

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6284545号
(P6284545)

(45) 発行日 平成30年2月28日 (2018. 2. 28)

(24) 登録日 平成30年2月9日 (2018. 2. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/14 (2006. 01)

C O 7 D 487/14 C S P

C O 7 D 498/14 (2006. 01)

C O 7 D 498/14

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5383 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 18 (全 126 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-548836 (P2015-548836)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月17日 (2013. 12. 17)
 (65) 公表番号 特表2016-507498 (P2016-507498A)
 (43) 公表日 平成28年3月10日 (2016. 3. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2013/061041
 (87) 国際公開番号 W02014/097147
 (87) 国際公開日 平成26年6月26日 (2014. 6. 26)
 審査請求日 平成28年11月25日 (2016. 11. 25)
 (31) 優先権主張番号 61/739, 337
 (32) 優先日 平成24年12月19日 (2012. 12. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/906, 154
 (32) 優先日 平成25年11月19日 (2013. 11. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100181168
 弁理士 丸山 智裕
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

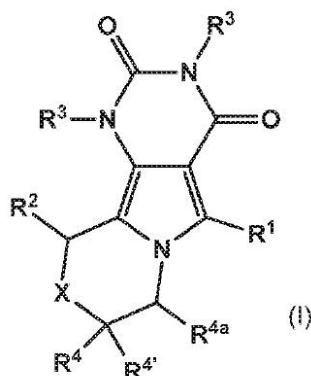
(54) 【発明の名称】 C F T R阻害としての三環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩

【化 7 8】



[式中、 R^1 は、フェニル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルケニルまたは $H e t^1$ を表し、 R^1 基は、非置換であるか、または1個もしくは2個の炭素原子上にて置換基 R^a で置換されていてもよく、窒素原子上にて置換基 R^{a1} でさらに置換されていてもよく、各 R^a は、独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、シア

ノ、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $R^6 O C(O) -$ 、または $R^6 O C(O) (C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、

R^{a1} は、($C_1 \sim C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、ジ [($C_1 \sim C_4$) アルキル] アミノ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、アリール ($C_1 \sim C_4$) アルキルまたは $R^6 O C(O) (C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、

R^2 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_4 \sim C_7$) シクロアルケニル、フェニル、フラニル、チアゾリル、チエニルまたはピラゾリルを表し、 R^2 は、非置換であるか、または 1 ～ 3 個の炭素原子上にて置換基 R^b で置換されていてもよく、窒素原子上にて ($C_1 \sim C_4$) アルキルでさらに置換されていてもよく、

各 R^b は、独立に、($C_1 \sim C_4$) アルキル、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、シアノ、($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、ジ [($C_1 \sim C_4$) アルキル] アミノ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、(R^6) $_2 N C(O) (C_1 \sim C_4)$ アルキルまたは $R^6 O C(O) (C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、

X は、O、NH もしくは NMe を表し、または

X は、 $-CH_2-O-$ を表し、ここで O 原子は、環の $-C(R^4)(R^{4'})$ 原子に結合しており、

各 R^3 は、独立に、メチルまたはエチルを表し、

R^4 は、水素、($C_1 \sim C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、アミノ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、ジ [($C_1 \sim C_4$) アルキル] アミノ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、フェニル、 $Het^1 (C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $Het^2 (C_1 \sim C_4)$ アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルキル $S(O)_2 NH (C_1 \sim C_4)$ アルキル、または $R^7 C(O) NH (C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、

$R^{4'}$ は、H またはメチルを表し、

R^{4a} は、水素、($C_1 \sim C_4$) アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、アミノ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、ジ [($C_1 \sim C_4$) アルキル] アミノ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、 $Het^1 (C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $Het^2 (C_1 \sim C_4)$ アルキル、または $R^6 O C(O) -$ を表し、

R^6 は、水素、($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し、

R^7 は、($C_1 \sim C_2$) アルキル、($C_1 \sim C_2$) アルコキシ、($C_1 \sim C_2$) アルコキシ ($C_1 \sim C_2$) アルキルまたはフェニルを表し、

Het^1 は、a) 1 個の酸素もしくは硫黄原子および任意選択で 1 個もしくは 2 個の窒素原子；または b) 1 ～ 4 個の窒素原子を含む、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環を表し、

Het^2 は、a) N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子；または b) $-C(O)-$ 、ならびに N および O から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む、4 員～7 員の複素環式環を表す]。

【請求項 2】

X が、O を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が、フェニル、シクロヘキセニル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピリミジン-2-イルまたはピリジン-2-イルを表し、 R^1 が、非置換であるか、または 1 個もしくは 2 個の炭素原子上にて置換基 R^a で置換されていてもよく、窒素原子上にて置換基 R^{a1} でさらに置換されていてもよい、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

各 R^a が、独立に、($C_1 \sim C_4$) アルキル、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、シアノ、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、 $R^6 O C(O) -$ 、または $R^6 O C(O) (C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

4) アルキルを表す、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 が、フェニル、フラニル、チアゾリル、チエニルまたはピラゾリルを表し、 R^2 が、非置換であるか、または 1～3 個の炭素原子上にて置換基 R^b で置換されていてもよく、窒素原子上にて ($C_1 \sim C_4$) アルキルでさらに置換されていてもよい、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

各 R^b が、独立に、($C_1 \sim C_2$) アルキル、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_2$) アルキル、またはシアノを表す、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

各 R^3 が、メチルを表す、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の化合物。

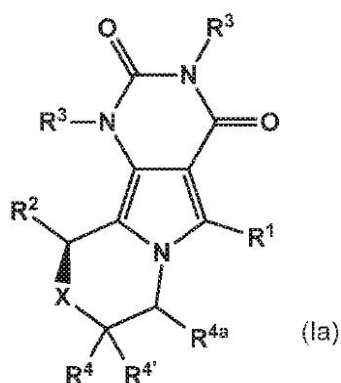
【請求項 8】

R^4 が、水素、メチル、フェニルまたは $HOC H_2$ - を表す、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

式 (I a) で示される、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の化合物。

【化 7 9】



【請求項 10】

1, 3-ジメチル-10-(5-メチルフラン-2-イル)-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

10-(5-クロロフラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

10-(4-ブロモチアゾール-2-イル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

1, 3-ジメチル-5-フェニル-10-(チアゾール-2-イル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチオフェン-2-イル)-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

1, 3-ジメチル-5-フェニル-10-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [

10

20

30

40

50

- 3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;
- 10 - (5-エチルフラン-2-イル) -1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;
- 5 - (4-フルオロフェニル) -1, 3-ジメチル-10 - (5-メチルフラン-2-イル) -7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;
- 1, 3-ジメチル-10 - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ; 10
- 1, 3-ジメチル-10 - (5-メチルチオフェン-2-イル) -5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;
- 10 - (2, 3-ジフルオロフェニル) -1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;
- 1, 3-ジメチル-5, 10-ジフェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;
- 10 - (5-クロロフラン-2-イル) -1, 3-ジメチル-5 - (m-トリル) -7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ; 20
- 10 - (シクロヘキサ-3-エン-1-イル) -1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;
- 10 - (4-ブromoフラン-2-イル) -1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;
- 3 - (1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-5-フェニル-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-10-イル) ベンゾニトリル ; 30
- 10 - (フラン-2-イル) -1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;
- 1, 3-ジメチル-10 - (2-メチルチアゾール-4-イル) -5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;
- 10 - (4-フルオロフェニル) -1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ; 40
- 10 - (4-クロロフェニル) -1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;
- 3 - (10 - (5-クロロフラン-2-イル) -1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-イル) ベンゾニトリル ;
- 3 - (1, 3-ジメチル-10 - (4-メチルチアゾール-2-イル) -2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-イル) ベンゾニトリル ;
- 10 - (5-クロロフラン-2-イル) -1, 3-ジメチル-5 - (4-メチルチアゾ 50

ール-2-イル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

10-(3-クロロフェニル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

10-シクロヘキシル-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-ジメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

10

5-(3-クロロフェニル)-1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

5-(3-メトキシフェニル)-1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-メトキシフェニル)-1, 3-ジメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

20

5-(3, 5-ジメチルフェニル)-1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3, 5-ジメチルフェニル)-1, 3-ジメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

メチル3-(10-(5-クロロフラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-イル) ベンゾエート;

メチル3-(1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-イル) ベンゾエート;

30

10-(5-クロロフラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

1, 3-ジメチル-10-(5-メチルフラン-2-イル)-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

10-(5-ブromoフラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

40

1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(m-トリル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

10-(3-クロロフェニル)-1, 3-ジメチル-5-(m-トリル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(m-トリル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

50

1, 3, 7-トリメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

3-(10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンゾニトリル;

10

10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)-1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

20

10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

5-(3-クロロフェニル)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

30

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

3-(10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンゾニトリル;

10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

40

10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

1, 3, 8-トリメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

10-(5-クロロフラン-2-イル)-1, 3, 8-トリメチル-5-(m-トリル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [

50

1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

10 - (5-クロロフラン-2-イル) -5 - (3-クロロフェニル) -8 - (メトキシメチル) -1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

10 - (5-クロロフラン-2-イル) -1, 3-ジメチル-5, 8-ジフェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

10 - (5-クロロフラン-2-イル) -5 - (3-クロロフェニル) -8 - ((ジメチルアミノ)メチル) -1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

10

10 - (5-クロロフラン-2-イル) -1, 3, 8, 8-テトラメチル-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

11 - (4-クロロチアゾール-2-イル) -1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 10, 11-テトラヒドロピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン;

3 - (11 - (4-クロロチアゾール-2-イル) -8 - (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11-オクタヒドロピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-5-イル) ベンゾニトリル;

20

8 - ((1H-イミダゾール-1-イル)メチル) -10 - (5-クロロフラン-2-イル) -5 - (3-フルオロフェニル) -1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

(5-クロロフラン-2-イル) -1, 3-ジメチル-5 - (4-メチルチアゾール-2-イル) -8 - ((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル) -7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

からなる群、および薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項1から9のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項11】

(8R, 10R) -10 - (5-クロロフラン-2-イル) -5 - (3-フルオロフェニル) -8 - (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオンまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

治療有効量の請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および1種もしくは複数の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項13】

治療有効量の請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および1種もしくは複数の治療的に活性な併用薬剤を含む組合せ医薬。

40

【請求項14】

治療有効量の請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、対象においてCFTR活性を調節するための医薬組成物。

【請求項15】

治療有効量の請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、多発性嚢胞腎疾患および下痢症から選択される障害または疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項16】

50

医薬として使用するための、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 17】

多発性嚢胞腎疾患および下痢症から選択される障害または疾患の治療における使用のための、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 18】

多発性嚢胞腎疾患および下痢症から選択される障害または疾患の治療のための医薬の製造における、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、三環式化合物、CFTRチャネルを阻害するためのその使用、およびそれを使用した疾患の治療方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

嚢胞性線維症膜貫通調節因子タンパク質（CFTR）は、哺乳動物の気道、腸、膵臓、および睾丸の上皮細胞において発現しているcAMP活性化クロライドチャネルである（Sheppard et al., *Physiol.Rev.* 79:S23-45 (1999); Gadsby et al., *Nature* 40:477-83 (2006)）。CFTRクロライドチャネルは、嚢胞性線維症（CF）、多発性嚢胞腎疾患および分泌性下痢症を含めたいくつかの疾患および状態に関連することが公知である。

【0003】

下痢性疾患は、未だ対処されていない医学的必要性を大いに有する分野であり続けており、2002年において概ね2百万件の死亡をもたらし、これらの内、95%超が5歳未満の小児であった。衛生状態の不良および密集した生活環境の結果として起こる感染性分泌性下痢症は、最も急性な症状の発現の原因となり、既存の経口的水分補給および抗生物質治療と併用される補助治療が明確に必要とされている。

【0004】

CFTR阻害剤は、Thiagarajah and Verkman in *Clinical Pharmacology and Therapeutics* (2012): 92, 3, 287-290によって考察されている。

【発明の概要】

【0005】

良好な薬物候補である新規なCFTR阻害剤を提供することが必要とされている。特に、本発明の化合物は、他の受容体への親和性を殆ど示さず、CFTR阻害剤として機能的活性を示す一方で、嚢胞性線維症膜貫通調節因子タンパク質に強力に結合すると予想される。これらは、胃腸管から良好に吸収され、代謝的に安定的であり、都合よい薬物動態特性を有すると予想される。さらに、理想的な薬物候補は、安定で、非吸湿性で、容易に製剤化される物理的形態で存在する。

【0006】

本発明の化合物は、CFTRチャネルの高親和性阻害剤であり、したがって、広範囲の障害、特に、多発性嚢胞腎疾患ならびに下痢症（感染性分泌性下痢症、旅行者下痢症、HIVに関連する下痢症および下痢型過敏性腸症候群（IBS）を含めた）の治療において有用である可能性がある。

【0007】

多発性嚢胞腎疾患および下痢症の治療は、予定されている使用である。多発性嚢胞腎疾患、ならびに感染性分泌性下痢症、旅行者下痢症、HIVに関連する下痢症および下痢型過敏性腸症候群（IBS）を含めた下痢症の全ての形態は、本発明の化合物で治療できる可能性がある。

【0008】

10

20

30

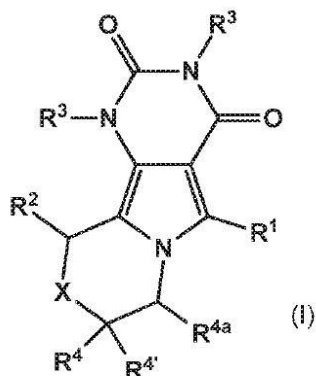
40

50

したがって、本発明は、実施形態 1 として、式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩を提供し、

【0009】

【化 1】



10

式中、 R^1 は、フェニル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルケニルまたは Het^1 を表し、 R^1 基は、非置換であるか、または 1 個もしくは 2 個の炭素原子上にて置換基 R^a で置換されていてもよく、窒素原子上にて置換基 R^{a1} でさらに置換されていてもよく、

各 R^a は、独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $R^6 O C(O) -$ 、または $R^6 O C(O) (C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、

20

R^{a1} は、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ジ $[(C_1 \sim C_4)$ アルキル] アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_4)$ アルキルまたは $R^6 O C(O) (C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、

R^2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルケニル、フェニル、フラニル、チアゾリル、チエニルまたはピラゾリルを表し、 R^2 は、非置換であるか、または 1 ~ 3 個の炭素原子上にて置換基 R^b で置換されていてもよく、窒素原子上にて $(C_1 \sim C_4)$ アルキルでさらに置換されていてもよく、

30

各 R^b は、独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ジ $[(C_1 \sim C_4)$ アルキル] アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(R^6)_2 N C(O) (C_1 \sim C_4)$ アルキルまたは $R^6 O C(O) (C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、

X は、O、NH もしくは NMe を表し、または

X は、 $-CH_2-O-$ を表し、ここで O 原子は、環の $-C(R^4)(R^{4'})$ 原子に結合しており、

各 R^3 は、独立に、メチルまたはエチルを表し、

R^4 は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ジ $[(C_1 \sim C_4)$ アルキル] アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、フェニル、 $Het^1 (C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $Het^2 (C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル $S(O)_2 NH (C_1 \sim C_4)$ アルキル、または $R^7 C(O) NH (C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、

40

$R^{4'}$ は、H またはメチルを表し、

R^{4a} は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ジ $[(C_1 \sim C_4)$ アルキル] アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $Het^1 (C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $Het^2 (C_1 \sim C_4)$ アルキル、または $R^6 O C(O) -$ を表し、

50

R⁶ は、水素、(C₁～C₄) アルキルを表し、
 R⁷ は、(C₁～C₂) アルキル、(C₁～C₂) アルコキシ、(C₁～C₂) アルコキシ(C₁～C₂) アルキルまたはフェニルを表し、
 Het¹ は、a) 1 個の酸素もしくは硫黄原子および任意選択で 1 個もしくは 2 個の窒素原子；または b) 1～4 個の窒素原子を含む、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環を表し、
 Het² は、a) N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子；または b) -C(O)-、ならびに N および O から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む、4 員～7 員の複素環式環を表す。

【0010】

10

別の実施形態において、本発明は、治療有効量の式 (I) の定義による化合物、または薬学的に許容されるその塩、またはその下位式の化合物 (sub formulae)、および 1 種もしくは複数の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0011】

別の実施形態において、本発明は、治療有効量の式 (I) の定義による化合物、または薬学的に許容されるその塩、またはその下位式の化合物、および 1 種もしくは複数の治療活性剤を含む、組合せ医薬、特に医薬品の組合せ医薬を提供する。

【0012】

別の実施形態において、本発明は、対象において C F T R 活性を調節する方法を提供し、方法は、対象に治療有効量の式 (I) の定義による化合物、または薬学的に許容されるその塩、またはその下位式の化合物を投与することを含む。

20

【0013】

別の実施形態において、本発明は、対象に治療有効量の式 (I) の定義による化合物、または薬学的に許容されるその塩、またはその下位式の化合物を投与することを含む、多発性嚢胞腎疾患および下痢症から選択される障害または疾患を治療する方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0014】

したがって、本発明は、実施形態 1 として、本明細書の上記に記載のような式 (I) の化合物を提供する。

【0015】

30

他に特定しない限り、「本発明の化合物」という用語は、式 (I) および式 (I a) の化合物、化合物の塩、化合物の水和物または溶媒和物、ならびに全ての立体異性体 (ジアステレオ異性体およびエナンチオマーを含めた)、互変異性体および同位体標識化合物 (重水素置換を含めた) を指す。本発明の化合物はさらに、式 I および式 (I a) の化合物の多形、ならびにその塩を含む。

【0016】

この明細書を解釈する目的のために、下記の定義を適用し、適当と認められるときは常に、単数形で使用する用語はまた複数形を含み、逆の場合も同じである。

【0017】

「C₁～₆ アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、1～6 個の炭素原子を有する完全飽和の分岐状または枝分かれしていない炭化水素部分を指す。「C₁～₄ アルキル」および「C₁～₂ アルキル」という用語は、それに合うように解釈される。C₁～₆ アルキルの代表例には、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2, 2-ジメチルペンチル、2, 3-ジメチルペンチル、および n-ヘプチルが含まれる。

40

【0018】

「ハロ C₁～₆ アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に定義されているような C₁～₆ アルキル基を指し、水素原子の少なくとも 1 つは、ハロ原子で置き換えられている。ハロ C₁～₆ アルキル基は、モノハロ C₁～₆ アルキル、ジハロ C

