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリドニル、置換されていても良いピリミジニルまたは置換されていても良いトリアジニルである前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0027】

別の実施形態において本発明は、Zが、置換されていても良い(C₃-C₆)シクロアルキル、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良い1,4-ジオキサニル、置換されていても良いモルホリニル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピペリジニル、置換されていても良いピラジノニル、置換されていても良いピラジニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピリダジニル、置換されていても良いピリダジノニル置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリドニル、置換されていても良いピリミジノニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いテトラヒドロピラニル、置換されていても良いテトラゾリル、置換されていても良いチアアジアゾリル、置換されていても良いチエニル、または置換されていても良いチオモルホリニルである前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

30

【0028】

別の実施形態において本発明は、Zが、Br、Cl、F、CF₃、CN、-COR^f、-C(O)CH₂N(R^c)(R^e)、-CON(R^c)(R^e)、COOR^e、-N(R^c)(R^e)、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^c)C(O)R^e、-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)、-N(R^c)S(O)₂R^e、-N(R^c)S(O)₂N(R^c)(R^e)、-NO₂、オキソ、-OH、-S(O)R^e、-S(O)₂(R^e)、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキル、置換されていても良い(C₁-C₆)アルコキシ、置換されていても良い(C₃-C₆)シクロアルキル、-(C(R^b)₂)_rR^fから独立に選択される1以上の置換基によって置換されていても良く；

40

R^bが独立にH、CF₃、置換されていても良い(C₁-C₃)アルキルまたは置換されていても良い(C₃-C₆)シクロアルキルであり；または

(R^b)₂がそれが結合している炭素原子とともに、3から6員のシクロアルキルを形成することができ、

R^eが、H、-C(O)R^c、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキル、置換さ

50

れていても良い ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、置換されていても良いヘテロアリールまたは置換されていても良い複素環であり；または

R^c および R^e がそれらが結合している原子とともに、置換されていても良い複素環を形成することができ；

R^f が、H、Br、Cl、F、 CF_3 、CN、 OCF_3 、 $-COR^e$ 、 $-C(O)CH_2N(R^c)(R^e)$ 、 $-CON(R^c)(R^e)$ 、 $COOR^e$ 、 $-N(R^c)(R^e)$ 、 $-N(R^c)C(O)R^e$ 、 $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$ 、 $-N(R^c)S(O)_2R^e$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されていても良い ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、 OR^c 、 $-S(R^c)$ 、 $-S(R^c)$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2(R^c)$ 、 $-S(O)_2(R^e)$ 、 $-S(O)_2N(R^c)(R^e)$ 、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良い1,4-ジオキサニル、置換されていても良いイミダゾリル、置換されていても良いイソキサゾリル、置換されていても良いモルホリニル、置換されていても良いオキサゾリル、置換されていても良いオキサジアゾリル、置換されていても良いピペラジニル、置換されていても良いピペリジニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いテトラゾリル、置換されていても良いチエニル、置換されていても良いチオモルホリニルまたは置換されていても良いトリアゾリルであり；

r が 0、1 または 2 であり；

ただし、 R^f が OCF_3 、 OR^c 、 $-S(R^c)$ 、 $-S(R^c)$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2(R^c)$ 、 $-S(O)_2(R^e)$ または $-S(O)_2N(R^c)(R^e)$ である場合は r は 0 以外である、前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0029】

別の実施形態において本発明は、Z が、Br、Cl、F、 CF_3 、CN、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-C(O)C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)C(H)(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CN$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2N(H)S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2N(H)C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2N(H)C(O)N(H)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(H)CH_3$ 、 $-C(O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)N(H)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(H)CH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)N(H) -$ イソキサゾリル、 $-C(O)N(H) -$ チアゾリル、 $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 、 $-C(O) -$ シクロプロピル、 $-C(O) -$ シクロブチル、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ 、 $-N(H)C(O)CH_2OH$ 、 $-N(H)C(O)CH_2CN$ 、 $-N(H)C(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $-N(H)C(O)C(H)(OH)CH_3$ 、 $-N(H)C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_2N(H)CH_3$ 、 $-N(H)C(O)(OH)CH_3$ 、 $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$ 、 $-N(H)C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-N(H)C(O)N(H)CH_3$ 、 $-N(H)C(O)N(H)CH_2CH_2OH$ 、 $-N(H)C(O)N(H)C(H)(CH_2OH)_2$ 、 $-N(H)C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 、 $-N(H)C(O)N(CH_3)CH_2C(H)(OH)CH_2OH$ 、 $-N(H)C(O)O(CH_3)_3$ 、 $-N(H)S(O)_2NH_2$ 、 $-N(H)S(O)_2CH_3$ 、 $-N(R^c)S(O)_2N(R^c)(R^e)$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2C(H)(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2$ シクロプロピル、 $-S(O)_2$ 置換されていても良いイミダゾリル、 $-S(O)_2$ 置換されていても良いイソキサゾリル、 $-CH_2C(O)N(H)CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2$

10

20

30

40

50

OH、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OS(O)_2$ - 置換されていても良いフェニル、 $-C(CH_3)OH$ 、 $-C(H)(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N(H)C(O)CH_3$ 、 $-CH_2N(H)C(O)C(H)(OH)CH_3$ 、 $-CH_2N(H)C(O)CH_2CN$ 、 $-CH_2N(H)C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_2N(H)C(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2N(H)C(O)N(H)CH_3$ 、 $-CH_2N(H)C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 、置換されていても良い($C_1 - C_6$)アルキル、置換されていても良い($C_1 - C_6$)アルコキシ、置換されていても良いモルホリニル、置換されていても良いピペリジニル、置換されていても良い($C_3 - C_6$)シクロアルキルおよび $-(C(R^b)_2)_r R^f$ から独立に選択される1以上の置換基によって置換されていても良く；

10

R^b が独立に、H、 CF_3 、置換されていても良い($C_1 - C_3$)アルキルまたは置換されていても良い($C_3 - C_6$)シクロアルキルであり；または

$(R^b)_2$ がそれが結合している炭素原子とともに、3から6員のシクロアルキルを形成することができる；

R^e が、H、 $-C(O)R^c$ 、置換されていても良い($C_1 - C_6$)アルキル、置換されていても良い($C_3 - C_6$)シクロアルキル、置換されていても良いヘテロアールまたは置換されていても良い複素環であり；または

R^c および R^e がそれらが結合している原子とともに、置換されていても良い複素環を形成することができる；

R^f が、H、Br、Cl、F、 CF_3 、CN、 OCF_3 、 $-COR^e$ 、 $-C(O)CH_2N(R^c)(R^e)$ 、 $-CON(R^c)(R^e)$ 、 $COOR^e$ 、 $-N(R^c)(R^e)$ 、 $-N(R^c)C(O)R^e$ 、 $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$ 、 $-N(R^c)S(O)_2R^e$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、置換されていても良い($C_1 - C_6$)アルキル、置換されていても良い($C_3 - C_6$)シクロアルキル、 OR^c 、 $-S(R^c)$ 、 $-S(R^c)$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2(R^c)$ 、 $-S(O)_2(R^e)$ 、 $-S(O)_2N(R^c)(R^e)$ 、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良い1,4-ジオキサニル、置換されていても良いイミダゾリル、置換されていても良いイソオキサゾリル、置換されていても良いモルホリニル、置換されていても良い1,2,4-オキサジアゾリル、置換されていても良いオキサゾリル、置換されていても良いオキサジアゾリル、置換されていても良いピペラジニル、置換されていても良いピペリジニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピリダジニル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いピロリジニル、置換されていても良いテトラゾリル、置換されていても良いチエニル、置換されていても良いチオモルホリニルまたは置換されていても良いトリアゾリルであり；

20

r が0、1または2であり；

ただし、 R^f が OCF_3 、 OR^c 、 $-S(R^c)$ 、 $-S(R^c)$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2(R^c)$ 、 $-S(O)_2(R^e)$ 、または $-S(O)_2N(R^c)(R^e)$ である場合は r は0以外である、前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

30

【0030】

40

別の実施形態において本発明は、Zが、Br、Cl、F、 CF_3 、 CH_3 、CN、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OC(O)CH_3$ 、 $-C(O)C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)C(H)(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CN$ 、 $-C(O)CH_2OH$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2N(H)S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_2N(H)C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2N(H)C(O)N(H)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(H)CH_3$ 、 $-C(O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)N(H)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(H)C$

50

H_2CH_2OH 、 $-C(O)N(H)-$ イソオキサゾリル、 $-C(O)N(H)$ チアゾリル、 $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)-$ シクロプロピル、 $-C(O)-$ シクロブチル、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OC(CH_3)_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_3$ 、 $-N(H)C(O)CH_2OH$ 、 $-N(H)C(O)CH_2CN$ 、 $-N(H)C(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $-N(H)C(O)C(H)(OH)CH_3$ 、 $-N(H)C(O)CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-N(H)C(O)CH_2N(H)CH_3$ 、 $-N(H)C(O)(OH)CH_3$ 、 $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^e)$ 、 $-N(H)C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-N(H)C(O)N(H)CH_3$ 、 $-N(H)C(O)N(H)CH_2CH_2OH$ 、 $-N(H)C(O)N(H)C(H)(CH_2OH)_2$ 、 $-N(H)C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 、 $-N(H)C(O)N(CH_3)CH_2C(H)(OH)CH_2OH$ 、 $-N(H)C(O)O(CH_3)_3$ 、 $-N(H)S(O)_2NH_2$ 、 $-N(H)S(O)_2CH_3$ 、 $-N(R^c)S(O)_2N(R^c)(R^e)$ 、 $-NO_2$ 、1, 2, 4-オキサジアゾリル、オキソ、 $-OH$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2C(H)(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2$ シクロプロピル、 $-S(O)_2$ -置換されていても良いイミダゾリル、 $-S(O)_2$ -置換されていても良いイソオキサゾリル、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(O)N(H)CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OS(O)_2$ -置換されていても良いフェニル、 $-C(CH_3)OH$ 、 $-C(H)(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N(H)C(O)CH_3$ 、 $-CH_2N(H)C(O)C(H)(OH)CH_3$ 、 $-CH_2N(H)C(O)CH_2CN$ 、 $-CH_2N(H)C(O)CH_2OH$ 、 $-CH_2N(H)C(O)C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2N(H)C(O)N(H)CH_3$ 、 $-CH_2N(H)C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2$ -モルホリニル、 $-CH_2$ -チオモルホリニル、置換されていても良いモルホリニル、置換されていても良いオキサジアゾリル、置換されていても良いオキサゾリル、置換されていても良いピペリジニルおよび置換されていても良い($C_3 - C_6$)シクロアルキルから独立に選択される1以上の置換基によって置換されていても良く；

R^e が、 H 、 $-C(O)R^c$ 、置換されていても良い($C_1 - C_6$)アルキル、置換されていても良い($C_3 - C_6$)シクロアルキル、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良いモルホリニル、置換されていても良いピペリジニル、または置換されていても良いピロリジニルである、前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0031】

別の実施形態において本発明は、 Y が、 CF_3 、 CN 、 $-COH$ 、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、ハロゲン、置換されていても良い($C_1 - C_6$)アルキル、置換されていても良い($C_1 - C_6$)アルコキシ、置換されていても良いアリール、置換されていても良いヘテロアリールおよび置換されていても良い複素環からなる群から独立に選択される1以上の置換基によって置換されていても良い前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0032】

別の実施形態において本発明は、

X が、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オンイル、置換されていても良いベンゾオキサゾリル、置換されていても良い2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル、置換されていても良い2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、置換されていても良いピラジノニル、置換されていても良いピリダジノニル、置換されていても良いピリダジニル、または置換されていても良いピリジニルであり；

Y が、置換されていても良いピリミジニルであり；

Z が、置換されていても良いシクロヘキシル、置換されていても良い1, 4-ジオキシニル、置換されていても良いピリドニル、または置換されていても良いピリジニルである

前記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0033】

別の実施形態において本発明は、化合物が、

6 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル)ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2S, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2S, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - (4 - カルバモイルフェニル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)ピリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - (2H - テトラゾール - 5 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩;

6 - (5 - (1 - (エチルカルバモイル)ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - (1 - (シクロプロパンカルボニル)ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - (1 - (2 - アセトアミドアセチル)ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - (1 - (2 - シアノアセチル)ピペリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メ

10

20

30

40

50

チルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルスルホニル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (イソオキサゾール - 3 - イルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (メチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (シアノメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(2 S , 5 R) - 5 - ((S) - 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - カルボン酸 ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (モルホリノメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - カルバモイル - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 5 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

6 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 5 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (4 - モルホリノフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - シクロヘキシル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - シクロヘキシル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (4 - カルバモイルフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - シクロヘキシル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 4 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - シアノ - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (4 - (チオ
 モルホリノメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミ
 ジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - シアノ - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フル
 オロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (3 - カルバモイルフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 -
 イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カ
 ルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (3 - (モル
 ホリノメチル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン
 - 4 - カルボキサミド ;

10

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (3 - (メチ
 ルカルバモイル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジ
 ン - 4 - カルボキサミド ;

4 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチル
 ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) 安息香酸メチ
 ル ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (4 - (メチ
 ルカルバモイル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジ
 ン - 4 - カルボキサミド ;

20

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (チオフェ
 ン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボ
 キキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン -
 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキ
 サミド ;

ピリミジン - 4 - カルボン酸 6 - { 5 - [4 - (1 , 1 , 1 , - ジオキソ - チオモルホ
 リン - 4 - イルメチル) フェニル] - 4 , 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル }
 - 2 - メチル ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 S , 5 S)
 - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソ
 オキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

30

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 S , 5 S)
 - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソ
 オキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 S , 5 S)
 - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - イ
 ソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - シアノアセトアミド) シクロヘキシル) - 4
 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベン
 ジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

40

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4
 r) - 4 - (スルファモイルアミノ) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサ
 ザール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン -
 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボ
 キキサミド ;

6 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキ
 サゾール - 5 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カ
 ルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

50

- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (3 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (3 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 10
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - ((1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 20
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 30
- 6 - (5 - (2 - カルバモイルピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 40
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - (メチルスルホンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリミジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (テトラヒド 50

ロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (メチルスルホンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピラジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (シクロプロピルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (エチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (プロ

10

20

30

40

50

ピルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

20

6 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

30

6 - (5 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (ジメチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (エチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

40

6 - (5 - (1 - (2 - アセトアミドアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (イソプロピルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (2 - シアノアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メ

50

チルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - メトキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (シクロブタンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルスルホンアミド) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (5 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (5 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (3 - メチルウレイド) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (5 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - ((2 - ヒドロキシエチル) (メチル) カルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (イソプロピルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (1 , 2 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (5 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル

10

20

30

40

50

- 6 - オキサゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (5 - アセチルピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
- 4 - メチルベンゼンスルホン酸 ((2 S , 5 R) - 5 - (3 - (6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル ; 10
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 20
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 30
- 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 4 - メチルベンゼンスルホン酸 ((2 S , 5 R) - 5 - ((S) - 3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル ; 40
- 4 - (3 - (2 - (3 - メトキシベンジルカルバモイル) ピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) 安息香酸メチル ;
- N - (3 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピコリンアミド ;
- 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - メトキシベンジル) ピコリンアミド ;
- 4 - (3 - (2 - (3 - メトキシベンジルカルバモイル) ピリジン - 4 - イル) - 4 , 50

- 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル)安息香酸 ;
 4 - (5 - (4 - ((ジメチルアミノ)メチル)フェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル)ピコリンアミド ;
 4 - (3 - (2 - (4 - メトキシベンジルカルバモイル)ピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル)安息香酸 ;
 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル)ピコリンアミド ;
 N - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - (ピラジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピコリンアミド ;
 N - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピコリンアミド ;
 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((R) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((S) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((R) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((S) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (メチルスルホンアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - (メチルスルホニルメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル)ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (アセトアミドメチル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - (アセトアミドメチル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (5 - (オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (6 - (メチルスルホニル) ピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (6 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (6 - アセチルピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) ピリダジン - 3 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - ((2 - ヒドロキシアセトアミド) メチル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - ((2 - ヒドロキシアセトアミド) メチル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (3 - カルバモイル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - ((2 - シアノアセトアミド) メチル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - N - メチルピリダジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (6 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - ((2 - ヒドロキシアセトアミド) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (6 - (オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) ウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 3 - メチルウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (5 - (メチルスルホニル) ピラジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (6 - シアノピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

20

6 - (5 - (1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

30

N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(2 R , 5 S) - 5 - ((S) - 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - カルボン酸 ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - メチルウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

40

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 , 3 - ジメチルウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

50

- ル - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - ((2 - シアノアセトアミド) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミド) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - ((3 - メチルウレイド) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - ((3 , 3 - ジメチルウレイド) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (プロモメチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキサミド ;
- 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボン酸メチル ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - (メチルカルバモイル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (メチルカルバモイル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
- 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - カルバモイルシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メ

チルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

6 - (5 - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

6 - (5 - (6 - (ジメチルアミノ) ピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) ウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - ((2 - ヒドロキシエチル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 3 - メチルウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - (メチルアミノ) アセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) -

10

20

30

40

50

4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
 6 - ((S) - 5 - ((2 R, 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (3 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - ((R) - 5 - ((2 R, 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (3 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
 N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - (5 - ((1 r, 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - (5 - ((1 r, 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 6 - (5 - ((1 r, 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) メチル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R, 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R, 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R, 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール -

10

20

30

40

50

- 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (
(2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキ
キサミド ;
- 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (
(2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキ
キサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) 10
- 5 - (メトキシメチル) - 1, 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソ
オキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R)
- 5 - (メトキシメチル) - 1, 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソ
オキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R)
- 5 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) メチル) - 1, 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4
- カルボキサミド ;
- 6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロ 20
イソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチルピリ
ミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - ((1S, 4r) - 4 - ((
S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサ
ゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ - 6 - イル) メチル) -
6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン
- 4 - カルボキサミド ;
- N - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ - 6 - イル) メチル) - 30
6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン
- 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル -
6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾ
ール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (
(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル
) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 ; 40
- 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサ
ン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (
(3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル
) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル
- 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサ
ゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル
) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキ
シベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; 50

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

tert - ブチル ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) シクロヘキシル) カーバメート ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - イソプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

20

6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - ((R) - 1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

30

N - ((S) - 1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

40

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (キノリン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル

50

- 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((S) - 5 - ((1 r , 4 S) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (キノリン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (キノリン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミド) メチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;
- 6 - ((S) - 5 - ((1 r , 4 S) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1 S , 4 S) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 S , 4 R) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - ((1 S , 4 r) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1 S , 4 S) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 S , 4 R) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1 S , 4 S) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 S , 4 R) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - ((2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 8 a - ヘキサヒドロキノリン - 7 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;
- 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサ

ン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル)メチル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

(S) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(R) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

20

(S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(R) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

30

2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル)メチル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (メトキシ(メチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (5 - クロロ - 1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

40

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (6 - メトキシ - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキ

50

シベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((1 s , 4 R) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 S , 4 r) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (3 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 4 - オキソシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - 6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(R) - 6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(R) - 6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (5 -

10

20

30

40

50

フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (1 - メトキシエチル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; または

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (イソプロピルアミノ) アリル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミドである化合物を提供する。

【 0 0 3 4 】

2 4 . 前記化合物が、

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 S , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - (メチルスルホニルメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (メチルスルホンアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - (アセトアミドメチル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (6 - (メチルスルホニル) ピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

(S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

(2R, 5S) - 5 - ((S) - 3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - カルボン酸;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((1r, 4r) - 4 - (3 - メチルウレイド) シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - (3, 3 - ジメチルウレイド) シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - ((2 - シアノアセトアミド) メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - ((3 - メチルウレイド) メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド;

(2S, 5R) - 5 - ((S) - 3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - カルボン酸;

6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - ((3, 3 - ジメチルウレイド) メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) -

10

20

30

40

50

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - (メチルカルバモイル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (メチルカルバモイル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - カルバモイルシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) ウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - シアノアセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - カルバモイル - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - ((2 - ヒドロキシエチル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (3 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 3 - メチルウレイド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - (メチルアミノ) アセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 S) - 5 - ((メチルスルホニル) メチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (3 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - (3 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - (6 - シアノピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) メチル) - 6 - ((S) - 5 - (

10

20

30

40

50

(2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((2 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((2 - メチルベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)メチル)ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((1r, 4S) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (メトキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (メトキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1S, 4S) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1S, 4R) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - ((1S, 4r) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 6 - イル)メチル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン - 6 - イル)メチル) - 6 - ((R) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - (4 - フルオロベンジル) - 6 - (5 - ((1 S , 4 r) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1 S , 4 S) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 S , 4 R) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1 S , 4 S) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((1 S , 4 R) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサソ - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 ;

(S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((1 r , 4 S) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(R) - N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (メトキシ (

10

20

30

40

50

メチル)アミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (5 - クロロ - 1 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((S) - 5 - ((1 s , 4 R) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - ((R) - 5 - ((1 r , 4 R) - 4 - アセトアミドシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - (イソプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - ((1 S , 4 r) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (3 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 4 - オキソシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - 6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

(R) - 6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - N - ((3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド ;

6 - (5 - (1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド ; または

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボキサミドである請求項 2 3 に記載の化合物。

【 0 0 3 5 】

別の実施形態において本発明は、前記実施形態のうちのいずれかに記載の化合物、生理活性な代謝物、プロドラッグ、異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物または医薬として許容される塩ならびに医薬として許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 3 6 】

別の実施形態において本発明は、前記実施形態のうちのいずれかに記載の組成物、包装

10

20

30

40

50

および使用説明書を含むキットを提供する。

【 0 0 3 7 】

別の実施形態において本発明は、治療上有効量の前記実施形態のうちのいずれかに記載の化合物、生理活性な代謝物、プロドラッグ、異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物または医薬として許容される塩を投与することを含む疾患または状態の治療方法を提供する。

【 0 0 3 8 】

別の実施形態において本発明は、前記疾患または状態が骨関節炎、外傷性関節損傷（前十字靭帯断裂／半月板断裂）、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、痛風性関節炎、退行性関節疾患、全身性エリテマトーデス、そして急性心筋梗塞、急性冠症候群、慢性心不全、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、ウイルス性心筋炎、心臓同種移植拒絶反応および敗血症関連心機能障害などの心臓血管疾患である前記実施形態に記載の方法を提供する。さらに、本発明の化合物は、髄膜炎菌性髄膜炎、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの中枢神経系障害の治療、眼症状、癌、強直性脊椎炎、固形腫瘍、肉腫、線維肉腫、骨腫、黒色腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、奇形癌腫、過敏性反応、多動性障害、過敏性肺炎、高血圧、運動低下性運動障害、大動脈瘤および末梢動脈瘤、視床下部・下垂体・副腎系軸評価、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈瘤、運動失調、脊髄小脳変性症、連鎖球菌筋炎、小脳の構造的病変、亜急性硬化性全脳炎、失神、心血管系の梅毒、全身性アナフィラキシー、全身性炎症反応症候群、全身型若年性関節リウマチ、T細胞もしくはF A B A L L、末梢血管拡張、閉塞性血栓血管炎、移植、外傷／出血、I I I型過敏性反応、I V型過敏症、不安定狭心症、尿毒症、尿性敗血症、蕁麻疹、心臓弁膜症、静脈瘤、脈管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染、ウイルス性（v i t a l）脳炎／無菌性髄膜炎、ウイルス（v i t a l）関連血球貪食症候群、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、ウィルソン病、臓器もしくは組織の異種移植拒絶反応、心臓移植拒絶反応、血色素症、血液透析、溶血性尿毒症症候群／血栓溶解性血小板減少性紫斑病、出血、特発性肺線維症、抗体介在細胞傷害性、無力症、乳児脊髄性筋萎縮症、大動脈の炎症、A型インフルエンザ、電離放射線の曝露、虹彩毛様体炎／ブドウ膜炎／視神経炎、若年性脊髄性筋萎縮症、リンパ腫、骨髄腫、白血病、悪性腹水、造血癌、インシュリン依存性糖尿病、緑内障、糖尿病性網膜症または微小血管障害などの糖尿病状態、鎌状赤血球貧血、慢性炎症、糸球体腎炎、移植片拒絶、ライム病、フォン・ヒッペル・リンドウ病、類天疱瘡、パジェット病、線維症、サルコイドーシス、肝硬変、甲状腺炎、過粘稠度症候群、オスラー-ウェーバー-ランジュ症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息または火傷後浮腫、外傷、放射線、卒中、低酸素症、虚血、卵巣過剰刺激症候群、灌流後症候群、ポストポンプ症候群、心筋梗塞後開心術症候群、子癇前症、機能性子宮出血、子宮内膜症、肺高血圧、乳児性血管腫、または単純疱疹、帯状疱疹、ヒト免疫不全症ウイルス、パラポックスウイルス、原虫もしくはトキソプラズマ症による感染、進行性核上麻痺、原発性肺高血圧、放射線療法、レイノー現象、レイノー病、レフサム病、通常の狭いQRS頻脈、腎血管性高血圧、拘束型心筋症、肉腫、老年舞踏病、レヴィー小体型の老年性認知症、ショック、皮膚同種移植片、皮膚変化症候群、眼球もしくは黄斑浮腫、眼球新血管病、強膜炎、放射状角膜切除術、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、視窩、慢性網膜剥離、レーザー処置後合併症、結膜炎、シュタルガルト病、イー ルズ病、網膜症、黄斑変性、再狭窄、虚血／再灌流損傷、虚血性卒中、血管閉塞、頸動脈閉塞症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、糖尿病、真性糖尿病、インシュリン依存性真性糖尿病、アレルギー疾患、皮膚炎、強皮症、移植片対宿主病、臓器移植拒絶反応、骨髄移植拒絶反応、臓器移植関連の急性もしくは慢性免疫疾患、サルコイドーシス、播種性血管内血液凝固、川崎病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ヴェグナー肉芽腫、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病、腎臓の微細脈管炎、慢性活動性肝炎、敗血症ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染症、寄生虫病、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞踏病、卒中、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、アジソン病、特発性アジソン病、散発性、多腺性自己免疫症候群I型および多腺性自

10

20

30

40

50

己免疫症候群 I I 型、シュミット症候群、成人呼吸窮迫症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節症、関節症、ライター病、乾癬性関節症、潰瘍性大腸炎性関節症、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニアおよびサルモネラ関連関節症、アテローム性疾患 / 動脈硬化症、アトピー性アレルギー、自己免疫性水疱性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、リニア I g A 病、自己免疫溶血性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、末梢血管障害、腹膜炎、悪性貧血、筋痛性脳炎 / ロイヤル・フリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、原因不明自己免疫性肝炎、後天性免疫不全病症候群、後天性免疫不全関連疾患、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎、ヒス束不整脈、H I V 感染 / H I V 神経障害、分類不能原発性免疫不全症、分類不能原発性分類不能原発性低ガンマグロブリン血症、拡張型心筋症、女性不妊症、卵巣障害、早期卵巣障害、線維性肺疾患、慢性創傷治癒、特発性線維化性肺炎、炎症後間質性肺疾患、間質性肺疾患、ニューモシスティス・カリニ肺炎、肺炎、結合組織疾患関連間質性肺疾患、混合性結合組織疾患、関連肺疾患、全身性硬化症関連間質性肺疾患、関節リウマチ関連間質性肺疾患、全身性エリテマトーデス関連肺疾患、皮膚筋炎 / 多発性筋炎関連肺疾患、シェーグレン病関連肺疾患、強直性脊椎炎関連肺疾患、脈管性びまん性肺疾患、ヘモジデリン沈着症関連肺疾患、薬剤誘発性間質性肺疾患、放射線線維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ性浸潤性肺疾患、感染後間質性肺疾患、痛風性関節炎、自己免疫性肝炎、1 型自己免疫性肝炎（古典的自己免疫もしくはルポイド肝炎）、2 型自己免疫性肝炎（抗 L K M 抗体肝炎）、自己免疫介在低血糖症、黒色表皮症を伴う B 型インシュリン耐性、副甲状腺機能低下症、臓器移植関連自己免疫疾患、臓器移植関連慢性免疫疾患、骨関節炎、原発性硬化性胆管炎、1 型乾癬、2 型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎疾患 N O S、糸球体腎炎、腎臓の微細脈管炎、ライム病、円板状エリテマトーデス、男性不妊特発性または N O S、精子自己免疫、多発性硬化症（全てのサブタイプ）、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血圧、急性疼痛、慢性疼痛、グッドパスチャー症候群、結節性多発動脈炎の肺症状、急性リウマチ熱、リウマチ様脊椎炎、スティル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病 / 動脈炎、自己免疫血小板減少症、毒性、移植、糖尿病性網膜症、未熟児の網膜症、加齢性黄斑変性による脈絡膜血管新生、乳児性血管腫、腹水、滲出液、浸出物、黄斑浮腫、脳浮腫、急性肺損傷、成人呼吸窮迫症候群、増殖性疾患、再狭窄、線維症、肝硬変、アテローム性動脈硬化症、メサングウム細胞増殖性疾患、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、糸球体症、心筋血管新生、冠血管および大脳の側枝、虚血性四肢血管新生、虚血 / 再灌流損傷、消化性潰瘍ヘリコバクター関連疾患、ウイルス誘発性血管形成障害、子癩前症、機能性子宮出血、猫引っかき熱、ルベオーシス、血管新生緑内障、糖尿病性網膜症、未熟児の網膜症、加齢関連黄斑変性、過剰増殖性障害、甲状腺過形成、グレーブス病、嚢胞、多嚢胞性卵巣症候群を特徴とする卵巣間質の血管過剰増生、シュタイン - レバンタール症候群、または多嚢胞性腎の治療にも有用である。

10

20

30

【 0 0 3 9 】

別の実施形態において本発明は、前記疾患または状態が骨関節炎、関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、退行性関節疾患または全身性エリテマトーデスである前述の実施形態による方法を提供する。

40

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 0 】

多くの自己免疫疾患および慢性炎症関連の疾患、ならびに急性応答が、1 以上のサイトカインの過剰もしくは制御されない産生もしくは活性に関連付けられている。

【 0 0 4 1 】

本発明の化合物は、骨関節炎などの MMP - 1 3 酵素が介在する疾患ならびに関節リウマチ、若年性関節炎、乾癬性関節炎、痛風性関節炎、退行性関節疾患および全身性エリテマトーデスなどの他の関連疾患の治療において有用である。

【 0 0 4 2 】

本発明の化合物は、急性心筋梗塞、急性冠症候群、慢性心不全、心筋梗塞、アテローム

50

性動脈硬化症、ウイルス性心筋炎、心臓同種移植拒絶反応および敗血症関連心機能障害などの心臓血管疾患の治療においても有用である。さらに、本発明の化合物は、髄膜炎菌性髄膜炎、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの中枢神経系障害の治療においても有用である。

【 0 0 4 3 】

本発明の化合物は、眼症状、癌、関節リウマチ、強直性脊椎炎、固形腫瘍、肉腫、線維肉腫、骨腫、黒色腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、奇形癌腫、過敏性反応、多動性障害、過敏性肺炎、高血圧、運動低下性運動障害、大動脈瘤および末梢動脈瘤、視床下部・下垂体・副腎系軸評価、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈瘤、運動失調、脊髄小脳変性症、連鎖球菌筋炎、小脳の構造的病変、亜急性硬化性全脳炎、失神、心血管系の梅毒、全身性アナフィラキシー、全身性炎症反応症候群、全身型若年性関節リウマチ、T細胞もしくはF A B A L L、末梢血管拡張、閉塞性血栓血管炎、移植、外傷/出血、I I I型過敏性反応、I V型過敏症、不安定狭心症、尿毒症、尿性敗血症、蕁麻疹、心臓弁膜症、静脈瘤、脈管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染、ウイルス性(v i t a l)脳炎/無菌性髄膜炎、ウイルス(v i t a l)関連血球貪食症候群、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、ウィルソン病、臓器もしくは組織の異種移植拒絶反応、心臓移植拒絶反応、血色素症、血液透析、溶血性尿毒症症候群/血栓溶解性血小板減少性紫斑病、出血、特発性肺線維症、抗体介在細胞傷害性、無力症、乳児脊髄性筋萎縮症、大動脈の炎症、A型インフルエンザ、電離放射線の曝露、虹彩毛様体炎/ブドウ膜炎/視神経炎、若年性脊髄性筋萎縮症、リンパ腫、骨髄腫、白血病、悪性腹水、造血癌、インシュリン依存性糖尿病、緑内障、糖尿病性網膜症または微小血管障害などの糖尿病状態、鎌状赤血球貧血、慢性炎症、糸球体腎炎、移植片拒絶、ライム病、フォン・ヒッペル・リンドウ病、類天疱瘡、パジェット病、線維症、サルコイドーシス、肝硬変、甲状腺炎、過粘稠度症候群、オスラー-ウェーバー-ランジュ症候群、慢性閉塞性肺疾患、喘息または火傷後浮腫、外傷、放射線、卒中、低酸素症、虚血、卵巣過剰刺激症候群、灌流後症候群、ポストポンプ症候群、心筋梗塞後開心術症候群、子癇前症、機能性子宮出血、子宮内膜症、肺高血圧、乳児性血管腫、または単純疱疹、帯状疱疹、ヒト免疫不全症ウイルス、パラポックスウイルス、原虫またはトキソプラズマ症による感染、進行性核上麻痺、原発性肺高血圧、放射線療法、レイノー現象、レイノー病、レフサム病、通常の狭いQRS頻脈、腎血管性高血圧、拘束型心筋症、肉腫、老年舞蹈病、レヴィー小体型の老年性認知症、ショック、皮膚同種移植片、皮膚変化症候群、眼球もしくは黄斑浮腫、眼球新血管病、強膜炎、放射状角膜切除術、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、視窩、慢性網膜剥離、レーザー処置後合併症、結膜炎、シュタルガルト病、イールズ病、網膜症、黄斑変性、再狭窄、虚血/再灌流損傷、虚血性卒中、血管閉塞、頸動脈閉塞症、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、糖尿病、真性糖尿病、インシュリン依存性真性糖尿病、アレルギー疾患、皮膚炎、強皮症、移植片対宿主病、臓器移植拒絶反応(骨髄および固形臓器拒絶など(これらに限定されるものではない))、臓器移植関連の急性もしくは慢性免疫疾患、サルコイドーシス、播種性血管内血液凝固、川崎病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ヴェグナー肉芽腫、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病、腎臓の微細脈管炎、慢性活動性肝炎、敗血症ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染症、寄生虫病、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞蹈病、卒中、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、アジソン病、特発性アジソン病、散発性、多腺性自己免疫症候群I型および多腺性自己免疫症候群II型、シュミット症候群、成人(急性)呼吸窮迫症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清反応陰性関節症、関節症、ライター病、乾癬性関節症、潰瘍性大腸炎性関節症、腸疾患性滑膜炎、クラミジア、エルシニアおよびサルモネラ関連関節症、アテローム性疾患/動脈硬化症、アトピー性アレルギー、自己免疫性水疱性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、リニアIgA病、自己免疫溶血性貧血、クームス陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、末梢血管障害、腹膜炎、悪性貧血、筋痛性脳炎/ロイヤル・フリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、原因不明自己免疫性肝炎、後天性免疫不全病症候群

10

20

30

40

50

、後天性免疫不全関連疾患、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、ヒス束不整脈、HIV感染／HIV神経障害、分類不能原発性免疫不全症（分類不能原発性分類不能原発性低ガンマグロブリン血症）、拡張型心筋症、女性不妊症、卵巣障害、早期卵巣障害、線維性肺疾患、慢性創傷治癒、特発性線維化性肺炎、炎症後間質性肺疾患、間質性肺疾患、ニューモシスティス・カリニ肺炎、肺炎、結合組織疾患関連間質性肺疾患、混合性結合組織疾患、関連肺疾患、全身性硬化症関連間質性肺疾患、関節リウマチ関連間質性肺疾患、全身性エリテマトーデス関連肺疾患、皮膚筋炎／多発性筋炎関連肺疾患、シェーグレン病関連肺疾患、強直性脊椎炎関連肺疾患、脈管性びまん性肺疾患、ヘモジデリン沈着症関連肺疾患、薬剤誘発性間質性肺疾患、放射線線維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ性浸潤性肺疾患、感染後間質性肺疾患、痛風性関節炎、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎（古典的自己免疫もしくはルポイド肝炎）、2型自己免疫性肝炎（抗LKM抗体肝炎）、自己免疫介在低血糖症、黒色表皮症を伴うB型インシュリン耐性、副甲状腺機能低下症、臓器移植関連自己免疫疾患、臓器移植関連慢性免疫疾患、骨関節炎、原発性硬化性胆管炎、1型乾癬、2型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎疾患NOS、糸球体腎炎、腎臓の微細脈管炎、ライム病、円板状エリテマトーデス、男性不妊特発性またはNOS、精子自己免疫、多発性硬化症（全てのサブタイプ）、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血圧、急性および慢性疼痛（各種形態の疼痛）、グッドパスチャー症候群、結節性多発動脈炎の肺症状、急性リウマチ熱、リウマチ様脊椎炎、スティル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病／動脈炎、自己免疫血小板減少症、毒性、移植および不適切な血管形成が関与する疾患、例えばヒトにおける糖尿病性網膜症、未熟児の網膜症、加齢性黄斑変性による脈絡膜血管新生および乳児性血管腫の治療にも有用である。さらに、そのような化合物は、腹水、滲出液および浸出物などの障害の治療において有用であり得るものであり、例えば黄斑浮腫、脳浮腫、急性肺損傷、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、再狭窄などの増殖性疾患、肝硬変およびアテローム性動脈硬化症などの線維症、糖尿病性ネフロパシー、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群および糸球体症などのメサンギウム細胞増殖性疾患、心筋血管新生、冠血管および大脳の側枝、虚血性四肢血管新生、虚血／再灌流損傷、消化性潰瘍ヘリコバクター関連疾患、ウイルス誘発性血管形成障害、子癩前症、機能性子宮出血、猫引っかき熱、ルベオーシス、血管新生緑内障および糖尿病性網膜症、未熟児の網膜症または加齢関連黄斑変性関連のものなどの網膜症などがある。さらに、これらの化合物は、疾患が増殖および／または転移のための血管細胞増殖を必要とすることから、甲状腺過形成（特にはグレーブス病）および嚢胞（多嚢胞性卵巣症候群を特徴とする卵巣間質の血管過剰増生（シュタイン・レバンタール症候群）および多嚢胞性腎症など）などの過剰増殖性疾患に対する活性薬剤として用いることができる。

【0044】

本発明の式（I）の化合物は、単独でまたは別の薬剤、例えば治療薬と併用することができ、前記別薬剤は所期の目的のために当業者が選択する。例えば、前記別の薬剤は、本発明の化合物によって治療される疾患もしくは状態を治療するのに有用であると当業界で認識されている治療薬であることができる。前記別の薬剤は、治療組成物に有用な属性を与える薬剤、例えば組成物の粘度に影響を与える薬剤であることもできる。

【0045】

さらに理解すべき点として、本発明に含まれるべき組み合わせは、それらの所期の目的に有用な組み合わせである。下記に記載の薬剤は、説明を目的としたものであり、限定されるべきものではない。本発明の一部である組み合わせは、本発明の化合物および下記のリストから選択される少なくとも一つの薬剤であることができる。その組み合わせは、組み合わせが、形成される組成物がその所期の機能を発揮できるものとなるようなものである場合に、複数の別の薬剤、例えば2または3個の別の薬剤を含むこともできる。

【0046】

好ましい組み合わせは、イブプロフェンなどの薬剤を含むNSAIDsとも称される非ステロイド系抗炎症薬である。他の好ましい組み合わせは、プレドニゾロンなどのコルチ

10

20

30

40

50

コステロイドなどがあり、ステロイド使用の公知の副作用は、本発明の化合物と併用して患者治療する場合に必要なステロイド用量を徐々に低下させることで軽減または消失させることができる。本発明の式(I)の化合物を組み合わせることができる関節リウマチ治療薬の例としては、サイトカイン抑制性抗炎症薬(C S A I D 類) ; 他のヒトサイトカイン類または成長因子、例えば T N F、L T、I L - 1、I L - 2、I L - 3、I L - 4、I L - 5、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 1 2、I L - 1 5、I L - 1 6、I L - 2 1、I L - 2 3、インターフェロン類、E M A P - I I、G M - C S F、F G F および P D G F に対する抗体またはそれらの拮抗薬などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の化合物は、C D 2、C D 3、C D 4、C D 8、C D 2 5、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 4 5、C D 6 9、C D 8 0 (B 7 . 1)、C D 8 6 (B 7 . 2)、C D 9 0、C T L A または C D 1 5 4 などのそれらのリガンド(g p 3 9 または C D 4 0 L) などの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせることができる。

10

【 0 0 4 7 】

治療薬の好ましい組み合わせは自己免疫およびそれに続く炎症カスケードにおける各種箇所で妨害することができ、好ましい例にはキメラ、ヒト化またはヒト T N F 抗体、D 2 E 7 (米国特許第 6 , 0 9 0 , 3 8 2 号、H U M I R A (商標名))、C A 2 (R E M I C A D E (商標名))、S I M P O N I (商標名) (ゴリムマブ)、C I M Z I A (商標名)、A C T E M R A (商標名)、C D P 5 7 1 および可溶性 p 5 5 または p 7 5 T N F 受容体、それらの誘導体、p 7 5 T N F R 1 g G (E N B R E L U (商標名)) または p 5 5 T N F R 1 g G (L e n e r c e p t) などの T N F 拮抗薬、さらには T N F 変換酵素(T A C E) 阻害薬などがあり、同様に I L - 1 阻害薬(インターロイキン - 1 - 変換酵素阻害薬、I L - 1 R A など) は、同じ理由で有効であることができる。他の好ましい組み合わせには、インターロイキン 1 1 などがある。さらに他の好ましい組み合わせは、I L - 1 8 機能に匹敵し、それに依存してまたはそれと調和して作用することができる自己免疫応答の他の主要な存在であり、特別に好ましいものは、I L - 1 2 抗体または可溶性 I L - 1 2 受容体などの I L - 1 2 拮抗薬、または I L - 1 2 結合タンパク質である。I L - 1 2 および I L - 1 8 は重複するが異なる機能を有し、両方に対する拮抗薬の組み合わせが最も有効である可能性があることが明らかになっている。さらに別の好ましい組み合わせは、非枯渴性抗 C D 4 阻害薬である。さらに他の好ましい組み合わせには、抗体、可溶性受容体または拮抗薬リガンドなどの共刺激経路 C D 8 0 (B 7 . 1) または C D 8 6 (B 7 . 2) の拮抗薬などがある。

20

30

【 0 0 4 8 】

本発明の式(I)の化合物は、メトトレキセート、6 - メルカプトプリン、アザチオプリン、スルファラジン、メサラジン、オルサラジククロキニーネ/ヒドロキシクロキニン、ペニシラミン、金チオリンゴ酸(筋肉投与および経口投与)、アザチオプリン、コルヒチン、コルチコステロイド類(経口、吸入および局所注射)、 β - 2 アドレナリン受容体作動薬(サルブタモール、テルブタリン、サルメテロール)、キサンチン類(テオフィリン、アミノフィリン)、クロモグリク酸、ネドクロミル、ケトチフェン、イプラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、F K 5 0 6、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、N S A I D 類、例えばイブプロフェン、コルチコステロイド類、例えばプレドニゾロン、ホスホジエステラーゼ阻害薬、アデノシン作動薬、抗血栓性薬剤、補体阻害薬、アドレナリン作動薬、T N F または I L - 1 などの炎症性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する薬剤(例えば、N I K、I K K、p 3 8 または M A P キナーゼ阻害薬)、I L - 1 変換酵素阻害薬、T 細胞シグナル伝達阻害薬、例えばキナーゼ阻害薬、A D A M T S - 4 / 5 阻害薬、スルファサラジン、6 - メルカプトプリン類、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、可溶性サイトカイン受容体およびそれらの誘導体(例えば、可溶性 p 5 5 または p 7 5 T N F 受容体および誘導体 p 7 5 T N F R I g G (E n b r e l (商標名)) および p 5 5 T N F R I g G (L e n e r c e p t)、s I L - 1 R I、s I L - 1 R I I、s I L - 6 R)、抗炎症サイトカイン類(例えば、I L - 4、I L - 1 0、I L - 1 1、I L - 1 3 および T G F β)、セレコキシブ、葉酸、

40

50

硫酸ヒドロキシクロロキン、ロフェコキシブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、ナプロキセン、バルデコキシブ、タネズマブ、フルヌマブ、REGN475、ABT-110、medi-578、スルファサラジン、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、酢酸メチルプレドニゾロン、金チオリンゴ酸ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロン・アセトニド、プロボキシフェンナブシレート/apap、葉酸塩、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンHCl、重酒石酸ヒドロコドン/apap、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドールHCl、サルサレート、スリンダク、シアノコバラミン/fa/ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、プレドニゾロン、硫酸モルヒネ、リドカイン塩酸塩、インドメタシン、グルコサミン・サルフェイト/コンドロイチン、アミトリプチリンHCl、スルファジアジン、オキシコドンHCl/アセトアミノフェン、オロパタジンHClミソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、IL-1TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18BP、抗IL-12、抗IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、ロフルミラスト、IC-485、CDC-801、S1P1作動薬(FTY720など)、抗NGF(神経成長因子)薬剤およびメソプラムなどの薬剤と組み合わせることもできる。好ましい組み合わせには、メトトレキセートまたはレフルノミドおよび中等度もしくは重度の関節リウマチの場合、シクロスポリンおよび上記の抗TNF抗体などがある。

10

【0049】

20

本発明の式(I)の化合物を組み合わせることができる炎症性腸疾患の治療薬の例には、ブデノシド；上皮細胞成長因子；コルチコステロイド類；シクロスポリン、スルファサラジン；アミノサリチル酸類；6-メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リボキシゲナーゼ阻害薬；メサラミン；オルサラジン；バルサラジド；抗酸化剤；トロンボキサン阻害薬；IL-1受容体拮抗薬；抗IL-1モノクローナル抗体；抗IL-6モノクローナル抗体；増殖因子；エラスターゼ阻害薬；ピリジニル-イミダゾール化合物類；他のヒトサイトカイン類もしくは増殖因子に対する抗体もしくはそれらの拮抗薬、例えばTNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGFおよびPDGF；CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90またはそれらのリガンドなどの細胞表面分子；メトトレキセート；シクロスポリン；FK506；ラパマイシン；ミコフェノール酸モフェチル；レフルノミド；NSAID類、例えばイブプロフェン；コルチコステロイド類、例えばプレドニゾロン；ホスホジエステラーゼ阻害薬；アデノシン作動薬；抗血栓性薬剤；補体阻害薬；アドレナリン作動薬；TNFまたはIL-1などの炎症性サイトカインによるシグナル伝達を妨害する薬剤(例えばNIK、IKK、またはMAPキナーゼ阻害薬)；IL-1変換酵素阻害薬；TNF変換酵素阻害薬；T細胞シグナル伝達阻害薬、例えばキナーゼ阻害薬；ADAMTS-4/5阻害薬；スルファサラジン；アザチオプリン；6-メルカプトプリン類；アンジオテンシン変換酵素阻害薬；可溶性サイトカイン受容体およびそれらの誘導体(例えば可溶性p55またp75TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)および抗炎症サイトカイン類(例えばIL-4、IL-10、IL-11、IL-13およびTGF)などがあるが、これらに限定されるものではない。式(I)の化合物を組み合わせることができるクローン病の治療薬の好ましい例には、TNF拮抗薬、例えば抗TNF抗体、D2E7(米国特許第6,090,382号、HUMIRA(商標名))、CA2(REMICADE(商標名))、CDP571、TNFR-Ig構築物、(p75TNFRIGG(ENBREL(商標名))およびp55TNFRIGG(Lenercept(商標名))阻害薬およびPDE4阻害薬などがある。式(I)の化合物は、コルチコステロイド類、例えばブデノシドおよびデクサメタゾン；スルファサラジン、5-アミノサリチル酸；オルサラジン；およびIL-1などの炎症性サイトカインの合成および作用を妨害する薬剤、例えばIL-1変換酵素阻

30

40

50

害薬およびIL-1ra; T細胞シグナル伝達阻害薬、例えば、チロシンキナーゼ阻害薬; 6-メルカプトプリン; IL-11; メサラミン; プレドニゾン; アザチオプリン; メルカプトプリン; インフリキシマブ; コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム; ジフェノキシレート/atropサルフェート; ロペラミド塩酸塩; メトトレキサート; オメプラゾール; 葉酸塩; シプロフロキサシン/ブドウ糖-水; 重酒石酸ヒドロコドン/pap; テトラサイクリン塩酸塩; フルオシノニド; メトロニダゾール; チメロサル/ホウ酸; コレスチラミン/ショ糖; シプロフロキサシン塩酸塩; 硫酸ヒヨスチアミン; メペリジン塩酸塩; ミダゾラム塩酸塩; オキシコドンHCl/アセトアミノフェン; プロメタジン塩酸塩; リン酸ナトリウム; スルファメトキサゾール/トリメトプリム; セレコキシブ; ポリカルボフィル; ナブシル酸プロボキシフェン; ヒドロコルチゾン; 総合ビタミン剤; バルサラジドナトリウム; リン酸コデイン/pap; コレセベラムHCl; シアノコバラミン; 葉酸; レボフロキサシン; メチルプレドニゾロン; ナタリズマブおよびインターフェロン-ガンマと組み合わせ得る。

10

【0050】

式(I)の化合物が組み合わせ得る多発性硬化症の治療薬の非限定的な例には、以下: コルチコステロイド; プレドニゾロン; メチルプレドニゾロン; アザチオプリン; シクロホスファミド; シクロスポリン; メトトレキサート; 4-アミノピリジン; チザニジン; インターフェロン-1a(AVONEX(登録商標); Biogen); インターフェロン-1b(BETASERON(登録商標); Chiron/Berlex); インターフェロン-n3(Interferon Sciences/Fujimoto)、インターフェロン-(Alfa Wassermann/J&J)、インターフェロン-1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics)、Pegインターフェロン-2b(Enzon/Schering-Plough)、コポリマー-1(Cop-1; COPAXONE(登録商標); Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); 高圧酸素; 静脈免疫グロブリン; クラブリピン; 他のヒトサイトカインまたは増殖因子およびこれらの受容体に対する抗体またはそれらの拮抗薬、例えばTNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGFおよびPDGFが含まれる。式(I)または式(II)の化合物は、CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90またはこれらのリガンドなどの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせ得る。式(I)の化合物は、メトトレキサート、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、マイコフェノラートモフェチル、レフルノミド、S1P1作動薬、NSAID(例えばイブプロフェン)、コルチコステロイド(プレドニゾロンなど)、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、TNFやIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達に干渉する薬剤(例えばNIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤)、IL-1変換酵素阻害剤、TACE阻害剤、T細胞シグナル阻害剤(キナーゼ阻害剤など)、ADAMTS-4/5阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびこの誘導体(例えば可溶性p55またはp75TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)および抗炎症性サイトカイン(例えばIL-4、IL-10、IL-13およびTGF)などの薬剤と組み合わせることできる。

20

30

40

【0051】

式(I)の化合物が組み合わせ得る多発性硬化症用治療薬の好ましい例には、インターフェロン、例えばIFN-1aおよびIFN-1b; コパクソン、コルチコステロイド、カスパーゼ阻害剤(例えば、カスパーゼ-1の阻害剤)、IL-1阻害剤、TNF阻害剤およびCD40リガンドおよびCD80に対する抗体が含まれる。

【0052】

式(I)の化合物は、アレムツツマブ、ドロナビノール、ダクリツマブ、ミトキサント

50

ロン、キサリプロデン塩酸塩、ファミプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリツマブ、シンナピドール、
 - イムノカインNNS03、ABR-215062、アレルギX・MS (Anergix・MS)、ケモカイン受容体拮抗薬、BBR-2778、カラグアリン (calagualine)、CPI-1189、LEM (リポソーム封入ミトキサントロン)、THC・CBD (カンナビノイド作動薬)、MBP-8298、メソプラム (PDE4阻害剤)、MNA-715、抗-IL-6受容体抗体、ニューロバクス (neurovax)、ピルフェニドンアロトラップ1258 (RDP-1258)、sTNF-R1、タラミパネル、テリフルノミド、TGF-2、チプリモチド、VLA-4拮抗薬 (例えば、TR-14035、VLA4ウルトラヘイラー (Ultrahaler)、アンテグラン (Antegran) - ELAN/バイオゲン (Biogen)、インターフェロンガンマ拮抗薬およびIL-4作動薬などの薬剤と組み合わせることもできる。

10

【0053】

式(I)の化合物が組み合わせ得る強直性脊椎炎の治療薬の非限定的な例には、以下：イブプロフェン、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキセート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、ならびに抗TNF抗体、D2E7 (米国特許第6,090,382号; HUMIRA (商標))、CA2 (REMICADE (商標))、CDP571、TNFR-Ig構築物、(p75TNFR1gG (ENBREL (商標))およびp55TNFR1gG (LENERCEPT (商標)))が含まれる。

20

【0054】

式(I)の化合物が組み合わせ得る喘息の治療薬の非限定的な例には、以下：アルブテロール、サルメテロール/フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、プレドニゾン、キシナホ酸サルメテロール、レバルブテロールHCl、硫酸アルブテロール/イプラトロピウム、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、イプラトロピウムブロミド、アジスロマイシン、酢酸ピルブテロール、プレドニゾロン、無水テオフィリン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、クラリスロマイシン、ザフィルルカスト、フマル酸フォルモテロール、インフルエンザウイルスワクチン、アモキシシリン三水和物、フルニソリド、アレルギー注射剤、クロモリンナトリウム、塩酸フェキソフェナジン、フルニソリド/メントール、アモキシシリン/クラブラン酸塩、レボフロキサシン、吸入支援機器、グアイフェネシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、モキシフロキサシンHCl、ドキシサイクリンヒクラー、グアイフェネシン/d-メトルファン、p-エフェドリン/cod/クロルフェニル、ガチフロキサシン、セチリジン塩酸塩、フロ酸モメタゾン、キシナホ酸サルメテロール、ベンゾナテート、セファレキシン、pe/ヒドロコドン/クロルフェニル、セチリジンHCl/プソイドエフェド (pseudoephed)、フェニレフリン/cod/プロメタジン、コデイン/プロメタジン、セフプロジル、デキサメタゾン、グアイフェネシン/プソイドエフェドリン、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、ネドクロミルナトリウム、硫酸テルブタリン、エピネフリン、メチルプレドニゾロン、抗IL-13抗体、および硫酸メタプロテレノールが含まれる。

30

40

【0055】

式(I)の化合物が組み合わせ得るCOPDの治療薬の非限定的な例には、以下：硫酸アルブテロール/イプラトロピウム、イプラトロピウムブロミド、サルメテロール/フルチカゾン、アルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、プレドニゾン、無水テオフィリン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、モンテルカストナトリウム、ブデソニド、フマル酸フォルモテロール、トリアムシノロンアセトニド、レボフロキサシン、グアイフェネシン、アジスロマイシン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、レボアルブテロールHCl、フルニソリド、セフトリアキソンナトリウム、アモキシシリン三水和物、ガチフロキサシン、ザフィルルカスト、アモキシシリン/クラブラン酸塩、フルニソリド/メントール、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、硫酸メタプロテ

50

レノール、メチルプレドニゾン、フロ酸モメタゾン、p-エフェドリン/cod/クロルフェニル、酢酸ピルブテロール、p-エフェドリン/ロラタジン、硫酸テルブタリン、チオトロピウムブロミド、(R,R)-フォルモテロール、TgAAT、シロミラストおよびロフルミラストが含まれる。

【0056】

式(I)の化合物が組み合わせ得るHCVの治療薬の非限定的な例には、以下：インターフェロン-アルファ-2、インターフェロン-アルファ-2、インターフェロン-アルファcon1、インターフェロン-アルファ-n1、PEG化インターフェロン-アルファ-2、PEG化インターフェロン-アルファ-2、リバビリン、PEGインターフェロンアルファ-2b+リバビリン、ウルソデオキシコール酸、グリチルリジン酸、チマルファシン、マキサミン(Maxamine)、VX-497ならびに以下の標的：HCVポリメラーゼ、HCVプロテアーゼ、HCVヘリカーゼ、およびHCVIRES(内部リボソーム侵入部位)との介入によってHCVを治療するために用いられる任意の化合物が含まれる。

10

【0057】

式(I)の化合物が組み合わせ得る特発性肺線維症の治療薬の非限定的な例には、以下：プレドニゾン、アザチオプリン、アルブテロール、コルヒチン、硫酸アルブテロール、ジゴキシン、ガンマインターフェロン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、ロラゼパム、フロセミド、リシノプリル、ニトログリセリン、スピロノラクトン、シクロホスファミド、イプラトロピウムブロミド、アクチノマイシンd、アルテプラナーゼ、プロピオン酸フルチカゾン、レボフロキサシン、硫酸メタプロテレノール、硫酸モルヒネ、オキシコドンHCl、塩化カリウム、トリアムシノロンアセトニド、無水タクロリムス、カルシウム、インターフェロン-アルファ、メトトレキセート、ミコフェノール酸モフェチル、およびインターフェロン-ガンマ-1が含まれる。

20

【0058】

式(I)の化合物が組み合わせ得る心筋梗塞の治療薬の非限定的な例には、以下：アスピリン、ニトログリセリン、酒石酸メトプロロール、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、重硫酸クロピドグレル、カルベジロール、アテノロール、硫酸モルヒネ、コハク酸メトプロロール、ワーファリンナトリウム、リシノプリル、一硝酸イソソルビド、ジゴキシン、フロセミド、シンバスタチン、ラミプリル、テネクテプラナーゼ、マレイン酸エナラプリル、トルセミド、レタバーゼ、ロサルタンカリウム、キナプリル塩酸塩/炭酸マグネシウム、ブメタニド、アルテプラナーゼ、エナラプリラート、アミオダロン塩酸塩、チロフィバンHClm-水和物、ジルチアゼム塩酸塩、カプトプリル、イルベサルタン、バルサルタン、プロプラノロール塩酸塩、フォシノプリルナトリウム、リドカイン塩酸塩、エプチフィバチド、セファゾリンナトリウム、硫酸アトロピン、アミノカプロン酸、スピロノラクトン、インターフェロン、ソタロール塩酸塩、塩化カリウム、ドキュセートナトリウム、ドブタミンHCl、アルプラゾラム、プラバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、ミダゾラム塩酸塩、メベリジン塩酸塩、二硝酸イソソルビド、エビネフリン、ドーパミン塩酸塩、ピバリルジン、ロスバスタチン、エゼチミベ/シンバスタチン、アバシミベおよびカリポリドが含まれる。

30

40

【0059】

式(I)の化合物が組み合わせ得る乾癬の治療薬の非限定的な例には、以下：カルシポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキセート、フルオシノニド、ベタメタゾンプロピオン酸塩増量(augmented)、フルオシノロンアセトニド、アシトレチン、タールシャンパー、吉草酸ベタメタゾン、フロ酸モメタゾン、ケトコナゾール、プラモキシシン/フルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール/エモル(emollient)、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿剤、葉酸、デソニド(desonide)、ピメクロリムス、コールタール、二酢酸ジフロラゾン、葉酸エタネルセプト、乳酸、メト

50

キサレン、h c / 次没食子酸ビスマス / z n o x / r e s o r、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、日焼け止め、ハルシノニド、サリチル酸、アントラリン、ピバリン酸クロコルトロン、石炭抽出物、コールタール / サリチル酸、コールタール / サリチル酸 / 硫黄、デソキシメタゾン、ジアゼパム、エモリエント、フルオシノニド / エモリエント、鉱油 / ヒマシ油 / 乳酸ナトリウム (n a l a c t)、鉱油 / 落花生油、石油 / ミリスチン酸イソプロピル、プソラレン、サリチル酸、石鹸 / トリブロンサラシ、チメロサル / ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、P U V A、U V B、スルファサラジン、A B T - 8 7 4 およびウステキナマブ (u s t e k i n a m a b) が含まれる。

【 0 0 6 0 】

式 (I) の化合物が組み合わせ得る乾癬性関節炎の治療薬の非限定的な例には、以下：メトトレキセート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリダク、ベタメタゾンニプロピオン酸塩増量 (a u g m e n t e d)、インフリキシマブ、メトトレキセート、葉酸塩、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム / ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、チオリンゴ酸金ナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン / a p a p、イブプロフェン、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、D 2 E 7 (米国特許第 6 , 0 9 0 , 3 8 2 号、H U M I R A (商標)) およびエファリズマブが含まれる。

【 0 0 6 1 】

式 (I) の化合物が組み合わせ得る再狭窄の治療薬の非限定的な例には、以下：シロリムス、パクリタキセル、エベロリムス、タクロリムス、A B T - 5 7 8 およびアセトアミノフェンが含まれる。

【 0 0 6 2 】

式 (I) の化合物が組み合わせ得る坐骨神経痛の治療薬の非限定的な例には、以下：酒石酸水素ヒドロコドン / a p a p、ロフェコキシブ、シクロベンザブリン H C 1、メチルプレドニゾロン、ナプロキセン、イブプロフェン、オキシコドン H C 1 / アセトアミノフェン、セレコキシブ、バルデコキシブ、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、リン酸コデイン / a p a p、トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン、メタキサロン、メロキシカム、メトカルバモール、リドカイン塩酸塩、ジクロフェナクナトリウム、ガバペンチン、デクサメタゾン、カリソプロドール、ケトロラクトロメタミン、インドメタシン、アセトアミノフェン、ジアゼパム、ナブメトン、オキシコドン H C 1、チザニジン H C 1、ジクロフェナクナトリウム / ミソプロストール、プロボキシフェン - n - p a p、a s a / オキシコドン / オキシコドン t e r、イブプロフェン / ヒドロコドン b i t、トラマドール H C 1、エトドラク、プロボキシフェン H C 1、アミトリプチリン H C 1、カリソプロドール / リン酸コデイン / a s a、硫酸モルヒネ、総合ビタミン剤、ナプロキセンナトリウム、クエン酸オルフェナドリンおよびテマゼパムが含まれる。

【 0 0 6 3 】

式 (I) の化合物が組み合わせ得る S L E (狼瘡) の治療薬の好ましい例には、以下：N S A I D (例えば、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシン) ; C O X 2 阻害剤 (例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ) ; 抗マラリア剤 (例えば、ヒドロキシクロロキン) ; ステロイド (例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデソニド、デキサメタゾン) ; 細胞傷害剤 (例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキセート) ; P D E 4 の阻害剤またはプリン合成阻害剤 (例えば、C e l l c e p t (登録商標)) が含まれる。式 (I) の化合物は、スルファサラジン、5 - アミノサリチル酸、オルサラジン、I m u r a n (登録商標) および I L - 1 などの炎症誘発性サイトカインの合成、産

10

20

30

40

50

生または作用に干渉する薬剤（例えば、IL-1 変換酵素阻害剤およびIL-1raのようなカスパーゼ阻害剤）などの薬剤と組み合わせることもできる。式(I)の化合物は、T細胞信号伝達阻害剤（例えばチロシンキナーゼ阻害剤）；またはT細胞活性化分子を標的とする分子（例えば、CTLA-4-IgGまたは抗-B7ファミリー抗体、抗-PD-1ファミリー抗体）とともに用いることもできる。式(I)の化合物は、IL-11もしくは抗サイトカイン抗体（例えば、フォトリズマブ（抗-IFN γ 抗体）、または抗-受容体受容体抗体（例えば、抗IL-6受容体抗体およびB細胞表面分子に対する抗体）と組み合わせ得る。式(I)の化合物は、LJP394（アベチムス）、B細胞を枯渇または失活させる薬剤（例えばリツキシマブ（抗CD20抗体）、リンフォスタット-B（抗BlyS抗体））、TNF拮抗薬（例えば、抗TNF抗体、D2E7（米国特許第6,090,382号；HUMIRA（商標））、CA2（REMICADE（商標））、CDP571、TNFR-Ig構築物、（p75TNFR IgG（ENBREL（商標））またはp55TNFR IgG（LENERCEPT（商標）））とともに用いることもできる。

10

【0064】

本発明において、以下の定義を適用することができる。

【0065】

「治療上有効量」とは、状態の進行を完全もしくは部分的に阻害するまたは状態の1つ以上の症状を少なくとも部分的に緩和する、式(I)の化合物または2種類以上のこのような化合物の組合せの量である。治療上有効量はまた、予防的に有効である量であり得る。治療的に有効である量は、患者の大きさおよび性別、治療される状態、状態の重症度、ならびに求められている結果に依存する。所与の患者について、治療上有効量は、当業者に知られた方法によって決定され得る。

20

【0066】

「医薬として許容される塩」は、その遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、ならびに無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸または有機酸、例えば、スルホン酸、カルボン酸、有機リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、乳酸、酒石酸（例えば、（+）もしくは（-）-酒石酸またはこれらの混合物）、アミノ酸（例えば、（+）もしくは（-）-アミノ酸またはこれらの混合物）などとの反応によって得られる塩を指す。これらの塩は、当業者に知られた方法によって調製され得る。

30

【0067】

酸性置換基を有する式(I)のある種の化合物は、医薬として許容される塩基との塩として存在し得る。本発明はこのような塩を含む。このような塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、リジン塩、TRIS塩、メグルミン塩およびアルギニン塩が含まれる。これらの塩は、当業者に知られた方法によって調製され得る。

【0068】

式(I)のある種の化合物およびこれらの塩は2以上の結晶形で存在することができ、本発明はそれぞれの結晶形およびこれらの混合物を含む。

40

【0069】

式(I)のある種の化合物およびこれらの塩はまた、溶媒和物（例えば、水和物）の形態で存在することができ、本発明はそれぞれの溶媒和物およびこれらの混合物を含む。

【0070】

式(I)のある種の化合物は1つ以上のキラル中心を含むことができ、異なる光学活性形態で存在することができる。式(I)の化合物が1つのキラル中心を含む場合、化合物は2種類のエナンチオマー形態で存在し、本発明は両方のエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物（ラセミ混合物など）を含む。エナンチオマーは、当業者に知られた方法によって、例えば、結晶化によって分離され得るジアステレオマー塩の形成；例えば、結晶化、ガス-液体もしくは液体クロマトグラフィーによって分離され得るジアステレオマ

50

一の誘導体もしくは複合体の形成；一方のエナンチオマーとエナンチオマー特異的試薬との選択的に反応、例えば、酵素によるエステル化；またはキラルな環境での、例えば、キラルな担体（例えば、結合キラルリガンドを有するシリカ）上もしくはキラルな溶媒の存在下でのガス-液体もしくは液体クロマトグラフィーによって分割され得る。所望するエナンチオマーが、上記の分離手順の一つによって別の化学物質に変換される場合、さらなる工程が、所望するエナンチオマー形態を遊離させるために必要とされることが理解される。代替として、特定のエナンチオマーは、光学活性な試薬、基質、触媒もしくは溶媒を用いる不斉合成によって、または、一方のエナンチオマーを不斉変換によりもう一方のエナンチオマーに変換することによって合成され得る。

【0071】

式(I)の化合物が2以上のキラル中心を含む場合、それはジアステレオマー形態で存在し得る。ジアステレオマー化合物は、当業者に知られた方法によって、例えば、クロマトグラフィーまたは結晶化によって分離することができ、個々のエナンチオマーは上記のとおり分離することができる。本発明は、式(I)の化合物のそれぞれのジアステレオマー、およびこれらの混合物を含む。

【0072】

式(I)のある種の化合物は、異なる互変異型で、または異なる幾何異性体として存在することができ、本発明は、式(I)の化合物のそれぞれの互変異体および/または幾何異性体ならびにこれらの混合物を含む。

【0073】

式(I)のある種の化合物は、分離可能であり得る異なる安定な立体配座形態で存在し得る。例えば、立体障害または環歪みのために、非対称な単結合の周りでの制限された回転によるねじれ非対称性は、異なる配座異性体の分離を可能にし得る。本発明は、式(I)の化合物のそれぞれの立体配座異性体およびこれらの混合物を含む。

【0074】

式(I)のある種の化合物は両性イオン形態で存在することができ、本発明は、式(I)の化合物のそれぞれの両性イオン形態およびこれらの混合物を含む。

【0075】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、一部の生理的・化学過程によってインビボで親薬剤に変換される薬剤を指す（例えば、生理的pHに近づけられているプロドラッグは、所望の薬剤形態に変換される。）。プロドラッグは、一部の状況では、親薬剤に比べて投与がより容易であり得るので、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与によって、親薬剤は生物学的に利用可能でないのに対して、生物学的に利用可能であり得る。プロドラッグは、親薬剤よりも薬理的組成物での向上した溶解度を有することもできる。限定されるものではないが、プロドラッグの例は、水溶解性が有利ではない細胞膜を横切って送達を促進するためにエステル（「プロドラッグ」）として投与される本発明の化合物であるが、次いで、それは水溶解性が有利である細胞内で直ちにカルボン酸に代謝的に加水分解される。

【0076】

プロドラッグは多くの有用な特性を有する。例えば、プロドラッグは、最終的な薬剤に比べてより水溶性であり、それにより、薬剤の静脈投与を容易にし得る。プロドラッグは、最終的な薬剤に比べて経口での生物学的利用能レベルのより高いレベルを有することもできる。投与後、プロドラッグは酵素的または化学的に分解されて、血液または組織中で最終的な薬剤を送達する。

【0077】

例示的なプロドラッグは、分解されると、対応する遊離酸を放出し、本発明の化合物のこのような加水分解可能なエステル形成性の基には、限定されるものではないが、遊離水素が(C₁-C₄)アルキル、(C₂-C₁₂)アルカノイルオキシメチル、(C₄-C₉)-1-(アルカノイルオキシ)エチル、5から10個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルカノイルオキシ)-エチル、3から6個の炭素原子を有するアルコキシカル

10

20

30

40

50

ボニルオキシメチル、4から7個の炭素原子を有する1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、5から8個の炭素原子を有する1-メチル-1-(アルコキシカルボニルオキシ)エチル、3から9個の炭素原子を有するN-(アルコキシカルボニル)アミノメチル、4から10個の炭素原子を有する1-(N-(アルコキシカルボニル)アミノ)エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマ-ブチロラクトン-4-イル、ジ-N,N-(C₁-C₂)アルキルアミノ(C₂-C₃)アルキル(-ジメチルアミノエチルなど)、カルバモイル-(C₁-C₂)アルキル、N,N-ジ(C₁-C₂)-アルキルカルバモイル-(C₁-C₂)アルキルおよびピペリジノ-、ピロリジノ-またはモルホリノ(C₂-C₃)アルキルによって置き換えられるカルボン酸置換基が含まれる。

【0078】

他の例示的なプロドラッグは、式(I)のアルコールを放出し、ここで、ヒドロキシル置換基の遊離水素が、(C₁-C₆)アルカノイルオキシメチル、1-(C₁-C₆)アルカノイルオキシ)エチル、1-メチル-1-(C₁-C₆)アルカノイルオキシ)エチル、(C₁-C₁₂)アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C₁-C₆)アルコキシカルボニルアミノ-メチル、スクシノイル、(C₁-C₆)アルカノイル、-アミノ(C₁-C₄)アルカノイル、アリールアセチルおよび-アミノアシル、または-アミノアシル-アミノアシルによって置き換えられ、前記-アミノアシル部分は、独立して、タンパク質で見られる天然に存在するL-アミノ酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)アルキル)₂またはグリコシル(炭水化物のヘミアセターのヒドロキシルの脱離によって生じる基)のいずれかである。

【0079】

他の例示的なプロドラッグは、アミン基の遊離水素が-C(O)アルキル、-C(O)O-アルキル、N-ホスホノキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環によって置き換わっている式(I)のアミンを放出し、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環は例えばハロゲンおよびヒドロキシルで置換されていても良い。

【0080】

本明細書で使用される「複素環式」、「複素環」または「ヘテロシクリレン」という用語は、完全に飽和しているか、1以上の不飽和単位を有することができ(誤解を避けるため、不飽和度は芳香族環系を生じないものである)、窒素、酸素もしくは硫黄などの少なくとも1個のヘテロ原子を含む5から12個の原子を有する単環式、二環式および三環式の環など(これらに限定されるものではない)の非芳香族環系を含むものである。例(本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない)を挙げると、アゼピニル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、キヌクルジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロインドリル、チオモルホリニルおよびトロパニルが複素環の例としてある。

【0081】

「1以上の縮合環系を有する芳香族、部分芳香族または非芳香族である環系」という用語は、部分の非限定的な例によって示される環系を指し、4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、ピリダジノニル、ピリドニル、ピラジノニルおよびピリミジノニルを含む。

【0082】

「縮合環系」という用語は、「縮合」して環系を形成する環系中の2個の隣接する原子を介した連結を指す。

【0083】

ある特定の実施形態において、芳香族、部分芳香族または非芳香族である環系は、4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オンと称される

【0084】

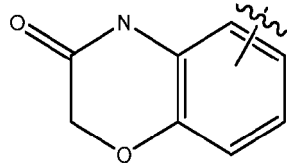
10

20

30

40

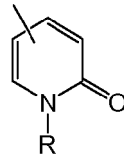
【化4】



; ピリドニルと称される

【0085】

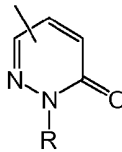
【化5】



; ピリダジノニルと称される

【0086】

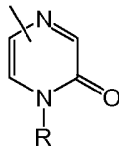
【化6】



; ピラジノニルと称される

【0087】

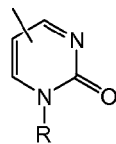
【化7】



; およびピリミジノニルと称される

【0088】

【化8】



から選択することができる。「非 - 芳香族」、「部分芳香族」および「非芳香族」という用語の意味は、当業者であれば十分に理解するものである。例えば、環系を芳香族と称する場合、それは、芳香族性を有する上での要件に従って環におけるその電子を有するべきである。環系が部分芳香族となる場合、それは環系のうちの一つが芳香族であり、それが縮合している環が非芳香族であることを意味する。全ての非芳香族環系が、当業者に公知の芳香族性の定義に適合するわけではない。