50

$C_1 \sim 6$ アルキル、またはペルハロ $C_1 \sim 6$ アルキルを含めたポリハロ $C_1 \sim 6$ アルキルであってもよい。モノハロ $C_1 \sim 6$ アルキルは、アルキル基において1つのヨード、プロモ、クロロまたはフルオロを有することができる。ジハロ $C_1 \sim 6$ アルキルおよびポリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル基は、アルキル内で同じハロ原子の2個以上、または異なるハロ基の組合せを有することができる。典型的には、ポリハロ $C_1 \sim 6$ アルキル基は、12個まで、または10個まで、または8個まで、または6個まで、または4個まで、または3個まで、または2個までのハロ基を含有する。ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルの非限定的例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルが含まれる。ペルハロ $C_1 \sim 6$ アルキル基は、全ての水素原子がハロ原子で置き換えられている $C_1 \sim 6$ アルキル基を指す。

10

【0019】

「アリール」という用語は、環部分において6～20個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基を指す。典型的には、アリールは、6～20個の炭素原子を有する単環式、二環式または三環式のアリールであり、1つまたは複数の非芳香族炭化水素環に縮合している1つまたは複数の芳香族環を含む。非限定的例には、フェニル、ナフチルまたはテトラヒドロナフチルが含まれる。

【0020】

「 $C_1 \sim 6$ アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、 $C_1 \sim 6$ アルキル- O -を指し、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、本明細書において上記で定義する。 $C_1 \sim 1$ アルコキシの代表例には、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、およびヘキシルオキシが含まれる。

20

【0021】

「Het²」または「複素環式環」という用語は、本明細書で使用される場合、飽和または不飽和の非芳香族環または環系を指し、これは、a) N、OおよびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子；またはb) $-C(O)-$ 、ならびにNおよびOから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を含む、4員、5員、6員、または7員の単環式環である。複素環基は、ヘテロ原子または炭素原子を介して結合することができる。複素環式環の例には、テトラヒドロフラン (THF)、ジヒドロフラン、1,4-ジオキサン、モルホリン、1,4-ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、1,3-ジオキサラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアン、オキサチアン、ピロリジノニル、オキサゾリジノニルおよびチオモルホリンが含まれる。

30

【0022】

「 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル」という用語は、3～7個の炭素原子の完全飽和または不飽和の単環式炭化水素基を指す。例示的な単環式炭化水素基には、これらに限定されないが、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が含まれる。

40

【0023】

「Het¹」または「ヘテロアリール環」という用語は、本明細書で使用される場合、a) 1個の酸素もしくは硫黄原子および任意選択で1個もしくは2個の窒素原子；またはb) 1～4個の窒素原子を含む5員もしくは6員の単環式環である芳香族環系を指す。典型的なヘテロアリール環は、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、2-または3-ピロリル、2-、4-、または5-イミダゾリル、3-、4-、または5-ピラゾリル、2-、4-、または5-チアゾリル、3-、4-、または5-イソチアゾリル、2-、4-、または5-オキサゾリル、3-、4-、または5-イソオキサゾリル、3-または5-(1,2,4-トリアゾリル)、および4-または5-(1,2,3-トリアゾリル)、テトラゾリル、ピリミジニルおよびピリジニルを含む。

50

【0024】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、本明細書で使用される場合、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。

【0025】

本発明の様々な（列挙した）実施形態は、本明細書に記載されている。各実施形態において特定したフィーチャを、他の特定のフィーチャと合わせて、本発明のさらなる実施形態を提供し得ることが認識される。

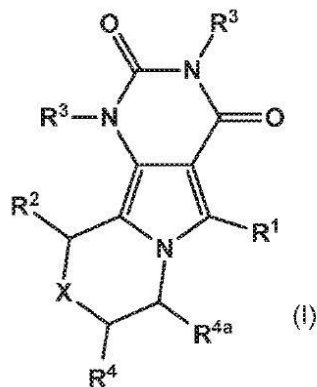
【0026】

実施形態2. 式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩

【0027】

10

【化2】



20

[式中、 R^1 は、フェニル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルケニルまたはHet¹を表し、 R^1 基は、非置換であるか、または1個もしくは2個の炭素原子上にて置換基 R^a で置換されていてもよく、窒素原子上にて置換基 R^{a1} でさらに置換されていてもよく、

各 R^a は、独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $R^6OC(O)-$ 、または $R^6OC(O)(C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、

R^{a1} は、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ジ $[(C_1 \sim C_4)$ アルキル]アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_4)$ アルキルまたは $R^6OC(O)(C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、

30

R^2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルケニル、フェニル、フラニル、チアゾリル、チエニルまたはピラゾリルを表し、 R^2 は、非置換であるか、または1～3個の炭素原子上にて置換基 R^b で置換されていてもよく、窒素原子上にて $(C_1 \sim C_4)$ アルキルでさらに置換されていてもよく、

各 R^b は、独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ジ $[(C_1 \sim C_4)$ アルキル]アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(R^6)_2NC(O)(C_1 \sim C_4)$ アルキルまたは $R^6OC(O)(C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、

40

Xは、O、NHまたはNMeを表し、

各 R^3 は、独立に、メチルまたはエチルを表し、

R^4 は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ジ $[(C_1 \sim C_4)$ アルキル]アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、またはフェニルを表し、

R^{4a} は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ジ $[(C_1 \sim C_4)$ アルキル]アミノ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、Het² $(C_1 \sim C_4)$ アル

50

キルー、または $R^6 O C(O)-$ を表し、
 R^6 は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、
 Het^1 は、a) 1 個の酸素もしくは硫黄原子および任意選択で 1 個もしくは 2 個の窒素原子；または b) 1 ～ 4 個の窒素原子を含む、5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環を表し、
 Het^2 は、N、O および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含む、4 員 ～ 7 員の複素環式環を表す」。

【0028】

実施形態 3. X が、O を表す、実施形態 1 または実施形態 2 に記載の化合物。

【0029】

10

実施形態 4. R^1 が、フェニル、シクロヘキセニル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピリミジン-2-イルまたはピリジン-2-イルを表し、 R^1 が、非置換であるか、または 1 個もしくは 2 個の炭素原子上にて置換基 R^a で置換されていてもよく、窒素原子上にて置換基 R^{a1} でさらに置換されていてもよい、いずれかの先行する請求項に記載の化合物。

【0030】

実施形態 5. R^1 が、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チエン-2-イルまたはピラゾール-4-イルを表し、 R^1 が、非置換であるか、または 1 個もしくは 2 個の炭素原子上にて置換基 R^a で置換されていてもよく、窒素原子上にて置換基 R^{a1} でさらに置換されていてもよい、いずれかの先行する実施形態に記載の化合物。

20

【0031】

実施形態 6. R^1 が、フェニルを表し、非置換であるか、または 1 個もしくは 2 個の置換基 R^a で置換されていてもよい、いずれかの先行する実施形態に記載の化合物。

【0032】

実施形態 7. R^a 置換基が、3 位、2 位および 3 位、3 位および 4 位、3 位および 5 位、または 3 位および 6 位にある、実施形態 6 に記載の化合物。

【0033】

実施形態 8. 各 R^a が、独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロ、ハロ $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、シアノ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $R^6 O C(O)-$ 、または $R^6 O C(O)(C_1 \sim C_4)$ アルキルを表す、いずれかの先行する実施形態に記載の化合物。

30

【0034】

実施形態 9. R^2 が、フェニル、フラニル、チアゾリル、チエニルまたはピラゾリルを表し、 R^2 が、非置換であるか、または 1 ～ 3 個の炭素原子上にて置換基 R^b で置換されていてもよく、窒素原子上にて $(C_1 \sim C_4)$ アルキルでさらに置換されていてもよい、いずれかの先行する実施形態に記載の化合物。

【0035】

実施形態 10. 各 R^b が、独立に、 $(C_1 \sim C_2)$ アルキル、ハロ、ハロ $(C_1 \sim C_2)$ アルキル、またはシアノを表す、いずれかの先行する実施形態に記載の化合物。

【0036】

実施形態 11. 各 R^b が、独立に、メチル、エチル、ブromo、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、またはシアノを表す、いずれかの先行する実施形態に記載の化合物。

40

【0037】

実施形態 12. 各 R^3 が、メチルを表す、いずれかの先行する実施形態に記載の化合物。

【0038】

実施形態 13. R^4 が、水素、メチル、フェニルまたは $H O C H_2 -$ を表す、いずれかの先行する実施形態に記載の化合物。

【0039】

実施形態 14. R^{4a} が、水素またはメチルを表す、いずれかの先行する実施形態に記載の化合物。

50

【0040】

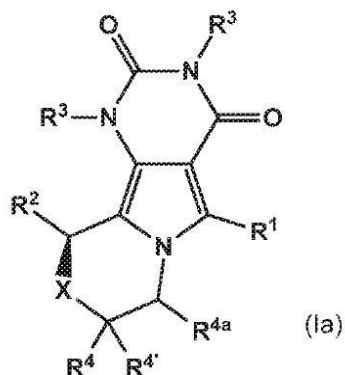
実施形態15. R^6 が、水素、メチルまたはエチルを表す、いずれかの先行する実施形態に記載の化合物。

【0041】

実施形態16. 式(Ia)で示される、いずれかの先行する実施形態に記載の化合物。

【0042】

【化3】



10

【0043】

実施形態17. 式(I)の化合物が、ラセミ化合物であり、または式(Ia)において示すような立体化学配置を有する、いずれかの先行する実施形態に記載の化合物。

20

【0044】

実施形態18.

実施例1. 1

1, 3-ジメチル-10-(5-メチルフラン-2-イル)-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ[1', 2': 1, 2]ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン;

実施例1. 4

10-(5-クロロフラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ[1', 2': 1, 2]ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン;

30

実施例1. 5

1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ[1', 2': 1, 2]ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン;

実施例1. 6

10-(4-ブロモチアゾール-2-イル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ[1', 2': 1, 2]ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン;

40

実施例1. 7

1, 3-ジメチル-5-フェニル-10-(チアゾール-2-イル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ[1', 2': 1, 2]ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン;

実施例1. 8

1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチオフェン-2-イル)-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ[1', 2': 1, 2]ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン;

実施例1. 9

1, 3-ジメチル-5-フェニル-10-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2

50

－イル)－7, 8, 9, 10－テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－2, 4 (1H, 3H)－ジオン；

実施例 1. 10

10－(5－エチルフラン－2－イル)－1, 3－ジメチル－5－フェニル－7, 8, 9, 10－テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－2, 4 (1H, 3H)－ジオン；

実施例 1. 11

5－(4－フルオロフェニル)－1, 3－ジメチル－10－(5－メチルフラン－2－イル)－7, 8, 9, 10－テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－2, 4 (1H, 3H)－ジオン；

10

実施例 1. 12

1, 3－ジメチル－10－(1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル)－5－フェニル－7, 8, 9, 10－テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－2, 4 (1H, 3H)－ジオン；

実施例 1. 13

1, 3－ジメチル－10－(5－メチルチオフエン－2－イル)－5－フェニル－7, 8, 9, 10－テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－2, 4 (1H, 3H)－ジオン；

実施例 1. 14

10－(2, 3－ジフルオロフェニル)－1, 3－ジメチル－5－フェニル－7, 8, 9, 10－テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－2, 4 (1H, 3H)－ジオン；

20

実施例 1. 15

1, 3－ジメチル－5, 10－ジフェニル－7, 8, 9, 10－テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－2, 4 (1H, 3H)－ジオン；

実施例 1. 16

10－(5－クロロフラン－2－イル)－1, 3－ジメチル－5－(m－トリル)－7, 8, 9, 10－テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－2, 4 (1H, 3H)－ジオン；

30

実施例 1. 17

10－(シクロヘキサ－3－エン－1－イル)－1, 3－ジメチル－5－フェニル－7, 8, 9, 10－テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－2, 4 (1H, 3H)－ジオン；

実施例 1. 18

10－(4－ブromoフラン－2－イル)－1, 3－ジメチル－5－フェニル－7, 8, 9, 10－テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－2, 4 (1H, 3H)－ジオン；

実施例 1. 19

3－(1, 3－ジメチル－2, 4－ジオキソ－5－フェニル－1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10－オクタヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－10－イル)ベンゾニトリル；

40

実施例 1. 20

10－(フラン－2－イル)－1, 3－ジメチル－5－フェニル－7, 8, 9, 10－テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－2, 4 (1H, 3H)－ジオン；

実施例 1. 21

1, 3－ジメチル－10－(2－メチルチアゾール－4－イル)－5－フェニル－7, 8, 9, 10－テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン－2, 4 (1H, 3H)－ジオン；

50

実施例 1. 2 2

10-(4-フルオロフェニル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

実施例 1. 2 3

10-(4-クロロフェニル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

実施例 1. 2 4

3-(10-(5-クロロフラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-イル) ベンゾニトリル;

10

実施例 1. 2 5

3-(1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-イル) ベンゾニトリル;

実施例 1. 2 6

10-(5-クロロフラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

20

実施例 2. 1

1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

実施例 2. 2

10-(3-クロロフェニル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

実施例 2. 3

10-(5-エチルフラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

30

実施例 2. 4

1, 3-ジメチル-5-フェニル-10-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

実施例 2. 5

10-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

40

実施例 2. 6

10-シクロヘキシル-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

実施例 2. 7

10-(フラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

実施例 2. 8

1, 3-ジメチル-5, 10-ジフェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2': 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン;

50

1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;

実施例 2. 9

3-(10-(5-クロロフラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-イル) ベンゾニトリル ;

実施例 2. 10

3-(1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-イル) ベンゾニトリル ;

10

実施例 3. 1

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-1, 3-ジメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;

実施例 3. 2

5-(3-クロロフェニル)-1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;

実施例 3. 3

5-(3-メトキシフェニル)-1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;

20

実施例 3. 4

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-メトキシフェニル)-1, 3-ジメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;

実施例 3. 5

5-(3, 5-ジメチルフェニル)-1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;

30

実施例 3. 6

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3, 5-ジメチルフェニル)-1, 3-ジメチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;

実施例 3. 7

メチル 3-(10-(5-クロロフラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-イル) ベンゾエート ;

実施例 3. 8

メチル 3-(1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-イル) ベンゾエート ;

40

実施例 3. 9

10-(5-クロロフラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン ;

実施例 4. 1

1, 3-ジメチル-10-(5-メチルフラン-2-イル)-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン ;

50

実施例 4. 4

10-(5-ブロモフラン-2-イル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

実施例 4. 5

1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(m-トリル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

実施例 4. 6

10-(3-クロロフェニル)-1, 3-ジメチル-5-(m-トリル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

10

実施例 4. 7

1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(m-トリル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン

実施例 5. 0

1, 3, 7-トリメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

20

実施例 6. 0

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

実施例 6. 1

3-(10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンゾニトリル;

実施例 7. 0

10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

30

実施例 7. 1

10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)-1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

実施例 7. 2

10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

40

実施例 7. 3

10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H)-ジオン;

実施例 8. 0

50

5-(3-クロロフェニル)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン;

実施例 8. 1

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン;

実施例 9 a

3-(10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリル;

10

実施例 10

10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン;

実施例 11 a

10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン;

20

実施例 12

1,3,8-トリメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン;

実施例 12. 1

10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3,8-トリメチル-5-(m-トリル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン;

30

実施例 12. 2

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(メトキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン;

実施例 12. 3

10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5,8-ジフェニル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン;

実施例 12. 4

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン;

40

実施例 12. 5

10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3,8,8-テトラメチル-5-フェニル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン;

実施例 13

11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,10,11-テトラヒドロピリミド[4',5':3,4]ピロロ[1,2-d][1

50

， 4] オキサゼピン-2， 4 (1H， 3H) -ジオン；

実施例 14

3 - (11 - (4 - クロロチアゾール-2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1， 3 - ジメチル-2， 4 - ジオキソ-1， 2， 3， 4， 7， 8， 10， 11 - オクタヒドロピリミド [4'， 5' : 3， 4] ピロロ [1， 2-d] [1， 4] オキサゼピン-5 - イル) ベンゾニトリル；

実施例 15

8 - ((1H - イミダゾール-1 - イル) メチル) - 10 - (5 - クロロフラン-2 - イル) - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 1， 3 - ジメチル-7， 8 - ジヒドロ-1H - ピリミド [4'， 5' : 3， 4] ピロロ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-2， 4 (3H， 10H) - ジオン；

10

実施例 16

(5 - クロロフラン-2 - イル) - 1， 3 - ジメチル-5 - (4 - メチルチアゾール-2 - イル) - 8 - ((2 - オキソピロリジン-1 - イル) メチル) - 7， 8 - ジヒドロ-1H - ピリミド [4'， 5' : 3， 4] ピロロ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-2， 4 (3H， 10H) - ジオン

からなる群、および薬学的に許容されるその塩から選択される、式 (I) または式 (Ia) の化合物。

【0045】

実施形態 19.

20

実施例 6

(8R， 10R) - 10 - (5 - クロロフラン-2 - イル) - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1， 3 - ジメチル-7， 8 - ジヒドロ-1H - ピリミド [4'， 5' : 3， 4] ピロロ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-2， 4 (3H， 10H) - ジオン；

実施例 8. 0a

5 - (3 - クロロフェニル) - 10 - (4 - クロロチアゾール-2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1， 3 - ジメチル-7， 8 - ジヒドロ-1H - ピリミド [4'， 5' : 3， 4] ピロロ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-2， 4 (3H， 10H) - ジオン；

30

実施例 7. 0a

10 - (5 - クロロフラン-2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1， 3 - ジメチル-5 - (4 - メチルチアゾール-2 - イル) - 7， 8 - ジヒドロ-1H - ピリミド [4'， 5' : 3， 4] ピロロ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-2， 4 (3H， 10H) - ジオン；

実施例 8. 1a

10 - (5 - クロロフラン-2 - イル) - 5 - (3 - クロロフェニル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1， 3 - ジメチル-7， 8 - ジヒドロ-1H - ピリミド [4'， 5' : 3， 4] ピロロ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-2， 4 (3H， 10H) - ジオン；

実施例 6. 1

40

3 - (10 - (5 - クロロフラン-2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1， 3 - ジメチル-2， 4 - ジオキソ-2， 3， 4， 7， 8， 10 - ヘキサヒドロ-1H - ピリミド [4'， 5' : 3， 4] ピロロ [2， 1-c] [1， 4] オキサジン-5 - イル) ベンゾニトリル；

実施例 11a

10 - (5 - クロロフラン-2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1， 3 - ジメチル-5 - フェニル-7， 8， 9， 10 - テトラヒドロピラジノ [1'， 2' : 1， 2] ピロロ [3， 4-d] ピリミジン-2， 4 (1H， 3H) - ジオン；

実施例 12. 2

10 - (5 - クロロフラン-2 - イル) - 5 - (3 - クロロフェニル) - 8 - (メトキシ

50

メチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

実施例 12. 4

10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-クロロフェニル) - 8 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

実施例 12

1, 3, 8-トリメチル-10 - (4-メチルチアゾール-2-イル) - 5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

10

実施例 7. 1 a

10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール-2-イル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

からなる群、および薬学的に許容されるその塩から選択される、式 (I) または式 (I a) の化合物。

【0046】

実施形態 20.

20

実施例 6

(8R, 10R) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

実施例 8. 0 a

5 - (3-クロロフェニル) - 10 - (4-クロロチアゾール-2-イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

30

実施例 7. 0 a

10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-5 - (4-メチルチアゾール-2-イル) - 7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

実施例 8. 1 a

10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-クロロフェニル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン;

実施例 6. 1

3 - (10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンズニトリル;

40

実施例 11 a

10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ [1', 2' : 1, 2] ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン;

実施例 12. 2

10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-クロロフェニル) - 8 - (メトキシ

50

メチル) - 1, 3 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオンからなる群、および薬学的に許容されるその塩から選択される、式 (I) または式 (I a) の化合物。

【0047】

「光学異性体」または「立体異性体」という用語は、本明細書で使用される場合、本発明の所与の化合物ごとに存在し得る様々な立体異性配置のいずれかを指し、幾何異性体を含む。置換基は、炭素原子のキラル中心に結合する場合もあることが理解される。「キラル」という用語は、これらの鏡像パートナー上に重ねることができない特性を有する分子を指し、一方、「アキラル」という用語は、これらの鏡像パートナー上に重ねることができる分子を指す。したがって、本発明は、化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ化合物を含む。「エナンチオマー」は、互いに重ねることができない鏡像である1対の立体異性体である。1対のエナンチオマーの1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。この用語は、適切な場合には、ラセミ混合物を命名するために使用される。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学配置は、カーン-インゴルド-プレローグのR-Sシステムによって特定される。化合物が純粋なエナンチオマーであるとき、各キラル炭素における立体化学配置は、RまたはSによって特定が可能である。その絶対配置が未知である分割された化合物は、これらがナトリウムD線の波長において平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）によって（+）または（-）と命名することができる。本明細書に記載されている特定の化合物は、1つまたは複数の不斉中心または軸を含有し、したがって、エナンチオマー、ジアステレオマー、および絶対立体化学配置に関して、（R）-または（S）-として定義し得る他の立体異性体の形態を生じさせ得る。

【0048】

出発材料および手順の選択によって、化合物は、可能性のある異性体の1つの形態で、またはこれらの混合物として、例えば、不斉炭素原子の数によって、純粋な光学異性体として、もしくは異性体混合物、例えば、ラセミ化合物およびジアステレオ異性体混合物として存在することができる。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物および光学的に純粋な形態を含めて全てのこのような可能性のある異性体を含むことを意味する。光学活性な（R）-および（S）-異性体は、キラルシントンはしくはキラル試薬を使用して調製し得、または従来の技術を使用して分割し得る。化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、E配置またはZ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基は、cis-またはtrans-配置を有し得る。全ての互変異性形態がまた含まれることを意図する。

【0049】

「塩」または「塩（複数）」という用語は、本明細書で使用される場合、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」は、特に、「薬学的に許容される塩」を含む。「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、典型的には生物学的に、またはその他の点で望ましくないことはない塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび/もしくはカルボキシル基、またはそれと同様の基の存在によって酸性塩および/または塩基性塩を形成することができる。

【0050】

そこから塩が由来することができる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。そこから塩が由来することができる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機の塩基と形成させることができる。

【0051】

そこから塩が由来することができる無機塩基には、例えば、アンモニウム塩、および周

10

20

30

40

50

期律表の縦列 I ~ X I I の金属が含まれる。特定の実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、および銅に由来する。特に適切な塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が含まれる。

【0052】

そこから塩が由来することができる有機塩基には、例えば、第一級、第二級、および第三級アミン、天然の置換アミンを含めた置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが含まれる。特定の有機アミンには、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンが含まれる。

10

【0053】

別の態様において、本発明は、実施形態 21 として、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩／臭化水素酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、ショウノウスルホン酸塩、カプリン酸塩、塩化物塩／塩酸塩、クロロテオフィリン酸塩 (chlortheophyllonate)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩 (mucate)、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトuron酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレートトリフェナテート (tosylate trifenate)、トリフルオロ酢酸塩またはキシナホ酸塩の形態の、実施形態 1 ~ 20 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩を提供する。

20

【0054】

実施形態 22. ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、銅、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート (cholate)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジンまたはトロメタミン塩の形態の、実施形態 1 ~ 20 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

30

【0055】

本発明の薬学的に許容される塩は、通常の化学的方法によって塩基性または酸性部分から合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸の形態と化学量論量の適当な塩基 (例えば、水酸化、炭酸、炭酸水素 Na、Ca、Mg、もしくは K など) とを反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基の形態と化学量論量の適当な酸とを反応させることによって調製することができる。このような反応は典型的には、水もしくは有機溶媒、または 2 種の混合物中で行われる。一般に、実行可能である場合、非水性媒体、例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルの使用が望ましい。さらなる適切な塩の一覧は、例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); および “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”, Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) において見出すことができる。

40

【0056】

本明細書において示される任意の式はまた、化合物の標識されていない形態、および同位体標識された形態を表すことを意図する。同位体標識化合物は、1 つまたは複数の原子が選択した原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書において示される式によって示される構造を有する。本発明の化合物中に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体

50

、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I を含む。本発明は、例えば、放射性同位体、例えば、 ^3H および ^{14}C が存在し、または非放射性同位体、例えば、 ^2H および ^{13}C が存在する、本明細書に定義されているような様々な同位体標識化合物を含む。このような同位体標識された化合物は、代謝研究（ ^{14}C によって）、反応速度論研究（例えば、 ^2H もしくは ^3H によって）、検出もしくはイメージング技術、例えば、薬物もしくは基質組織分布アッセイを含めたポジトロン放出断層撮影（PET）または単光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）において、あるいは患者の放射能による治療において有用である。特に、 ^{18}F または標識化合物は、PETまたはSPECT研究のために特に望ましい可能性がある。式（I）の同位体標識化合物は一般に、当業者には公知の従来の技術によって、または従前に用いられた標識されていない試薬の代わりに適当な同位体標識された試薬を使用した添付の実施例および調製において記載したものと類似の工程によって調製することができる。

10

【0057】

さらに、より重い同位体、特に、重水素（すなわち、 ^2H またはD）による置換は、より大きな代謝安定性、例えば、*in vivo*での半減期の増加または投与必要量の低減または治療係数の改善からもたらされる特定の治療的利点をもたらす得る。この文脈における重水素は、式（I）の化合物の置換基として見なされることが理解される。このようなより重い同位体、特に、重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義し得る。「同位体濃縮係数」という用語は、本明細書で使用される場合、特定の同位体の同位体存在度および天然存在度の間の比を意味する。本発明の化合物中の置換基が重水素と表される場合、このような化合物は、それぞれの指定された重水素原子について、少なくとも3500（それぞれの指定された重水素原子において52.5%の重水素の組込み）、少なくとも4000（60%の重水素の組込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素の組込み）、少なくとも5000（75%の重水素の組込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素の組込み）、少なくとも6000（90%の重水素の組込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素の組込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素の組込み）、少なくとも6600（99%の重水素の組込み）、または少なくとも6633.3（99.5%の重水素の組込み）の同位体濃縮係数を有する。

20

【0058】

本発明による薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化の溶媒が同位体的に置換し得るもの、例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOを含む。

30

【0059】

本発明の化合物、すなわち、水素結合のための供与体および／または受容体として作用することができる基を含有する式（I）の化合物は、適切な共結晶形成剤と共結晶を形成することができ得る。これらの共結晶は、公知の共結晶形成手順によって式（I）の化合物から調製されてもよい。このような手順は、結晶化条件下で溶液中で式（I）の化合物と共結晶形成剤とを粉碎し、加熱し、共昇華させ、共融解させ、または接触させ、それによって形成された共結晶を単離することを含む。適切な共結晶形成剤は、WO2004/078163において記載されているものを含む。したがって、本発明は、式（I）の化合物を含む共結晶をさらに提供する。

40

【0060】

「薬学的に許容される担体」という用語は、本明細書で使用される場合、当業者には公知のようなありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物安定剤、結合剤、添加剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、色素など、およびこれらの組合せを含む（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329を参照されたい）。任意の通常の担体が活性成分と不適合性である限りを除いて、治療組成物または医薬組成物におけるその使用が意図される。本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的または医学的反応、例えば酵素もしくは

50

はタンパク質活性の低減もしくは阻害などを引き出す、または症状を寛解する、状態を軽減する、疾患の進行を減速もしくは遅延させる、または疾患を予防するなどと予想される、本発明の化合物の量を指す。

【0061】

1つの非限定的な実施形態において、「治療有効量」という用語は、対象に投与したとき、(1)(i)CFTRによって媒介され、または(ii)CFTR活性と関連し、または(iii)CFTRの活性(正常もしくは異常)によって特徴付けられる、状態、または障害または疾患を少なくとも部分的に軽減し、阻害し、予防し、かつ／または寛解させ、あるいは(2)CFTRの活性を低減または阻害するのに有効である本発明の化合物の量を指す。別の非限定的な実施形態において、「治療有効量」という用語は、細胞、もしくは組織、もしくは細胞ではない生物材料、もしくは媒体に投与したとき、CFTRの活性を少なくとも部分的に低減もしくは阻害し；またはCFTRの発現を少なくとも部分的に低減もしくは阻害するのに有効である本発明の化合物の量を指す。

10

【0062】

「対象」という用語は、本明細書で使用される場合、動物を指す。典型的には、動物は、哺乳動物である。対象はまた、例えば、霊長類(例えば、ヒト、男性または女性)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥などを指す。特定の実施形態において、対象は、霊長類である。また他の実施形態において、対象は、ヒトである。

【0063】

「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」という用語は、本明細書で使用される場合、所与の状態、症状、または障害、または疾患、または生物活性もしくは生物学的過程のベースライン活性における有意な減少の低減または抑制を指す。

20

【0064】

任意の疾患または障害を「治療する」、「治療すること」または「治療」という用語は、本明細書で使用される場合、一実施形態において、疾患または障害を寛解する(すなわち、疾患、またはその臨床症状の少なくとも1つの発症を遅延または抑止または低減させる)ことを指す。別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」または「治療」とは、患者によって認識されない可能性があるものを含めた、少なくとも1つの身体的パラメーターを軽減または寛解することを指す。さらに別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」または「治療」とは、身体的に(例えば、識別可能な症状の安定化)、生理学的に(例えば、身体的パラメーターの安定化)、または両方において、疾患または障害を調節することを指す。さらに別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」または「治療」とは、疾患または障害の開始または発症または進行を予防または遅延させることを指す。

30

【0065】

対象が治療を「必要としている」とは、本明細書で使用される場合、このような対象が生物学的に、医学的にまたは生活の質においてこのような治療から利益を受けると予想される場合をいう。

【0066】

本発明の状況において(特に、特許請求の範囲の文脈において)使用される「a」、「an」、「the」という用語および同様の用語は、本明細書で使用される場合、本明細書において他に示さない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数形および複数形の両方を包含すると解釈されるものとする。

40

【0067】

全ての本明細書に記載されている方法は、本明細書において他に示されない限り、または他に文脈上明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書において提供するありとあらゆる実施例、または例示的な言語(例えば、「など」)の使用は、本発明をよりよく解明することを単に意図し、他に特許請求する本発明の範囲に対する限定を提起しない。

50

【0068】

本発明の化合物の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミまたは鏡像異性的に濃縮された、例えば、（R）－、（S）－または（R，S）－配置において存在することができる。特定の実施形態において、それぞれの不斉原子は、（R）－または（S）－配置において、少なくとも50%鏡像体過剰率、少なくとも60%鏡像体過剰率、少なくとも70%鏡像体過剰率、少なくとも80%鏡像体過剰率、少なくとも90%鏡像体過剰率、少なくとも95%鏡像体過剰率、または少なくとも99%鏡像体過剰率を有する。不飽和二重結合を有する原子における置換基は、可能な場合、*cis*－（Z）－または*trans*－（E）－形態で存在し得る。

【0069】

10

したがって、本発明の化合物は、本明細書で使用される場合、可能性のある異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体またはこれらの混合物の1つの形態で、例えば、実質的に純粋な幾何（*cis*もしくは*trans*）異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ化合物またはこれらの混合物としてでもよい。

【0070】

異性体の任意のこのようにして得られた混合物は、構成物の物理化学的な差異に基づいて、例えば、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶によって、純粋もしくは実質的に純粋な幾何異性体または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ化合物に分離することができる。

【0071】

20

最終生成物または中間体の任意のこのようにして得られたラセミ化合物は、公知の方法によって、例えば、光学活性な酸または塩基で得られるそのジアステレオマー塩の分離、および光学活性な酸性または塩基性化合物の遊離によって、光学対掌体に分割することができる。特にこのように、塩基性部分を用いて、例えば、光学活性な酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ－O，O'－pトルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはショウノウ－10－スルホン酸と共に形成される塩の分別結晶によって、本発明の化合物をこれらの光学対掌体に分割し得る。ラセミ生成物はまた、キラル吸着剤を使用してキラルクロマトグラフィー、例えば、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分割することができる。

【0072】

30

さらに、これらの塩を含めた本発明の化合物はまた、これらの水和物の形態で得ることができ、またはこれらの結晶化のために使用される他の溶媒を含む。本発明の化合物は、薬学的に許容される溶媒（水を含めて）と溶媒和物を固有にまたは意図的に形成し得る。したがって、本発明は、溶媒和および非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物（薬学的に許容されるその塩を含めて）と1つまたは複数の溶媒分子との分子複合体を指す。このような溶媒分子は、レシピエントに対して無害であることが公知である製薬技術において一般に使用されるもの、例えば、水、エタノールなどである。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。

【0073】

その塩、水和物および溶媒和物を含めた本発明の化合物は、固有にまたは意図的に、多形を形成し得る。

40

【0074】

典型的には、式（I）の化合物は、下記で提供するスキームによって調製することができる。

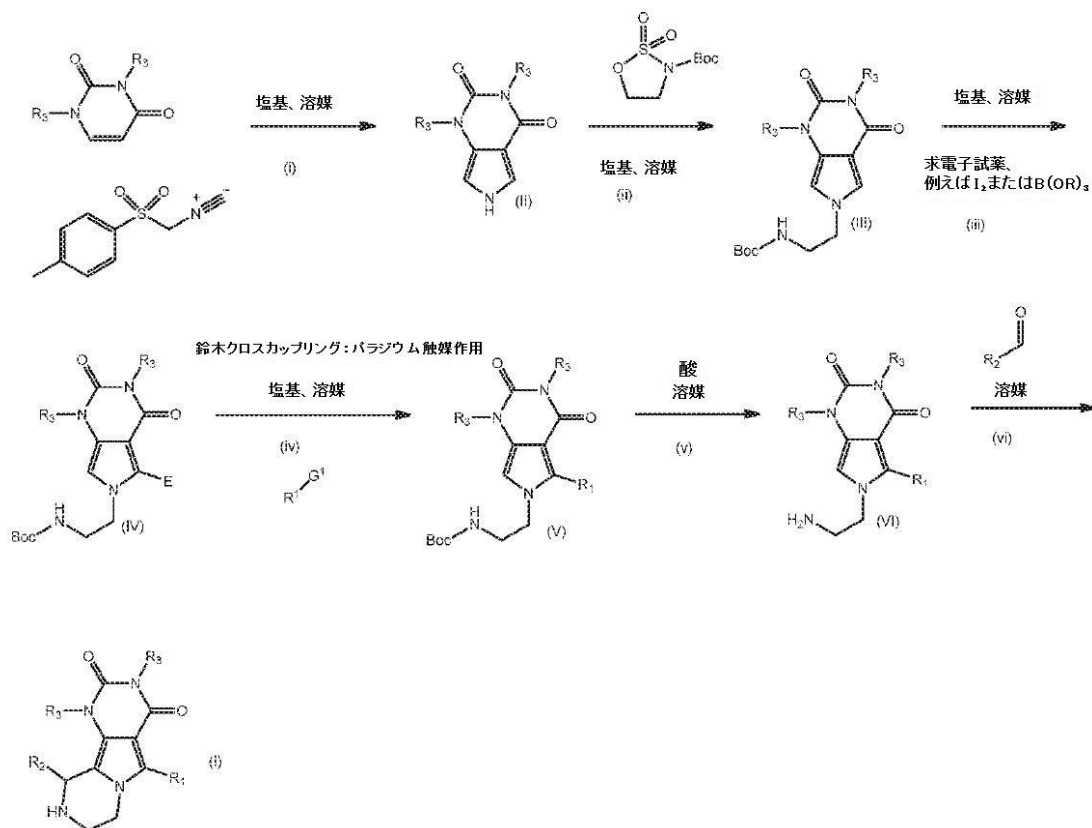
【0075】

式（I）の化合物（Xは、NHであり、R⁴は、Hであり、R¹、R²、R³およびR^{4a}は、本明細書の上記で定義されている通りである）は、スキーム1によって調製されてもよい。

【0076】

【化 4】

スキーム1



10

20

【0077】

式中、Rは、メチルもしくはi-プロピルを表し、Eは、Iを表し、G¹は、ボロン酸もしくはボロン酸エステルを表し、またはEは、B(OH)₂を表し、G¹は、Cl、Br、IもしくはOTfを表す。

30

【0078】

ステップ1(i) 式(II)の中間体は、2-メチル-THF中のDMSO/THFまたはカリウムt-ブトキシド中、適切な塩基、例えば、水素化ナトリウムの存在下で、適切なピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンと1-(イソシアノメチル)スルホニル-4-メチルベンゼンとの反応によって調製されてもよい。

【0079】

ステップ1(ii) 式(III)の中間体は、THF中適切な塩基、例えば、NaHの存在下で、tert-ブチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート-2,2-ジオキシドによる式(II)の中間体のN-アルキル化によって調製されてもよい。