【0089】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」または「ヘテロアリーレン」という用語には、単環式、二環式および三環式の環を含む芳香族環系（これらに限定されるものではない）が含まれ、窒素、酸素もしくは硫黄などの少なくとも1個のヘテロ原子を含む5から12個の原子を有する。例に関しては（これは本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない）、アザインドリル、ベンゾ（b）チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾ [1, 3] ジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾ [1, 3] ベンゾ [1, 4] オキサジニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフ

10

20

30

40

50

ラニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オクタヒドロ-ピロロピロリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、5,8-ジヒドロ-6H-ピラノ[3,4-d]ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリド[2,3-d]ピリミジニル、ピリド[4,3-d]ピリミジニル、ピリド[3,4-d]ピリミジニル、ピリミド[4,5-d]ピリミジニル、ピロリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、キノリニル、キナゾリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、トリアゾリル、チアゾリル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、チエノ[3,2-d]ピリミジニル、チオフェニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チエニル、[1,3,5]トリアジニル、4H-5-オキサ-2,3,9b-トリアザシクロペンタ[a]ナフタレニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,5-a]ピラジニルおよび5,6,7,8-テトラヒドロ-トリアゾロ[1,2,4]ピラジニルがある。

【0090】

本明細書で使用される場合、「アルキル」および「アルキレン」は、完全飽和である直鎖もしくは分岐の炭化水素を含む。例に関しては（これは本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない）、アルキルの例はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびそれらの異性体である。

【0091】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」、「アルケニレン」、「アルキニレン」および「アルキニル」は、2から8個の炭素を含む炭化水素部分を意味し、1以上の不飽和単位、1以上のアルケニルの二重結合および1以上のアルキニルの三重結合を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素を含む。例に関しては（これは本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない）、アルケニルの例は、エテニル、プロペニルおよびブテニルであり、アルキニルの例はエチニル、プロピニルおよびブチニルである。

【0092】

本明細書で使用される場合、「アリール」または「アリーレン」基には、芳香族炭素環系（例：フェニル）および縮合多環芳香族環系などがある。例に関しては（これは本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない）、アリール基には、フェニル、ナフチル、

【0093】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」または「シクロアルキレン」は、完全飽和であるか、1以上の不飽和結合を有するが芳香族基となるほどではない $C_3 - C_{12}$ 単環式または多環式（例：二環式、三環式など）炭化水素を意味する。例に関しては（これは本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない）、シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルである。

【0094】

本明細書で使用される場合、多くの部分（すなわちアルキル、アルキレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、アリール、アリーレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、複素環またはヘテロシクリレン）または置換基は、「置換されている」または「置換されていても良い」と称される。ある部分がこれらの用語の一つによって修飾されている場合、別段の断りがない限り、それは置換に利用可能であると当業者に知られている部分のいずれかの一部が1以上の置換基を含み、複数の置換基が存在する場合、各置換基は独立に選択することができることを示す。そのような置換手段は、当業界では公知であるか、および/または本開示に記載されている。例に関しては（これは本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない）、置換基である基の例をいくつか挙げると、重水素、置換されていても良い($C_1 - C_8$)アルキル基、置換されていても良い($C_2 - C_8$)アルケニル基、置換されていても良い($C_3 - C_{10}$)シクロアル

10

20

30

40

50

キル基、置換されていても良い ($C_1 - C_8$) アルコキシ基、ハロゲン (F、Cl、Br
 または I)、ハロゲン化 ($C_1 - C_8$) アルキル基 (例えば $-CF_3$ などがあるが、これ
 に限定されるものではない)、置換されていても良い複素環基、置換されていても良いヘ
 テロアリール基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、置換されていても良い $-(C_1 - C_8)$ アルコキシ
 、置換されていても良い $-(C_1 - C_8)$ チオアルコキシ、 $-NH(C_1 - C_8)$ アル
 キル基、 $-N((C_1 - C_8)$ アルキル) $_2$ 基、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C_3 - C_6)$ シク
 ロアルキル、 $-NH-(C_1 - C_6)$ アルキル置換されていても良い複素環、 $-NH$
 複素環、 $-C(O)$ 置換されていても良い ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $-C(O)NH$
 $_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 - C_8)$ 置換されていても良いアルキル、 $-C(O)N(($
 $C_1 - C_8)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NH-O-(C_1 - C_8)$ アルキル、 $-C(O)$ 10
 $N(C_1 - C_8)$ アルキル $-O-(C_1 - C_8)$ アルキル、 $-C(O)NH$ 置換されて
 いても良いヘテロアリール、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $-$
 $C(O)$ 置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル基、 $-C(O)OH$ 、
 $-C(O)O(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)(C_1 - C$
 $_8)$ 置換されていても良いアルキル基、 $-NHC(O)(C_3 - C_8)$ 置換されていても
 良いシクロアルキル基、 $-N((C_1 - C_8)$ アルキル) $C(O)H$ 、 $-N((C_1 - C$
 $_8)$ アルキル) $C(O)(C_1 - C_8)$ 置換されていても良いアルキル基、 $-NHC(O)$
 NH_2 、 $-NHC(O)NH$ 置換されていても良い ($C_1 - C_8$) アルキル基、 $-N$
 $((C_1 - C_8)$ アルキル) $C(O)NH_2$ 基、 $-NHC(O)N$ 置換されていても良
 い ($(C_1 - C_8)$ アルキル) $_2$ 基、 $-N((C_1 - C_8)$ アルキル) $C(O)N((C$
 $_1 - C_8)$ アルキル) $_2$ 基、 $-N((C_1 - C_8)$ アルキル) $C(O)NH((C_1 - C$
 $_8)$ アルキル)、 $-NHS(O)_2-(C_1 - C_8)$ 置換されていても良いアルキル、
 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-NHS(O)$
 $_2N(C_1 - C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-C(O)-(C_1 - C_8)$
 アルキル、 $-O-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-O-S(O)_2$ -アリール、 $-S(C$
 $_1 - C_8)$ アルキル基、 $-S(O)(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $-S(O)_2(C_1 - C$
 $_8)$ アルキル基、 $-S(O)_2(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル基、 $-S(O)_2N(($
 $C_1 - C_8)$ アルキル) $_2$ 基、 $-S(O)_2NH(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $-S(O)$
 $_2NH(C_3 - C_8)$ シクロアルキル基、 $-S(O)_2NH_2$ 基、 $-S(O)_2$ 置換さ
 れていても良いヘテロアリール基、 $-S(O)_2$ 置換されていても良い複素環基、
 $-NHS(O)_2(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $-N((C_1 - C_8)$ アルキル) $S(O)_2(C$
 $_1 - C_8)$ アルキル基、 $-(C_1 - C_8)$ アルキル $-O-(C_1 - C_8)$ アルキル基、
 $-O-(C_1 - C_8)$ アルキル $-O-(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $-NHOH$ 、 $-NHO$
 $(C_1 - C_8)$ アルキル基、 $-O$ -ハロゲン化 ($C_1 - C_8$) アルキル基 (例えば $-OC$
 F_3 などがあるが、これに限定されるものではない)、オキソ、 $-S(O)_2$ -ハロゲン
 化 ($C_1 - C_8$) アルキル基 (例えば、 $-S(O)_2CF_3$ などがあるが、これに限定さ
 れるものではない)、 $-S$ -ハロゲン化 ($C_1 - C_8$) アルキル基 (例えば $-SCF_3$ な
 どがあるが、これに限定されるものではない)、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル置換されて
 いても良い複素環 (例えば、アゼチジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリ
 ジン、テトラヒドロフラン、チオモルホリン、またはピランなどがあるが、これらに限定
 されるものではない)、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル -ヘテロアリール (例えばテトラゾー
 ル、イミダゾール、フラン、ピラジンまたはピラゾールなどがあるが、これに限定される
 ものではない)、置換されていても良いフェニル、 $-NHC(O)O-(C_1 - C_6)$
 アルキル基、 $-N((C_1 - C_6)$ アルキル) $C(O)O-(C_1 - C_6)$ アルキル基、
 $-C(=NH)-(C_1 - C_6)$ アルキル基、 $-C(=NOH)-(C_1 - C_6)$ アルキ
 ル基、または $-C(=N-O-(C_1 - C_6)$ アルキル) $-(C_1 - C_6)$ アルキル基が
 ある。

【0095】

本発明の1以上の化合物は、それら自体で、またはそれらが、本明細書に記載されると
 おりの疾患または状態を治療または改善する用量で生物学的に適切な担体もしくは賦形剤

10

20

30

40

50

(複数可)と混合されている医薬組成物でヒト患者に投与され得る。これらの化合物の混合物も、単純な混合物として、または適切に製剤された医薬組成物で患者に投与され得る。治療上有効な用量は、本明細書で記載されるとおりの疾患または状態の予防または軽減をもたらすのに十分な化合物または化合物(複数)のその量を指す。本出願の化合物の製剤化および投与についての技術は、当業者に周知の参考文献、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Publishing Co.、Easton, PA、最新版に見出すことができる。

【0096】

好適な投与経路には、例えば、経口投与、点眼投与、直腸投与、経粘膜投与、局所投与または腸内投与；非経口送達(筋肉注射、皮下注射、髄内注射ならびに髄腔内注射、直接脳室内注射、静脈注射、腹腔内注射、鼻腔内注射または眼内注射を含む)が含まれ得る。

10

【0097】

あるいは、全身的よりもむしろ局所的に、例えば、デポ製剤または持続放出製剤においてしばしば、浮腫部位中へ直接に化合物の注入を介して、本化合物を投与することができる。

【0098】

さらに、薬物を、標的化薬剤送達系で、例えば、内皮細胞特異的抗体でコーティングされたリポソームで投与し得る。

【0099】

本発明の医薬組成物は、自体公知の方式で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研和、乳化、カプセル化、封入(encapsulation)または凍結乾燥プロセスによって製造され得る。

20

【0100】

したがって、本発明によって使用される医薬組成物は、医薬として使用され得る製剤への活性化化合物の処理を容易にする賦形剤および補助剤を含む1種以上の医薬として許容される担体を用いて、従来の方式で製剤化され得る。適当な製剤は、選択される投与経路に依存する。

【0101】

注射の場合、本発明の薬剤は、水溶液、好ましくは、生理的に適合し得る緩衝液(ハンクス液、リンゲル液、または生理的食塩水の緩衝液など)中で製剤化され得る。経粘膜投与の場合、透過されるバリアに対して適切な浸透剤が製剤中に用いられる。このような浸透剤は、当技術分野で一般に知られている。

30

【0102】

経口投与の場合、本化合物は、本活性化化合物を、当技術分野で公知の医薬として許容される担体と組み合わせることによって容易に製剤し得る。このような担体によって、本発明の化合物を、治療される患者による経口摂取のための錠剤、丸薬、糖衣剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁液として製剤することができる。経口使用のための医薬製剤は、活性化化合物を固体賦形剤と一緒に混合し、得られた混合物を場合によって粉碎し、必要に応じて、適切な補助剤の添加後に、顆粒の混合物を処理して、錠剤または糖衣剤コアを得ることによって得ることができる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボメチルセルロース、および/またはポリビニルピロリドン(PVP)などの充填剤である。必要に応じて、架橋されたポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩(アルギン酸ナトリウムなど)などの崩壊剤を添加し得る。

40

【0103】

糖衣剤コアには、好適なコーティングが施される。これに関しては、高濃度の糖溶液を用いることができ、これは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならび

50

に適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有し得る。色素または顔料を、識別のためにまたは活性化化合物の用量の種々の組合せを特徴づけるために、錠剤または糖衣剤コーティングに添加することができる。

【0104】

経口的に使用され得る医薬製剤には、ゼラチンから作られたプッシュ-フィット型カプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤（グリセロールまたはソルビトールなど）から作られた柔らかい密閉カプセルが含まれる。プッシュ-フィット型カプセルは、充填剤（ラクトースなど）、結合剤（デンプンなど）、および/または潤沢剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど）、ならびに場合によって安定化剤との混合で活性成分を含有し得る。軟カプセルでは、活性化化合物を、適切な液体（脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールなど）に溶解または懸濁させることができる。さらに、安定剤を添加することができる。経口投与用の製剤はすべて、このような投与に適した投薬量でなければならない。

10

【0105】

口腔投与の場合、本組成物は、従来の方式で製剤された錠剤またはトローチの形態を取り得る。

【0106】

吸入による投与の場合、本発明による使用のための化合物は、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスの使用によって、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーの様な形態で都合良く送達される。加圧エアロゾルの場合、投薬量単位は、計量された量を送達するバルブを備えることによって決定され得る。吸入器または空気吸入器において用いられる、例えば、ゼラチン製のカプセルおよびカートリッジは、本化合物および適切な粉末基剤（ラクトースまたはデンプンなど）の粉末混合物を含有して製剤できる。

20

【0107】

本化合物は、注入、例えば、ボラス注入または連続注入による非経口投与用に製剤化することができる。注入用製剤は、保存剤が添加された、例えば、アンプルまたは複数用量容器における単位製剤で提示され得る。本組成物は、油性または水性媒体における懸濁液、溶液または乳濁液のような形態を取ることができ、懸濁剤、安定剤および/または分散剤などの製剤化剤を含有し得る。

30

【0108】

非経口投与のための医薬製剤には、水溶性形態での活性化化合物の水溶液が含まれる。さらに、活性化化合物の懸濁液は、適切な油性の注射用懸濁液として調製し得る。適切な親油性の溶媒または媒体には、脂肪油（ゴマ油など）、もしくは合成脂肪酸エステル（オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなど）、またはリポソームが含まれる。水性注射用懸濁液は、懸濁液の粘度を増大させる物質、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールまたはデキストランを含有し得る。場合によって、懸濁液は、高濃度溶液の調製を可能にするために化合物の溶解性を増大させる適切な安定剤または薬剤を含有し得る。

40

【0109】

あるいは、活性成分は、使用前に、適切な媒体（例えば、滅菌された発熱物質を含まない水）で構成のための粉末形態であり得る。

【0110】

本化合物は、例えば、従来の坐薬基剤（カカオ脂または他のグリセリドなど）を含有する、坐薬または停留浣腸剤などの直腸用組成物に製剤化することもできる。

【0111】

前述の製剤に加えて、本化合物は、デポー剤調製物として製剤することもできる。そのような長期間作用する製剤は、内移植（例えば、皮下もしくは筋肉内に、または筋肉注射によって）によって投与され得る。したがって、例えば、本化合物は、適切なポリマー物

50

質もしくは疎水性物質（例えば、許容される油中の乳濁液として）またはイオン交換樹脂とともに、あるいは難溶性の誘導体として（例えば、難溶性の塩として）製剤し得る。

【0112】

本発明の疎水性化合物に対する医薬担体の例は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマーおよび水相を含む共溶媒系である。この共溶媒系はV P D共溶媒系であり得る。V P Dは、無水エタノールにおいて所定容量にされた、3 % w / vのベンジルアルコール、8 % w / vの非極性界面活性剤ポリソルベート80、および65 % w / vのポリエチレングリコール300からなる溶液である。このV P D共溶媒系（V P D : 5 W）は、水溶液中5 %デキストロースで1 : 1に希釈されたV P Dからなる。この共溶媒系は、疎水性化合物を十分に溶解させ、自体は、全身投与時に低い毒性をもたらす。当然、共溶媒系の割合は、その溶解性および毒性の特性を損なうことなく、かなり変化させ得る。さらに、共溶媒成分の同一性は変化させ得る；例えば、他の低毒性の非極性界面活性剤がポリソルベート80の代わりに使用され得る；ポリエチレングリコールの分画サイズを変化させ得る；他の生体適合性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン）がポリエチレングリコールに取って代わり得る；また、他の糖または多糖類がデキストロースと置き換わり得る。

10

【0113】

あるいは、疎水性の医薬化合物のための他の送達系が用いられ得る。リポソームおよび乳濁液は、疎水性薬剤のための送達媒体または送達担体の公知の例である。毒性がより大きいという代償においてであるが、ある種の有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシドなど）も用いることができる。さらに、本化合物は、治療剤を含有する固体の疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなどの、持続放出システムを使用して送達され得る。様々な持続放出物質が、当業者によって確立されており、当業者には公知である。持続放出カプセルは、その化学的性質に応じて、本化合物を、数時間（最大数日間にわたって）放出し得る。治療試薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化のためのさらなる方策を用いることができる。

20

【0114】

医薬組成物はまた、適切な固相またはゲル相の担体または賦形剤を含み得る。このような担体または賦形剤の例には、限定されるものではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、各種の糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリマー（ポリエチレングリコールなど）が含まれる。

30

【0115】

本発明の化合物の多くは、医薬として適合し得る対イオンを有する塩として提供され得る。医薬として適合し得る塩は、限定されるものではないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸などを含む多くの酸を用いて形成され得る。塩は、その対応する遊離塩基形態よりも、水性溶媒または他のプロトン性溶媒により溶解性である傾向がある。

【0116】

本発明における使用に適した医薬組成物には、活性成分が、その意図された目的を達成するために有効量で含有される組成物が含まれる。より具体的には、治療上有効量は、治療されている対象の既存の症状の進行を予防するまたはその症状を緩和するために有効量を意味する。有効量の決定は十分に当業者の裁量の範囲内である。

40

【0117】

本発明の方法で使用される任意の化合物について、治療有効量は、細胞アッセイから初期に推定され得る。例えば、用量は、細胞アッセイで決定されるようなI C₅₀（すなわち、所与のタンパク質キナーゼ活性の半最大阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む循環濃度範囲を達成するために、細胞および動物のモデルにおいて処方され得る。一部の場では、このような測定が、化合物に対する血漿タンパク質の結合効果を近似するものであるため、3 %から5 %の血清アルブミンの存在下でI C₅₀を決定することは適切である。このような情報は、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定するために使用され

50

得る。さらに、全身投与のための最も好ましい化合物は、血漿中で安全に達成され得るレベルで無傷細胞におけるタンパク質キナーゼシグナル伝達を有効に阻害する。

【0118】

治療有効用量は、患者における症状の改善をもたらす化合物のその量を指す。このような化合物の毒性および治療効力は、例えば、最大耐容量 (MTD) および ED₅₀ (50% 最大応答のための有効用量) を決定するために、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定され得る。毒性作用と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、これは MTD と ED₅₀ との間の比として表され得る。高い治療指数を示す化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物試験から得られるデータは、ヒトにおいて使用される投薬量の範囲を処方する際に使用され得る。このような化合物の用量は、好ましくは、毒性をほとんどまたはまったく伴わない ED₅₀ を含む循環濃度の範囲内にある。投薬量は、用いられる投薬形態および利用される投与経路に依存してこの範囲内で変り得る。正確な処方、投与経路および投薬量は、患者の状態を考慮して個々の医師によって選択され得る (例えば、Fingler, 1975年、「The Pharmacological Basis of Therapeutics」、第1章、1頁を参照)。重大局面の治療では、MTDに近い急激なボラス剤または輸液の投与が、迅速な応答を得るために必要とされ得る。

10

【0119】

投薬量および間隔は、キナーゼ調節効果を維持するために十分である、活性部分の血漿レベル、すなわち最小有効濃度 (MEC) を提供するために個々に調整され得る。MEC は、それぞれの化合物について変わるが、インビトロデータ：例えば、本明細書に記載されるアッセイを用いてタンパク質キナーゼの50% - 90% 阻害を達成するために必要な濃度から推定され得る。MECを達成するために必要な投薬量は個々の特性および投与経路に依存する。しかし、HPLCアッセイまたはバイオアッセイを用いて、血漿濃度を測定し得る。

20

【0120】

投薬間隔もまた、MEC値を用いて決定され得る。化合物は、症状の所望の改善が達成されるまで、時間の10%から90%について、好ましくは30%から90%の間、最も好ましくは50%から90%の間、MECを超える血漿レベルを維持する投薬計画を用いて投与されるべきである。局所投与または選択的摂取の場合、薬剤の有効局所濃度は、血漿濃度と関連づけられ得ない。

30

【0121】

投与される組成物の量は、当然、治療されている対象、対象の体重、病気の重症度、投与方式、および処方医の判断によって決まる。

【0122】

本組成物は、必要に応じて、活性成分を含有する1種以上の単位製剤を収容し得るパックまたはディスペンサ装置において提供され得る。パックは、例えば、プリスターパックなどの金属またはプラスチックのホイルを含み得る。パックまたはディスペンサ装置は、投与のための説明書が添付されていても良い。適合可能な医薬担体で製剤された本発明の化合物を含む組成物はまた、調製され、適切な容器に入れられ、適応状態の治療についてラベル表示され得る。

40

【0123】

一部の製剤では、例えば、流体エネルギー粉砕によって得られるような、非常に小さいサイズの粒子の形態で本発明の化合物を使用することが有益であり得る。

【0124】

医薬組成物の製造における本発明の化合物の使用は、下記の説明によって例証される。この説明において、「活性化合物」という用語は、本発明の任意の化合物を示すが、特に、以下の実施例の1つの最終生成物である任意の化合物を示す。

【0125】

a) カプセル剤

50

カプセル剤の調製において、10重量部の活性化化合物および240重量部のラクトースを脱凝固させ、混合することができる。混合物は、硬ゼラチンカプセルに充填することができ、各カプセルは、活性化化合物の単位用量または単位用量の一部を含有する。

【0126】

b) 錠剤

錠剤は、例えば、下記の成分から調製することができる。

重量部

活性化化合物：10

ラクトース：190

トウモロコシデンプン：22

ポリビニルピロリドン：10

ステアリン酸マグネシウム：3

10

【0127】

活性化化合物、ラクトース、およびデンプンの一部を脱凝固させ、混合することができ、得られた混合物は、ポリビニルピロリドンのエタノール中溶液とともに造粒することができる。乾燥顆粒を、ステアリン酸マグネシウムおよび残りのデンプンとブレンドすることができる。次いで、混合物を、打錠機で圧縮成形して、活性化化合物の単位用量または単位用量の一部をそれぞれ含有する錠剤を得る。

【0128】

c) 腸溶コーティング錠

錠剤は、上記(b)に記載される方法によって調製することができる。錠剤は、20%酢酸フタル酸セルロースおよび3%フタル酸ジエチルのエタノール：ジクロロメタン(1:1)中溶液を用いて従来の方式で腸溶コーティングすることができる。

20

【0129】

d) 坐薬

坐薬の調製において、例えば、100重量部の活性化化合物を1300重量部のトリグリセリド坐薬基剤に組み込むことができ、この混合物は、治療上有効量の活性成分をそれぞれ含有する坐薬に成形することができる。

【0130】

本発明の組成物において、活性化化合物は、必要に応じて、他の適合し得る薬理活性成分と関連させ得る。例えば、本発明の化合物は、本明細書に記載される疾患または状態を治療することが知られている別の治療薬と併用して投与され得る。例えば、VEGFまたはアンジオポイエチンの産生を阻害または防止する、VEGFまたはアンジオポイエチンに対する細胞内応答を弱める、細胞内のシグナル伝達を遮断する、血管の過透過性を阻害する、炎症を軽減させる、浮腫または血管新生の形成を阻害または防止する1種以上の別の医薬との併用である。本発明の化合物は、どちらの投与経過が適切であるにしても、追加の医薬の前に、その後にはまたはそれと同時に、投与され得る。追加の医薬には、限定されるものではないが、抗浮腫性ステロイド、NSAIDs、ras阻害剤、抗TNF剤、抗-IL1剤、抗ヒスタミン剤、PAF拮抗剤、COX-1阻害剤、COX-2阻害剤、NO合成酵素阻害剤、Akt/PKB阻害剤、IGF-1R阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、カルシネイリン阻害剤および免疫抑制剤が含まれる。本発明の化合物および追加の医薬は加成的または相乗的に作用する。したがって、血管形成、血管過透過性を阻害しおよび/または浮腫の形成を阻害する物質のこのような組合せの投与は、いずれかの物質を単独での投与よりも、過増殖性障害、血管形成、血管過透過性または浮腫の有害な作用からのより大きな軽減を与え得る。悪性障害の治療において、抗増殖性もしくは細胞傷害性の化学療法剤または放射線との組合せは、本発明の範囲に含まれる。

30

40

【0131】

本発明はまた、医薬としての式(I)の化合物の使用を含む。

【0132】

下記の実施例は、説明を目的としたものであり、本発明の範囲を限定するものと解釈す

50

べきではない。

【0133】

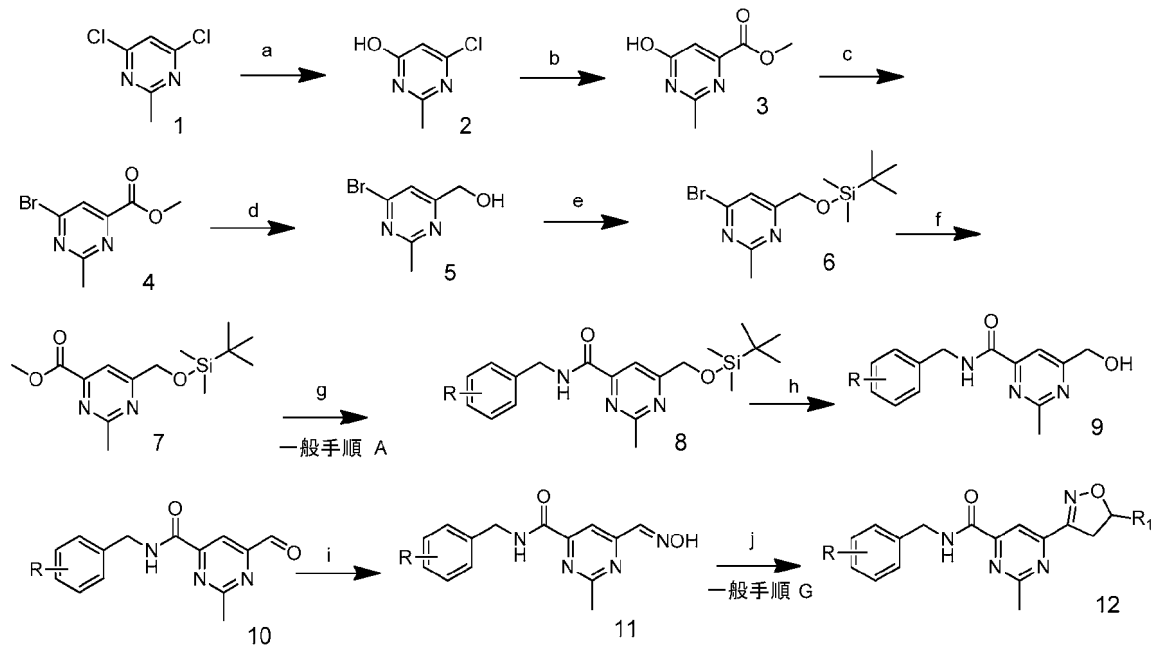
一般合成図式

本発明の化合物は、図式 I に示した合成的変換を用いて製造することができる。

【0134】

【化9】

図式 I



10

20

【0135】

本発明の化合物は、図式 I に示した合成的変換を用いて製造することができる。原料は、市販されているか、本明細書に記載の手順、文献手順、もしくは有機化学の当業者に公知であると考えられる手順によって製造することができる。段階 a では、市販の 4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン (製造番号 1) に記載の条件などの条件を用いて 13 M H_2SO_4 と反応させて 6-クロロ-2-メチルピリミジン-4-オールを得て、次にそれについてパラジウム系触媒の存在下に CO ガスを用いて (製造番号 2)、当業者に公知の方法によって (例えば、*Indian Journal of chemistry* 2009, 48 (b), 858-864) カルボニル化を行い、6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸メチルを得る。段階 c で、製造番号 3 に記載の条件などの条件を用いてオキシ臭化リンなどのハロゲン化剤と 6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸メチルを反応させることで、6-ブロモ-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸メチルを得る。段階 d では、メチルエステルを製造番号 4 に記載の条件を用いて水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素化物試薬で還元して、(6-ブロモ-2-メチルピリミジン-4-イル)メタノールを得る。段階 e で、1 級アルコールをその TBDMS エーテルとして保護して、製造番号 5 に記載の条件を用いることで、または当業者に公知の方法によって 4-ブロモ-6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル-2-メチルピリミジンを得る (例えば *Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations: A guide to functional group preparations, Second Edition, 1999, Wiley-VCH or Green, T. W. and Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999, Wiley-Interscience*)。段階 f で、カルボメトキシ基は、製造番号 6 に記載の条件などの条件を用いることで、または当業者に公知の方法によ

30

40

50

ってカルボニル化することで導入される（例えば、Indian Journal of Chemistry 2009, 48 (b), 858）。

【0136】

段階gで、一般手順Aに記載の条件を用いる置換されたベンジルアミンによるエステルの求核置換によって8を得る。化合物8におけるTBDMs基の脱保護による9の生成は、製造番号7に記載の条件を用いるか、当業者に公知の方法によって行う（例えば、上記で引用のLarock、R. C. Greene, T. W. and Wuts, P. G. M.からの書籍）。化合物9における1級アルコールを酸化してデスマーチンペルヨージナンを用いて、あるいは当業者に公知の方法によって10を得る（例えば、Alan H. Haines Methods of the Oxidation of Organic Compounds, 1988, Academic Press）。段階iにおいて、化合物10をEtOHなどのプロトン性溶媒中酢酸ナトリウムなどの無機塩基存在下にヒドロキシルアミン塩酸塩で処理して11を得る（製造番号9）。一般手順Gを用いる化合物11と各種オレフィン（複素環、シクロアルキル、ヘテロアリール、アルキル-複素環オレフィン類など）との間の酸化的環状付加反応によって、本発明の化合物12を得た。純粋な本発明のエナンチオマー/ジアステレオマーは、キラル分取HPLCまたは逆相/順相分取HPLC/クロマトグラフィーなどの適切な分析用分取法を用いて分離する。

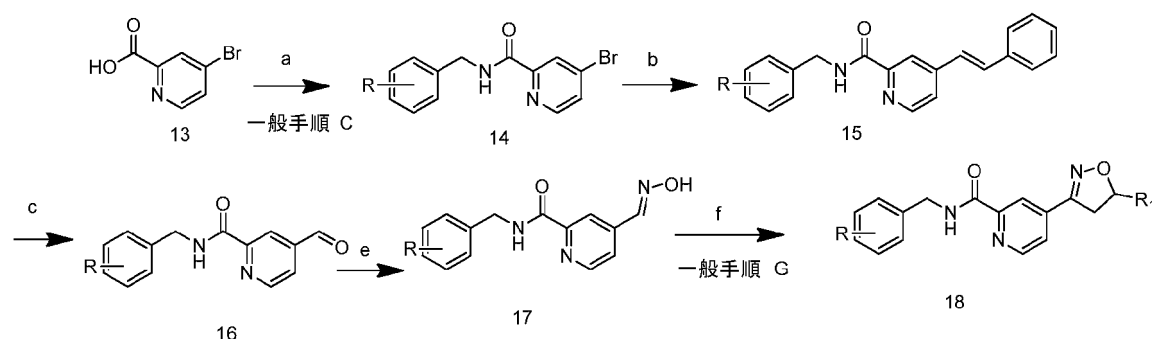
10

【0137】

【化10】

20

図式 II



30

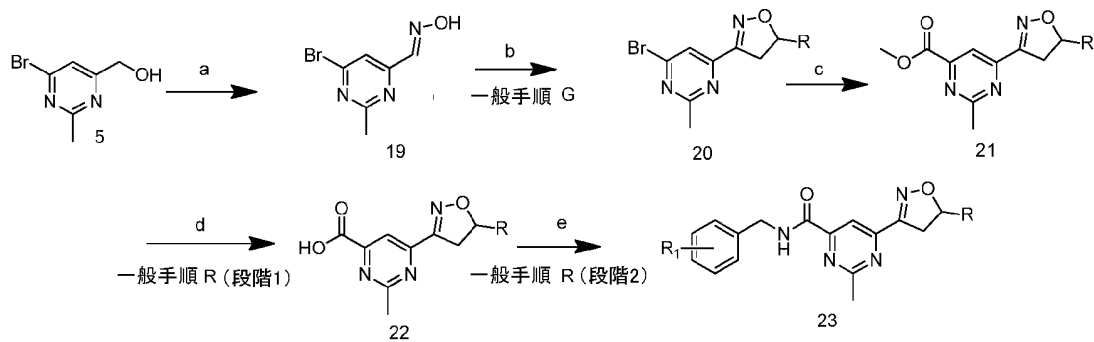
本発明の化合物は、図式I Iに示した合成的変換を用いて製造することもできる。段階aでは、市販の4-プロモピコリン酸を、一般手順Cに記載の条件を用いてHATUの存在下に好適なアミンと反応させて14を得る。化合物15および16は、一般手順Dに記載の条件を用いて合成される。段階eでは、EtOHなどのプロトン性溶媒中、酢酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下に、化合物16をヒドロキシルアミン塩酸塩で処理して17を得る（製造番号10）。一般手順Gを用いる化合物17と各種オレフィン（複素環、シクロアルキル、ヘテロアリール、アルキル-複素環オレフィン類など）との間の酸化的環状付加反応によって、本発明の化合物18を得る。

【0138】

40

【化 1 1】

図式 III



10

【0 1 3 9】

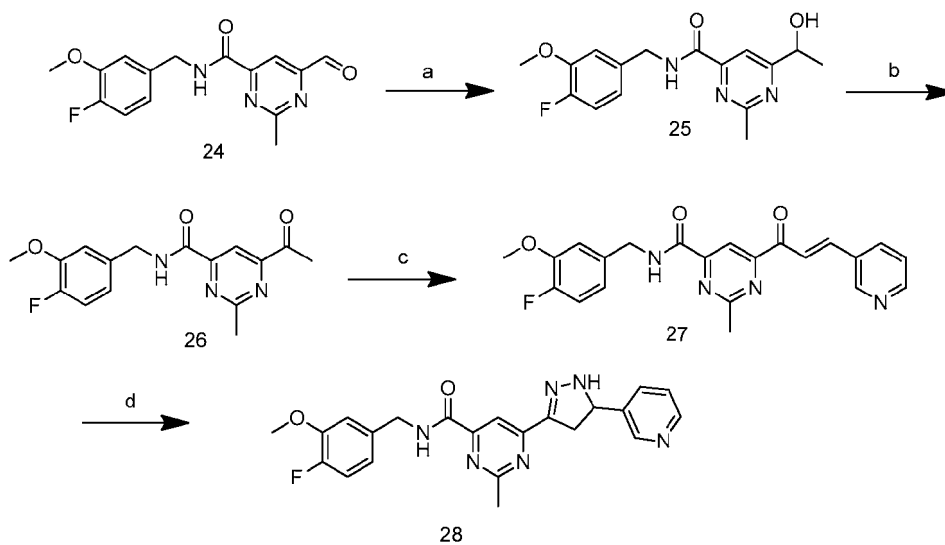
本発明の化合物は、図式 I I I に示した合成的変換を用いて製造することもできる。段階 a で、化合物 5 の 1 級アルコールをデス - マーチンペルヨージネートを用いて酸化し、次に一般手順 B を用いてオキシム形成することで化合物 19 を得る。一般手順 G を用いる化合物 19 と各種オレフィン（アリール、複素環、シクロアルキル、ヘテロアリール、アルキル - 複素環オレフィン類など）との間の酸化的環状付加反応によって化合物 20 を得て、次にそれについて、パラジウム系触媒の存在下に CO ガスを用いてカルボニル化を行って（製造番号 21 または当業者に公知の方法によって（例えば、*Indian Journal of Chemistry* 2009, 48 (b), 858 - 864））、化合物 21 を得る。一般手順 R（段階 1）に記載の条件などの条件を用いるエステル加水分解によって 22 を得る。一般手順 R（段階 2）を用いる化合物 29 と各種の置換されたアリールおよびヘテロアリールベンジルアミンとの間のアミド反応によって、本発明の化合物 23 を得た。

20

【0 1 4 0】

【化 1 2】

図式 IV



30

40

【0 1 4 1】

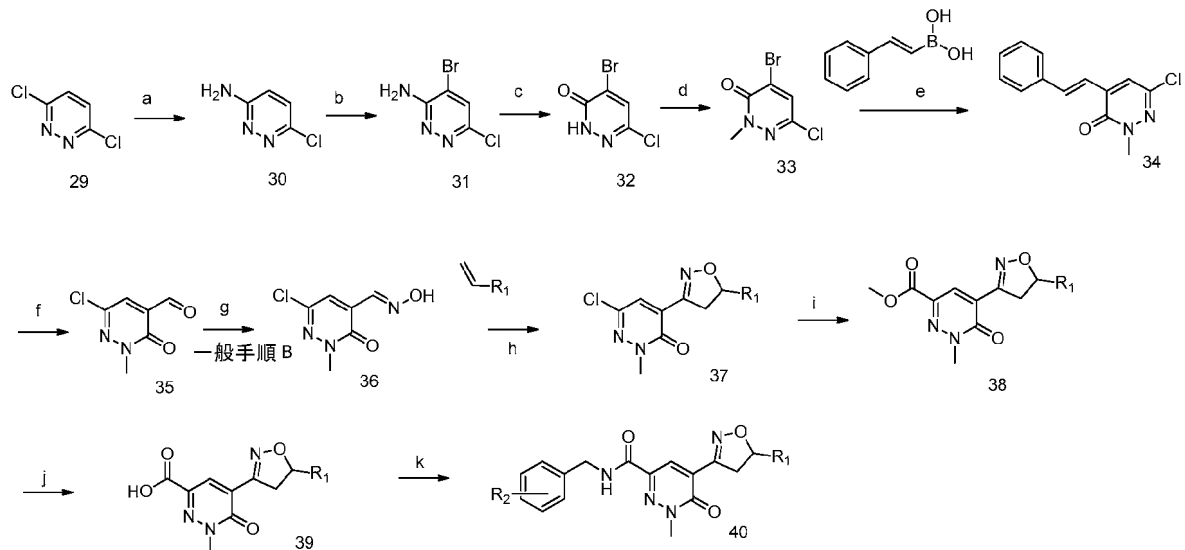
本発明の化合物は、図式 I V に示した合成的変換を用いて製造することもできる。段階 a で、化合物 24 をメチルマグネシウムプロミドと反応させて 25 を得て、それを、デス - マーチンペルヨージネートを用いてさらに酸化して化合物 26 を得る。アリールアルデヒドを化合物 26 と用いるアルドール縮合によって 27 を得て、それをヒドラジン水和物と環化させることで、本発明の化合物 28 を得た。

【0 1 4 2】

50

【化 1 3】

図式 V:



10

【0 1 4 3】

本発明の化合物は、式 V に示した合成的変換を用いて製造することもできる。段階 a において、市販の 3, 6 - ジクロロピラジジンについて、製造番号 25 で記載の条件を用いてアミノ化を行って化合物 30 を得て、それをさらに、製造番号 26 に記載の条件に従うことで臭素を用いて臭素化して 31 を得る。さらに、化合物 31 についてジアゾ化を行い、次に製造番号 27 に記載の条件に従うことで加水分解を行って 32 を得て、それについてさらに、製造番号 28 に記載の条件に従うことでヨウ化メチルを用いて N - アルキル化して化合物 33 を得た。製造番号 29 に記載の条件を用いるパラジウム触媒存在下の化合物 33 とスチリルボロン酸との間のスズキ反応によって化合物 34 を得て、それについて製造番号 30 に記載の条件に従うことで $OsO_4 / NaIO_4$ を用いる酸化的開裂を行って化合物 35 を得た。段階 g で、一般手順 B に記載の条件を用い、EtOH などのプロトン性溶媒中酢酸ナトリウムなどの無機塩基存在下に化合物 35 をヒドロキシルアミン塩酸塩で処理して 36 を得て、それについてさらに、一般手順 G を用いて各種オレフィン（複素環、シクロアルキル、ヘテロアリール、アルキル - 複素環オレフィンなど）との酸化的環状付加反応を行って 37 を得た。化合物 37 について、パラジウム系触媒の存在下に CO ガスを用い（製造番号 33）、または当業者に公知の方法によって（例えば、*Indian Journal of Chemistry* 2009, 48 (b), 858 - 864）カルボニル化を行って化合物 38 を得て、それについてさらに、製造番号 34 に記載の条件に従うことで塩基加水分解を行って化合物 39 を得た。一般手順 R に記載の条件を用いる化合物 39 と各種ベンジルアミンとの間のアミド化反応によって、本発明の化合物を得た。

20

30

【0 1 4 4】

一般手順のリスト

一般手順 A：置換されたベンジルアミン類によるエステルの求核置換によるアミドの製造

一般手順 B：オキシム類の形成

一般手順 C：アミド形成

一般手順 D：アルデヒド形成

一般手順 E：ウィティッヒオレフィン化

一般手順 F：ハロゲンからのオレフィンの合成

一般手順 G：イソオキサゾリン形成

一般手順 H：O - トシレート脱保護

40

50

- 一般手順 I : O - トシレート誘導体からのニトリル誘導体の形成
- 一般手順 J : アミンによる O - トシレートの求核置換
- 一般手順 K : Boc 保護アミンの酸性開裂
- 一般手順 L : アミンからのアセチルアミドの形成
- 一般手順 M : アミンからのスルホンアミドの形成
- 一般手順 N : アミンからのヒドロキシルアセチルアミドの形成
- 一般手順 O : O - トシレート誘導体からのスルホンの形成
- 一般手順 P : アルコールからの酸の形成
- 一般手順 Q : カルボン酸からのエステルの形成
- 一般手順 R : メチルエステルからのアミドの製造 10
- 一般手順 S : メチルマグネシウムプロミドを用いるメチルエステルからの 3 級アルコールの製造
- 一般手順 T : ニトリル誘導体からのテトラゾール類の製造
- 一般手順 U : アミンおよびカルバモイルクロライドからの尿素の形成
- 一般手順 V : アミンおよびイソシアネートからの尿素の形成
- 一般手順 W : 混成カルボン酸無水物とアミンからのアミドの形成
- 一般手順 X : アミンによるエステルの求核置換によるアミドの製造
- 一般手順 Y : 活性エステルからのアミドの形成
- 一般手順 Z : トリホスゲンを用いるアミンからの尿素の形成
- 一般手順 A A : クロルギ酸 4 - ニトロフェニルを用いるアミンからの尿素の形成 20
- 一般手順 A B : アリールエステルからの 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールの形成
- 一般手順 A C : N - メチル尿素の形成
- 一般手順 A D : アルデヒドの T O S M I C 試薬との環化によるオキサゾールの取得
- 一般手順 A E : ジ - t e r t - ブチルジカーボネートによるアミンの Boc 保護
- 一般手順 A F : エーテル連結の形成
- 一般手順 A G : ニトリル誘導体からの Boc 保護アミンの形成。

【 0 1 4 5 】

下記の実施例は、製造において使用される最終的な一般手順に従って配列されている。適宜に追加の反応物もしくは試薬とともに名称の後に括弧内に一般手順（文字コード）を順次列記することで、新規な中間体の合成経路を詳細に説明する。 30

【 0 1 4 6 】

略称リスト

- A C N : アセトニトリル
- B u L i : n - ブチルリチウム
- C O : 一酸化炭素
- d : 二重線
- D B U : 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン
- d d : 二重線の二重線
- D C M : ジクロロメタン (メチレンクロライド)
- D I E A : N , N - ジイソプロピルエチルアミン 40
- D M F : N , N - ジメチルホルムアミド
- D M S O : ジメチルスルホキシド
- D M A P : ジメチルアミノピリジン
- D M A : ジメチルアセトアミド
- E D C I . H C l : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド
塩酸塩
- e q u i v . : 当量
- E t O A c : 酢酸エチル
- E t O H : エタノール
- g : グラム 50

h	: 時間	
H A T U	: 2 - (1 H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - - 1 , 1 , 3 , 3	
-	テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタナミニウム	
H O B T	: ヒドロキシベンゾトリアゾール	
I P A	: イソプロピルアルコール	
K O A c	: 酢酸カリウム	
K O B t	: カリウム t - ブトキシド	
m	: 多重線	
M e O H	: メチルアルコール	
M e M g B r	: メチルマグネシウムブロミド	10
m - C P B A	: メタクロロ過安息香酸	
m i n	: 分	
M	: モル濃度	
M m o l	: ミリモル	
N	: 規定度	
N a H	: 水素化ナトリウム	
N a I O ₄	: 過ヨウ素酸ナトリウム	
O s O ₄	: 四酸化オスミウム	
P d (O A C) ₂	: 酢酸パラジウム (I I)	
P y B O P	: ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニ	20
ウム	ヘキサフルオロホスフェート	
R a c	: ラセミ体	
R _t	: 保持時間	
R T	: 室温	
s	: 一重線	
t	: 三重線	
T B A F	: テトラブチルアンモニウムフルオリド	
T B D M S - C l	: t e r t - ブチルジメチルシリルクロライド	
T E A	: トリエチルアミン	
T F A	: トリフルオロ酢酸	30
T H F	: テトラヒドロフラン	
T L C	: 薄層クロマトグラフィー	
T e m p	: 温度	
T F A A	: 無水トリフルオロ酢酸。	

【 0 1 4 7 】

アッセイ時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (F R E T) 酵素アッセイ

残基 20 から 274 (S W I S S - P R O T P 4 5 4 5 2) を包含する組換えヒト MMP 13 触媒ドメイン (C D) 構築物を、合成遺伝子法および細菌発現によって発生させた。50 μM Tris、pH 7.5、10 mM CaCl₂、150 mM NaCl、0.05% Brij 35 を含むアッセイ緩衝液中の濃度 0.4 nM の組換えヒト MMP - 13 C D および濃度 0.25 μM の蛍光発生基質 (Q X L - 5 2 0) - K - P - L - A ~ N v a - D a p (5 - F A M) - A - R - N H 2 (A n a s p e c カタログ番号 60554-01、San Jose, CA) を用いて、MMP - 13 活性アッセイを行った。そのアッセイは、MMP - 13 によるこの基質の開裂で、ドナーアクセプタ対間の F R E T 低下とそれに続く蛍光増強が生じることに基づくものである。アッセイは、384 ウェルプレート (G r e i n e r カタログ番号 781076、ドイツ) において室温で 60 分間行った。インキュベーション期間後、500 mM E D T A 5 μL (最終濃度 100 mM) (R a n k e m カタログ番号 E 0 1 2 0、インド) を十分に混合しながら加えて反応停止し、それぞれ 485 nm および 535 nm の励起および発光波長での蛍光における

変化をモニタリングすることで、基質加水分解の速度を求めた。蛍光は、Victor V5プレート読取装置(Perkin Elmer、Turku、フィンランド)で測定した。MMP-13活性阻害の効力を評価するのに用いた試験化合物はDMSOに溶かした(アッセイでの最終DMSO濃度は5%であった。%)。選択された化合物について、上記の同じ蛍光発生基質を用いて濃度2 nM濃度で全長MMP13(R&D Systems(カタログ番号511-MM-010)、Minneapolis、MN)に対してのスクリーニングも行った。1 mM 酢酸p-アミノフェニル水銀-APMA(カタログ番号A-9563、Sigma、ドイツ)を用いて、酵素を活性化した。

【0148】

同じMMP FRET基質(0.25 μM)およびヒトMMP/TACE酵素の触媒ドメインを用いて、他の全てのMMPおよびTACEについての選択性アッセイを実施した。アッセイで使用される酵素の濃度およびカタログ番号は、MMP-2CD(12.5 nM)(カタログ番号BML-SE237-0010)、MMP-3CD(20 nM)(カタログ番号BML-SE109-0010)、MMP-7CD(12.5 nM)(カタログ番号BML-SE181-0010)、MMP-8CD(3.13 nM)(カタログ番号BML-SE255-0010)、MMP-9CD(1.56 nM)(カタログ番号BML-SE244-0010)、MMP-12CD(1.56 nM)(カタログ番号BML-SE138-0010)、MMP-14CD(10 nM)(カタログ番号BML-SE259-0010)およびTACE(25 nM)(カタログ番号PF133)であった。全てのMMP CD酵素は、Enzo Life Sciences、Plymouth Meeting、PAから購入し、TACE酵素はEMD Chemical、Gibbstown、NJから入手した。

【0149】

ADAMTS-4 0.5 μMおよびADAMTS-5 1 μMの濃度の基質としてのTAMRA-G-R-D-V-Q-E~F-R-G-V-T-A-V-I-R-K(QSY7)-R-G-Rアミドを用いて、ADAMTS-4およびADAMTS-5の選択性アッセイを行った。ADAMTS-4およびADAMTS-5の酵素濃度は、それぞれ4および25 nMであり、544 nmおよび590 nmの励起および発光波長での蛍光における変化をモニタリングすることで基質加水分解の速度を求めた。合成遺伝子法およびアッセイ用細菌発現によって、組換えヒトADAMTS-4(残基1から579、SWISS-PROT Q9UNA0)およびADAMTS-5(残基19から622、SWISS-PROT Q9UNA0)を形成した。

【0150】

データ解析：試験化合物存在下での酵素活性の阻害パーセントを、次の式、阻害パーセント(%) = $100 - [(F_i / F_c) \times 100]$ (F_cは初期酵素活性に相当する蛍光であり、F_iは阻害薬存在下での酵素活性に相当する蛍光である。)を用いて計算した。Graph Pad prosmソフトウェア(Version 5、La Jolla、CA)を用いて、S字曲線適合式に用量-応答データを適合させることで、IC₅₀値を計算した。

【0151】

雄リスラットにおける急性外因性全長MMP-13誘発軟骨退化

所望の投与濃度(1、3、10、30、100 mg/kg)の1% Tween 80/0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロースで試験化合物を調製した。実際の実験開始の1日前に、雄LEW/Han(商標名)Hsdラット(250から320 g; Harlan Laboratories)の左膝関節周囲の体毛を刈り、それに活性化全長(FL)MMP-13(社内で製造; 100 μL中5または10 μg/関節)またはPBS 100 μLを注射した。化合物のt-maxに基づいてFL-MMP-13タンパク質の関節内投与前の適切な時点で1から10 mL/kg体重の媒体または試験化合物を動物に投与した。時間0で、媒体対照群において、イソフルラン(Forane(登録商標) Abbott Laboratories、USA)で麻酔を施した後、1/2 ccインシ

10

20

30

40

50

ユリン注射器 (BD Biosciences カタログ番号 328468) を用いて、濾過したダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水 1X (Invitrogen 参照番号 14190) 100 μ L を左膝関節腔に注射した。化合物処理動物群について、活性化 FL-MMP-13 100 μ L を注射した。PBS または FL-MMP13 負荷から 2 時間後に、CO₂ 曝露を用いて動物を屠殺した。心臓穿刺から、血漿薬剤濃度分析のため、ナトリウムヘパリンまたはリチウムヘパリン (0.9% NaCl 100 IU/mL) バイアルに採血した。血漿を分離し、薬剤濃度分析まで -20 で貯蔵した。動物屠殺後、濾過したダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水 (1X) 100 μ L を、1/2 cc インシュリン注射器を用いて、左膝関節腔に注射した。関節液を吸引し、ラベルを貼っておいた EDTA 管 (BD Biosciences、カタログ番号 365974) に採取し、氷上で保存した。関節液サンプルを 16.1 相対遠心力で 5 分間遠心し、96 ウェルのポリプロピレン製丸底プレートに小分けして入れ、アルミニウムシールで密閉した。分析まで、サンプルを -20 で保存した。関節液について、製造者の説明書に従って、cartilaps (CTX-II) (Immunodiagnostic Systems INC - Nordic bioscience、血清前臨床 cartilaps ELISA、カタログ番号 AC-08F1) を分析した。バリデーションされた方法を用いる LCMS-MS によって、関節液および血漿中の薬剤濃度を計算した。検出下限は 1 から 5 ng/mL である。

10

【0152】

媒体または試験化合物で処理した FL-MMP13 注射雄ルイスラットの関節液における cartilaps (CTX-II) レベルを、PBS 注射対照群関節液レベルから引いた。FL-MMP-13 注射群における平均 PBS 減算 CTX-II レベルを 100% 応答と見なす。処理群における平均 PBS 減算 CTX-II レベルを、阻害% の計算に用いた。四パラメータ曲線適合 (GraphPad Prism 5 ソフトウェア) を用いて ED₅₀ 濃度の計算に相当する血漿および関節液薬剤レベルとともに各種用量レベルでの CTX-II レベルの阻害% の対数変換データを用いた。

20

【0153】

雄ルイスラットにおける骨関節炎の急性ラット内側半月断裂 (MMT) モデル

試験化合物を、所望投与濃度 (1、3、10、30、100 mg/kg) で 1% Tween 80 / 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース中にて調製した。手術当日 (0 日)、酸素固定具を用い、イソフルラン (5%) を用いて麻酔チャンバで、雄 LEW/Han (商標名) Hsd ラットに麻酔を施した。麻酔を施した動物を温度制御された手術台に乗せた。右大腿脛骨関節の内側面上の皮膚を刈って体毛を除去し、70% アルコールワイプで、次にポビドン-ヨウ素および再度 70% アルコールワイプによって手術の準備をした。麻酔を施した動物を背殿位で置き、2% から 3% イソフルランおよび酸素混合物でノーズ・コーンに移して手術中の麻酔を維持した。動物の右足を、人差し指爪で膝関節くぼみを支持する水平および屈曲位に維持した。膝関節くぼみ直近 1 cm 長さの横切開を行った。直剪刀を用いる鈍的切開によって筋膜をクリーニングした。内側側副靭帯を設置し、手術用メスで切開して、2 箇所 of 切開端を反対方向に動かす (上と下)。鈍的切開により、光沢体である内側半月を肉眼で見えるようにし、最も狭い箇所 で全厚にわたって切開して、切開した半月板背部を引いた。関節腔に無菌生理食塩水を流し、皮膚切開部をサイズ 3-0 の vicryl 縫合糸で縫合した (Ethilon、カタログ番号 NW2515)。内側半月断裂以外の全ての手術を、疑手術動物について実施した。ポビドンヨウ素溶液を手術部位に塗った。皮膚縫合部の無損傷性を毎日チェックし、必要に応じて再縫合した。全ての動物を 6 日間毎日モニタリングした。

30

40

【0154】

第 6 日に、動物に、各種用量レベルで媒体または試験化合物を 2 回 (朝 1 回および夕方 1 回) または 1 回 (夕方) 経口投与した。第 7 日に、追加用量の媒体または試験化合物を投与した。最終投与から 3 時間後、二酸化炭素曝露によって動物を屠殺し、手術膝関節の滑膜腔を、濾過したダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水 (1X) 100 μ L で洗浄し、1

50

/ 2 c c インスリン注射器を用いて関節液を採取した。関節液を吸引し、ラベルを付けておいた E D T A 管 (B D B i o s c i e n c e s 、 カ タ ロ グ 番 号 3 6 5 9 7 4) に採取し、サンプルを氷上で維持した。血漿薬剤濃度分析用に心臓穿刺からナトリウムヘパリンまたはリチウムヘパリン (1 0 0 I U / m L の 0 . 9 % N a C l) バイアルに採血を行った。血漿を分離し、分析まで - 2 0 で保存した。16.1 相対遠心力で5分間にわたり関節液サンプルを遠心した。関節液を96ウェルのポリプロピレン製丸底プレート (C o r n i n g 、 カ タ ロ グ 番 号 3 7 9 9) に小分けし、アルミニウムシールで封止した。サンプルを - 2 0 で保存した。関節液サンプルを、製造者の説明書に従って c a r t i l a p s (C T X - I I) (I m m u n o d i a g n o s t i c S y s t e m s I N C - N o r d i c b i o s c i e n c e 、 血 清 前 臨 床 c a r t i l a p s E L I S A 、 カ タ ロ グ 番 号 A C - 0 8 F 1) について分析した。バリデーションされた方法を用いて L C M S - M S によって、関節液および血漿中の薬剤濃度を計算した。検出下限は1から5 n g / m L である。

10

【 0 1 5 5 】

媒体または試験化合物で処理した M M T 雄ルイスラットの関節液中の C T X - I I レベルを、疑手術群関節液レベルから引いた。M M T 媒体処理群における平均疑手術群減算 C T X - I I レベルを、100% 応答と見なす。処理群における平均疑手術群減算 C T X - I I レベルを用いて、阻害%の計算を行った。相当する血漿および関節液薬剤レベルとともに各種用量レベルでの C T X - I I レベルの阻害%の対数変換データを用いて、四パラメータ曲線適合 (G r a p h P a d P r i s m 5 ソフトウェア) を用い、E D ₅₀ 濃度の計算を行った。

20

【 0 1 5 6 】

分析方法表 1 . L C / M S 条件

適用可能な場合は常に、提供される小文字の方法文字を用いて、L C / M S 条件の表で L C / M S データを示す。

【 0 1 5 7 】

【表 1】

方法	条件	
a	装置: シングル四重極二重モード質量分析装置&API2000 搭載 Agilent 1100 シリーズ、トリプル四重極、ESI; カラム: Mercury MS Synergi 2 μ Max-RP20 \times 4.0mm; 流量: 2.0mL/分; 移動相: A-0.1% キン酸水溶液 B-ACN; 温度: 30°C; 勾配: (T/%B): 0/30, 0.5/30, 1.5/95, 2.4/95, 2.5/30 および 3/30。	10
b	装置: API2000、トリプル四重極、ESI; カラム: Mercury MS Synergi 2 μ Max-RP20 \times 4.0mm; 流量: 2.0mL/分; 移動相: A-0.1% キン酸水溶液 B-ACN; 温度: 30°C; 勾配: (T/%B): 0/30, 0.5/30, 1.5/95, 2.4/95, 2.5/30 および 3/30。	10
c	装置: PE Sciex API3000 トリプル四重極システム、HPLC Agilent 1100 シリーズ、カラム: Synergi 2.5 μ MAX-RP100A Mercury (20 \times 4.0mm); 移動相: A: 0.1% キン酸水溶液; B: ACN. Time Programme (T/%B): 0/30, 0.5/30, 1/85, 3.6/90 および 4/30、前試行-1 分間。流量: 1.0mL/分、注入量: 10 μ L	20
d	装置: PE Sciex API3000 トリプル四重極システム、HPLC Agilent 1100 シリーズ、カラム: Synergi 2.5 μ MAX-RP100A Mercury (20 \times 4.0mm); 移動相: A: 0.1% キン酸水溶液; B: ACN. Time Programme (T/%B): 0/30, 0.5/30, 1.5/95, 2.4/95, 2.5/30 および 3.0/30、前試行-1 分間。流量: 2.0mL/分、注入量: 10 μ L	20
e	装置: PE Sciex API3000 トリプル四重極システム、HPLC Agilent 1100 シリーズ、カラム: Synergi 2.5 μ MAX-RP100A Mercury (20 \times 4.0mm); 移動相: A: 10mM 酢酸アンモニウム水溶液; B: ACN. Time Programme (T/%B): 0/20, 1.0/20, 2.5/95, 4.0/95, 4.5/20 および 5.0/20、前運転-1 分間。流量: 1.0mL/分、注入量: 10 μ L	30

f	<p>装置:Thermo MSQ-Plus 質量分析装置および Agilent 1200HPLC システム運転 Xcalibur 2.0.7、Open-アクセス 1.4 および custom login ソフトウェア。質量分析装置は、陽性 APCI イオン化条件下に運転した。HPLC システムは、Agilent バイロポンプ、脱気剤、カラムコンパートメント、オートサンプラーおよびダイオードアレイ検出器を有し、Polymer Labs ELS-2100 蒸発光散乱検出器を有していた。使用したカラムは、温度 55°C での Phenomenex Luna Combi-HTS C8 (2) 5 μm 100 Å (2.1mm × 50mm) であった。10% から 100% アセトリル (A) および 0.1% トリフルオロ酢酸水溶液 (b) の勾配を流量 2.0 mL/分 で用いた (0 から 0.1 分 10%A、0.1 から 2.6 分 10% から 100%A、2.6 から 2.9 分 100%A、2.9 から 3.0 分 100% から 10%A、0.5 分 運転後 デイレー)。</p>	10
g	<p>装置:PE Sciex API3000 トリプル四重極システム、HPLC Agilent 1100 シリーズ、カラム:Synergi 2.5 μ MAX-RP100A Mercury (20 × 4.0mm); 移動相:A:0.1% 酢酸水溶液:B:ACN. Time Programme (T/%B) :0/20、0.5/20、2.5/20、4.5/95、5/20 流量 1.5 mL/分</p>	

【 0 1 5 8 】

表 2 . H P L C 法

適用可能な場合は常に、提供される小文字の方法文字を用いて、H P L C 条件の表で H P L C データを示す。

【 0 1 5 9 】

【 表 2 】

方法	条件	30
a	<p>HPLC: クロマトグラフィーに使用したカラムは、150 × 21.2mm Zorbax XDB C18 (5 μm 粒子) であった。勾配は、(T/%B) :0/35、2/35、10/50、13/80、16/80、17/35、18/35 であった。流量は 21.0 mL/分 であった。移動相条件:A:水;B:can 検出法は UV λ =210nm である。</p>	
b	<p>HPLC: クロマトグラフィーに使用したカラムは、250 × 10mm Symmetry Shield RP-18 (7.5 μm 粒子) であった。流量は 5.0 mL/分 であった。移動相条件:A:水;B:ACN、定組成条件:A:B=60:40、検出法は UV λ =210nm である。</p>	

c	<p>1) カラム: Lux 5 μ Amylose-2 (250 \times 60mm)、移動相: 100%エタノール、流量: 1mL/分、温度-25°C</p> <p>2) カラム: キラル Pak AD (250 \times 10mm) 10 μ M; 移動相 A: n-ヘキサン; B: IPA; C: EtOH、A: B: C=60: 20: 20; 流量: 5. 0mL/分; 検出方法: UV λ : 224nm;</p> <p>3) カラム: キラル Pak IC (250mm \times 10. 0mm) 5. 0 μ M 移動相: A: n-ヘキサン: EtOH+MeOH (1: 1) 定組成: A: B (20: 80) 流量: 6. 0mL/分 検出方法: UV λ : 296nm</p> <p>4) カラム: キラル Pak IC (250mm \times 10. 0mm) 5. 0 μ M; 移動相: A: n-ヘキサン、B: EtOH+MeOH (1: 1)、定組成: A: B (20: 80)、流量: 6. 0mL/分 希釈剤: EtOH+MeOH. UV λ =: 296nm</p> <p>5) カラム: キラル Pak IC (250mm \times 10. 0mm) 5. 0 μ M; 移動相: A: n-ヘキサン、B: EtOH、定組成: A: B (10: 90)、流量: 6. 0mL/分 希釈剤: EtOH、UV λ =: 296nm</p> <p>6) カラム: キラル Pak IC (250mm \times 10. 0mm) 5. 0 μ M; 移動相: A: n-ヘキサン、B: EtOH+MeOH (1: 1) 定組成: A: B (25: 75)、流量: 6. 0mL/分 UV λ =296nm</p> <p>7) カラム: キラル Pak IC (250mm \times 10. 0mm) 5 μ M、移動相、A: EtOH、定組成 流量: A: 100%、流量: 6mL/分、温度: NA、希釈剤: DCM+MeOH、波長: 300nm UV λ =: 296nm</p> <p>8) カラム: キラル Pak IC (250mm \times 10. 0mm) 5 μ、移動相、A: EtOH、定組成 流量: A: 100%、流量: 5mL/分、温度: NA、波長: 299nm</p> <p>9) カラム: キラル Pak IC (250mm \times 4. 6mm) 5 μ、移動相、A: EtOH、定組成 流量: A: 100%、流量: 1. 0mL/分、温度: NA、波長: 299nm.</p> <p>10) カラム: キラル Pak IC (250mm \times 4. 6mm) 5 μ、移動相、D: MeOH、希釈剤 MeOH+MP (超音波処理)、定組成 流量: D: 100%、流量: 1. 5mL/分、温度: NA、波長: 299nm、Concn_mg_pr_mL NA</p> <p>11) キラル Pak IC (250mm \times 10mm) 5 μ、移動相 A: n-ヘキサン、D: EtOH、定組成、A: D=20: 80、流量: 5. 0mL/分、波長: 299nm。</p> <p>12) カラム: Lux Amylose-2axia Packed 250 \times 21. 2mm \times 5 μ; 移動相: 50: 50: n-ヘキサン: エタノール; 定組成法; 流量: 20mL/分: 25. 0°C;</p> <p>13) カラム: キラル Pak IC (250mm \times 10. 0mm)、5. 0 μ m 移動相: B: EtOH 定組成: B (100%) 流</p>	
---	--	--

10

20

30

40

	<p>量: 1.0mL/分希釈剤: MeOH+MP</p> <p>14) カラム: キル Pak IC (250mm × 4.6mm)、5.0、移動相 A: n-ヘキサン、D: EtOH; 定組成: A:D (20:80); 流量: 0.8mL/分; 希釈剤: MeOH+MP</p>	
d	<p>カラム=Zorbax XDB C18 (150 × 21.2)mm、5 μM 移動相: A:H₂O:B:ACN (T/%B) : 0/30、2/30、6/50、16/80、18/80、19/30、20/30、流量 21.0mL/分; UV λ =210nm</p>	10
e	<p>RP-HPLC: 1.5mL/分で 18 分間かけて 30%から 80%ACN/pH6.5 に緩衝した 0.01M KH₂PO₄ 水溶液; UV λ =210.0nm; Symmetry Shield RP18 (150mm × 4.6mm)、5 μM カラム</p>	
f	<p>Eclipse XDB C18 (150 × 21.2)mm、5 μM; 移動相 A:H₂O:ACN A:B:60:40 流量 21.0mL/分; UV λ :210nm.</p>	
g	<p>キラル分取精製: カラム: Lux Amylose-2 axia Packed250 × 21.2mm × 5 μM; 定組成法: -50:50:ヘプタン:エタノール; 流量: 20mL/分; 温度: -RT</p>	20
h	<p>サンプルは、Phenomenex Luna C8 (2) 5 μM 100 Å AXIA カラム (30mm × 75mm) での分取 HPLC によって精製した。ACN (A) および 0.1%TFA/水 (b) の勾配を流量 50mL/分 (0 から 0.5 分 10%A、0.5 から 7.0 分直線勾配 10%から 95%A、7.0 から 10.0 分 95%A、10.0 から 12.0 分直線勾配 95%から 10%A) で用いた。サンプルは DMSO:MeOH (1:1) 1.5mL 溶液で注入した。Waters LC4000 分取ポンプ; Waters 996 ダイオードアレイ検出器; Waters 717+オートサンプラー; Waters SAT/IN モジュール、Alltech Varex III 蒸発光散乱検出器; Gilson 506C インターフェースボックス; および二つの Gilson FC204 フラクションコレクターというモジュールからなる一般的な精製システムを用いた。フラクションコレクター制御および分画追跡用に Abbott 開発による Visual Basic ソフトウェアを用いる自動化された Waters Millennium32 ソフトウェアを用いて、システムを制御した。分画を UV シグナル閾値に基づいて回収し、次に、選択された分画を、流量 0.8mL/分で 70:30MeOH:10mM NH₄OH (水溶液) を用いる Finnigan LCQ での陽性 APCI イオン化を用いるフロー注入分析質量分析によって分析した。Abbott 開発による Visual Basic ソフトウェアによって制御された分画注入のための LCQ Navigator 1.2 ソフトウェアおよび Gilson 215 液体ハンドラーを運転する Finnigan LCQ を用いて、ループ注入質量スペクトラムを得た。</p>	30 40
i	<p>カラム: キル Pak AD-H (250 × 10)mm、5 μM; 移動相: A:ヘキサン:B:0.1%TFA/EtOH、A:B は 25:7 である。流量: 4mL/分; UV λ -298nm</p>	

j	カラム:キラル Pak AD-H(250mm×4.6mm)、5 μ M;移動相 A:ヘキサン:B:0.1%TFA/EtOH、定組成条件:A:B(25:75);流量:0.8mL/分;UV λ :298nm。
k	カラム:phenomenex Luna C18C12、250×21. mm;5 μ M 流量:18.0mL/分;波長:210nm 移動相 A:10mm 酢酸アンモニウム水溶液 B:ACN 溶離:勾配時間(分):0.01/30、2.00/40、16.00/70、18.00/100

10

【0160】

製造および実施例

各一般手順で使用される一般合成方法は、指定された一般手順を用いて合成された化合物の説明に従い、それを含むものである。本明細書に記載の具体的な条件および試薬はいずれも、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきものではなく、説明のみを目摘記として提供される。いずれの原料も、化学名の後に、別段の断りがない限り Sigma - Aldrich (Fluka および Discovery CPR を含む) から市販されている。所与の試薬 / 反応物名は、市販瓶に名前が記載されているか、IUPAC 規約、Cambridge Soft (登録商標) ChemDraw Ultra 11.0 によって作られるものである。最終生成物の名称は、IUPAC 規約または Cambridge Soft (登録商標) ChemDraw Ultra 11.0 によって作られたものとして与えられる。

20

【0161】

製造番号 1 : 6 - クロロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - オール

13M 硫酸 (125 mL) の溶液を攪拌しながら、それに約 0 で、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジン (20.0 g、307 mmol) を少量ずつ約 30 分間かけて加えた。次に、溶液を約 0 で約 1.5 時間攪拌し、反応液を約 1.5 時間かけて昇温させて環境温度とした。反応液を室温で終夜攪拌した。酸性混合物を温度を < 10 に維持しながら攪拌した 6N 水酸化ナトリウム (500 mL) / 氷に投入し、約 10 分間攪拌した。白色固体を回収し、温水で洗浄して、6 - クロロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - オール 40.2 g (91%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 12.85 (brs, 1H)、6.34 (s, 1H)、2.30 (s, 3H)。LC/MS (表 1、方法 d) R_t = 0.74 分; MS m/z : 145.1 (M+H)⁺。

30

【0162】

製造番号 2 : 6 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸メチル

2 リットルのオートクレーブリアクターに 6 - クロロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - オール (10.0 g、69 mmol、製造番号 1)、DCM との [1, 1, -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (ferrocene)] ジクロロパラジウム (II) 錯体 (2.83 g、3.45 mmol)、DIEA (18 mL、103.5 mmol、Spectrochem) および MeOH (250 mL) を入れた。反応混合物を、約 0.48 MPa (70 psi) で約 12 時間にわたり一酸化炭素ガスの存在下に加熱して約 85 とした。反応混合物を冷却して室温とし、セライト (登録商標) 層で濾過し、MeOH で洗浄した (200 mL で 2 回)。合わせた濾液を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテル (100 mL) で洗浄し、真空乾燥して、6 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸メチル 12.2 g (52.6%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 12.83 (brs, 1H)、6.72 (s, 1H)、3.82 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)。MS m/z 169.3 (M+H)⁺。

40

【0163】

製造番号 3 : 6 - ブロモ - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸メチル

6 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸メチル (5.0 g、29.7

50

mmol、製造番号2)のDMF(100mL)中溶液を約90 で攪拌しながら、それにPOBr₃(6.65g、23.2mmol、Spectrochem)を加えた。その反応混合物を同じ温度でさらに約10分間加熱し、氷水(500mL)に投入した。溶液を10%炭酸ナトリウム水溶液(pH7)で中和した。この溶液をEtOAcで抽出した(200mLで3回)。合わせた有機層を水(100mLで2回)およびブライン溶液(150mLで2回)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗取得物を溶離液として15%から25%EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。必要な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、6-プロモ-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸メチル5.2g(75.7%)をオフホワイト固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO) : 8.02(s、1H)、4.03(s、3H)、2.83(s、3H); MS m/z : 231(M+H)⁺。

10

【0164】

製造番号4 : (6-プロモ-2-メチルピリミジン-4-イル)メタノール

6-プロモ-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸メチル(5.4g、23.3mmol、製造番号3)のMeOH(100mL)中懸濁液を冷却し、それにNaBH₄(1.11g、29.13mmol、Spectrochem)を約45分の期間をかけて約-10 で少量ずつ加え、さらに約30分間同じ温度で攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液(150mL)で反応停止し、生成物をEtOAcで抽出した(200mLで2回)。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、(6-プロモ-2-メチルピリミジン-4-イル)メタノール4.10g(87.2%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO) : 7.56(s、1H)、5.72(brs、1H)、4.51(d、J=3.6Hz、2H)、2.57(s、3H); MS m/z : 205(M+H)⁺。

20

【0165】

製造番号5 : 4-プロモ-6-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-2-メチルピリミジン

(6-プロモ-2-メチルピリミジン-4-イル)メタノール(4.10g、20.2mmol、製造番号4)のDMF(40mL)中溶液を氷冷し、それにイミダゾール(5.50g、80.8mmol、Spectrochem)およびTBDMS-Cl(6.10g、40.4mmol、Spectrochem)を加えた。得られた反応混合物を昇温させて室温とし、約5時間攪拌した。混合物を氷冷水(200mL)で希釈し、生成物をジエチルエーテル(200mLで3回)で抽出し、水(100mLで1回)およびブライン溶液(150mLで1回)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を溶離液として10%から20%EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、4-プロモ-6-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-2-メチルピリミジン5.9g(93%)を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) : 7.54(s、1H)、4.72(s、2H)、2.67(s、3H)、0.96(s、9H)、0.13(s、6H); MS m/z : 319.2(M+H)⁻。

30

40

【0166】

製造番号6 : 6-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸メチル

1リットルのオートクレーブリアクターに4-プロモ-6-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-2-メチルピリミジン(4.6g、14.5mmol、製造番号5)、DCMとの[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)錯体(0.6g、0.73mmol)、DIEA(3.8mL、21.8mmol、Spectrochem)およびMeOH(100mL)を入れた。反応混合物を約0.41MPa(60psi)の一酸化炭素で加圧し、約85 で約12時間

50

攪拌した。混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を溶離液として15%から20% EtOAc / ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、6 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸メチル 3.1 g (72%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 7.71 (s、1H)、4.68 (s、2H)、3.79 (s、3H)、2.54 (s、3H)、0.81 (s、9H)、0.008 (s、6H) ; MS m/z : 297.2 (M+H)⁺。

【 0 1 6 7 】

一般手順 A : 置換されたベンジルアミン類によるエステルの求核置換によるアミドの製造

有機溶媒 (MeOH、EtOH、THF、または1,4-ジオキサン、好ましくはMeOHなど) 中のベンジルアミン (1 から 2 当量、好ましくは 1.1 当量) の入ったフラスコに有機塩基 (TEA または DIEA、好ましくは DIEA など) および適切なアルキルエステルを加える。反応混合物を約 3 から 24 時間 (好ましくは約 15 時間) 加熱還流する。反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に溶媒留去して乾固させる。得られた残留物を EtOAc に再溶解させ、1N HCl 溶液、水およびブライン溶液の順で洗浄する。有機溶媒を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して標的生成物を得る。