40

【0080】

ステップ1(iii) 式(IV)の中間体は、適切な塩基、例えば、LDAまたはBuLiの存在下で、適切な求電子試薬、例えば、I₂またはB(OR)₃による反応によって式(III)の中間体から調製されてもよい。C5-リチウム化種は、適当な求電子試薬の存在下で、in situで事前形成または形成し得ることを当業者は認識する。

【0081】

ステップ1(iv) 式(V)の中間体は、適切なパラジウム触媒、例えば、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)または1,1''-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド(Johnson Matthey PD-118)の存在下で、式R¹-G¹の化合物との鈴木クロスカップリング反応によって

50

式 (I V) の中間体から調製されてもよい。

【0082】

ステップ1 (v) 式 (V I) の中間体は、適切な酸、例えば、T F A の存在下で、B O C 保護基の除去によって式 (V) の中間体から調製されてもよい。

【0083】

ステップ1 (v i) 式 (I) の化合物は、適切な溶媒、例えば、エタノール中で、任意選択で触媒的プロトン酸、例えば、T F A の存在下で、必要とされるアルデヒドによる反応および加熱によって式 (V I) の中間体から調製されてもよい。

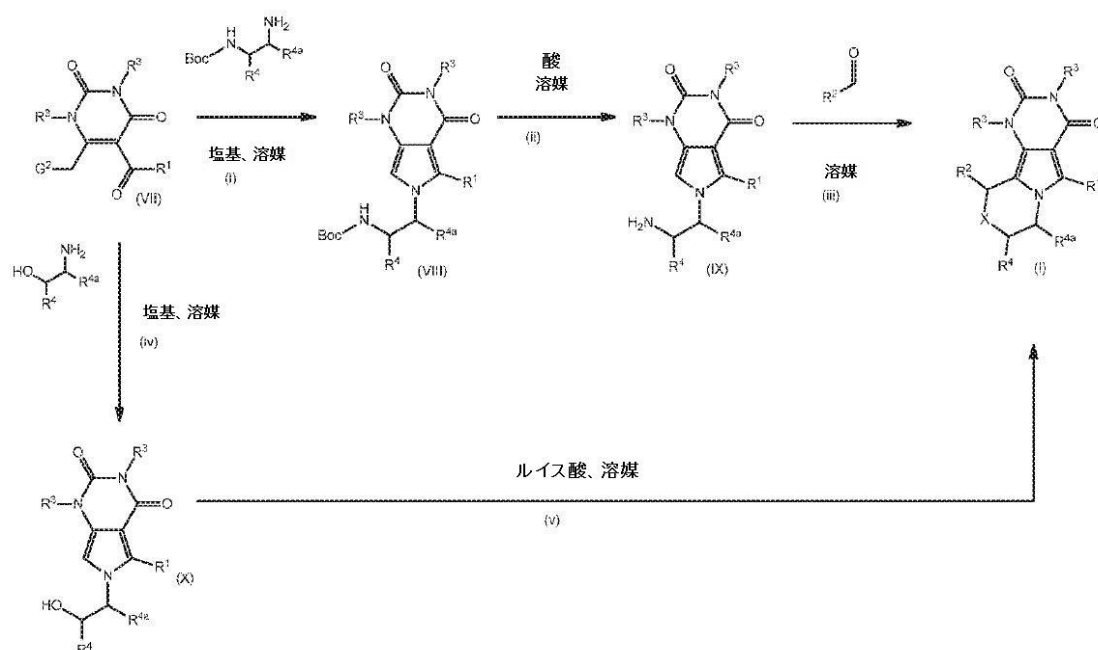
【0084】

式 (I) の化合物 (X、R¹、R²、R³、R⁴ および R^{4a} は、本明細書の上記で定義されている通りである) は、スキーム2によって調製されてもよい。

【0085】

【化5】

スキーム2



【0086】

式中、G² は、ハライド、好ましくは、ブロミドを表す。

【0087】

ステップ2 (i) 式 (V I I I) の中間体は、エタノール中、適切な塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で、式 (V I I) の中間体と必要とされる単保護されたジアミンとの反応によって調製されてもよい。

【0088】

ステップ2 (i i) 式 (I X) の中間体を実現するための式 (V I I I) の中間体の脱保護は、適切な酸、例えば、T F A の存在下で行い得る。

【0089】

ステップ2 (i i i) 式 (I) の化合物は、適当な溶媒、例えば、エタノール中、任意選択で触媒的プロトン酸、例えば、T F A の存在下で、必要とされるアルデヒドとの反応および加熱によって式 (I X) の中間体から調製されてもよい。

【0090】

ステップ2 (i v) 式 (X) の中間体は、エタノール中、適切な塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で、式 (V I I) の中間体と必要とされるアミノアルコールとの反応によって調製されてもよい。

【0091】

ステップ 2 (v) 式 (I) の化合物は、適切な溶媒中、ルイス酸、例えば、ビスマス
トリフレート の存在下で、必要とされるアルデヒドとの反応によって、式 (X) の中間体
から調製されてもよい。

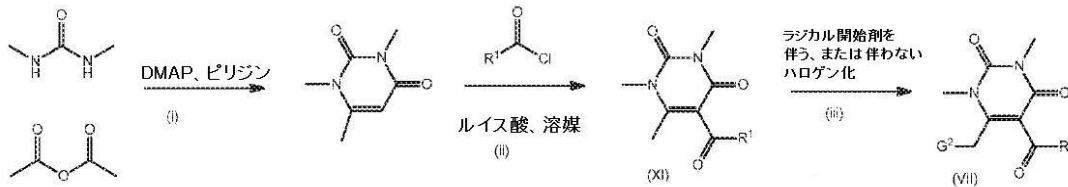
【0092】

式 (V I I) の中間体は、スキーム 3 によって調製されてもよい。

【0093】

【化 6】

スキーム 3



10

【0094】

ステップ 3 (i) および (i i) 式 (X I) の中間体は、無水酢酸およびジメチル尿
素の反応、それに続く、適切なルイス酸、例えば、塩化亜鉛または三塩化アルミニウムの
存在下での、必要とされる塩化アシルを使用したフリーデルークラフツアシル化によって
2-ステップ工程において調製されてもよい。

20

【0095】

ステップ 3 (i i i) 式 (V I I) の中間体は、ラジカル開始剤の存在下または非存
在下で、式 (X I) の中間体のハロゲン化によって調製されてもよい。適切には、クロロ
ホルム中の臭素を使用し得る。

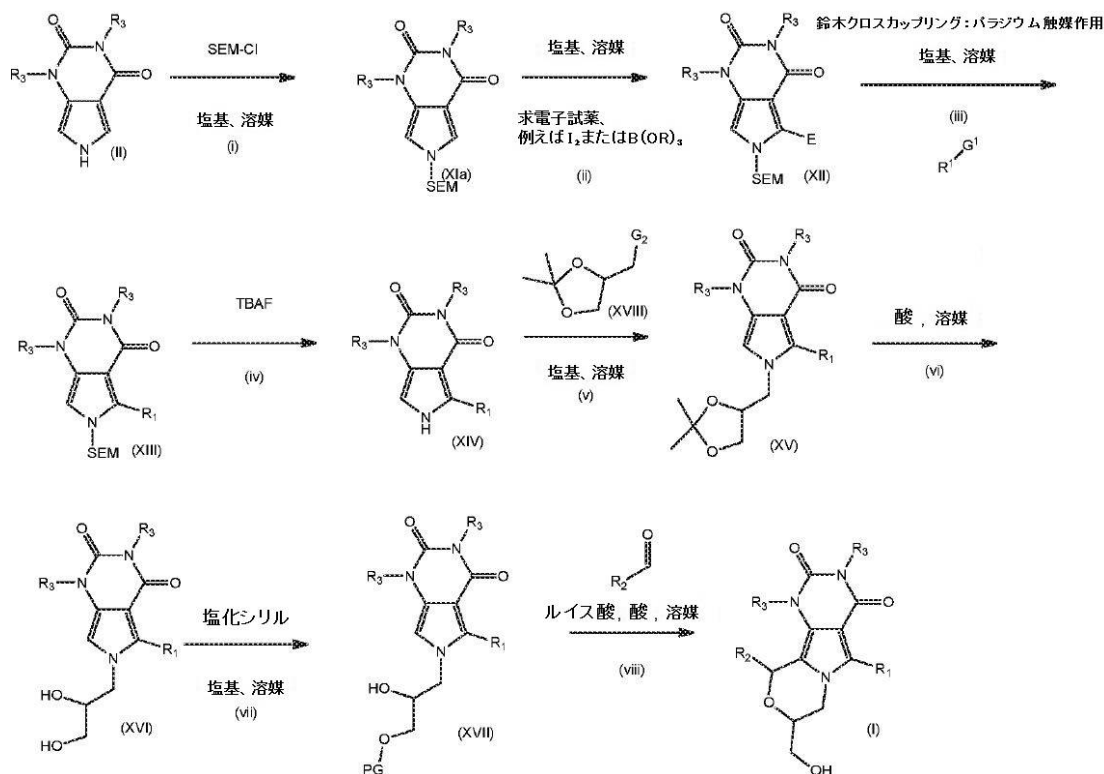
【0096】

式 (I) の化合物 (X、 R^1 、 R^2 および R^3 は、本明細書の上記で定義されている通
りである) は、スキーム 4 によって調製されてもよい。

【0097】

【化 7】

スキーム4



10

20

【0098】

式中、G¹は、ハライドまたはボロン酸エステルを表し、G²は、ハライドまたはトリフレートを表し、PGは、トリアルキルシリルを表す。

【0099】

ステップ4(i) 式(XIa)の中間体は、THF中、適切な塩基、例えば、水素化ナトリウムの存在下で、式(II)の中間体とSEM-Clとの反応によって調製されてもよい。

【0100】

ステップ4(ii) 式(XII)の中間体は、適切な塩基、例えば、LDAまたはBuLiの存在下で、適切な求電子試薬、例えば、I₂またはB(OR)₃との反応によって式(XI)の中間体から調製されてもよい。C5-リチウム化種は、適当な求電子試薬の存在下でin situで事前形成または形成し得ることを当業者は認識する。

【0101】

ステップ4(iii) 式(XIII)の中間体は、適切なパラジウム触媒、例えば、テトラキス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)または1,1''-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド(Johnson Matthey PD-118)の存在下で、式R¹-G¹の化合物との鈴木クロスカップリング反応によって、式(XII)の中間体から調製されてもよい。

【0102】

ステップ4(iv) 式(XIV)の中間体は、THF中、試薬、例えば、TBAFの存在下で、SEM保護基の除去によって、式(XIII)の中間体から調製されてもよい。

【0103】

ステップ4(v) 式(XV)の中間体は、THF中、適切な塩基、例えば、水素化ナ

30

40

50

トリウムが存在下で、適切な求電子試薬、例えば、中間体 (X V I I I) との反応によって、式 (X I V) の中間体から調製されてもよい。

【0104】

ステップ4 (v i) 式 (X V I) の中間体は、ジエチルエーテル中、酸、例えば、H C l の存在下で、アセトニド保護基の除去によって、式 (X V) の中間体から調製されてもよい。

【0105】

ステップ4 (v i i) 式 (X V I I) の中間体は、適切な塩基、例えば、t e r t ブチルジメチルシリルクロリドの存在下で、DMF中のイミダゾールの存在下で、適切な塩化シリルとの反応によって、式 (X V I) の中間体から調製されてもよい。

10

【0106】

ステップ4 (v i i i) 式 (I) の化合物は、適切な溶媒、例えば、エタノール中、プロトン酸、例えば、T F A、および触媒的ルイス酸、例えば、ビスマストリフレートが存在下で、必要とされるアルデヒドとの反応および加熱によって式 (X V I I) の中間体から調製されてもよい。

【0107】

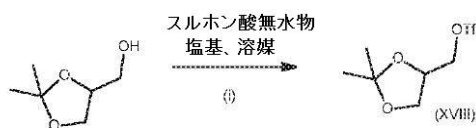
式 (X V I I I) の中間体は、スキーム5によって調製されてもよい。

【0108】

【化8】

20

スキーム5



【0109】

ステップ5 (i) 式 (X V I I I) の中間体は、T H F中の2, 6-フルチジンの存在下で、適切な塩基、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物の存在下で、適切なスルホン酸無水物との反応によって、市販のアルコールから調製されてもよい。

30

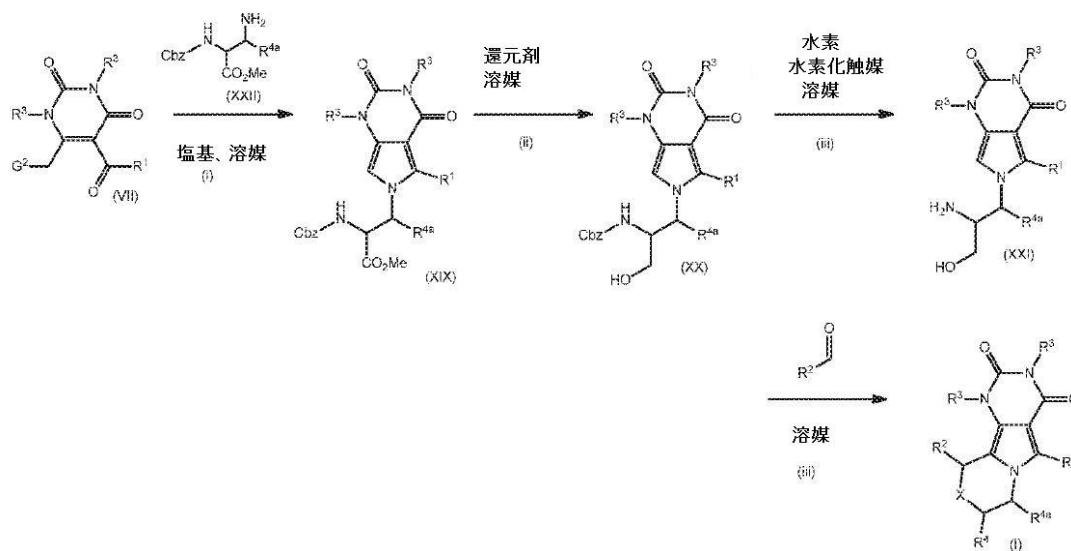
【0110】

式 (I) の化合物 (X、R¹、R²、R³、R⁴およびR^{4a}は、本明細書の上記で定義されている通りである) は、スキーム6によって調製されてもよい。

【0111】

【化 9】

スキーム6



10

【0112】

式中、 G^2 は、ハライド、好ましくは、ブロミドを表す。

20

【0113】

ステップ6 (i) 式 (XIX) の中間体は、エタノール中、適切な塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で、式 (VII) の中間体と式 (XXII) の中間体との反応によって調製されてもよい。

【0114】

ステップ6 (ii) 式 (XX) の中間体は、エタノール中の還元剤、例えば、水酸化ホウ素ナトリウム-塩化リチウムによる式 (XIX) の中間体の処理によって調製されてもよい。

【0115】

ステップ6 (iii) 式 (XXI) の中間体は、接触水素化の条件下で、エタノール中、水素化触媒、例えば、パラジウム担持カーボンを使用して、Cbz-保護基の除去によって、式 (XX) の中間体から調製されてもよい。

30

【0116】

ステップ6 (iv) 式 (I) の化合物は、適当な溶媒、例えば、エタノール中、必要とされるアルデヒドとの反応および加熱によって式 (XXI) の中間体から調製し得る。

【0117】

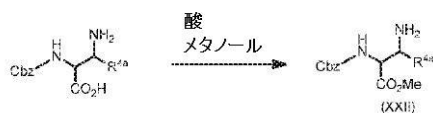
式 (XXII) の中間体は、スキーム7によって調製されてもよい。

【0118】

【化10】

40

スキーム7



【0119】

ステップ7 (i) 式 (XXII) の中間体は、メタノールとの反応によって、塩化アセチルをメタノールに加えることによって調製した無水酸の存在下で、市販のアミノ酸か

50

ら調製されてもよい。

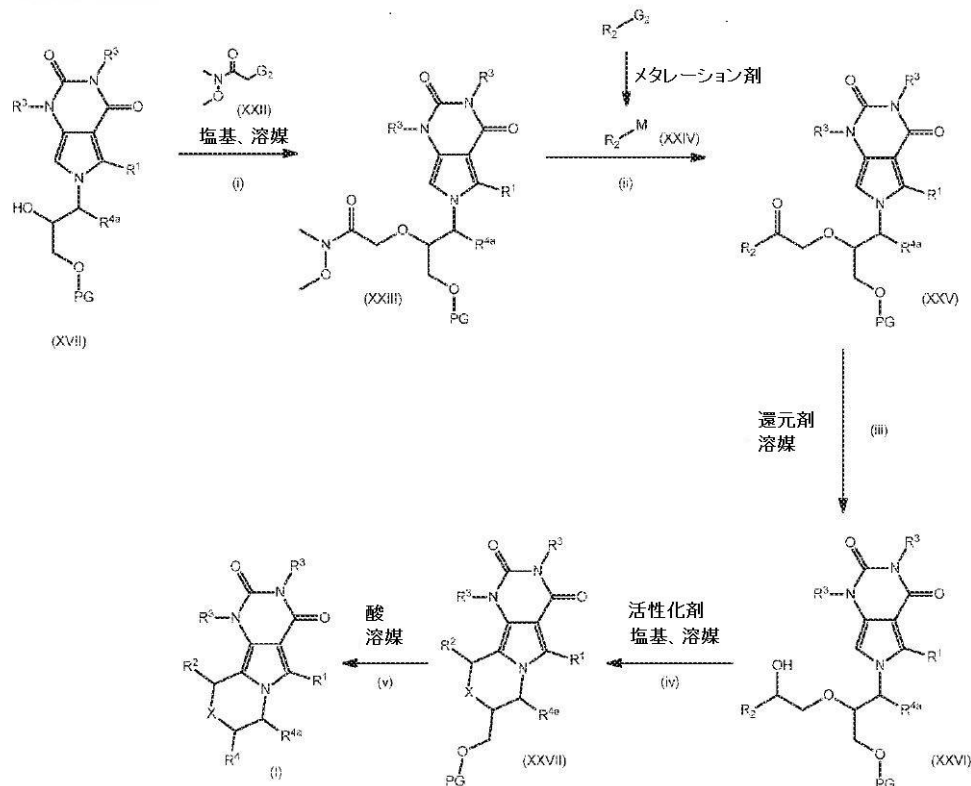
【0120】

式(I)の化合物(特に、X=上記に定義されているような $-\text{CH}_2\text{O}-$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^{4a} は、本明細書の上記で定義されている通りである)は、スキーム8によって調製されてもよい。