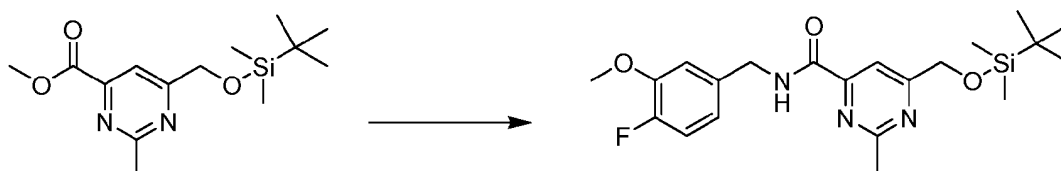
【 0 1 6 8 】

一般手順 A の説明

製造番号 A . 1 : 6 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【 0 1 6 9 】

【 化 1 4 】



6 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸メチル (4.70 g、15.86 mmol、製造番号 6) の MeOH (50 mL) 中溶液を攪拌しながらそれに、DIEA (8.3 mL、47.59 mmol、Spectrochem) および 4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルアミン (3.8 g、24.58 mmol、WO2008/083056) を加えた。反応混合物を加熱して約 70 °C として約 15 時間経過させた。溶媒を減圧下に除去し、粗取得物を EtOAc (300 mL) と 1N HCl 溶液 (300 mL) との間で分配した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (150 mL で 1 回)。合わせた有機層を 1N HCl 溶液 (200 mL で 1 回)、水 (200 mL で 1 回) およびブライン (250 mL で 1 回) の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。得られた残留物を 25% から 35% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲル (60 から 120 メッシュ) クロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、6 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ) メチル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 5.4 g (81%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 9.431 - 9.400 (t、J = 6.0 Hz、1H)、7.884 (s、1H)、7.173 - 7.112 (m、2H)、6.897 - 6.860 (m、1H)、4.794 (s、2H)、4.468 - 4.452 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.814 (s、3H)、2.68 (s、3H)、0.934 (s、9H)、0.118 (s、6H)、MS m/z : 420 (M+H)⁺。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 0 】

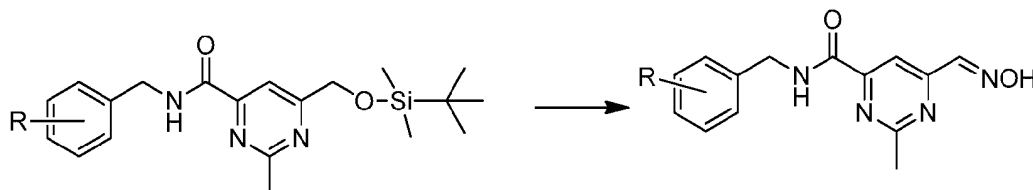
一般手順 A を用いて合成される他の化合物を表 A . 1 および A . 2 に記載している。

【 0 1 7 1 】

一般手順 B : オキシム類の形成

【 0 1 7 2 】

【 化 1 5 】



10

段階番号 1 : t - ブチルジメチルシリルオキシ誘導体 (1 当量) の脱水 T H F 中溶液を冷却しながら、それに T B A F (1 . 3 当量) を約 1 0 で滴下する。得られた混合物を昇温させて室温とし、約 4 5 分間攪拌する。溶液を E t O A c で希釈し、1 N H C l 溶液、水およびブラインの順で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させる。得られた粗取得物をヘキサンで磨砕して、必要なアルコールを得る。

【 0 1 7 3 】

段階番号 2 : アルコール (1 当量) の有機溶媒 (D C M または C H C l ₃、好ましくは D C M など) 中溶液を冷却しながら、それに約 0 でデス - マーチンペルヨージン (1 から 2 当量、好ましくは 1 . 6 当量) を約 4 5 分間かけて少量ずつ加える。得られた懸濁液を昇温させて室温とし、さらに約 2 時間攪拌する。反応混合物を再度冷却して約 0 とし、チオ硫酸ナトリウム溶液で反応停止し、約 3 0 分間高攪拌する。有機層を分離し、飽和チオ硫酸ナトリウム、水およびブラインの順で洗浄する。さらに、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮してアルデヒド誘導体を得て、それを次の段階に用いる。

20

【 0 1 7 4 】

段階番号 3 : E t O H 水溶液中のアルデヒド (1 当量) および N H ₂ O H · H C l (1 から 3 当量、好ましくは 1 . 6 当量) 溶液を攪拌しながらそれに、無機塩基 (酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど、好ましくは酢酸ナトリウム 2 当量) を加える。反応混合物を約 9 0 で約 1 時間加熱還流する。混合物を減圧下に濃縮し、E t O A c で希釈する。有機層を水およびブラインの順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して必要な化合物を得る。

30

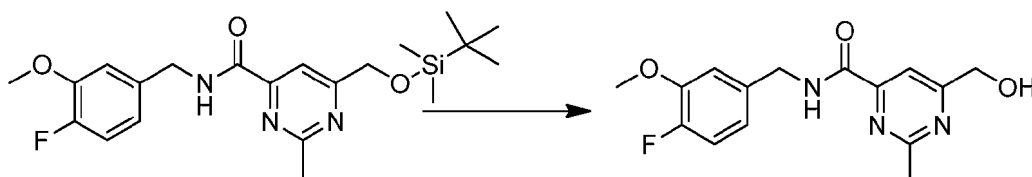
【 0 1 7 5 】

一般手順 B の説明 : オキシム類の形成 (製造番号 7、8 & 9)

製造番号 7 : N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【 0 1 7 6 】

【 化 1 6 】



40

6 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド (2 . 2 g、5 . 2 5 m m o l、製造番号 A . 1) の脱水 T H F (1 5 m L) 中溶液を冷却しながら、それに T B A F (6 . 8 m L、6 . 8 m m o l、1 . 0 M T H F 中溶液) を約 1 0 で滴下した。得られた混合物を昇温させて室温とし、約 3 0 分間攪拌した。溶液を E t O A c (1 5 0 m L) で希釈し、1 N H C l 溶液 (5 0 m L で 2 回)、水 (1 0 0 m L) およ

50

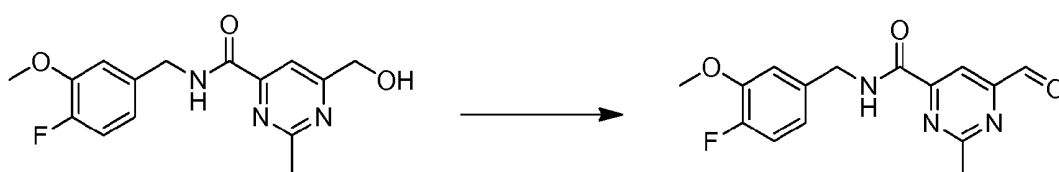
びブライン (75 mL) の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させた。得られた粗取得物をヘキサン (15 mL で3回) で磨砕して、N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 1.1 g (68.75%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 9.412 - 9.381 (t、J = 6.4 Hz、1H)、7.92 (s、1H)、7.17 - 7.11 (m、2H)、6.89 - 6.86 (m、1H)、5.74 - 5.73 (br s、1H)、4.600 - 4.585 (d、J = 6.0 Hz、2H)、4.481 - 4.465 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.81 (s、3H)、2.68 (s、3H)、MS m/z : 306.2 (M + H)⁺。

【0177】

製造番号8 : N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ホルミル - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0178】

【化17】



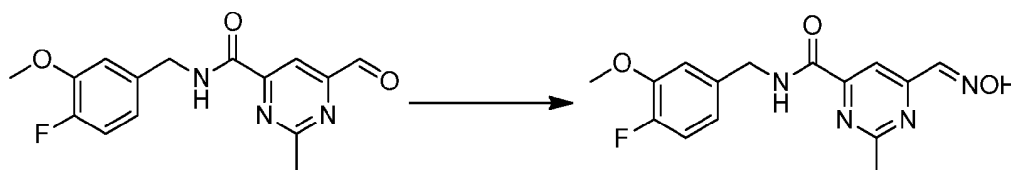
N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド (7.23 g、23.71 mmol、製造番号7) の DCM (150 mL) 中溶液を冷却しながら、それに約45分間かけて約0℃でデスマーチンペルヨージナン (16.10 g、37.93 mmol、Spectrochem) を少量ずつ加えた。得られた懸濁液を昇温させて室温とし、さらに約2時間攪拌した。反応混合物を再冷却して約0℃とし、チオ硫酸ナトリウム溶液 (150 mL) で反応停止し、約30分間高攪拌した。有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム (100 mL で1回)、水 (150 mL で1回) およびブライン (150 mL で1回) の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮してN - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ホルミル - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 6.75 g (粗94%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 9.99 (s、1H)、9.586 - 9.556 (t、J = 6.4 Hz、1H)、8.09 (s、1H)、7.18 - 7.11 (m、2H)、6.90 - 6.87 (m、1H)、4.495 - 4.479 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.81 (s、3H)、2.84 (s、3H)、MS m/z : 304.2 (M + H)⁺。

【0179】

製造番号9 : N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((ヒドロキシイミノ)メチル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0180】

【化18】



N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ホルミル - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド (6.75 g、22.28 mmol、製造番号8) および NH₂O H · HCl (3.09 g、44.56 mmol、Cisco Research Labs) の EtOH 水溶液 (75%、100 mL) 中溶液を攪拌しながらそれに、酢酸ナトリウム (5.48 g、66.84 mmol、Spectrochem) を加えた。反応混合物を約100℃で約1時間加熱還流した。次に、反応混合物を冷却して室温とし、氷冷水

10

20

30

40

50

(140 mL) に投入した。得られた固体を濾過し、ヘキサン (100 mL) で洗浄し、真空乾燥して、N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((ヒドロキシイミノ)メチル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 5.60 g (80%) を明黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 12.40 (s, 1H)、9.463 - 9.432 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、8.10 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.17 - 7.11 (m, 1H)、6.89 - 6.86 (m, 1H)、4.477 - 4.461 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、3.81 (s, 3H)、2.72 (s, 3H)、MS m/z : 318.8 (M + H)⁺。

【0181】

一般手順 B を用いて合成される他の化合物を表 B. 1 に記載している。

10

【0182】

一般手順 C : アミド形成

有機溶媒 (DMF、DMA または CH₂Cl₂ など) 中の酸誘導体 (1.0 当量) の入ったフラスコに HATU (1.2 当量) および TEA、DIEA もしくは N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン、好ましくは N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (1.2 当量) などの有機塩基を加える。約 25 °C で約 10 分間攪拌後、適切なアミン (1.2 当量) を加え、反応液をさらに 8 から 12 時間、好ましくは 12 時間攪拌する。反応液を 1 N NaOH 水溶液で塩基性とし、EtOAc、CH₂Cl₂ またはエーテルなどの有機溶媒で 3 回抽出する。有機溶液を Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して標的化合物を得る。適宜に、適切な溶媒または複数溶媒からの結晶化もしくは磨砕によって、または分取 HPLC もしくはフラッシュクロマトグラフィーによって、標的化合物を精製することができる。

20

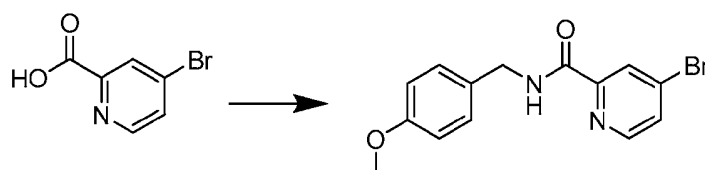
【0183】

一般手順 C の説明

製造 : 4 - ブロモ - N - (4 - メトキシベンジル) ピコリンアミド

【0184】

【化 19】



30

DMF (10 mL) 中の 4 - ブロモピコリン酸 (1.0 g) の入ったフラスコに、HATU (2.3 g) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (1.0 mL) を加えた。混合物を約 25 °C で約 10 分間攪拌し、次に (4 - メトキシフェニル)メタンアミン (0.68 g) を加えた。反応液を約 25 °C でさらに約 12 時間攪拌した。1 N NaOH 水溶液で反応液を pH 10 の塩基性とし、EtOAc で 3 回洗浄した。有機溶液を MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、透明油状物として 4 - ブロモ - N - (4 - メトキシベンジル) ピコリンアミド (1.2 g, 75%) を得た。LC/MS (表 1、方法 f)。R_t = 1.73 分; MS m/z 322 (M + H)⁺。

40

【0185】

一般手順 D : アルデヒド生成

有機溶媒 (DMF または 1,4 - ジオキサン など) 中の 4 - ブロモ - N - (4 - メトキシベンジル) ピコリンアミド (1 当量) の入ったフラスコに、(E) - 4,4,5,5 - テトラメチル - 2 - スチリル - 1,3,2 - ジオキサボロラン (1.2 当量)、Pd(dppf) - クロロホルム付加物 (0.05 当量) および炭酸セシウム水溶液 (4.0 当量) を加える。混合物を約 95 °C で約 8 から 12 時間攪拌する。反応液を水で希釈し、EtOAc、DCM、CH₂Cl₂ またはエーテルなどの適切な有機溶媒で 3 回洗浄する。有機溶液をセライト (登録商標) で濾過し、減圧下に濃縮して標的化合物を得る。あるいは、生成物を、結晶化または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕によって、または分取

50

HPLCまたはフラッシュクロマトグラフィーによって精製することができる。次に、上記の生成物を適切な溶媒（1,4-ジオキサン、DMF、1,4-ジオキサン/H₂OまたはDMF/H₂Oなど）に再度溶解させ、過ヨウ素酸ナトリウム（4.0当量）で処理する。室温で約30分間撹拌した後、四酸化オスミウム（0.04当量の0.1M t-ブタノール中溶液）を反応液に加え、次にさらに約3から6時間にわたり約25で撹拌する。層を分離し、有機溶液をNa₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。結晶化または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕によって、または分取HPLCもしくはフラッシュクロマトグラフィーによって生成物を精製することができる。

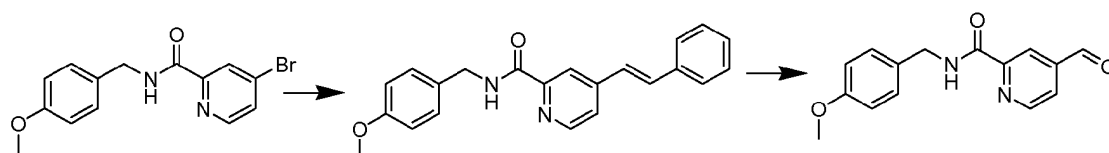
【0186】

一般手順Dの説明

4-ホルミル-N-(4-メトキシベンジル)ピコリンアミドの製造

【0187】

【化20】



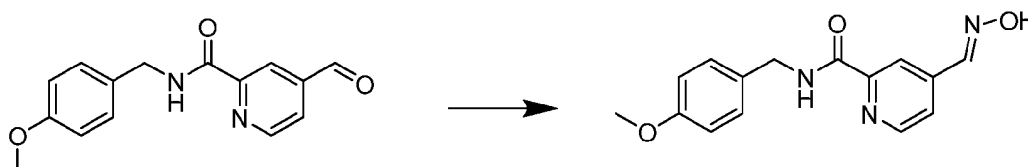
1,4-ジオキサン（1.1 mL）中の4-ブromo-N-(4-メトキシベンジル)ピコリンアミド（0.3 g）の入ったフラスコに、(E)-4,4,5,5-テトラメチル-2-スチリル-1,3,2-ジオキサボロラン（0.22 g）、Pd(dppf)-クロロホルム付加物（0.04 g）および2 M炭酸セシウム水溶液（1.9 mL）を加えた。混合物を約95で約12時間撹拌した。反応液を水で希釈し、CH₂Cl₂で3回洗浄した。有機溶液をセライト（登録商標）で濾過し、減圧下に濃縮して、(E)-N-(4-メトキシベンジル)-4-スチリルピコリンアミドを深黄色油状物として得た（0.25 g、80%）。LC/MS（表1、方法f）R_t = 2.03分；MS m/z 345（M+H）⁺。この中間体を1,4-ジオキサン4.3 mLに溶かし、水0.87 mLおよび過ヨウ素酸ナトリウム（0.75 g）で処理した。室温で約30分間撹拌後、四酸化オスミウム（0.1 M t-ブタノール中溶液0.30 mL）を反応液に加え、それを室温でさらに約4時間撹拌した。層を分離し、有機溶液をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって単離して、4-ホルミル-N-(4-メトキシベンジル)ピコリンアミドを得た（0.25 g、80%）。LC/MS（表1、方法-f）R_t = 1.01分；MS m/z 271（M+H）⁺。

【0188】

製造番号10：4-((ヒドロキシイミノ)メチル)-N-(4-メトキシベンジル)ピコリンアミド

【0189】

【化21】



(E)-4-ホルミル-N-(4-メトキシベンジル)ピコリンアミド（0.10 g）をEtOH（1.0 mL）に溶かし、ヒドロキシシルアミン塩酸塩（0.024 g）の存在下に約1時間加熱還流した。反応を冷却し、(E)-4-((ヒドロキシイミノ)メチル)-N-(4-メトキシベンジル)ピコリンアミドを減圧濾過によって白色固体として単離し、それ以上精製せずに用いた。

【0190】

10

20

30

40

50

一般手順 E : ウィティッヒオレフィン化

ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウムまたはメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.0 当量) の THF (約 20 mL) 中懸濁液を約 0 で窒素雰囲気下に攪拌したものを、塩基 (KOBt、BuLi、NaH または DBU、好ましくは KOBt など、約 2.0 から 2.5 当量) で塩基性とし、室温で約 1 時間攪拌する。この反応混合物に、THF (15 mL) 中の適切なアルデヒド/ケトン (約 1.0 当量) をゆっくり加える。得られた反応混合物を室温でさらに約 3 時間攪拌し、水で反応停止し、生成物をジエチルエーテルで抽出する。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させる。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、必要なオレフィンを得る。

10

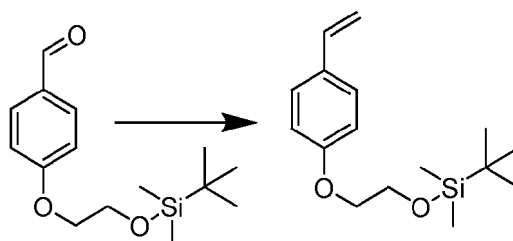
【0191】

一般手順 E の説明

製造番号 E . 1 : tert - ブチルジメチル (2 - (4 - ビニルフェノキシ) エトキシ) シラン

【0192】

【化22】



20

ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウム (2.88 g、7.13 mmol) の THF (20 mL) 中懸濁液を冷却し、それに KOBt (0.88 g、7.84 mmol) をゆっくり加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、約 1 時間攪拌した。4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) エトキシ) ベンズアルデヒド (1.0 g、3.56 mmol) の THF (15 mL) 中溶液を上記反応混合物にゆっくり加え、さらに約 3 時間攪拌した。水で反応停止し、ジエチルエーテルで抽出した (75 mL で 3 回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (75 mL で 1 回)、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた残留物を溶離液として 10% EtOAc - ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、tert - ブチルジメチル (2 - (4 - ビニルフェノキシ) エトキシ) シラン 0.65 g、(65%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃): 7.350 - 7.342 (d、J = 3.2 Hz、2H)、6.882 - 6.875 (d、J = 2.8 Hz、2H)、6.857 - 6.692 (m、1H)、5.625 - 5.581 (d、J = 17.6 Hz、1H)、5.132 - 5.104 (d、J = 11.2 Hz、1H)、4.052 - 3.954 (m、4H)、0.909 (s、9H)、0.1 (s、6H)、MS m/z : 279.3 (M + H)⁺。

30

【0193】

一般手順 E を用いて合成される他の化合物を表 E . 1 に記載している。

40

【0194】

一般手順 F : ハロゲン類からのオレフィンの合成方法 1

有機溶媒 (THF、1,4 - ジオキサン、またはトルエン、好ましくは THF など) に溶かした適切なアリールハライド (1 当量) に、トリブチルビニルスズ (2.2 当量)、酢酸パラジウム (II) (0.14 当量) およびトリフェニルホスフィン (0.3 当量) を加える。混合物を窒素に加え、約 80 から 100 で (好ましくは約 80 で) 約 4 時間から 12 時間 (好ましくは約 6 時間) 加熱する。反応混合物を冷却して室温とし、濾過し、THF で洗浄する。濾液を減圧下に溶媒留去して乾固させ、粗残留物をシリカゲルで

50

のカラムクロマトグラフィーによって精製して標的オレフィンを得る。

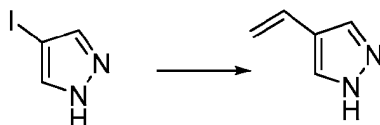
【0195】

一般手順 F：方法 1 の説明

製造番号 F . 1：4 - ビニル - 1 H - ピラゾール

【0196】

【化 2 3】



4 - ヨードピラゾール (0.8 g、4.14 mmol、Aldrich) の脱水 THF (20 mL) 中溶液を攪拌しながらそれに、トリブチルビニルスズ (2.2 mL、9.12 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.14 g、0.62 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.33 g、1.24 mmol、Spectrochem) を加えた。混合物を窒素で約 15 分間脱気し、約 6 時間加熱還流した。反応混合物を冷却して室温とし、濾過し、THF (10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に溶媒留去して乾固させ、得られた粗取得物を、溶離液として 20% から 25% EtOAc / ヘキサンを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、4 - ビニル - 1 H - ピラゾール 0.18 g (46%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)： 7.643 (s、2H)、6.620 - 6.549 (m、1H)、5.530 - 5.486 (d、J = 17.6 Hz、1H)、5.126 - 5.099 (d、J = 10.8 Hz、1H)、MS m/z：95.1 (M+H)⁺。

【0197】

方法 I I

100 mL 封管に、適切なアリールハライド (1 当量) の有機溶媒 (THF、1,4 - ジオキサン、トルエン、MeOH、イソプロパノール、またはプロパノール、好ましくはイソプロパノールまたはプロパノールなど) 中溶液、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (2 から 2.5 当量、好ましくは 2.2 当量、Aldrich)、DCM との [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) 錯体 (0.1 から 0.5 当量、好ましくは 0.1 当量、Aldrich) および TEA (2 から 2.5 当量、好ましくは 2.0 当量) を入れる。混合物を窒素で脱気し、約 80 から 100 (好ましくは約 80 °C) で約 4 時間から 12 時間 (好ましくは約 12 時間) 加熱する。反応混合物を減圧下に溶媒留去して乾固させ、粗残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望のオレフィンを得る。

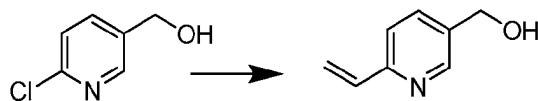
【0198】

一般手順 F：方法 I I の説明

製造番号 F . 2 (6 - ビニルピリジン - 3 - イル) メタノール

【0199】

【化 2 4】



100 mL 密閉管にイソプロパノール (10 mL) に溶かした (6 - クロロピリジン - 3 - イル) メタノールの溶液 (0.5 g、3.4 mmol、Org. Lett. 2005, p 2965 - 2967)、カリウムビニルトリフルオロボラート (1 g、7.63 mmol、Aldrich)、DCM との [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) 錯体 (0.277 g、0.34 mmol、Aldrich) および TEA (0.92 mL、6.8 mmol) を入れた。混合物を窒素で脱気し、約 80 °C で約 12 時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、濾過し、イソブ

10

20

30

40

50

ロパノール (10 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に溶媒留去して乾固させ、得られた粗取得物を、溶離液として30%から40% EtOAc / ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、(6-ビニルピリジン-3-イル)メタノール 0.25 g (53%) を暗褐色液体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO): 8.479 (s, 1H)、7.704 - 7.688 (d, J = 6.4 Hz, 1H)、7.471 - 7.456 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、6.827 - 6.806 (m, 1H)、6.212 - 6.177 (d, J = 14 Hz, 1H)、5.439 - 5.417 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、5.300 (m, 1H)、4.524 (d, J = 4.4 Hz, 2H)、MS m/z: 136 (M+H)⁺。

10

【0200】

一般手順 F を用いて合成される他の化合物を表 F. 1 に記載している。

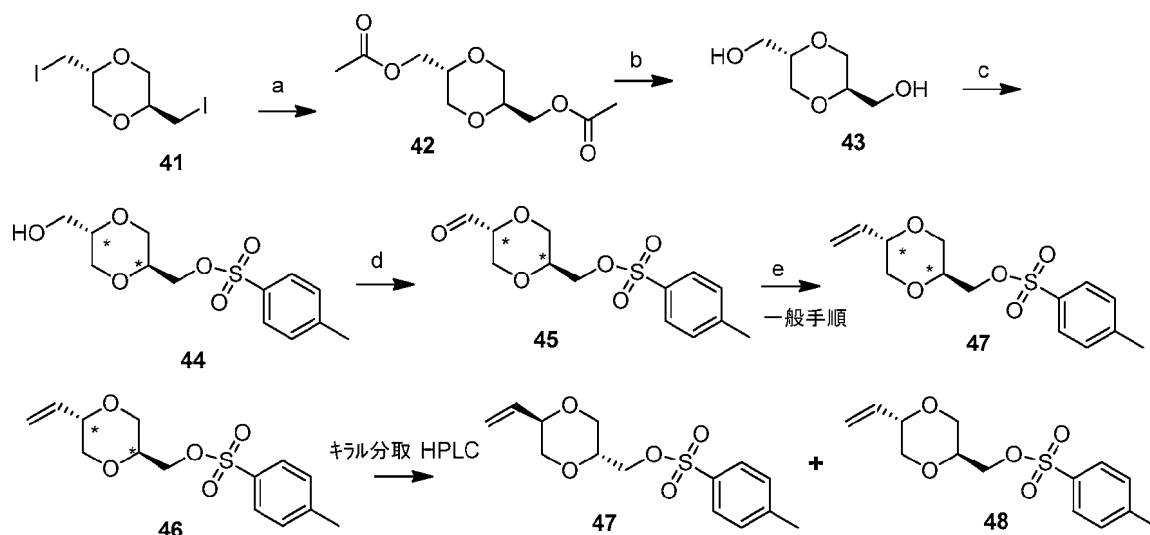
【0201】

製造番号 11: 4-メチルベンゼンスルホン酸((2S, 5S)-5-ビニル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチルおよび4-メチルベンゼンスルホン酸((2R, 5R)-5-ビニル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル

【0202】

【化25】

図式 V



20

30

WO 2009 016 498 A 1 に記載の方法に従うことで、トランス-2,5-ビス(ヨードメチル)-1,4-ジオキサン(41)を合成し、高温でDMF中酢酸カリウムで処理して(段階 a)、化合物 42 を得る。段階 b に記載の条件などの条件を用いるか、当業者に公知の方法(例えば、図式 I で上記で参照した Larock, R. C. Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. からの書籍)によってエステル加水分解することで、化合物 43 を得る。段階 c で、段階 c に記載の条件などの条件を用いることで、トシルクロライドを用いるモノトシル化によって化合物 44 を得る。段階 d に記載の条件などの条件を用いるか、または当業者に公知の方法(例えば、Alan H. Haines Methods of the Oxidation of Organic Compounds, 1988, Academic Press)による化合物 44 のスウェルン酸化によって化合物 45 を得る。段階 e に記載の条件を用いるヨウ化メチルトリフェニルホスホニウムを使用する 45 のウィティッヒオレフィン化によって化合物 46 を得て、それをさらに、キラル分取 HPLC を用いてエナンチオマー的に分離して、47 および 48 を得る。

40

【0203】

50

段階 a : トランス - 2 , 5 - ビス (アセトキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン

トランス (2 S , 5 R) - 2 , 5 - ビス (ヨードメチル) - 1 , 4 - ジオキサン (50 g、135.8 mmol、WO2009016498A1) および酢酸カリウム (79.8 g、814.8 mmol、Avra) の DMF (500 mL) 中懸濁液を 80 で 16 時間攪拌した。次に、反応混合物を冷却して室温とし、氷冷水 (1500 mL) に投入した。得られた固体を濾過し、真空乾燥して、トランス - 2 , 5 - ビス - (アセトキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン 14.5 g (45%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 4.07 (d、J = 5.2 Hz、4 H)、3.88 - 3.75 (m、4 H)、3.50 - 3.45 (m、1 H)、2.09 (s、3 H) ; MS m/z : 233.1 (m + H)⁺。

10

【 0 2 0 4 】

段階 b : トランス - 2 , 5 - ビス - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン

トランス - 2 , 5 - ビス - (アセトキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン (14.5 g、220 mmol、製造番号 11 : 段階 a) の MeOH (40 mL) 中懸濁液を攪拌しながら、それに 4 N ジオキサン・HCl (20 mL、220 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。次に、反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に溶媒留去した。得られた油状残留物を 10% EtOAc / ヘキサンで磨砕して (50 mL で 3 回)、トランス - 2 , 5 - ビス - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン 9.0 g (97%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 3.85 - 3.82 (m、2 H)、3.67 - 3.52 (m、10 H)、2.05 (bs、1 H) ; MS m/z 149.1 (m + H)⁺。

20

【 0 2 0 5 】

段階 c : ラセミ体 4 - メチルベンゼンスルホン酸 ((2 S * , 5 S *) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル

トランス - 2 , 5 - ビス - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン (15 g、101.3 mmol、製造番号 11 : 段階 b) の DCM (60 mL) 中溶液を攪拌しながらそれに 0 で、TEA (28.1 mL、101.3 mmol、Spectrochem) を加え、次に 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロライド (19.2 g、101.3 mmol、Spectrochem) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を 3 N 塩酸 (150 mL) で反応停止し、得られた固体を濾過した。濾液の有機相を分離し、水層を DCM (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を 3 N 塩酸で洗浄し (100 mL で 2 回)、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、ラセミ体 4 - メチルベンゼンスルホン酸 ((2 S * , 5 S *) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル 14 g (45%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7.79 (d、J = 8.4 Hz、2 H)、7.36 (d、J = 8.0 Hz、2 H)、4.01 - 3.93 (m、2 H)、3.84 - 3.70 (m、3 H)、3.62 - 3.39 (m、5 H)、2.45 (s、3 H)、2.17 (t、J = 5.6 Hz、1 H) ; MS m/z : 303.2 (m + H)⁺。

30

【 0 2 0 6 】

段階 d : 4 - メチルベンゼンスルホン酸ラセミ体 ((2 S * , 5 R *) - 5 - ホルミル - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル

オキサリルクロライド (14.2 mL、165.5 mmol、Spectrochem) の DCM (30 mL) 中溶液を冷却して - 78 とし、DMSO (21.1 mL、298 mmol、Spectrochem) を滴下した。反応混合物を同じ温度で 20 分間攪拌し、4 - メチルベンゼンスルホン酸ラセミ体 ((2 S * , 5 S *) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル (20 g、66.2 mmol、製造番号 11 : 段階 c) の DCM (60 mL) 中溶液をゆっくり加えた。反応混合物を同じ温度でさらに 1 時間攪拌し、TEA (26.7 mL、364.2 mmol) で反応停止した。反応混合物を昇温させて室温とし、DCM (50 mL) で希釈し、1 N HCl (150 mL で 2 回)、飽和重炭酸ナトリウム (100 mL で 2 回) およびブライン (100 mL

40

50

で2回)の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させて、ラセミ体4-メチルベンゼンスルホン酸((2S*, 5R*)-5-ホルミル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル20g(粗、100%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 9.55(s, 1H)、7.80(d, J=8.4Hz、2H)、7.37(d, J=7.6Hz、2H)、4.01-3.92(m, 5H)、3.76(m, 1H)、3.53-3.42(m, 2H)、2.45(s, 3H); MS m/z: 301.3(m+H)⁺。

【0207】

段階e: ラセミ体4-メチルベンゼンスルホン酸((2S*, 5S*)-5-ビニル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル

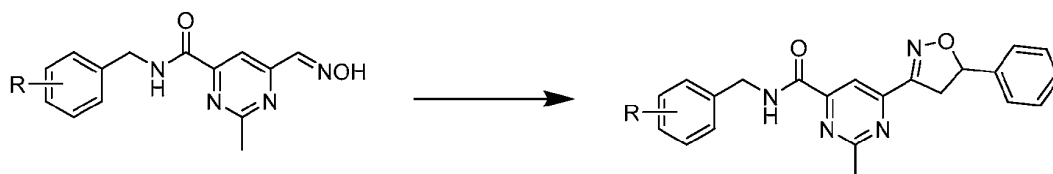
ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウム(53.86g、133.3mmol、Aldrich)のTHF(100mL)中懸濁液にカリウムtert-ブトキシド(18.68g、166mmol、Aldrich)を0で加え、同じ温度で30分間攪拌した。ラセミ体4-メチルベンゼンスルホン酸((2S*, 5R*)-5-ホルミル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル(25g、83mmol、製造番号11:段階d)のTHF(50mL)中溶液を上記の冷反応混合物にゆっくり加えた。添加完了後、反応混合物を昇温させて室温とし、さらに2時間攪拌し、水(100mL)で反応停止した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(150mLで2回)。合わせた有機抽出液をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を、15%から20%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。必要な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、ラセミ体4-メチルベンゼンスルホン酸((2S*, 5S*)-5-ビニル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル9g(45%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.80(d, J=8.0Hz、2H)、7.36(d, J=8.0Hz、2H)、5.72-5.63(m, 1H)、5.34-5.20(m, 2H)、4.03-3.94(m, 3H)、3.84-3.71(m, 3H)、3.46-3.28(m, 2H)、2.45(s, 3H); MS m/z: 299.2(m+H)⁺。ラセミ体4-メチルベンゼンスルホン酸((2S*, 5S*)-5-ビニル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチルをさらに、キラル分取HPLC(表2、方法c-12)を用いてエナンチオマー的に分離して、4-メチルベンゼンスルホン酸((2S, 5S)-5-ビニル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル4.2g¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.80(d, J=8.0Hz、2H)、7.36(d, J=8.0Hz、2H)、5.72-5.63(m, 1H)、5.34-5.20(m, 2H)、4.03-3.94(m, 3H)、3.84-3.71(m, 3H)、3.46-3.28(m, 2H)、2.45(s, 3H); MS m/z: 299.2(m+H)⁺および4-メチルベンゼンスルホン酸((2R, 5R)-5-ビニル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル4g¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 7.80(d, J=8.0Hz、2H)、7.36(d, J=8.0Hz、2H)、5.72-5.63(m, 1H)、5.34-5.20(m, 2H)、4.03-3.94(m, 3H)、3.84-3.71(m, 3H)、3.46-3.28(m, 2H)、2.45(s, 3H); MS m/z: 299.2(m+H)⁺を得た。

【0208】

一般手順G: イソオキサゾリン生成

【0209】

【化26】



10

20

30

40

50

方法1：1から5当量のアルドキシム（好ましくは1当量）およびアルケン（1当量）を有機溶媒（DCM、クロロホルム、THFまたは1,4-ジオキサン、好ましくはDCMなど）に取り、次亜塩素酸ナトリウム溶液で処理する。反応混合物を室温で約1から2時間（好ましくは約2時間）攪拌し、水で反応停止する。生成物をDCMで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮する。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製してイソオキサゾリン誘導体を得る。

【0210】

方法2：1から5当量のアルドキシム（好ましくは約1当量）およびアルケン（1.6当量）を氷浴で冷却した有機溶媒（DCM、クロロホルム、THFまたは1,4-ジオキサン、好ましくはクロロホルムなど）に取り、それにヨードベンゼンジアセテート（1から5当量、好ましくは1.6当量）を加える。反応混合物を室温で約1から2時間（好ましくは約1時間）攪拌し、水で反応停止する。生成物をDCMで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮する。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、イソオキサゾリン誘導体を得る。

10

【0211】

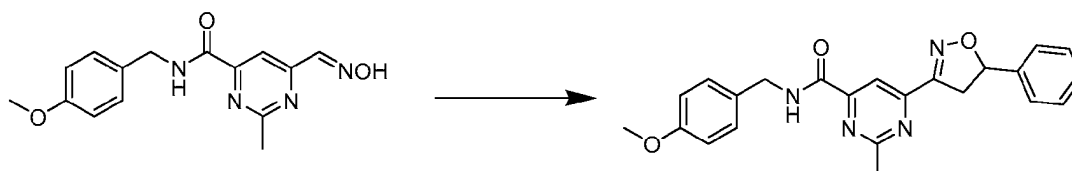
一般手順G、方法1（G-1）の説明

実施例番号G.1：N-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0212】

【化27】

20



6-(（ヒドロキシイミノ）メチル)-N-(4-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド（0.15g、0.50mmol、製造番号B.1.1）およびスチレン（0.057g、0.50mmol）のDCM（10mL）中懸濁液を攪拌しながら、それに4%次亜塩素酸ナトリウム溶液（1.5mL、SD Fine Chem.）を室温で約10分間滴下し、さらに約2時間攪拌した。反応混合物を水（50mL）で希釈し、生成物をDCMで抽出した（25mLで3回）。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させた。得られた混合物を、20%から30%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲル（60-120メッシュ）クロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、N-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド0.07g（34%）を白色固体として得た。LC/MS（表1、方法-b） $R_t = 1.93$ 分；MS m/z：403（M+H）⁺。

30

【0213】

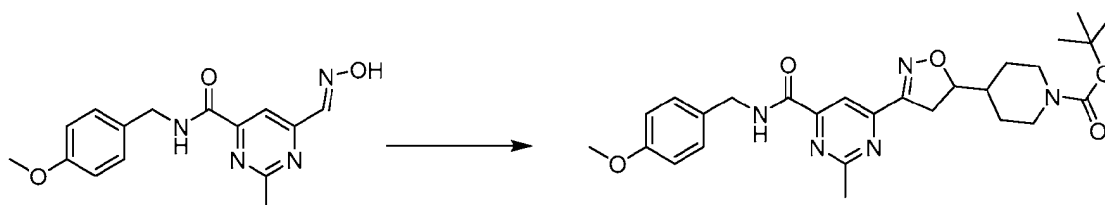
一般手順G、方法2（G-2）の説明

製造番号G.2：4-(3-(6-(4-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

40

【0214】

【化28】



(6 - ((ヒドロキシイミノ)メチル) - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - メチル
 ピリミジン - 4 - カルボキサミド (0.2 g、0.66 mmol、製造番号 B.1.1)
 および 4 - ビニルピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.168 g、0.7
 99 mmol、製造番号 E.1.2) のクロロホルム (20 mL) 中溶液を冷却しながら
 、それにヨードベンゼンジアセテート (0.343 g、1.06 mmol) を1回で加えた。
 混合物を昇温させて室温とし、さらに約1時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL)
) で反応停止し、生成物をクロロホルムで抽出した (20 mL で2回)。有機層を水で洗
 浄し (15 mL で2回)、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。得られた
 残留物を 50% n - ヘキサンおよび EtOAc で溶離を行うシリカゲル (60 - 120メ
 ッシュ) を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製した。必要な化合物を含む関連
 する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、4 - (3 - (6 - (4 - メトキシ
 ベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオ
 キサゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 0.1 g (29%
) を得た。MS m/z : 510 (M + H)⁺。

10

20

【0215】

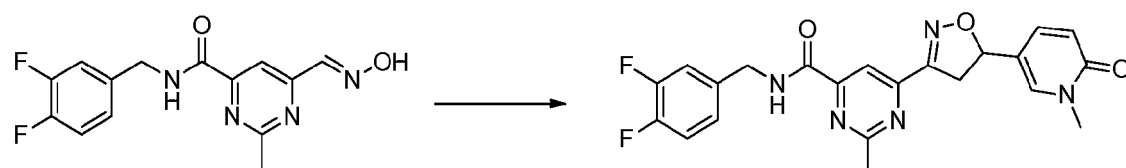
一般手順 G を用いて合成される他の化合物を表 G.1 および G.2 に記載している。

【0216】

実施例番号 G.3 : N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0217】

【化29】



N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ((ヒドロキシイミノ)メチル) - 2 - メ
 チルピリミジン - 4 - カルボキサミド (13.60 g、44.4 mmol、製造番号 A.
 1.2) および 1 - メチル - 5 - ビニルピリジン - 2 (1H) - オン (6 g、44.4 m
 mol、製造番号 F.1.13) の DCM (150 mL) 中溶液に 9% 次亜塩素酸ナトリ
 ウム水溶液 (80 mL、1296 mmol、Avra Labs) を 10 から 15 で約
 30 分間滴下した。反応混合物をさらに 15 から 30 分間撹拌し、反応混合物を水 (10
 0 mL) で希釈し、生成物を DCM で抽出した (100 mL で2回)。合わせた有機層を
 硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。得られた粗取得物を 2% メタノール
 / DCM で溶離を行うことでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。生
 成物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、N - (3, 4 - ジフルオロベ
 ンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジ
 ン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カル
 ボキサミド 3 g (15.38%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz
 、DMSO) : 9.606 - 9.574 (m、1H)、8.179 (s、1H)、7.
 872 - 7.866 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.527 - 7.497 (dd、J
 = 9.6 Hz、1H)、7.421 - 7.353 (m、2H)、7.205 - 7.173

30

40

50

(m、1H)、6.436 - 6.412 (d、J = 9.6 Hz、1H)、5.688 - 5.637 (m、1H)、4.504 - 4.488 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.836 - 3.764 (m、1H)、3.463 - 3.440 (m、1H)、3.425 (s、3H)、2.767 (s、3H)；MS m/z：440.2 (M+H)⁺。

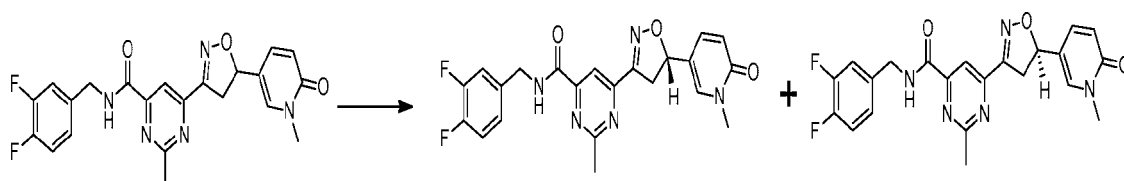
【0218】

N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミドのキラル分離による (S) - N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミドおよび (R) - N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミドの取得

10

【0219】

【化30】



20

キラル分取 HPLC (表 2, 方法 c - 9) を用いてラセミ体 N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 2.9 g をエナンチオマー的に分離して、個々のエナンチオマーを得て、最初に溶出する化合物は (S) - N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 0.98 g (32.7%)、¹H NMR (400 MHz、DMSO)：9.606 - 9.574 (m、1H)、8.179 (s、1H)、7.872 - 7.866 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.527 - 7.497 (dd、J = 9.6 Hz、1H)、7.414 - 7.353 (m、2H)、7.205 - 7.173 (m、1H)、6.436 - 6.413 (d、J = 9.2 Hz、1H)、5.758 - 5.638 (m、1H)、4.504 - 4.488 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.836 - 3.764 (m、1H)、3.475 - 3.440 (m、1H)、3.425 (s、3H)、2.767 (s、3H)；MS m/z：440.3 (M+H)⁺ であり、第2の溶出化合物は (R) - N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 1 g (33.3%)、¹H NMR (400 MHz、DMSO)：9.606 - 9.574 (m、1H)、8.179 (s、1H)、7.872 - 7.866 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.527 - 7.497 (dd、J = 9.6 Hz、1H)、7.414 - 7.353 (m、2H)、7.205 - 7.173 (m、1H)、6.436 - 6.413 (d、J = 9.2 Hz、1H)、5.758 - 5.638 (m、1H)、4.504 - 4.488 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.836 - 3.764 (m、1H)、3.475 - 3.440 (m、1H)、3.425 (s、3H)、2.767 (s、3H)；MS m/z：440.2 (M+H)⁺ である。

30

40

【0220】

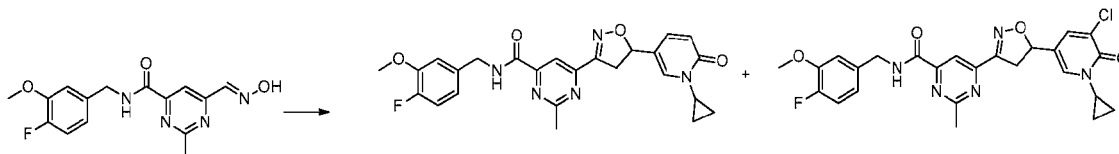
実施例番号 G. 4：6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミドおよび 6 - (5 - (5 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン -

50

3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 -
- メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【 0 2 2 1 】

【 化 3 1 】



N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((ヒドロキシイミノ) メチル) 10
 - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド (4 . 0 g , 1 2 . 5 7 m m o l 、 製造番
 号 9) および 1 - シクロプロピル - 5 - ビニルピリジン - 2 (1 H) - オン (2 . 0 2 6
 、 1 2 . 5 7 m m o l 、 製造番号 F . 1 . 3 3) の D C M (6 0 m L) 中溶液に 9 % 次亜
 塩素酸ナトリウム水溶液 (6 0 m L 、 1 2 . 5 7 m m o l 、 A v r a l a b s) を 1 0
 から 1 5 で約 3 0 分間滴下した。反応混合物をさらに 1 5 から 3 0 分間攪拌し、反応混
 合物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、生成物を D C M (1 0 0 m L) で抽出した。合わせた
 有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。得られた粗取得物は 2 種類
 の生成物を含んでおり、これらを 2 % メタノール / D C M で溶離を行うシリカゲルカラム
 クロマトグラフィーによって分離した。生成物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶
 媒留去して、 6 - (5 - (5 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒ
 ドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4
 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミドとし
 ての最初に溶出した化合物、¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O) : 9 . 5 1 8 -
 9 . 4 8 6 (m , 1 H) , 8 . 1 7 7 (s , 1 H) , 7 . 8 8 9 - 7 . 8 8 3 (d , J =
 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 7 5 3 - 7 . 7 4 7 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 1 8 6 - 7 . 1 2 0 (m , 2 H) ,
 6 . 9 0 7 - 6 . 8 7 1 (m , 1 H) , 5 . 7 5 7 - 5 .
 6 7 2 (m , 1 H) , 4 . 4 9 2 - 4 . 4 7 6 (d , J = 6 . 4 , H z , 2 H) , 3 . 8
 2 0 (s , 3 H) , 3 . 7 8 4 - 3 . 7 4 0 (m , 1 H) , 3 . 5 0 2 - 3 . 3 7 1 (m
 、 2 H) , 2 . 7 6 2 (s , 3 H) , 1 . 0 9 1 - 0 . 9 0 2 (m , 4 H) ; M S m / z : 5 1 2 . 2 (M + H)⁺
 および褐色固体としての 6 - (5 - (5 - クロロ - 1 - シク
 ロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイ
 ソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチ
 ルピリミジン - 4 - カルボキサミドとしての第 2 の溶出化合物 0 . 2 8 g (4 . 6 7 %)
 、¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O) : 9 . 5 1 5 - 9 . 4 8 5 (m , 1 H) 、
 8 . 1 7 9 (s , 1 H) 、 7 . 6 8 0 - 7 . 6 7 5 (d , J = 2 H z , 1 H) 、 7 . 4 8
 9 - 7 . 4 5 9 (d d , J = 9 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 1 8 0 - 7 . 1 1 9 (m , 2 H)
 、 6 . 9 0 0 - 6 . 8 7 4 (m , 1 H) 、 6 . 4 4 8 - 6 . 3 9 0 (d d , J = 1 3 . 6
 H z , 1 H) 、 5 . 7 5 7 - 5 . 6 6 1 (m , 1 H) 、 4 . 4 8 9 - 4 . 4 7 4 (d , J
 = 6 H z , 2 H) 、 3 . 8 1 7 (s , 3 H) 、 3 . 8 0 5 - 3 . 7 3 2 (m , 1 H) 、 3
 . 4 7 2 - 3 . 3 4 2 (m , 2 H) 、 2 . 7 5 9 (s , 3 H) 、 1 . 0 7 3 - 0 . 8 6 3
 (m , 4 H) ; M S m / z : 4 7 8 . 2 (M + H)⁺を得た。 20
 30
 40

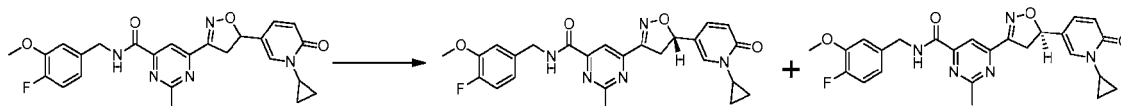
【 0 2 2 2 】

6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)
) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキ
シベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミドのキラル分離による (S) -
6 - (5 - (1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル)
- 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシ
ベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミドおよび (R) - 6 - (5 - (1
- シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒ
ドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 50

- メチルピリミジン - 4 - カルボキサミドの取得

【0223】

【化32】



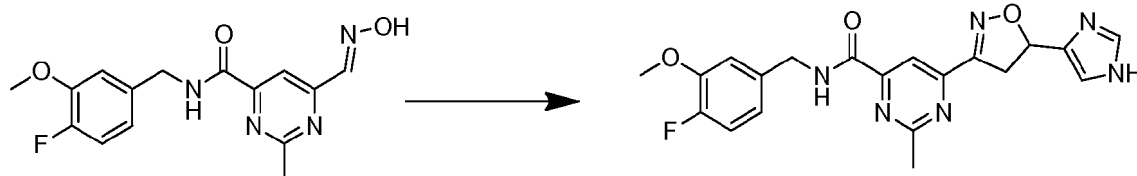
キラル分取HPLC(表2、方法c-10)を用いて6-(5-(1-シクロプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド260mgを単一のエナンチオマーに分離した。第1の溶出化合物は、(S)-6-(5-(1-シクロプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド60mg(21.4%)、¹H NMR(400MHz、DMSO) 9.514-9.482(m、1H)、8.179(s、1H)、7.680-7.674(d、J=2.4Hz、1H)、7.488-7.459(dd、J=9.2Hz、1H)、7.184-7.119(m、2H)、6.900-6.874(m、1H)、6.413-6.390(d、J=9.2Hz、1H)、5.713-5.660(m、1H)、4.489-4.474(d、J=6Hz、2H)、3.817(s、3H)、3.804-3.732(m、1H)、3.440-3.332(m、2H)、2.759(s、3H)、0.998-0.849(m、4H);MS m/z=478.2(M+H)⁺であり;第2の溶出化合物は(R)-6-(5-(1-シクロプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド58mg(20.7%)、¹H NMR(400MHz、DMSO): 9.515-9.484(t、1H)、8.180(s、1H)、7.681-7.675(d、J=2.4Hz、1H)、7.491-7.460(dd、J=10Hz、1H)、7.186-7.120(m、2H)、6.907-6.871(m、1H)、6.415-6.391(d、J=9.6Hz、1H)、5.714-5.661(m、1H)、4.491-4.475(d、J=6.4Hz、2H)、3.819(s、3H)、3.805-3.732(m、1H)、3.441-3.335(m、2H)、2.759(s、3H)、0.991-0.816(m、4H);MS m/z:478.2(M+H)⁺であった。

【0224】

実施例番号G:6-(5-(1H-イミダゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド

【0225】

【化33】



N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-((ヒドロキシイミノ)メチル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド(0.2g、0.628mmol、製造番号9)および1-トリチル-4-ビニル-1H-イミダゾール(Organic Letters 2001, 3, 1319-1322)のDCM(20mL)中溶液を冷却し、それに次亜塩素酸ナトリウム溶液(2.0mL、Sd Fine Chem.)を室

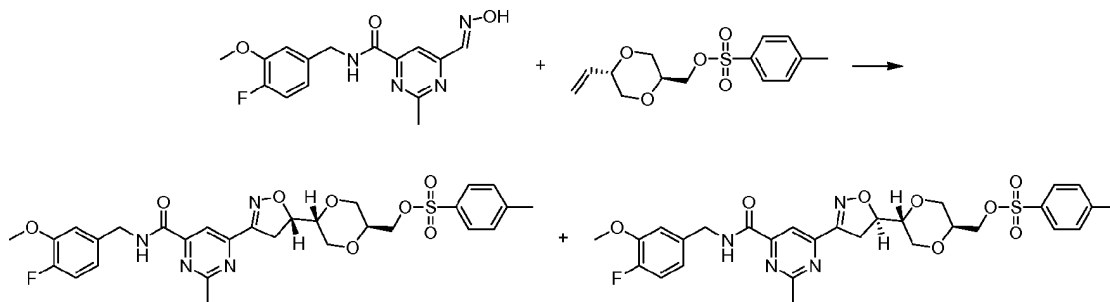
温で約10分間滴下し、さらに約1時間攪拌した。反応混合物をDCM(30mL)で希釈し、水で洗浄した(20mLで2回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させた。得られた混合物を、60%から70%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド0.154g(37.5%)を明黄色固体として得た。N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド(0.14g、0.24mmol)のメタノール(15mL)中溶液を攪拌しながらそれに濃HCl(1.2mL)を加えた。反応混合物を室温で約4時間攪拌し、過剰の溶媒を減圧下に留去した。反応混合物を1N NaOH溶液(5mL)で反応停止し、水(10mL)で希釈し、生成物をEtOAcで抽出した(10mLで2回)。合わせた有機層を水(30mLで1回)およびブライン(20mLで1回)の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させた。粗取得物を、分取TLC(7%メタノール/DCM)によって精製して、6-(5-(1H-イミダゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド0.039g(41.4%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO): 8.178(s、1)、12.121(s、1H)、9.494(m、1H)、7.65(s、1H)、7.305(s、1H)、7.186-7.146(m、2H)、6.910-6.905(m、1H)、5.845-5.795(m、1H)、4.490-4.475(d、2H、J=6Hz)、3.81(s、3H)、3.715-3.692(m、2H)、2.77(s、3H); MS m/z: 410.40(M+H)⁺。

【0226】

製造番号G.6: 4-メチルベンゼンスルホン酸((2S,5R)-5-((S)-3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチルおよび4-メチルベンゼンスルホン酸((2S,5R)-5-((R)-3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル

【0227】

【化34】



N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-((ヒドロキシイミノ)メチル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド(3.84g、12.08mmol、製造番号9)および4-メチルベンゼンスルホン酸((2S,5S)-5-ビニル-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル(3.0g、10.06mmol、製造番号11)のCHCl₃(30mL)中溶液を攪拌しながらそれに、ヨードベンゼンジアセテート(6.48g、20.13mmol、Aldrich)を少量ずつ加えた(4回の等量ずつに分けて、4時間かけて添加)。添加完了後、反応混合物をさらに5時間攪拌し、水(100m

10

20

30

40

50

L)で反応停止した。生成物をDCMで抽出した(100 mLで2回)。合わせた有機層をブライン溶液(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。二つのジアステレオマーおよび他の不純物を含む取得残留物を40% EtOAc/n-ヘキサンで溶離を行うシリカゲル(230-400メッシュ)を用い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た。最初に溶出する化合物分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させ、40% EtOAc/n-ヘキサンで磨砕して、4-メチルベンゼンスルホン酸((2S, 5R)-5-((S)-3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル1.5 g(24%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.48(s, 1H)、8.28(t, J = 6.4 Hz, 1H)、7.79(d, J = 8 Hz, 2H)、7.36(d, J = 8 Hz, 2H)、7.08-6.96(m, 2H)、6.90-6.86(m, 1H)、4.68-4.60(m, 3H)、4.02-3.93(m, 2H)、3.88(s, 3H)、3.85-3.72(m, 5H)、3.59-3.38(m, 5H)、2.75(s, 3H)、2.42(s, 3H); MS m/z: 615(m+H)⁺。

10

【0228】

2番目に溶出する化合物分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、4-メチルベンゼンスルホン酸((2S, 5R)-5-((R)-3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)カルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル1.2 g(19%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.48(s, 1H)、8.28(t, J = 6.4 Hz, 1H)、7.79(d, J = 8 Hz, 2H)、7.36(d, J = 8 Hz, 2H)、7.07-6.96(m, 2H)、6.89-6.86(m, 1H)、4.79-4.73(m, 1H)、4.62(d, J = 6.4 Hz, 2H)、4.02-3.94(m, 2H)、3.88(s, 3H)、3.85-3.60(m, 7H)、3.47-3.40(m, 3H)、2.74(s, 3H)、2.45(s, 3H); MS m/z: 615(m+H)⁺。

20

【0229】

一般手順H: O-トシレート脱保護

適切なO-トシレート誘導体(1当量)および酢酸テトラブチルアンモニウム(1.5から2.5当量、好ましくは2.2当量)のジメチルホルムアミド中溶液を約60から100(好ましくは約70)で約3から15時間加熱する。混合物を冷却して室温とし、反応容器に、水(2 mL/1 g)および1.0 N水酸化ナトリウム水溶液(6 mL/1 g)の順で加える。室温で約20分間攪拌後、混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮する。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標的ヒドロキシ誘導体を得る。

30

【0230】

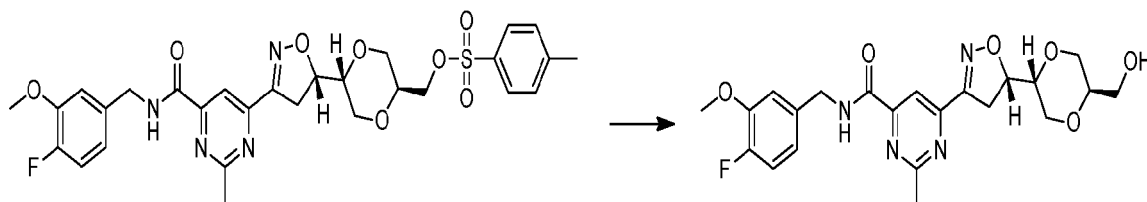
一般手順Hの説明

実施例番号H.1 N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド

40

【0231】

【化35】



50

4 - メチルベンゼンスルホン酸 ((2 S , 5 R) - 5 - ((S) - 3 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 5 - メチルフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル (0 . 8 g 、 1 . 3 0 m m o l 、 製造番号 G . 6) および酢酸テトラブチルアンモニウム (0 . 8 6 g 、 2 . 8 6 m m o l 、 Aldrich) の DMF (5 m L) 中溶液を 7 0 ° で 3 時間 攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、反応容器に水 (1 2 m L) および 1 . 0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6 m L) の順で入れた。室温で 2 0 分間攪拌後、混合物を EtOAc (2 0 0 m L) で希釈し、5 0 % 塩化ナトリウム水溶液で洗浄した (1 5 0 m L で 2 回) 。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。得られた粗取得物を 6 0 % EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 0 . 2 5 g (4 1 %) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO) : 9 . 4 8 (t 、 J = 6 . 4 H z 、 1 H) 、 8 . 1 3 (s 、 1 H) 、 7 . 1 7 - 7 . 1 1 (m 、 2 H) 、 6 . 9 0 - 6 . 8 6 (m 、 1 H) 、 4 . 8 0 - 4 . 7 5 (m 、 1 H) 、 4 . 7 1 (t 、 J = 5 . 6 H z 、 1 H) 、 4 . 4 8 (d 、 J = 6 . 4 H z 、 2 H) 、 3 . 8 7 - 3 . 8 4 (m 、 2 H) 、 3 . 8 1 (s 、 3 H) 、 3 . 6 6 - 3 . 3 5 (m 、 6 H) 、 3 . 3 2 - 3 . 2 7 (m 、 2 H) 、 2 . 7 5 (s 、 3 H) ; LC / MS (表 1 、 方法 d) R_t = 0 . 9 1 分 ; MS m / z : 4 6 1 . 3 (m + H)⁺。

10

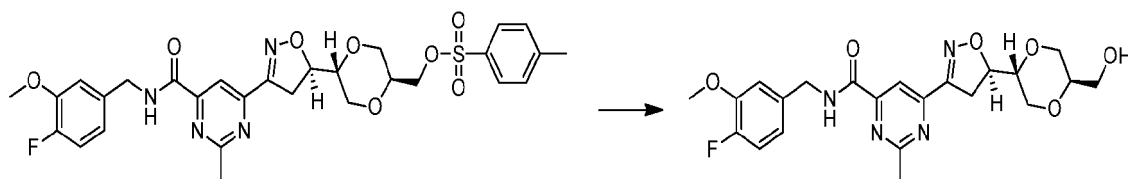
20

【 0 2 3 2 】

実施例番号 H . 2 : N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【 0 2 3 3 】

【 化 3 6 】



30

4 - メチルベンゼンスルホン酸 ((2 S , 5 R) - 5 - ((R) - 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル (0 . 7 g 、 1 . 1 3 m m o l 、 製造番号 G . 6) および酢酸テトラブチルアンモニウム (0 . 7 2 g 、 2 . 3 4 m m o l 、 Aldrich) の DMF (5 m L) 中溶液を 7 0 ° で 3 時間 攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、反応容器に水 (1 0 m L) および 1 . 0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 m L) を入れた。室温で 2 0 分間攪拌後、それを EtOAc (2 0 0 m L) で希釈し、5 0 % 塩化ナトリウム水溶液で洗浄した (1 5 0 m L で 2 回) 。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。得られた粗取得物を 6 0 % EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((R) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 0 . 3 2 g (6 1 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO) : 9 . 4 8 (t 、 J = 6 . 4 H z 、 1 H) 、 8 . 1 1 (s 、 1 H) 、 7 . 1 5 - 7 . 0 9 (m 、 2 H) 、 6 . 8 6 - 6 . 8 1 (m 、 1 H) 、 4 . 8 0 - 4 . 7 0 (m 、 2 H) 、 4 . 6 9 (t 、 J = 5 . 2 H z 、 1 H) 、 4 . 4 6 (d 、 J = 6 . 4 H z 、 2 H) 、 3 . 8 8 - 3 . 8 2 (m 、 2 H) 、 3 . 7 9 (s 、 3 H) 、 3 . 5 6 - 3 . 3 4 (m 、 6 H) 、 2 . 7 5

40

50

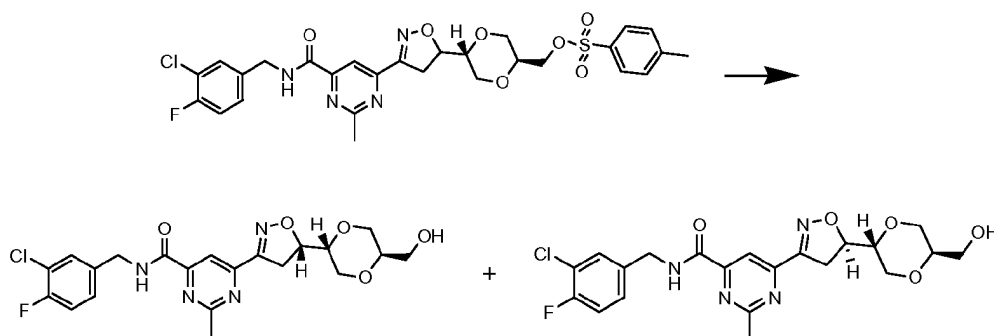
(s, 3H); LC/MS (表1、方法d) $R_t = 0.74$ 分; MS $m/z: 461.1 (M+H)^+$ 。

【0234】

実施例番号H.3およびH.4: N-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミドおよびN-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-6-((R)-5-((2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミドの製造

【0235】

【化37】



4-メチルベンゼンスルホン酸((2S,5R)-5-((S*)-3-(6-(3-クロロ-4-フルオロベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチル(0.4g、0.647mmol(製造G.1.99))および酢酸テトラブチルアンモニウム(0.428g、1.42mmol)のジメチルホルムアミド(8mL)中溶液を約70℃で約12時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、反応容器に水(0.8mL)および1.0N水酸化ナトリウム水溶液(2.4mL)の順で入れた。室温で約20分間攪拌後、混合物をEtOAc(150mL)で希釈し、50%塩化ナトリウム水溶液で洗浄した(50mLで2回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して橙赤色油状物を得た。得られたジアステレオマー残留物を、溶離液として50%EtOAcおよびn-ヘキサンを用いる分取TLCによって精製して、N-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド0.028g(9%)¹H NMR(400MHz、DMSO): 9.60-9.57(t、J=6.2Hz、1H)、8.12(s、1H)、7.55-7.53(d、J=6.8Hz、1H)、7.39-7.35(m、2H)、4.81-4.70(m、2H)、4.49-4.47(d、J=6.0Hz、2H)、3.86-3.81(m、2H)、3.65-3.62(m、1H)、3.45-3.35(m、6H)、3.29-3.26(m、1H)、2.76(s、3H)、MS m/z 465.2(M+H)⁺およびN-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-6-((R)-5-((2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド0.025g(8%)¹H NMR(400MHz、DMSO): 9.60-9.58(t、J=6.4Hz、1H)、8.12(s、1H)、7.55-7.53(d、J=6.8Hz、1H)、7.39-7.35(m、2H)、4.84-4.79(m、1H)、4.71-4.69(t、J=5.2Hz、1H)、3.86-3.80(m、2H)、3.60-3.35(m、7H)、3.31-3.29(m、1H)、2.75(s、3H)、MS m/z : 465.2(M+H)⁺を得た。

10

20

30

40

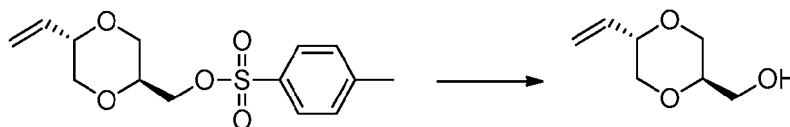
50

【0236】

製造番号 H . 5 : ((2 R , 5 S) - 5 - ビニル - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メタノール

【0237】

【化38】



4 - メチルベンゼンスルホン酸 ((2 S , 5 S) - 5 - ビニル - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル (2 . 0 g 、 6 . 7 0 m m o l 、 製造番号 1 1) および酢酸テトラブチルアンモニウム (2 . 6 3 g 、 8 . 7 1 m m o l) のジメチルホルムアミド (5 m L) 中溶液を約 7 0 °C で約 3 時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、反応容器に水 (2 m L) および 1 . 0 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 . 0 m L) の順で入れた。室温で約 2 0 分間攪拌後、混合物を Et O A c (2 0 m L) で希釈し、ブライン溶液で洗浄した (2 0 m L で 2 回) 。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取物を、3 0 % から 4 0 % Et O A c / ヘキサンで溶離を行うカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む関連する分画を合わせ、濃縮して、((2 R , 5 S) - 5 - ビニル - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メタノール . 0 . 7 g (7 2 . 4 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) : 5 . 7 7 - 5 . 6 8 (m 、 1 H) 、 5 . 3 8 - 5 . 2 2 (m 、 2 H) 、 4 . 0 4 - 3 . 9 9 (m 、 1 H) 、 3 . 8 6 - 3 . 8 1 (m 、 2 H) 、 3 . 6 8 - 3 . 5 2 (m 、 4 H) 、 3 . 4 4 - 3 . 3 8 (m 、 1 H) ; IR (無希釈) : 3 4 3 3 c m ⁻¹ (O H 伸縮) 。

【0238】

一般手順 I : O - トシレート誘導体からのニトリル誘導体の形成

DMSO、DMFまたは1,4-ジオキサン、好ましくはDMSOなどの有機溶媒中の適切なトシレート誘導体 (1 当量) 溶液を攪拌しながらそれに、シアン化ナトリウム (3 当量) を加え、混合物を加熱して約 7 0 °C として約 3 から 1 0 時間、好ましくは 3 時間経過させる。混合物を放冷して室温とし、水で希釈し、生成物を Et O A c で抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮する。得られた生成物を分取 TLC またはカラムクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

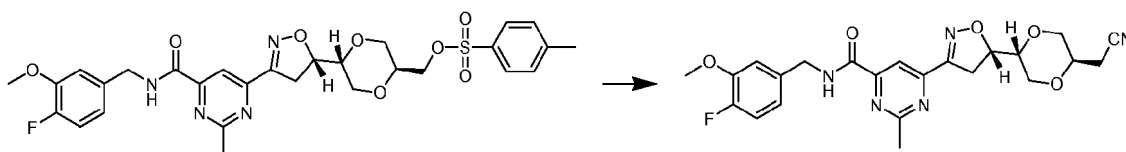
【0239】

一般手順 I の説明

実施例番号 I . 1 : 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (シアノメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0240】

【化39】



4 - メチルベンゼンスルホン酸 ((2 S , 5 R) - 5 - ((S) - 3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル (0 . 2 g 、 0 . 3 2 5 m m o l 、 実施例番号 G . 6) の DMSO (3 m L) 中溶液を攪拌しながらそれにシアン化ナトリウム (4 8 m g 、 0 . 9 7 7 m m o l) を加え、混合物を加熱して約 7 0 °C として約 3 時間経過させた。混合物を放冷して室温とし、水 (3 0 m L) で希釈し、生成物を Et O A c で抽出した (5 0 m L で 3 回) 。合わせた有機層を硫

10

20

30

40

50

酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた生成物を分取TLC(60% EtOAc/ヘキサンで溶離を行う)によって精製して、6-((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (シアノメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 70 mg (46%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 9.50 - 9.47 (t、J = 6.4 Hz、1H)、8.13 (s、1H)、7.17 - 7.11 (m、2H)、6.90 - 6.86 (m、1H)、4.83 - 4.77 (m、2H)、4.48 - 4.46 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.94 - 3.83 (m、2H)、3.81 (s、3H)、3.79 - 3.67 (m、2H)、3.50 - 3.35 (m、3H)、3.31 - 3.28 (m、1H)、2.75 (s、3H)、2.72 - 2.60 (m、2H)、MS m/z 470.2 (M+H)⁺。

10

【0241】

一般手順J : アミンによるO - トシレート の求核置換

100 mL 密閉管に、適切なO - トシレート誘導体(1当量)および水酸化アンモニウム(10から20当量、好ましくは18当量)の有機溶媒(DMSOまたはDMF、好ましくはDMSOなど)中溶液を入れる。反応液を加熱して約80から100(好ましくは80)として約1から12時間(好ましくは約12時間)経過させる。反応混合物を冷却して室温とし、水で希釈し、生成物をEtOAcで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。有機層の濃縮で得られた粗取得物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、標的物を得る。

20

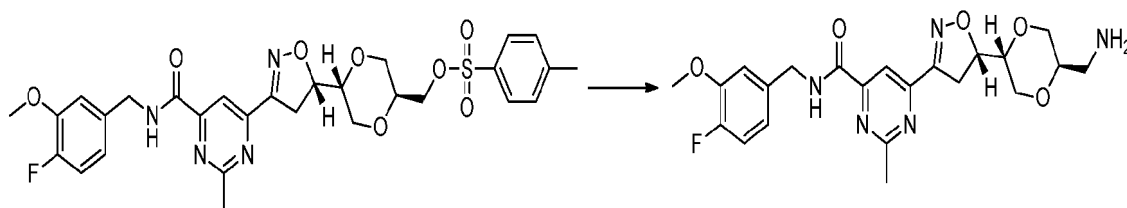
【0242】

一般手順Jの説明

製造番号J. 1 : 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (アミノメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0243】

【化40】



30

100 mL 密閉管に4 - メチルベンゼンスルホン酸((2S, 5R) - 5 - ((S) - 3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル)メチル(1.5 g、2.440 mmol、製造番号G. 6)、水酸化アンモニウム(1.711 mL、43.9 mmol、Rankem)およびDMSO(10 mL)を入れた。反応混合物を約80で約12時間撹拌した。溶液を冷却して室温とし、水(100 mL)で希釈し、生成物をEtOAcで抽出した(50 mLで2回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を飽和メタノール性アンモニア/DCM(90:10)で溶離を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む関連する分画を合わせ、濃縮乾固させて、6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (アミノメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 0.8 g (71.3%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 9.48 (t、J = 6 Hz、1H)、8.13 (s、1H)、7.17 - 7.11 (m、2H)、6.90 - 6.86 (m、1H)、4.81 - 4.76 (m、1H)、4.48 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.89 - 3.82 (m、2H)、3.81 (s、3H)、3.66 - 3.62 (m、2H)、3

40

50

. 47 - 3.31 (m, 7H)、2.75 (s, 3H)、2.57 (d, J = 6 Hz, 1H)、MS m/z 459.9 (m+H)⁺。

【0244】

一般手順K：Boc保護アミンの酸性開裂

適切なBoc保護アミンの入ったフラスコに室温で、好適な酸(TFAまたは4N1, 4-ジオキサソール/HCl、好ましくは4N1, 4-ジオキサソール/HClなど)を加え、室温で約1から6時間(好ましくは約1時間)攪拌する。過剰な溶媒を減圧下に除去して、標的化合物を得る。

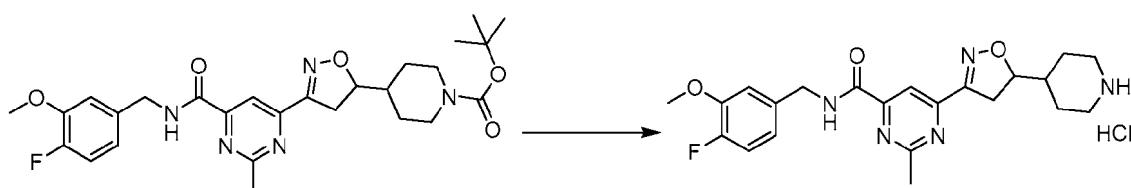
【0245】

一般手順Kの説明

製造番号K.1：N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド塩酸塩

【0246】

【化41】



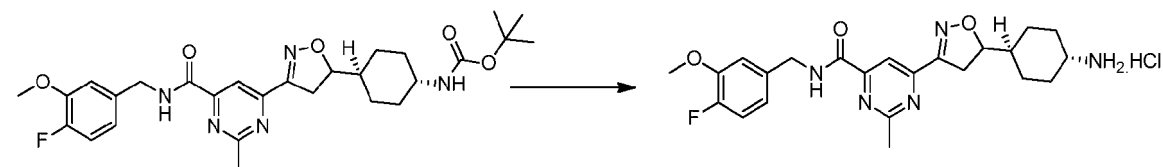
4-(3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.3g、0.569mmol、G.1.18)を4N1, 4-ジオキサソール・HCl(5mL)に溶かし、室温で約1時間攪拌した。過剰の溶媒を減圧下に除去し、粗取得物をエーテル(10mLで2回)で磨砕して、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド塩酸塩0.2g(82%)を白色固体として得た。LC/MS(表1、方法e)R_t = 2.53分; MS m/z 428.3 (M+H)⁺。

【0247】

製造番号K.2：6-(5-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド塩酸塩

【0248】

【化42】



tert-ブチル((1r,4r)-4-(3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)カルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)シクロヘキシル)カーバメート(1.8g、3.32mmol、製造番号G.1.209)を4N1, 4-ジオキサソール/HCl(20mL)に溶かし、室温で約3時間攪拌した。過剰の溶媒を減圧下に除去し、粗取得物をエーテル(100mLで2回)で磨砕して、6-(5-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド塩酸塩1.4g(88%)を黄色固体として得た。LC/MS(表1、方法d)R_t = 2.59分; MS m/z 428.3

10

20

30

40

50

3 (M + H)⁺。

【0249】

一般手順 L : アミンからのアセチルアミドの形成

適切なアミン塩酸塩および好適な塩基（例えば、TEAまたはDIEA、好ましくはTEA）の好適な溶媒（DCMまたはTHF、好ましくはDCMなど）中混合物に約0で、アセチルクロライドを加える。混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約10分から2時間攪拌する（好ましくは約10分）。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させる。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

10

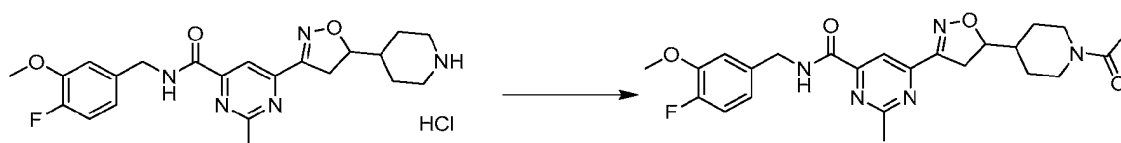
【0250】

一般手順 L の説明

実施例番号 L : 1 : 6 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0251】

【化43】



20

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (0 . 1 g , 0 . 2 1 5 m m o l , 製造番号 K . 1) および TEA (0 . 2 m L , 1 . 4 m m o l , S d F i n e C h e m) の D C M (1 0 m L) 中溶液を冷却しながら、それにアセチルクロライド (0 . 0 2 2 g , 0 . 2 8 m m o l , S p e c t r o c h e m) を加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約10分間攪拌した。反応混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、生成物を D C M で抽出した (2 0 m L で 2 回) 。合わせた有機層を水で洗浄し (2 5 m L で 1 回) 、次にブラインで洗浄した (5 0 m L で 1 回) 。有機層を硫酸ナトリウムで脱水、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を、50% EtOAc - ヘキサンで溶離したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、6 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 0 . 0 5 g (4 5 %) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O) : 9 . 4 6 9 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 8 . 1 3 9 (s , 1 H) , 7 . 1 7 6 - 7 . 1 1 4 (m , 2 H) , 6 . 8 8 5 (b r s , 1 H) , 4 . 6 7 9 - 4 . 6 6 0 (m , 1 H) , 4 . 4 8 3 - 4 . 4 6 7 (d , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 4 . 4 3 6 - 4 . 4 0 6 (m , 1 H) , 3 . 8 1 5 (s , 3 H) , 3 . 4 9 6 - 3 . 4 2 4 (m , 2 H) , 3 . 2 9 5 - 3 . 2 3 9 (m , 2 H) , 3 . 1 9 4 - 2 . 9 7 8 (m , 1 H) , 2 . 7 5 3 (s , 3 H) , 1 . 9 8 3 (s , 3 H) , 1 . 9 0 9 - 1 . 6 2 1 (m , 3 H) , 1 . 2 4 3 - 1 . 1 8 9 (m , 2 H) 。 LC / MS (表 1 , 方法 c) R_t = 1 . 7 6 分 ; MS m / z : 4 7 0 . 1 (M + H)⁺。

30

40

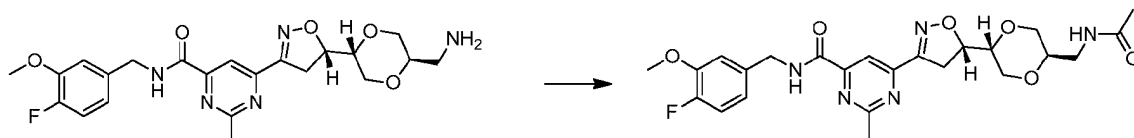
【0252】

実施例番号 K : 2 : 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキササン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0253】

50

【化44】



6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (アミノメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド (0 . 0 8 g , 0 . 1 7 4 m m o l , 製造番号 J . 1) の D C M (5 m L) 中溶液を撈拌しながらそれに 0 で、 T E A (0 . 0 7 3 m L , 0 . 5 2 2 m m o l , S p e c t r o c h e m) を加え、次にアセチルクロライド (0 . 0 1 5 m L , 0 . 2 0 9 m m o l , S p e c t r o c h e m) を得た。反応混合物を 3 0 分間撈拌し、 D C M (3 0 m L) で希釈し、水で洗淨した (2 0 m L で 2 回) 。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を 6 0 % E t O A c / ヘキサンで溶離を行う分取 T L C によって精製して、 6 - ((S) - 5 - ((2 R , 5 R) - 5 - (アセトアミドメチル) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 0 . 0 6 5 g (7 4 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O) : 9 . 5 0 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 8 . 1 3 (s , 1 H) , 7 . 9 3 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 7 - 7 . 1 1 (m , 2 H) , 6 . 8 9 - 6 . 8 1 (m , 1 H) , 4 . 8 1 - 4 . 7 5 (m , 1 H) , 4 . 4 8 (d , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 3 . 8 8 - 3 . 8 6 (m , 1 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) , 3 . 7 8 - 3 . 6 3 (m , 2 H) , 3 . 4 6 - 3 . 3 6 (m , 4 H) , 3 . 3 2 - 3 . 2 2 (m , 2 H) , 3 . 0 8 - 3 . 0 0 (m , 2 H) 2 . 7 5 (s , 3 H) , 1 . 7 9 (s , 3 H) ; L C / M S (表 1 , 方法 e) $R_t = 2 . 6 9$ 分 ; M S m/z 5 0 2 (m + H) $^+$ 。

【0254】

一般手順 M : アミンからのスルホンアミドの形成

アミン塩酸塩および好適な塩基 (例えば、 T E A または D I E A 、好ましくは T E A) の好適な溶媒 (D C M または T H F 、好ましくは D C M など) 中混合物に約 0 から 5 、好ましくは約 0 で適切なスルホニルクロライドを加える。混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 0 . 5 から 2 時間 (好ましくは約 0 . 5 時間) 撈拌する。反応混合物を水で希釈し、 D C M で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗淨し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させる。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

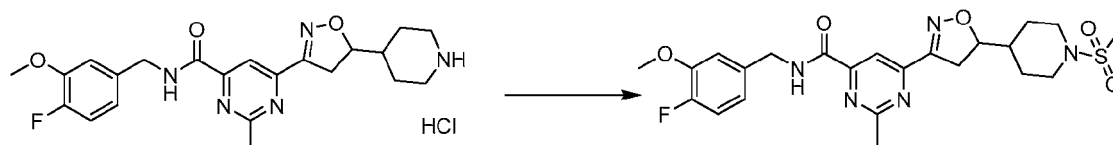
【0255】

一般手順 M の説明

実施例番号 M . 1 : N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0256】

【化45】



N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (0 . 1 g , 0 . 2 1 5 m m o l , 製造番号 K . 1) および T E A (0 . 1 4 1 g , 1 . 4 m m o l , S d F i n e C h e m) の D C M (1 0 m L) 中溶液を冷却しながら、それにメタンスルホニルクロライド (0 . 0 3 2 g , 0 . 2 8 m m o l ,

Spectrochem)を加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約0.5時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、生成物をDCMで抽出した(20mLで2回)。合わせた有機層を水で洗浄し(25mLで1回)、次にブラインで洗浄した(50mLで1回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を、60%EtOAc-ヘキサンで溶離のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。必要な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド0.065g(55%)を明淡黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO): 9.501-9.469(t, J=6.4Hz, 1H)、8.144(s, 1H)、7.179-7.135(m, 2H)、6.901-6.890(m, 1H)、4.730-4.692(m, 1H)、4.483-4.467(d, J=6.4Hz, 2H)、3.815(s, 3H)、3.617-3.587(d, J=12Hz, 2H)、3.517-3.489(m, 2H)、2.848(s, 3H) 2.755(s, 3H)、2.699-2.639(m, 2H)、1.896-1.864(m, 1H)、1.740-1.711(m, 2H)、1.323-1.236(m, 2H)。LC/MS(表1、方法c)R_t=4.71分、MS m/z: 506(M+H)⁺。

10

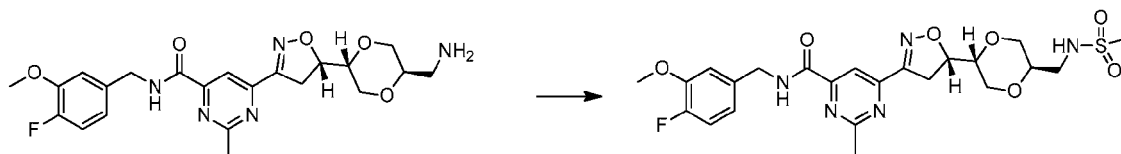
【0257】

製造番号M.2:N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(メチルスルホンアミドメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

20

【0258】

【化46】



30

6-((S)-5-((2R,5R)-5-(アミノメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド(0.1g, 0.217mmol、製造番号J.1)のDCM(5mL)中溶液を攪拌しながらそれに0.2をに加えTEA(0.091mL, 0.522mmol、Spectrochem)を加え、次にメタンサルホニルクロライド(0.021mL, 0.261mmol、Spectrochem)を加えた。反応混合物を同じ温度で30分間攪拌し、DCM(30mL)で希釈し、水で洗浄した(20mLで2回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を、60%EtOAc/ヘキサンで溶離を行う分取TLCによって精製して、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(メチルスルホンアミドメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド0.055g(47%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO): 9.50(t, J=6.0Hz, 1H)、8.13(s, 1H)、7.17-7.10(m, 3H)、6.89-6.86(m, 1H)、4.82-4.76(m, 1H)、4.48(d, J=6.4Hz, 2H)、3.90-3.84(m, 2H)、3.81(s, 3H)、3.68-3.65(m, 1H)、3.54-3.36(m, 5H)、2.96(t, J=5.6Hz, 2H)、2.89(s, 3H)、2.75(s, 3H); LC/MS(表1、方法c)R_t=1.33分; MS m/z 538.1(m+H)⁺。

40

【0259】

50

一般手順 N : アミンからのヒドロキシアセチルアミドの形成

アミン塩酸塩の好適な溶媒 (DCM または THF、好ましくは DCM など) 中溶液を冷却して約 0 とし、好適な塩基 (TEA または DIEA、好ましくは TEA など) を加え、次にアセトキシアセチルクロライド (1.0 から 1.2 当量、好ましくは 1.1 当量) を加える。反応混合物を室温で約 10 分間から 0.5 時間 (好ましくは約 10 分間) 攪拌する。反応混合物を水で希釈し、DCM で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させてアセトキシアセトアミド誘導体を得る。この取得物を ACN に再溶解し、好適な塩基 (LiOH、KOH または NaOH、好ましくは 2.5 N NaOH など) で処理する。混合物を室温で約 2 から 6 時間 (好ましくは約 6 時間) 攪拌する。過剰の溶媒を減圧下に除去する。水層を 10% HCl 溶液で酸性とし、生成物を EtOAc で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させる。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

10

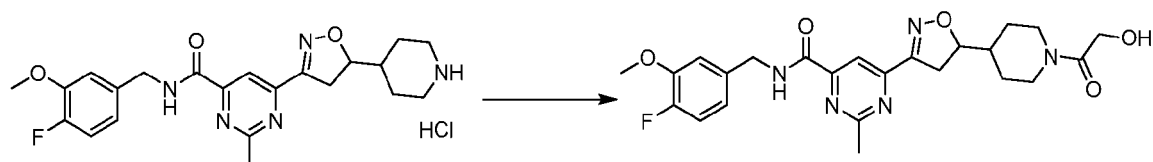
【0260】

一般手順 N の説明

実施例番号 N. 1 : N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0261】

【化47】



20

段階 1

N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (1.8 g、3.87 mmol、製造番号 K. 1) のジクロロメタン (20 mL) 中溶液を冷却しながら、それに TEA (3.3 mL、23.2 mmol) およびアセトキシアセチルクロライド (0.5 mL、4.65 mmol) を加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 10 分間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、生成物を DCM で抽出した (20 mL で 2 回)。合わせた有機層を水で洗浄し (25 mL で 1 回)、次にブラインで洗浄した (50 mL で 1 回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、酢酸 2 - (4 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル 1.8 g (90%) を褐色固体として得た。

30

【0262】

段階 2

2 - (4 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ酢酸エチル (1.8 g、3.5 mmol) を ACN (20 mL) に溶かし、2.5 N 水酸化ナトリウム (20 mL) を加えた。混合物を約 6 時間攪拌し、ACN を減圧下に除去した。水層を 10% 塩化水素水溶液で pH 6 に調節し、EtOAc で抽出した (15 mL で 2 回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。粗取得物を分取 HPLC (表 2、方法 a) によって精製して、N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 0.65 g (39%) を得た。¹H NMR (400 MHz

40

50

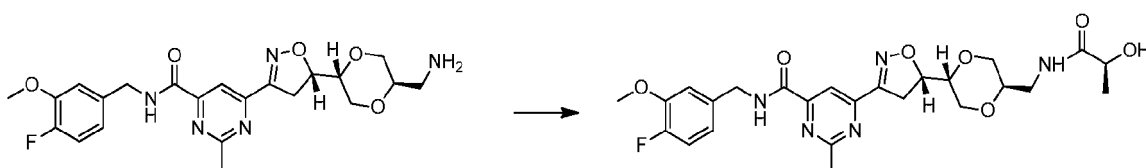
、DMSO) : 9.499 - 9.467 (t、J = 6.4 Hz、1H)、8.139 (s、1H)、7.143 - 7.114 (m、2H)、6.900 - 6.884 (m、1H)、4.684 - 4.657 (m、1H)、4.482 - 4.38 (m、4H)、4.095 - 4.049 (m、3H)、3.815 (s、3H)、3.495 - 3.451 (m、1H)、3.217 - 3.196 (m、2H)、2.911 - 2.800 (m、1H)、2.752 (s、3H)、1.855 - 1.684 (m、3H)、1.234 - 1.105 (m、2H)。LC/MS $R_t = 1.22$ 分(表1、方法c) ; MS $m/z : 486.3 (M+H)^+$ 。

【0263】

実施例番号N. 2 : N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0264】

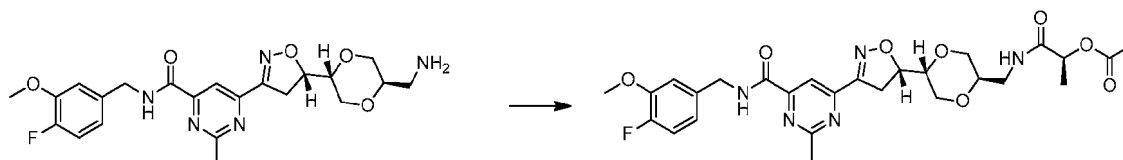
【化48】



段階1 : 酢酸 (S) - 1 - (((2R, 5R) - 5 - ((S) - 3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル)カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル)メチル)アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル

【0265】

【化49】



6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - (アミノメチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド (0.15 g、0.326 mmol、製造番号J. 1) のDCM (3 mL) 中溶液を攪拌しながらそれに0で、TEA (0.100 mL、0.718 mmol) を加え、次に(S) - (-) - 2 - アセトキシプロピオニルクロライド (0.045 mL、0.359 mmol、Spectrochem) を加えた。反応混合物を30分間攪拌した。同じ温度で水 (10 mL) で反応停止した。生成物をDCMで抽出した (10 mL で2回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を、70% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うことによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。化合物を含む関連する分画を合わせ、濃縮して酢酸 (S) - 1 - (((2R, 5R) - 5 - ((S) - 3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) 0.11 g (58%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 9.48 (t、J = 6.4 Hz、1H)、8.13 (s、1H)、7.17 - 7.11 (m、2H)、6.89 - 6.86 (m、1H)、4.87 - 4.85 (m、1H)、4.79 - 4.78 (m、1H)、4.48 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.88 - 3.85 (m、1H)、3.81 (s、3H)、3.74 - 3.63 (m、2H)、3.49 - 3.37 (m、4H)、3

. 26 - 3.21 (m, 2H)、3.09 - 3.07 (m, 2H)、2.75 (s, 3H)、2.04 (s, 3H)、1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (表1、方法c) $R_t = 3.12$ 分; MS: m/z 574 (m+H)⁺。

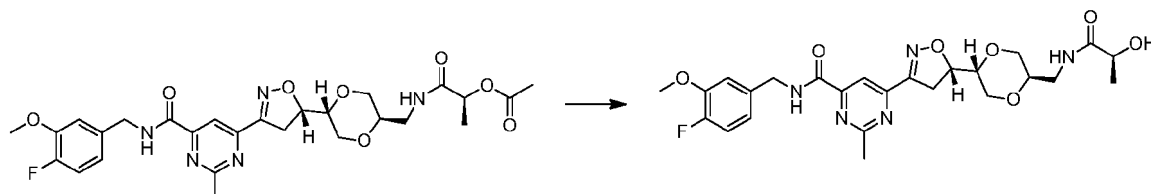
【0266】

段階2: N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0267】

【化50】

10



酢酸 (S) - 1 - ((2R, 5R) - 5 - ((S) - 3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル)メチルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル (0.11g, 0.192 mmol) の ACN (3 mL) 中溶液を攪拌しながらそれに、室温で 2.5 M 水酸化リチウム (1.151 mL, 2.88 mmol) を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌し、EtOAc (25 mL) で希釈し、ブライン溶液で洗浄した (15 mL で 2 回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を 100% EtOAc で溶離を行う分取 TLC によって精製して、N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((2R, 5R) - 5 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド)メチル) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 0.055 g (52%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO): 9.48 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、8.13 (s, 3H)、7.68 (t, 1H)、7.17 - 7.13 (m, 2H)、6.88 (m, 1H)、5.5 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、4.81 - 4.75 (m, 1H)、4.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、3.96 - 3.86 (m, 2H)、3.81 (s, 3H)、3.76 - 3.73 (m, 1H)、3.66 - 3.63 (m, 1H)、3.52 - 3.33 (m, 4H)、3.29 - 3.11 (m, 1H)、3.09 (m, 2H)、2.75 (s, 3H)、1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (表1、方法c) $R_t = 2.89$ 分; MS: m/z 532 (m+H)⁺。

20

30

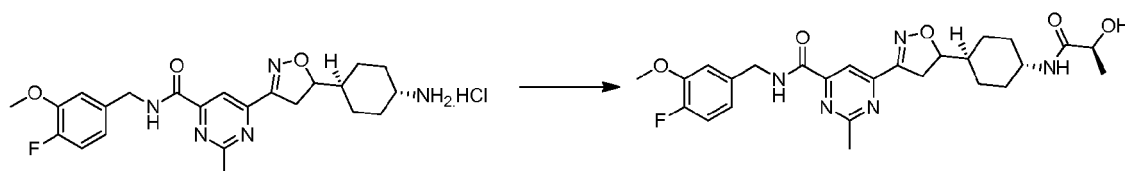
【0268】

実施例番号 N. 3: 酢酸 (2S) - 1 - ((1r, 4S) - 4 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル)カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル)シクロヘキシル)アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル

40

【0269】

【化51】



段階1: 6 - (5 - ((1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 -

50

メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (1.0 g、2.092 mmol、製造番号 K.2) の DCM (20 mL) 中溶液に、TEA (1.021 mL、7.32 mmol、SD Finechem) と、次に (S) - (-) 2 - アセトキシプロピオニルクロライド (0.265 mL、2.092 mmol、Aldrich) を約 0 で 5 分間の期間をかけて滴下した。得られた反応混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を DCM (50 mL) で希釈し、1 N HCl 溶液 (50 mL で 1 回) およびブライン (50 mL で 1 回) の順で洗浄した。有機溶液を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をペンタンで磨砕して (50 mL で 2 回)、酢酸 (2S) - 1 - ((1r, 4S) - 4 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - エトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) シクロヘキシルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル 1.05 g (90%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 9.49 (t、J = 6.0 Hz、1H)、8.14 (s、1H)、7.82 (d、J = 7.6 Hz、1H)、7.18 - 7.11 (m、2H)、6.96 (s、1H)、6.90 - 6.87 (m、1H)、4.88 - 4.82 (m、1H)、4.62 - 4.60 (q、J = 2.4 Hz、6.8 Hz、1H)、4.48 (d、J = 5.6 Hz、2H)、3.82 (s、3H)、3.57 - 3.35 (m、2H)、3.24 - 3.17 (m、1H)、2.75 (s、3H)、2.04 (s、3H)、1.87 - 1.49 (m、5H)、1.29 (d、J = 6.4 Hz、3H)、1.26 - 1.07 (m、3H)。

10

【0270】

20

段階 2

酢酸 (2S) - 1 - ((1r, 4S) - 4 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) シクロヘキシルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル (1.05 g、1.890 mmol) の ACN (15 mL) 中溶液を氷冷し、それにを加え 2.5 M 水酸化リチウム水溶液 (10 mL、37.8 mmol、Spectrochem) を 5 分間滴下した。混合物を約 3 時間攪拌し、EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を 1 M HCl 溶液 (50 mL で 2 回)、水 (50 mL で 1 回) およびブライン (50 mL で 2 回) の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。得られた粗取得物を、20% アセトン / DCM で溶離を行うことでシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。必要な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - ((1S, 4r) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 0.5 g (52.5%) を明黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 9.48 (t、J = 6 Hz、1H)、8.14 (s、1H)、7.39 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.18 - 7.11 (m、2H)、6.90 - 6.87 (m、1H)、5.39 (d、J = 5.2 Hz、1H)、4.65 - 4.60 (m、1H)、4.48 (d、J = 6 Hz、2H)、3.93 - 3.89 (m、1H)、3.82 (s、3H)、3.54 - 3.40 (m、2H)、3.23 - 3.17 (m、1H)、2.75 (s、3H)、1.87 - 1.51 (m、5H)、1.33 - 1.21 (m、2H)、1.19 (d、J = 6.8 Hz、3H)、1.14 - 1.08 (m、2H)、MS m/z : 514.1 (M+H)⁺。

30

40

【0271】

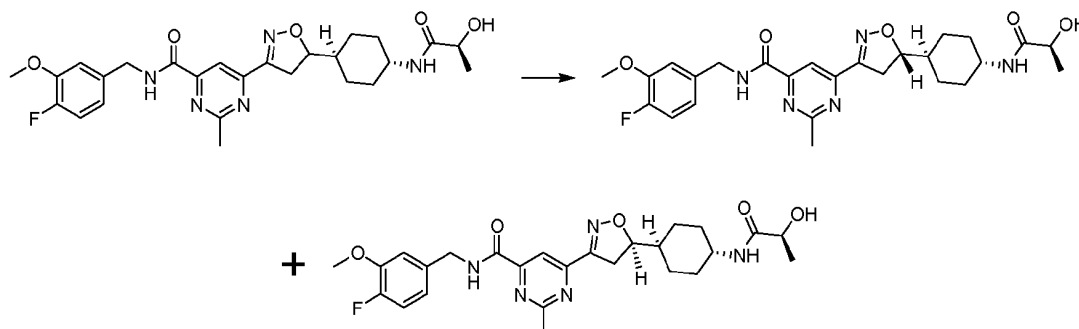
酢酸 (2S) - 1 - ((1r, 4S) - 4 - (3 - (6 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) カルバモイル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) シクロヘキシル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イルのキラル分離による N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - ((S) - 5 - ((1S, 4S) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド) シクロヘキシル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カル

50

ボキサミドおよびN-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-((R)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミドの取得

【0272】

【化52】



10

キラル分取HPLC(表2、方法c-6)を用いてラセミ体N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(5-((1S,4r)-4-((S)-2-ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド100mgをエナンチオマー的に分離して、個々のエナンチオマーを得た。最初に溶出するピークはN-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-((S)-5-((1S,4S)-4-((S)-2-ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド33mg(33%)、¹H NMR(400MHz、DMSO) : 9.49(t、J=6.0Hz、1H)、8.13(s、1H)、7.39(d、J=8.0Hz、1H)、7.17-7.11(m、2H)、6.89-6.86(m、1H)、5.38(d、J=5.2Hz、1H)、4.65-4.60(m、1H)、4.48(d、J=6Hz、2H)、3.92-3.87(m、1H)、3.81(s、3H)、3.52-3.40(m、2H)、3.23-3.16(m、1H)、2.75(s、3H)、1.86-1.51(m、5H)、1.33-1.21(m、2H)、1.19(d、J=6.8Hz、3H)、1.14-1.08(m、2H); LC/MS(表1、方法d)R_t: 3.03分、MS m/z: 514.4(M+H)⁺であり、第2に溶出するピークはN-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-((R)-5-((1S,4R)-4-((S)-2-ヒドロキシプロパンアミド)シクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド27mg(27%)、¹H NMR(400MHz、DMSO) : 9.49(t、J=6.0Hz、1H)、8.13(s、1H)、7.38(d、J=8.0Hz、1H)、7.17-7.11(m、2H)、6.88(m、1H)、5.39(d、J=5.2Hz、1H)、4.64-4.58(m、1H)、4.48(d、J=6Hz、2H)、3.92-3.89(m、1H)、3.81(s、3H)、3.52-3.40(m、2H)、3.23-3.16(m、1H)、2.75(s、3H)、1.86-1.51(m、5H)、1.27-1.23(m、2H)、1.18(d、J=6.8Hz、3H)、1.14-1.08(m、2H); LC/MS(表1、方法d)R_t: 3.04分、MS m/z: 514.3(M+H)⁺である。

20

30

40

【0273】

一般手順O: O-トシレート誘導体からのスルホンの形成

段階1

有機溶媒(DMSOまたはDMF、好ましくはDMSOなど)中の適切なO-トシレート誘導体(1当量)に、ナトリウムチオメチド(1から2当量、好ましくは2.0当量)を加える。反応液を加熱して約50から80(好ましくは約50)として約1から6時間(好ましくは約1時間)経過させる。反応混合物を水で希釈し、生成物をEtO

50

Acで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。有機層の濃縮で得られた粗取得物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、必要な取得物を得る。

【0274】

段階2

適切なチオメチル誘導体（1.0当量）の有機溶媒（などDCM、CHCl₃、またはTHF、好ましくはDCM）中溶液を冷却しながら、それに3-クロロ過安息香酸（2から3当量、好ましくは3.0当量）を加える。反応混合物を約2時間攪拌し、DCMで希釈し、飽和重碳酸ナトリウム水溶液で洗浄する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。有機層の濃縮で得られた粗取得物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、必要な取得物を得る。

10

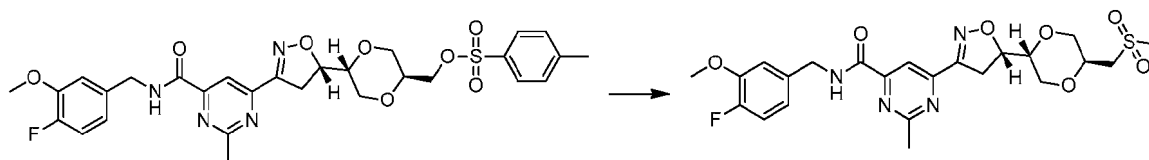
【0275】

一般手順Oの説明

実施例番号O.1: N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(メチルスルホニル)メチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0276】

【化53】



20

段階1

4-メチルベンゼンスルホン酸（(2S,5R)-5-((S)-3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)メチル（0.7g、1.139mmol、製造番号G.6）のDMSO（3mL）中溶液にナトリウムチオメチド（0.16g、2.278mmol）を加えた。反応混合物を約50で約1時間加熱した。反応混合物を水（20mL）で希釈し、生成物をEtOAcで抽出した（15mLで2回）。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を40%から50%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。必要な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(メチルチオメチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド0.4g（71.6%）を得た。¹H NMR（400MHz、DMSO）： 9.48（t、J=6.0Hz、1H）、8.13（s、1H）、7.17-7.11（m、2H）、6.90-6.87（m、1H）、4.80-4.79（m、1H）、4.48（d、J=6.4Hz、2H）、3.88-3.84（m、3H）、3.81（s、3H）、3.67-3.64（m、1H）、3.49-3.33（m、4H）、3.29-3.17（m、1H）、2.76（s、3H）、MS：m/z 491（M+H）⁺。

30

40

【0277】

段階2

N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(メチルチオ)メチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド（0.4g、0.815mmol）のDCM（5mL）中溶液を冷却しながら、それにm-CPBA（

50

0.422 g、2.446 mmol、Spectrochem)を加えた。反応混合物を約2時間攪拌した。反応混合物をDCM(15 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を、60% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(メチルスルホニルメチル)-1,4-ジオキサソール-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド 0.23 g、(52.1%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO) : 9.48 (t、J = 6.0 Hz、1H)、8.13 (s、1H)、7.17 - 7.11 (m、2H)、6.90 - 6.87 (m、1H)、4.81 - 4.80 (m、1H)、4.48 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.95 - 3.84 (m、3H)、3.81 (s、3H)、3.69 - 3.64 (m、1H)、3.49 - 3.33 (m、4H)、3.29 - 3.17 (m、1H)、3.00 (s、3H)、2.76 (s、3H)、LC/MS(表1、方法d) R_t = 1.36分; MS: m/z 523 (m+H)⁺。

10

【0278】

一般手順P: アルコールからの酸の形成

適切なアルコール(1当量)の有機溶媒(DCM、THF、アセトン、好ましくはアセトンなど)中溶液を冷却しながら、それにジョーンズ試薬を加える。反応混合物を昇温させて室温とし、約1から3時間(好ましくは3時間)攪拌する。反応混合物をMeOHで反応停止し、約10分間攪拌する。固体を濾過によって除去し、減圧下に溶媒留去する。粗取得物を水に溶かし、生成物をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して標的化合物を得る。適宜に、標的化合物を、適切な溶媒または複数溶媒からの磨砕によって精製する。

20

【0279】

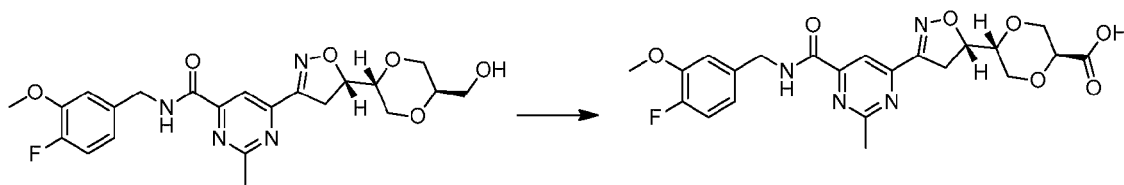
一般手順P.1の説明

実施例番号P.1: (2S,5R)-5-((S)-3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)カルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-1,4-ジオキサソール-2-カルボン酸

【0280】

30

【化54】



N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサソール-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド(0.5 g 1.086 mmol、実施例H.1)のアセトン(13 mL)中溶液を冷却しながら、それにジョーンズ試薬(8N、1.8 mL、1.086 mmol)を加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約3時間攪拌した。反応混合物をメタノール(4 mL)で反応停止し、約10分間攪拌した。固体を濾過によって除去し、減圧下に溶媒留去した。粗取得物を水(15 mL)に溶かし、生成物をEtOAcで抽出した(25 mLで2回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させた。得られた粗取得物を10% DCM/ヘキサンで磨砕して、(2S,5R)-5-((S)-3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)カルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-1,4-ジオキサソール-2-カルボン酸 0.4 g (78%)を得た。MS m/z 475 (M+H)⁺、LC/MS(表1方法d) R_t = 1.87分。

40

50

【0281】

一般手順Q：カルボン酸からのエステル形成

有機溶媒（などDMF、THF、好ましくはDMF）中の適切なカルボン酸（1.0当量）の入ったフラスコに、好適な無機塩基（ K_2CO_3 または Cs_2CO_3 好ましくは K_2CO_3 など）を加え、次に好適なアルキルハライド（1.2当量）を加える。反応混合物を室温で約2から5時間（好ましくは約3時間）撹拌する。反応混合物を水で反応停止する。分離した固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空乾燥して標的化合物を得る。

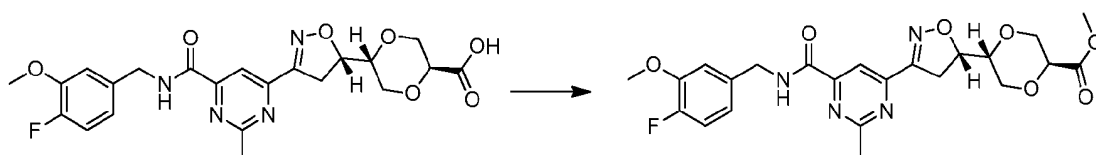
【0282】

一般手順Qの説明

製造番号Q.1：5-((S)-3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-1,4-ジオキサン-2-カルボン酸(2S,5R)-メチル

【0283】

【化55】



(2S,5R)-5-((S)-3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-1,4-ジオキサン-2-カルボン酸(0.3g、0.632mmol、実施例番号P.1)のDMF(2mL)中溶液を撹拌しながらそれに、炭酸カリウム(0.131g、0.948mmol)、次にヨードメタン(0.108g、0.759mmol)を加えた。反応混合物を室温で約3時間撹拌した。反応混合物を水(15mL)で反応停止し、生成物を固体として分離し、濾過によって回収し、水(10mL)で洗浄し、真空乾燥して、5-((S)-3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-1,4-ジオキサン-2-カルボン酸(2S,5R)-メチル0.270g(87%)を得た。ES-MS： m/z 489($m+H$)⁺、LC/MS(表1、方法d) R_t = 2.25分。

【0284】

一般手順R：アルキルエステル類からのアミドの製造

段階1

水系有機溶媒（THFまたは1,4-ジオキサン、好ましくは1:1混合物でのTHF中溶液など）中の適切なアルキルエステルの入ったフラスコに、約1.5当量の水酸化リチウムを加え、混合物を約4から8時間（好ましくは約4時間）撹拌する。過剰の溶媒を減圧下に除去し、溶液を10% HCl溶液で酸性とする。分離した固体を濾過によって回収し、真空乾燥して、標的カルボン酸誘導体を得る。

【0285】

段階2

(DMF、DCMまたはTHF、好ましくはDMF)などの有機溶媒中の適切なカルボン酸(1当量)の入ったフラスコに、カップリング剤(EDCl·HCl、HATU、HOBt、またはPYBOP約1から1.5当量、好ましくはHATUまたはHATU/EDCI·HCl、約1.2当量)を加え、次に有機塩基(などTEA、DIEA、またはN-メチルモルホリン、好ましくはDIEA、約1から2当量、好ましくは約1.5当量)を加える。混合物を室温で約10分間から1時間（好ましくは約10分間）撹拌する。この反応混合物に、メチルアミンなどのアミン3M/メタノールまたは28%水酸化アンモニウム溶液を加える。反応混合物を室温で約1から4時間（好ましくは約2時間）の期

10

20

30

40

50

間にわたって攪拌する。混合物を氷冷水で反応停止し、生成物をEtOAcで抽出し、1N HCl溶液、水およびブラインの順で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させる。得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製することで、標的アミド誘導体を得る。

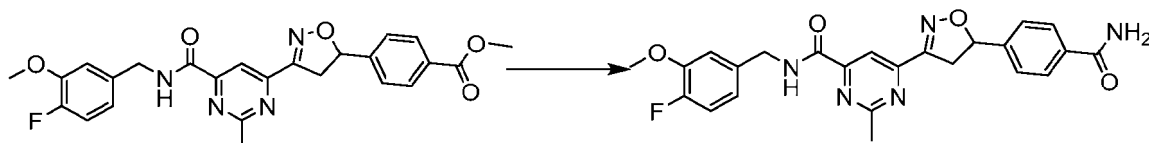
【0286】

一般手順R-1の説明(カップリング剤としてHATUを使用)

実施例番号R-1: 6-(5-(4-カルバモイルフェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド

【0287】

【化56】



段階1

4-(3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)安息香酸メチル(0.3g, 0.62mmol, G.1.29)のTHF/水(1:1)中溶液を冷却下に攪拌しながら、それに水酸化リチウム(0.03g, 1.2mmol, Sd Fine Chem)を加えた。反応混合物を室温で約3時間攪拌し、過剰の溶媒を減圧下に除去した。水層を10% HCl溶液で酸性とした。固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空乾燥して、4-(3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)安息香酸(0.2g)(69%)を得た。

【0288】

段階2

4-(3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)安息香酸(0.1g, 0.215mmol)のDMF(10mL)中溶液を攪拌しながらそれにHATU(0.123g, 0.323mmol)およびDIEA(0.055g, 0.43mmol)を加えた。反応混合物を室温で約10分間攪拌した。アンモニア溶液(3mL)を加え、反応混合物をさらに約2時間攪拌した。反応混合物を氷冷水(20mL)で希釈した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥して、6-(5-(4-カルバモイルフェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド(0.05g)(50%)をオフホワイト固体として得た。LC/MS(表1、方法c) $R_t = 4.48$ 分。MS $m/z: 464.2 (M+H)^+$ 。

【0289】

一般手順R-2の説明(カップリング剤としてEDCI使用)

実施例R-2: 1: 6-(5-(1-(2-(シクロプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド

【0290】

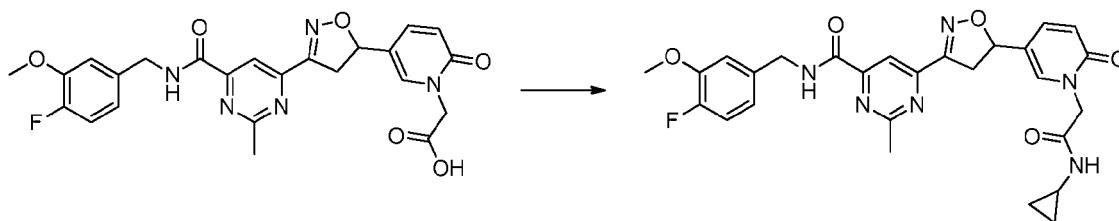
10

20

30

40

【化57】



2 - (5 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 -
 メチルピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル) - 2 -
 オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) 酢酸 (0 . 2 g , 0 . 4 0 4 m m o l , G . 1 . 2
 2 5) の DMF (5 m L) 中溶液を攪拌しながら、それにシクロプロパンアミン (0 . 0
 4 6 g , 0 . 8 0 7 m m o l , S d F i n e C h e m) 、 E D C I ・ H C l (0 . 0
 9 3 g , 0 . 4 8 4 m m o l , s p e c t r o c h e m) 、 H O B T (0 . 0 9 3 g , 0
 . 6 0 5 m m o l , s p e c t r o c h e m) および D I P E A (0 . 1 5 7 g , 1 . 2
 1 1 m m o l , s p e c t r o c h e m) を加えた。反応混合物を室温で約 1 2 時間攪拌
 した。反応混合物を氷冷水 (2 0 m L) で希釈し、生成物を E t O A c で抽出し (1 5 m
 L で 2 回) 、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して、粘稠物を得た。
 粗化合物を 2 % から 4 % メタノール / D C M で溶離を行う分取 T L C によって精製して、
 6 - (5 - (1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ -
 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボ
 キサミド 2 1 m g (9 . 7 3 %) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (4 0 0
 M H z , D M S O) : 9 . 5 1 9 - 9 . 4 8 7 (m , 1 H) 、 8 . 2 8 2 - 8 . 2 7 3
 (d , J = 3 . 6 H z , 1 H) 、 8 . 1 9 0 (s , 1 H) 、 7 . 7 6 8 - 7 . 7 6 2 (d
 , J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 5 5 8 - 7 . 5 2 9 (d d , J = 9 . 2 H z , 1 H) 、
 7 . 1 8 6 - 7 . 1 1 9 (m , 2 H) 、 6 . 9 0 8 - 6 . 8 7 1 (m , 1 H) 、 6 . 4 2
 9 - 6 . 4 0 4 (d , J = 1 0 H z , 1 H) 、 5 . 7 0 5 - 5 . 6 5 4 (m , 1 H) 、 4
 . 4 9 1 - 4 . 4 5 8 (m , 4 H) 、 3 . 8 5 7 - 3 . 7 8 4 (m , 4 H) 、 3 . 4 6 1
 - 3 . 3 9 3 (m , 1 H) 、 2 . 7 6 7 (s , 3 H) 、 2 . 7 4 5 - 2 . 6 5 0 (m , 1
 H) 、 0 . 6 4 9 - 0 . 6 0 1 (m , 2 H) 0 . 4 2 5 - 0 . 3 8 7 (m , 2 H) ; M S
 m / z = 5 3 3 . 3 (M - H) ⁺。

【0291】

一般手順 S : メチルマグネシウムブロミドを用いるメチルエステルからの三級アルコールの製造

有機溶媒 (D C M T H F 、または 1 , 4 - ジオキサン、好ましくは T H F など) 中の適
 切なメチルエステル誘導体 (1 当量) が入ったフラスコを冷却して約 - 7 8 とし、メチ
 ルマグネシウムブロミド (3 M ジエチルエーテル中溶液、5 当量) を滴下する。添加完了
 したら、反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 2 から 1 2 時間 (好ましくは 2 時
 間) 攪拌する。反応混合物を 1 N H C l で反応停止し、水で希釈し、生成物を E t O A
 c で抽出する。有機層を水、ブラインの順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。有機層
 の濃縮で得られた粗取得物を精製して、必要物を得る。

【0292】

一般手順 S の説明

実施例番号 S . 1 : N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (2 -
 (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソ
 キサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0293】

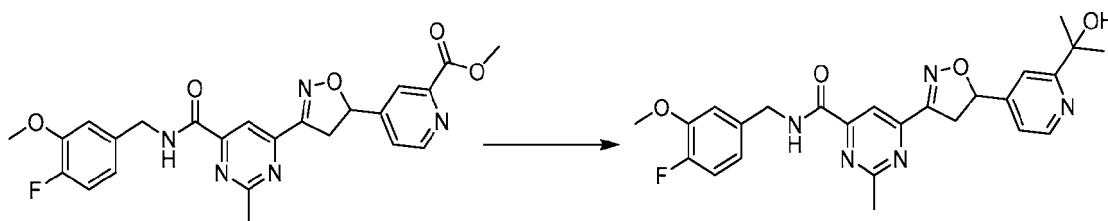
10

20

30

40

【化58】



4 - (3 - (6 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジルカルバモイル) - 2 - メチル
 ピリミジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) ピコリン酸メ
 チル [0 . 2 g 、 0 . 4 1 m m o l 、 実施例番号 G . 1 . 4 2 (段階 1)] の T H F (5
 m L) 中溶液を冷却して約 - 7 8 とし、メチルマグネシウムブロミド (0 . 7 m L 、 2
 . 0 8 m m o l 、 3 M エーテル中溶液) を滴下した。添加完了したら、反応混合物をゆっ
 くり昇温させて室温とし、約 2 時間攪拌した。反応混合物を 1 N H C l (5 m L) で反
 応停止し、水 (5 0 m L) で希釈し、生成物を E t O A c で抽出した (3 0 m L で 2 回)
 。有機層を水 (3 0 m L で 1 回) およびブライン (2 0 m L で 1 回) の順で洗浄し、硫酸
 ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させ、粗取得物を分取 H P L C (表 2 、
 方法 b) によって精製して、N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 -
 (2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ
 イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 0 . 1 5 g
 (7 %) を得た。¹ H N M R (D M S O) : 9 . 5 1 - 9 . 4 8 (t 、 J = 6 . 8 H z 、 1 H) 、 8 . 5 0 3 - 8 . 4 8 9 (d 、 J = 5 . 6 H z 、 1 H) 、 8 . 2 0 1 (s 、
 1 H) 、 7 . 6 8 9 (s 、 1 H) 、 7 . 2 5 7 - 7 . 2 4 2 (m 、 3 H) 、 6 . 9 0 2 -
 6 . 8 9 1 (m 、 1 H) 、 5 . 9 9 3 - 5 . 9 4 4 (m 、 1 H) 、 5 . 2 5 3 (s 、 1 H) 、
 4 . 4 8 7 - 4 . 4 7 0 (d 、 J = 6 . 8 H z 、 2 H) 、 4 . 0 5 8 - 3 . 9 8 4 (m 、 1 H) 、 3 . 8 1 3 (s 、 3 H) 、 3 . 4 4 5 - 3 . 3 8 1 (m 、 1 H) 、 2 . 7 4
 6 (s 、 3 H) , 1 . 4 2 7 (s 、 6 H) : L C / M S (表 1 、 方法 c) R _t = 1 . 0 7
 分 ; M S m / z 4 8 0 . 2 (M + H) ⁺。

【0294】

一般手順 T : ニトリル誘導体からのテトラゾール類の製造

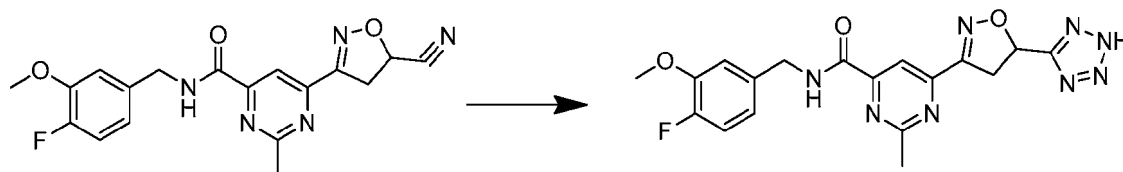
密閉管に適切なニトリル誘導体 (1 当量) 、アジ化ナトリウム (4 当量) 、塩化アンモ
 ニウム (4 当量) および D M F を入れる。反応混合物を約 1 0 0 で約 8 から 1 2 時間 (好
 ましくは 1 2 時間) 加熱する。反応混合物を冷却して室温とし、氷冷水を加える。生成
 物を E t O A c で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水
 し、減圧下に濃縮する。得られた粗取得物を分取 T L C によって精製して、標的化合物を
 得る。

【0295】

実施例番号 T . 1 : 6 - (5 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ
 イソオキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メ
 チルピリミジン - 4 - カルボキサミドの製造

【0296】

【化59】



5 0 m L 密閉管に 6 - (5 - シアノ - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル)
 - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキ
 サミド (実施例番号 G . 1 . 2 5 、 0 . 1 3 g 、 0 . 3 5 m m o l) 、アジ化ナトリウム

(0.091 g、1.4 mmol、Sd Fine Chem)、塩化アンモニウム(0.074 g、1.4 mmol、Loba)およびDMF(5 mL)を入れる。反応混合物を約100 で約12時間加熱する。反応混合物を冷却して室温とし、氷冷水(20 mL)を加える。生成物をEtOAcで抽出する(15 mLで3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し(15 mLで4回)、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮する。得られた粗取得物を分取TLC(60% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、6-(5-(2H-テトラゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド0.095 g(65%)を得る。LC/MS(表1、方法c) $R_t = 3.91$ 分; MS $m/z 413 (M+H)^+$ 。

【0297】

一般手順U: アミンおよびカルバモイルクロライドからの尿素の形成

アミン塩酸塩(1当量)のDCMまたはTHF(好ましくはDCM)などの好適な溶媒中溶液を冷却して約0 とし、TEAまたはDIEA(好ましくはTEA)などの好適な塩基(1から4.0当量、好ましくは3.6当量)を加え、次にカルバモイルクロライド(1.0から1.3当量、好ましくは1.24当量)を加える。反応混合物を室温で約1から2時間(好ましくは1時間)撹拌する。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させて標的化合物を得る。粗取得物を沈殿、結晶化または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕によって、またはカラムクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得ても良い。

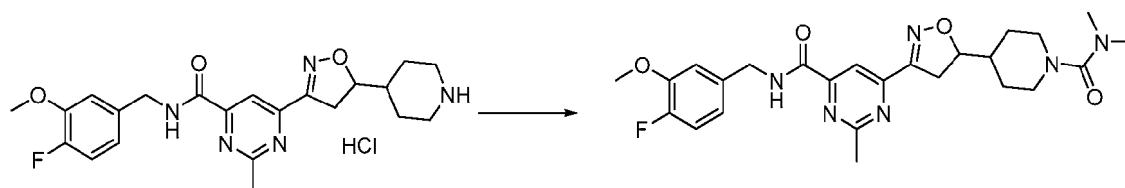
【0298】

一般手順Uの説明

実施例番号U.1: 6-(5-(1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド

【0299】

【化60】



N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド塩酸塩(0.12 g、0.25 mmol、製造番号K.1)およびTEA(0.091 g、0.9 mmol、Sd Fine Chem)のDCM(15 mL)中溶液を冷却しながら、それにジメチルカルバモイルクロライド(0.033 g、0.31 mmol、Aldrich)を加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約1時間撹拌した。反応混合物をDCM(20 mL)で希釈し、水で洗浄した(15 mLで2回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を、2%から3%メタノール/DCMで溶離を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。必要な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、6-(5-(1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミドオフホワイト0.064 g(50%)を固体として得た。LC/MS(表1、方法c) $R_t = 1.83$ 分; MS $m/z 499.3 (M+H)^+$ 。

【0300】

10

20

30

40

50

一般手順V：アミンおよびイソシアネートからの尿素の形成

DCMまたはTHF（好ましくはDCM）などの好適な溶媒中のアミン塩酸塩（1当量）溶液を冷却して約0℃とし、それにTEAまたはDIEA（好ましくはTEA）などの好適な塩基（1から3.0当量、好ましくは3.0当量）を加え、次にエチルイソシアネート（1.0から1.2当量、好ましくは1.19当量）を加える。反応混合物を昇温させて室温とし、約1から2時間（好ましくは2時間）攪拌する。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させて標的化合物を得る。粗取得物は、沈殿、結晶化または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕によって、またはカラムクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得ても良い。

10

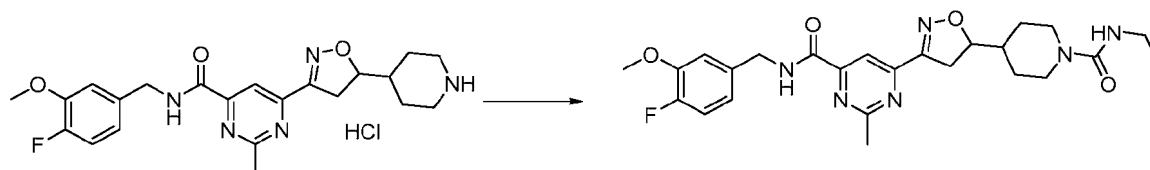
【0301】

一般手順番号Vの説明

実施例番号V.1：6-（5-（1-（エチルカルバモイル）ピペリジン-4-イル）-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル）-N-（4-フルオロ-3-メトキシベンジル）-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド

【0302】

【化61】



20

N-（4-フルオロ-3-メトキシベンジル）-2-メチル-6-（5-（ピペリジン-4-イル）-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル）ピリミジン-4-カルボキサミド塩酸塩（0.10g、0.21mmol、製造番号K.1）およびTEA（0.065g、0.64mmol、Sd Fine Chem）のDCM（10mL）中溶液を冷却しながら、それにエチルイソシアネート（0.018g、0.25mmol、Lancaster）を加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約2時間攪拌した。反応混合物を水（20mL）で希釈し、生成物をDCMで抽出した（20mLで2回）。合わせた有機層を水で洗浄し（25mLで1回）、次にブラインで洗浄した（50mLで1回）。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を1%メタノール/DCMで溶離のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。必要な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、6-（5-（1-（エチルカルバモイル）ピペリジン-4-イル）-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル）-N-（4-フルオロ-3-メトキシベンジル）-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド60mg（56%）をオフホワイト固体として得た。LC/MS（表1、方法c） $R_t = 1.83$ 分；MS m/z ：499.2（M+H）⁺。

30

【0303】

一般手順W：混成カルボン酸-炭酸無水物およびアミンからのアミドの形成

カルボン酸（1当量）のDCM、THF、または1,4-ジオキサン（好ましくはTHF）などの好適な溶媒中溶液を冷却して約-78℃とし、次にTEA、DIEAまたはN-メチルモルホリン（好ましくはN-メチルモルホリン）などの好適な塩基5から15当量（好ましくは5当量）を加え、次にクロルギ酸イソブチル5から10当量（好ましくは6.73当量）を加える。混合物を昇温させて室温とし、約0.5から1時間（好ましくは約0.5時間）攪拌する。この反応混合物に、アミン塩酸塩（1当量）のTHF中溶液を加え、約1から4時間（好ましくは約1時間）にわたって攪拌する。混合物を氷冷水で反応停止し、生成物をEtOAcで抽出する。合わせた有機層を水およびブラインの順で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させる。得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、所望のアミド誘導体を得る。

40

50

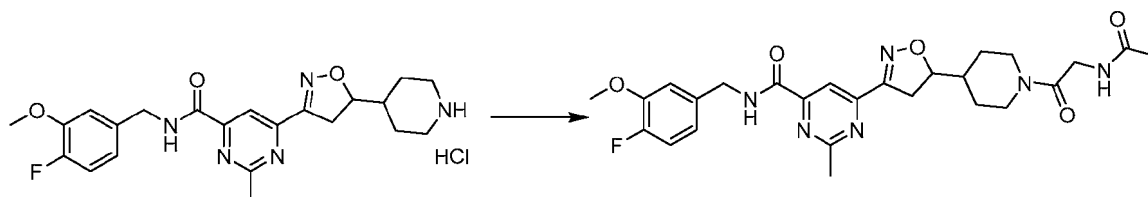
【0304】

一般手順Wの説明

実施例番号W. 1 : 6 - (5 - (1 - (2 - アセトアミドアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0305】

【化62】



10

N - アセチルグリシン (0 . 0 4 5 g , 0 . 3 8 m m o l) および N - メチルモルホリン (0 . 5 m L , 5 . 1 2 m m o l , S p e c t r o c h e m) の T H F (5 m L) 中溶液を冷却して約 - 7 8 とし、クロルギ酸イソブチル (0 . 3 m L , 2 . 5 6 m m o l , S p e c t r o c h e m) を滴下した。反応混合物を約 0 . 5 時間攪拌し、T H F (1 0 m L) 中の N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (0 . 1 5 g , 0 . 3 2 3 m m o l , 製造番号 K . 1) を加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、生成物を E t O A c で抽出した (2 0 m L で 2 回) 。合わせた有機層を水で洗浄し (2 5 m L で 1 回) 、次にブラインで洗浄した (5 0 m L で 1 回) 。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を 1 % M e O H / D C M で溶離のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。必要な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、6 - (5 - (1 - (2 - アセトアミドアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 0 . 0 2 9 g (1 7 %) をオフホワイト固体として得た。L C / M S (表 1 , 方法 c) $R_t = 2 . 7 1$ 分 ; M S $m/z : 5 2 7 . 4 (M + H) ^ +$ 。

20

30

【0306】

一般手順X : アミンによるエステルの求核置換によるアミドの製造

密閉管に、適切なアミン誘導体 (1 当量) 、 T E A (5 当量) およびエステル誘導体 (1 0 から 2 0 当量、好ましくは 1 5 当量) を入れる。反応混合物を約 1 5 0 で約 1 から 1 2 時間 (好ましくは約 1 2 時間) 加熱する。反応混合物を冷却して室温とし、水で希釈し、E t O A c で抽出する。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮する。得られた粗取得物を分取 T L C によって精製して、標的化合物を得る。

【0307】

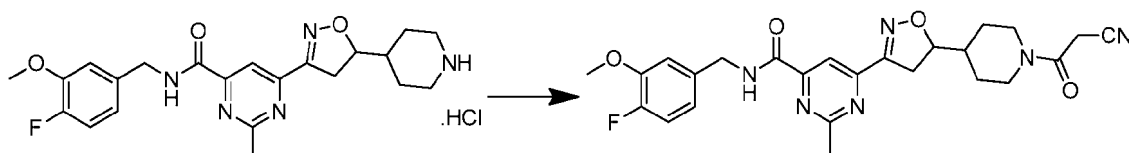
一般手順Xの説明

実施例番号X. 1 : 6 - (5 - (1 - (2 - シアノアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

40

【0308】

【化63】



1 0 0 m L 密閉管に N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 -

50

(5-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド塩酸塩(0.15g、0.32mmol、製造番号K.1)、トリエチルアミン(0.163g、1.6mmol、Sd Fine Chem)およびシアノ酢酸エチル(0.54mL、4.8mmol)を入れた。反応混合物を約150で約12時間加熱し、冷却して室温とし、水(15mL)を加え、生成物をEtOAcで抽出した(15mLで2回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を分取HPLC(表2、方法d)によって精製して、6-(5-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミドオフホワイト0.065g(40.8%)を固体として得た。LC/MS(表1、方法c) $R_t = 1.38$ 分; MS $m/z : 495.3 (M+H)^+$ 。

10

【0309】

一般手順Y: 活性エステルからのアミドの形成

アミン塩酸塩(1当量)のDCMまたはTHF(好ましくはDCM)などの好適な溶媒中溶液に、TEAまたはDIEA(好ましくはTEA)などの好適な塩基(1から4.0当量、好ましくは3.0当量)およびパーフルオロフェニル-2-(メチルスルホニル)アセテート(1.0から1.5当量好ましくは1.5当量、参考文献:US20090312338参照)を加える。反応混合物を室温で約1から24時間(好ましくは約16時間)攪拌する。溶媒を減圧下に除去し、分取HPLCによって精製して標的アミド化合物を得る。

20

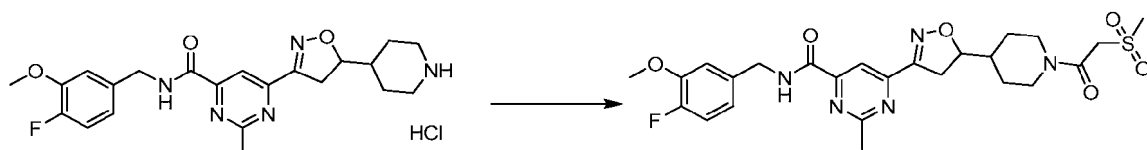
【0310】

一般手順Yの説明

実施例番号Y.1: N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-(2-(メチルスルホニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミドの製造

【0311】

【化64】



30

N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド塩酸塩(0.20g、0.43mmol製造番号K.1)のDCM(10mL)中溶液を攪拌しながらそれに、TEA(0.13g、1.29mmol、Spectrochem)およびパーフルオロフェニル-2-(メチルスルホニル)アセテート(0.196g、0.645mmol、参考文献:US20090312338参照)を加えた。得られた溶液を室温で約16時間攪拌した。粗反応混合物を分取HPLC(表2、方法f)によって精製して、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-(2-(メチルスルホニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド0.072g(31.3%)を得た。LC/MS(表1、方法d) $R_t = 0.55$ 分; MS $m/z : 548.3 (M+H)^+$ 。

40

【0312】

一般手順Z: トリホスゲンによるアミンからの尿素の形成

アミン塩酸塩(1当量)のDCMまたはTHF(好ましくはDCM)などの好適な溶媒中溶液に、TEAまたはDIEA(好ましくはTEA)などの好適な塩基(1から3.0当量、好ましくは3.0当量)、次にトリホスゲン(0.3から0.7当量、好ましくは

50

0.6当量)を加える。反応混合物を室温で約15から30分間(好ましくは約30分)攪拌する。次に、好適なアミン(1から1.5当量好ましくは1.5当量)を反応混合物に加え、混合物を約12時間攪拌する。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄する。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させて標的化合物を得る。粗取得物を、沈殿、結晶化または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕によって、またはカラムクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得ても良い。

【0313】

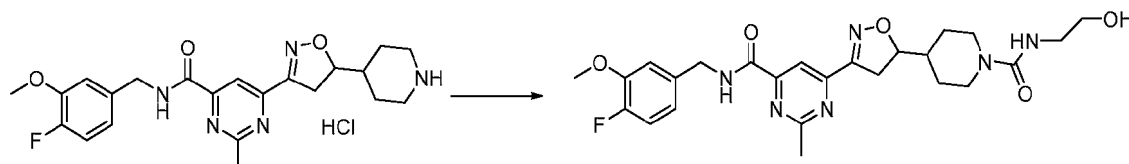
一般手順Zの説明

実施例番号Z.1: N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(5-(1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミドの製造

10

【0314】

【化65】



N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド塩酸塩(0.12g、0.25mmol、製造番号K.1)のDCM(10mL)中溶液を冷却し、それにTEA(0.077g、0.76mmol、Sd Fine Chem)を加え、次にトリホスゲン(0.045g、0.154mmol、Spectrochem)を加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約0.5時間攪拌した。エタノールアミン(0.023g、0.38mmol、Spectrochem)を加え、反応混合物を室温で約12時間攪拌した。反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、水で洗浄した(15mLで2回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を分取TLC(2%MeOH/DCM)によって精製して、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(5-(1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド0.051g(39%)を明黄色固体として得た。LC/MS(表1、方法d)R_t=0.36分;MS m/z:515.1(M+H)⁺。

20

30

【0315】

一般手順AA: クロルギ酸4-ニトロフェニルを用いるアミンからの尿素の形成

アミン塩酸塩(1当量)のDCM、THFまたはDMF(好ましくはDMF)などの好適な溶媒中溶液に、TEAまたはDIEA(好ましくはTEA)などの好適な塩基(1から5.0当量、好ましくは5.0当量)を加え、次に4-ニトロフェニルアリアルカーバメート(1.0から1.5当量、好ましくは1.48当量、WO2005070891参照)を加える。反応混合物を加熱して約80℃として約12から15時間(好ましくは12時間)経過させる。反応混合物を冷却して室温とし、氷水に投入し、生成物を酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させる。粗取得物を、沈殿、結晶化または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕によって、またはカラムクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得ても良い。

40

【0316】

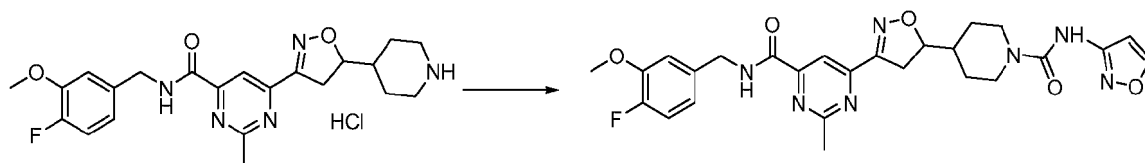
一般手順AAの説明

実施例番号AA.1 N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(5-(1-(イソオキサゾール-3-イルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミドの製造

50

【0317】

【化66】



N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピペリジン
- 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボ
キサミド塩酸塩 (0 . 2 g 、 0 . 4 3 1 m m o l 、 製造番号 K . 1) および T E A (0 . 10
2 1 g 、 2 1 . 5 m m o l 、 S p e c t r o c h e m) の D M F (1 0 m L) 中溶液を攪
拌しながらそれに、4 - ニトロフェニルイソオキサゾール - 3 - イルカーバメート (0 .
1 9 g 、 0 . 6 4 m m o l) を加えた。反応混合物を加熱して約 8 0 ° C として約 1 2 時間
経過させた。反応混合物を冷却して室温とし、氷水 (5 0 m L) で希釈し、生成物を E t
O A c で抽出し (5 0 m L で 3 回) 。合わせた有機層をブラインで洗浄し (5 0 m L で 1
回) 、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。粗取得物を 2 % から 3 % メタ
ノール / D C M で溶離を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。必要
な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、粗誘導体
を得て、それを 2 % M e O H / D C M を用いる分取 T L C によってさらに精製して、N - (20
4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 6 - (5 - (1 - (イソオキサゾール - 3 - イ
ルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イ
ル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミドオフホワイト 0 . 0 7 1 g (3 0 . 8
%) を固体として得た。L C / M S (表 1 、 方法 d) $R_t = 1 . 3 8$ 分 ; M S m / z :
5 3 8 . 3 (M + H) ⁺ .