【0121】

【化11】

スキーム8



【0122】

式中、 G_2 は、ハライド、好ましくは、ブロミドまたはヨージドを表し、PGは、保護基、例えば、トリアルキルシリルを表す。

【0123】

ステップ8(i) 式(XXIII)の中間体は、アセトン中の、適切な溶媒、例えば、炭酸カリウム中で、適切な塩基の存在下で、式(XXII)の中間体との反応によって式(XVII)の化合物から調製されてもよい。

【0124】

ステップ8(ii) 式(XXV)の中間体は、適切な溶媒、例えば、THF中で、式(XXIV)の中間体との反応によって式(XXIII)の中間体から調製されてもよい。式(XXIV)の中間体は、適当なハロ化合物および適切なメタレーション剤、例えば、塩化イソプロピルマグネシウム-塩化リチウムから直接調製されてもよい。

【0125】

ステップ8(iii) 式(XXVI)の中間体は、メタノール中、適切な溶媒、例えば、水酸化ホウ素ナトリウム中で、適切な還元剤による処理によって式(XXV)の中間体から調製し得る。

【0126】

ステップ8(iv) 式(XXVII)の中間体は、DCM中のトリエチルアミンの存在下で、適切な溶媒、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物中、適切な塩基の存

10

20

30

40

50

在下で、適切な活性化剤による処理によって式 (X X V I) の中間体から調製されてもよい。

【0127】

ステップ8 (v) 式 (I) の化合物は、メタノール-水中、適切な溶媒、このようなトリフルオロ酢酸中、適切な酸を使用した保護基の除去によって式 (X X V I I) の中間体から調製されてもよい。

【0128】

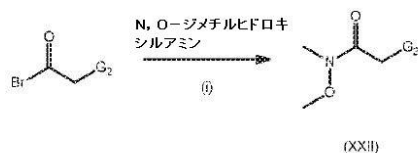
式 (X X I I) の中間体は、スキーム9によって調製されてもよい。

【0129】

【化12】

10

スキーム9



【0130】

式中、G₂ は、ハライド、好ましくは、ブロミドである。

20

【0131】

ステップ9 (i) 式 (X X I I) の中間体は、二相性 D C M-水混合物中の適切な溶媒、例えば、炭酸カリウム中で適切な塩基の存在下で、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンによる処理によって市販の酸ハロゲン化物から調製されてもよい。

【0132】

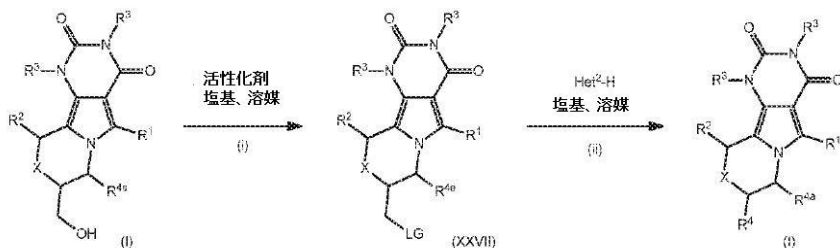
式 (I) の化合物 (X=Oであり、R¹、R²、R³、R⁴、R^{4a}およびHet²は、本明細書の上記で定義されている通りである) は、スキーム10によって調製されてもよい。

【0133】

【化13】

30

スキーム10



40

【0134】

式中、L Gは、脱離基、例えば、メタンシルホニルである。

【0135】

ステップ10 (i) 式 (X X V I I) の中間体は、D C M中のトリエチルアミンの存在下で、適切な溶媒、例えば、メタンシルホニルクロリド中、適切な塩基の存在下で、適当な活性化剤による処理によって式 (I) の化合物から調製されてもよい。

【0136】

ステップ10 (ii) 式 (I) の化合物は、D M F中の適切な溶媒、例えば、炭酸セシウム中、適切な塩基の存在下で、適切な複素環との反応によって式 (X X V I I) の中間体から調製されてもよい。

50

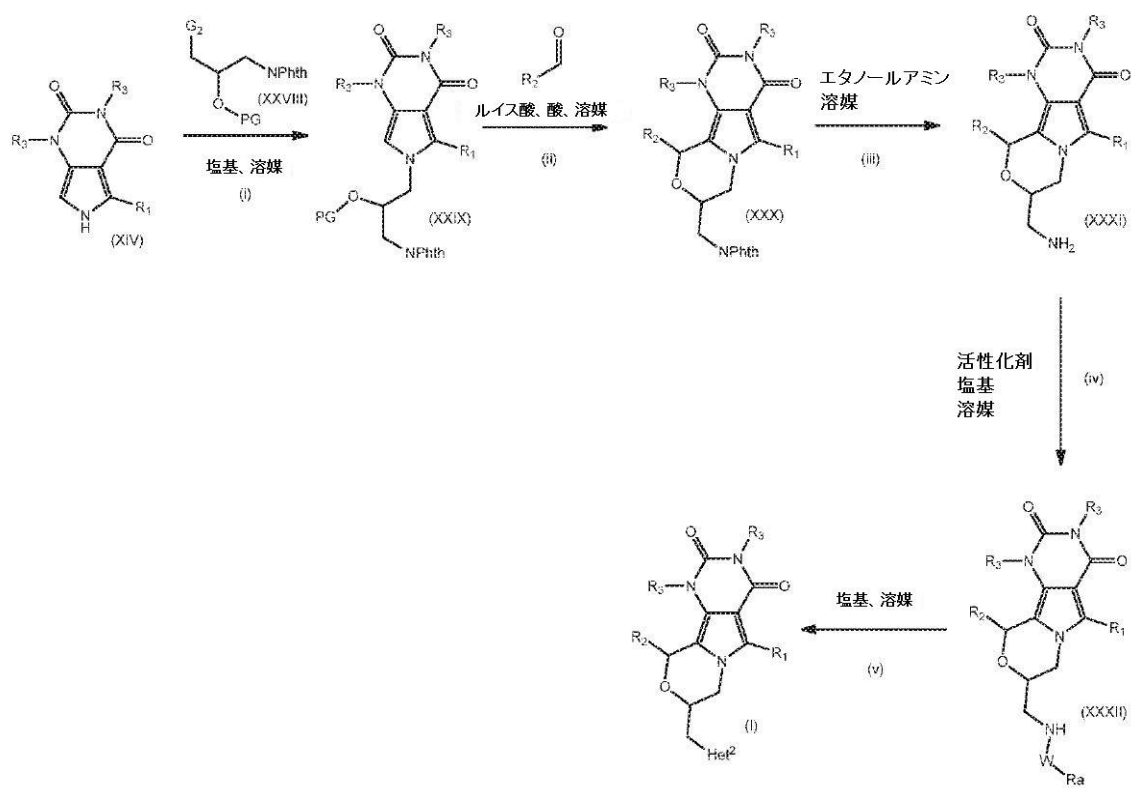
【0137】

式(I)の化合物($X=O$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} および Het^2 は、本明細書の上記で定義されている通りである)は、スキーム11によって調製されてもよい。

【0138】

【化14】

スキーム11



【0139】

式中、 G^2 は、ハライド、好ましくは、ブロミドであり、 PG は、保護基、例えば、トリアルキルシリルであり、 W は、特に、 $C=O$ であり、 R_a は、特に、ハロ($C1\sim C4$)アルキルである。

【0140】

ステップ11(i) 式(XXIX)の中間体は、ジメチルアセトアミド中の適切な溶媒、例えば、炭酸セシウム中、適切な塩基の存在下で、式(XXVIII)の中間体との反応によって式(XIV)の中間体から調製されてもよい。

【0141】

ステップ11(ii)は、適切な酸、例えば、TFAの添加を伴って、ステップ6(iv)と同様の様式で行い得る。

【0142】

ステップ11(iii) N-フタルイミド基の脱保護は、エタノールアミンおよび加熱を使用して行い得る。

【0143】

ステップ11(iv) 式(XXXII)の中間体は、DCM中のDIEAの存在下で、適切な溶媒、例えば、ハロアルキルクロリド中、適切な塩基の存在下で、適切なアシル化剤による処理によって、式(XXXI)の中間体から調製されてもよい。

【0144】

10

20

30

40

50

ステップ 11 (v) 式 (I) の化合物は、加熱を伴って適切な溶媒、例えば、THF 中の水素化ナトリウム中で、適切な塩基による処理によって、式 (XXXI) の中間体から調製されてもよい。

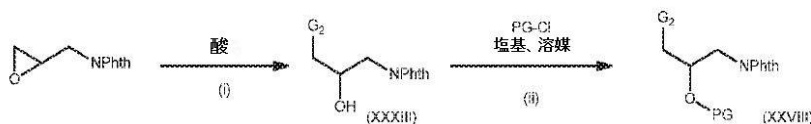
【0145】

式 (XXVII) の中間体は、スキーム 12 によって調製されてもよい。

【0146】

【化 15】

スキーム 12



【0147】

式中、G2 は、ハライド、好ましくは、ブロミドであり、PG は、適切な保護基、例えば、トリアルキシルシリルである。

【0148】

ステップ 12 (i) 式 (XXXI) の中間体は、適切な酸、例えば、濃縮された HBr による処理によって市販のエポキシドから調製されてもよい。

【0149】

ステップ 12 (ii) 式 (XXVII) の中間体は、ステップ 4 (vii) と類似の反応によって式 (XXXI) の中間体から調製されてもよい。

【0150】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、特定の投与経路、例えば、経口投与、非経口投与、および直腸投与などのために製剤することができる。さらに、本発明の医薬組成物は、固体形態（これらに限定されないが、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤もしくは坐剤を含めて）で、または液体形態（これらに限定されないが、溶液剤、懸濁剤もしくは乳剤を含めて）で作製することができる。医薬組成物は、通常の医薬操作、例えば、無菌化に供することができ、かつ／または通常の不活性な賦形剤、滑沢剤、もしくは緩衝剤、ならびにアジュバント、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝液などを含有することができる。

【0151】

典型的には、医薬組成物は、

- a) 賦形剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン；
 - b) 滑沢剤、例えば、シリカ、滑石粉、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩および／またはポリエチレングリコール；あるいは錠剤のために
 - c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプン糊、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドン；望ましい場合
 - d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または発泡性混合物；ならびに／あるいは
 - e) 吸収剤、着色剤、フレーバーおよび甘味剤
- と一緒に活性成分を含む錠剤またはゼラチンカプセル剤である。

【0152】

錠剤を、当業界公知の方法によってフィルムコーティングまたは腸溶コーティングしてもよい。

【0153】

経口投与のための適切な組成物は、錠剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散性散剤または顆粒剤、乳剤、硬質もしくは軟質カプセル剤、またはシロップ剤またはエリキシル剤の形態の有効量の本発明の化合物を含む。経口用である組成物は、医薬組成物の製造のための当業界公知の任意の方法によって調製され、このような組成物は、薬学的に洗練された味のよい調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存料からなる群から選択される1種または複数の薬剤を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に適した無毒性の薬学的に許容される添加剤と混合した、活性成分を含有し得る。これらの添加剤は、例えば、不活性な賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア；および滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、または公知の技術によってコーティングされ、胃腸管における崩壊および吸収を遅延させ、それによってより長期間に亘る持続性作用を実現する。例えば、時間遅延材料、例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリルを用いることができる。経口使用のための製剤は、硬質ゼラチンカプセル剤として提供されてもよく、活性成分は、不活性な固体賦形剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合され、または軟質ゼラチンカプセル剤として提供されてもよく、その場合活性成分は、水または油媒体、例えばピーナッツ油、流動パラフィンまたはオリーブ油と混合される。

10

20

【0154】

特定の注射可能な組成物は、水性等張の溶液剤または懸濁剤であり、坐剤は、脂肪エマルジョンまたは懸濁液から有利に調製される。前記組成物は無菌化してもよく、かつ／またはアジュバント、例えば、保存料、安定化剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧をレギュレートするための塩および／または緩衝液を含有し得る。さらに、これらはまた、他の治療的に価値のある物質を含有し得る。前記組成物は、それぞれ、通常の混合、造粒またはコーティング方法によって調製され、約0.1～75%の活性成分を含有するか、または約1～50%の活性成分を含有する。

【0155】

経皮的用途のための適切な組成物は、適切な担体を有する有効量の本発明の化合物を含む。経皮送達に適した担体は、ホストの皮膚の通過を助ける吸収性の薬理学的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮用デバイスは、裏張り部材を含む包帯、任意選択で担体を有する化合物を含有するレザバー、化合物を長期間に亘り制御された所定の速度でホストの皮膚に送達する任意選択で速度制御バリア、およびデバイスを皮膚に留める手段の形態である。

30

【0156】

例えば、皮膚および目への局所用途に適した組成物は、水溶液、懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、または例えば、エアゾールによる送達のための噴霧可能な製剤などを含む。このような局所送達系は、皮膚用途のために、例えば、皮膚がんの治療のために、例えば、サンクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防的使用のために特に適当である。これらはこのように当業界周知の化粧品を含めて局所製剤における使用に特に適している。これらは、可溶化剤、安定剤、浸透圧増強剤、緩衝液および保存剤を含有し得る。

40

【0157】

局所用途はまた、本明細書で使用される場合、吸入または鼻腔内用途に関連し得る。これらは、乾燥粉末吸入器またはエアゾールスプレー形から、適切な噴射剤の使用を伴う、または伴わない加圧型容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーから、乾燥粉末の形態（単独で、混合物、例えば、ラクトースを有する乾燥ブレンドとして、または例えば、リン脂質を有する混合した構成要素粒子）で好都合に送達し得る。

【0158】

50

水は特定の化合物の分解を促進する可能性があるため、本発明は、活性成分として本発明の化合物を含む無水医薬組成物および剤形をさらに提供する。

【0159】

本発明の無水医薬組成物および剤形は、無水または低水分含有成分および低水分または低湿度条件を使用して調製することができる。無水医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように調製および貯蔵し得る。したがって、無水組成物を、これらが適切な規定のキットに含めることができるように、水への曝露を防止することが公知の材料を使用してパッケージ化する。適切な包装の例には、これらに限定されないが、密封されたホイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、プリスターパック、およびストリップパックが含まれる。

10

【0160】

本発明は、それによって本発明の化合物が活性成分として分解する速度を低減させる、1種または複数の薬剤を含む医薬組成物および剤形をさらに提供する。本明細書において「安定剤」として称されるこのような薬剤には、これらに限定されないが、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、pH緩衝剤、または塩緩衝液などが含まれる。

【0161】

CFTTRクロライドチャンネルは、嚢胞性線維症（CF）（Quinton, *Physiol. Rev.* 79: S3-S22 (1999); Boucher, *Eur. Respir. J.* 23:146-58 (2004))、多発性嚢胞腎疾患（O'Sullivan et al., *Am. J. Kidney Dis.* 32:976-983 (1998); Sullivan et al., *Physiol. Rev.* 78:1165-91 (1998); Strong et al., *J. Clin. Invest.* 93:347-54 (1994); Mall et al., *Gastroenterology* 126:32-41 (2004); Hanaoka et al., *Am. J. Physiol.* 270:C389-C399 (1996); Kunzelmann et al., *Physiol. Rev.* 82:245-289 (2002); Davidow et al., *Kidney Int.* 50:208-18 (1996); Li et al., *Kidney Int.* 66:1926-38 (2004); Al-Awqati, *J. Clin. Invest.* 110:1599-1601 (2002); Thiagarajah et al., *Curr. Opin. Pharmacol.* 3:594-99 (2003)) ならびに分泌性下痢症（Clarke et al., *Science* 257:1125-28 (1992); Gabriel et al., *Science* 266:107-109 (1994); Kunzelmann and Mall, *Physiol. Rev.* 82:245-89 (2002); Field, M. *J. Clin. Invest.* 111:931-43 (2003); および Thiagarajah et al., *Gastroenterology* 126:511-519 (2003)) を含めたいくつかの疾患および状態に関連することが公知である。

20

【0162】

遊離形態または塩の形態の式（I）の化合物は、例えば、次の章で記載されるような *in vitro* および *in vivo* での試験で示されるように、価値のある薬理学的特性、例えば CFTTR 調節特性を示すことから、治療のために、または研究化学物質として、例えば ツール化合物として使用するために適用される。式（I）および（Ia）の化合物は、嚢胞性線維症のモデルの開発において *in vivo* にて有用であり得る。

30

【0163】

本発明の化合物は、多発性嚢胞腎疾患、ならびに感染性分泌性下痢症、旅行者下痢症、HIVに関連する下痢症および下痢型過敏性腸症候群（IBS）を含めた下痢症から選択される適応症の治療において有用であり得る。

【0164】

このように、さらなる実施形態として、本発明は、治療における式（I）または（Ia）の化合物の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療は、CFTTRの阻害によって治療し得る疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上述の群、適切には、多発性嚢胞腎疾患および下痢症、より適切には、多発性嚢胞腎疾患、感染性分泌性下痢症、旅行者下痢症、HIVに関連する下痢症および下痢型過敏性腸症候群（IBS）から選択される。

40

【0165】

別の実施形態において、本発明は、治療的に許容される量の式（I）または（Ia）の化合物を投与することを含む、CFTTRの阻害によって治療される疾患を治療する方法を提供する。さらなる実施形態において、疾患は、上述の群、適切には、多発性嚢胞腎疾患

50

および下痢症、より適切には、多発性嚢胞腎疾患、感染性分泌性下痢症、旅行者下痢症、H I Vに関連する下痢症および下痢型過敏性腸症候群（I B S）から選択される。

【0166】

このように、さらなる実施形態として、本発明は、医薬の製造のための式（I）または（I a）の化合物の使用を提供する。さらなる実施形態において、医薬は、C F T Rの阻害によって治療し得る疾患の治療のためである。別の実施形態において、疾患は、上述の群、適切には、多発性嚢胞腎疾患および下痢症、より適切には、多発性嚢胞腎疾患、感染性分泌性下痢症、旅行者下痢症、H I Vに関連する下痢症および下痢型過敏性腸症候群（I B S）から選択される。

【0167】

実施形態23. 多発性嚢胞腎疾患および下痢症、より適切には、多発性嚢胞腎疾患、感染性分泌性下痢症、旅行者下痢症、H I Vに関連する下痢症および下痢型過敏性腸症候群（I B S）の治療における使用のための、従前の実施形態1～20のいずれか1つに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【0168】

本発明の医薬組成物または組合せ医薬は、約50～70kgの対象の場合、約1～2000mgの活性成分、または約1～1000mgまたは約1～500mgまたは約1～250mgまたは約1～150mgまたは約0.5～100mg、または約1～50mgの活性成分の単位投与量であってもよい。化合物、医薬組成物、またはこれらの組合せ医薬の治療的に有効な投与量は、対象の種、体重、年齢、および治療される個々の状態、障害または疾患またはその重症度によって決まる。通常の技量の医師、臨床医または獣医師は、障害または疾患の進行を予防し、治療し、または阻害するのに必要な活性成分のそれぞれの有効量を容易に決定することができる。