【0318】

一般手順 A B : アリールエステル類からの 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールの形成

適切なアリールエステル (1 当量) のトルエン中溶液に、N - ヒドロキシアセチミジン
(1 . 0 から 1 . 2 当量、好ましくは 1 当量) 、次に炭酸カリウム (1 . 0 から 1 . 2 当
量、好ましくは 1 当量) を加える。反応混合物を約 1 から 1 2 時間 (好ましくは約 1 2 時
間) 還流する。反応混合物を冷却して室温とし、水で希釈し、生成物を E t O A c で抽出
する。合わせた有機抽出液を 1 N H C l 、水およびブラインの順で洗浄し、硫酸ナトリ
ウムで脱水し、溶媒留去して乾固させる。粗取得物を、沈殿、結晶化または適切な溶媒も
しくは複数溶媒からの磨砕によって、またはカラムクロマトグラフィーによって精製して
、標的化合物を得ても良い。

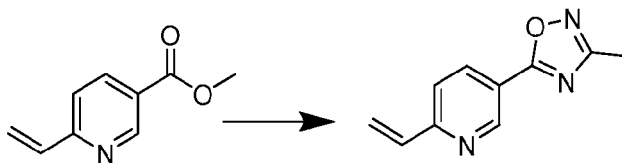
【0319】

一般手順 A B の説明

製造番号 A B . 1 : 3 - メチル - 5 - (6 - ビニルピリジン - 3 - イル) - 1 , 2 , 4
- オキサジアゾール

【0320】

【化67】



6 - ビニルニコチン酸メチル (0 . 4 g 、 2 . 4 5 m m o l 、 製造番号 F . 1 . 1 4)
のトルエン (1 5 m L) 中溶液に N - ヒドロキシアセチミジン (0 . 2 g 、 2 . 6 9 m m
o l) 、次に炭酸カリウム (0 . 3 7 9 g 、 2 . 6 9 m m o l) を加えた。反応混合物を
約 1 2 時間還流した。反応混合物を冷却して室温とし、水 (1 0 0 m L) で希釈し、生成
物を E t O A c で抽出した (1 5 0 m L で 2 回) 。合わせた有機抽出液を 1 N H C l (40
5 0

100 mLで1回)、水(100 mLで1回)およびブライン(100 mLで1回)の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた、得られた残留物を10% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲル(60-120メッシュ)クロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、3-メチル-5-(6-ビニルピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール0.068 g(14.8%)を淡黄色固体として得た。MS m/z: 188 (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO): 9.2(s, 1H)、8.42(d, J = 8.4 Hz、1H)、7.7(d, J = 8.4 Hz、1H)、6.9(m, 1H)、6.4(d, J = 9.6 Hz、1H)、5.6(d, J = 10.8 Hz、1H)、2.5(s, 3H)、MS m/z: 188 (M+H)⁺。

10

【0321】

一般手順AC: N-メチル尿素の形成

アミン塩酸塩(1当量)およびDIEA(2から4当量、好ましくは2当量)の有機溶媒(DCM、THF、または1,4-ジオキサン、好ましくはDCMなど)中溶液に、N-スクシニミジルN-メチルカーバメート(2から4当量、好ましくは2当量)を加える。反応混合物を約24から48時間(好ましくは約24時間)室温で攪拌する。反応混合物を水で希釈し、生成物をDCMで抽出する。合わせた有機層を0.1M NaOH水溶液およびブラインの順で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させる。得られた粗取得物をジエチルエーテルで磨砕して、標的尿素を得る。

20

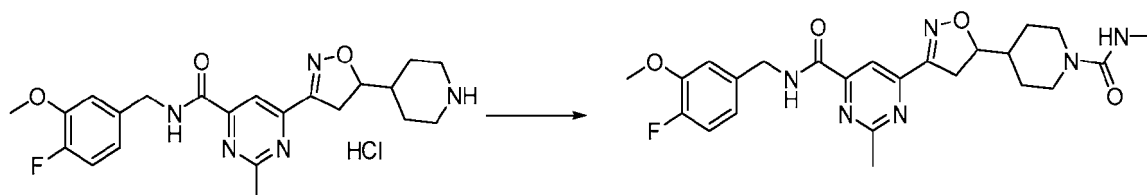
【0322】

一般手順ACの説明

実施例番号AC.1: N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-(メチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0323】

【化68】



30

N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド塩酸塩(0.15 g、0.323 mmol、製造番号K.1)およびDIEA(0.0835 g、0.647 mmol、Sd Fine Chem)のDCM(15 mL)中溶液に、N-スクシニミジルN-メチルカーバメート(0.11 g、0.647 mmol、Aldrich)を加えた。反応混合物を室温で約24時間攪拌した。反応混合物を水(15 mL)で希釈し、生成物をDCMで抽出した(20 mLで3回)。合わせた有機層を0.1M NaOH水溶液(15 mLで3回)およびブライン(50 mLで1回)の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させた。得られた粗取得物をジエチルエーテルで磨砕して、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-(メチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド0.06 mg(38.4%)を淡黄色固体として得た。LC/MS(表1、方法e)R_t = 3.13分; MS m/z: 485.3 (M+H)⁺。

40

【0324】

一般手順AD: TOSMIC試薬によるアルデヒドの環化によるオキサゾールの取得

適切なアルデヒド(1当量)および好適な無機塩基(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、好ましくは炭酸カリウムなど、1.0から1.5当量、好ましくは1

50

. 0 当量) の好適な溶媒 (1 , 4 - ジオキサン、THF、MeOH、好ましくは MeOH など) 中懸濁液を攪拌しながら、それにトルエンスルホニルメチルイソシアニド (1 . 0 - 1 . 5 当量好ましくは 1 . 0 当量) を加える。反応混合物を約 1 から 5 時間 (好ましくは 4 時間) 加熱還流し、水で希釈し、生成物を EtOAc で抽出する。有機層を水、ブラインの順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。有機層の濃縮で得られた粗取得物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、必要物を得る。

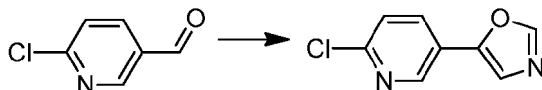
【 0 3 2 5 】

一般手順 A D の説明

製造番号 A D . 1 : 5 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキサゾール

【 0 3 2 6 】

【 化 6 9 】



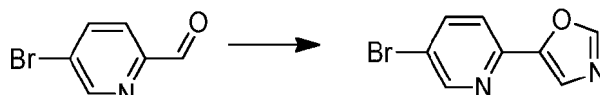
6 - クロロニコチンアルデヒド (1 . 5 g、10 . 59 mmol、Organic Letters 2005, 7 (14) 2965 - 2967) および炭酸カリウム (1 . 46 g、10 . 5 mmol) の MeOH (50 mL) 中懸濁液を攪拌しながら、それにトルエンスルホニルメチルイソシアニド (2 . 06 g、10 . 59 mmol、Aldrich) を加えた。反応混合物を約 4 時間加熱還流した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、生成物を EtOAc で抽出した (150 mL で 2 回) 。合わせた有機層を水 (50 mL で 2 回) およびブリン (50 mL で 1 回) の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。粗取得物を、15% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。必要な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、5 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキサゾール 1 . 2 g (42 . 8 . %) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 8 . 7 (d、J = 2 . 0 Hz、1 H)、7 . 98 (s、1 H)、7 . 91 (d、J = 2 . 4 Hz、1 H)、7 . 45 (s、1 H)、7 . 42 (d、J = 8 . 4 Hz、1 H)、MS m/z : 181 (M + H)⁺。

【 0 3 2 7 】

製造番号 A D . 2 : 5 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) オキサゾール

【 0 3 2 8 】

【 化 7 0 】



5 - ブロモピコリンアルデヒド (0 . 412 g、2 . 215 mmol、Tetrahedron Letters 2008, 64, 3794 - 3801) および炭酸カリウム (0 . 3358 g、2 . 43 mmol、Rankem) の MeOH (20 mL) 中懸濁液を攪拌しながら、それにトルエンスルホニルメチルイソシアニド (0 . 4757 g、2 . 43 mmol) を加えた。反応混合物を約 4 時間加熱還流した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、生成物を EtOAc で抽出した (75 mL で 2 回) 。合わせた有機層を水 (50 mL で 2 回) およびブリン (50 mL で 1 回) の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。得られた粗取得物を、10% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、5 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) オキサゾール 0 . 35 g (70 . 2 %) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : δ 8 . 7 (d、J = 2 . 4 Hz、1 H)、8 . 57 (s、1 H)、8 . 2 (dd、J = 8 . 4 Hz、1 H)、7 . 8 (s、1 H)、7 . 7 (d、J = 8 . 8 Hz、1 H)、MS m/z : 226 (M + H)⁺。

【 0 3 2 9 】

10

20

30

40

50

一般手順 A E : ジ - tert - ブチルジカーボネートによるアミンの Boc 保護

触媒量の DMA P を含む適切なアミン誘導体 (1 . 0 5 当量) および好適な塩基 (TE A または DIE A 、好ましくは TE A など、 1 . 0 当量) の好適な溶媒 (1 , 4 - ジオキサン、 DMF 、 THF 、好ましくは THF など) 中溶液に、ジ tert - ブチルピロカーボネートを加える。反応混合物を室温で約 2 から 6 時間 (好ましくは 4 時間) 攪拌する。反応混合物を Et O A c で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインの順で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させる。得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、必要な化合物を得る。

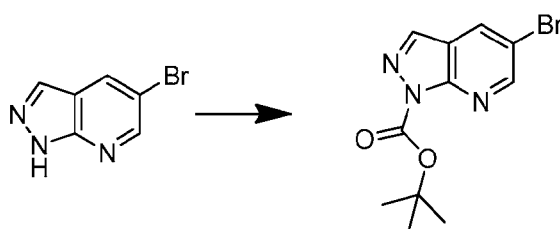
【 0 3 3 0 】

一般手順 A E の説明

製造番号 A E . 1 : 5 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【 0 3 3 1 】

【 化 7 1 】



5 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (0 . 5 g 、 2 . 5 2 m m o l 、 参考文献 US 2 0 0 9 0 3 5 3 8 1) および TE A (0 . 3 5 2 m L 、 2 . 5 2 m m o l 、 Rankem) の THF (2 0 m L) 中溶液を攪拌しながらそれに、ジ - tert - ブチルジカーボネート (0 . 6 1 6 m L 、 2 . 6 5 m m o l Spectrochem) および触媒量の DMA P (0 . 0 7 7 g 、 0 . 6 3 1 m m o l 、 Spectrochem) を加えた。反応混合物を室温で約 4 時間攪拌した。反応混合物を Et O A c (1 0 0 m L) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 5 m L) およびブライン (2 0 m L で 1 回) の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を、 2 0 % Et O A c - ヘキサンで溶離のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。必要な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、5 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 0 . 5 1 0 g (6 7 . 7 %) を淡黄色固体として得た。 ¹ H NMR : (4 0 0 M H z 、 DMSO) : 8 . 7 9 8 - 8 . 7 9 2 (d 、 J = 2 . 4 H z 、 1 H) 8 . 6 4 8 - 8 . 6 4 3 (d 、 J = 2 . 1 H z 、 1 H) 8 . 4 1 7 (s 、 1 H) 1 . 6 9 (s 、 9 H) 、 MS m / z : 1 9 8 . 2 (M + H) ⁺ 。

【 0 3 3 2 】

一般手順 A F : エーテル連結の形成

有機溶媒 (THF または DMF 、好ましくは THF など) 中の適切なアルコール (1 . 0 当量) の入ったフラスコに、 6 0 % 水素化ナトリウム / 鉱油 (1 . 0 当量) を約 0 で加える。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 1 0 分から 1 . 0 時間 (好ましくは 2 5 分間) 攪拌する。反応混合物を冷却して約 0 とし、ヨードメタン (1 . 0 当量) を加える。添加完了したら、反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 2 から 5 時間 (好ましくは 2 時間) 攪拌する。反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、生成物を Et O A c で抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させる。得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、標的化合物を得る。

【 0 3 3 3 】

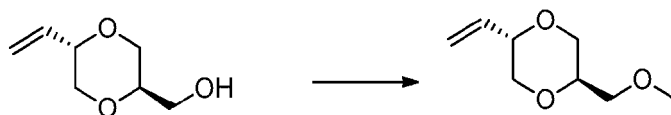
一般手順 A F の説明

製造番号 A F . 1 : (2 R , 5 S) - 2 - (メトキシメチル) - 5 - ビニル - 1 , 4 -

ジオキサン

【0334】

【化72】



((2 R , 5 S) - 5 - ビニル - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メタノール (製造番号 17、0.25 g、1.734 mmol) の THF (3 mL) 中溶液に NaH (41.6 mg、1.734 mmol) を 0 で加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、25 分間攪拌した。反応混合物を冷却して約 0 とし、ヨードメタン (0.108 mL、1.734 mmol) を加えた。添加完了したら、反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 2.5 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、生成物を EtOAc で抽出した (10 mL で 2 回)。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を、10% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2 R , 5 S) - 2 - (メトキシメチル) - 5 - ビニル - 1 , 4 - ジオキサン 0.1 g (36.5%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 5.75 - 5.67 (m、1 H)、5.36 - 5.32 (m、1 H)、5.23 - 5.20 (m、1 H)、4.05 - 4.00 (m、1 H)、3.87 - 3.70 (m、3 H)、3.55 - 3.49 (m、1 H)、3.42 - 3.35 (m、6 H)、ES-MS : m / z 158 (m + H)。

10

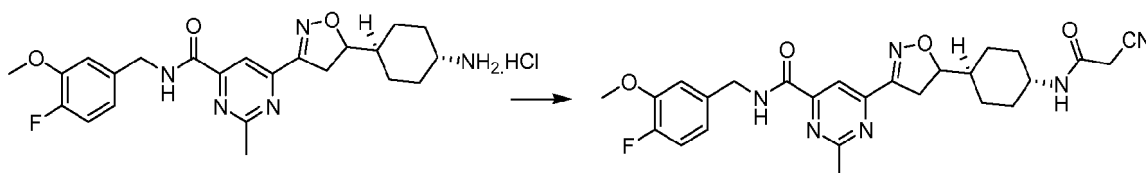
20

【0335】

実施例番号 1 : 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - シアノアセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0336】

【化73】



30

6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド塩酸塩 (0.30 g、0.63 mmol、製造番号 K.2) の DCM (20 mL) 中溶液を冷却しながら、それに TEA (0.35 mL、2.51 mmol) および パーフルオロフェニル - 2 - シアノアセテート (0.316 g、1.26 mmol、US20090312338) を加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 12 時間攪拌した。反応混合物を DCM (150 mL) で希釈し、1 N HCl (70 mL) および ブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させた。得られた粗取得物を分取 TLC (70% EtOAc / ヘキサン 溶離液としてを使用) によって精製して、6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (2 - シアノアセトアミド) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボキサミド 38 mg (11.9%) を白色固体として得た。LC / MS (表 1、方法 d) R_t = 2.09 分 ; MS m / z : 509.2 (M + H)⁺。

40

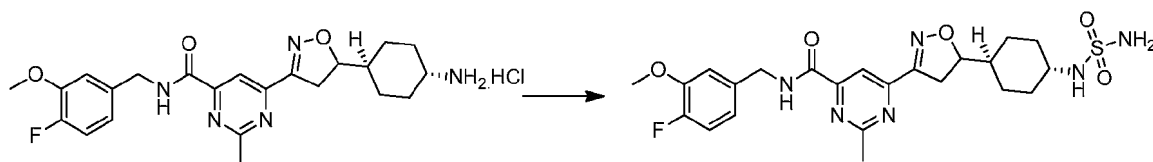
【0337】

実施例番号 2 : N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - (スルファモイルアミノ) シクロヘキシル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

50

【0338】

【化74】



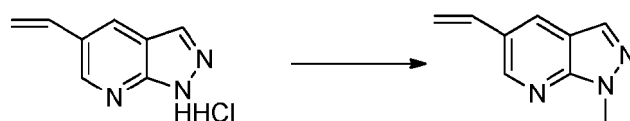
クロロホルムニルイソシアネート(1当量)のDCM(10mL)中溶液を冷却しながら、それにt-ブタノール(0.030mL、0.314mmol、Spectrochem)を加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約90分間攪拌した。TEA(0.2mL1.43mmol、Loba)を加えた。得られた溶液を、6-(5-(1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド塩酸塩(0.1g、0.209mmol、製造番号K.2)およびTEA(0.204mL、1.465mmol、Loba)のDCM(10mL)中溶液を攪拌しながらそれに約0で滴下した。反応混合物を昇温させて室温とし、さらに約3時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、生成物をDCMで抽出した(50mLで2回)。合わせた有機抽出液を0.5N HCl(50mLで2回)、水(20mLで1回)およびブライン(50mLで1回)の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させた。得られた粗取得物をヘキサン(50mL)で磨砕して、tert-ブチルN-((1r,4r)-4-(3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)カルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)シクロヘキシル)スルファモイルカーバメート0.105g(81%)を得た。MS m/z: 621.4(M+H)⁺。tert-ブチルN-((1r,4r)-4-(3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)カルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)シクロヘキシル)スルファモイルカーバメート(0.105g、0.169mmol)のDCM(10mL)中溶液を冷却しながら、それにTFA(0.261mL、3.38mmol)を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、約3時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(50mL)およびブライン(50mL)の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。得られた粗取得物を、分取TLC(20%アセトン/DCM)によって精製して、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(1r,4r)-4-(スルファモイルアミノ)シクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド0.045g(48.7%)を明黄色固体として得た。LC/MS(表1、方法d)R_t=8.03分、MS m/z: 521.4(M+H)⁺。

【0339】

製造番号12: 1-メチル-5-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【0340】

【化75】



5-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン塩酸塩(F.1.28、0.1g、0.551mmol)のDMF(10mL)中溶液を冷却しながら、それに炭酸カリウム(0.152g、1.101mmol)およびヨードメタン(0.038mL、0.606mmol)を加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約3時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、生成物をEtOAcで抽出した(75mLで2

10

20

30

40

50

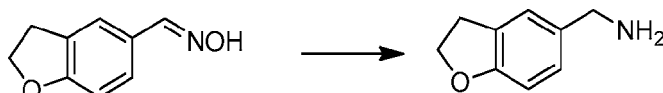
回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し(20 mLで1回)、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させて、1-メチル-5-ビニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン0.08 g(91%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO) : 8.732 - 8.726 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.327 - 8.322 (d、J = 2 Hz、1H)、8.14 (s、1H)、6.9 (m、1H)、5.986 - 5.940 (d、J = 18.4 Hz、1H)、5.343 - 5.314 (d、J = 11.6 Hz、1H)、4.05 (s、3H)、MS m/z : 160 (M+H)⁺。

【0341】

製造番号13 : 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メタンアミン

【0342】

【化76】



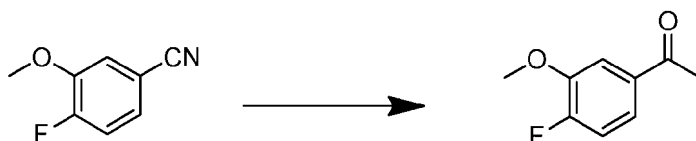
2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボアルデヒドオキシム(2.7 g、16.5 mmol、WO2008/106139)のメタノール(150 mL)中溶液を攪拌しながらそれにラネー(登録商標)ニッケル(2.8 g)を加えた。反応混合物を約0.41 MPa(60 psi)で約4時間水素化した。反応混合物をセライト(登録商標)層で濾過し、MeOH(50 mL)で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。粗取得物をEtOAc(100 mL)に再溶解し、水で洗浄し(50 mLで2回)、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させて、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)メタンアミン(1.6 g)(64.8%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO) : d 7.17 (s、1H)、7.013 - 6.992 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.672 - 6.641 (d、J = 12.4 Hz、1H)、4.50 - 4.45 (m、2H)、3.57 (s、2H)、3.15 - 3.10 (m、2H)。MS m/z = 133.8 (-NH₂)。

【0343】

製造番号14 : 1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタノン

【0344】

【化77】



4-フルオロ-3-メトキシベンゾニトリル(25 g、165 mmol、Combi Blocks)のTHF(250 mL)中溶液を氷冷し、それにメチルマグネシウムブロミド(110 mL、331 mmol、3 Mエーテル中溶液)を滴下した。添加完了したら、反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約1時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(100 mL)で反応停止し、生成物をEtOAcで抽出した(150 mLで2回)。有機層をブラインで洗浄し(150 mLで2回)、硫酸ナトリウムで脱水した。有機層を減圧下に溶媒留去して乾固させ、得られた粗取得物を、10% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタノン4.2 g(15.10%)を無色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO) : 7.64 (m、2H)、7.39 (m、1H)、3.91 (s、3H)、2.58 (s、3H)。MS m/z 169.2 (m+H)⁺。

【0345】

製造番号15 : (Z)-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタノンオキシ

△

10

20

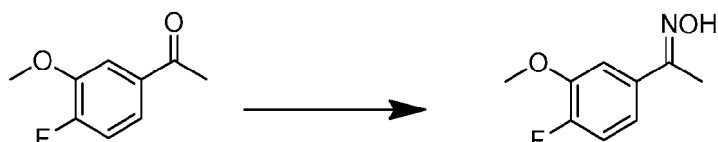
30

40

50

【0346】

【化78】



1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) エタノン (2 g、11.89 mmol、製造番号 14)、NH₂OH・HCl (1.653 g、23.79 mmol、Sisco Research Labs) のエタノール (15 mL) および水 (5 mL) 中溶液を攪拌しながらそれに、酢酸ナトリウム (2.93 g、35.7 mmol) を加えた。反応混合物を約 90 ° で約 1 時間加熱還流した。混合物を減圧下に濃縮し、EtOAc (100 mL) で希釈した。有機層を水 (50 mL で 1 回) およびブライン (50 mL で 1 回) の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) エタノンオキシム 2 g (92 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 11.21 (s、1 H)、7.41 (q、J = 2 Hz、1 H)、7.24 (m、2 H)、3.86 (s、3 H)、MS m/z : 184.1 (m + H)⁺。

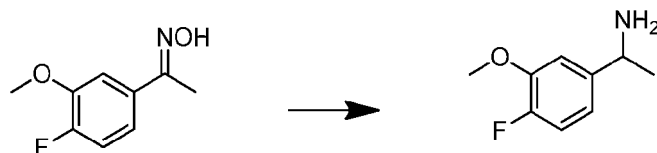
10

【0347】

製造番号 16 : 1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) エタンアミン

【0348】

【化79】



1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) エタノンオキシム (1.4 g、7.64 mmol、製造番号 15) のメタノール (30 mL) 中溶液を攪拌しながらそれにラネー (登録商標) ニッケル (0.35 g、7.64 mmol) を加えた。反応混合物を風船圧下に約 12 時間水素化した。反応混合物をセライト (登録商標) 層で濾過し、MeOH (75 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を、10%メタノール / DCM で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、1 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) エタンアミン 0.3 g (23.20 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) : 8.16 (bs、2 H)、7.47 (d、J = 2.4 Hz、1 H)、7.25 (m、1 H)、7.06 (m、1 H)、4.34 (q、J = 6.4 Hz、1 H)、3.86 (s、3 H)、1.49 (d、J = 6.8 Hz、3 H)、MS m/z : 170.2 (m + H)⁺。HPLC (表 2、方法 k)。

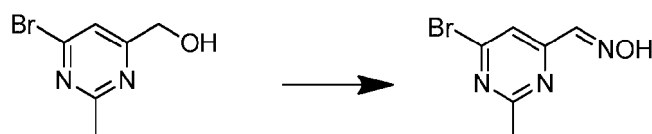
30

【0349】

製造番号 17 : 6 - ブロモ - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボアルデヒドオキシム

【0350】

【化80】



段階 1

(6 - ブロモ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) メタノール (15 g、73.9 mmol、製造番号 4) の DCM (300 mL) 中溶液を冷却しながら、それにデスマーチンペルヨージナン (47.0 g、111 mmol) を加えた。得られた懸濁液を昇温させ

50

て室温とし、約2時間攪拌した。反応混合物を再冷却して約0℃とし、チオ硫酸ナトリウム溶液(200mL)で反応停止し、約30分間高攪拌した。有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム(200mLで2回)、水(200mLで1回)およびブライン(200mLで1回)の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、6-ブロモ-2-メチルピリミジン-4-カルボアルデヒド11g(74.1%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO) : 9.88(s、1H)、7.96(s、1H)、2.73(s、3H)、IR無希釈1720(C=O)cm⁻¹。

【0351】

段階2

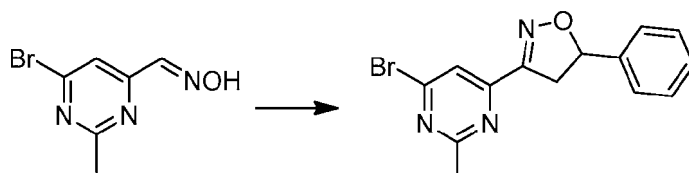
6-ブロモ-2-メチルピリミジン-4-カルボアルデヒド(11g、54.7mmol、製造番号17段階1)およびNH₂OH・HCl(7.61g、109mmol、Cisco Research Labs)のエタノール(75mL)および水(25mL)中溶液を攪拌しながらそれに、酢酸ナトリウムアセテート(13.47g、164mmol)を加えた。混合物を約90℃で約1時間加熱還流した。混合物を冷却して室温とし、水(200mL)で希釈した。分離した生成物(固体)を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空乾燥して、6-ブロモ-2-メチルピリミジン-4-カルボアルデヒドオキシム4.0g(33.8%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO) : 12.43(s、1H)、8.01(s、1H)、7.78(s、1H)、2.61(s、3H)。MS m/z : 216(陰性モード)。

【0352】

製造番号18 : 3-(6-ブロモ-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール

【0353】

【化81】



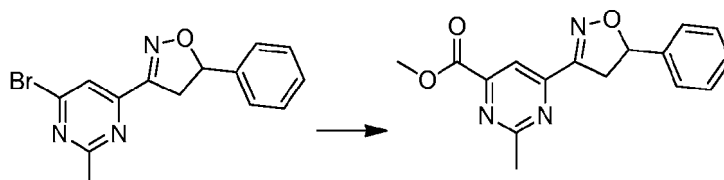
6-ブロモ-2-メチルピリミジン-4-カルボアルデヒドオキシム(0.4g、1.852mmol製造番号17)およびスチレン(0.257mL、2.222mmol)のDCM(10mL)中溶液を冷却しながら、それに次亜塩素酸ナトリウム溶液(0.229mL、3.70mmol)を加えた。反応混合物を約2時間攪拌し、DCM(50mL)で希釈し、水(30mLで2回)およびブライン(30mLで1回)の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して乾固させた。得られた混合物を40%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。必要な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、3-(6-ブロモ-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール0.25g(42.4%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO) : 8.00(s、1H)、7.40(m、5H)、5.90(m、1H)、3.93(m、1H)、3.41(m、1H)、2.64(s、3H)、MS m/z : 320(M+H)⁺。

【0354】

製造番号19 : 2-メチル-6-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキシレート

【0355】

【化 8 2】



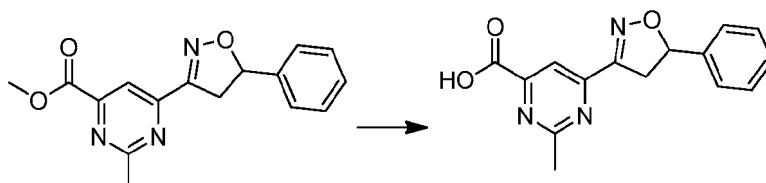
50 mLのオートクレーブリアクターに3-(6-ブロモ-2-メチルピリミジン-4-イル)-5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール(0.25 g、0.786 mmol、製造番号18)、DCMとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体(0.064 g、0.079 mmol)、DIEA(0.206 mL、1.179 mmol、Spectrochem)およびMeOH(20 mL)を入れた。反応混合物を一酸化炭素ガスの存在下に約0.48 MPa(70 psi)で加熱して約70℃として約12時間経過させた。反応混合物を冷却して室温とし、セライト(登録商標)層で濾過し、MeOH(20 mL)で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテル(100 mL)で洗浄し、真空乾燥した。得られた粗取得物を、40% EtOAc/ヘキサンで溶離したカラムクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、2-メチル-6-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキシレート0.15 g、(64.2%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO) : 8.18(s、1H)、7.43(m、5H)、5.93(m、1H)、3.98(m、1H)、3.94(s、3H)、3.45(m、1H)、2.73(s、3H)。MS m/z : 320(m+Na)。

【0356】

製造番号20 : 2-メチル-6-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボン酸

【0357】

【化 8 3】



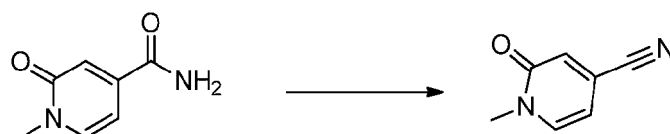
2-メチル-6-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボン酸メチル(0.15 g、0.505 mmol、製造番号19)のメタノール(1.5 mL)および水(0.5 mL)混合物中溶液を攪拌しながらそれに、水酸化リチウム(0.036 g、1.514 mmol、Sd Fine Chem)を加えた。反応混合物を室温で約10分間攪拌し、有機溶媒を減圧下に除去した。水層を10%クエン酸溶液で酸性とした。固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空乾燥して、2-メチル-6-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボン酸0.1 g(70.0%)を黄色固体として得た、¹H NMR(400 MHz、DMSO) : 14.0(bs、1H)、8.16(s、1H)、7.42(m、5H)、5.92(m、1H)、3.98(m、1H)、3.45(m、1H)、2.72(s、3H)、MS m/z : 284.2(m+H)⁺。

【0358】

製造番号21 : 1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボニトリル

【0359】

【化84】



1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキサミド (7 . 2 g 、 47 . 3 mmol 、 Journal of Organic Chemistry , 1959 , 24 , 196) の DCM (70 mL) 中溶液を冷却しながら、それに TEA (13 . 19 mL 、 95 mmol) および TFAA (8 . 02 mL 、 56 . 8 mmol) を約 0 で加えた。反応混合物を約 0 で約 2 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を DCM (100 mL) で希釈した。有機層を水 (70 mL で 2 回) およびブライン (70 mL で 1 回) の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボニトリル 3 . 3 g 、 (52 . 0 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz 、 DMSO) : 7 . 94 - 7 . 92 (d 、 J = 7 . 2 Hz 、 1H) 、 7 . 00 (s 、 1H) 、 6 . 53 - 6 . 50 (dd 、 J = 2 Hz 、 1 Hz) 、 3 . 45 (s 、 3H) 、 LC / MS (表 1 、 方法 d) R_t = 0 . 77 分。

10

【0360】

一般手順 AG : ニトリル誘導体からの Boc 保護アミンの形成

適切なニトリル誘導体 (1 当量) 、塩化ニッケル・6水和物 (0 . 1 から 0 . 5 当量、好ましくは 0 . 1 当量) およびジ - tert - ブチルジカーボネート (2 から 5 当量、好ましくは 2 当量) の MeOH 、 EtOH (好ましくは MeOH) などのプロトン性溶媒中混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (3 から 5 当量、好ましくは 4 当量) を 0 で加える。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 2 から 12 時間 (好ましくは 2 時間) 撹拌する。反応混合物を水で反応停止し、セライト (登録商標) 層で濾過し、EtOAc で洗浄する。有機層を、水、ブラインの順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水する。有機層の濃縮で得られる粗取得物を精製して、必要物を得る。

20

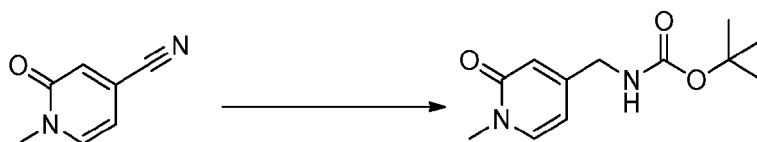
【0361】

製造番号 AG . 1 : tert - ブチル ((1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) メチル) カーバメート

30

【0362】

【化85】



1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボニトリル (4 . 6 g 、 34 . 3 mmol 、 製造番号 21) 、ジ - tert - ブチルジカーボネート (4 . 6 g 、 34 . 3 mmol) 、塩化ニッケル・6水和物 (0 . 815 g 、 3 . 43 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液を冷却しながら、それに水素化ホウ素ナトリウム (5 . 19 g 、 137 mmol) を約 0 で少量ずつ加えて、約 1 時間経過させた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 3 時間撹拌した。反応混合物を水で反応停止し、セライト (登録商標) 層で濾過し、EtOAc (150 mL) で洗浄した。有機層を水 (100 mL で 1 回) およびブライン (100 mL で 1 回) の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮した。得られた粗取得物を、溶離液として 10 % MeOH / DCM を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。標的化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、tert - ブチル (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) メチルカーバメート、4 . 2 g (51 . 4 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz 、 DMSO) : 7 . 60

40

50

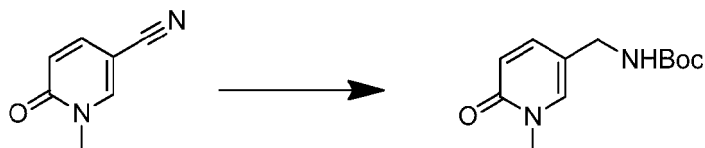
- 7.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 - 7.37 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.07 - 6.05 (dd, $J = 2$ Hz, 1H), 3.93 - 3.92 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), LC/MS (表1、方法 d) $R_t = 2.31$ 分。

【0363】

製造番号 AG.2: tert-ブチル((1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)カーバメート

【0364】

【化86】



10

1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(4g、29.8mmol、Journal of Heterocyclic Chem., 23, 1986, 1015)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(13.85mL、59.64mmol、Spectrochem)、塩化ニッケル・6水和物(0.709g、2.98mmol、Loba)のメタノール(100mL)中溶液を冷却しながら、それに、水素化ホウ素ナトリウム(4.51g、119mmol、Spectrochem)を約0で少量ずつ加えて15分間経過させた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約2時間攪拌した。反応混合物を水で反応停止し、セライト(登録商標)層で濾過し、EtOAc(150mL)で洗浄した。有機層を水(50mL)およびブライン(50mL)の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、tert-ブチル(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)メチルカーバメート2g(28.1%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO): 7.513 (s, 1H)、7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、7.32 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H)、6.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、3.84 (d, $J = 6$ Hz, 2H)、3.385 (s, 3H)、1.378 (s, 9H)、LC/MS (表1、方法 - d) $R_t = 1.001$ 分。

20

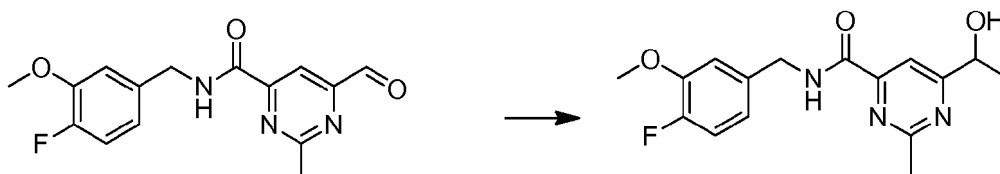
30

【0365】

製造番号 22: N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド

【0366】

【化87】



40

N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-ホルミル-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド(2g、6.59mmol、製造番号8)のTHF(200mL)中溶液を冷却して約-78とし、メチルマグネシウムプロミド(8.79mL、26.4mmol、3Mエーテル中溶液)を滴下した。添加完了したら、反応混合物を-78で約4時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液(20mL)で反応停止し、生成物をEtOAcで抽出した(100mLで2回)。有機層を水(50mLで1回)、ブライン(50mLで1回)の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド(1g、収率47.6%)を明黄色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO): 9.40 (bs, 1H) 7.95 (s,

50

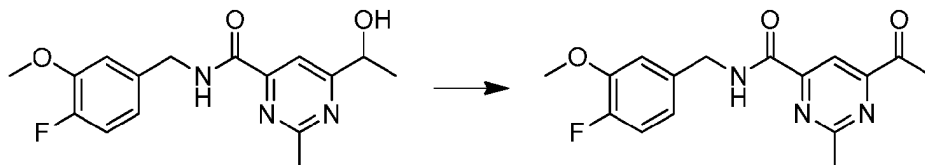
1 H) 7.17 - 7.11 (m, 2 H) 6.89 - 6.88 (m, 1 H) 5.75 - 5.71 (m, 1 H) 4.49 - 4.47 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H)。MS $m/z = 320 (m+H)^+$ 。

【0367】

製造番号23：N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド

【0368】

【化88】



10

N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド(1g、3.13mmol、製造番号22)のDCM(200mL)中溶液を冷却しながら、それにデスマーチンペルヨージナン(3.98g、9.39mmol、Spectrochem)を約0で約45分間かけて少量ずつ加えた。得られた懸濁液を昇温させて室温とし、さらに約2時間攪拌した。反応混合物を再冷却して約0とし、チオ硫酸ナトリウム溶液(50mL)で反応停止し、約30分間高攪拌した。有機層を分離し、飽和チオ硫酸ナトリウム(100mLで1回)、水(100mLで1回)およびブライン(100mLで1回)の順で洗浄した。最後に、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮して粗取得物を得て、それを20%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うカラムクロマトグラフィーによって精製した。必要な化合物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して乾固させて、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド0.6g(66.6%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 8.47(s, 1H) 8.25(bs, 1H) 7.07-6.88(m, 3H) 4.62(m, 2H) 3.88(s, 3H) 2.83(s, 3H) 2.72(s, 3H)。MS $m/z : 318 (m+H)$ 。

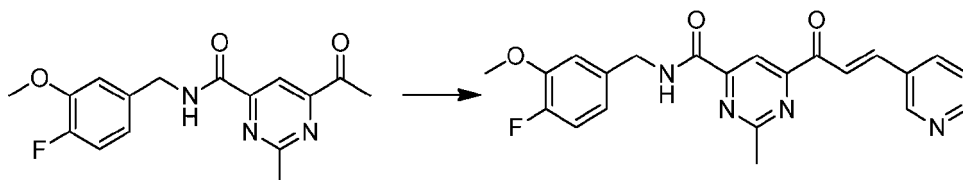
20

【0369】

製造番号24：(E)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(3-(ピリジン-3-イル)アクリロイル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【0370】

【化89】



6-アセチル-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド(0.050g、0.158mmol、製造番号23)およびニコチンアルデヒド(0.0168mg、0.158mmol)のDCM(2mL)中溶液を冷却しながら、それに塩化アルミニウム(0.02311g、0.173mmol)を加えた。反応混合物を15分間攪拌し、TEA(0.033mL、0.236mmol)を加えた。反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、3時間攪拌した。反応混合物を加熱して約50として0.5時間経過させ、冷却して室温とし、冷水(20mL)に投入し、生成物をジエチルエーテルで抽出した(20mLで2回)。有機層を水(20mLで1回)、ブライン(20mLで1回)の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して乾固させた。得られた残留物を、50%EtOAc/ヘキサンで溶離を行う分取TLCによって精製して、N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(

40

50

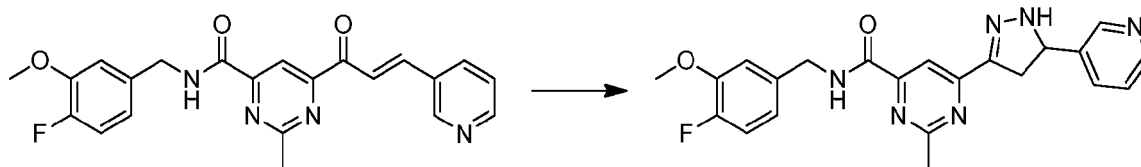
3 - (ピリジン - 3 - イル) アクリロイル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 0.015 g、(23.42%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 9.59 (bs, 1H) 9.00 (s, 1H) 8.67 (s, 1H) 8.33 - 8.17 (m, 3H) 8.00 - 7.96 (m, 1H) 7.52 - 7.51 (m, 1H) 7.19 - 7.17 (m, 2H) 6.92 - 6.91 (m, 1H) 4.51 - 4.49 (m, 2H) 3.82 (s, 3H) 2.89 (s, 3H)。MS m/z : 407 (M+H)⁺。

【0371】

実施例番号 3 : N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

【0372】

【化90】



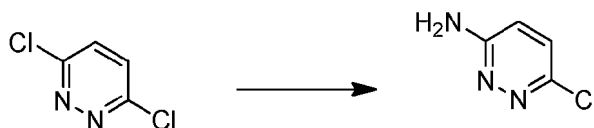
N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) アクリロイル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド (0.015 g, 0.037 mmol 製造番号 24) のエタノール (20 mL) 中溶液を攪拌しながらそれにヒドラジン水和物 (5.43 μL, 0.111 mmol) を加えた。反応混合物を加熱して約 100 °C として 8 時間経過させた。溶媒を減圧下に除去し、EtOAc (30 mL) で希釈した。有機層を水 (20 mL で 1 回)、ブライン (20 mL で 1 回) の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。最後に、有機層を減圧下に溶媒留去して乾固させ、得られた粗取得物を分取 HPLC (表 2、方法 1) によって精製して、N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 2 - メチル - 6 - (5 - (ピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド 0.015 g (97%) を得た。¹H NMR (d - DMSO) : 9.39 - 9.37 (m, 1H) 8.82 (s, 1H) 8.50 - 8.50 (m, 2H) 8.14 (s, 1H) 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H) 7.40 - 7.39 (m, 1H) 7.37 - 7.15 (m, 2H) 6.88 (bs, 1H) 5.20 - 5.00 (m, 1H) 4.47 - 4.46 (m, 2H) 3.81 (s, 3H) 3.61 - 3.58 (m, 1H) 3.00 - 2.97 (m, 1H) 2.70 (s, 3H)。LC/MS (表 1、方法 d) R_t = 4.16 分。

【0373】

製造番号 25 : 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン

【0374】

【化91】



密閉管中にて 16 時間にわたり約 130 °C で 3, 6 - ジクロロピリダジン (25 g, 0.167 mol, Aldrich) をアンモニア水溶液 (200 mL) とともに加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空乾燥して、6 - クロロピリダジン - 3 - アミン 16 g (75%) をオフホワイト白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 7.372 - 7.349 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、6.852 - 6.828 (d, J = 9.3 Hz, 1H) 6.613 (brs, 2H) ; MS m/z : 130.1 (M+H)⁺。

【0375】

製造番号 26 : 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン

10

20

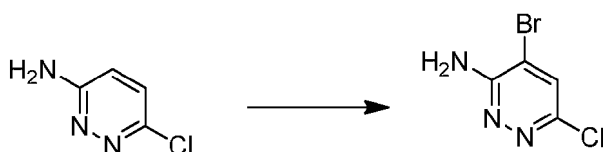
30

40

50

【0376】

【化92】



6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (16 g、0.124 mol、製造番号 25) のメタノール (200 mL) 中溶液に NaHCO₃ (20.84 g、0.24 mol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、臭素 (19.6 g、0.124 mol、Spec

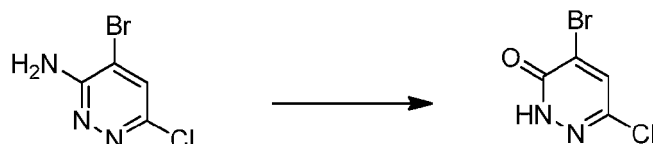
10

【0377】

製造番号 27 : 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 (2 I) - オン

【0378】

【化93】



20

亜硝酸ナトリウム (5.96 g、86 mmol、Lobachem) の硫酸 (90 mL、57.6 mmol) 中溶液を冷却 (0 から 5) しながら、それに酢酸 (300 mL) 中の 4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (12 g、57.6 mmol、製造番号 26) を加えた。混合物を約 20 で 1 時間攪拌し、水 (450 mL) を加えた。反応混合物を室温でさらに 5 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で抽出し (200 mL で 3 回)、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエボレータで溶媒留去した。得られた

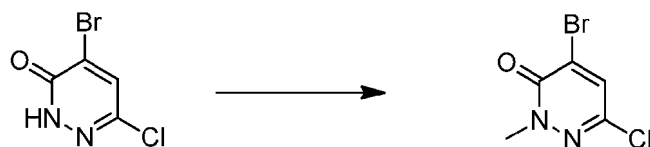
30

【0379】

製造番号 28 : 4 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - メチルピリダジン - 3 (2 H) - オン

【0380】

【化94】



40

4 - ブロモ - 6 - クロロピリダジン - 3 (2 H) - オン (10 g、47.7 mmol、製造番号 27) の DMF (100 mL) 中溶液に炭酸セシウム (23.34 g、71.6 mmol、Aldrich) を加え、次にヨードメタン (10.17 g、71.6 mmol) を加え、室温で約 4 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (200 mL) に投入し、生成物を EtOAc で抽出した (100 mL で 3 回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して、4 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - メチルピリダジン - 3 (

50

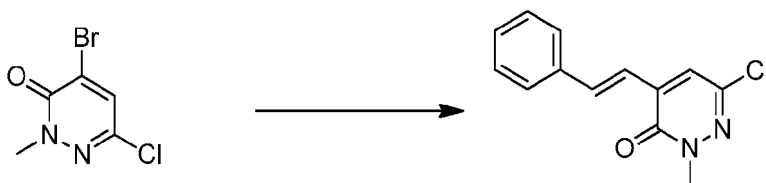
2 H) - オン 8 g (75%) を褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.624 (s, 1H), 3.809 (s, 3H); MS m/z: 222.8 (M+H)⁺。

【0381】

製造番号 29: 6-クロロ-2-メチル-4-スチリルピリダジン-3(2H)-オン

【0382】

【化95】



10

4-ブromo-6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン (8 g, 35.8 mmol、製造番号 28)、スチリルポロン酸 (6.62 g, 44.8 mmol、CombiBlocks)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド (2.51 g, 3.58 mmol、Hindustan Platiniums) およびリン酸カリウム (11.40 g, 53.7 mmol、Aldrich) の含水ジオキサン (75%: 100 mL) 中混合物を加熱して約 85℃として6時間経過させた。反応混合物を冷却して室温とし、ロータリーエバポレータで濃縮して25 mLとした。得られた油状残留物を EtOAc (100 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (100 mL で2回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。得られた残留物を、10% から20% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うことでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、6-クロロ-2-メチル-4-スチリルピリダジン-3(2H)-オン 6 g (67.9%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.878 - 7.838 (d, J = 17 Hz, 1H)、7.620 - 7.560 (m, 2H) 7.412 - 7.344 (m, 3H) 7.279 (s, 1H) 7.177 - 7.136 (d, J = 16 Hz, 1H) 3.809 (s, 3H); MS m/z: 247.1 (M+H)⁺。

20

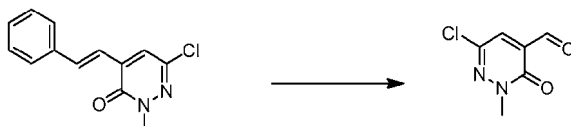
30

【0383】

製造番号 30: 6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-カルボアルデヒド

【0384】

【化96】



6-クロロ-2-メチル-4-スチリルピリダジン-3(2H)-オン (6 g, 24.32 mmol、製造番号 29)、4% 酸化オスミウム(VIII)水溶液 (0.1 mL、1.216 mmol、Alfa-Aeser)、2,6-ジメチルピリジン (5.21 g、48.6 mmol、Aldrich) および過ヨウ素酸ナトリウム (20.81 g、97 mmol、Spectrochem) の含水ジオキサン (75%、80 mL) 中混合物を室温で約3時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、生成物を EtOAc で抽出した (60 mL で5回)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。得られた残留物を、30% から50% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うことでシリカゲル (60-120) カラムクロマトグラフィーによって精製して、6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-カルボアルデヒド 2 g (47.7%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.359

40

50

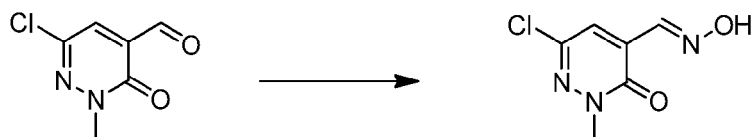
(s, 1H)、7.658 (s, 1H)、3.846 (s, 3H); MS m/z: 170.9 (M-H)⁻。

【0385】

製造番号31: 6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-カルボアルデヒドオキシム

【0386】

【化97】



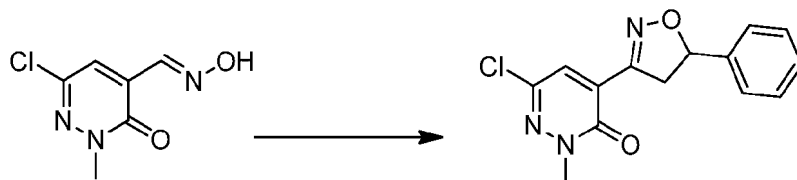
6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-カルボアルデヒド(2g、11.59mmol、製造番号30)のMeOH(30mL)中溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.966g、13.91mmol)の水(5mL)中溶液を加え、加熱して約70℃として1時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、得られた固体を濾過によって回収して、6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-カルボアルデヒドオキシム1.6g(73.6%)をオフホワイト固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO) 12.316 (s, 1H)、8.092 (s, 1H)、7.675 (s, 1H)、3.651 (s, 3H); MS m/z: 185.7 (M-H)⁻。

【0387】

製造番号32: 6-クロロ-2-メチル-4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オン

【0388】

【化98】



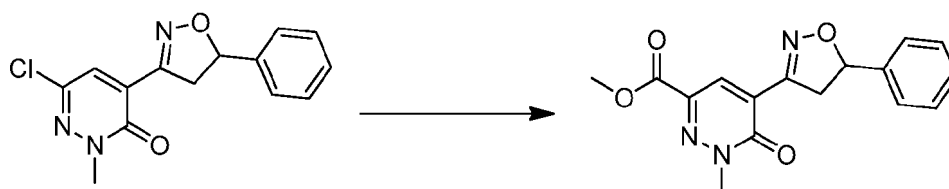
6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-カルボアルデヒドオキシム(300mg、1.599mmol、製造番号31)およびスチレン(250mg、2.399mmol、Aldrich)のDCM(15mL)中混合物を氷冷し、それに5%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(5mL、1.599mmol)を加えた。反応混合物を1時間かけて昇温させて室温とした。反応混合物をジクロロメタン(15mL)で希釈し、水(10mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去した。得られた残留物を、ヘキサンによる溶媒洗浄によって精製して、6-クロロ-2-メチル-4-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)ピリダジン-3(2H)-オン0.250g(54%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.816 (s, 1H)、7.400-7.327 (m, 5H)、5.807-5.758 (m, 1H) 4.001-3.927 (m, 1H) 3.773 (s, 3H) 3.627-3.558 (m, 1H); MS m/z: 312.2 (M+H)⁺。

【0389】

製造番号33: 1-メチル-6-オキソ-5-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)-6-ジヒドロピリダジン-3-カルボン酸メチル

【0390】

【化99】



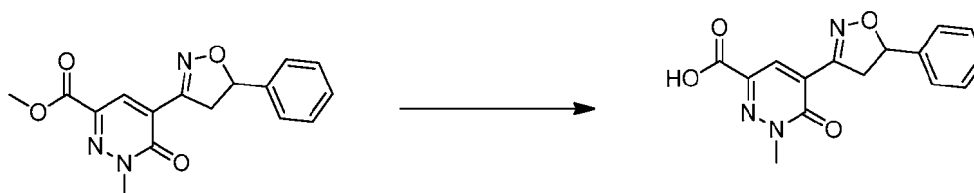
100 mL 圧力容器に 6 - クロロ - 2 - メチル - 4 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) ピリダジン - 3 (2 H) - オン (200 mg、0 . 690 mmol、製造番号 32)、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (56 . 4 mg、0 . 069 mmol)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (178 mg、1 . 381 mmol) およびメタノール (30 mL) を入れた。容器を密閉し、CO (約 0 . 5 MPa (80 psi)) を充填し、加熱して約 80 °C として 6 時間経過させた。反応混合物を冷却して室温とし、換気フードで過剰の CO を注意深く放出した。反応混合物を減圧下に濃縮した。得られた残留物を、50% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うことでシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製した。生成物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸メチル 0 . 150 g (69 . 4 %) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 Hz、CDCl₃) 8 . 434 (s、1 H)、7 . 383 - 7 . 326 (m、5 H)、5 . 815 - 5 . 765 (m、1 H)、4 . 003 - 3 . 930 (m、4 H)、3 . 920 (s、3 H)、3 . 615 - 3 . 547 (m、1 H)。MS m/z : 314 . 2 (M + H)⁺。

【0391】

製造番号 34 : 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸

【0392】

【化100】



1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸メチル (200 mg、0 . 638 mmol、製造番号 33) のメタノール (2 mL) および THF (4 mL) 混合物中溶液に、水 (2 mL) に溶かした水酸化リチウム (30 . 6 mg、1 . 277 mmol、Spectrochem) を加えた。反応混合物を室温で約 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、水 (10 mL) に溶かした。さらに、それを 2 N HCl で pH 2 の酸性とし、得られた固体を濾過によって回収して、1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 0 . 150 g (79 %) を明褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 13 . 8 (br s、1 H)、8 . 122 (s、1 H)、7 . 405 - 7 . 331 (m、5 H)、5 . 806 - 5 . 757 (m、1 H)、3 . 958 - 3 . 886 (m、1 H)、3 . 762 (s、3 H)、3 . 506 - 3 . 441 (m、1 H)。MS m/z : 298 . 0 (M - H)⁻。

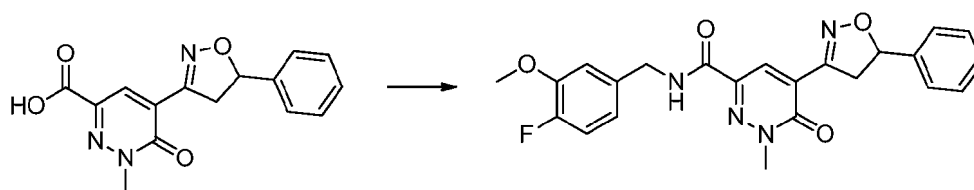
【0393】

実施例番号 4 : N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - 5 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダ

ジン - 3 - カルボキサミド

【 0 3 9 4 】

【 化 1 0 1 】



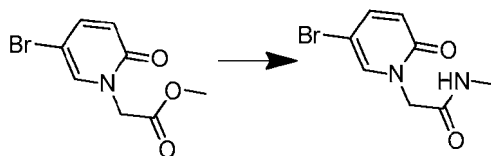
1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボン酸 (1 5 0 m g 、 0 . 5 0 1 m m o l 、 製造番号 3 4) の DMF (4 m L) 中溶液に、(4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) メタンアミン (9 3 m g 、 0 . 6 0 1 m m o l 、 WO 2 0 0 8 / 0 8 3 0 5 6) 、 N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (1 9 4 m g 、 1 . 5 0 4 m m o l 、 Spectrochem) を加え、次に HATU (2 8 6 m g 、 0 . 7 5 2 m m o l 、 M o l e k u l e) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、氷冷水 (1 0 m L) で反応停止した。生成物を EtOAc で抽出した (2 0 m L で 3 回) 。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒留去して減圧下に乾固させた。得られた残留物を、4 0 % から 6 0 % EtOAc / ヘキサンで溶離を行うことでシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む関連する分画を合わせ、減圧下に溶媒留去して、N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (5 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - カルボキサミド 9 0 m g (4 1 . 1 %) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO) 9 . 1 5 9 - 9 . 1 2 7 (m 、 1 H) 、 8 . 1 4 3 (s 、 1 H) 、 7 . 4 2 2 - 7 . 3 3 1 (m 、 5 H) 、 7 . 1 6 7 - 7 . 1 1 7 (m 、 2 H) 、 6 . 8 8 6 - 6 . 8 4 9 (m 、 1 H) 、 5 . 8 1 2 - 5 . 7 6 3 (m 、 1 H) 、 4 . 4 3 6 - 4 . 4 2 0 (d 、 J = 6 . 4 H z 、 2 H) 、 3 . 9 6 4 - 3 . 8 9 2 (m 、 1 H) 3 . 8 1 9 (s 、 3 H) 、 3 . 7 8 1 (s 、 3 H) 、 3 . 5 0 8 - 3 . 4 4 3 (m 、 1 H) 。 MS m / z 4 3 7 . 3 (M + H) ⁺。

【 0 3 9 5 】

製造番号 3 5 : 2 - (5 - ブロモ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - N - メチルアセトアミド

【 0 3 9 6 】

【 化 1 0 2 】



2 - (5 - ブロモ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) 酢酸メチル (0 . 5 g 、 1 . 9 2 m m o l 、 WO 2 0 0 9 1 3 4 4 0 0) の 2 M メチルアミン / THF 溶液 (5 m L) 中溶液を室温で 1 6 時間攪拌した。分離した固体を濾過によって回収し、真空乾燥して、2 - (5 - ブロモ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - N - メチルアセトアミド 0 . 3 5 g (7 4 %) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO) : 8 . 0 9 (1 H 、 d 、 J = 4 . 4 H z) 、 7 . 9 3 (1 H 、 d 、 J = 2 . 4 H z) 、 7 . 5 4 (1 H 、 d d 、 J = 3 . 0 、 9 . 8 H z) 、 6 . 3 6 (1 H 、 d 、 J = 9 . 8 H z) 、 4 . 4 7 (2 H 、 s) 、 2 . 6 1 (3 H 、 d 、 J = 4 . 9 H z) 。 ES - MS : 2 4 7 . 1 (M + 2 H) 。

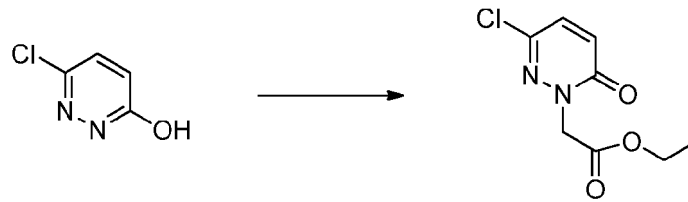
【 0 3 9 7 】

製造番号 3 6 : 2 - (3 - クロロ - 6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル) 酢酸エ

チル

【0398】

【化103】



6 - クロロピリダジン - 3 - オール (0 . 5 g 、 3 . 8 3 m m o l 、 W O 2 0 1 1 0 1 5 6 2 9) の D M F (5 m L) 中溶液に、炭酸カリウム (1 . 0 5 9 g 、 7 . 6 6 m m o l 、 R a n k e m) を加え、次に 2 - ブロモ酢酸エチル (0 . 9 6 0 g 、 5 . 7 5 m m o l 、 S p e c t r o c h e m) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (2 m L) で反応停止し、生成物を E t O A c で抽出した (2 0 m L で 3 回) 。合わせた有機層を水 (2 0 m L) およびブライン (2 0 m L) の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に溶媒留去して、2 - (3 - クロロ - 6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル) 酢酸エチル 0 . 5 g (6 0 . 3 %) を淡黄色固体を得た。¹H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) : 7 . 2 6 6 - 7 . 2 3 6 (d 、 J = 1 2 H z 、 1 H) 、 6 . 9 6 5 - 6 . 9 4 5 (d 、 J = 7 . 6 H z 、 1 H) 4 . 8 1 9 (s 、 2 H) 4 . 2 7 3 - 4 . 2 3 0 (m 、 2 H) 1 . 3 0 9 - 1 . 2 7 9 (m 、 3 H) ; M S m / z = 2 1 7 . 2 (M + H) ⁺。

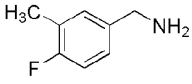
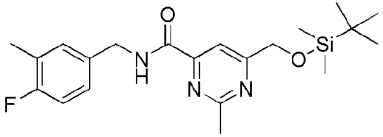
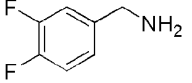
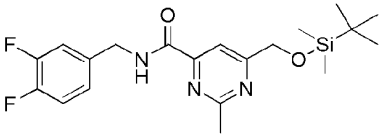
10

20

【0399】

【表 3】

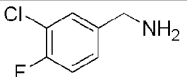
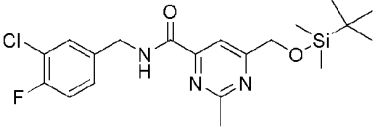
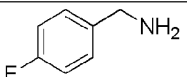
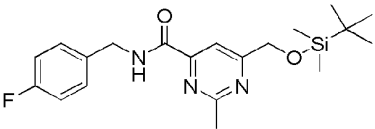
表 A. 1: 一般手順 A を用いて製造した化合物

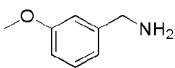
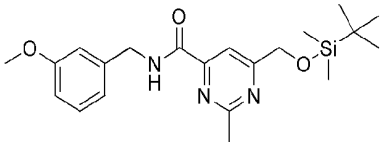
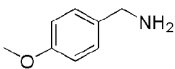
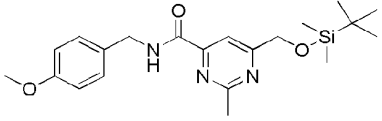
製造番号	ペンシルアミン	生成物		MS m/z: (M+H) ⁺
A. 1. 1	 <p>Matrix scientific</p>		¹ H NMR (400MHz、DMSO) : δ 9. 419 -9. 387 (t、J=6. 8Hz、1H)、7. 88 (s、1H)、7. 240-7. 045 (m、3H)、4. 79 (s、2H)、4. 441-4. 425 (d、J=6. 4Hz、2H)、2. 68 (s、3H)、2. 20 (s、3H)、0. 936 (s、9H)、0. 119 (s、6H)。	404. 3
A. 1. 2	 <p>Matrix scientific</p>		¹ H NMR (400MHz、DMSO) : δ 9. 523 -9. 493 (t、J=6. 0Hz、1H)、7. 88 (s、1H)、7. 39-7. 36 (m、2H)、7. 18 (s、1H)、4. 79 (s、2H)、4. 478-4. 463 (d、J=6. 0Hz、2H)、2. 69 (s、3H)、0. 938 (s、9H)、0. 111 (s、6H)	408

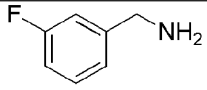
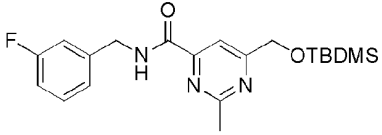
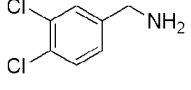
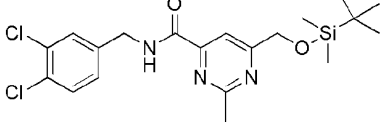
10

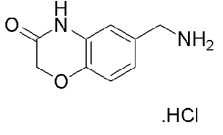
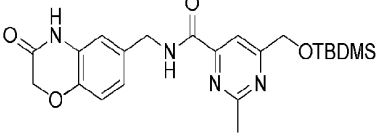
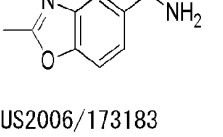
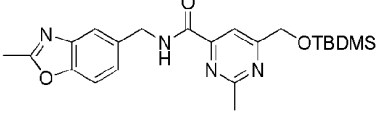
20

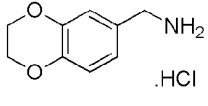
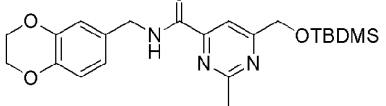
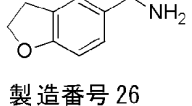
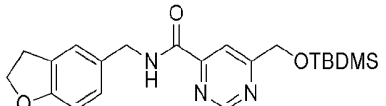
30

A. 1. 3	 <p>Matrix scientific</p>		¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 9. 539 -9. 507 (t, J=6. 4Hz, 1H)、7. 877 (s, 1H)、7. 530-7. 531 (m, 1H)、7. 370-7. 343 (m, 2H)、4. 79 (s, 2H)、4. 474-4. 458 (d, J=6. 4Hz, 2H)、2. 69 (s, 3H)、0. 934 (s, 9H)、0. 117 (s, 6H)。	424	10
A. 1. 4	 <p>Aldrich</p>		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) : δ 8. 15 (t, 1H)、7. 35-7. 32 (m, 2H)、7. 06-7. 01 (m, 2H)、4. 80 (d, 2H)、4. 64-4. 62 (s, 2H)、2. 70 (s, 3H)、0. 96 (s, 9H)、0. 13 (s, 6H)。	390	20
					30

A. 1. 5	 <p>Aldrich</p>		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8. 35 (t, 1H)、8. 16 (s, 1H)、7. 30 (t, J=8. 4Hz, 1H)、6. 96-6. 83 (m, 3H)、4. 81 (s, 2H)、4. 65 (d, J=6. 4Hz, 2H)、3. 80 (s, 3H)、2. 70 (s, 3H)、0. 97 (s, 9H)、0. 13 (s, 6H)	402	10
A. 1. 6	 <p>Aldrich</p>		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 9. 33 (t, 1H)、7. 88 (s, 1H)、7. 26 (d, 2H, J=8. 8Hz)、6. 87 (d, 2H, J=4. 8Hz)、4. 79 (s, 2H)、4. 42 (d, J=6. 0Hz, 2H)、3. 72 (s, 3H)、2. 67 (s, 3H)、0. 94 (s, 9H)、0. 12 (s, 6H)。	402	20
					30

A. 1. 7	 Aldrich		¹ H NMR (400MHzCDC l ₃) : δ 8. 40 (bs , 1H) 8. 20 (s, 1H) 7. 25 (s, 1H) 7. 20–6. 95 (m, 3H) 4. 80 (s, 2H) 4. 65 (s, 2H) 2. 65 (s, 3H) 1. 00 (s, 9H) 0. 14 (s, 6H)	390	10
A. 1. 8	 Aldrich		¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 9. 54 (t, J=6. 2Hz, 1H), 7. 87 (s, 1H), 7. 58–7. 57 (m, 2H), 7. 33–7.30 (m, 1H), 4. 78 (s, 2H), 4. 48–4. 46 (d, J=6. 4Hz, 2H), 2. 68 (s, 3H), 0. 92 (s, 9H), 0. 11 (s, 6H),	440	
					30

<p>A. 1. 9</p>	 <p>.HCl</p> <p>WO2008/63671</p>		¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 10. 64 (s, 1H)、 9. 40 (t, 1H)、 7. 88 (s, 1H)、 6. 88 (m, 3H)、 4. 79 (s, 2H)、 4. 51 (s, 2H)、 4. 39 (d, J=6. 4Hz, 2H)、 2. 68 (s, 3H)、 0. 93 (s, 9H)、 0. 12 (s, 6H)。	<p>LC/MS: (表 1、方法 d)R_t=3. 5 分</p>	10
<p>A. 1. 10</p>	 <p>US2006/173183</p>		¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 9. 49 (t, 1H)、7. 88 (s, 1H)、7. 59 (m, 2H)、7. 34 (d, J=8. 8Hz, 1H)、 4. 79 (s, 2H)、 4. 59 (d, J=6. 4, 2H)、2. 68 (s, 3H)、2. 59 (s, 3H)、0. 93 (s, 9H)、0. 11 (s, 6H)。	<p>LC/MS: (表 1、方法 d)R_t=4. 11 分</p>	20
					30

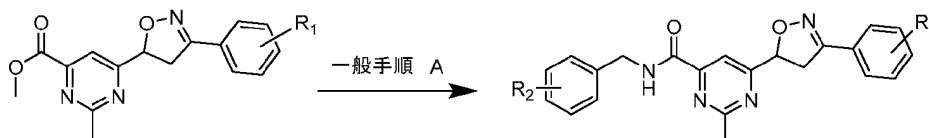
A. 1. 11	 <p>US2010/29835</p>		¹ H NMR (400MHz、DMSO) : δ : 9. 32 7 (t, 1H)、 7. 874 (s, 1H)、 6. 831-6. 784 (s、3H)、 4. 81-4. 790 (d、J=8Hz、2H)、 4. 367-4. 351 (d、J=6. 4Hz、2H)、 4. 20 (s, 4H)、 2. 499 (s, 3H)、 0. 936 (s, 9H)、 0. 117 (s, 6H)。	430. 2	10
A. 1. 12	 <p>製造番号 26</p>		¹ H NMR (400MHz、CDCl ₃) : δ 8. 15 (bs, 1H)、 8. 05 (s, 1H)、 7. 22 (s, 1H)、 7. 120-7. 100 (d、J=8Hz、1H)、 6. 771-6. 750 (d、J=8. 4Hz、1H)、 4. 80 (s, 2H)、 4. 59-4. 570 (m、4H)、 3. 231-3. 189 (t、J=8Hz、2H)、 2. 69 (s, 3H)、 0. 97 (s, 9H)、 0. 137 (s, 6H)	414. 1	20

【 0 4 0 0 】

一般手順 A を用いる 2 - メチル - 6 - (3 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 4 - カルボン酸メチル誘導体 (表 A . 2 に記載) を用いて製造した実施例

【 0 4 0 1 】

【 化 1 0 4 】



40

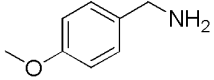
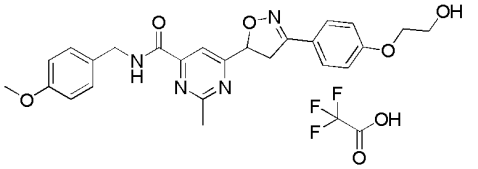
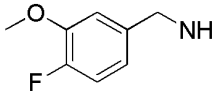
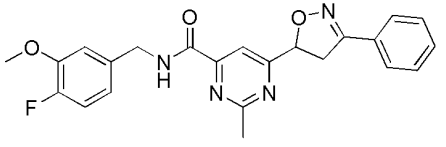
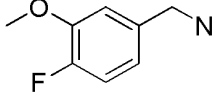
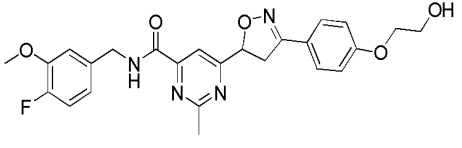
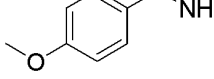
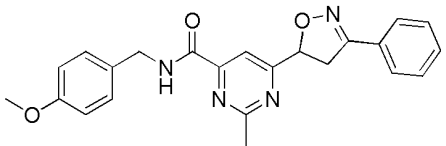
30

50

【 0 4 0 2 】

【 表 4 】

表 A. 2

実施例 番号	ベンゾアミン類	生成物	LC/MS R _t 時間 (分) (方 法)	m/zESMS (M+H) ⁺
A. 2. 8			1. 31 (b)	463
A. 2. 9			1. 86 (b)	420. 8
A. 2. 10			0. 71 (c)	481. 3
A. 2. 11			1. 86 (b)	403. 3

【 0 4 0 3 】

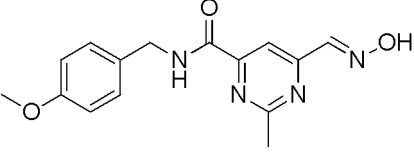
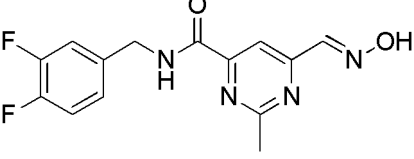
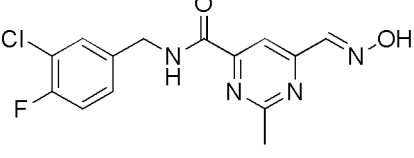
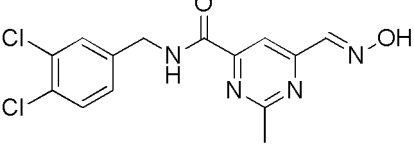
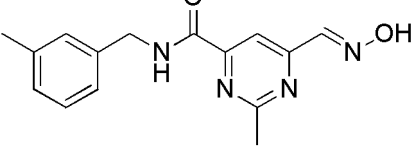
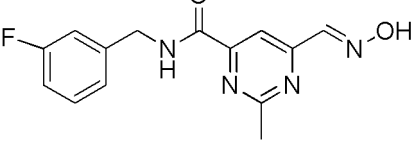
10

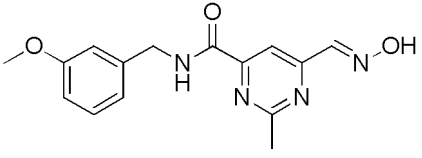
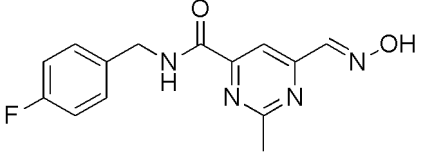
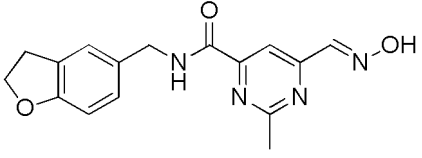
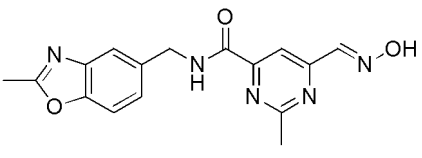
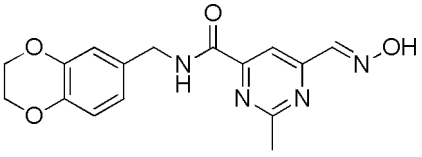
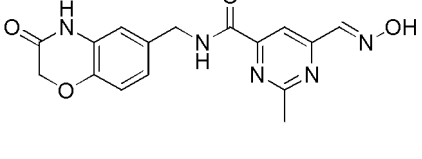
20

30

【表 5】

表 B. 1: 一般手順 B を用いて製造した化合物

製造番号	生成物	分析データ	
B. 1. 1		$^1\text{H NMR}$ (400MHz; DMSO) : δ 12. 39 (s, 1H) 、 9. 36 (t, 1H) 、 8. 105 (s, 1H) 、 8. 074 (s, 1H) 、 7. 275–7. 254 (d, $J=8. 4\text{Hz}$, 2H) 、 6. 890–6. 868 (d, $J=7. 2\text{Hz}$, 2H) 、 4. 435–4. 419 (d, $J=6. 4\text{Hz}$, 2H) 、 3. 721 (s, 3H) 、 2. 71 (s, 3H) 、 MSm/z : 301. 4 (M+H) ⁺	10
B. 1. 2		$^1\text{H NMR}$ (400MHzDMSO) : δ 12. 40 (s, 1H) 、 9. 53 (t, $J=6. 4\text{Hz}$, 1H) 、 8. 11 (s, 2H) 、 8. 07 (s, 1H) 、 7. 41–7. 34 (m, 2H) 、 4. 48 (d, $J=6. 4\text{Hz}$, 2H) 、 2. 72 (s, 3H) 、 MS: m/z 307 (M+H)	
B. 1. 3		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 12. 413 (s, 1H) 、 9. 556 (t, 1H) 、 8. 111–8. 078 (d, $J=13. 2\text{Hz}$, 2H) 、 7. 554–7. 538 (d, $J=6. 4\text{Hz}$, 1H) 、 7. 394–7. 366 (d, $J=11. 2\text{Hz}$, 2H) 、 4. 491–4. 475 (d, $J=6. 4\text{Hz}$, 2H) 、 2. 731 (s, 3H) 、 MS: m/z : 321. 1 (M-H)	20
B. 1. 4		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 12. 40 (s, 1H) 、 9. 57 (t, $J=6. 4\text{Hz}$, 1H) 、 8. 11 (s, 1H) 、 8. 07 (s, 1H) 、 7. 58 (d, $J=3. 2\text{Hz}$, 2H) 、 7. 34–7. 30 (m, 2H) 、 4. 49 (d, $J=6. 4\text{Hz}$, 2H) 、 2. 73 (s, 3H) 、 MS: m/z 339. 1 (M+H) ⁺	30
B. 1. 5		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 12. 40 (s, 1H) 、 9. 43 (t, $J=6. 4\text{Hz}$, 1H) 、 8. 10 (d, $J=11. 2\text{Hz}$, 1H) 、 7. 22 (m, 4H) 、 4. 47 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H) 、 2. 72 (s, 3H) 、 2. 27 (s, 3H) 、 MSm/z 283. 0 (M-H)。	
B. 1. 6		$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) : δ 9. 80 (bs, 1H) 8. 47 (s, 1H) 8. 19 (s, 1H) 7. 36–7. 26 (m, 1H) 7. 26–6. 98 (m, 3H) 4. 68 (s, 2H) 2. 77 (s, 3H) 、 MSm/z=289 (M+H) ⁺	40

B. 1. 7		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 12. 40 (s, 1H) , 9. 44 (t, J=6. 4Hz, 1H) , 8. 10 (s, 1H) , 8. 08 (s, 1H) , 7. 25–7. 21 (m, 1H) , 6. 91–6. 80 (m, 3H) , 4. 48 (d, J=6. 0Hz, 2H) , 3. 73 (s, 3H) , 2. 72 (s, 3H) , MSm/z=301. 2 (M+H) ⁺
B. 1. 8		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 12. 40 (s, 1H) , 9. 50 (t, J=6. 4Hz, 1H) 8. 10 (s, 1H) , 8. 07 (s, 1H) , 7. 38–7. 35 (m, 2H) , 7. 16–7. 12 (m, 2H) , 4. 48 (d, J=6. 0Hz, 2H) , 2. 72 (s, 3H) , MSm/z=289 (M+H) ⁺
B. 1. 9		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 12. 39 (s, 1H) , 9. 336–9. 320 (m, 1H) , 8. 104 (s, 1H) , 8. 075 (s, 1H) , 7. 205 (s, 1H) , 7. 068–7. 048 (d, J=8Hz, 1H) , 6. 698–6. 677 (d, J=8. 4Hz, 1H) , 4. 507–4. 463 (t, J=8. 8Hz, 2H) , 4. 411–4. 395 (d, J=6. 4Hz, 2H) , 3. 156–3. 112 (t, J=8. 8, 2H) , 2. 71 (s, 3H) , MSm/z=312. 2 (M+H) ⁺
B. 2. 0		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 12. 40 (s, 1H) , 9. 43 (t, J=6. 4Hz, 1H) , 8. 10 (d, J=11. 2Hz, 1H) , 7. 22 (m, 4H) , 4. 47 (d, J=6Hz, 2H) , 2. 72 (s, 3H) , 2. 27 (s, 3H) , MSm/z : 283. 0 (M-H)
B. 2. 1		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 9. 360 (t, 1H) , 8. 104–8. 070 (d, J=13. 6Hz, 2H) , 6. 834–6. 787 (d, J=18. 8Hz, 3H) , 4. 378–4. 362 (d, J=6. 4Hz, 2H) , 4. 200 (s, 4H) , 2. 715 (s, 3H) , MS: m/z : 329. 3 (M+H) ⁺ .
B. 2. 2		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 12. 4 (s, 1H) , 10. 64 (s, 1H) , 9. 43 (t, 1H) , 8. 11 (s, 1H) , 8. 07 (s, 1H) , 6. 88 (m, 3H) , 4. 51 (s, 2H) 4. 40 (d, J=6. 4Hz, 2H) , 2. 72 (s, 3H) , LC/MS (表 1、方法 d) R _t =2. 64 分

10

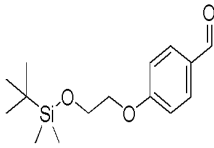
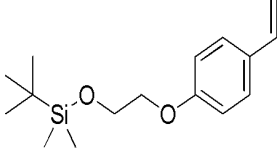
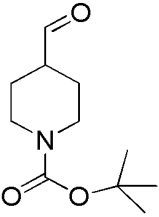
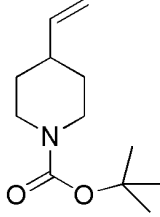
20

30

40

【表 6】

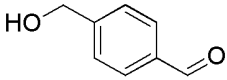
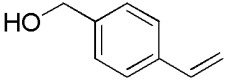
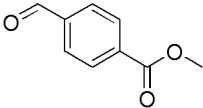
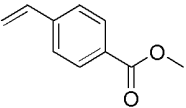
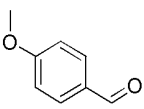
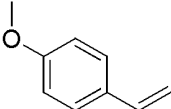
表 E.1: 一般手順 E を用いて合成したレフィン類

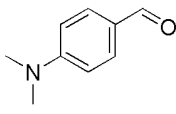
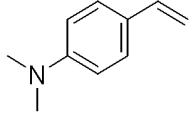
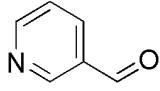
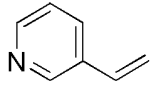
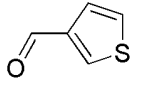
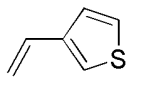
製造番号	カルボニル化合物	生成物	分析データ	参考文献/カルボニル化合物の入手先
E. 1. 1			¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 7.350–7.342 (d, J=3.2Hz, 2H)、6.882–6.875 (d, J=2.8Hz, 2H)、6.857–6.692 (m, 1H)、5.625–5.581 (d, J=17.6Hz, 1H)、5.132–5.104 (d, J=11.2Hz, 1H)、4.052–3.954 (m, 4H)、0.909 (s, 9H)、0.1 (s, 6H)、MSm/z: 279.3 (M+H) ⁺ 。	European Journal of Medicinal Chemistry, 44, 4235–4243, 2009.
E. 1. 2			¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 5.827–5.785 (m, 1H)、5.033–4.927 (m, 2H)、3.935–3.905 (m, 2H)、2.73–2.666 (m, 2H)、2.128–2.113 (m, 1H)、1.616–1.612 (m, 2H)、1.387 (s, 9H)、1.179–1.087 (m, 2H)。MSm/z: 212 (M+H) ⁺ 。	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 11, 91–94, 2001

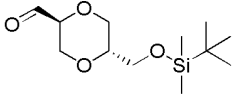
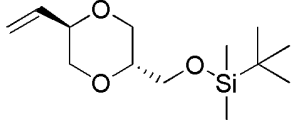
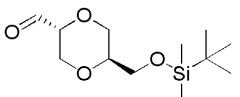
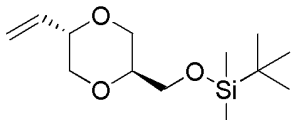
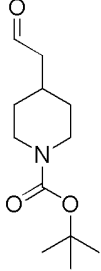
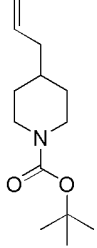
10

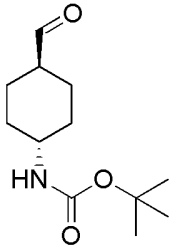
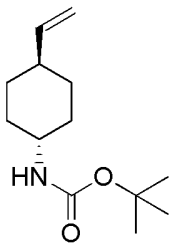
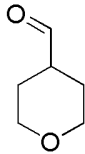
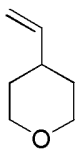
20

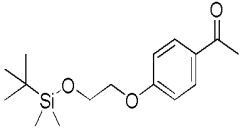
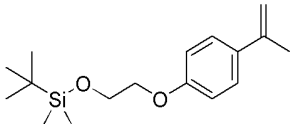
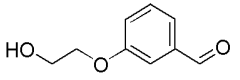
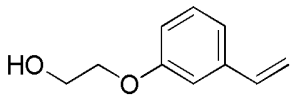
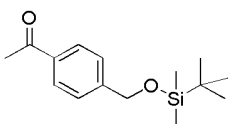
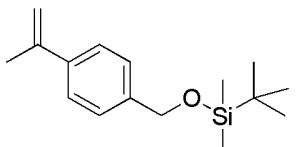
30

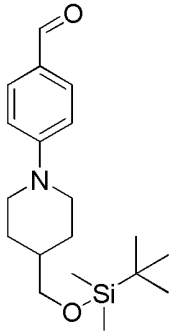
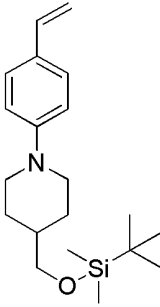
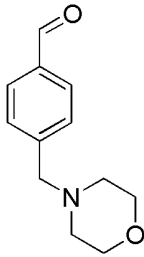
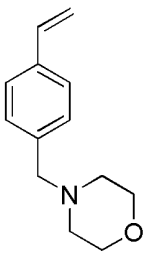
E. 1. 3			¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7. 435–7. 414 (d, J=8. 4Hz, 2H)、 7. 297–7. 277 (d, J=8. 0Hz, 2H)、 6. 751–6. 680 (m, 1H)、 5. 820–5. 776 (d, J=1. 6Hz, 1H)、 5. 232–5. 203 (d, J=11. 6Hz, 1H)、 5. 1872–5. 173 (brs, 1H)、4. 490–4. 476 (m, 2H)。	W02008154642	10
E. 1. 4			¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7. 945–7. 924 (d, J=8. 4Hz, 2H)、 7. 635–7. 613 (d, J=8. 8Hz, 2H)、 6. 860–6. 787 (m, 1H)、 6. 027–5. 982 (d, J=18Hz, 1H)、 5. 449–5. 421 (d, J=11. 2Hz, 1H)、 3. 850 (s, 3H)	Aldrich	20
E. 1. 5			¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) : δ 7. 356–7. 253 (m, 2H)、 6. 870–6. 696 (m, 2H)、 6. 670–6. 626 (m, 1H)、 5. 628–5. 584 (d, J=17. 6Hz, 1H)、 5. 134–5. 107 (d, J=10. 8Hz, 1H)、 3. 82 (s, 3H)。 MSm/z : 135. 2 (M+H) ⁺ 。	Aldrich	40

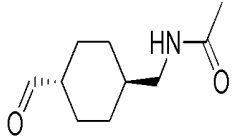
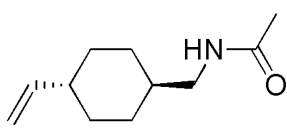
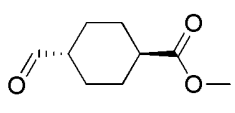
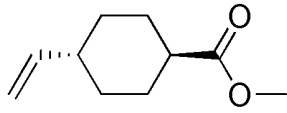
E. 1. 6			$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7. 308–7. 297 (d, $J=4. 4\text{Hz}$, 2H)、 6. 686–6. 673 (d, $J=5. 2\text{Hz}$, 2H)、 6. 638–6. 594 (m, 1H)、 5. 557–5. 511 (d, $J=18. 4\text{Hz}$, 1H)、 5. 027–4. 998 (d, $J=11. 6\text{Hz}$, 1H)、 2. 952 (s, 6H)。 MSm/z : 148. 1 (M+H) ⁺ 。	市販品 (Loba)	10
E. 1. 7			$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8. 623 (s, 1H)、8. 496–8. 483 (t, $J=3. 6\text{Hz}$, 1H)、 7. 740–7. 720 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H)、 7. 272–7. 242 (m, 1H)、 6. 745–6. 673 (m, 1H)、 5. 853–5. 809 (d, $J=17. 6\text{Hz}$, 1H)、 5. 398–5. 371 (d, $J=10. 8\text{Hz}$, 1H)。 MSm/z : 106. 1 (M+H) ⁺ 。	Aldrich	20
E. 1. 8			$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 7. 526–7. 360 (m, 3H)、 6. 760–6. 690 (m, 1H)、 5. 674–5. 627 (d, $J=18. 8\text{Hz}$, 1H)、 5. 194–5. 164 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H)。 	Aldrich	40

E. 1. 9			¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 5.76–5.68 (m, 1H), 5.36–5.32 (d, J=17.6Hz, 1H), 5.23–5.20 (d, J=10.8, 1H), 4.00–3.34 (m, 8H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	製造番号 11	10
E. 1. 10			¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 5.76–5.68 (m, 1H), 5.36–5.32 (d, J=17.6Hz, 1H), 5.23–5.20 (d, J=10.8, 1H), (4.00–3.34 (m, 8H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。	製造番号 11	20
E. 1. 11			¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 5.82–5.74 (m, 1H), 5.029–4.98 (m, 2H), 3.92–3.89 (d, J=12.4Hz, 2H), 2.669–2.50 (m, 2H), 1.979–1.94 (m, 2H), 1.61–1.58 (m, 2H), 1.48–1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.012–0.83 (m, 2H)	Journal of Medicinal Chemistry, 48 (6), 2100–2107, 2005.	30

E. 1. 12			$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 6. 702–6. 684 (d, $J=7. 2\text{Hz}$, 1H)、 5. 791–5. 764 (m, 1H)、 4. 988–4. 948 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H)、 4. 896–4. 871 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H)、 3. 149–3. 131 (m, 1H)、 1. 789–1. 672 (m, 5H)、 1. 369 (s, 9H)、 1. 181–1. 065 (m, 4H)。 MSm/z : 224 (M–H) 。	EP1961744A1	10
E. 1. 13			$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 5. 835–5. 750 (m, 1H)、 4. 983–4. 958 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H)、 4. 954–4. 927 (d, $J=10. 8\text{Hz}$, 1H)、 3. 858–3. 823 (dd, $J=2. 4\text{Hz}$, 2H)、 3. 348–3. 285 (m, 2H)、 2. 196–2. 184 (m, 1H)、 1. 326–1. 283 (m, 4H) 。	W02006074003	20
					30

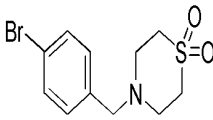
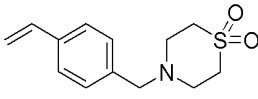
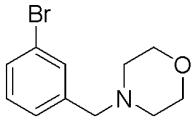
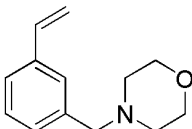
E. 1. 14			$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7. 25–6. 80 (m, 4H), 5. 35 (s, 1H), 5. 07 (s, 1H), 4. 052–4. 040 (d, $J=4. 8\text{Hz}$, 2H), 3. 986–3. 973 (d, $J=5. 2\text{Hz}$, 2H), 2. 13 (s, 3H), 0. 913 (s, 9H), 0. 104 (s, 6H), MSm/z : 293. 3 (M+H) ⁺ .	Journal of Medicinal Chemistry 526394–6401, 2009	10
E. 1. 15			$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7. 258 (s, 1H), 7. 035–6. 813 (m, 3H), 6. 718–6. 647 (m, 1H), 5. 761–5. 717 (d, $J=17. 6\text{Hz}$, 1H), 5. 269–5. 242 (d, $J=10. 8\text{Hz}$, 1H), 4. 103–4. 091 (d, $J=4. 8\text{Hz}$, 4H), MSm/z : 165. 4 (M+H) ⁺ .	Chemistry A European Journal, 12223–12233, 2009	20
E. 1. 16			$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 7. 484–7. 464 (d, $J=8. 0\text{Hz}$, 2H,), 7. 290–7. 270 (d, $J=8. 0\text{Hz}$, 2H,), 5. 41 (s, 1H), 5. 075 (s, 1H), 4. 70 (s, 2H), 2. 098 (s, 3H), 0. 904 (s, 9H), 0. 078 (s, 6H), MSm/z : 263. 2 (M+H) ⁺ .	Tetrahedron Letters, 46, 1971–1973, 2005.	30
					40

E. 1. 18			¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7. 294–7. 272 (d, J=8. 8Hz, 2H)、 6. 891–6. 896 (d, J=8. 8Hz, 2H)、 6. 630–6. 559 (m, 1H)、 5. 598–5. 555 (d, J=17. 2Hz, 1H)、 5. 030–5. 001 (d, J=11. 6Hz, 1H)、 3. 749–3. 717 (d, J=12. 8Hz, 2H)、 3. 465–3. 450 (d, J=6. 0Hz, 2H)、 2. 680–2. 645 (m, 2H)、 1. 730–1. 700 (d, J=12. 0Hz, 2H)、 2. 590–2. 497 (m, 1H)、 1. 286–1. 217 (m, 2H)、 0. 870 (s, 9H)、 0. 035 (s, 6H)。 MS _{m/z} : 332. 3 (M+H) ⁺ 。	Tetrahedron, 57, 4781–85, 2001	10
E. 1. 19			¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7. 431–7. 411 (d, J=8. 0Hz, 2H)、 7. 286–7. 265 (d, J=8. 4Hz, 2H)、 6. 751–6. 680 (m, 1H)、 5. 822–5. 778 (d, J=17. 6Hz, 1H)、 5. 243–5. 216 (d, J=10. 8Hz, 1H)、 3. 574–3. 439 (m, 6H)、 2. 333–2. 270 (m, 4H)。 MS _{m/z} : 204 (M+H) ⁺ 。	Journal of Organic Chemistry, 70, 5571–5578, 2005	30
					40

E. 1. 20			¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 6. 786 (s, 1H)、5. 789–5. 713 (m, 1H)、5. 729–5. 713 (d, J=6. 4Hz, 1H)、5. 009–5. 005 (d, J=1. 6Hz, 1)、2. 758–2. 743 (d, J=6Hz, 2H)、1. 86–1. 85 (m, 1H)、1. 705–1. 680 (d, J=10Hz, 2H)、1. 439–1. 431 (m, 1H)、1. 36 (s, 9H)、1. 317–1. 289 (d, J=11. 2Hz, 2H)、1. 27–1. 23 (m, 2H)、1. 02–0. 963 (m, 2H)、MSm/z=240. 1 (M+H)	W02007002126	10
E. 1. 21			¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ : 5. 80 (m, 1H)、5. 00 (m, 2H)、3. 58 (s, 3H)、2. 28 (m, 1H)、1. 95 (m, 2H)、1. 76 (m, 2H)、1. 59 (m, 1H)、1. 38 (m, 2H)、1. 15 (m, 2H)。IR: (エステル C=O 伸縮) (1734) cm ⁻¹	EP1772454A1	30

【表 7】

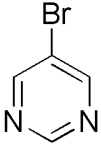
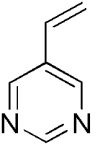
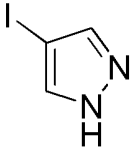
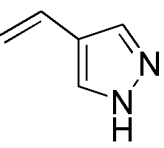
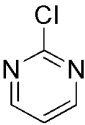
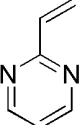
表 F. 1: 一般手順 F によって製造したオピジン類

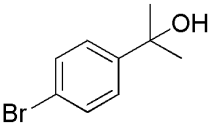
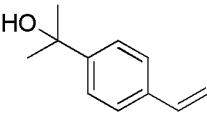
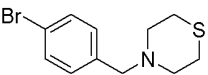
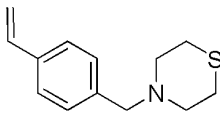
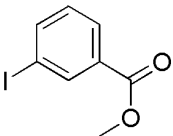
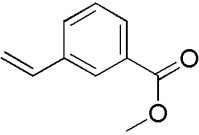
製造番号	ハロ化合物	生成物(オピジン)	参考文献/ハロ化合物の入手先	分析データ	方法
F. 1. 1			WO2009151598	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 7. 542–7. 521 (m, 2H)、 7. 449–7. 429 (m, 2H)、 6. 759–6. 715 (m, 1H)、 5. 834–5. 790 (d, J=17. 6Hz, 1H)、 5. 255–5. 227 (d, J=11. 2Hz, 1H)、 3. 643 (s, 2H)、 3. 099–3. 086 (m, 4H)、 2. 869–2. 844 (m, 4H) MSm/z: 252 (M+H) ⁺ 。	I
F. 1. 2			Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 12, 2989–2992, 2002.	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 7. 375–7. 207 (m, 4H)、 6. 767–6. 696 (m, 1H)、 5. 840–5. 794 (d, J=18. 5Hz, 1H、)、 5. 266–5. 239 (d, J=10. 8Hz, 1H)、 3. 578–3. 555 (m, 4H)、 3. 451 (s, 2H)、 2. 498–2. 333 (m, 4H)。 MSm/z: 204. 1 (M+H) ⁺ 。	I

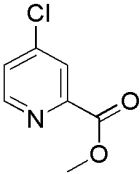
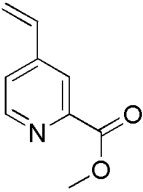
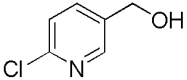
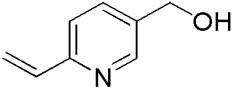
10

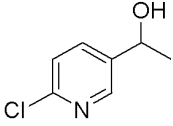
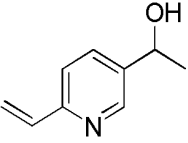
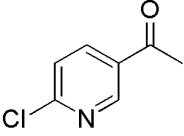
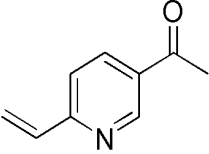
20

30

F. 1. 3			Aldrich	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 9. 103 (s, 1H) , 8. 766 (s, 2H) , 6. 698–6. 627 (m, 1H) , 5. 956–5. 911 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H) , 5. 533–5. 505 (d, $J=11. 2\text{Hz}$, 1H) , MSm/z : 107. 2 (M+H) ⁺ 。	I	10
F. 1. 4			Aldrich	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7. 643 (s, 2H) , 6. 620–6. 549 (m, 1H) , 5. 530–5. 486 (d, $J=17. 6\text{Hz}$, 1H) , 5. 126–5. 099 (d, $J=10. 8\text{Hz}$, 1H) , MSm/z : 95. 1 (M+H) ⁺ 。	I	20
F. 1. 5			Aldrich	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 8. 772–8. 760 (d, $J=4. 8\text{Hz}$) , 2H) , 7. 361–7. 337 (m, 1H) , 6. 828–6. 759 (m, 1H) , 6. 542–6. 499 (d, $J=17. 2\text{Hz}$, 1H) , 5. 736–5. 710 (d, $J=10. 4\text{Hz}$, 1H) 。	I	30

F. 1. 6			Journal of Medicinal Chemistry, 38, 3368-3383, 1995	¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7. 441-7. 376 (m, 4H)、6. 741-6. 669 (m, 1H)、5. 800-5. 755 (d, J=18Hz, 1H)、5. 216-5. 190 (d, J=10. 4Hz, 1H)、5. 00 (s, 1H)、1. 40 (s, 6H)。	I	10
F1. 7			WO2009151598	¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7. 425-7. 405 (d, J=8. 0Hz2H,)、7. 69-7. 249 (d, J=8. 0Hz2H,)、6. 749-6. 678 (m, 1H)、5. 818-5. 772 (d, J=18. 4Hz, 1H)、5. 241-5. 213 (d, J=11. 2Hz, 1H)、3. 473 (s, 2H)、2. 599 (s, 8H)、MSm/z : 219. 9 (M+H) ⁺ 。	I	20
F1. 8			Aldrich	¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 8. 011 (s, 1H)、7. 878-7. 776 (m, 2H)、7. 551-7. 511 (m, 1H)、6. 870-6. 799 (m, 1H)、5. 950-5. 906 (d, J=17. 6Hz, 1H)、5. 373-5. 346 (d, J=10. 8Hz, 1H)、3. 86 (s, 3H)。	I	30
						40

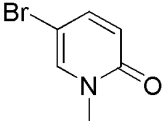
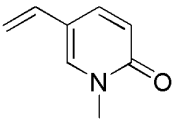
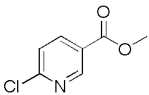
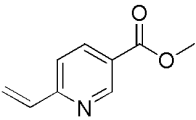
F. 1. 9			Apollo Scientific	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8. 696–8. 683 (d, J=5. 2Hz, 1H)、 8. 147 (s, 1H)、 7. 445–7. 436 (d, J=3. 6Hz, 1H)、 6. 767–6. 696 (m, 1H)、 6. 100–6. 056 (d, J=17. 6Hz, 1H)、 5. 601–5. 575 (d, J=10. 4Hz, 1H)、 4. 024 (s, 3H)、 MSm/z: 164. 3 (M+H) ⁺ .	I	10
E. 1. 10			Org Lett. , 7 (14), 2965–2967, 2005	¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 8. 479 (s, 1H)、7. 704–7. 688 (d, J=6. 4Hz 1H)、 7. 471–7. 456 (d, J=6. 0Hz 1H)、 6. 827–6. 806 (m, 1H)、 6. 212–6. 177 (d, J=14Hz, 1H)、 5. 439–5. 417 (d, J=8. 8Hz, 1H)、 5. 300 (m, 1H)、 4. 524 (d, J=4. 4Hz, 2H)、 MSm/z: 136 (M+H) ⁺ .	II	20
						30

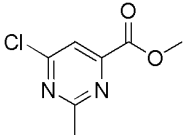
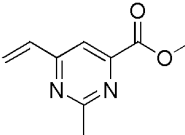
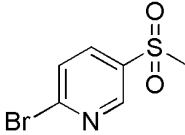
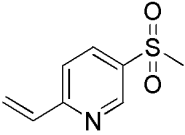
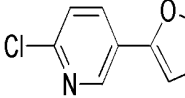
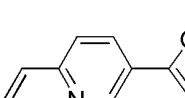
F. 1. 11			<p>6-クロロニコチンア ルデヒド*</p> <p>Org Lett. , 7(14)、 2965-2967、 2005 を、一 般手順 K を 用いて還元 した。</p>	<p>¹H NMR (400MHz、 CDCl₃): δ 8. 55 (s、 1H)、7. 912-7. 810 (m、 2H)、6. 858-6. 787 (m、 1H)、6. 205-6. 159 (d、 J=18. 4Hz、1H)、 5. 491-5. 464 (d、 J=10. 8Hz、1H)、 4. 969-4. 954 (m、1H)、 4. 396 (brs、1H)、 1. 537-1. 520 (d、 J=6. 8Hz、3H)、 MSm/z: 150 (M+H)⁺。</p>	II
F. 1. 12			<p>US、 2007/00271 84A1</p>	<p>¹H NMR (400MHz、 CDCl₃): δ 9. 12 (s、 1H)、8. 214-8. 188 (d、 J=8. 4Hz、1H)、 7. 447-7. 426 (d、 J=8. 4Hz、1H)、 6. 912-6. 841 (m、1H)、 6. 385-6. 341 (d、 J=17. 6Hz、1H)、 5. 658-5. 631 (d、 J=10. 8Hz、1H)、 2. 635 (s、3H)、 MSm/z: 148. 1 (M+H)⁺。</p>	II

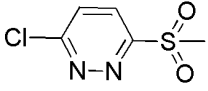
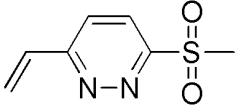
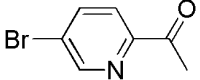
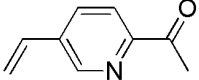
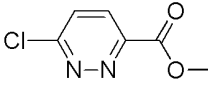
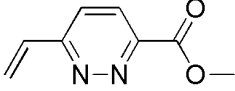
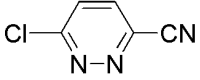
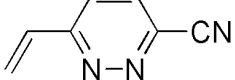
10

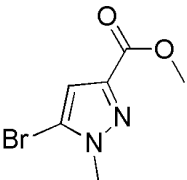
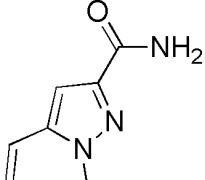
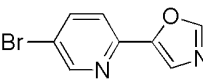
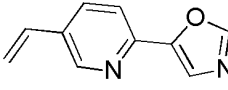
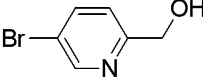
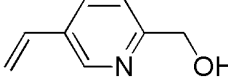
20

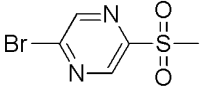
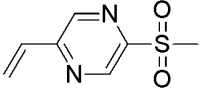
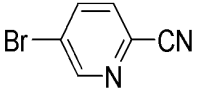
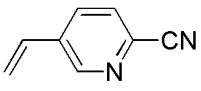
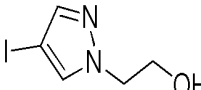
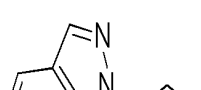
30

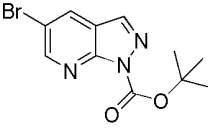
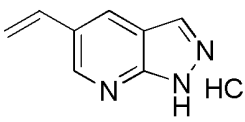
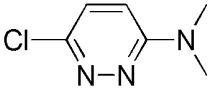
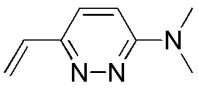
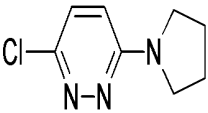
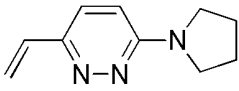
F. 1. 13			WO20091344 00	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 7. 591–7. 585 (d, J=6. 8Hz, 1H)、7. 237–7. 231 (s, 1H)、6. 601–6. 577 (d, J=9. 6Hz, 1H)、6. 441–6. 370 (m, 1H)、5. 481–5. 437 (d, J=17. 6Hz, 1H)、5. 144–5. 117 (d, J=10. 8Hz, 1H)、3. 548 (s, 3H)、MSm/z: 136 (M+H) ⁺ 。	II	10
F. 1. 14			Aldrich	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 9. 168 (s, 1H)、8. 261–8. 256 (d, J=2. 0Hz, 1H)、7. 416–7. 396 (d, J=8. 0Hz, 1H)、6. 903–6. 834 (m, 1H)、6. 367–6. 325 (d, J=16. 8Hz, 1H)、5. 640–5. 613 (d, J=10. 8Hz, 1H)、3. 951 (s, 3H)、MSm/z: 164. 1 (M+H) ⁺ 。	II	20
						30

F. 1. 15			WO20090164 98	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7. 82 (s, 1H)、6. 837–6. 767 (m, 1H)、6. 562–6. 518 (d, $J=17. 6\text{Hz}$, 1H)、5. 799–5. 772 (d, $J=10. 8\text{Hz}$, 1H)、4. 031 (s, 3H)、2. 834 (s, 3H)、 MSm/z : 179 (M+H) ⁺	I	10
F. 1. 16			Bioorganic Medicinal Chemistry, 13, 1805–1809, 2005.	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9. 089 (s, 1H)、8. 184–8. 157 (d, $J=5. 6\text{Hz}$, 1H)、7. 512–7. 491 (d, $J=8. 4\text{Hz}$, 1H)、6. 925–6. 858 (m, 1H)、6. 449–6. 405 (d, $J=16. 4\text{Hz}$, 1H)、5. 728–5. 701 (d, $J=10. 8\text{Hz}$, 1H)、3. 110 (s, 3H)。 MSm/z : 184. 0 (M+H) ⁺ 。	II	20
F. 1. 17			製造番号 21	$^1\text{H NMR}$: (400MHz, CDCl_3) δ : 8. 8 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H)、7. 97 (s, 1H)、7. 91 (dd, $J=8. 4\text{Hz}$, 1H)、7. 46 (m, 2H)、6. 8 (m, 1H)、6. 28 (d, $J=17. 2\text{Hz}$, 1H)、5. 56 (d, $J=10. 8\text{Hz}$, 1H)、 m/z : 173MS (M+H) ⁺	II	30
						40

F. 1. 18			US20110021 531	¹ H NMR: (400MHz, CDCl ₃) δ : 8. 1 (d, J=8. 8Hz, 1H) , 7. 8 (d, J=8. 8Hz, 1H) , 7. 15 (m, 1H) , 6. 5 (d, J=17. 6Hz, 1H) , 5. 91 (d, J=11. 2Hz, 1H) , 3. 4 (s, 3H) , MSm/z : 185. 1 (M+H) ⁺	II	10
F. 1. 19			Tetrahedro n, 2008, 64, 3794-3801	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) : δ 8. 7 (d, J=2Hz, 1H) , 7. 9 (m, 2H) , 2. 69 (s, 3H) , MSm/z : 148. 1 (M+H) ⁺	II	20
F. 1. 20			W02007/143 823	¹ H NMR: (400MHz, DMSO) : δ 8. 21-8. 189 (d, J=8. 8Hz, 1H) , 8. 143-8. 121 (d, J=8. 8Hz, 1H) , 7. 127-7. 155 (m, 1H) , 6. 508-6. 552 (m, 1H) , 5. 850-5. 877 (m, 1H) , 3. 96 (s, 3H) , MSm/z : 165. 1 (M+H) ⁺	II	30
F. 1. 21			J. Med. Chem. 2007, 50, 3086-3100	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) : δ 7. 784-7. 76 7 (d, J=6. 8Hz, 1H) , 7. 701-7. 679 (d, J=8. 8Hz, 1H) , 7. 133-7. 016 (m, 1H) , 6. 514-6. 469 (d, J=18Hz, 1H) , 5. 924-5. 897 (d, J=10. 8Hz, 1H) , MSm/z : 132 (M+H) ⁺	II	40

F. 1. 22			W02010/045 188	¹ H NMR (400MHz、 CDCl ₃): δ : 6. 92 (s、 1H)、6. 59 (t、1H)、 5. 78 (d、J=16、 Hz1H)、5. 46 (d、 J=11. 6Hz、1H)。 4. 39 (q、2H)、3. 94 (s、 3H)、1. 39 (t、3H)、 MSm/z : 181 (m+H) ⁺ 。	L (方法 -2) & II	10
F. 1. 23			製造番号 AD. 2	¹ H NMR: (400MHz、 DMSO) δ : 8. 719 (d、 J=2Hz1H)、8. 5 (s、1H)、 8. 08 (dd、J=8Hz、1H)、 7. 806 (s、1H)、7. 7 (d、 J=7. 6Hz、1H)、6. 8 (m、 1H)、6. 07 (d、 J=17. 6Hz、1H)、 5. 48 (d、J=10. 8Hz、 1H)、 MSm/z=173. 1 (M+H) ⁺	II	20
F. 1. 24			Bioorganic Medicinal Chemistry Letters、 2010、 20 (19)、 5781-5786.	¹ H NMR: (400MHz、 DMSO) δ 8. 5 (d、 J=1. 6Hz、1H)、7. 9 (dd、 J=8Hz、1H)、7. 4 (d、 J=8. 4Hz、1H)、6. 79 (m、 1H)、5. 95 (d、 J=17. 6Hz、1H)、5. 4 (m、 1H)、5. 36 (d、 J=11. 2Hz、1H)、4. 5 (d、 J=5. 6Hz、2H)、 MSm/z : 136. 1 (M+H) ⁺	II	30

F. 1. 25			PCT2009099 080	¹ H NMR: (400MHz, CDCl ₃) δ : 9. 2 (s, 1H) 、 8. 6 (s, 1H) 、 6. 95–6. 93 (m, 1H) 、 6. 593–6. 551 (d, J=16. 8Hz, 1H) 、 5. 868–5. 841 (d, J=10. 8Hz, 1H) 、 3. 2 (s, 3H) 、 MSm/z=185 (M+H) ⁺ 。	II	10
F. 1. 26			BMCL2006, 1 6, 1277–128 1	¹ H NMR: (400MHz, CDCl ₃) : δ 8. 7 (s, 1H) 、 7. 84 (dd, J=8Hz 1H) 、 7. 67 (d, J=8. 4Hz, 1H) 、 6. 78 (m, 1H) 、 6. 00 (d, J=17. 6Hz, 1H) 、 5. 61 (d, J=10. 4Hz, 1H) , MSm/z=131. 1 (M+H) ⁺ 。	II	20
F. 1. 27			WO 2008088881	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 7. 78 (s, 1H) 、 7. 58 (s, 1H) 、 6. 55–6. 48 (m, 1H) 、 5. 47–5. 42 (d, J=19. 2Hz, 1H) 、 5. 00–4. 97 (d, J=12. 8Hz, 1H) 、 4. 87 (t, J=5. 2Hz, 1H) 、 4. 09 (t, J=5. 6Hz, 2H) 、 3. 72–3. 70 (q, 2H) 、 MSm/z : 139. 1 (M+H) ⁺ 。	II	30

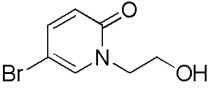
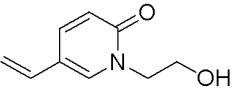
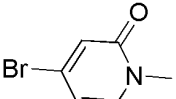
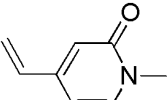
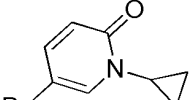
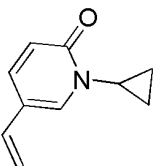
F. 1. 28			製造番号 23&一般手 順 G	$^1\text{H NMR}$: (400MHz、 DMSO) δ : 13. 66 (s、 1H) 8. 698–8. 693 (d、 J=2Hz、 1H) 8. 316–8. 311 (d、 J=2Hz、 1H) 8. 144–8. 140 (d、 J=1. 6Hz、1H) 6. 8 (m、 1H) 5. 976–5. 932 (d、 J=17. 6Hz、 1H) 5. 330–5. 300 (d、 J=12Hz、1H)、 MSm/z: 146. 2 (M+H) ⁺ 。	I
F. 1. 29			Journal of Heterocycl ic Chemistry, 2000, 37, 1591–1596.	$^1\text{H NMR}$: (400MHz、 DMSO) δ : 7. 664–7. 640 (d、J=9. 6、1H)、 7. 079–7. 055 (d、 J=9. 6、1H)、 6. 879–6. 807 (m、1H)、 5. 996–5. 951 (d、J=18、 1H)、5. 393–5. 365 (d、 J=11. 2、1H)、3. 083 (s、 1H)、 MSm/z: : 150 (M+H) ⁺ 。	II
F. 1. 30			US4, 104, 38 5	$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 DMSO) : δ 7. 65 (d、 J=9. 6Hz、1H)、6. 8 (m、 2H)、5. 97 (d、J=1. 2Hz、 1H)、5. 36 (d、 J=11. 6Hz、1H)、 3. 48 (t、J=6. 4Hz、4H)、 1. 98 (m、4H)。 MSm/z: 176. 1 (M+H) ⁺ 。	II

10

20

30

40

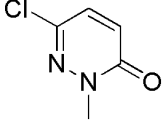
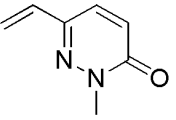
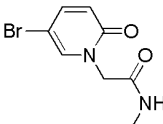
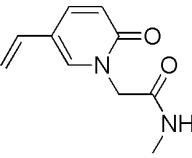
F. 1. 31			W020091344 00	LC/MS (表 1 方法 d 参 照) $R_t=0.20$ 、 $m/z: 166.2 (M+H)^+$ 。	II
F. 1. 32			Combi blocks	1H NMR (400MHz、 DMSO) δ 7.233–7.216 (d、 $J=2.8$ Hz、1H)、 6.577–6.479 (m、2H)、 6.302–6.280 (dd、 $J=7$ Hz、6、1H)、 5.85–5.806 (d、 $J=17.6$ Hz、1H)、 5.481–5.454 (d、 $J=10.8$ Hz、1H)、 3.52 (s、3H)、 LC/MS: (表 1、方法 -e) $R_t: 2.336$ 分	II
F. 1. 33			W020091344 00	1H NMR (400MHz、 $CDCl_3$) δ : 7.560–7.53 0 (dd、 $J=9.6$ Hz、 1H)、7.224–7.218 (d、 $J=4.4$ Hz、1H)、 6.606–6.552 (dd、 $J=12.4$ Hz、1H)、 6.440 (m、1H)、 5.465–5.421 (d、 $J=17.6$ Hz、1H)、 5.135–5.107 (d、 $J=11.2$ Hz、1H)、 3.346 (m、1H) 1.16 (m、 2H)、0.897 (m、 2H) ; LC/MS (表 1、方法 d) R_t : 2.42 分	II

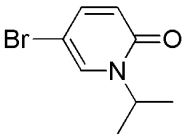
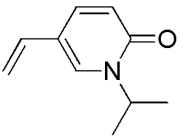
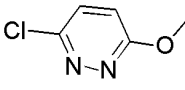
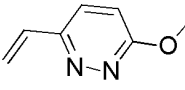
10

20

30

40

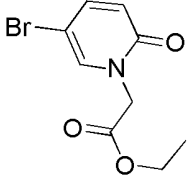
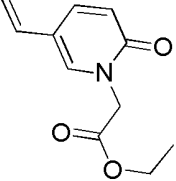
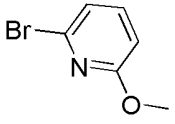
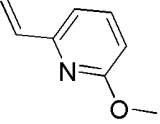
F. 1. 34			WO20110156 29	¹ H NMR: (400MHz, CDCl ₃) δ : 7. 489-7. 46 5 (d, J=9. 6, 1H)、 6. 936-6. 911 (d, J=10Hz, 1H)、 6. 72-6. 52 (m, 1H)、 5. 808-5. 763 (d, J=18Hz, 1H)、 5. 521-5. 493 (d, J=11. 2Hz, 1H)、 3. 78 (s, 3H)、 MSm/z=137. 1 (M+H) ⁺	II	10
F. 1. 35			製造番号 35	¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 8. 087 (bs, 1H)、7. 774-7. 768 (d, J=2. 4Hz、 1H)、7. 751-7. 745 (d, J=2. 4Hz, 1H)、 6. 502-6. 390 (m, 2H)、 5. 575-5. 531 (d, J=17. 6Hz, 1H)、 5. 097-5. 070 (d, J=10. 8Hz, 1H)、 4. 47 (s, 2H)、2. 61 (s, 3H)、 MSm/z=192. 8 (M+H) ⁺ 。	II	20
						30

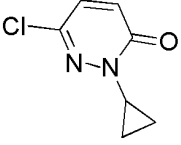
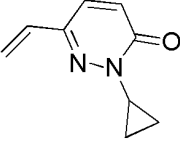
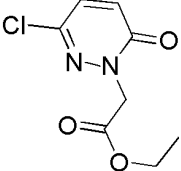
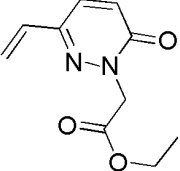
F. 1. 36			W020091344 00	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 7. 551-7. 544 (d, J=2. 8Hz, 1H)、 7. 234-7. 228 (d, J=2. 4Hz, 1H)、 6. 596-6. 573 (d, J=9. 2Hz, 1H)、 6. 457-6. 13 (m, 1H)、 5. 476-5. 432 (d, J=17. 6Hz, 1H)、 5. 28-5. 23 (m, 1H)、 5. 141-5. 113 (d, J=11. 2Hz, 1H)、 1. 371-1. 354 (m, 6H)、 LC/MS (表 1 方法 e)R _t : 2. 53 分	II
F. 1. 37			W020060045 89	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 7. 553-7. 530 (d, J=9. 2Hz, 1H)、 7. 028-6. 941 (m, 2H)、 6. 063-6. 019 (d, J=17. 6Hz, 1H)、 5. 577-5. 549 (d, J=11. 2Hz, 1H)、 4. 142 (s, 3H); MSm/z: 137. 1 (M+H) ⁺ .	II

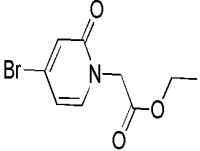
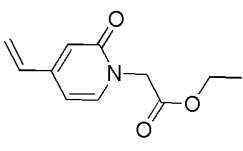
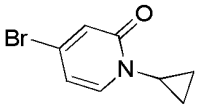
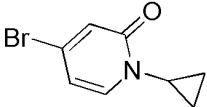
10

20

30

F. 1. 38			WO20091344 00	¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7. 818–7. 789 (dd, J=2. 4Hz、9. 3Hz、1H)、7. 747–7. 741 (m、1H)、6. 495–6. 424 (m、2H)、5. 600–5. 556 (d、J=17. 6Hz、1H)、5. 125–5. 097 (d、J=11. 2Hz、1H)、4. 668 (s、2H)、4. 169–4. 116 (m、2H)、1. 222–1. 174 (m、3H) ; MS _{m/z} : 208. 2 (M+H) ⁺ 。	I	10
F. 1. 39			WO20100100 17	¹ H NMR (400MHz, DMSO) : δ 7. 687–7. 648 (dd, J=7. 3Hz、8. 3Hz、1H)、7. 014–6. 996 (d、J=7. 3Hz、1H)、6. 773–6. 695 (m、2H)、6. 266–6. 219 (dd、J=1. 9Hz、17. 1Hz、1H) 5. 440–5. 408 (dd、J=1. 9Hz、10. 7Hz、1H)、3. 875 (s、3H)。 LC/MS(表 1 方法 e) R _t : 3. 107 分	I	20
						30

F. 1. 40			WO20091343 87	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 7. 442–7. 41 7 (d, J=10Hz, 1H)、 6. 922–6. 899 (m, 1H)、 6. 627–6. 555 (m, 1H)、 5. 781–5. 737 (d, J=17. 6Hz, 1H)、 5. 494–5. 466 (d, J=11. 2Hz, 1H)、 4. 179–4. 120 (m, 1H)、 1. 171–1. 121 (m, 2H)、 1. 035–0. 991 (m, 2H)。 MSm/z: 163. 0 (M+H) ⁺ 。	II	10
F. 1. 41			製造番号 36	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 7. 529–7. 50 4 (d, J=10Hz, 1H)、 6. 969–6. 944 (d, J=10Hz, 1H)、 6. 645–6. 573 (m, 1H)、 5. 823–5. 777 (d, J=18. 4Hz, 1H)、 5. 549–5. 521 (d, J=11. 2Hz, 1H)、 4. 865 (s, 1H)、 4. 272–4. 219 (m, 2H)、 1. 308–1. 259 (m, 3H)。 MSm/z: 209. 0 (M+H) ⁺ 。	II	20
						30

F. 1. 42			$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) : δ 8. 044–8. 033 (d, J=4. 4Hz, 1H)、 7. 544–7. 527 (d, J=6. 8Hz, 1H)、 6. 621–6. 550 (m, 1H)、 6. 467–6. 443 (dd, J=9. 6Hz, 1H)、 6. 337–6. 332 (d, J=2Hz, 1H)、 6. 021–5. 977 (d, J=17. 6Hz, 1H)、 5. 522–5. 494 (d, J=11. 2Hz, 1H)、 4. 463 (s, 2H)、 2. 510–2. 505d, J=2Hz, 3H)。 MSm/z : 193. 2 (M+H) ⁺ 。	I
F. 1. 43			$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7. 4722–7. 454 (d, J=7. 2Hz, 1H)、 6. 603–6. 531 (m, 1H)、 6. 402–6. 379 (m, 1H)、 6. 324 (s, 1H)、 5. 995–5. 951 (d, J=17. 6Hz, 1H)、 5. 501–5. 474 (d, J=10. 8Hz, 1H)、 3. 305–3. 287 (m, 1H)、 1. 070–0. 990 (m, 4H) ; MSm/z : 162. 2 (M+H) ⁺ 。	I

10

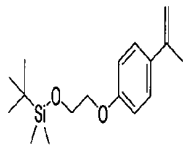
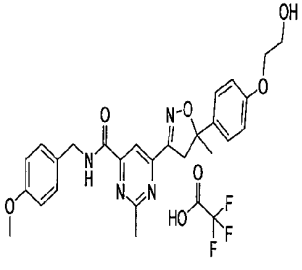
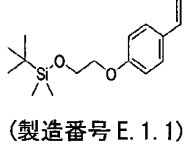
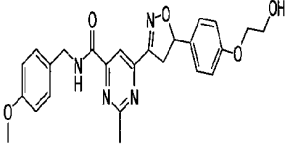
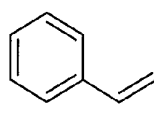
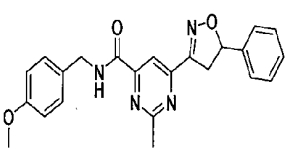
20

30

40

【表 8】

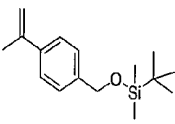
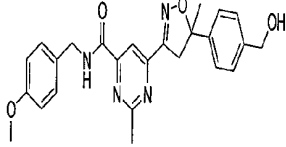
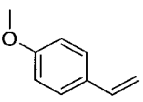
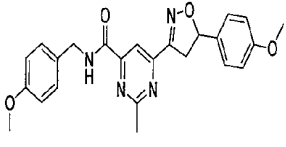
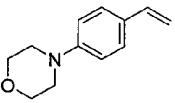
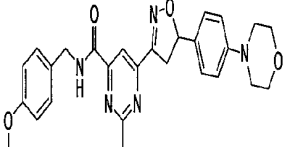
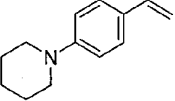
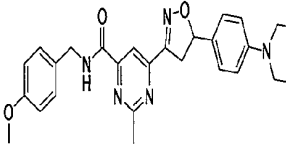
表 G.1: 一般手順 G によって製造したイソキサゾリン類の例

実施例 番号	オレフィン	生成物(イソキサゾリン)		一般手順	LC/ MS [*] R _t 時間 (分単位) (方法)	m/zESMS (M+H) ⁺
		IUPAC 名	構造			
G. 1. 1	 <p>(製造番号 E. 1. 14)</p>	6-(5-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メチルピペリジン)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩		G-1&B (段階番号 1)	1. 78 (b)	477. 5
G. 1. 2	 <p>(製造番号 E. 1. 1)</p>	6-(5-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メチルピペリジン)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1&B (段階番号 1)	1. 45 (b)	463. 3
G. 1. 3	 <p>Aldrich</p>	N-(4-メチルピペリジン)-2-メチル-6-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	1. 93 (b)	403. 4

10

20

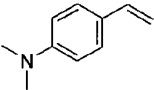
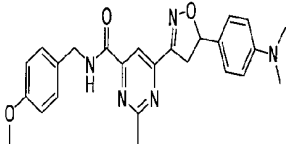
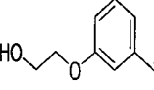
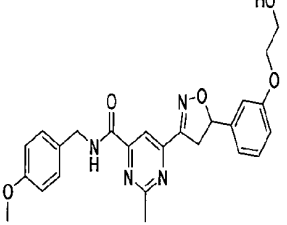
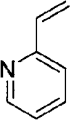
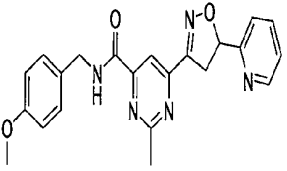
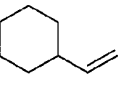
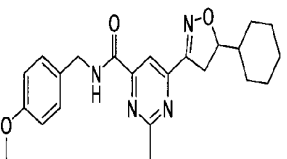
30

G. 1. 4	 <p>(製造番号 E. 1. 16)</p>	6-(5-(4-(ヒト ^o ロキシメチル)フェニル)-5-メチル-4,5-ジ ^o ヒト ^o ロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1&B(段階番号 1)	1. 73 (b)	447. 4
G1. 5	 <p>(製造番号 E. 1. 5)</p>	N-(4-メトキシベンジル)-6-(5-(4-メトキシフェニル)-4,5-ジ ^o ヒト ^o ロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	1. 90 (b)	433. 3
G. 1. 6		N-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(4-モルホリノフェニル)-4,5-ジ ^o ヒト ^o ロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	2. 21 (a)	488. 4
G. 1. 7		N-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(4-(ピ ^o ヘ ^o リジン-1-イル)フェニル)-4,5-ジ ^o ヒト ^o ロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	1. 65 (b)	486. 3

10

20

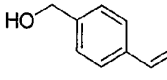
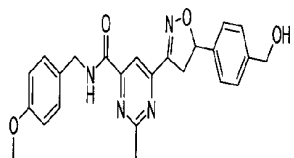
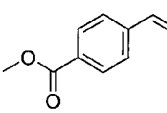
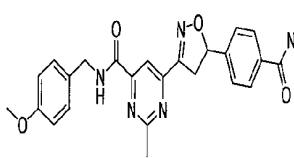
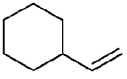
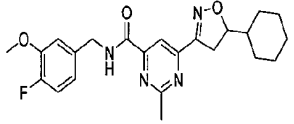
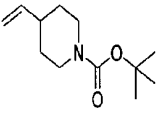
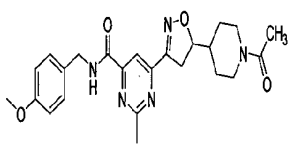
30

G. 1. 8	 <p>(製造番号 E. 1. 6)</p>	6-(5-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	1. 87 (b)	446. 3
G. 1. 9	 <p>(製造番号 E. 1. 15)</p>	6-(5-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	1. 71 (b)	463. 3
G. 1. 10	 <p>Aldrich</p>	N-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	1. 67 (b)	404. 3
G. 1. 11	 <p>Aldrich</p>	6-(5-(シクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2	1. 69 (b)	409. 4

10

20

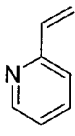
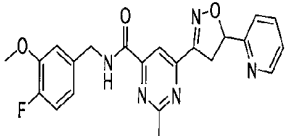
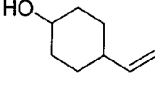
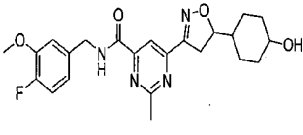
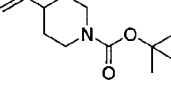
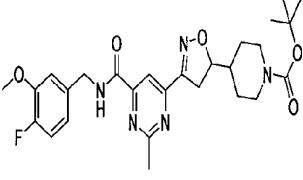
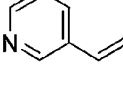
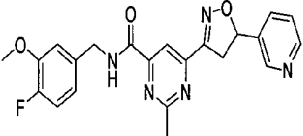
30

G. 1. 12	 <p>(製造番号 E. 1. 3)</p>	6-(5-(4-(ヒト`ロキシ メチル)フェニル)-4, 5- ジ`ヒト`ロイソキサゾ`- 3-イル)-N-(4-メトキ シベン`ジ`ル)-2-メチル ピ`リミジン-4-カルボ`キ サミト`		G-1	1. 67 (b)	433. 2
G. 1. 13	 <p>(製造番号 E. 1. 4)</p>	6-(5-(4-カルボ`モイル フェニル)-4, 5-ジ`ヒト` ロイソキサゾ`-ル-3-イ ル)-N-(4-メトキシベン ジ`ル)-2-メチルピ`リミ ジン-4-カルボ`キサミト`		G-1&R	1. 55 (b)	446. 4
G. 1. 14	 <p>Aldrich</p>	6-(5-シクロヘキシル -4, 5-ジ`ヒト`ロイソキサ ゾ`-ル-3-イ ル)-N-(4-フルオロ-3- メトキシベン`ジ`ル)-2-メ チルピ`リミジン-4-カル ボ`キサミト`		G-2	2. 09 (b)	427. 2
G. 1. 15	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	6-(5-(1-アセチル` ペ`リジン-4-イ ル)-4, 5-ジ`ヒト`ロイ ソキサゾ`-ル-3-イ ル)-N-(4-メトキシベン ジ`ル)-2-メチルピ`リミ ジン-4-カルボ`キサミト`		G-2, K&L	1. 57 (b)	452. 2

10

20

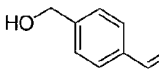
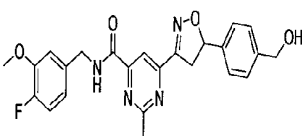
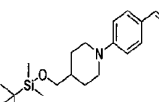
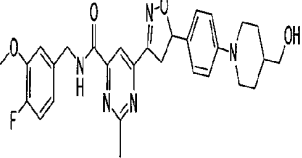
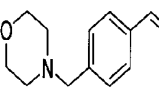
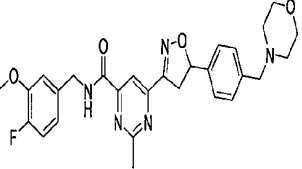

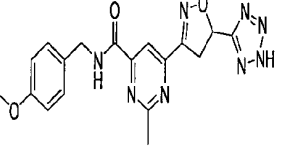
30

G. 1. 16	 Aldrich	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	3. 14 (b)	422. 2
G. 1. 17	 (EP897928A1)	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(5-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	2. 42 (c)	443. 3
G. 1. 18	 (製造番号 E. 1. 2)	4-(3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキサン酸 tert-ブチル		G-2		528. 2
G. 1. 19	 (製造番号 E. 1. 7)	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	1. 72 (c)	422. 2

10

20

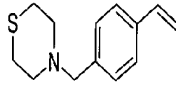
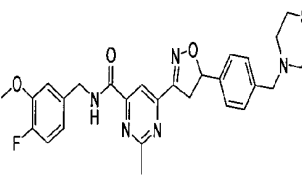

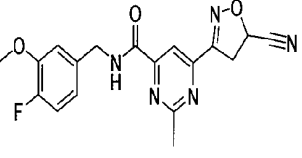
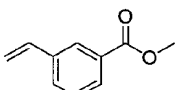
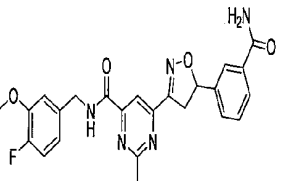
30

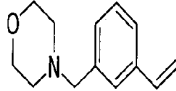
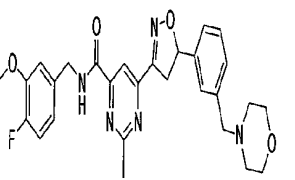
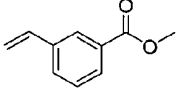
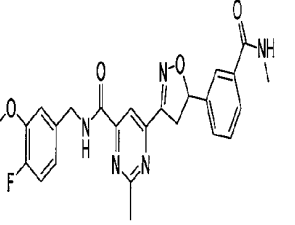
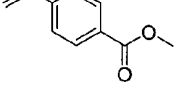
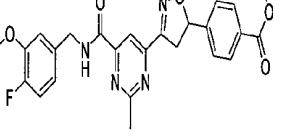
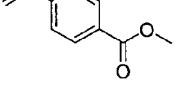
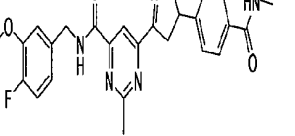
G. 1. 20	 <p>(製造番号 E. 1. 3)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(5-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1	0.79 (c)	451.2
G. 1. 21	 <p>(製造番号 E. 1. 18)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(5-(4-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1&B(段階番号 1)	1.60 (c)	534.3
G. 1. 22	 <p>(製造番号 E. 1. 19)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1	1.44 (c)	520.3
G. 1. 23	 <p>(Spectrochem)</p>	<p>6-(5-シアノ-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1&T	1.42 (c)	395.2

10

20

30

G. 1. 24	 <p>(製造番号 F. 1. 7)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチ シハ[°]ンジ^ル)-2-メチ ル-6-(5-(4-(チオモルホ リノメチル)フェニ ル)-4,5-ジ[°]ヒト[°]ロイソ オキサゾ[°]-ル-3-イル)ピ リミジ[°]ン-4-カルホ[°]キサミ ト[°]</p>		G-1	4. 54 (c)	536. 2
G. 1. 25	 <p>(Spectrochem)</p>	<p>6-(5-シアノ-4,5-ジ[°] ヒト[°]ロイソオキサゾ[°]-ル -3-イル)-N-(4-フルオ ロ-3-メチシハ[°]ンジ^ル)-2-メチルピ[°]リミジ[°]ン -4-カルホ[°]キサミト[°]</p>		G-1		
G. 1. 26	 <p>(製造番号 F. 1. 8)</p>	<p>6-(5-(3-カルハ[°]モイル フェニル)-4,5-ジ[°]ヒト[°] ロイソオキサゾ[°]-ル-3-イ ル)-N-(4-フルオロ-3- メチシハ[°]ンジ^ル)-2-メ チルピ[°]リミジ[°]ン-4-カル ホ[°]キサミト[°]</p>		G-1&R	4. 50 (c)	464. 3

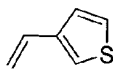
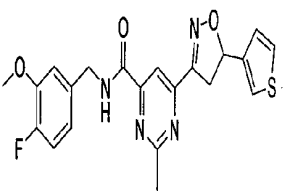
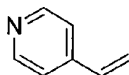
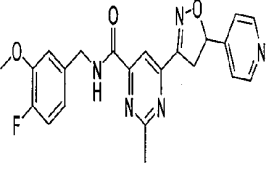
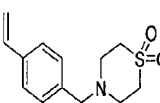
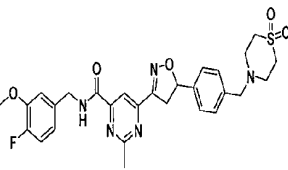
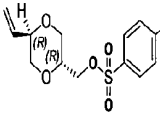
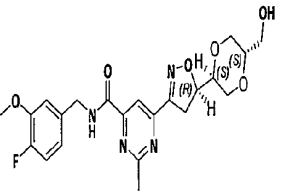
G. 1. 27  (製造番号 F. 1. 2)	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(3-(モルホリノメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	4. 20 (c)	520. 2
G. 1. 28  (製造番号 F. 1. 8)	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(3-(メチルカルバモイル)フェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1&R	4. 62 (c)	478. 3
G. 1. 29  (製造番号 E. 1. 4)	4-(3-(6-(4-フルオロ-3-メトキシベンジルカルバモイル)-2-メチルピリミジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)安息香酸メチル		G-1		
G. 1. 30  (製造番号 E. 1. 4)	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(4-(メチルカルバモイル)フェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1&R	4. 57 (c)	478. 3

10

20

30

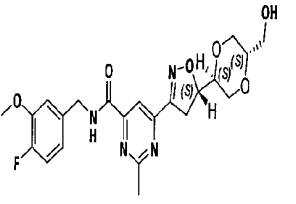
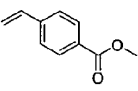
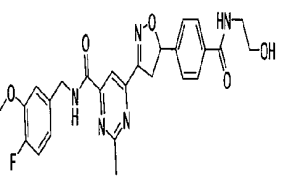
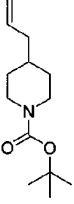
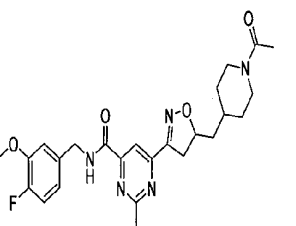
40

G. 1. 31	 <p>(製造番号 E. 1. 8)</p>	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(チオフェン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	2. 02 (c)	427. 2
G. 1. 32	 <p>Aldrich</p>	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(ピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	1. 30 (c)	422. 2
G. 1. 33	 <p>(製造番号 F. 1. 1)</p>	6-[5-[4-(1,1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]-2-メチルピリミジン-4-カルボキシル		G-1	0. 70 (c)	568. 3
G. 1. 34	 <p>(製造番号 11)</p>	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-((R)-5-((2S,5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2&H	2. 68 (e)	461. 2

10

20

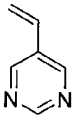
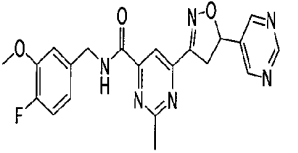
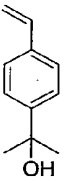
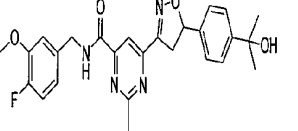
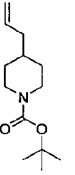
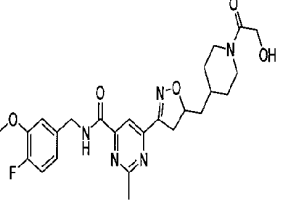
30

G. 1. 35		<p>N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-((S)-5-((2S,5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2&H	0.37 (d)	461.2
G. 1. 36	 <p>(製造番号 E. 1. 4)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(5-(4-(2-ヒドロキシエチルカルボモイル)フェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1、R[2-(tert-ブチルジメチルシリルホキシ)エタミンを使用]、&B(段階番号 1)	0.53 (c)	508.3
G. 1. 37	 <p>(製造番号 E. 1. 11)</p>	<p>6-(5-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1、K&L	0.93 (c)	484.1

10

20

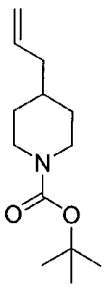
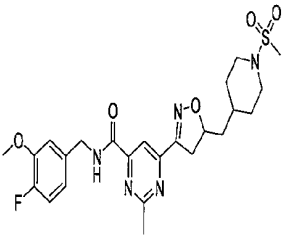
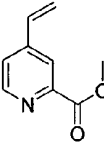
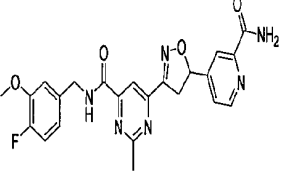
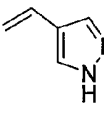
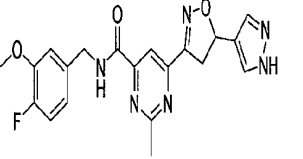
30

G. 1. 38	 <p>(製造番号 F. 1. 3)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(ヒリミジン-5-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ヒリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1	0.51 (c)	423.2
G. 1. 39	 <p>(製造番号 F. 1. 6)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(5-(4-(2-ヒドロキシプロパ-2-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1	1.48 (c)	479.2
G. 1. 40	 <p>(製造番号 D. 1. 11)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(5-((1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1、 K&N	0.69 (c)	500.2

10

20

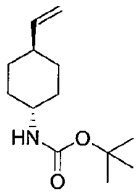
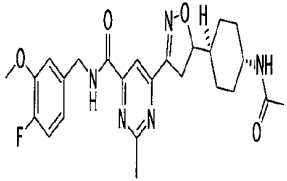
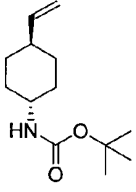
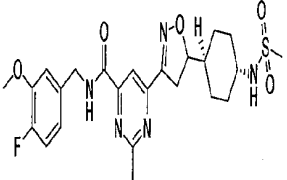
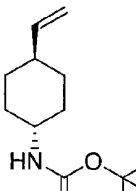
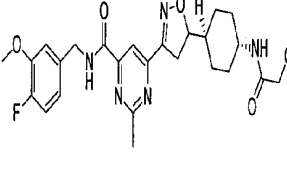
30

G. 1. 41	 <p>(製造番号 E. 1. 11)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチ シベンゾール)-2-メチ ル-6-(5-((1-(メチル ピペリジン)-4-イル)メチル)-4, 5- ジヒドロイソキサゾール -3-イル)ピリミジン -4-カルボキサミド</p>		G-1、 K&M	1. 14 (c)	520. 3
G. 1. 42	 <p>(製造番号 F. 1. 9)</p>	<p>6-(5-(2-カルバモイル ピリジン)-4-イ ル)-4, 5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イ ル)-N-(4-フルオロ-3- メチシベンゾール)-2-メ チルピリミジン-4-カル ボキサミド</p>		G-1&R	0. 46 (c)	465. 3
G1. 43	 <p>(製造番号 F. 1. 4)</p>	<p>6-(5-(1H-イミダゾ ール)-4-イル)-4, 5-ジ ヒドロイソキサゾール-3- イル)-N-(4-フルオロ -3-メチシベンゾ ール)-2-メチルピリミジ ン-4-カルボキサミド</p>		G-1	0. 78 (c)	411. 2

10

20

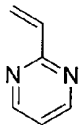
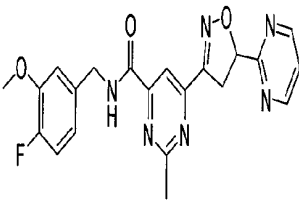
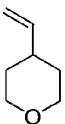
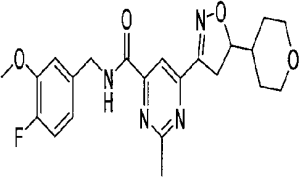
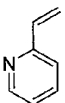
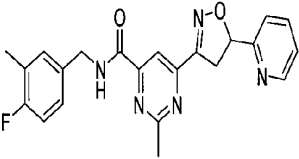
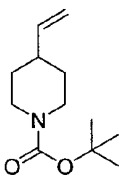
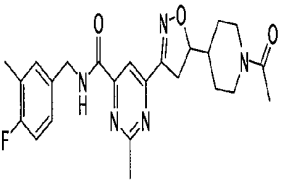
30

<p>G. 1. 44</p>  <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	<p>6-(5-((1r, 4r)-4-アセトアミドシクロヘキシル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		<p>G-2, K&L</p>	<p>2. 09 (c)</p>	<p>484. 3</p>
<p>G. 1. 45</p>  <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-((1r, 4r)-4-(メチルスルホアミド)シクロヘキシル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド</p>		<p>G-2, K&M</p>	<p>1. 72 (c)</p>	<p>520. 3</p>
<p>G. 1. 46</p>  <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(5-((1r, 4r)-4-(2-ヒドロキシアセトアミド)シクロヘキシル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		<p>G-2, K&N</p>	<p>1. 04 (c)</p>	<p>500. 2</p>

10

20

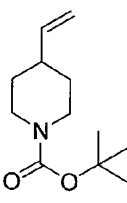
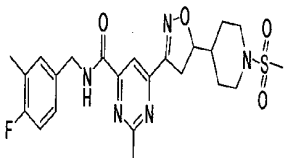
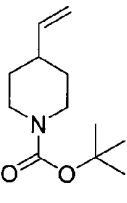
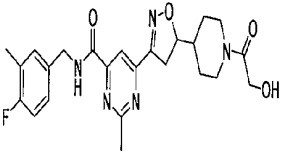
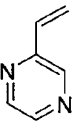
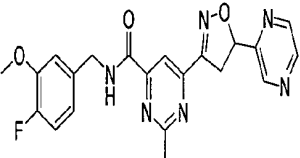
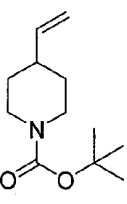
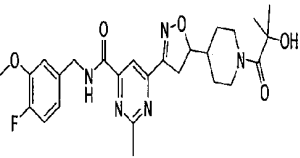
30

G. 1. 47	 <p>(製造番号 F. 1. 5)</p>	N-(4-フルオロ-3-メチル ベンジル)-2-メチル -6-(5-(ピリミジン -2-イル)-4,5-ジヒ ドロイソキサゾール-3- イル)ピリミジン-4-カル ボキサミド		G-1	1. 62 (c)	423. 2
G. 1. 48	 <p>(製造番号 E. 1. 13)</p>	N-(4-フルオロ-3-メチル ベンジル)-2-メチル -6-(5-(テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イ ル)-4,5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イル)ピ リミジン-4-カルボキサ ミド		G-1	1. 95 (c)	429. 3
G. 1. 49	 <p>Aldrich</p>	N-(4-フルオロ-3-メチル ベンジル)-2-メチル -6-(5-(ピリジン -2-イル)-4,5-ジヒ ドロイソキサゾール-3- イル)ピリミジン-4-カル ボキサミド		G-1	1. 91 (c)	406
G. 1. 50	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	6-(5-(1-アセチルピ ペリジン-4-イ ル)-4,5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イ ル)-N-(4-フルオロ-3- メチルベンジル)-2-メ チルピリミジン-4-カル ボキサミド		G-2, K&L	1. 74 (c)	454. 3

10

20

30

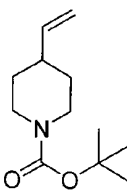
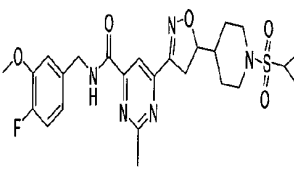
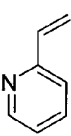
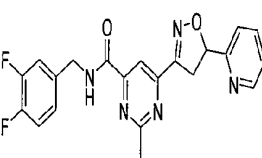
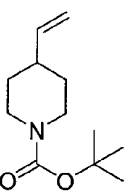
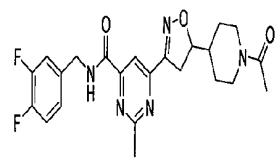
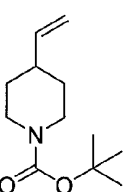
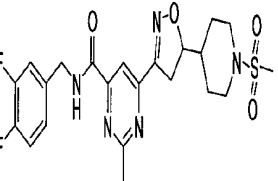
G. 1. 51	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-(2-メチルブテン-1-イル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、K&M	2. 02 (c)	490. 2
G. 1. 52	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-6-(5-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、K&N	1. 68 (c)	470. 4
G. 1. 53	 <p>Aldrich</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1	1. 66 (c)	423. 1
G. 1. 54	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-6-(5-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、K&N	1. 67 (c)	514. 1

10

20

30

40

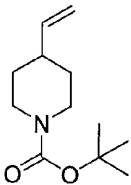
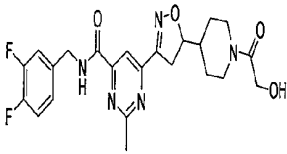
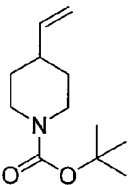
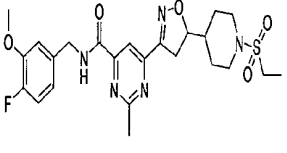
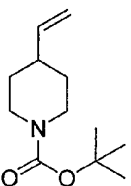
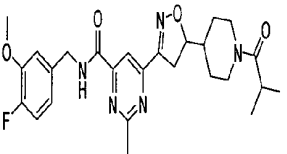
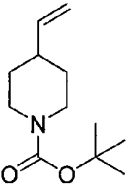
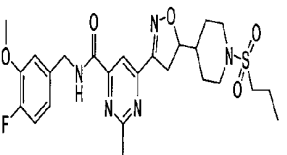
G. 1. 55	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	6-(5-(1-(シクロプロピル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メチルペンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2, K&M	2. 18 (c)	532. 4
G. 1. 56	 <p>Aldrich</p>	N-(3,4-ジフルオロペンジル)-2-メチル-6-(5-(ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	1. 81 (c)	410. 4
G. 1. 57	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	6-(5-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(3,4-ジフルオロペンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2, K&L	1. 80 (c)	458. 3
G. 1. 58	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	N-(3,4-ジフルオロペンジル)-2-メチル-6-(5-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-2, K&M	1. 97 (c)	494. 4

10

20

30

40

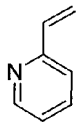
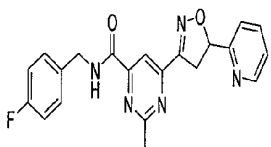
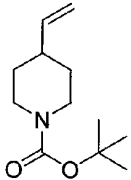
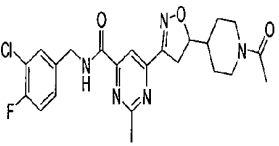
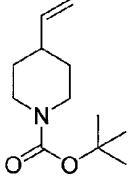
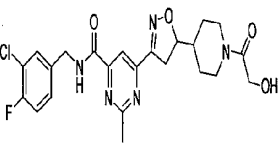
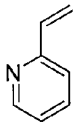
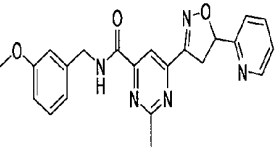
<p>G. 1. 59</p>  <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(3, 4-ジフルオロベン ジ ル)-6-(5-(1-(2-ヒ ドロキシアセチル)ピペ リジン-4-イル)-4, 5- ジヒドロイソキサゾール -3-イル)-2-メチルピ リミジン-4-カルボキ シド</p>		<p>G-2, K&N</p>	<p>1. 73 (c)</p>	<p>474. 3</p>
<p>G. 1. 60</p>  <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>6-(5-(1-(エチルスル ホニル)ピペリジン-4-イ ル)-4, 5-ジヒドロイソ キサゾール-3-イ ル)-N-(4-フルオロ-3- メチルピペリジン)-2-メ チルピリミジン-4-カル ボキシド</p>		<p>G-2, K&M</p>	<p>1. 98 (c)</p>	<p>520. 4</p>
<p>G. 1. 61</p>  <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メキ シペン ジ ル)-6-(5-(1-イソ プロピルピペリジン-4-イ ル)-4, 5-ジヒドロイソ キサゾール-3-イ ル)-2-メチルピリミジ ン -4-カルボキシド</p>		<p>G-2, K&L</p>	<p>1. 90 (c)</p>	<p>498. 3</p>
<p>G. 1. 62</p>  <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メキ シペン ジ ル)-2-メチ ル -6-(5-(1-(プロ ピルスルホニル)ピペリジ ン -4-イル)-4, 5-ジヒ ド ロイソキサゾール-3- イ ル)ピリミジン-4-カル ボ キ シ ド</p>		<p>G-2, K&M</p>	<p>2. 04 (c)</p>	<p>534. 3</p>

10

20

30

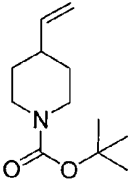
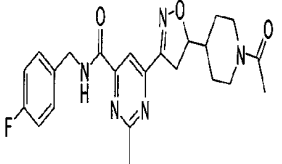
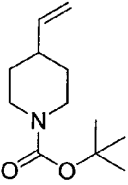
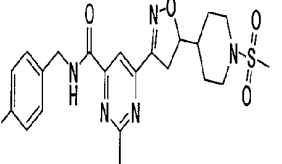
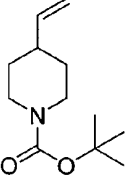
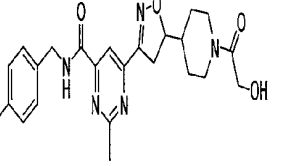
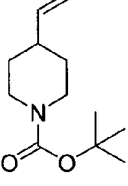
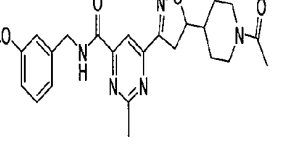
40

G. 1. 63	 <p>Aldrich</p>	<p>N-(4-フルオロベンジル)-2-メチル -6-(5-(ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1	1. 91 (c)	392. 2
G. 1. 64	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>6-(5-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、 K&L	1. 87 (c)	474. 3
G. 1. 65	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-6-(5-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、 K&N	4. 91 (c)	490. 3
G. 1. 66	 <p>Aldrich</p>	<p>N-(3-メトキシベンジル)-2-メチル -6-(5-(ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1	1. 82 (c)	404. 2

10

20

30

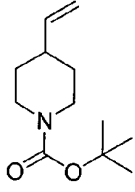
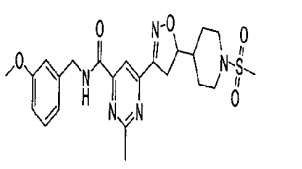
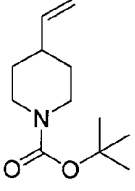
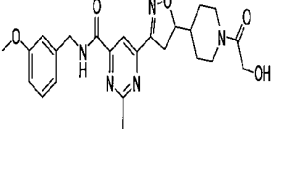
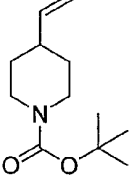
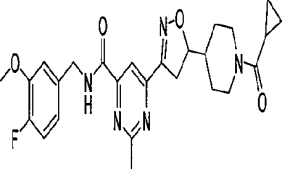
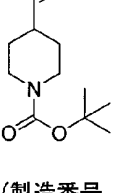
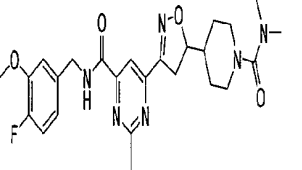
G. 1. 67	 (製造番号 E. 1. 2)	6-(5-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、 K&L	0. 81 (d)	440. 2
G. 1. 68	 (製造番号 E. 1. 2)	N-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、 K&M	1. 38 (d)	476. 2
G. 1. 69	 (製造番号 E. 1. 2)	N-(4-フルオロベンジル)-6-(5-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、 K&N	1. 62 (c)	456. 3
G. 1. 70	 (製造番号 E. 1. 2)	6-(5-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、 K&L	1. 74 (c)	452. 4

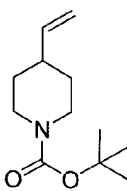
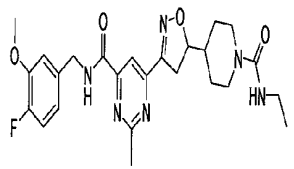
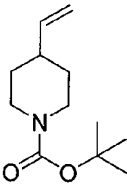
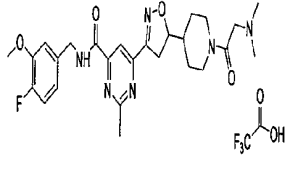
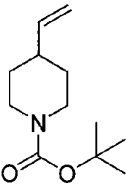
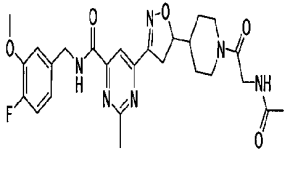
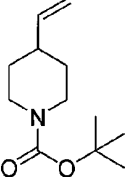
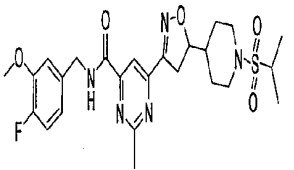
10

20

30

40

G. 1. 71	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(3-メトキシベンジル)-2-メチル -6-(5-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、 K&M	1. 87 (c)	488. 4	10
G. 1. 72	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>6-(5-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(3-メトキシベンジル)-2-メチルピペリジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、 K&N	0. 78 (d)	468. 1	20
G. 1. 73	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>6-(5-(1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピペリジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、 K&L	1. 93 (c)	496. 3	30
G. 1. 74	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>6-(5-(1-(dメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピペリジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、 K&U	1. 83 (c)	499. 3	40

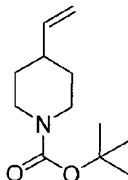
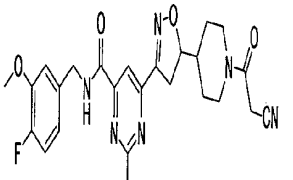
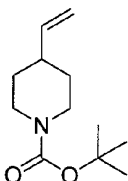
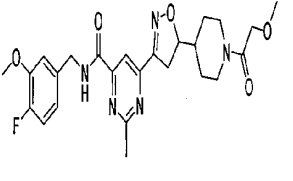
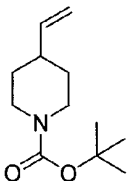
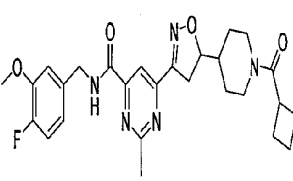
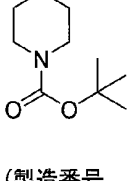
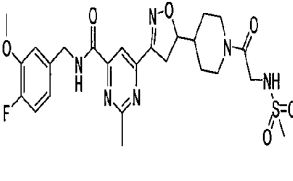
<p>G. 1. 75</p>  <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>6-(5-(1-(エチルカル バモイル)ピペリジン -4-イル)-4, 5-ジヒ ドロイソキサゾール-3- イル)-N-(4-フルオ ロ-3-メトキシベンジ ル)-2-メチルピリミジン -4-カルボキサミド</p>		<p>G-2, K&V</p>	<p>1. 83 (c)</p>	<p>499. 2</p>
<p>G. 1. 76</p>  <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>6-(5-(1-(2-(ジメ チルアミノ)アセチル)ピ ペリジン-4-イル)-4, 5- ジヒドロイソキサゾール -3-イル)-N-(4-フルオ ロ-3-メトキシベンジ ル)-2-メチルピリミジン -4-カルボキサミド・トリ フルオロ酢酸塩</p>		<p>G-2, K&W</p>	<p>3. 05 (e)</p>	<p>513. 4</p>
<p>G1. 77</p>  <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>6-(5-(1-(2-アセト アミド)アセチル)ピペ リジン-4-イル)-4, 5-ジ ヒドロイソキサゾール-3- イル)-N-(4-フルオ ロ-3-メトキシベンジ ル)-2-メチルピリミジン -4-カルボキサミド</p>		<p>G-2, K&W</p>	<p>2. 71 (e)</p>	<p>527. 4</p>
<p>G. 1. 78</p>  <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メト キシベンジ ル)-6-(5-(1-(イソ プロピルチオホルニル)ピ ペリジン-4-イ ル)-4, 5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イ ル)-2-メチルピリミジン -4-カルボキサミド</p>		<p>G-2, K&M</p>	<p>1. 60 (d)</p>	<p>534. 4</p>