【0169】

上記の投与量特性は、有利に哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サルまたは単離した臓器、組織およびその調製物を使用して、*in vitro*および*in vivo*での試験において実証可能である。本発明の化合物は、*in vitro*で、溶液、例えば、水溶液の形態で、および*in vivo*で、経腸的に、非経口的に、有利には静脈内に、例えば、懸濁液として、または水溶液において適用することができる。*in vitro*での投与量は、約 10^{-3} モル濃度～ 10^{-9} モル濃度の範囲であり得る。*in vivo*での治療有効量は、投与経路によって、約0.1～500mg/kg、または約1～100mg/kgの範囲であり得る。

【0170】

本発明による化合物の活性は、下記の方法によって評価することができる。

【0171】

IonWorks Quattroアッセイ：

C F T R活性は、パッチクランプ法のホールセル配置を使用して電気生理学方法によって定量化することができる（Hamill O, Marty A, Neher E, Sakmann B and Sigworth F. “Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches.” Pflugers Archive 1981 391: 85-100）。このアッセイは、膜貫通電圧を維持または調節しながら、C F T Rチャネルを通るクロライド流に関連する電流を直接測定する。このアッセイは、単一のガラス製マイクロピペットまたは平行な平面アレイを使用して、天然または組換え細胞系からのC F T R活性を測定することができる。平行な平面アレイを使用して測定した電流は、適当に装備した機器、例えば、IonWorks Quattro（Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA）を使用して定量化することができる。Quattroシステムは、記録ウェル毎に単一の細胞（HT配置）から、または代わりにウェル毎に64個の細胞の集団（集団パッチクランプPPC）からC F T R電流を測定することができる（Finkel A, Wittel A, Yang N, Handran S, Hughes J, Costantin J. “Population patch clamp improves data consistency and success rates in the measure

10

20

30

40

50

ment of ionic currents.” J Biomol Screen. 2006 Aug; 11(5):488-96)。

【0172】

細胞培養：

WT-CFTRチャネルを安定的に発現しているチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を、IonWorks Quattro実験のために使用した。細胞を、10%（v/v）FCS、100 U/mLのペニシリン／ストレプトマイシン、および100 μg/Lのメトトレキサートを補充したMEMアルファ媒体中で37℃にて5% v/v CO₂において100%湿度にて維持した。実験のために、225 cm²の組織培養フラスコにおいて、殆どコンフルエントまで細胞を増殖させた。トリプシン-EDTAを使用して細胞をフラスコから取り出し、即時の実験のために細胞外記録溶液に再懸濁させた。

10

【0173】

CFTR阻害剤アッセイ：

1. 5～2百万個/mLの密度の細胞を、Quattroシステム上に配置し、平面パッチプレートに加え、シールを5～10分間確立させた。シール抵抗（典型的には、>50 MΩ）を評価した後、100 μg/mLのアンホテリシンBによる穿孔によってホールセルアクセスを得た。ベースライン電流を、-100から+100 mVの電圧勾配の適用によって得られるプレ化合物スキャンによって測定した。CFTRを、パッチプレートの384ウェルのそれぞれへの10 μMのフォルスコリンの添加によって活性化した。5分のインキュベーション後に、-100から+100 mVの電圧勾配の適用によって再び、ポスト化合物1電流を測定した。細胞外溶液中のDMSO中の10 mMのストックから希釈した試験化合物を、次いで、パッチプレートに加え、さらに10分間インキュベートした。ポスト化合物2電流を、-100から+100 mVの同じ電圧勾配の適用によって測定した。CFTRの阻害は、フォルスコリン添加（ポスト化合物1）および試験化合物（ポスト化合物2）の間の、電流における差異から決定した。これは、それぞれ、内向き電流および外向き電流を表す、-100 mVおよび+100 mVの両方において決定した。

20

【0174】

溶液：

細胞外溶液（ECS）：145 mMのNaCl、4 mMのCsCl、5 mMのD-グルコース、10 mMのTES、1 mMのCaCl₂、1 mMのMgCl₂、pH 7.4 NaOH

30

細胞内溶液（ICS）：113 mMのL-アスパラギン酸、113 mMのCsOH、27 mMのCsCl、1 mMのNaCl、1 mMのMgCl₂、1 mMのEGTA、10 mMのTES。CsOHによってpH 7.2。使用前に濾過滅菌した。

【0175】

IonWorks Quattroアッセイ（本出願で記載された通り）を使用して、本発明の化合物は、表Aに記載された通りのCFTR阻害有効性を示す。

【0176】

【表 1】

表A 式(I)の化合物の阻害活性

実施例番号	CFTR IC50 (μM) 内向き電流
1.1	4.64
1.2	1.58
1.3	>30
1.7	5.42
1.9	6.31
1.10	6.37
1.12	10.78
1.14	11.53
1.17	18.11
1.23	29.94
1.26	1.90
2.4	4.98
2.6	7.62
2.9	0.59
3.1	0.70
3.2	0.64
3.6	8.26
4.1	4.23
4.2	>30
4.3	3.16
5.1	3.24
6	0.05
6.1	0.24
7.0a	0.09
7.1a	0.61
8.0a	0.07
8.1a	0.12
9b	8.06
11a	0.31
12	0.60
12.1	5.07
12.2	0.24
12.4	0.54
12.5	0.62
13	3.53
14	1.96

【0177】

本発明の化合物は、1種または複数の他の治療剤と同時に、または前に、または後に投

10

20

30

40

50

与してもよい。本発明の化合物は、別々に、同じもしくは異なる投与経路によって、または他の薬剤と同じ医薬組成物において一緒に投与してもよい。

【0178】

一実施形態において、本発明は、治療における同時の、別々の、または逐次の使用のための調製物の組合せ医薬としての、式（I）の化合物および少なくとも1種の他の治療剤を含む生成物を提供する。一実施形態において、治療は、CFTRによって媒介される疾患または状態の治療である。調製物の組合せ医薬として提供される生成物としては、式（I）の化合物と他の治療剤とを同じ医薬組成物中で一緒に含む組成物、または式（I）の化合物と他の治療剤とを別々の形態、例えばキットの形態で含む組成物が挙げられる。

【0179】

一実施形態において、本発明は、式（I）の化合物および別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。任意選択で、医薬組成物は、上記のような薬学的に許容される担体を含み得る。

【0180】

一実施形態において、本発明は、2種以上の別々の医薬組成物を含むキットを提供し、これらの少なくとも1つは、式（I）の化合物を含有する。一実施形態において、キットは、前記組成物を別々に保持するための手段、例えば、容器、分割されたボトル、または分割されたホイルパッケージを含む。このようなキットの一例は、典型的には、錠剤、カプセル剤などを包装するために使用されるようなブリスターパックである。

【0181】

本発明のキットは、異なる剤形、例えば、経口および非経口剤形を投与するために、異なる投与間隔で別々の組成物を投与するために、または別々の組成物を互いに滴定するために使用することが可能である。服薬遵守を助けるために、本発明のキットは典型的には、投与に関する指示を含む。

【0182】

本発明の併用療法において、本発明の化合物および他の治療剤は、同じまたは異なるメーカーによって製造および／または製剤されてもよい。さらに、本発明の化合物と他の治療剤とを、（i）医師への組合せ製品の発売前に（例えば、本発明の化合物および他の治療剤を含むキットの場合）；（ii）投与の直前に医師自身によって（または医師のガイダンスの下で）；（iii）例えば、本発明の化合物および他の治療剤の逐次投与の間に患者自身において統合して併用療法にしてもよい。

【0183】

したがって、本発明は、CFTRによって媒介される疾患または状態の治療のための式（I）または（Ia）の化合物の使用を提供し、医薬は、別の治療剤との投与のために調製される。本発明はまた、CFTRによって媒介される疾患または状態を治療するための別の治療剤の使用を提供し、医薬は、式（I）の化合物と共に投与される。

【0184】

本発明はまた、CFTRによって媒介される疾患または状態を治療する方法において使用するための式（I）または（Ia）の化合物を提供し、式（I）または（Ia）の化合物は、別の治療剤との投与のために調製される。本発明はまた、CFTRによって媒介される疾患または状態を治療する方法において使用するための別の治療剤を提供し、他の治療剤は、式（I）または（Ia）の化合物との投与のために調製される。本発明はまた、CFTRによって媒介される疾患または状態を治療する方法において使用するための式（I）または（Ia）の化合物を提供し、式（I）または（Ia）の化合物は、別の治療剤と共に投与される。本発明はまた、CFTRによって媒介される疾患または状態を治療する方法において使用するための別の治療剤を提供し、他の治療剤は、式（I）または（Ia）の化合物と共に投与される。

【0185】

本発明はまた、CFTRによって媒介される疾患または状態を治療するための式（I）の化合物の使用を提供し、患者は、従前に（例えば、24時間以内に）別の治療剤で治療

10

20

30

40

50

されている。本発明はまた、C F T Rによって媒介される疾患または状態を治療するための別の治療剤の使用を提供し、患者は、従前に（例えば、24時間以内に）式（I）の化合物で処置されている。

【0186】

一実施形態において、本発明は、いずれかの先行する実施形態による治療有効量の式（I）もしくは（I a）の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む組合せ医薬を提供し、1種または複数の治療的に活性な併用薬剤は、経口的水分補給剤を含めた止瀉薬；抗生物質；および腸運動抑制剤、例えば、ロペラミドから選択される。

【0187】

特定の治療の利点を実現し得る特定の個々の組合せ医薬は、いずれかの先行する実施形態による式（I）もしくは（I a）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、およびロペラミドの組合せ医薬を含む。

【実施例】

【0188】

一般条件：

質量スペクトルを、下記の配置の一連の機器からのエレクトロスプレー、化学および電子衝撃イオン化方法を使用して、LC-MS、SFC-MS、またはGC-MSシステムで得た。Agilent 6110質量分析計、またはMicromass Platform質量分析計またはThermo LTQ質量分析計を有するAgilent 1100 HPLCシステム；SQD質量分析計を有するWaters Acquity UPLCシステム、3100質量分析計を有するWaters FractionLynx HPLCシステム、TQD質量分析計を有するWaters UPC2システム、またはSQD2質量分析計を有するWaters Prep100 SFC-MSシステム。[M+H]⁺は、化学種のプロトン化分子イオンを指す。

【0189】

NMRスペクトルは、TopSpinプログラム制御下でICON-NMRを使用してBruker AVANCE 400 MHzまたは500 MHz NMR分光計で行った。他に示さない限り、スペクトルを298 Kにて測定し、溶媒共鳴に対して参照した。

【0190】

下記の例は本発明を例示することを意図し、それに対する限定と解釈されない。温度は、摂氏温度で示す。他に記述しない場合、全ての蒸発は、減圧下、好ましくは約15 mm Hg～100 mmHg（＝20～133ミリバール）で行う。最終生成物、中間体および出発材料の構造を、標準的な分析方法、例えば、微量分析および分光学的特徴、例えば、MS、IR、NMRによって確認する。使用した略語は、当業界において通常のものである。定義されていない場合、用語は、これらの一般的に認められている意味を有する。

【0191】

略語：

BOC 第三級ブチルカルボキシ

br 幅広い

CBA 弱陽イオン交換（例えば、BiotageからのIsolute（登録商標）CBAカラム）

d 二重項

dd 二重項の二重項

ddd 二重項の二重項の二重項

de ジアステレオマー過剰率

d. e. ジアステレオマー過剰率

deg C °C

DCM ジクロロメタン

DIPA ジイソプロピルエチルアミン

DMAPI 4-ジメチルアミノピリジン

10

20

30

40

50

DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
e e	鏡像体過剰率	
e. e.	鏡像体過剰率	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
GC-MS	ガスクロマトグラフィーおよび質量分析法	
h	時間	
HCl	塩酸	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	10
Int.	中間体	
IR	赤外分光法	
LCMS	液体クロマトグラフィーおよび質量分析法	
LC-MS	液体クロマトグラフィーおよび質量分析法	
MeOH	メタノール	
2-Me-THF	2-メチルテトラヒドロフラン	
MS	質量分析法	
m	多重項	
mult	多重項	
min	分	20
mL	ミリリットル	
m/z	質量電荷比	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NMR	核磁気共鳴	
O/N	一晚	
Pd-118	1, 1"ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド	
ppm	百万分率	
PS	高分子に支持された	30
PE-AX	PE-陰イオン交換(例えば、BiotageからのIsolute(登録商標)PE-AXカラム)	
RT	室温	
Rt	保持時間	
s	一重項	
SCX-2	強陽イオン交換(例えば、BiotageからのIsolute(登録商標)SCX-2カラム)	
SEM-Cl	(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
t	三重項	40
T3P(登録商標)	2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-三酸化物溶液	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム溶液	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
UPLC	超高性能液体クロマトグラフィー	
【0192】		

以下の実施例を参照すると、好ましい実施形態の化合物は、本明細書に記載の方法、または当業界公知の他の方法を使用して合成した。

【0193】

好ましい実施形態の様々な出発材料、中間体、および化合物は、適切な場合には、従来の技術、例えば、沈殿、濾過、結晶化、蒸発、蒸留、およびクロマトグラフィーを使用して単離および精製し得る。特に明記しない限り、全ての出発材料は商業的な供給業者から得て、それ以上精製することなく使用する。塩は、公知の塩形成手順によって化合物から調製されてもよい。

【0194】

好ましい実施形態による有機化合物は、互変異性の現象を示し得ることを理解すべきである。この明細書における化学構造は可能性のある互変異性形態の1つのみを表す場合があるため、好ましい実施形態は、描かれた構造の任意の互変異性形態を包含することを理解すべきである。

10

【0195】

他に示さない限り、分析的HPLC条件は、下記の通りである。

低pH__v002

カラム Phenomenex Gemini C18、50×4.6mm、3.0μm

カラム温度 50℃

溶離液 A：H₂O、B：MeOH、両方とも0.1%TFAを含有

流量 1.0mL/min

濃度勾配 2.0minで5%～95%B、0.2min、95%B

2minLC__v003

20

カラム Waters BEH C18、50×2.1mm、1.7μm

カラム温度 50℃

溶離液 A：H₂O、B：アセトニトリル、両方とも0.1%TFAを含有

流量 0.8mL/min

濃度勾配 0.20min、5%B；1.30minで5%～95%B、0.25min、95%B

10minLC__v003

カラム Waters BEH C18、50×2.1mm、1.7μm

カラム温度 50℃

溶離液 A：H₂O、B：アセトニトリル、両方とも0.1%TFAを含有

30

流量 0.8mL/min

濃度勾配 0.20min、5%B；7.80minで5%～95%B、1.00min、95%B

2minLC__30__v003

カラム Waters BEH C18、50×2.1mm、1.7μm

カラム温度 50℃

溶離液 A：H₂O、B：アセトニトリル、両方とも0.1%TFAを含有

流量 0.8mL/min

濃度勾配 0.25min、30%B；1.00minで30%～95%B、0.25min、95%B

40

2min低pH：

カラム：Waters Acquity CSH、1.7μm、2.1×50mm

温度：50℃

移動相：A：水+0.1%ギ酸、B：アセトニトリル+0.1%ギ酸

流量：1.0mL/min

濃度勾配：0.0min、5%B、0.2～1.3min、5～98%B、1.3～1.55min、98%B、1.55～1.6min、98～5%B

2min低pHv01：

カラム：Waters Acquity CSH、1.7μm、2.1×50mm

温度：50℃

50

移動相：A：水＋0.1%ギ酸、B：アセトニトリル＋0.1%ギ酸

流量：1.0 mL/min

濃度勾配：0.0 min、5% B、0.2～1.55 min、5～98% B、1.55～1.75 min、98% B、1.75～1.8 min、98～5% B

2 min 低pH 0.3：

カラム：Waters Acquity CSH、1.7 μm、2.1×50 mm

温度：50℃

移動相：A：水＋0.1%ギ酸、B：アセトニトリル＋0.1%ギ酸

流量：1.0 mL/min

濃度勾配：0.0 min、5% B、0.2～1.8 min、5～98% B、1.8～2.1 min、98% B、2.1～2.3 min、98% B 10

2 min 低pH 3.0：

カラム：Waters Acquity CSH、1.7 μm、2.1×50 mm

温度：50℃

移動相：A：水＋0.1%ギ酸、B：アセトニトリル＋0.1%ギ酸

流量：1.0 mL/min

濃度勾配：0.0 min、30% B、0.2～1.3 min、30～98% B、1.3～1.55 min、98% B、1.55～1.6 min、98～30% B

2 min 低pH 5.0：

カラム：Waters Acquity CSH、1.7 μm、2.1×50 mm 20

温度：50℃

移動相：A：水＋0.1%ギ酸、B：アセトニトリル＋0.1%ギ酸

流量：1.0 mL/min

濃度勾配：0.0 min、50% B、0.2～1.3 min、50～98% B、1.3～1.55 min、98% B、1.55～1.6 min、98～50% B

2 min 低pH 8.0：

カラム：Waters Acquity CSH、1.7 μm、2.1×50 mm

温度：50℃

移動相：A：水＋0.1%ギ酸、B：アセトニトリル＋0.1%ギ酸

流量：1.0 mL/min

濃度勾配：0.0 min、80% B、0.2～1.3 min、80～98% B、1.3～1.55 min、98% B、1.55～1.6 min、98～80% B

10 min 低pH：

カラム：Waters Acquity CSH、1.7 μm、2.1×100 mm

温度：50℃

移動相：A：水＋0.1%ギ酸、B：アセトニトリル＋0.1%ギ酸

流量：0.7 mL/min

濃度勾配：0.0 min、2% B、0.5～8.0 min、2～98% B、8.0～9.0 min、98% B、9.0～9.1 min、98～2% B

2 min 高pH：

カラム：Waters Acquity CSH、1.7 μm、2.1×50 mm 40

温度：50℃

移動相：A：水＋0.1%アンモニア、B：アセトニトリル＋0.1%アンモニア

流量：1.0 mL/min

濃度勾配：0.0 min、5% B、0.2～1.3 min、5～98% B、1.3～1.55 min、98% B、1.55～1.6 min、98～5% B

2 min 高pH 3.0：

カラム：Waters Acquity CSH、1.7 μm、2.1×50 mm

温度：50℃

移動相：A：水＋0.1%アンモニア、B：アセトニトリル＋0.1%アンモニア 50

流量：1.0 mL/min

濃度勾配：0.0 min、30% B、0.2~1.3 min、30~98% B、1.3~1.55 min、98% B、1.55~1.6 min、98~30% B

2 min 高 pH 5.0：

カラム：Waters Acquity CSH、1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mm

温度：50 $^{\circ}$ C

移動相：A：水+0.1%アンモニア、B：アセトニトリル+0.1%アンモニア

流量：1.0 mL/min

濃度勾配：0.0 min、50% B、0.2~1.3 min、50~98% B、1.3~1.55 min、98% B、1.55~1.6 min、98~50% B

10

2 min 高 pH 8.0：

カラム：Waters Acquity CSH、1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mm

温度：50 $^{\circ}$ C

移動相：A：水+0.1%アンモニア、B：アセトニトリル+0.1%アンモニア

流量：1.0 mL/min

濃度勾配：0.0 min、80% B、0.2~1.3 min、80~98% B、1.3~1.55 min、98% B、1.55~1.6 min、98~80% B

10 min 高 pH：

カラム：Waters Acquity CSH、1.7 μ m、2.1 $\times$ 100 mm

温度：50 $^{\circ}$ C

20

移動相：A：水+0.1%アンモニア、B：アセトニトリル+0.1%アンモニア

流量：0.7 mL/min

濃度勾配：0.0 min、2% B、0.5~8.0 min、2~98% B、8.0~9.0 min、98% B、9.0~9.1 min、98~2% B

【0196】

最終化合物の調製

他に示さない限り、化学名は、ラセミ化合物またはジアステレオマー混合物を指す。「エナンチオマー1」という用語は、分離したエナンチオマーのより活性なものを指し、クロマトグラムにおける溶出したピークの相対的位置を示さない（分離は、特定した条件下でSFCによって達成される）。「ジアステレオマー1」という用語は、分離したジアステレオマーのより活性なものを指し、クロマトグラムにおける溶出したピークの相対的位置を示さない（分離は、特定した条件下でSFCによって達成される）。