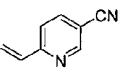
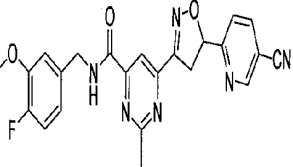
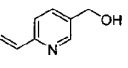
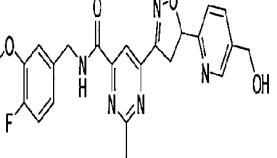
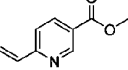
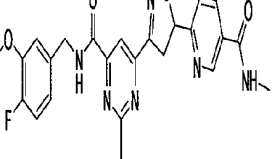
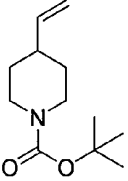
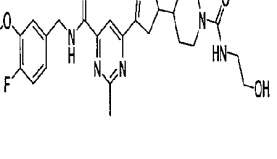
10

20

30

40

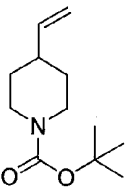
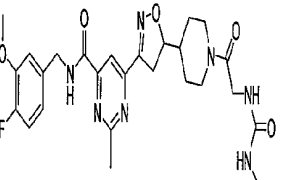
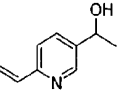
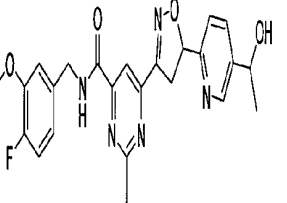
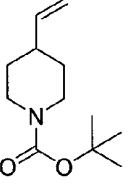
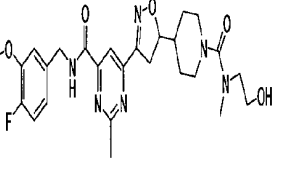
G. 1. 79	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	6-(5-(1-(2-シアセチル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、 K&X	1. 38 (c)	495. 3	10
G. 1. 80	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-(5-(1-(2-メトキシセチル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、 K&L	0. 77 (d)	500. 4	20
G. 1. 81	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	6-(5-(1-(シクロブタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、 K&L	1. 51 (d)	510. 3	30
G. 1. 82	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-(2-(メチルスルホニアミド)アセチル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、 K、Y(N-Bocカリシ活性エステルを使用)、 K&M	0. 67 (d)	563. 3	40

<p>G. 1. 83</p>  <p>W02009005646</p>	<p>6-(5-(5-シアノピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メチルピペリジン-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		<p>G-1</p>	<p>1. 26 (d)</p>	<p>447. 2</p>
<p>G. 1. 84</p>  <p>(製造番号 F. 1. 10)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチルピペリジン-2-メチル)-6-(5-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		<p>G-1</p>	<p>0. 34 (d)</p>	<p>452. 2</p>
<p>G. 1. 85</p>  <p>(製造番号 F. 1. 14)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチルピペリジン-2-メチル)-6-(5-(5-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド</p>		<p>G-1&R.</p>	<p>0. 44 (d)</p>	<p>479. 3</p>
<p>G. 1. 86</p>  <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチルピペリジン-2-メチル)-6-(5-(1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		<p>G-2&Z</p>	<p>0. 36 (d)</p>	<p>515. 1</p>

10

20

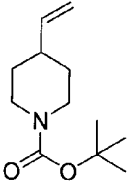
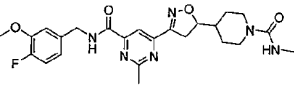
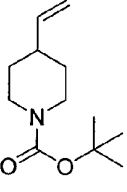
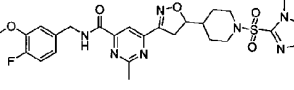
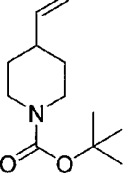
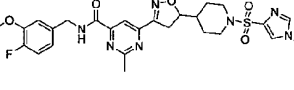
30

G. 1. 87	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メキシペンジ-ル)-2-メチル-6-(5-(1-(2-(3-メチルウレイト)アセチル)ビヘリジ-ン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾ-ル-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、 [ハ-フルオロフェニル2-(terセブトキシカルホニルアミノ)アセト]活性エステルを使用]、 K&AC	0. 35 (d)	542. 2
G. 1. 88	 <p>(製造番号 F. 1. 11)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メキシペンジ-ル)-6-(5-(5-(1-ヒドロキエチル)ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾ-ル-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-1	0. 44 (d)	466. 0
G. 1. 89	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メキシペンジ-ル)-6-(5-(1-(2-ヒドロキエチル)メチルカルバモイル)ビヘリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾ-ル-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2&Z	0. 49 (d)	529. 0

10

20

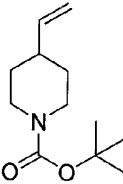
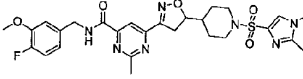
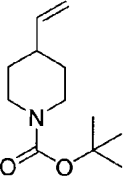
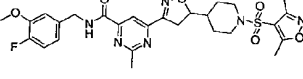
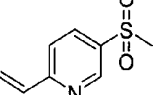
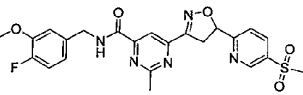
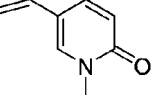
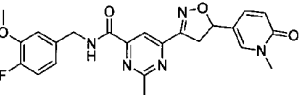
30

G. 1. 90	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチ シベンジ ル)-6-(5-(1-(イソ プロピルカルバモイル) ピペリジン-4-イ ル)-4,5-ジヒドロイ オキサゾール-3-イ ル)-2-メチルピ リミジン -4-カルボキサミド</p>		G-2&Z	1. 38 (d)	513. 2
G. 1. 91	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチ シベンジ ル)-2-メチル -6-(5-(1-(1-メチル -1H-イミダゾール-2- イルスルホニル)ピペリジ ン-4-イル)-4,5-ジヒ ドロイオキサゾール-3- イル)ピ リミジン-4-カル ボキサミド</p>		G-2, K& M	1. 01 (d)	572. 3
G. 1. 92	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチ シベンジ ル)-2-メチル -6-(5-(1-(1-メチル -1H-イミダゾール-4- イルスルホニル)ピペリジ ン-4-イル)-4,5-ジヒ ドロイオキサゾール-3- イル)ピ リミジン-4-カル ボキサミド</p>		G-2、 K&M	1. 22 (d)	572. 2

10

20

30

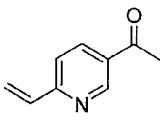
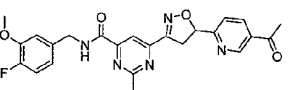
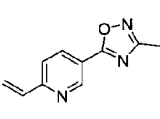
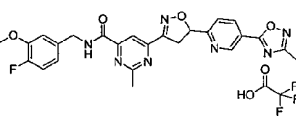
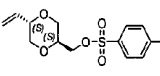
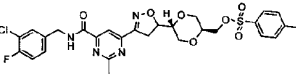
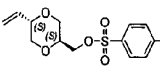
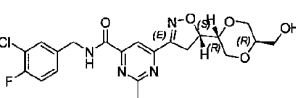
G. 1. 93	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	6-(5-(1-(1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、 K&M	1. 30 (d)	586. 3
G. 1. 94	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	6-(5-(1-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2, K& M	1. 61 (d)	585. 1 (陰性エー ト)
G. 1. 95	 <p>(製造番号 F. 1. 16)</p>	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	1. 33 (d)	500. 2
G. 1. 96	 <p>(製造番号 F. 1. 13)</p>	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	2. 66 (e)	452. 1

10

20

30

40

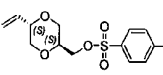
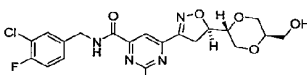
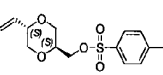
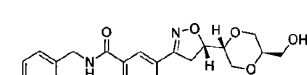
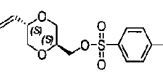
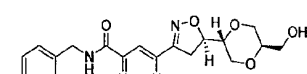
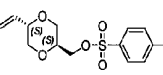
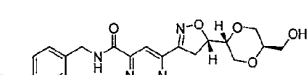
G. 1. 97	 <p>(製造番号 F. 1. 12)</p>	6-(5-(5-アセチルピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロフェニル)-2-メチルピリジン-4-カルボキザミド		G-1	1. 42 (d)	464. 2
G. 1. 98	 <p>(製造番号 AB. 1)</p>	N-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-6-(5-(5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリジン-4-カルボキザミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩		G-1	1. 53 (d)	504. 2
G. 1. 99	 <p>(製造番号 11)</p>	4-メチルベンゼンスルホン酸 ((2S, 5R)-5-(3-(6-(3-クロロ-4-フルオロフェニルカルボイル)-2-メチルピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-1,4-ジオキサソリン-2-イル)メチル		G-2		619. 1
G. 1. 100	 <p>(製造番号 11)</p>	N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロキシルメチル)-1,4-ジオキサソリン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリジン-4-カルボキザミド		G-28H	1. 23 (d)	465. 2

10

20

30

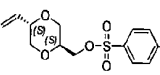
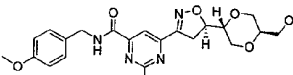
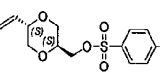
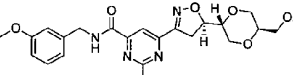
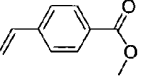
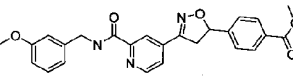
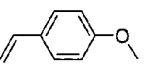
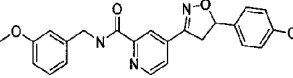
40

G. 1. 101	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>N-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-6-((R)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1, 4-ジオキサソリン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2&H	2. 75 (e)	465. 1
G. 1. 102	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>N-(4-フルオロベンジル)-6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1, 4-ジオキサソリン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2&H	2. 64 (e)	431. 1
G. 1. 103	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>N-(4-フルオロベンジル)-6-((R)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1, 4-ジオキサソリン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2&H	2. 63 (e)	431. 1
G. 1. 104	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1, 4-ジオキサソリン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メチルピリミジン-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2&H	2. 57 (e)	443. 2

10

20

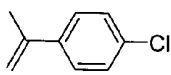
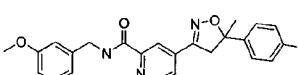
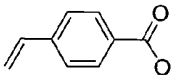
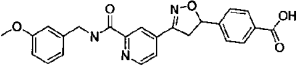
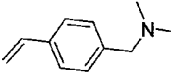
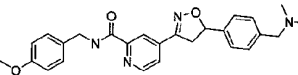
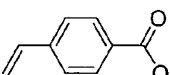
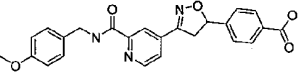
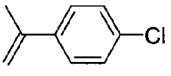
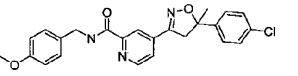
30

G. 1. 105	 <p>(製造番号 11)</p>	6-(R)-5-((2R,5R)-5-(ヒトロキメチル)-1,4-ジオキサソリン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メキシル)ベンゼン-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2&H	0.44 (d)	443.2
G. 1. 106	 <p>(製造番号 11)</p>	6-(5-((2R,5R)-5-(ヒトロキメチル)-1,4-ジオキサソリン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(3-メキシル)ベンゼン-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2&H	0.53 (d)	443.2
G. 1. 107	 <p>(製造 E. 1. 4)</p>	4-(3-(2-(3-メキシル)ベンゼンカルボイル)ヒリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)安息香酸メチル		G-1	1.52 (f)	432.2
G. 1. 108	 <p>(製造 E. 1. 5)</p>	N-(3-メキシル)ベンゼン-4-(5-(4-メキシフェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピコリナムイド		G-1	1.91 (f)	418.3

10

20

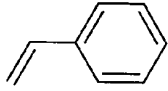
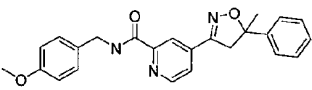
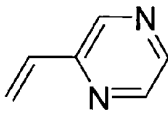
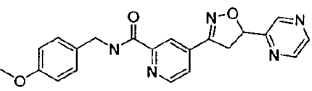
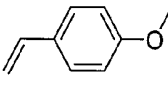
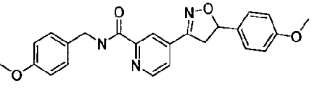
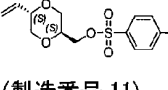
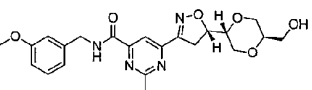
30

G. 1. 109		4-(5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(3-メトキシフェニル)ピコリンアミド		G-1	2. 13 (f)	436. 3
G. 1. 110	 (製造 E. 1. 4)	4-(3-(2-(3-メトキシフェニル)ピコリン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)安息香酸		G-1	1. 64 (f)	445. 2
G. 1. 111		4-(5-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシフェニル)ピコリンアミド		G-1	1. 75 (f)	445. 4
G. 1. 112	 (製造 E. 1. 4)	4-(3-(2-(4-メトキシフェニル)ピコリン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)安息香酸		G-1	1. 79 (f)	431. 9
G. 1. 113		4-(5-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシフェニル)ピコリンアミド		G-1	2. 36 (f)	435. 9

10

20

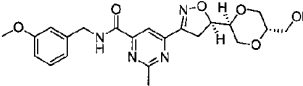
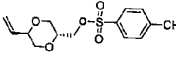
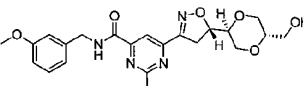
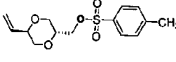
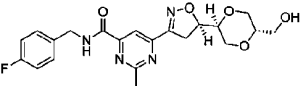
30

G. 1. 114	 Aldrich	N-(4-メキシパ ^ン ジ ^ル)-4-(5-メチル-5-フェニル-4, 5-ジ ^{ヒト} ロイオキサゾ ^{ール} -3-イル)ピ ^コ リンアミ ^ト		G-1	2. 15 (f)	402. 4
G. 1. 115	 Aldrich	N-(4-メキシパ ^ン ジ ^ル)-4-(5-(ピ ^ラ ジ ^ン -2-イル)-4, 5-ジ ^{ヒト} ロイオキサゾ ^{ール} -3-イル)ピ ^コ リンアミ ^ト		G-1	1. 76 (f)	390. 0
G. 1. 116	 (製造 E. 1. 5)	N-(4-メキシパ ^ン ジ ^ル)-4-(5-(4-メキシフェニル)-4, 5-ジ ^{ヒト} ロイオキサゾ ^{ール} -3-イル)ピ ^コ リンアミ ^ト		G-1	1. 91 (f)	418. 3
G. 1. 117	 (製造番号 11)	6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(ヒト ^ロ キシメチル)-1, 4-ジ ^オ キサソ ^{ール} -2-イル)-4, 5-ジ ^{ヒト} ロイオキサゾ ^{ール} -3-イル)-N-(3-メキシパ ^ン ジ ^ル)-2-メチルピ ^リ ミジ ^ン -4-カルボ ^キ サミ ^ト		G-2&H	0. 77 (d)	443. 3

10

20

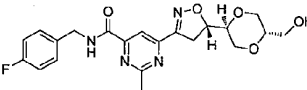
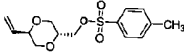
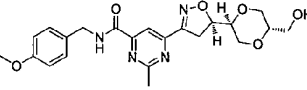
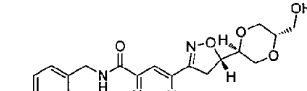
30

G. 1. 118		6-((R)-5-((2S, 5S)-5-(ヒトキシメチル)-1, 4-ジオキサソ-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(3-メチルピペリン)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド			2. 55 (e)	443. 0
G. 1. 119	 (製造番号 11)	6-((S)-5-((2S, 5S)-5-(ヒトキシメチル)-1, 4-ジオキサソ-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(3-メチルピペリン)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2&H	2. 59 (e)	443. 1
G. 1. 120	 (製造番号 11)	N-(4-フルオロフェニル)-6-((R)-5-((2S, 5S)-5-(ヒトキシメチル)-1, 4-ジオキサソ-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2&H	2. 54 (e)	431. 1

10

20

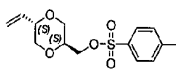
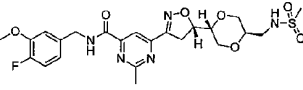
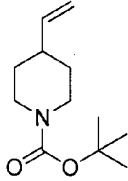
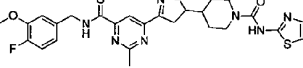
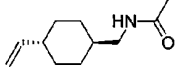
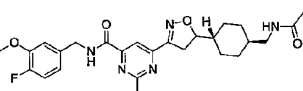
30

G. 1. 121		N-(4-フルオロベンジル)-6-((S)-5-((2S, 5S)-5-(ヒトキシメチル)-1, 4-ジオキサソ-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド			2. 57 (e)	431. 2
G. 1. 122	 (製造番号 11)	6-((R)-5-((2S, 5S)-5-(ヒトキシメチル)-1, 4-ジオキサソ-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2&H	2. 69 (e)	443. 1
G. 1. 123		6-((S)-5-((2S, 5S)-5-(ヒトキシメチル)-1, 4-ジオキサソ-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド			2. 63 (e)	443. 1

10

20

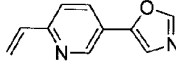
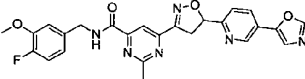
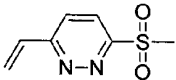
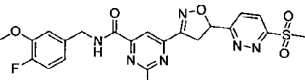
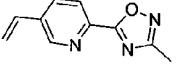
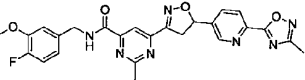
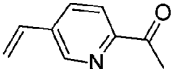
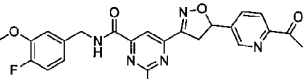
30

G. 1. 124	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシヘンジール)-2-メ ル -6-((S)-5-((2R ,5R)-5-(メチルスル ホニアミドメチル)-1,4- ジヒクサン-2-イ ル)-4,5-ジヒトロイ ソオキサゾール-3-イル) ピリミジン-4-カルボ キサミド</p>		G-2、 J&M	1. 33 (d)	583. 1
G. 1. 125	 <p>(製造番号 E. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシヘンジール)-2-メ ル-6-(5-(1-(チア ゾール-2-イルカルバモ イル)ピペリジン-4- イル)-4,5-ジヒトロイ ソオキサゾール-3-イ ル)ピリミジン-4-カル ボキサミド</p>		G-2, K& AA	1. 39 (d)	554. 0
G. 1. 126	 <p>(製造 E. 1. 20)</p>	<p>6-(5-((1r, 4r)- 4-(アセトアミドメチル) シクロヘキシル)-4, 5- ジヒトロイソオキサゾー ル-3-イル)-N-(4-フ ルオロ-3-メトキシヘン ジール)-2-メチルピリミ ジン-4-カルボキサミ ド</p>		G-2、 K&L	1. 39 (d)	498. 1

10

20

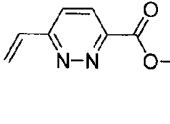
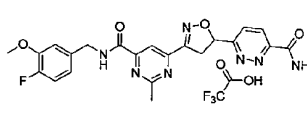
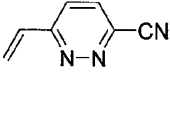
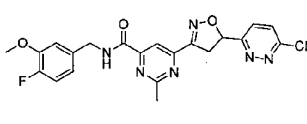
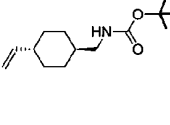
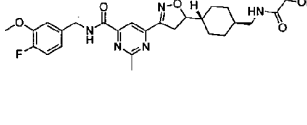
30

G. 1. 127	 (製造 F. 1. 17)	N-(4-フルオロ-3-メ キシペンジン)-2-メチ ル-6-(5-(5-(オキサ ゾール-5-イル)ピリ ジン-2-イル)-4, 5- ジヒドロイソキサゾー ル-3-イル)ピリジン -4-カルボキサミド		G-1	1. 32 (d)	489. 1
G. 1. 128	 (製造 F. 1. 18)	N-(4-フルオロ-3-メ キシペンジン)-2-メチ ル-6-(5-(6-(メチル スルホニル)ピリダジン -3-イル)-4, 5-ジヒ ドロイソキサゾール -3-イル)ピリジン -4-カルボキサミド		G-1	1. 33 (d)	501. 2
G. 1. 129	 (製造番号 X. 1. 1)	N-(4-フルオロ-3-メ キシペンジン)-2-メチ ル-6-(5-(6-(3-メ チル-1, 2, 4-オキサジ アゾール-5-イル)ピリ ジン-3-イル)-4, 5- ジヒドロイソキサゾー ル-3-イル)ピリジン -4-カルボキサミド		G-1	1. 46 (d)	504
G. 1. 130	 (製造 F. 1. 19)	6-(5-(6-アセチルピ リジン-3-イ ル)-4, 5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イ ル)-N-(4-フルオロ -3-メトキシペンジン)-2-メチルピリジン -4-カルボキサミド		G-1	1. 50 (d)	464. 2

10

20

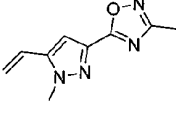
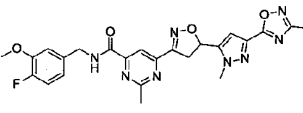
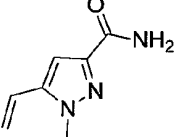
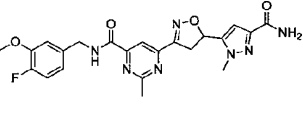
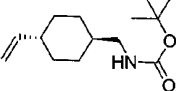
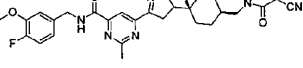
30

G. 1. 131	 <p>(製造 F. 1. 20)</p>	6-(3-(6-(4-フル オロ-3-メトキシベンジ ル)カルバモイル)-2-メ チルピリミジン-4-イ ル)-4,5-ジヒドロイ ソキサゾール-5-イル) ピリタジン-3-カル ボキサミド 2,2,2-ト リフルオ酢酸塩		G-1, W	2. 72 (e)	466. 1
G. 1. 132	 <p>(製造 F. 1. 21)</p>	6-(5-(6-シアニピ リジン-3-イ ル)-4,5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イ ル)-N-(4-フルオ ロ-3-メトキシベンジ ル)-2-メチルピリミジ ン-4-カルボキサミド		G-1	4. 76 (e)	448. 0
G. 1. 133	 <p>(製造番号 E. 1. 20)</p>	N-(4-フルオロ-3-メト キシベンジ ル)-6-(5-((1r, 4 r)-4-((2-ヒドロキ シアセトアミド)メチル)シ クロヘキシル)-4,5-ジ ヒドロイソキサゾール -3-イル)-2-メチルピ リミジン-4-カルボキサ ミド		G-2、 K&N	1. 24 (d)	514. 0

10

20

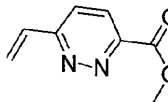
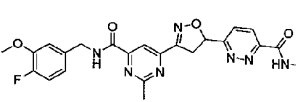
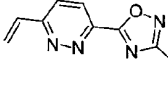
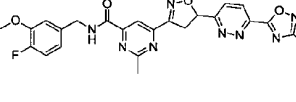
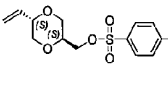
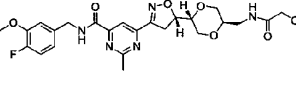
30

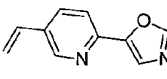
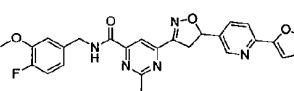
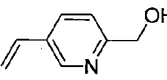
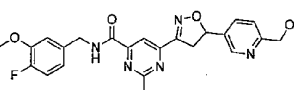
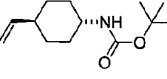
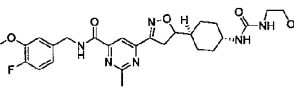
G. 1. 134	 <p>(製造番号 X. 1. 2)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシヘンジル)-2-メ ル-6-(5-(1-メチ ル-3-(3-メチ ル-1,2,4-オキサジ ゾール-5-イル)-1H- ピラゾール-5-イ ル)-4,5-ジヒドロ ソキサゾール-3-イル) ピリミジン-4-カルボ キサミド</p>		G-1	1. 53 (d)	507. 1
G. 1. 135	 <p>(製造 F. 1. 22)</p>	<p>6-(5-(3-カルバモ イル-1-メチル-1H-ピ ラゾール-5-イ ル)-4,5-ジヒドロ ソキサゾール-3-イ ル)-N-(4-フルオ ロ-3-メキシヘンジ ル)-2-メチルピリミ ジン-4-カルボキサミ ド</p>		G-1	1. 86 (g)	468. 2
G. 1. 136	 <p>(製造番号 E. 1. 20)</p>	<p>6-(5-((1r, 4r)- 4-((2-シアノアセトア ミド)メチル)シクロヘ キシル)-4,5-ジヒド ロソキサゾール-3-イ ル)-N-(4-フルオ ロ-3-メキシヘンジ ル)-2-メチルピリミ ジン-4-カルボキサミ ド</p>		G-2、 K&L	2. 20 (g)	523. 4

10

20

30

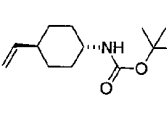
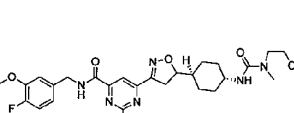
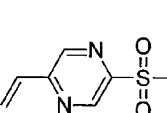
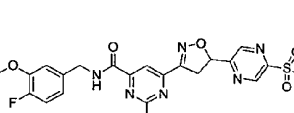
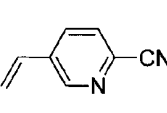
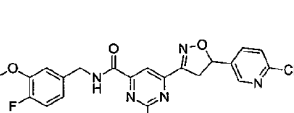
G1. 137	 <p>(製造 F. 1. 20)</p>	6-(3-(6-((4-フル オロ-3-メトキシベンジ ル)カルバモイル)-2-メ チルピリミジン-4-イ ル)-4,5-ジヒドロイ ソキサゾール-5-イ ル)-N-メチルピリダ ジン-3-カルボキサミ ド		G-1&R	1.95 (g)	480.0	10
G. 1. 138	 <p>(製造番号 X. 1. 3)</p>	N-(4-フルオロ-3-メ トキシベンジル)-2-メ ル-6-(5-(6-(3-メ チル-1,2,4-オキサジ アゾール-5-イル)ピリ ダジン-3-イ ル)-4,5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イル) ピリミジン-4-カルボ キサミド		G-1	2.16 (g)	505.1	20
G. 1. 139	 <p>(製造 E. 1. 17a)</p>	N-(4-フルオロ-3-メ トキシベンジ ル)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-((2-ヒ ドロキシアセトアミド)メ チル)-1,4-ジオキサ ン-2-イル)-4,5-ジヒ ドロイソキサゾール -3-イル)-2-メチルピ リミジン-4-カルボキサ ミド		G-2、 J&N	1.83 (g)	518.2	30

G. 1. 140	 <p>(製造 F. 1. 23)</p>	N-(4-フルオロ-3-メ キシベンジル)-2-メ ル-6-(5-(6-(オキサ ゾール-5-イル)ピリ ジン-3-イル)-4, 5- ジヒドロイソキサゾ ール-3-イル)ピリジン -4-カルボキサミド		G-1	2. 16 (g)	489. 3
G. 1. 141	 <p>(製造 F. 1. 24)</p>	N-(4-フルオロ-3-メ キシベンジ ル)-6-(5-(6-(ヒ ドロキシメチル)ピリ ジン-3-イル)-4, 5-ジ ヒドロイソキサゾ ール-3-イル)-2-メチルピ リジン-4-カルボキサ ミド		G-1	1. 40 (g)	452. 3
G. 1. 142	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	N-(4-フルオロ-3-メ キシベンジ ル)-6-(5-(6-(1r, 4 r)-4-(3-(2-ヒド ロキエチル)ウレイト)シ クロヘキシル)-4, 5-ジ ヒドロイソキサゾ ール-3-イル)-2-メチルピ リジン-4-カルボキサ ミド		G-2、 K&Z	1. 89 (g)	529. 4

10

20

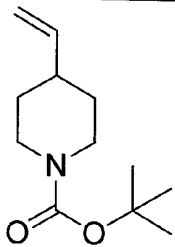
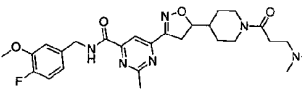
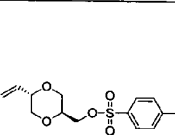
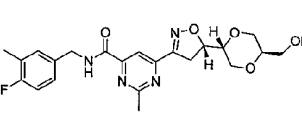
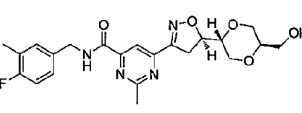
30

G. 1. 143	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシヘンジ ル)-6-(5-((1r, 4 r)-4-(3-(2-ヒト ロキシエチル)-3-メチル レイト)シクロヘキシ ル)-4,5-ジヒトロイ ソキサゾール-3-イ ル)-2-メチルピリミジ ン-4-カルボキサミド</p>		G-2, K& Z	1. 92 (g)	543. 3
G. 1. 144	 <p>(製造番号 F. 1. 25)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシヘンジ ル)-2-メチ ル-6-(5-(5-(メチル スルホニル)ピラジ ン-2-イル)-4,5-ジヒ トロイソキサゾール -3-イル)ピリミジ ン-4-カルボキサミド</p>		G-1	2. 14 (g)	501. 1
G. 1. 145	 <p>(製造番号 F. 1. 26)</p>	<p>6-(5-(6-シアノピ リジン-3-イル)-4,5- ジヒトロイソキサゾ ール-3-イル)-N-(4-フ ルオロ-3-メトキシヘ ンジル)-2-メチルピ リミジン-4-カルボキ サミド</p>		G-1	2. 26 (g)	447. 2

10

20

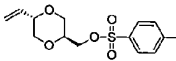
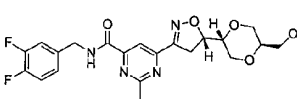
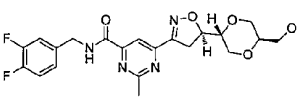
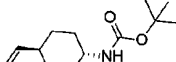
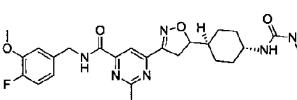
30

G. 1. 146	 (製造番号 E. 1. 2)	6-(5-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、K&L	2. 93 (e)	527. 3
G. 1. 147	 (製造番号 11)	N-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2&H	2. 06 (d)	445. 3
G. 1. 148		N-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-6-((R)-5-((2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド			2. 03 (d)	445. 3

10

20

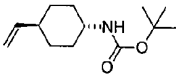
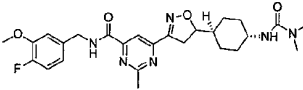
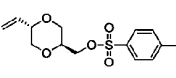
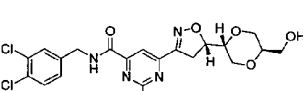
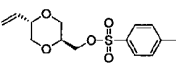
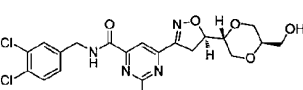
30

G. 1. 149	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサソール-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2&H	1.92 (d)	449.4
G. 1. 150		<p>N-(3,4-ジフルオロベンジル)-6-((R)-5-((2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサソール-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>			1.86 (d)	449.3
G. 1. 151	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチルペンチル)-6-(5-((1r,4r)-4-(3-メチルウレイド)シクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、K&AC	2.02 (d)	499.4

10

20

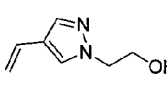
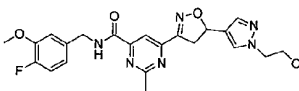
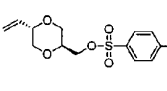
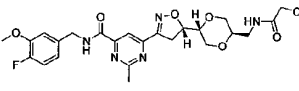
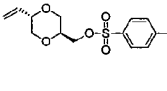
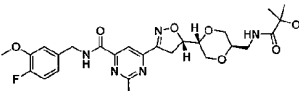
30

G. 1. 152	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	6-(5-((1r, 4r)-4-(3, 3-ジメチルピト)シクロヘキシル)-4, 5-ジヒトロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、K&U	2. 13 (d)	513. 5
G. 1. 153	 <p>(製造番号 11)</p>	N-(3, 4-ジクロロベンジル)-6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1, 4-ジオキサソ-2-イル)-4, 5-ジヒトロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2&H	2. 20 (d)	481. 2
G. 1. 154	 <p>(製造番号 11)</p>	N-(3, 4-ジクロロベンジル)-6-((R)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1, 4-ジオキサソ-2-イル)-4, 5-ジヒトロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2&H	2. 17 (d)	481. 2

10

20

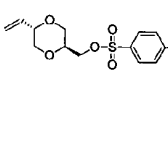
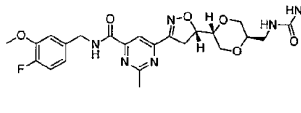
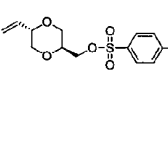
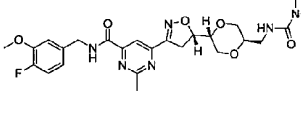
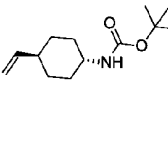
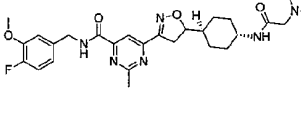
30

G. 1. 155	 <p>(製造番号 F. 1. 27)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシハ[°]ンジ[°] ル)-6-(5-(1-(2- ヒト[°]ロキシエチル)-1H- ピ[°]ラゾ[°]-ル-4-イ ル)-4,5-ジ[°]ヒト[°]ロイ ソキサゾ[°]-ル-3-イ ル)-2-メチルピ[°]リミジ[°] ン-4-カルボ[°]キサミト[°]</p>		G-1	1. 91 (d)	455. 0
G. 1. 156	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>6-((S)-5-((2R, 5R)-5-((2-シア[°]7 セトアミト[°])メチ ル)-1,4-ジ[°]オキサ ン-2-イル)-4,5-ジ[°]ヒ ト[°]ロイソキサゾ[°]-ル -3-イル)-N-(4-フル オロ-3-メトキシハ[°]ンジ[°] ル)-2-メチルピ[°]リミジ[°] ン-4-カルボ[°]キサミト[°]</p>		G-2、J、 R(段階 2)	1. 94 (d)	527. 2
G. 1. 157	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシハ[°]ンジ[°] ル)-6-((S)-5-((2R, 5R)-5-((2-ヒ ト[°]ロキシ-2-メチルプロ パ[°]ンアミト[°])メチ ル)-1,4-ジ[°]オキサ ン-2-イル)-4,5-ジ[°]ヒ ト[°]ロイソキサゾ[°]-ル -3-イル)-2-メチルピ[°] リミジ[°]ン-4-カルボ[°]キサ ミト[°]</p>		G-2、 J&N	1. 88 (d)	546. 3

10

20

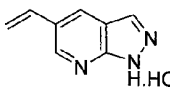
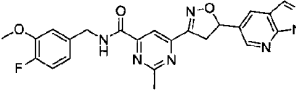
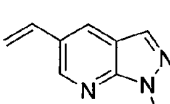
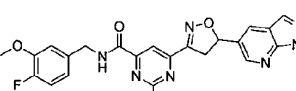
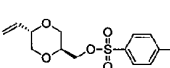
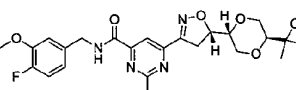
30

G. 1. 158	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル -6-((S)-5-((2R,5R)-5-((3-メチルウレイト)メチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、 J&AC	1. 80 (d)	517. 3
G. 1. 159	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>6-((S)-5-((2R,5R)-5-((3,3-ジメチルウレイト)メチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、J& U	1. 98 (d)	531. 2
G. 1. 160	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	<p>6-(5-((1r,4r)-4-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)シクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、 K&L	1. 73 (d)	527. 2

10

20

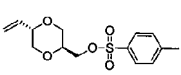
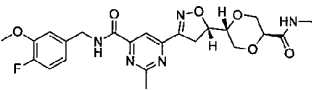
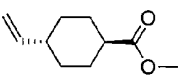
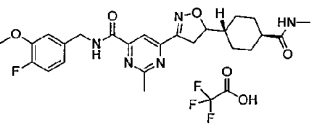
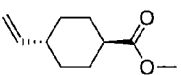
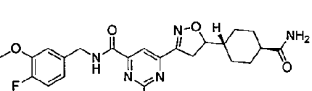
30

G. 1. 161	 <p>(製造番号 F. 1. 28)</p>	6-(5-(1H-イミダゾール[3, 4-b]ピリジン-5-イル)-4, 5-ジエチルピロリジン-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メチルピリミジン-2-メチルピリミジン-4-カルボキシル)		G-1	1. 92 (d)	462. 4
G. 1. 162	 <p>(製造番号 26)</p>	N-(4-フルオロ-3-メチルピリミジン-2-メチル-6-(5-(1-メチル-1H-イミダゾール[3, 4-b]ピリジン-5-イル)-4, 5-ジエチルピロリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキシル)		G-1	2. 21 (d)	476. 0
G. 1. 163	 <p>(製造番号 11)</p>	N-(4-フルオロ-3-メチルピリミジン-6-((S)-5-((2R, 5S)-5-(2-エチル-1, 4-ジオキサソラン-2-イル)-1, 4-ジオキサソラン-2-イル)-4, 5-ジエチルピロリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキシル)		G-2, H, Q, & S	2. 13 (d)	489. 2

10

20

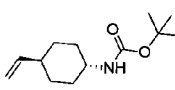
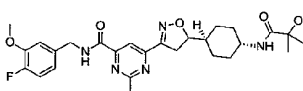
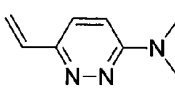
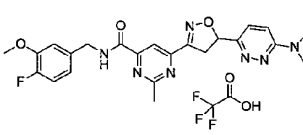
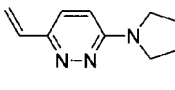
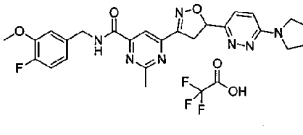
30

<p>G. 1. 164</p>  <p>(製造番号 11)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシヘンジル)-2-メ ル -6-((S)-5-((2R , 5S)-5-(メチルカル ハモイル)-1, 4-ジ^o キサソ-2-イル)-4, 5- ジヒドロイソキサゾー ル-3-イル)ピリミジン -4-カルボキザミド</p>		<p>G-2, H, Q&R</p>	<p>1. 94 (d)</p>	<p>488. 3</p>
<p>G. 1. 165</p>  <p>(製造番号 E. 1. 21)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシヘンジル)-2-メ ル -6-(5-((1r, 4r) -4-(メチルカルハモイ ル)シクロヘキシ ル)-4, 5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イル) ピリミジン-4-カルボ キザミド 2, 2, 2-トリフ ルオ酢酸塩</p>		<p>G-2&R</p>	<p>2. 08 (d)</p>	<p>484. 3</p>
<p>G. 1. 166</p>  <p>(製造番号 E. 1. 21)</p>	<p>6-(5-((1r, 4r)- 4-カルハモイルシクロヘキ シル)-4, 5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イ ル)-N-(4-フルオロ -3-メトキシヘンジ ル)-2-メチルピリミジ ン-4-カルボキザミド</p>		<p>G-2&R</p>	<p>2. 04 (d)</p>	<p>470. 3</p>

10

20

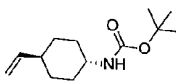
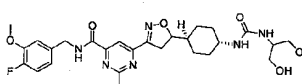
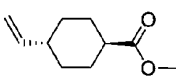
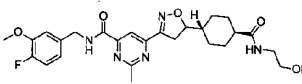
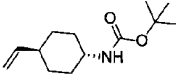
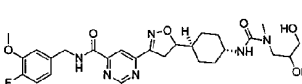
30

G. 1. 167	 <p>製造番号 E. 1. 12)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシヘンジ ル)-6-(5-((1r, 4 r)-4-(2-ヒト^ロキシ -2-メチル^{プロ}ロハ^ンアミ ト^ロ)シクロヘキシ ル)-4, 5-ジ^{ヒト}ロイ ソキサゾ^リ-ル-3-イ ル)-2-メチル^ピリミジ ン-4-カル^ホキサミ^ト</p>		G-2、 K&N	2. 04 (d)	528. 3
G. 1. 168	 <p>(製造番号 F. 1. 30)</p>	<p>6-(5-(6-(ジ^{メチ}ル アミノ)ピ^リダ^ジン -3-イル)-4, 5-ジ^{ヒト} ロイソキサゾ^リ-ル -3-イル)-N-(4-フル オロ-3-メキシヘ^{ンジ} ル)-2-メチル^ピリミジ ン-4-カル^ホキサミ^ト 2, 2, 2-トリフルオロ酢 酸塩</p>		G-1	2. 82 (e)	466. 2
G. 1. 169	 <p>(製造番号 F. 1. 31)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシヘ^{ンジ}ル)-2-メ ル-6-(5-(6-(ピ^ロ リジン-1-イル)ピ^リ ダ^ジン-3-イ ル)-4, 5-ジ^{ヒト}ロイ ソキサゾ^リ-ル-3-イル) ピ^リミジ^ン-4-カル^ホ キサミ^ト 2, 2, 2-トリフ ルオ酢酸塩</p>		G-1	3. 09 (e)	492. 1

10

20

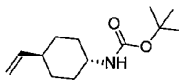
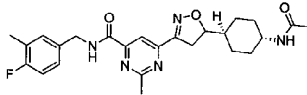
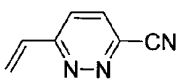
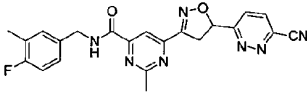
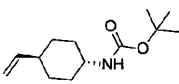
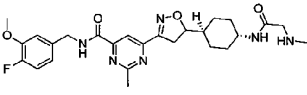
30

G. 1. 170	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	6-(5-((1r, 4r)-4-(3-(1, 3-ジヒドロキシプロピル)ウレイト)シクロヘキシル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メチルペンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、 K&Z	1. 83 (d)	559. 2
G. 1. 171	 <p>(製造番号 E. 1. 21)</p>	N-(4-フルオロ-3-メチルペンジル)-6-(5-((1r, 4r)-4-((2-ヒドロキシエチル)カルボモイル)シクロヘキシル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2&R- 2(段階 2)	1. 85 (d)	514. 3
G. 1. 172	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	6-(5-((1r, 4r)-4-(3-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-3-メチルウレイト)シクロヘキシル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メチルペンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、 K&Z	1. 80 (d)	573. 4

10

20

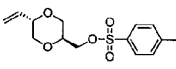
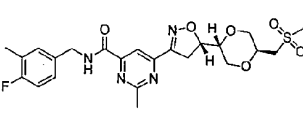
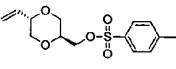
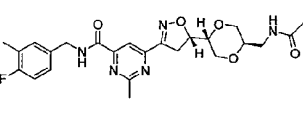
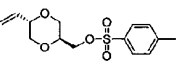
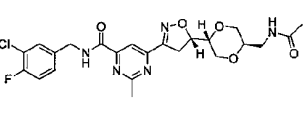
30

G. 1. 173	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	6-(5-((1r, 4r)-4-アセトアミドシクロヘキシル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メチルペンチル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、 K&L	2. 18 (d)	468. 3
G. 1. 174	 <p>(製造番号 F. 1. 21)</p>	6-(5-(6-シアノピリダジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メチルペンチル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	2. 31 (d)	432. 0
G. 1. 175	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	N-(4-フルオロ-3-メチルペンチル)-2-メチル-6-(5-((1r, 4r)-4-(2-(メチルアミノ)アセトアミド)シクロヘキシル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、K、 R (段階 2) & K	2. 12 (e)	513. 0

10

20

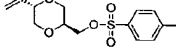
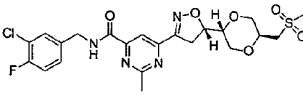
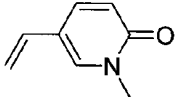
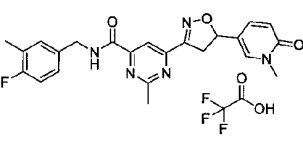
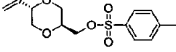
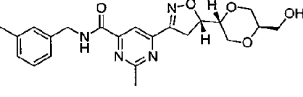
30

G. 1. 176	 (製造番号 11)	N-(4-フルオロ-3-メチルペンジル)-2-メチル-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(メチルホルニル)メチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒトロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-2&A0	2. 25 (d)	507. 2
G. 1. 177	 (製造番号 11)	6-((S)-5-((2R,5R)-5-(アセトアミド)メチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒトロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メチルペンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、J&L	2. 07 (d)	486. 3
G. 1. 178	 (製造番号 11)	6-((S)-5-((2R,5R)-5-(アセトアミド)メチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒトロイソキサゾール-3-イル)-N-(3-クロロ-4-フルオロペンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2、J&L	1. 99 (d)	506. 1

10

20

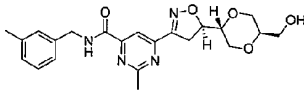
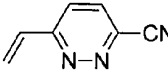
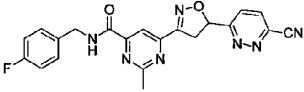
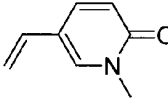
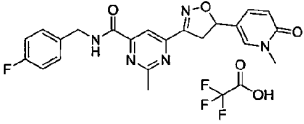
30

G. 1. 179	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>N-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-メチル-6-((S)-5-((2R,5S)-5-(メチルスルホニル)メチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2&O	2. 17 (d)	527. 2
G. 1. 180	 <p>(製造番号 F. 1. 13)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩</p>		G-1	5. 62 (d)	436. 1
G. 1. 181	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>6-((S)-5-((2R,5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチル-N-(3-メチルベンジル)ピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2&H	2. 06 (d)	427. 1

10

20

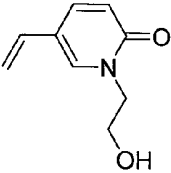
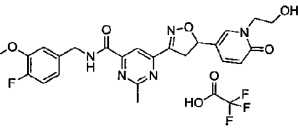
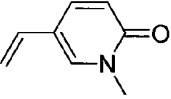
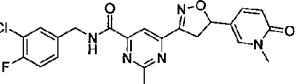
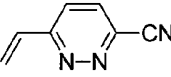
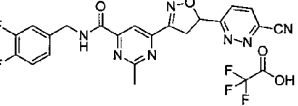
30

G. 1. 182		6-(R)-5-(2R,5R)-5-(ヒトキシメチル)-1,4-ジオキサソール-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチル-N-(3-メチルペンジル)ピリミジン-4-カルボキサミド			1.97 (d)	426.9
G. 1. 183	 (製造番号 F. 1. 21)	6-(5-(6-シアノピリダジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロペンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	2.28 (d)	418.1
G. 1. 184	 (製造番号 F. 1. 13)	N-(4-フルオロペンジル)-2-メチル-6-(5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩		G-1	1.90 (d)	422.3

10

20

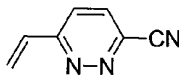
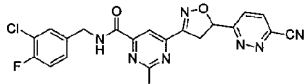
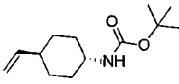
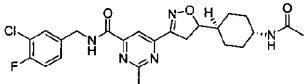
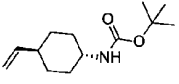
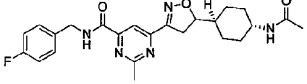
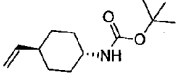
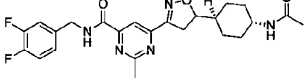
30

G. 1. 185	 <p>(製造番号 F. 1. 32)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシベンジ ル)-6-(5-(1-(2- ヒドロキシエチル)-6-オ キソ-1,6-ジヒドロ ピリジン-3-イ ル)-4,5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イ ル)-2-メチルピリミジ ン-4-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオ酢 酸塩</p>		G-1	1. 83 (d)	482. 0
G. 1. 186	 <p>(製造番号 F. 1. 13)</p>	<p>N-(3-クロロ-4-フル オロベンジ ル)-2-メチ ル-6-(5-(1-メチ ル-6-オキソ-1,6-ジヒ ドロピリジン-3-イ ル)-4,5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イ ル)-2-メチルピリミジ ン-4-カルボ キサミド</p>		G-1	2. 04 (d)	456. 1
G. 1. 187	 <p>(製造番号 F. 1. 21)</p>	<p>6-(5-(6-シアノピ リダジン-3-イ ル)-4,5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イ ル)-N-(3,4-フル オロベンジ ル)-2-メ チルピリミジン-4-カル ボキサミド 2,2,2-ト リフルオ酢酸塩</p>		G-1	2. 23 (d)	436. 1

10

20

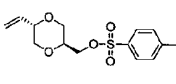
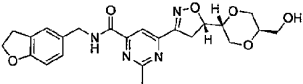
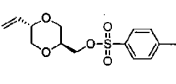
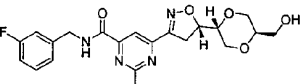
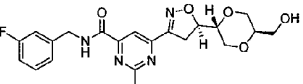
30

G. 1. 188	 <p>(製造番号 F. 1. 21)</p>	<p>N-(3-クロロ-4-フルオロペンジ ル)-6-(5-(6-シアノ ピリタジン-3-イ ル)-4,5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イ ル)-2-メチルピリミジ ン-4-カルボキサミド</p>		G-1	2. 34 (d)	451. 9
G. 1. 189	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	<p>6-(5-((1r, 4r)- 4-アセトアミドシクロヘキ シル)-4,5-ジヒドロ イソキサゾール-3-イ ル)-N-(3-クロロ-4- フルオロペンジ ル)-2-メチルピリミジ ン-4-カルボキサミド</p>		G-2K&L	2. 23 (d)	488. 2
G. 1. 190	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	<p>6-(5-((1r, 4r)- 4-アセトアミドシクロヘキ シル)-4,5-ジヒドロ イソキサゾール-3-イ ル)-N-(4-フルオロペ ンジル)-2-メチルピ リミジン-4-カルボキサ ミド</p>		G-2K&L	2. 00 (d)	454. 1
G. 1. 191	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	<p>6-(5-((1r, 4r)- 4-アセトアミドシクロヘキ シル)-4,5-ジヒドロ イソキサゾール-3-イ ル)-N-(3,4-ジフル オロペンジ ル)-2-メ チルピリミジン-4-カル ボキサミド</p>		G-2K&L	2. 08 (d)	472. 1

10

20

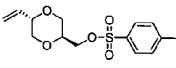
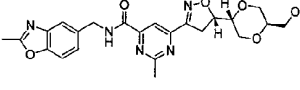
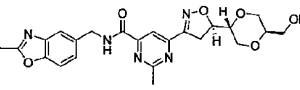
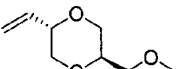
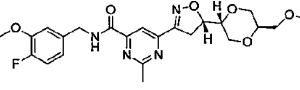
30

G. 1. 192	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>N-((2,3-ジヒドロ ベンゾフラン-5-イル) メチ ル)-6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロ キシメチル)-1,4-ジオ キサソ-2-イル)-4,5- ジヒドロイソキサゾー ル-3-イル)-2-メチル ピリミジン-4-カルボ キサミド</p>		G-2&H	2. 905(d)	455. 3
G. 1. 193	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>N-(3-フルオロベンジ ル)-6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロ キシメチル)-1,4-ジオ キサソ-2-イル)-4,5- ジヒドロイソキサゾー ル-3-イル)-2-メチル ピリミジン-4-カルボ キサミド</p>		G-2&H	1. 96 (d)	431. 1
G. 1. 194		<p>N-(3-フルオロベンジ ル)-6-((R)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロ キシメチル)-1,4-ジオ キサソ-2-イル)-4,5- ジヒドロイソキサゾー ル-3-イル)-2-メチル ピリミジン-4-カルボ キサミド</p>			1. 85 (d)	431. 0

10

20

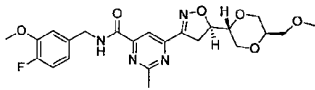
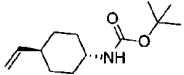
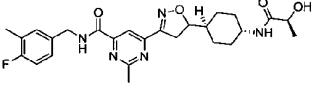
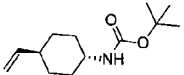
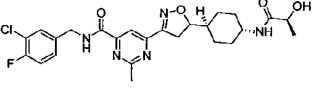
30

G. 1. 195	 <p>(製造番号 11)</p>	6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(ヒトキシメチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒトイソキサゾール-3-イル)-2-メチル-N-((2-メチルペンゾ[d]キサゾール-5-イル)メチル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-2&H	2. 70 (d)	468. 3
G. 1. 196		6-((R)-5-((2R, 5R)-5-(ヒトキシメチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒトイソキサゾール-3-イル)-2-メチル-N-((2-メチルペンゾ[d]キサゾール-5-イル)メチル)ピリミジン-4-カルボキサミド			2. 67 (d)	468. 1
G. 1. 197	 <p>(製造番号 AF. 1)</p>	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンゾ-6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(メトキシメチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒトイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-2	3. 27 (d)	473. 3 (陰性ト)

10

20

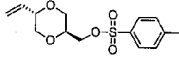
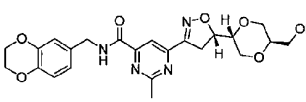
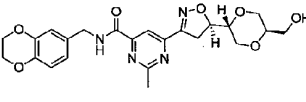
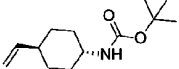
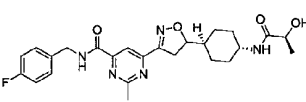
30

G. 1. 198		<p>N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-6-((R)-5-((2R, 5R)-5-(メトキシメチル)-1, 4-ジオキサソ-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>			3. 22 (d)	475. 2
G. 1. 199	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	<p>6-(5-((1r, 4r)-4-アセトアミドシクロヘキシル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(3, 4-ジフルオロベンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、K&N	3. 20 (d)	498. 3
G. 1. 200	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	<p>N-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-6-(5-((1S, 4r)-4-((S)-2-ヒドロキシプロパミド)シクロヘキシル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド</p>		G-2、K&N	3. 21 (d)	518. 2

10

20

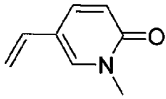
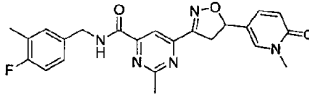
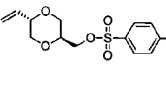
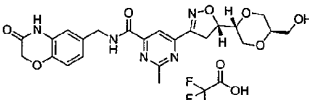
30

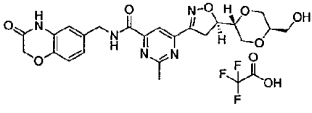
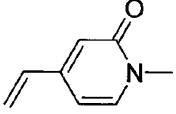
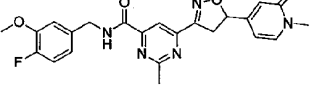
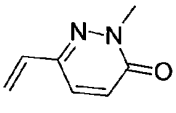
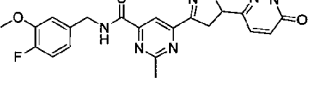
G. 1. 201	 (製造番号 11)	N-((2,3-ジヒドロ ベンゾ[b][1,4] シオキシン-6-イル)メチ ル)-6-((S)-5-((2R,5R)-5-(ヒドロ キシメチル)-1,4-ジオ キサン-2-イル)-4,5- ジヒドロイソキサゾー ル-3-イル)-2-メチル ヒリミジン-4-カルボ キサミド		G-2&H	2. 62 (e)	471. 1
G. 1. 202		N-((2,3-ジヒドロ ベンゾ[b][1,4] シオキシン-6-イル)メチ ル)-6-((R)-5-((2R,5R)-5-(ヒドロ キシメチル)-1,4-ジオ キサン-2-イル)-4,5- ジヒドロイソキサゾー ル-3-イル)-2-メチル ヒリミジン-4-カルボ キサミド			2. 86 (d)	471. 2
G. 1. 203	 (製造番号 E. 1. 12)	N-(4-フルオロベンジ ル)-6-(5-((1S,4 r)-4-((S)-2-ヒ ドロキシプロパミ ド)シクロヘキシ ル)-4,5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イ ル)-2-メチルヒリミジ ン-4-カルボキサミド		G-2、 K&N	3. 00 (d)	484. 3

10

20

30

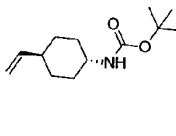
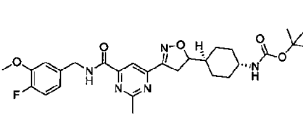
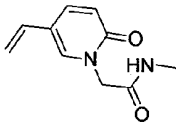
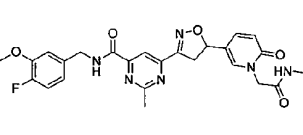
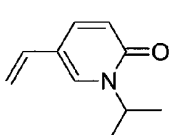
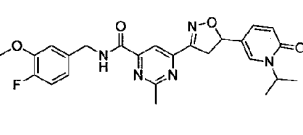
G. 1. 204	 <p>(製造番号 F. 1. 13)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-チ ルベンジル)-2-メチ ル-6-(5-(1-メチ ル-6-オキソ-1,6-ジ ヒドロピリミジン-3-イ ル)-4,5-ジヒドロイ ソキサゾール-3-イル) ヒピリミジン-4-カルボ キサミド</p>		G-1	3. 13(e)	436. 3
G. 1. 205	 <p>(製造番号 11)</p>	<p>6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロキシメ チル)-1,4-ジ^oキサ ン-2-イル)-4,5-ジ^o ヒドロイソキサゾール -3-イル)-2-メチ ル-N-((3-オキ ソ-3,4-ジ^oヒドロ -2H-ベンゾ [b][1,4]オキサジン -6-イル)メチル)ヒ^oリ ミジン-4-カルボ^oキサ ミド 2,2,2-トリフルオ ロ酢酸塩</p>		G-2&H	2. 65(e)	484. 1

G. 1. 206		6-(R)-5-((2R, 5R)-5-(ヒトキシメチル)-1, 4-ジオキサソ-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチル-N-((3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジン-6-イル)メチル)ピリミジン-4-カルボキサミド 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩			2. 63 (e)	484. 2
G. 1. 207	 (製造番号 F. 1. 32)	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	2. 75 (d)	452. 3
G. 1. 208	 (製造番号 F. 1. 34)	N-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)-2-メチル-6-(5-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリタジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1	2. 10 (d)	453. 2

10

20

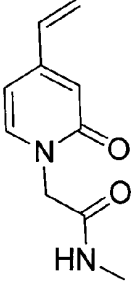
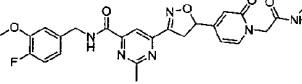
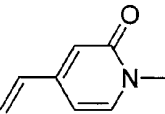
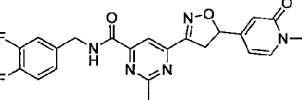
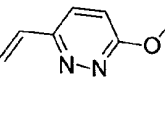
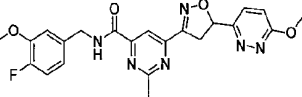
30

G. 1. 209	 <p>(製造番号 E. 1. 12)</p>	tert-ブチル ((1r, 4r)-4-(3- (6-((4-フルオロ-3- メチルフェニル)カル バモイル)-2-メチルピ リジン-4-イ ル)-4, 5-ジヒドロイ ソキサゾール-5-イル) シクロヘキシル)カーバメ ート		G-2	3. 77 (d)	542. 3
G. 1. 210	 <p>(製造番号 F. 1. 35)</p>	N-(4-フルオロ-3-メ チルフェニル)-2-メチ ル -6-(5-(1-(2-(メ チルアミノ)-2-オキソエチ ル)-6-オキソ-1, 6- ジヒドロピリジン -3-イル)-4, 5-ジヒ トイソキサゾール -3-イル)ピリジン -4-カルバキサミド		G-1	1. 84 (e)	509. 4
G. 1. 211	 <p>(製造番号 F. 1. 36)</p>	N-(4-フルオロ-3-メ チルフェニル)-6-(5-(1-イ ソプロピル-6-オキ ソ-1, 6-ジヒドロピリ ジン-3-イル)-4, 5- ジヒトイソキサゾー ル-3-イル)-2-メチ ルピリジン-4-カルバ キサミド		G-1	2. 86 (e)	480. 4

10

20

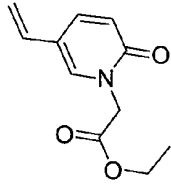
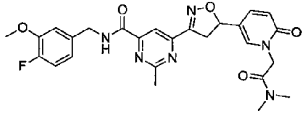
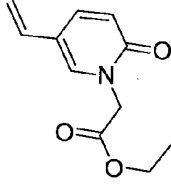
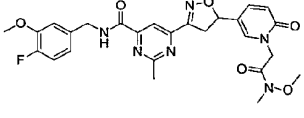
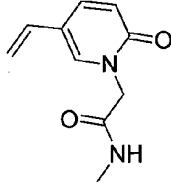
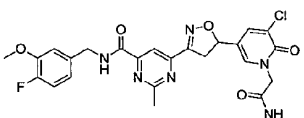
30

G. 1. 212	 <p>(製造番号 F. 1. 35)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシル) -2-メチ ル -6-(5-(1-(2-(メ チルアミノ)-2-オキソエチ ル)-2-オキソ-1, 2- ジヒドロイミダゾ -4-イル)-4, 5-ジヒ ドロイミダゾピリ -3-イル)ピリミジン -4-カルボキサミド</p>		G-1	1. 79 (d)	509. 3
G. 1. 213	 <p>(製造番号 F. 1. 32)</p>	<p>N-(3, 4-ジフルオ ロフェニル) -2-メチ ル -6-(5-(1-メチル -2-オキソ-1, 2-ジヒ ドロイミダゾ-4-イ ル)-4, 5-ジヒドロイ ミダゾピリ-3-イル) ピリミジン-4-カルボ キサミド</p>		G-1	2. 71 (e)	440. 3
G. 1. 214	 <p>(製造番号 F. 1. 37)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシル) ル)-6-(5-(6-メチ ルシロキシ) -4, 5-ジ ヒドロイミダゾピ リ-3-イ ル)-2-メチルピリミ ジン-4-カルボキサミ ド</p>		G-1	2. 40 (d)	453. 3

10

20

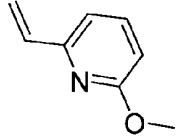
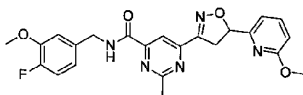
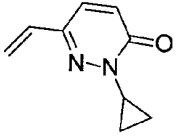
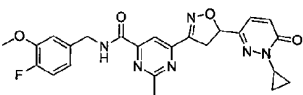
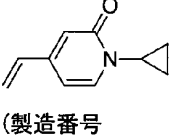
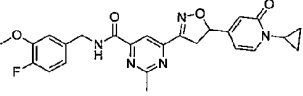
30

<p>G. 1. 215</p>  <p>(製造番号 F. 1. 38)</p>	<p>6-(5-(1-(2-(ジ メチルアミノ)-2-オキソ チル)-6-オキソ-1, 6- ジヒドロピリジン -3-イル)-4, 5-ジヒ ドロイソキサゾール -3-イル)-N-(4-フル オロ-3-メトキシベン ゼン-2-メチルピリ ミジン-4-カルボキ シド</p>		<p>G-1, X</p>	<p>2. 10 (d)</p>	<p>523. 4</p>
<p>G. 1. 216</p>  <p>(製造番号 F. 1. 38)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ トキシベン ゼン)-6-(5-(1-(2- (メチルアミ ノ)-2-オキソチ ル)-6-オキソ-1, 6- ジヒドロピリジン -3-イル)-4, 5-ジヒ ドロイソキサゾール -3-イル)-2-メチル ピリミジン-4-カル ボキシド</p>		<p>G-1, R</p>	<p>2. 23 (d)</p>	<p>540. 1</p>
<p>G. 1. 217</p>  <p>(製造番号 F. 1. 35)</p>	<p>6-(5-(5-クロ ロ-1-(2-(メチルア ミノ)-2-オキソチ ル)-6-オキソ-1, 6- ジヒドロピリジン -3-イル)-4, 5-ジヒ ドロイソキサゾール -3-イル)-N-(4-フル オロ-3-メトキシベン ゼン)-2-メチルピ リミジン-4-カルボ キシド</p>		<p>G-1、</p>	<p>2. 21 (d)</p>	<p>543. 4</p>

10

20

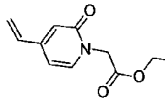
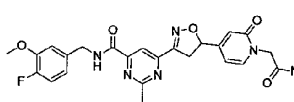
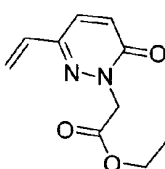
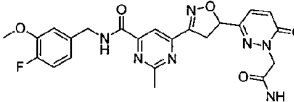
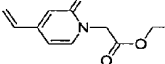
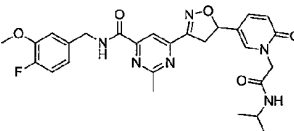
30

G. 1. 218	 <p>(製造番号 F. 1. 39)</p>	<p>N-(4-フルオロ-3-メ キシペンジ ル)-6-(5-(6-メキ シピリジン-2-イ ル)-4,5-ジヒト ロイソキサゾール-3-イ ル)-2-メチルピ リミジン ン-4-カルボキ サミド</p>		G-1	2. 85 (d)	452. 1
G. 1. 219	 <p>(製造番号 F. 1. 40)</p>	<p>6-(5-(1-シクロ プロピル-6-オキ ソ-1,6-ジヒト ロピリタジン ン-3-イル)-4,5-ジ ヒドロイソキサ ゾール-3-イル)- N-(4-フル オロ-3-メキシ ペンジル)-2-メ チルピリミジ ン-4-カルボキ サミド</p>		G-1	2. 38 (d)	479. 2
G. 1. 220	 <p>(製造番号 F. 1. 43)</p>	<p>6-(5-(1-シクロ プロピル-2-オキ ソ-1,2-ジヒト ロピリタジン ン-4-イル)-4,5-ジ ヒドロイソキサ ゾール-3-イル)- N-(4-フル オロ-3-メキシ ペンジル)-2-メ チルピリミジ ン-4-カルボキ サミド</p>		G-1	2. 24 (d)	476. 3

10

20

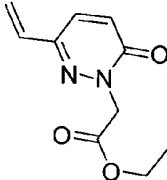
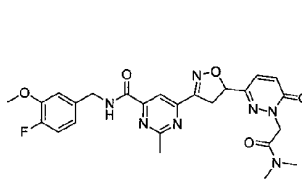
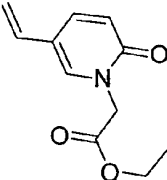
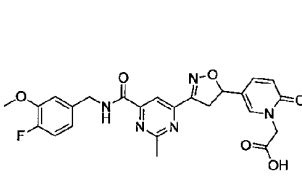
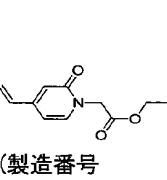
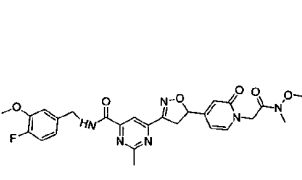
30

G. 1. 221	 <p>(製造番号 F. 1. 42)</p>	6-(5-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メチルペンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1, X	2. 05 (d)	523. 3
G. 1. 222	 <p>(製造番号 F. 1. 41)</p>	N-(4-フルオロ-3-メチルペンジル)-2-メチル-6-(5-(1-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド		G-1, X	2. 02 (d)	510. 3
G. 1. 223	 <p>(製造番号 F. 1. 42)</p>	N-(4-フルオロ-3-メチルペンジル)-6-(5-(1-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1, X	2. 25 (d)	537. 3

10

20

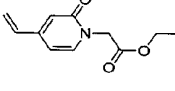
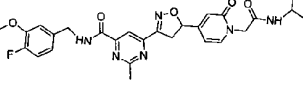
30

G. 1. 224	 <p>(製造番号 F. 1. 41)</p>	6-(5-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メキシペンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1, R	2. 13 (d)	524. 4
G. 1. 225	 <p>(製造番号 F. 1. 38)</p>	6-(5-(1-(2-(シクロピロリルアミノ)-2-オキソエチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-N-(4-フルオロ-3-メキシペンジル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1、 R(段階 1)	2. 08 (d)	494. 4 (M-H)
G. 1. 226	 <p>(製造番号 F. 1. 42)</p>	N-(4-フルオロ-3-メキシペンジル)-6-(5-(1-(2-(メキシメチル)アミノ)-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチルピリミジン-4-カルボキサミド		G-1, R	2. 20 (d)	537. 3

10

20

30

G. 1. 227	 (製造番号 F. 1. 42)	N-(4-フルオロ-3-メ キシレンジ ル)-6-(5-(1-(2- (イソキサゾールミ ノ)-2-オキソエチ ル)-2-オキソ-1, 2- ジヒドロピリジン -4-イル)-4, 5-ジヒ ドロイソキサゾール -3-イル)-2-メチルピ リジン-4-カルボキ シド		G-1, R	2. 18 (d)	537. 3
-----------	---	---	--	--------	-----------	--------

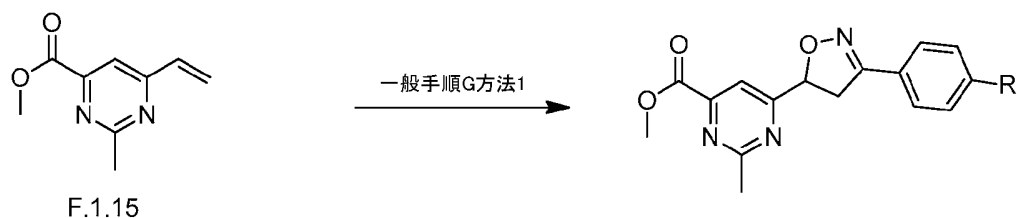
10

【 0 4 0 7 】

表 G . 2 : 一般手順 G 方法 1 を用いて 2 - メチル - 6 - ビニルピリミジン - 4 - カルボ
ン酸メチルを用いて製造したイソオキサゾリン類

【 0 4 0 8 】

【 化 1 0 5 】

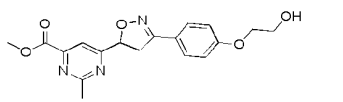
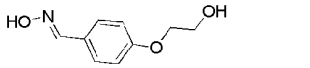
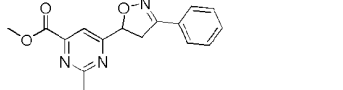
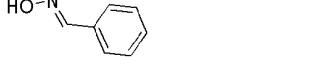


20

【 0 4 0 9 】

【 表 9 】

表 G. 2

製造番号	生成物	m/zESMS (M+H) ⁺	サマ (JOC2010, 75, 627-636)
G. 2. 1		358	 (W02010075290)
G. 2. 2		298	 (W02010075290)

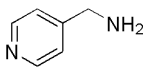
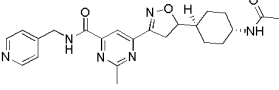
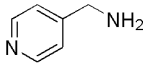
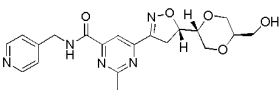
30

40

【 0 4 1 0 】

【表 10】

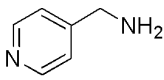
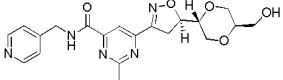
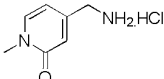
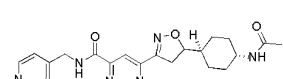
表 R. 1: 一般手順 R によって製造したイソキサゾリン類の例

実施例 番号	ベンジルアミン	生成物(イソキサゾリン)		一般手順	LC/ MS [*] R _t 時間 (分単 位)(方 法)	m/zESM S (M+H) ⁺
		IUPAC 名	構造			
R. 1. 1	 Aldrich	6-(5-((1r, 4r)-4-アセトアミドシクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド [*]		R	2. 41 (e)	437. 2
R. 1. 2	 Aldrich	6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジオキサン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド [*]		R	2. 30 (e)	414. 2

10

20

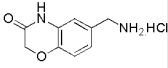
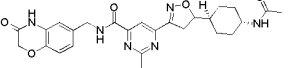
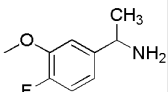
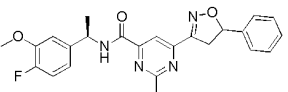
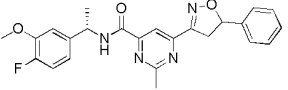
30

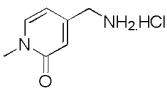
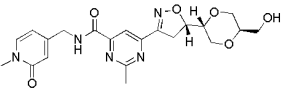
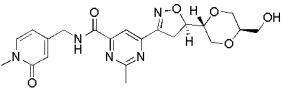
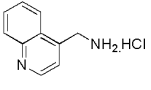
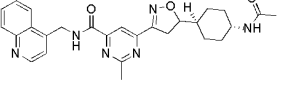
R. 1. 3	 <p>Aldrich</p>	6-((R)-5-((2R,5R)-5-(ヒトキシメチル)-1,4-ジオキサソ-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチル-N-(ピリジン-4-イルメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド		R	2. 28 (e)	414. 3
R. 1. 4	 <p>(製造番号 AG. 1)</p>	66-(5-((1r,4r)-4-アセトアミドシクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチル-N-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピロピジン-4-イル)メチル)ピリミジン-4-カルボキサミド		R	1. 73 (d)	467. 3

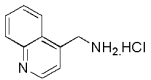
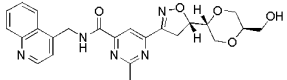
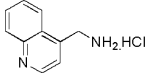
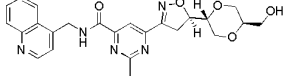
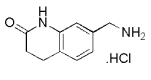
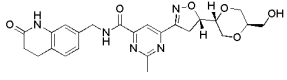
10

20

30

R. 1. 5	 <p>W02008/63671</p>	<p>6-(5-((1r, 4r)-4-アセトアミドシクロヘキシル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)-2-メチル-N-(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ヘンゾ[b][1,4]オキサジーン-6-イル)メチルピリミジーン-4-カルボキサミド</p>		R	1. 72 (d)	507. 2	10
R. 1. 6	 <p>製造番号 16</p>	<p>N-(R)-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エチル)-2-メチル-6-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジーン-4-カルボキサミド</p>		R	2. 59 (d)	435. 0	20
		<p>N-(S)-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エチル)-2-メチル-6-(5-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル)ピリミジーン-4-カルボキサミド</p>		R	2. 59 (d)	435. 3	30

R. 1. 7	 <p>(製造番号 AG. 1)</p>	6-((S)-5-((2R, 5R)-5-(ヒト [°] ロキシメチル)-1, 4-ジ [°] オキサソ-2-イル)-4, 5-ジ [°] ヒト [°] ロイオキサゾ [°] -ル-3-イル)-2-メチル-N-((1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジ [°] ヒト [°] ロピ [°] リジ [°] ン-4-イル)メチル)ピ [°] リミジ [°] ン-4-カルボ [°] キサミト [°]		R	2. 25 (e)	444. 3	10
		6-((R)-5-((2R, 5R)-5-(ヒト [°] ロキシメチル)-1, 4-ジ [°] オキサソ-2-イル)-4, 5-ジ [°] ヒト [°] ロイオキサゾ [°] -ル-3-イル)-2-メチル-N-((1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジ [°] ヒト [°] ロピ [°] リジ [°] ン-4-イル)メチル)ピ [°] リミジ [°] ン-4-カルボ [°] キサミト [°]		R	2. 20 (e)	444. 4	20
R. 1. 8	 <p>Oakwood Products</p>	6-(5-((1r, 4r)-4-アセトアミト [°] シクロヘキシル)-4, 5-ジ [°] ヒト [°] ロイオキサゾ [°] -ル-3-イル)-2-メチル-N-(キノリン-4-イルメチル)ピ [°] リミジ [°] ン-4-カルボ [°] キサミト [°]		R	2. 59 (e)	487. 1	40

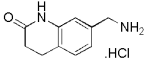
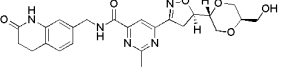
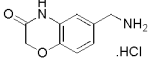
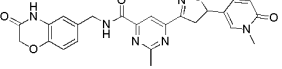
R. 1. 9	 <p>Oakwood Products</p>	<p>6-((S)-5-((2R,5R)-5-(1,4- ジ オキサ-2-イ ル)-4,5-ジ ヒト ロイオキサゾ-ル -3-イル)-2-メチル -N-(キノリン-4-イ ルメチル)ヒ° リミジ ン-4-カルボ キサミト°</p>		R	2. 46 (e)	464. 3
R. 1. 10	 <p>Oakwood Products</p>	<p>6-((R)-5-((2R,5R)-5-(1,4- ジ オキサ-2-イ ル)-4,5-ジ ヒト ロイオキサゾ-ル -3-イル)-2-メチル -N-(キノリン-4-イ ルメチル)ヒ° リミジ ン-4-カルボ キサミト°</p>		R	1. 07 (e)	464. 2
R. 1. 11	 <p>W02006/12818 4A2</p>	<p>6-((S)-5-((2R,5R)-5-(1,4- ジ オキサ-2-イ ル)-4,5-ジ ヒト ロイオキサゾ-ル -3-イル)-2-メチル -N-((2-オキソ -1,2,3,4-テトラ ヒト° ロキノリン-7-イ ル)メチル)ヒ° リミジ ン-4-カルボ キサミ ト°</p>			1. 33 (d)	482. 3

10

20

30

40

R. 1. 12	 <p>WO2006/12818 4A2</p>	<p>6-((R)-5-((2R, 5R)-5-(ヒト^oロキシメチル)-1, 4-ジ^oオキサソ-2-イル)-4, 5-ジ^oヒト^oロイソキサゾ^o-ル-3-イル)-2-メチル-N-((2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒト^oロキリソ-7-イル)メチル)ピ^oリミジ^oソ-4-カルボ^oキサミト^o</p>			1. 24 (d)	480. 3
R. 1. 13	 <p>WO2008/63671</p>	<p>2-メチル-6-(5-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジ^oヒト^oロピ^oリジ^oソ-3-イル)-4, 5-ジ^oヒト^oロイソキサゾ^o-ル-3-イル)-N-((3-オキソ-3, 4-ジ^oヒト^oロ-2H-ヘ^oソ^o[b][1, 4]オキサジ^oソ-6-イル)メチル)ピ^oリミジ^oソ-4-カルボ^oキサミト^o</p>			1. 51 (d)	475. 3

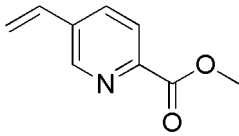
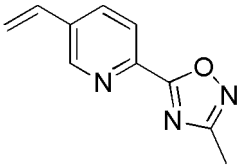
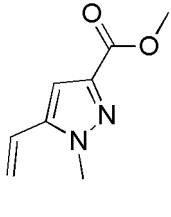
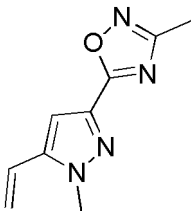
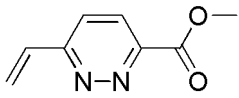
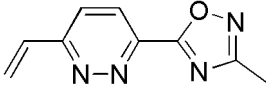
10

20

30

【表 1 1】

表 X.1: 一般手順 X によって製造したオキサゾールオレフィン類

製造番号	オレフィン	生成物	
X. 1. 1			¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8. 8 (d, J=2. 0Hz, 1H)、8. 15 (d, J=8. 4Hz, 1H)、7. 92 (dd, J=8. 4Hz, 1H)、6. 8 (m, 1H)、5. 97 (d, J=18Hz, 1H)、5. 5 (d, J=11. 2Hz, 1H) 2. 5 (s, 3H)、MSm/z: 188 (M+H) ⁺ .
X. 1. 2	 F. 1. 22		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 6. 92 (s, 1H)、6. 61 (m, 1H)、5. 83-5. 73 (m, 1H)、5. 43 (m, 1H)、3. 98 (s, 3H)、3. 93 (s, 3H)、MSm/z: 191 (M+H) ⁺ .
X. 1. 3	 F. 1. 20		¹ H NMR (400MHz, DMSO): δ 8. 406-8. 385 (d, J=8. 4Hz, 1H)、8. 225-8. 203 (d, J=8. 4Hz, 1H)、7. 18-7. 13 (m, 1H)、6. 60-6. 65 (m, 1H)、5. 91-5. 88 (m, 1H)、2. 59 (s, 3H); MSm/z: 189. 2 (M+H) ⁺ .

10

20

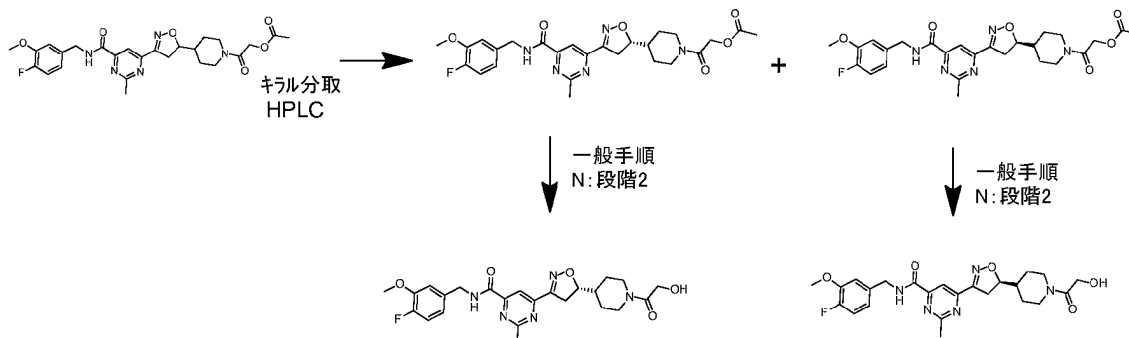
30

【 0 4 1 2 】

キラル分取 HPLC を用いる実施例番号 N . 1 段階 1 生成物のエナンチオマー分離

【 0 4 1 3 】

【 化 1 0 6 】



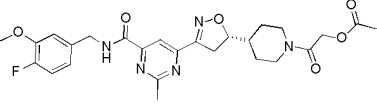
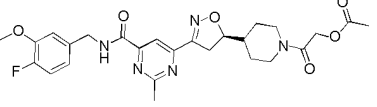
40

実施例番号 N . 1 段階 1 の個々のエナンチオマーを、キラル分取 HPLC (方法 i、表 2) を用いて分離する。これらについて、一般手順 N 段階 2 に記載の条件を用いる塩基加水分解を行って、AA . 5 および AA . 6 を得る。

50

【 0 4 1 4 】

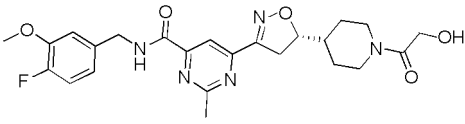
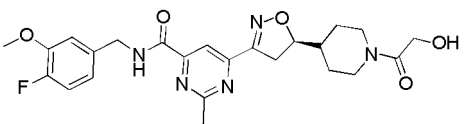
【 表 1 2 】

構造	純粋なエナンチマー	m/zESMS (M+H) ⁺	ee(方法-j、表 2)
実施例番号 N.1 段階 1		528.4	99.58%
		528.4	94.68%

10

【 0 4 1 5 】

【 表 1 3 】

実施例 番号	構造	LC/MS R _t 時間(分単位)(方法 -e、表 1)	m/zESMS (M+H) ⁺
AA.1		3.16	486.4
AA.2		3.13	486.1

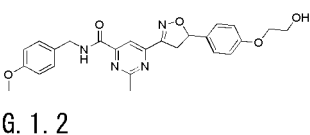
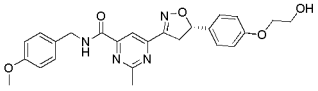
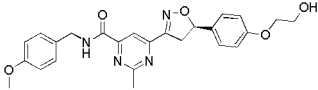
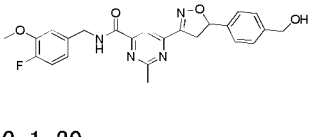
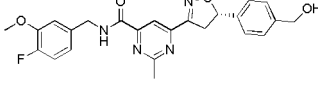
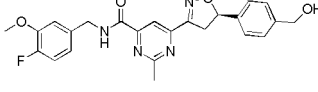
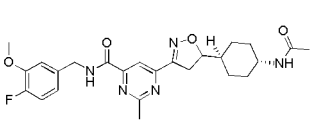
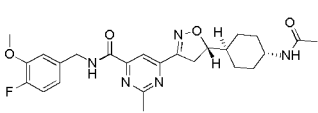
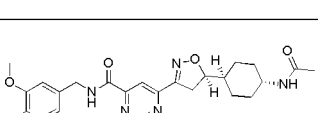
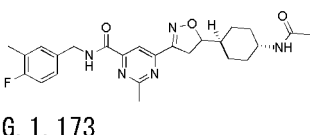
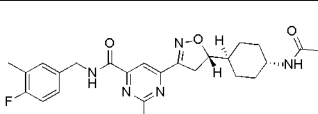
20

30

【 0 4 1 6 】

【表 1 4】

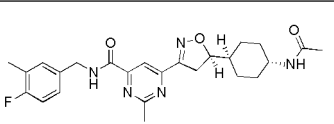
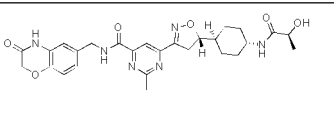
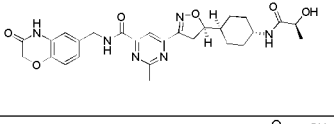
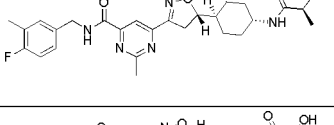
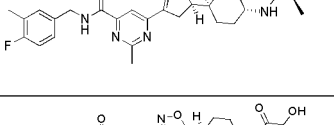
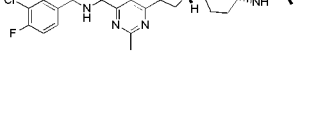
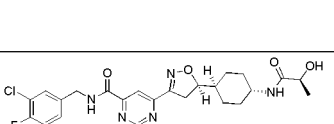
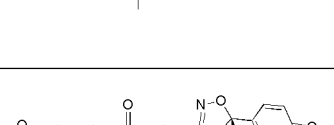
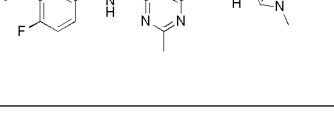
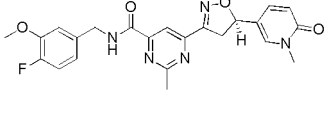
表 AA:キラル分取 HPLC を用いて個々のエナンチマーに分離された実施例

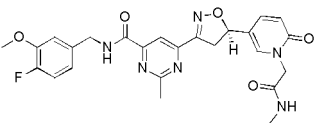
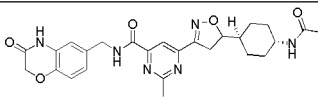
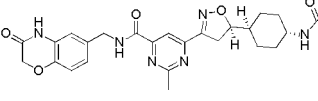
実施例 番号	構造	エナンチマー	分取 HPLC 方法 (表 2)	LCMS R _t 時間 (分単位) (方法)	m/zESM S (M+H) ⁺
AA. 3	 G. 1. 2		c-1	1. 43 (b)	
AA. 4			c-2	1. 44 (b)	
AA. 5	 G. 1. 20		c-3	2. 05 (c)	451. 3
AA. 6			c-3	1. 98 (c)	451. 3
AA. 7	 G. 1. 44		c-4	3. 42 (d)	484. 0
AA. 8			c-4	3. 07 (d)	484. 0
AA. 9	 G. 1. 173		c-5	2. 970 (e)	468. 4

10

20

30

AA. 10			c-5	2.971(e)	468.4	
AA. 11			c-14	1.81(d)	535.2	
AA. 12	R. 1.16		c-14	1.80(d)	535.3	10
AA. 13			c-6	3.124(d)	498.3	
AA. 14	G. 1.199		c-6	3.123(d)	498.4	
AA. 15	G. 1.200		c-6	3.13(d)	518.2	20
AA. 16			c-6	3.137(d)	518.2	
AA. 17	G. 1.96		c-7	2.46(d)	452.3	30
AA. 18			c-7	2.459(d)	452.3	
AA. 19	G. 1.210		c-11	2.82(e)	509.3	40

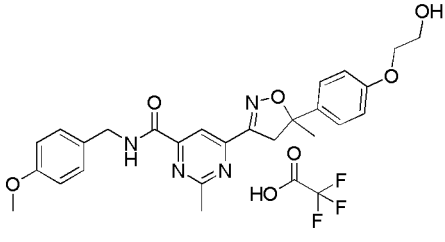
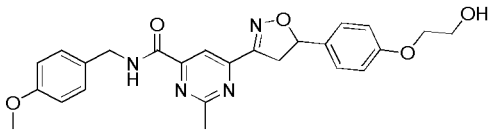
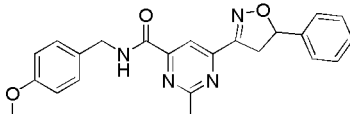
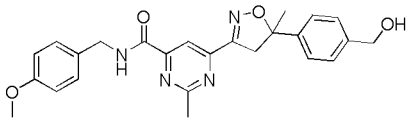
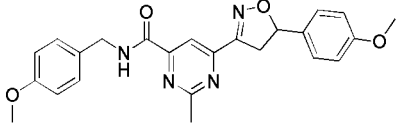
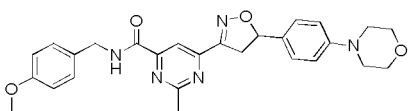
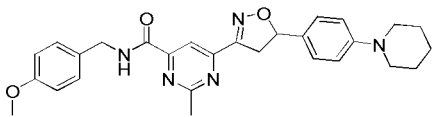
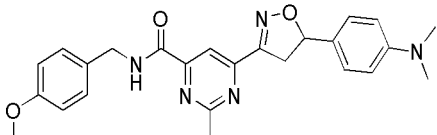
AA. 20			c-11	2.76 (e)	509.1
AA. 21	R. 1.5		c-13	1.92 (d)	507.3
AA. 22			c-13	1.92 (d)	507.3

【 0 4 1 7 】

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (F R E T) 酵素アッセイを用いて求めた記載の実施例の MMP 1 3 触媒ドメイン (C D) 効力

【 0 4 1 8 】

【表 15】

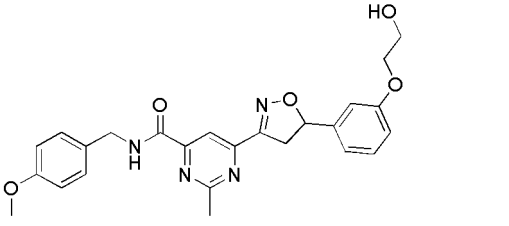
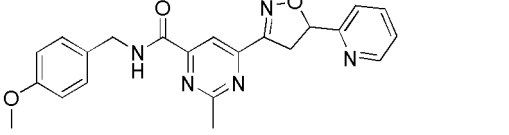
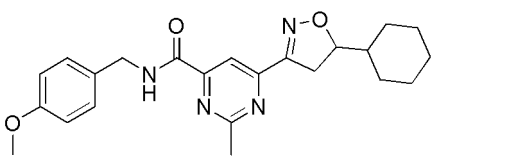
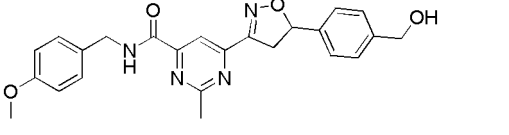
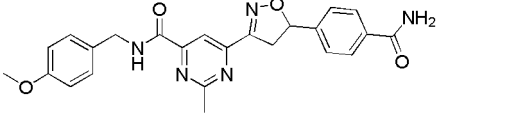
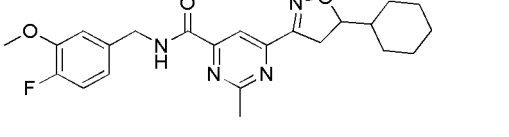
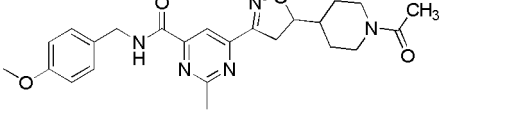
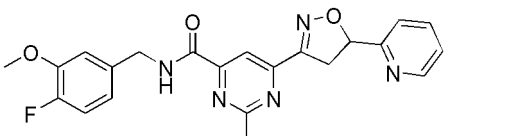
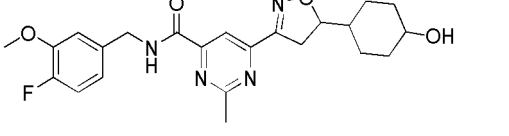
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	**
	***
	***
	**
	***
	***
	**
	**

10

20

30

40

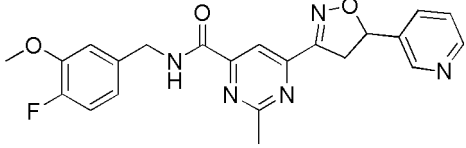
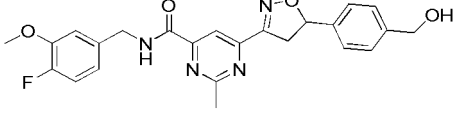
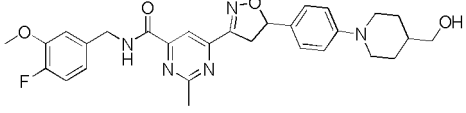
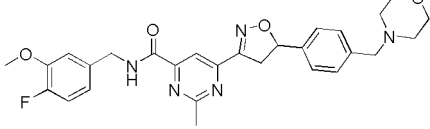
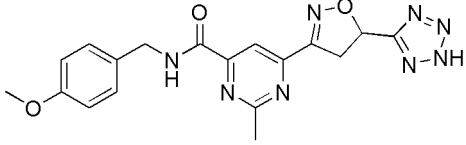
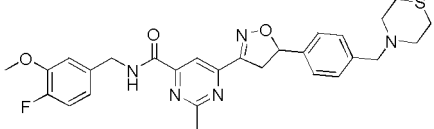
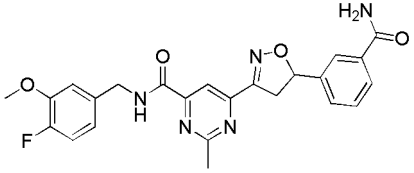
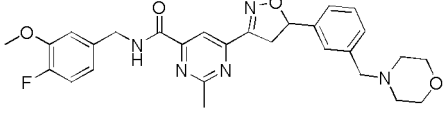
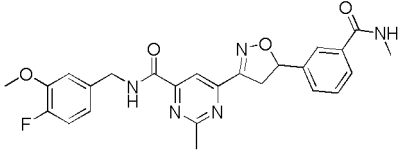
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	**
	***
	***
	****
	****
	**
	***
	****

10

20

30

40

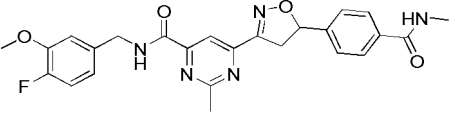
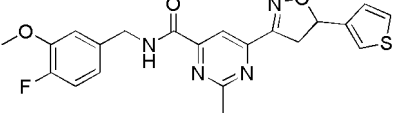
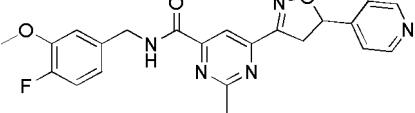
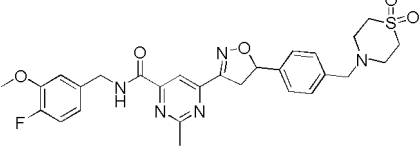
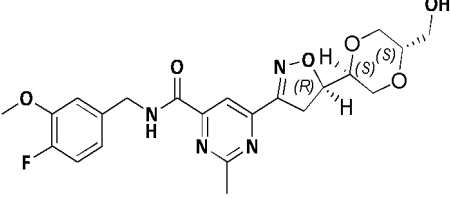
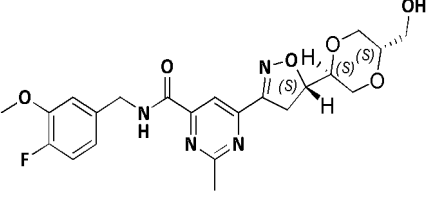
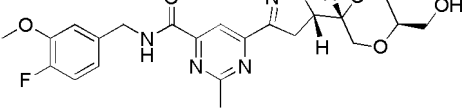
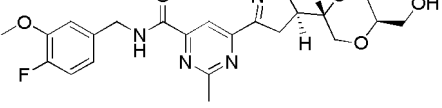
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	****
	****
	***
	***
	*
	****
	****
	****
	***

10

20

30

40

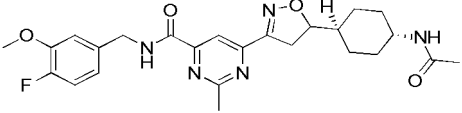
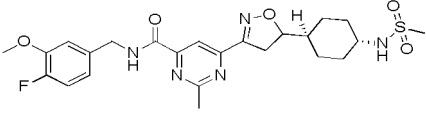
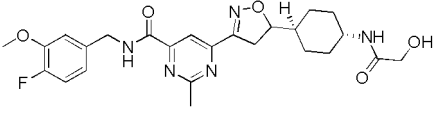
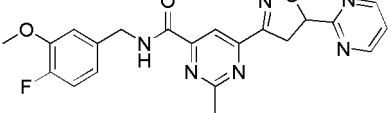
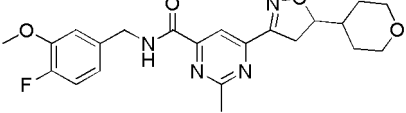
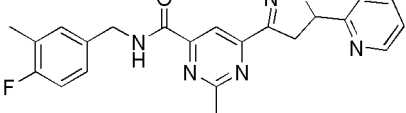
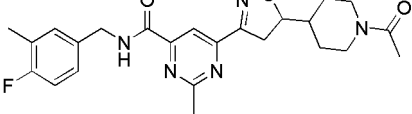
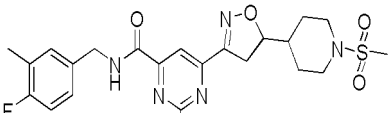
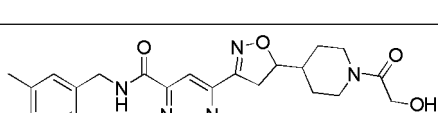
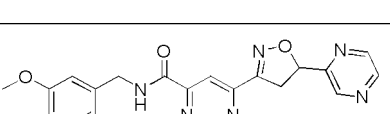
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	****
	****
	****
	****
	**
	***
	****
	**

10

20

30

40

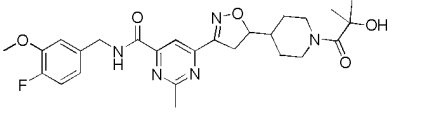
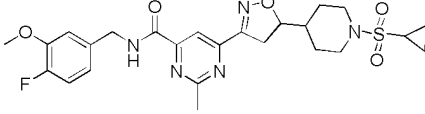
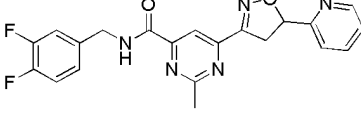
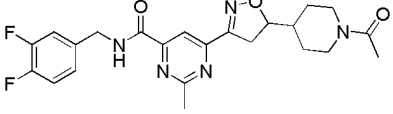
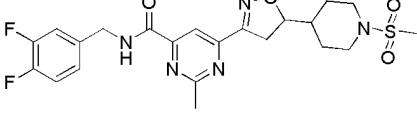
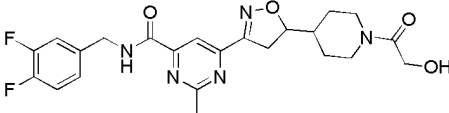
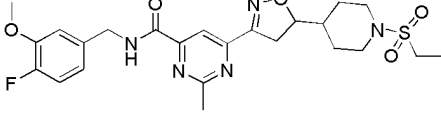
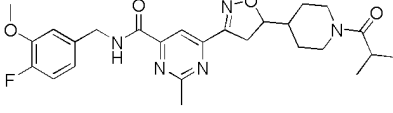
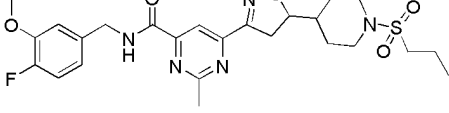
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	****
	****
	****
	***
	****
	***
	***
	****
	***
	***

10

20

30

40

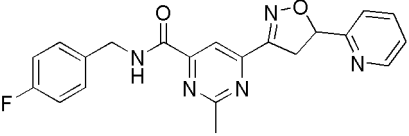
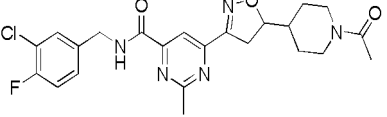
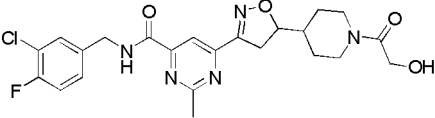
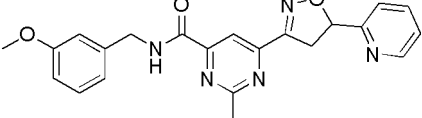
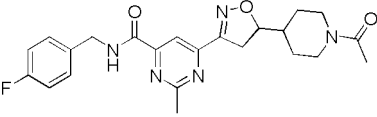
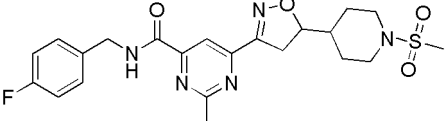
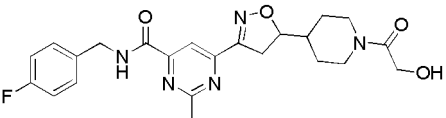
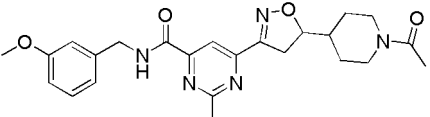
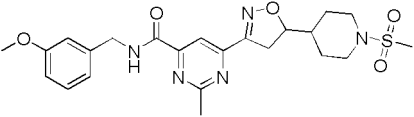
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	***
	***
	***
	***
	***
	****
	***
	****

10

20

30

40

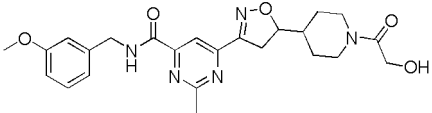
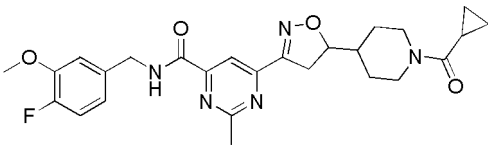
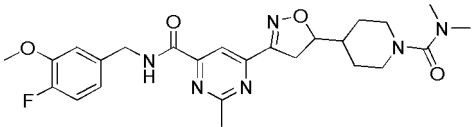
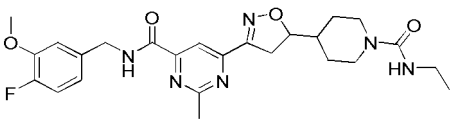
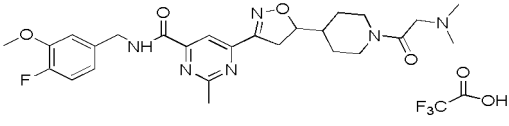
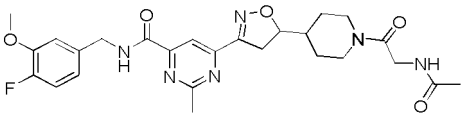
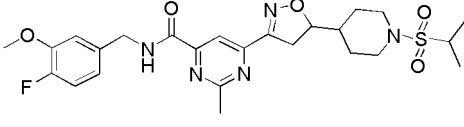
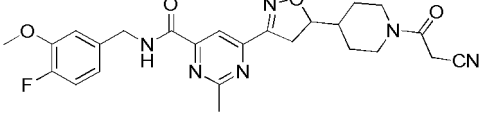
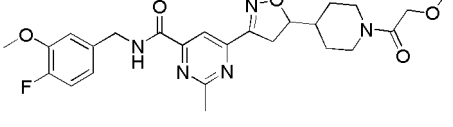
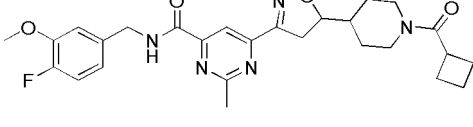
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	***
	***
	***
	***
	****
	***
	***
	****

10

20

30

40

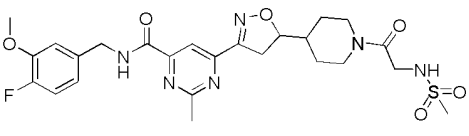
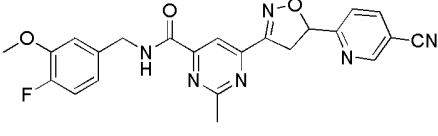
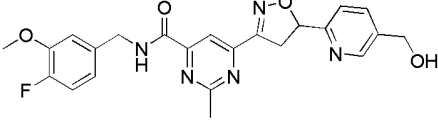
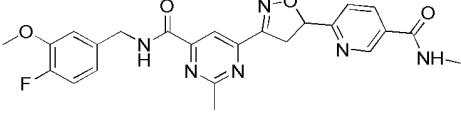
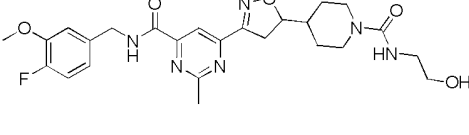
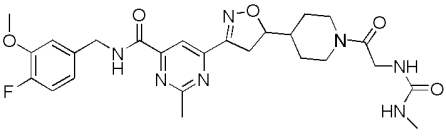
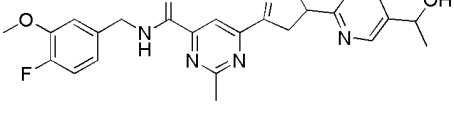
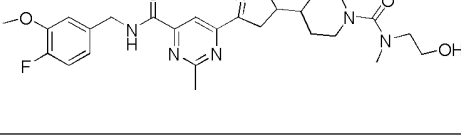
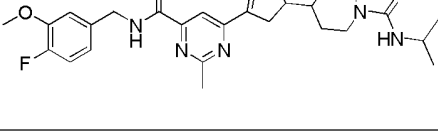
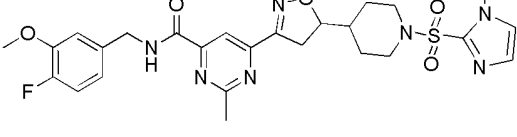
構造	MMP13 (GD) IC ₅₀
	***
	***
	****
	***
	***
	***
	****
	***
	***
	***

10

20

30

40

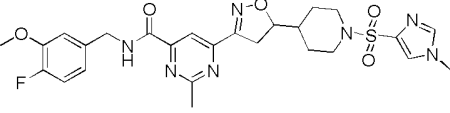
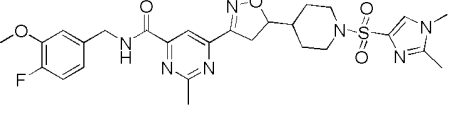
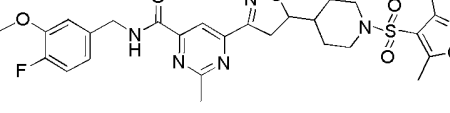
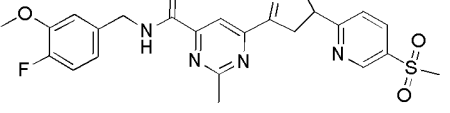
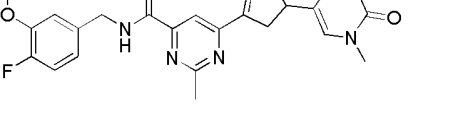
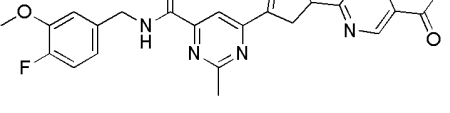
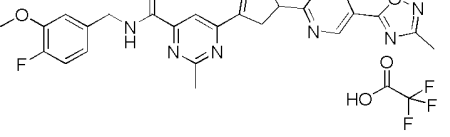
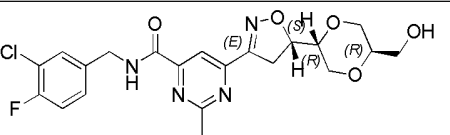
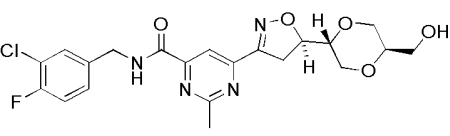
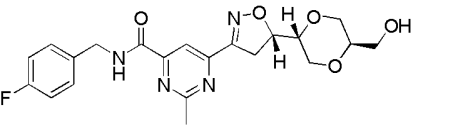
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	****
	****
	***
	****
	***
	****
	****
	***
	****

10

20

30

40

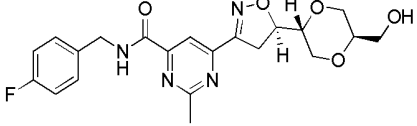
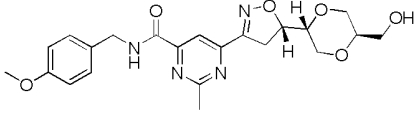
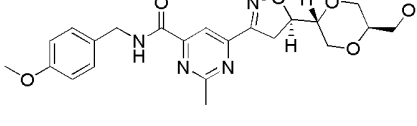
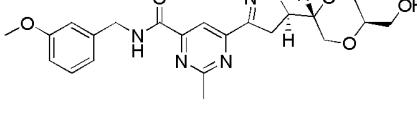
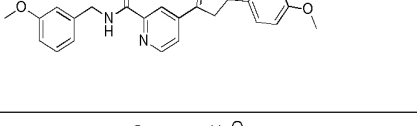
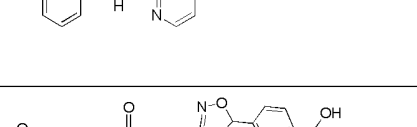
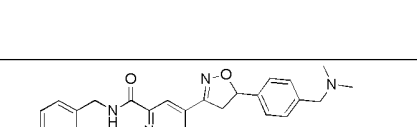
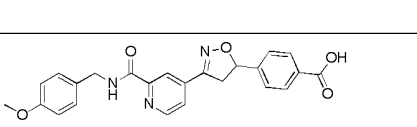
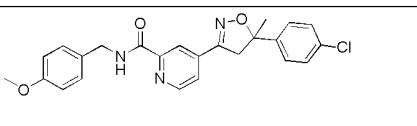
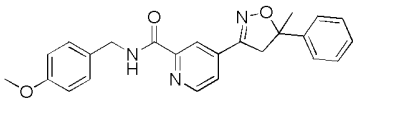

構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	****
	****
	****
	****
	***
	****
	****
	****
	**
	***

10

20

30

40

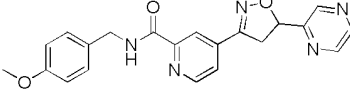
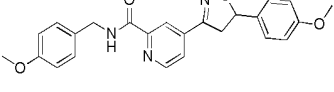
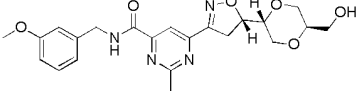
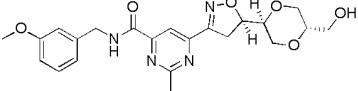
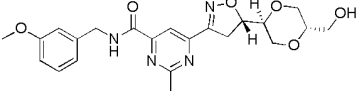
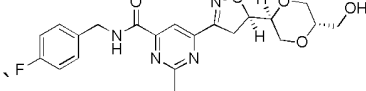
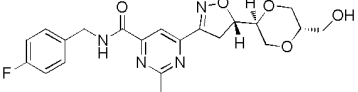
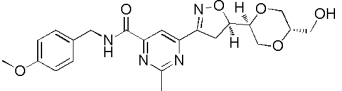
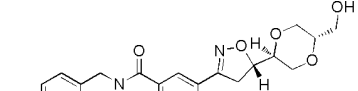
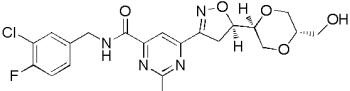
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	*
	***
	*
	*
	***
	*
	****
	*
	***
	**
	*

10

20

30

40

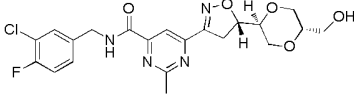
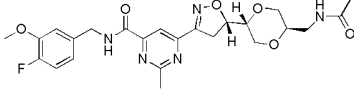
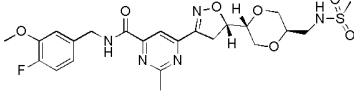
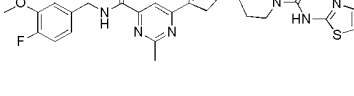
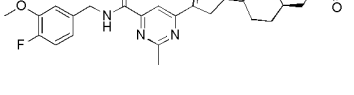
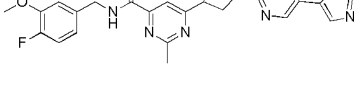
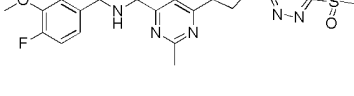
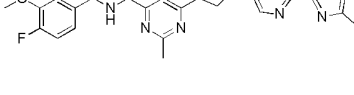
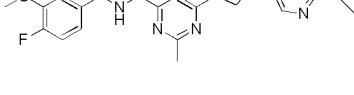
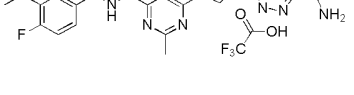
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	*
	**
	***
	*
	***
	*
	***
	*
	*
	*

10

20

30

40

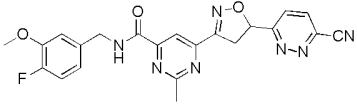
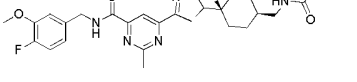
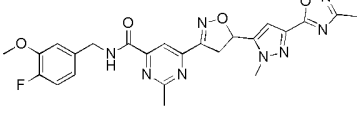
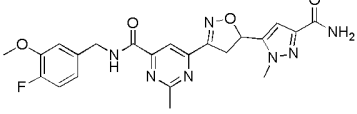
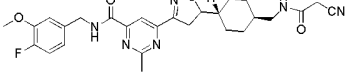
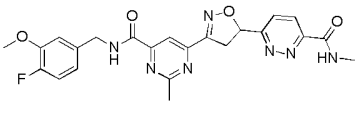
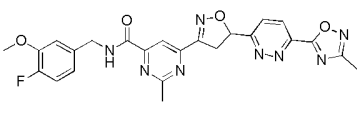
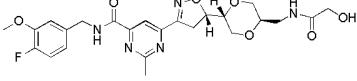
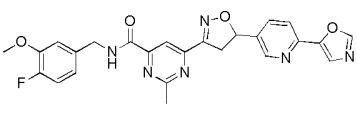
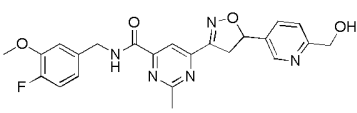
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	****
	****
	***
	****
	****
	***
	****
	****
	***

10

20

30

40

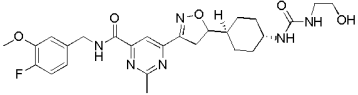
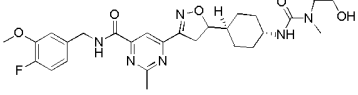
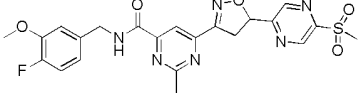
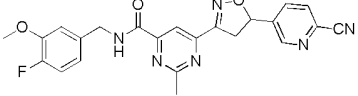
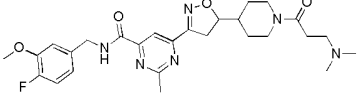
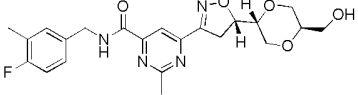
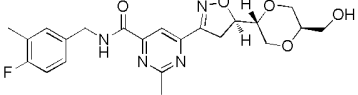
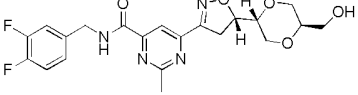
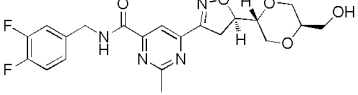
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	****
	****
	***
	**
	****
	***
	****
	****
	****
	***

10

20

30

40

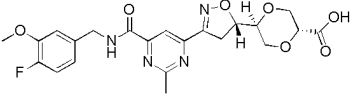
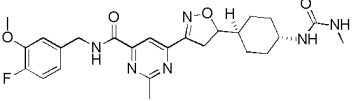
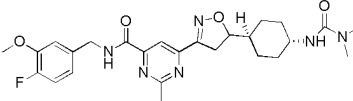
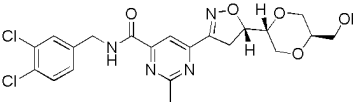
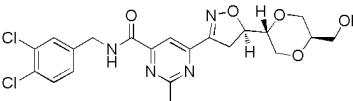
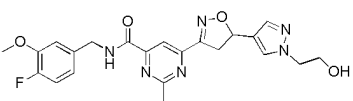
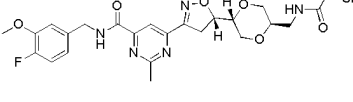
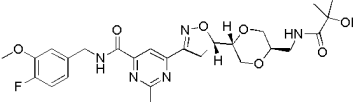
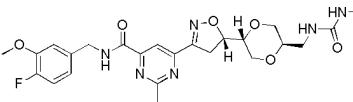
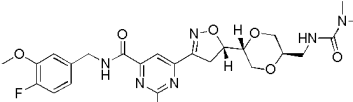
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	****
	****
	***
	****
	***
	
	**
	***
	*

10

20

30

40

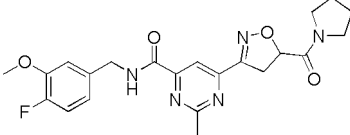
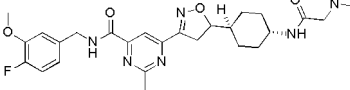
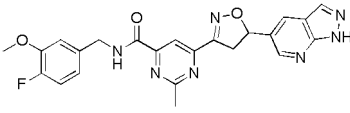
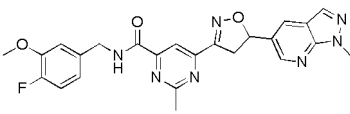
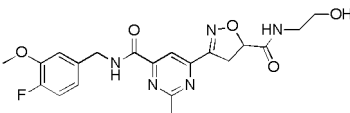
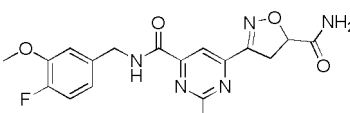
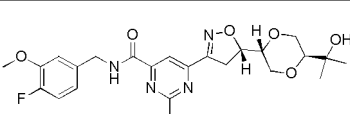
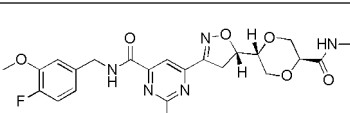
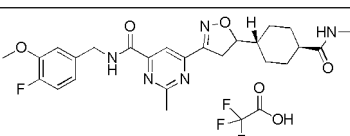
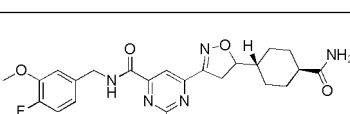
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	****
	****
	*
	*
	*
	****
	***
	***
	***

10

20

30

40

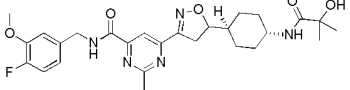
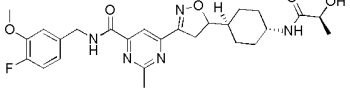
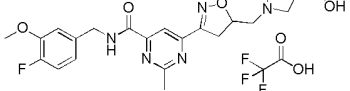
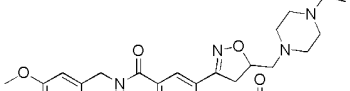
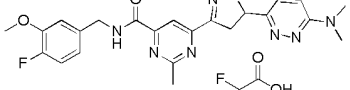
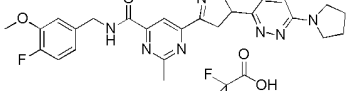
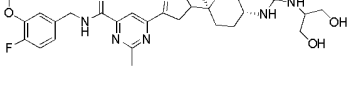
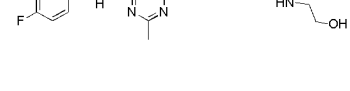
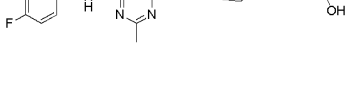
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	*
	***
	***
	***
	**
	*
	***
	****
	****
	****

10

20

30

40

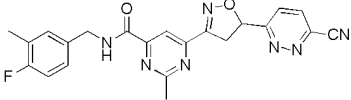
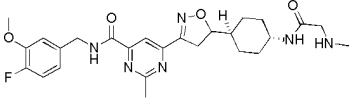
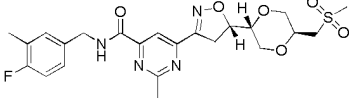
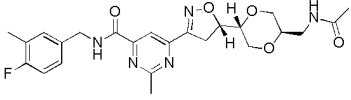
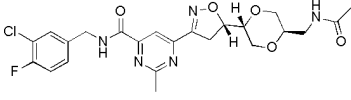
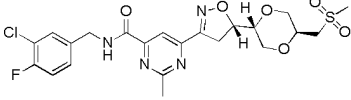
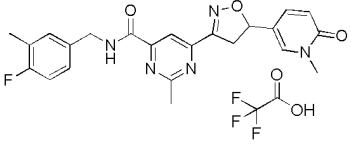
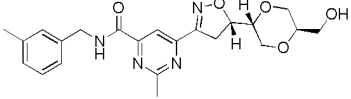
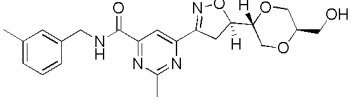
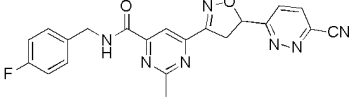
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	****
	*
	*
	*
	*
	***
	****
	****
	****

10

20

30

40

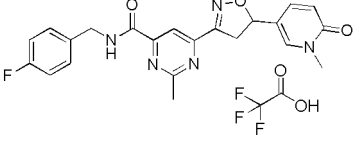
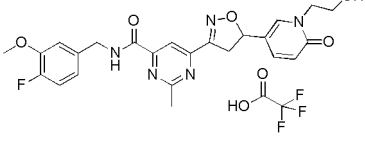
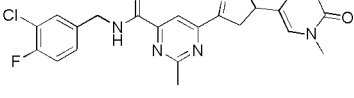
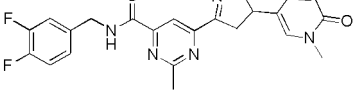
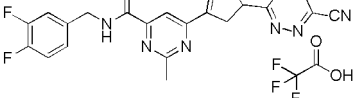
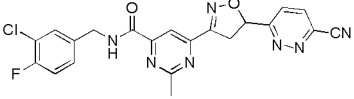
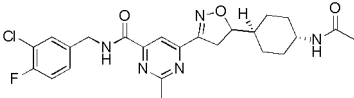
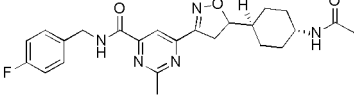
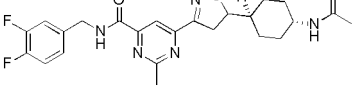
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	****
	***
	****
	****
	****
	****
	****
	*
	*
	***

10

20

30

40

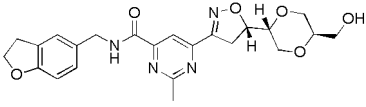
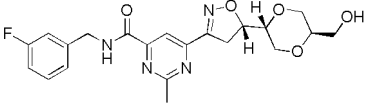
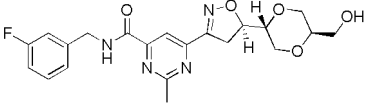
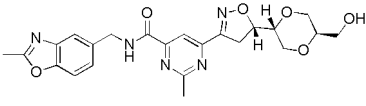
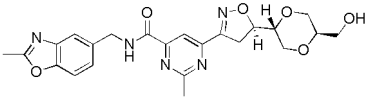
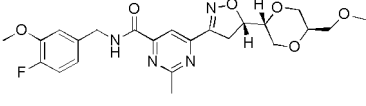
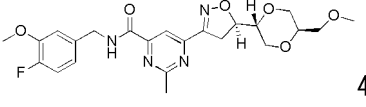
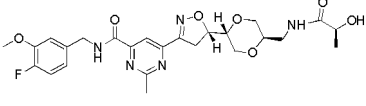
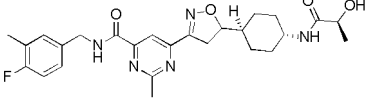
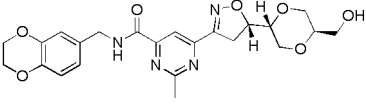
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	***
	****
	***
	***
	***
	****
	***
	***

10

20

30

40

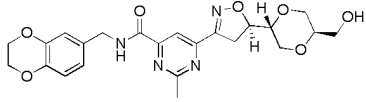
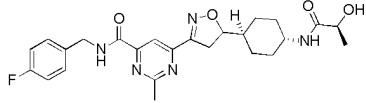
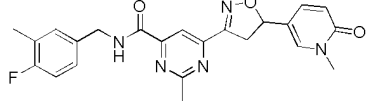
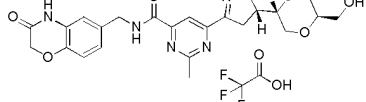
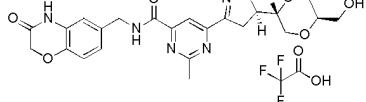
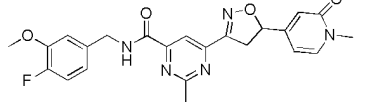
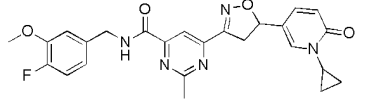
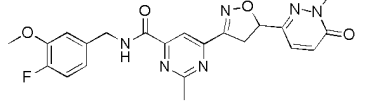
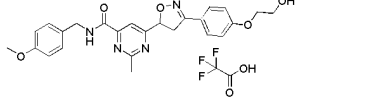
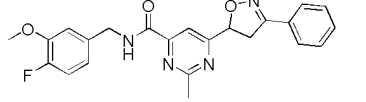
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	*
	*
	***
	*
	***
	*
	****
	****
	***

10

20

30

40

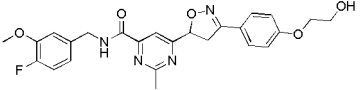
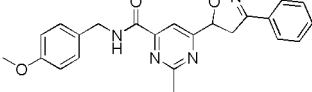
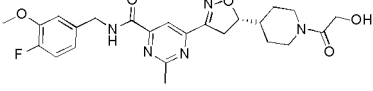
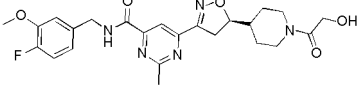
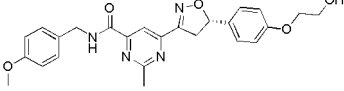
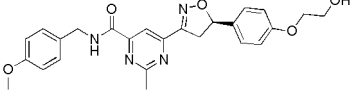
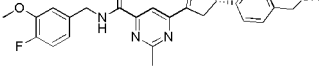
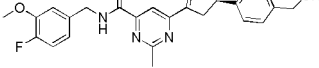
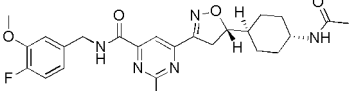
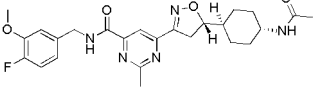
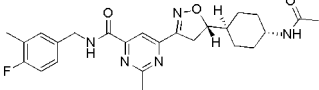
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	*
	***
	****
	****
	****
	****
	****
	****
	****
	****

10

20

30

40

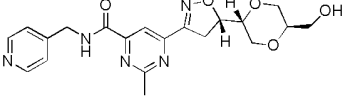
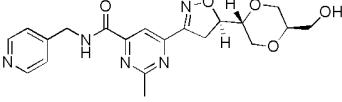
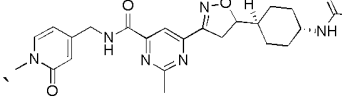
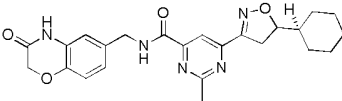
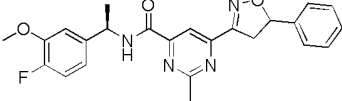
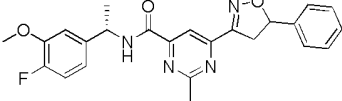
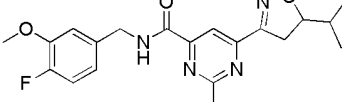
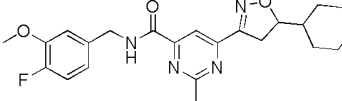
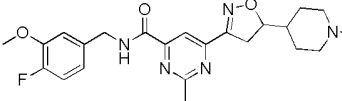
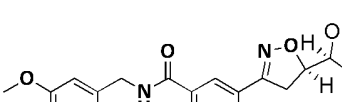
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	**
	****
	***
	****
	***
	*
	****
	****
	***
	****

10

20

30

40

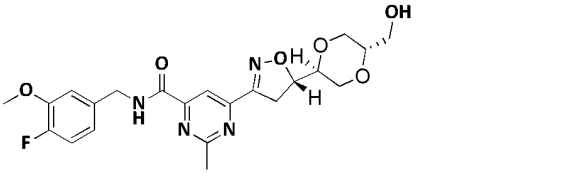
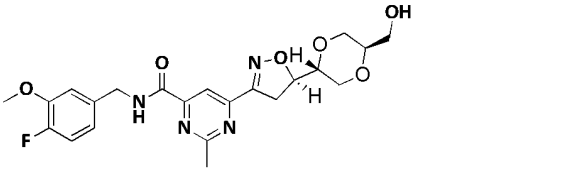
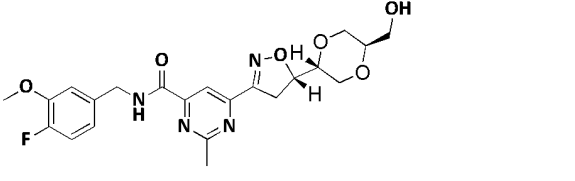
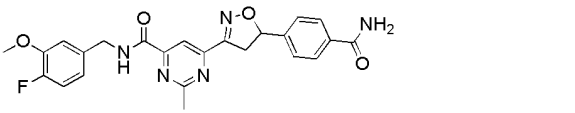
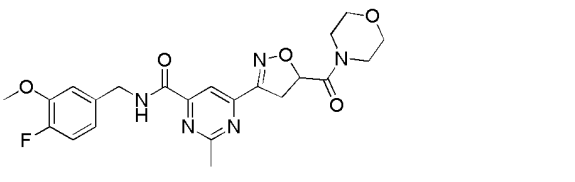
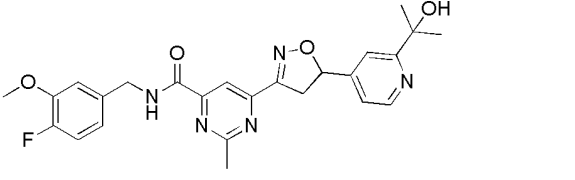
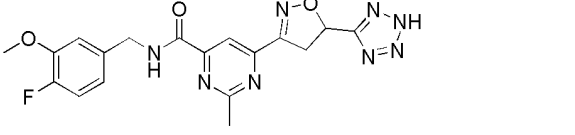
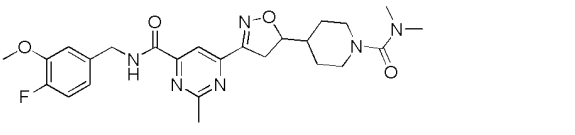
構造	MMP13 (GD) IC ₅₀
	****
	*
	*
	*****
	*
	*
	****
	*****
	****
	**

10

20

30

40

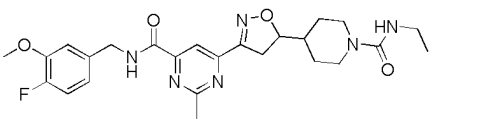
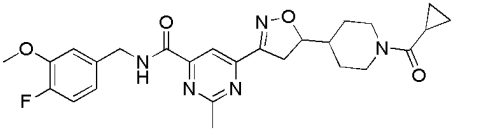
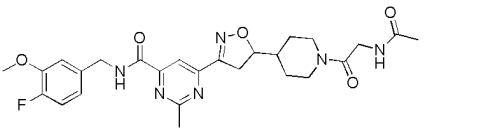
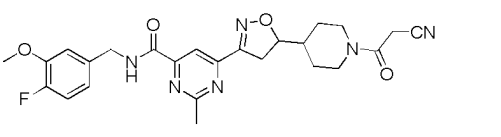
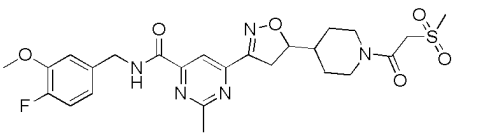
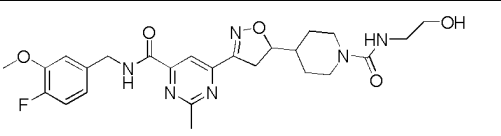
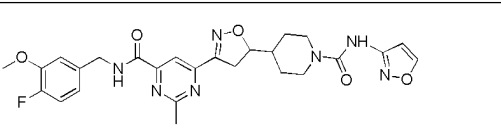
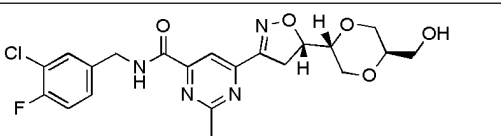
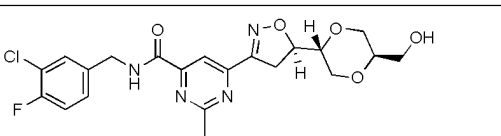
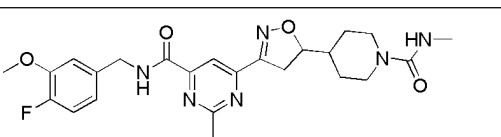
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	**
	****
	****
	*
	***
	*
	****

10

20

30

40

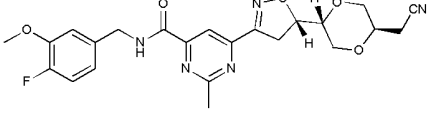
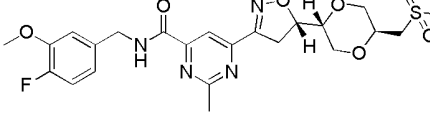
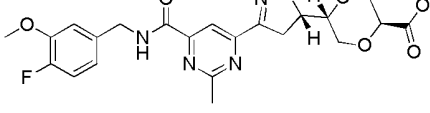
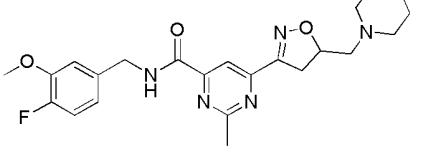
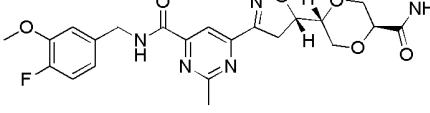
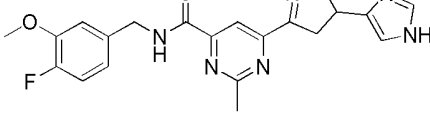
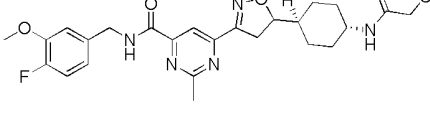
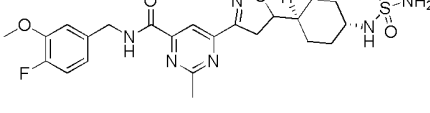
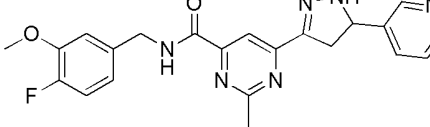
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	***
	***
	***
	***
	****
	***
	***
	*
	****

10

20

30

40

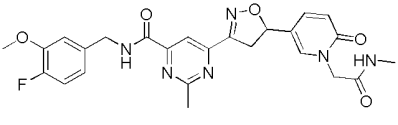
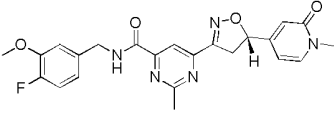
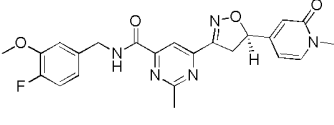
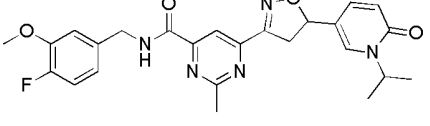
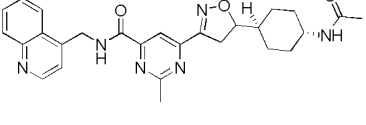
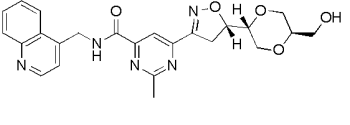
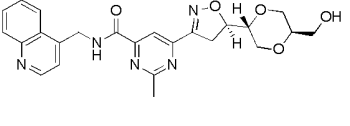
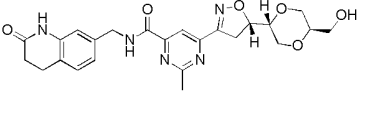
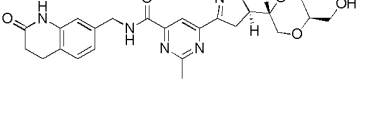
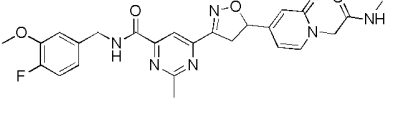
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	****
	***
	****
	*
	****
	*
	****
	****
	***

10

20

30

40

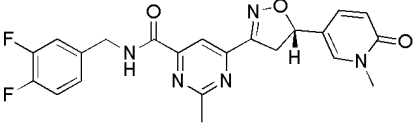
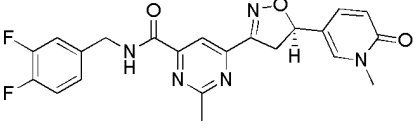
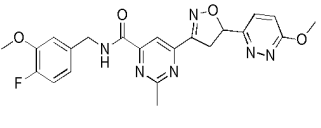
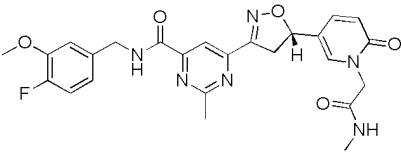
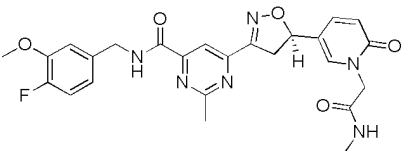
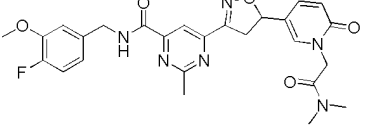
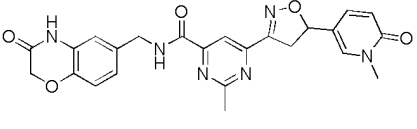
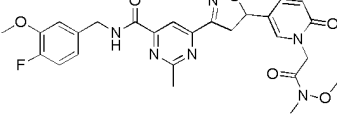
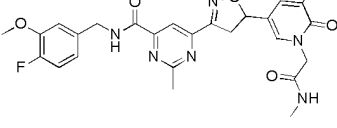
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	****
	****
	**
	****
	**
	**
	**
	***
	**
	***

10

20

30

40

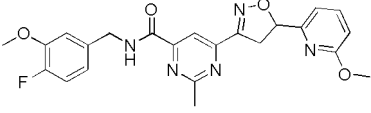
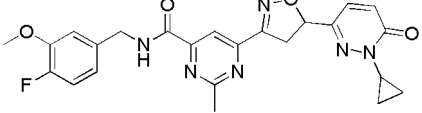
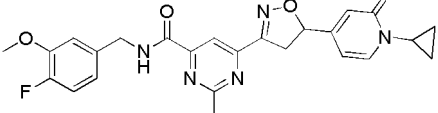
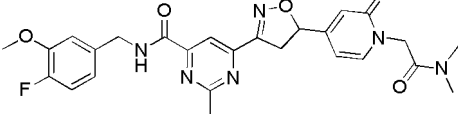
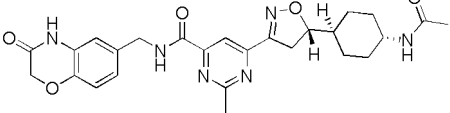
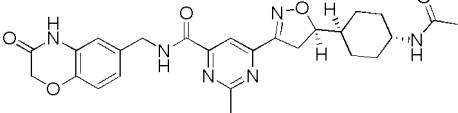
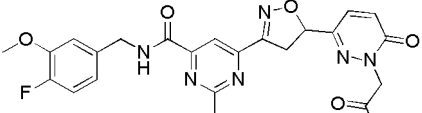
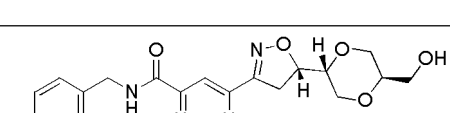
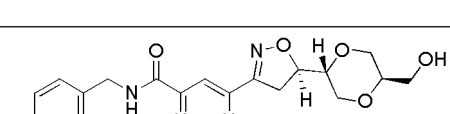
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	****
	**
	***
	****
	***
	***
	****
	****
	****

10

20

30

40

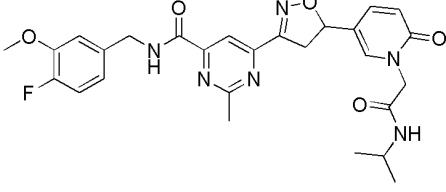
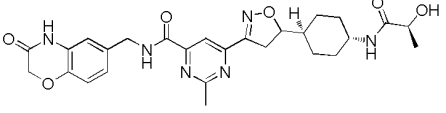
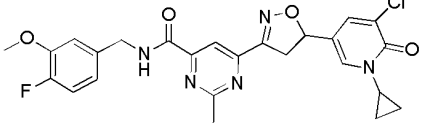
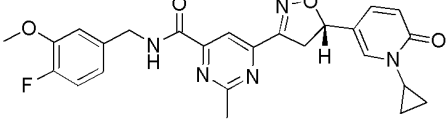
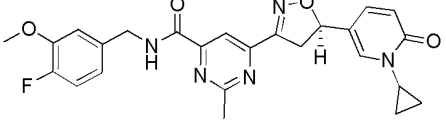
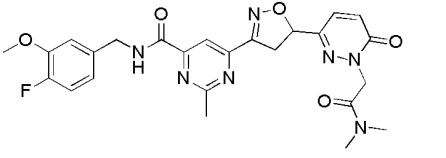
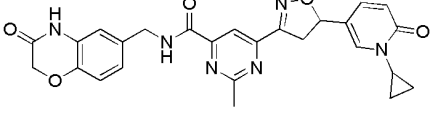
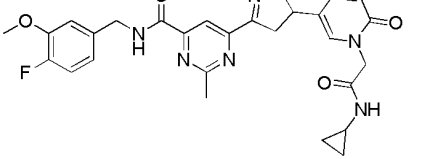
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	***
	***
	***
	****
	****
	***
	***
	**

10

20

30

40

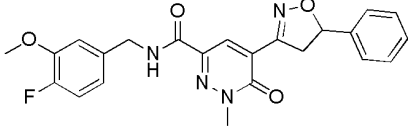
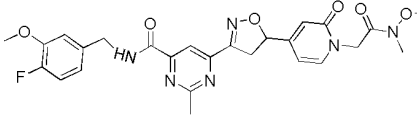
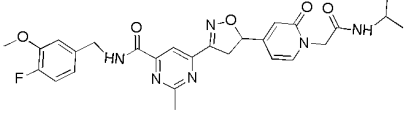
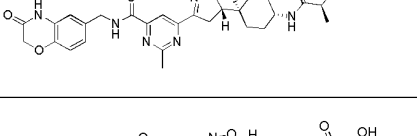
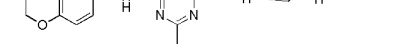
構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	****
	****
	****
	***
	***
	****
	****

10

20

30

40

構造	MMP13 (CD) IC ₅₀
	***
	***
	***
	****
	****

10

20

【 0 4 1 9 】

【 表 1 6 】

MMP-13 触媒トメイン IC ₅₀ : >1000nM	*
MMP-13 触媒トメイン IC ₅₀ : 100nM-1000nM	**
MMP-13 触媒トメイン IC ₅₀ : 10nM-100nM	***
MMP-13 触媒トメイン IC ₅₀ : <10nM	****

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I			
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	7/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/08	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	31/16	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	33/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	33/02	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	5/38	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	5/38	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	11/16	

A 6 1 P 31/20	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 5/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 P 5/18	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C
		A 6 1 K 31/538	
		A 6 1 K 31/4439	
		A 6 1 K 31/497	

- (72)発明者 スワン, スティーブン・エル
アメリカ合衆国、カリフォルニア・0 1 7 0 2、サン・デイエゴ、ベイル・コート・1 1 7 0 3
- (72)発明者 ムカルジー, スブヘンドウ
インド国、ウエスト・ベンガル・7 1 2 2 0 1、フーグリー、ピー・オー・シユライランプール、
タクールバリ・ストリート(コキル・バガン)、1 3 2 / エイ / 3
- (72)発明者 チテイ, ベンカタ・シユリーカーント
インド国、アーンドラ・プラデーシュ・5 0 0 0 6 0、ハイデラバード、デイルスクナガー、マド
ウラプリ・コロニー・エイチ・ナンバー: 7 - 1 0 9、エス/オー・シー・ブイ・エス・エス・シ
ヤストリー
- (72)発明者 トウヌグントラ, シバ・サンジーバ・ラーオ
インド国、アーンドラ・プラデーシュ・5 0 0 0 4 9、ハイデラバード、ミヤプール・ジャヤ・ブ
ラカシユ・ナラヤン・ナガー・コロニー・エイチ・ナンバー: 5 2・フエーズ・セカンド
- (72)発明者 ホサハリ, スブラマニヤ・シータラーマ・シヤストリ
インド国、カルターナカ・ベンガルール・5 6 0 0 7 0、パナシヤンカーリ・セカンド・ステー
ジ、トウエンテイセブンス・クロス・ナンバー・3、テンプル・メドウス、エイ・1 0 3

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第2 0 1 0 / 0 5 1 1 8 8 (WO, A 1)
国際公開第2 0 1 0 / 0 7 0 0 6 8 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 5 / 0 8 5 2 1 6 (WO, A 1)
国際公開第2 0 1 0 / 0 8 4 0 6 7 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 9 / 1 1 2 2 7 5 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 9 / 0 2 2 7 4 6 (WO, A 1)
特表2 0 0 9 - 5 1 9 9 3 7 (JP, A)
国際公開第2 0 1 0 / 1 1 2 5 4 5 (WO, A 1)
特表2 0 1 0 - 5 2 9 9 8 9 (JP, A)
国際公開第2 0 0 7 / 1 2 3 8 5 5 (WO, A 1)
特表2 0 0 9 - 5 2 2 2 8 2 (JP, A)
特表2 0 1 4 - 5 0 5 0 8 9 (JP, A)
特表2 0 1 3 - 5 3 0 1 7 3 (JP, A)
特表2 0 1 3 - 5 1 2 2 7 4 (JP, A)
特表2 0 1 1 - 5 0 7 8 1 3 (JP, A)

特表2006-504731(JP,A)

特表2008-528520(JP,A)

米国特許出願公開第2007/0259874(US,A1)

特表2010-535192(JP,A)

Journal of Combinatorial Chemistry , 2008年, Vol.10(4), p.521-525, Supporting Information(p.S1-S63)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 413/04

C07D 413/14

C07D 417/14

C07D 471/04

CAplus/REGISTRY(STN)