30

【0197】

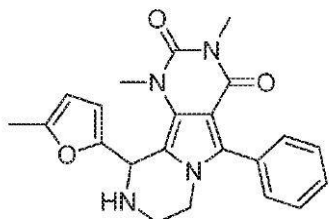
実施例 1.1

1,3-ジメチル-10-(5-メチルフラン-2-イル)-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【0198】

【化16】

40



EtOH (3 mL) 中の 6-(2-アミノエチル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-1,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン (中間体 A) (519 mg、1.740 mmol) を、5-メチルフラン-2-カルバルデヒド (市販

50

) (0.173 mL、1.740 mmol) で処理し、マイクロ波照射を使用して 100 °C にて 30 分間加熱した。5-メチルフラン-2-カルバルデヒドの追加分 (0.173 mL、1.740 mmol) を加え、100 °C にて 10 分間加熱を続けた。溶媒を減圧下で除去し、シリカ上のクロマトグラフィーでイソヘキサン中の 40~80% EtOAc で溶出させることによる精製によって、表題化合物を黄色の固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (5H, s), 5.97 (1H, d), 5.89 (1H, d), 5.73 (1H, s), 3.77-3.74 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.06 (1H, br s), 2.92-2.86 (2H, m), 2.26 (3H, s);

LC-MS、Rt = 0.85 min [M+H]⁺ 391 (方法 2 min LC_v003)

。

【0199】

下記の条件を使用して超臨界流体クロマトグラフィーによるラセミ化合物のキラル分離を行い、本明細書の下記で一覧表示した化合物を得た。

移動相：40%のMeOH/60%のCO₂

カラム：Chiralpak AD-H、250×10 mm、5 μm

検出：220 nm の UV

流量：10 mL/min

注入量：200 μl

【0200】

実施例 1.2 および 1.3 は、エナンチオマーである。

実施例 1.2：エナンチオマー 1、Rt = 5.06 min、(R)-1,3-ジメチル-10-(5-メチルフラン-2-イル)-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン：

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.41 (5H, m), 5.88 (1H, d), 5.80 (1H, d), 5.77 (1H, s), 3.97-3.83 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.18-3.07 (1H, m), 3.08-3.01 (1H, m), 2.32 (3H, s);

LC-MS、Rt = 0.86 min [M+H]⁺ 391 (方法 2 min LC_v003)

。

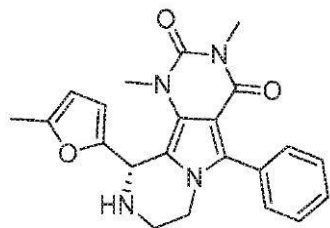
キラル純度 > 99% ee

【0201】

実施例 1.3：エナンチオマー 2、Rt = 3.26 min、(S)-1,3-ジメチル-10-(5-メチルフラン-2-イル)-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン：

【0202】

【化 17】



¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.41 (5H, m), 5.88 (1H, d), 5.80 (1H, d), 5.76 (1H, s), 3.96-3.83 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.18-3.07 (1H, m), 3.07-3.00 (1H, m), 2.32 (3H, s);

LC-MS、Rt = 0.85 min、MS m/z、391 [M+H]⁺ (方法 2 min LC_v003)。

R インデックス (全てのデータ) $R_1 = 0.0253$ 、 $wR_2 = 0.0647$

絶対構造パラメーター $0.01(14)$

最大回折ピークおよびホール 0.147 および $-0.175 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$

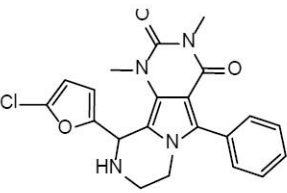
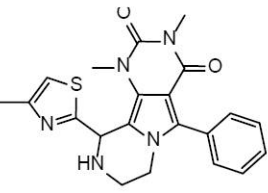
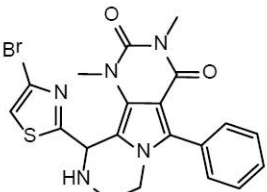
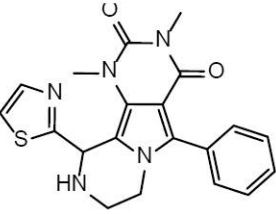
【0205】

下記の表にした実施例の化合物 (表 1) は、中間体 A、中間体 A a、中間体 A b、中間体 B e または中間体 B f (必要に応じて) および市販のアルデヒドから、実施例 1. 1 の方法と同様の方法によって調製された。

【0206】

【表 2 - 1】

表1

実施例	構造	名称	LCMS/ NMR
1.4		10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.86 min; 393 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; 1H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.49-7.44 (5H, m), 6.12 (1H, d), 5.96 (1H, d), 5.81 (1H, s), 3.96-3.86 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.11-3.08 (2H, m).
1.5		1,3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.85min; 408 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; 1H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.55-7.45 (5H, m), 6.88 (1H, s), 6.01 (1H, s), 3.99-3.88(2H, m), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.18-3.06 (2H, m), 2.48 (3H, s).
1.6		10-(4-ブromoチアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.87min; 473 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; 1H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.51-7.44 (5H, m), 7.24 (1H, s), 6.00 (1H, s), 3.99-3.86 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.11-3.06 (2H, m), 2.86 (1H, bs).
1.7		1,3-ジメチル-5-フェニル-10-(チアゾール-2-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.80 min; 394 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; 1H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.83 (1H, d), 7.50-7.45 (5H, m), 7.35 (1H, d), 6.03 (1H, s), 3.97-3.86 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.12-3.09 (2H, m), 2.73 (1H, br s).

10

20

30

40

【表 2 - 2】

1.8		1,3-ジメチル-10-(4-メチルチオフェン-2-イル)-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.75 min; 407 [M+H] ⁺ ; 2min 低pH; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.54-7.45 (5H, m), 6.88 (1H, s), 6.48 (1H, s), 5.92 (1H, s), 3.96-3.92 (1H, m), 3.85-3.71 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.26-3.19 (1H, m), 3.07-3.04 (1H, m), 1.21 (3H, s).
1.9		1,3-ジメチル-5-フェニル-10-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.94 min; 462 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (1H, s); 7.49-7.39 (5H, m); 6.11 (1H, d); 3.86-3.71 (3H, m); 3.48 (3H, s); 3.18 (3H, s); 3.15-3.07 (1H, m); 3.01-2.89 (1H, m).
1.10		10-(5-エチルフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.89min; 404 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.50-7.44 (5H, m), 5.89 (1H, d), 5.81 (1H, d), 5.76 (1H, s), 3.93-3.83 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.14-3.01 (2H, m), 2.67 (2H, q), 1.25 (3H, t).
1.11		5-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-10-(5-メチルフラン-2-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LC-MS: Rt 0.87 min; 409 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 (2H, dd), 7.18 (2H, t), 5.89 (1H, d), 5.81 (1H, d), 5.78 (1H, s), 3.91-3.87 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.17-3.05 (2H, m), 2.32 (3H, s).

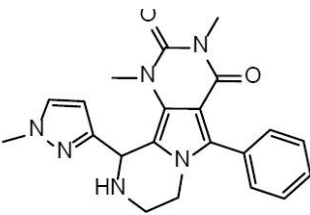
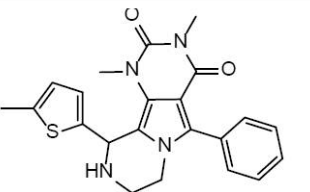
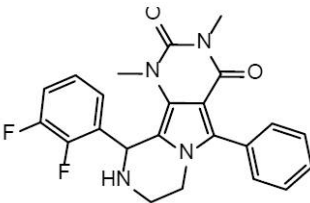
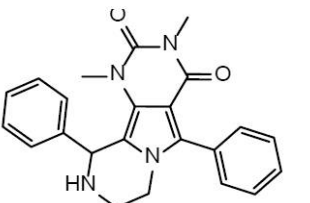
10

20

30

40

【表 2 - 3】

1.12		1,3-ジメチル-10-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LC-MS: Rt 0.76min; 391 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.48-7.43 (5H, m), 7.29 (1H, d), 5.89 (1H, d), 5.86 (1H, s), 3.99-3.91 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.19-3.13 (1H, m), 3.03 (1H, dt).
1.13		1,3-ジメチル-10-(5-メチルチオフエン-2-イル)-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LC-MS: Rt 0.87 min; 407 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003;
1.14		10-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LC-MS: Rt 0.87 min; 423 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.55-7.45 (5H, m), 7.17 (1H, q), 7.03 (1H, m), 6.51 (1H, m), 6.18 (1H, s), 4.0-3.6 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.04 (2H, s), 2.2 (1H, bs).
1.15		1,3-ジメチル-5,10-ジフェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LC-MS: Rt 0.87 min; 387 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.52-7.42 (5H, m), 7.35 (2H, t), 7.27 (1H, t), 7.17 (2H, d), 5.79 (1H, s), 3.85-3.74 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.12 (3H, s), 2.87-2.83 (1H, m), 2.78-2.72 (1H, m).

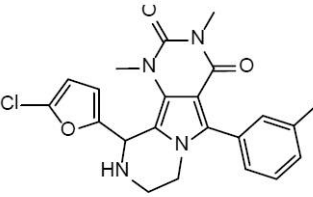
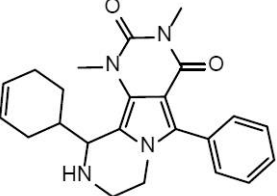
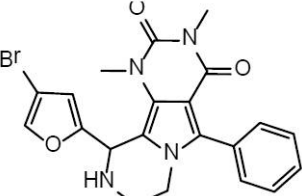
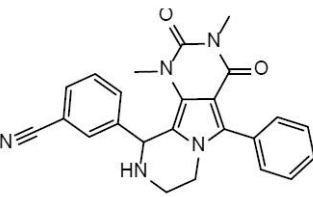
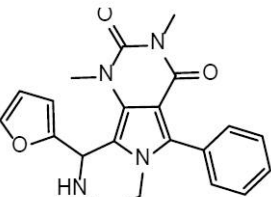
10

20

30

40

【表 2 - 4】

1.16		10-(5-クロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-(m-トリル)-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 3.33 min; [M+H] ⁺ 425; 10min低pH ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.35 (1H, t), 7.30-7.20 (3H, m), 6.39 (1H, d), 6.07 (1H, d), 5.80 (1H, s), 3.83-3.63 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.15 (3H, s), 2.98-2.90 (1H, m), 2.8-2.77 (1H, m), 2.36 (3H, s).
1.17		10-(シクロヘキサ-3-エン-1-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.88min; 390 [M+H] ⁺ ; 2minLC_プレート_v002;
1.18		10-(4-ブロモフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.88 min; 457 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.51-7.43 (6H, m), 6.06 (1H, s), 5.82 (1H, s), 3.96-3.86 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.09-3.06 (2H, m).
1.19		3-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-5-フェニル-1,2,3,4,7,8,9,10-オクタヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-10-イル)ベンゾニトリル	LCMS: Rt 0.83 min; 411 [M+H] ⁺ ; 2minLC_プレート_v002;
1.20		10-(フラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.82 min; 377 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.64 (1H, s), 7.47-7.42 (5H, m), 6.39 (1H, dd), 6.02 (1H, d), 5.80 (1H, s), 3.78-3.75 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.12 (1H, br s), 2.96-2.87 (2H, m).

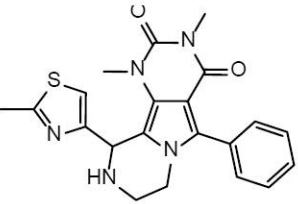
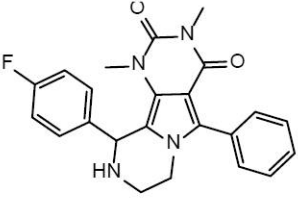
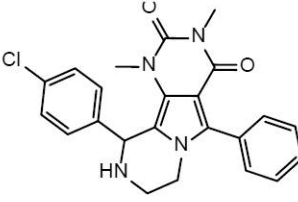
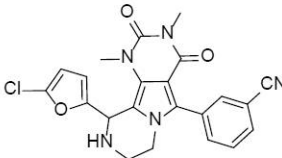
10

20

30

40

【表 2 - 5】

1.21		1,3-ジメチル-10-(2-メチルチアゾール-4-イル)-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.81min; 408 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.55-7.45 (5H, m), 6.61 (1H, s), 5.95 (1H, s), 3.99-3.90 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.1 (1H, m), 2.95 (1H, m), 2.75 (3H, s).
1.22		10-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.9 min; 405 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.51-7.42 (5H, m), 7.22-7.14 (4H, m), 5.79 (1H, s), 3.84-3.72 (2H, m), 3.13 (6H, s), 2.86-2.83 (1H, m), 2.75-2.69 (1H, m).
1.23		10-(4-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.92 min; 421 [M+H] ⁺ ; 2minLC_v003; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.52-7.45 (5H, m), 7.35 (2H, d), 7.12 (2H, d), 5.77 (1H, s), 3.95 (1H, dt), 3.86 (1H, dt), 3.35 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.00 (2H, dd).
1.24		3-(10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4,7,8,9,10-オクタヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル	LC-MS: Rt 0.78 mins [M+H] ⁺ 436.0 (方法2min低pH) ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.75 (2H, obs t), 7.73 (1H, t), 7.62 (1H, t), 6.12 (1H, d), 5.94 (1H, dd), 5.79 (1H, s), 3.96-3.85 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.11 (H, d), 3.09 (1H, d), 2.39 (1H, br s)

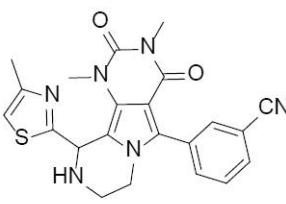
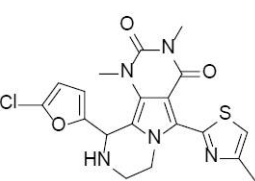
10

20

30

40

【表 2 - 6】

1.25		3-(1,3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4,7,8,9,10-オクタヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル	LC-MS: Rt 0.82 mins [M+H] ⁺ 433.2 (方法2min低pH) ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.75 (2H, obs t), 7.78-7.23 (3H, m), 7.61 (1H, t), 6.89 (1H, s), 6.05 (1H, s), 5.79 (1H, s), 4.01-3.91 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.25-3.11 (2H, m), 2.48 (3H, s)
1.26		10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LC-MS: Rt 0.83 mins [M+H] ⁺ 433.4 (方法2min低pHv01) ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.08 (1H, d), 6.09 (1H, d), 5.93 (1H, dd), 5.79 (1H, s), 4.76 (1H, dt), 4.09 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.13 (2H, dd), 2.52 (3H, obs d), 2.09 (1H, br s)

10

20

【0207】

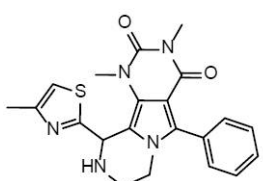
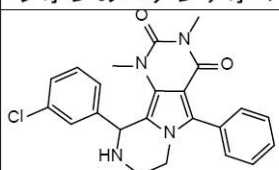
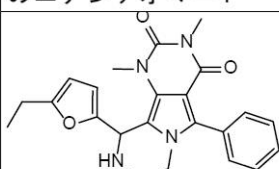
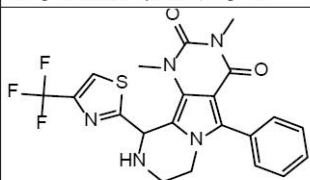
下記の表にした実施例の化合物(表2)は、6-(2-アミノエチル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-1,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン(中間体A)または3-(6-(2-アミノエチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル(中間体Be)および市販のアルデヒドから、実施例1.1の方法と同様の方法によって調製された。このようにして得られたラセミ化合物を、SFCクロマトグラフィーの分割によって分離し、単一のエナンチオマーを得た。

30

【0208】

【表 3 - 1】

表2

実施例	構造名称	LCMS NMR SFC
2.1	 1,3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンのエナンチオマー1	LCMS: Rt 0.82min; [M+H]⁺ 408; 2minLC_v003 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.43 (5H, m), 6.85 (1H, s), 5.99 (1H, s), 3.99-3.86(2H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.17-3.04 (2H, m), 2.47 (3H, s). SFC: カラム: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm, 5 μm (2本のカラムを連結); 移動相: 35% 2-プロパノール + 0.1% DEA / 65% CO₂ 流量: 10 mL/min 検出: UV @ 220 nm; Rt 5.13 min; >99.9% ee
2.2	 10-(3-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンのエナンチオマー1	LCMS: Rt 0.90min; [M+H]⁺ 421; 2minLC_v003 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.38 (5H, m), 7.22 (2H, d), 7.12 (1H, s), 6.95-6.92 (1H, m), 5.67 (1H, s), 3.88 (1H, dt), 3.80-3.73 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.18 (3H, s), 2.92-2.90 (2H, m). SFC: カラム: Chiralcel AD-H 250 x 10 mm, 5 μm. 移動相: 40% MeOH + 0.1%v/v DEA / 60% CO₂. 流量: 10 mL/min. 検出: UV @ 220 nm; Rt 7.22 min; 98.5% ee
2.3	 10-(5-エチルフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンのエナンチオマー1	LCMS: Rt 0.90min; [M+H]⁺ 405; 2minLC_v003 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.34 (5H, m), 5.80 (1H, d), 5.72 (1H, d), 5.67 (1H, s), 3.85-3.74 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.05-3.91 (2H, m), 2.58 (2H, q), 1.16 (3H, t). SFC: カラム: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm, 5 μm. 移動相: 30% MeOH / 70% CO₂. 流量: 10 mL/min. 検出: UV @ 220 nm Rt 8.99 min; 97.2% ee
2.4	 1,3-ジメチル-5-フェニル-10-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンのエナンチオマー1	LCMS: Rt 2.67min; [M+H]⁺ 462; 10minLC_v003 ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (1H, s), 7.49-7.39 (5H, m), 6.11 (1H, d), 3.86-3.71 (3H, m), 3.48 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.15-3.07 (1H, m), 3.01-2.89 (1H, m). SFC: カラム: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 μm 移動相: 40% 2-プロパノール + 0.1%v/v DEA / 60% CO₂ 流量: 10 mL/min 検出: UV @ 220 nm; Rt 5.37 min; 99.8% ee

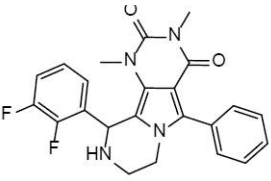
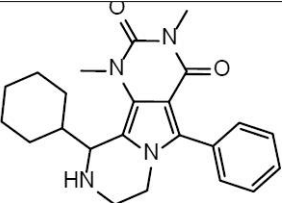
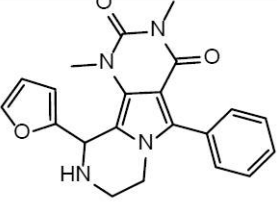
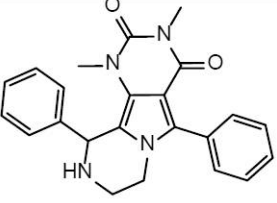
10

20

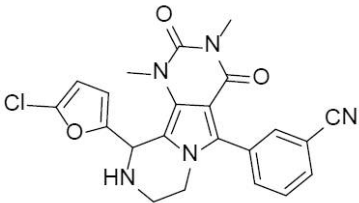
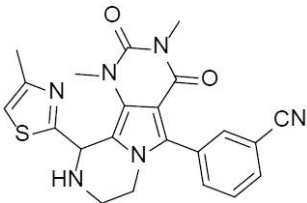
30

40

【表 3 - 2】

2.5	 10-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンのエナンチオマー1	LCMS: Rt 0.85min; [M+H]⁺ 423; 2minLC_v003 1H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.45 (5H, m), 7.20-7.14 (1H, m), 7.06-7.01 (1H, m), 6.51 (1H, t), 6.18 (1H, s), 4.03-3.88 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.05-3.02 (2H, m), 2.26 (3H, bs). SFC: カラム: Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 μm 移動相: 35% イソプロパノール / 65% CO₂ 流量: 10 mL/min 検出: UV @ 220 nm; Rt 9.81 min; 98.2% ee	10
2.6	 10-シクロヘキシル-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンのエナンチオマー1	LCMS: Rt 0.93min; [M+H]⁺ 393; 2minLC_v003 1H NMR: (400 MHz, アセトン) δ 7.52 (2H, d), 7.47-7.40 (3H, m), 4.56 (1H, d), 4.07-4.00 (1H, m), 3.74 (1H, dt), 3.55 (3H, s), 3.28 (1H, dt), 3.23 (3H, s), 2.99-2.93 (1H, m), 1.78-1.17 (11H, m). SFC: カラム: Chiralcel OD-H 250 x 10 mm, 5 μm. 移動相: 35% MeOH / 65% CO₂. 流量: 10 mL/min. 検出: UV @ 220 nm Rt 5.59 min; >99.9% ee	20
2.7	 10-(フラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンのエナンチオマー1	LCMS: Rt 0.82min; [M+H]⁺ 377; 2minLC_v003 1H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.42 (6H, m), 6.33 (1H, dd), 5.97 (1H, d), 5.83 (1H, s), 3.97-3.85 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13-3.02 (2H, m). SFC: カラム: Chiralpak AD-H, 250 x 10 mm, 5 μm. 移動相: 30% MeOH / 70% CO₂. 流量: 10 mL/min. 検出: UV @ 220 nm; Rt 9.36 min; 98.1% ee	30
2.8	 1,3-ジメチル-5,10-ジフェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンのエナンチオマー1	LCMS: Rt 0.86min; [M+H]⁺ 387; 2minLC_v003 1H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.34 (5H, m), 7.31-7.22 (3H, m), 7.08 (2H, d), 5.72 (1H, s), 3.91-3.77 (2H, m), 3.26 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.02-2.87 (2H, m). SFC: カラム: IC 4.6 x 100 mm. 移動相: 50% MeOH / 50% CO₂ + 0.2% DEA. 検出: ダイオードアレイ. 流量: 10 mL/min; Rt 6.38 min; >99.9% ee	40

【表 3 - 3】

2.9	 3-(10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4,7,8,9,10-オクタヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリルのエナンチオマー1	LC-MS: Rt 0.81 mins [M+H]⁺ 436.1 方法2min低pHv01 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.71 (3H, m), 7.61 (1H, t), 6.12 (1H, d), 5.94 (1H, dd), 5.78 (1H, s), 3.96-3.85 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.09 (2H, dd), 2.40 (1H, br s). SFC: カラム: Chiralpak IA, 250 x 10 mm, 5 μm @ 35degC 移動相: 40% メタノール + 0.1% v/v DEA / 60% CO₂ 流量: 10 ml/min 検出: UV @ 220 nm SFC Rt = 7.88 mins キラル純度 >99% e.e.
2.10	 3-(1,3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4,7,8,9,10-オクタヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリルのエナンチオマー1	LC-MS: Rt 0.81 mins [M+H]⁺ 433.5 方法2min低pHv01 ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.71 (3H, m), 7.61 (1H, t), 6.87 (1H, d), 5.99 (1H, s), 3.95-3.87 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.21-3.07 (2H, m), 2.47 (3H, d). SFC: カラム: Chiralcel OJ-H 250 x 10 mm, 5 μm 移動相: 50 % MeOH + 0.1% DEA / 50% CO₂ 流量: 10 ml/min 検出: UV @ 220 nm SFC Rt 2.63 mins キラル純度 97% e.e.

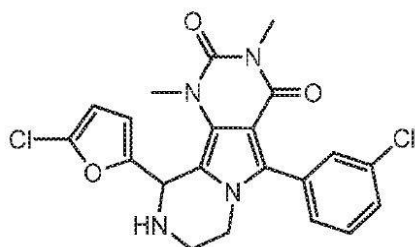
【0209】

実施例 3. 1

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン

【0210】

【化19】



6-(2-アミノエチル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-6-ヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン(中間体B)(150 mg、0.451 mmol)および5-クロロフラン-2-カルバルデヒド(市販、58.8 mg、0.451 mmol)を、エタノール(1.2 ml)に懸濁した。混合物を50℃にてマイクロ波照射下で1時間加熱した。TFA(4滴)を反応混合物に加え、マイクロ波照射下で60℃にてさらに30分間加熱を続けた。反応混合物をエタノール(0.5 mL)で希釈し、質量に基づいたHPLCを使用して精製した。生成物含有画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、白色の固体を得て、これを真空下で50℃にて16 h乾燥させ

、表題化合物を淡い黄褐色の固体として得た。

LC-MS: Rt 0.86 min; MS m/z 445/447/449 [M+H]⁺;

(方法2min低pH)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.40 (3H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 6.12 (1H, d), 5.93 (1H, dd), 5.78 (1H, d), 3.94-3.84 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.08 (2H, q), 2.31 (1H, br s)

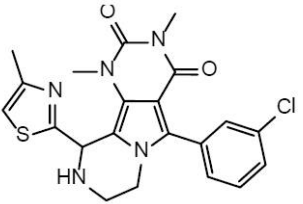
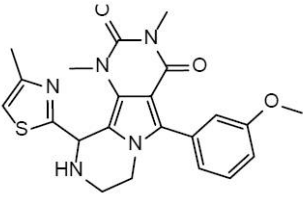
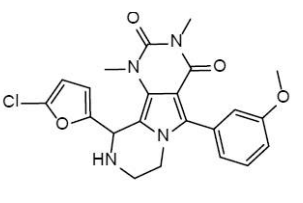
【0211】

下記の表にした化合物(表3)は、実施例3.1と同様に適当な出発化合物(中間体B、Ba、Bb、BcまたはBd)および市販のアルデヒドから調製した。

【0212】

【表4-1】

表3

実施例	構造	名称	LCMS/ NMR
3.2		5-(3-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.87 mins; 442/444 [M+H] ⁺ ; 方法2min低pH; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.46-7.42 (3H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 6.87 (1H, d), 5.99 (1H, s), 3.99-3.86 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.20-3.06 (2H, m), 2.81 (3H, d)
3.3		5-(3-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.74 mins; 438.4 [M+H] ⁺ ; 方法2min低pH_TFA; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43-7.38 (1H, m), 7.04 (1H, dd), 7.02-6.98 (2H, m), 6.68 (1H, d), 6.00 (1H, s), 3.98 (1H, ddd), 3.95-3.88 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.19-3.04 (2H, m), 2.48 (3H, d).
3.4		10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.75 mins; 441.4/443.4 [M+H] ⁺ ; 方法2min低pH_TFA; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40 (1H, t), 7.05-6.96 (3H, m), 6.11 (1H, d), 5.94 (1H, dd), 5.77 (1H, s), 3.97-3.87 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.06 (2H, dd).

10

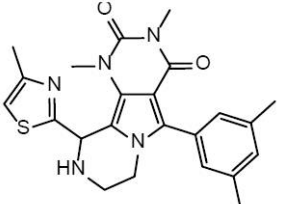
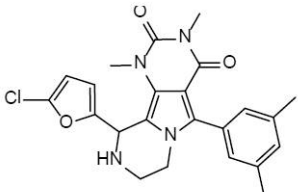
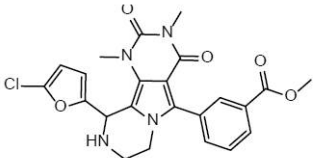
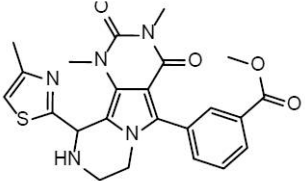
20

30

40

50

【表 4 - 2】

3.5		5-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.81 mins; 436.5 [M+H] ⁺ ; 方法2min 低pH_TFA; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.08 (1H, s), 7.05 (2H, s), 6.86 (1H, s), 5.98 (1H, s), 3.94 (1H, ddd), 3.85 (1H, td), 3.42 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13 (1H, td), 3.05 (1H, ddd), 2.48 (3H, s), 2.38 (6H, s).
3.6		10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-ジメチル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.83 mins; 439.4/441.4 [M+H] ⁺ ; 方法2min 低pH_TFA; ¹ ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.08 (1H, s), 7.03 (2H, s), 6.10 (1H, d), 5.92 (1H, dd), 5.76 (1H, s), 3.89 (1H, dt), 3.85-3.77 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.08-3.03 (2H, m), 2.38 (6H, s).
3.7		メチル 3-(10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4,7,8,9,10-オクタヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾエート	LCMS: Rt 0.79 mins; 469/471 [M+H] ⁺ ; 方法2min 低pH; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16-8.10 (2H, m), 7.70 (1H, dt), 7.59 (1H, t), 6.13 (1H, d), 5.96 (1H, d), 5.80 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.92 (2H, t), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.13-3.07 (2H, m).
3.8		メチル 3-(1,3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4,7,8,9,10-オクタヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾエート	LCMS: Rt 0.80 mins; 466 [M+H] ⁺ ; 方法2min 低pH; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16-8.11 (2H, m), 7.71 (1H, dt), 7.59 (1H, t), 6.78 (1H, d), 6.01 (1H, s), 3.97-3.92 (5H, m), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.21-3.00

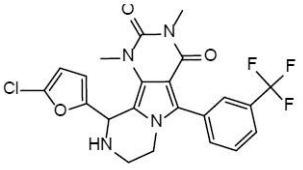
10

20

30

40

【表 4 - 3】

			(2H, m), 2.49 (3H, d)
3.9		10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	LCMS: Rt 0.91 mins; 479.4/481.3 [M+H] ⁺ ; 方法2min 低pH; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl ₃) d 7.65-7.58 (3H, m), 7.54 (1H, t), 6.02 (1H, d), 5.86 (1H, dd), 5.71 (1H, s), 3.88-3.77 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.04-2.99 (2H, m), 2.35 (1H, br s).

10

【0213】

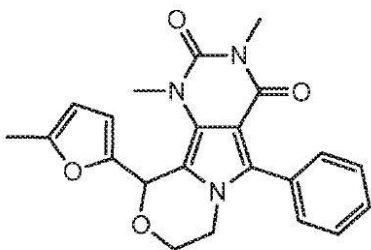
実施例 4. 1

1, 3-ジメチル-10-(5-メチルフラン-2-イル)-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4', 5':3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-2, 4(3H, 10H)-ジオン

20

【0214】

【化20】



30

6-(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(3H, 6H)-ジオン(中間体C)(244mg、0.815mmol)、ビスマストリフレート(50.9mg、0.082mmol、10mol%)およびEtOH(2.4mL)を、5-メチルフラン-2-カルバルデヒド(市販、0.089mL、0.082mmol)で処理した。マイクロ波照射を使用して混合物を100℃に10分間加熱した。5-メチルフラン-2-カルバルデヒドの追加分(25μL)を反応混合物に加え、100℃にて5分間加熱を続けた。冷却によって固体が形成され、これを減圧濾過によって集め、EtOH、それに続いてジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.45 (5H, m), 6.39 (1H, s), 6.01 (1H, d), 5.94 (1H, d), 4.03-3.87 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.35 (3H, s);

LC-MS, Rt = 1.13min [M+H]⁺ + 392 (方法2min LC_v003)

。

【0215】

超臨界流体クロマトグラフィーによるラセミ化合物のキラル分離を、下記の条件を使用して行い、本明細書の下記で一覧表示する化合物を得た。

移動相: 50%のMeOH/50%のCO₂

カラム: Chiralcel OD-H、250×10mm、5μm

検出: 220nmのUV

50

流量：10 mL/min

試料濃度：12 mLのTHF中250 mg

注入量：200 μ l

【0216】

実施例4.2および4.3は、エナンチオマーである。

実施例4.2：1,3-ジメチル-10-(5-メチルフラン-2-イル)-5-フェニル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンのエナンチオマー2(Rt=2.97 min)：

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.45 (5H, m), 6.39 (1H, s), 6.01 (1H, d), 5.95 (1H, d), 4.03-3.88 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.35 (3H, s);

LC-MS、Rt=1.12 min、MS m/z、392 [M+H] (方法2 min LC_v003)。

キラル純度>99% ee

【0217】

実施例4.3：

1,3-ジメチル-10-(5-メチルフラン-2-イル)-5-フェニル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンのエナンチオマー1(Rt=4.21 min)：第2の溶出ピーク、Rt=4.21 min。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.35 (5H, m), 6.30 (1H, s), 5.92 (1H, d), 5.86 (1H, d), 4.94-3.78 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.24 (3H, s), 2.26 (3H, s);

LC-MS、Rt=1.13 min、MS m/z、392 [M+H] (方法2 min LC_v003)。

キラル純度>99.9% ee

【0218】

下記の表にした実施例の化合物(表4)は、適当なアルコール(調製は本明細書の下に記載されている)および市販のアルデヒドから、実施例4.1の方法と同様の方法によって調製された。

【0219】

10

20

30

【表 5】

表4

実施例	構造	名称	LCMS NMR
4.4		10-(5-ブロモフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン	LCMS: Rt: 4.99min 456 [M+H] ⁺ ; 10min低pH ¹HNMR: (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.52-7.46 (5H, m), 6.41 (1H, s), 6.31 (1H, d), 6.12 (1H, dd), 4.02-3.91 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.34 (3H, s).
4.5		1,3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(m-トリル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン	LCMS: Rt 1.12min; [M+H] ⁺ 423; 2min低pH ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d ₆ /CDCl ₃) δ 7.32-7.19 (4H, m), 7.11 (1H, s), 6.68 (1H, s), 3.99-3.88 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.18 (3H, s), 2.36 (6H, s).
4.6		10-(3-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-5-(m-トリル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン	LCMS: Rt 1.27 min; [M+H] ⁺ 436; 2minLC_v003 ¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d ₆ /CDCl ₃) δ 7.37-7.19 (7H, m), 7.11 (1H, m), 6.48 (1H, s), 3.90-3.89 (2H, m), 3.81-3.68 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.37 (3H, s).

【0220】

実施例 4. 7

1, 3-ジメチルー10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(m-トリル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4', 5': 3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-2, 4(3H, 10H)-ジオン

【0221】

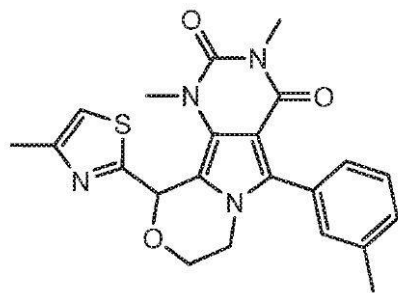
10

20

30

40

【化 2 1】



10

表題化合物は、実施例 4. 1 と同様に適当なアルコール（調製は本明細書の下に記載されている）および市販のアルデヒドから調製した。ラセミ化合物を、キラル SFC によって分離し、エナンチオマーを得た。

【0 2 2 2】

実施例 4. 7. 1 1, 3-ジメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-(m-トリル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4', 5': 3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-2, 4(3H, 10H)-ジオンのエナンチオマー 1

SFC 条件:

カラム: Chiralpak IB、250×10mm、5 μm

20

移動相: 25%のEtOH/75%のCO₂

流速: 10 mL/min

カラム温度: 35 °C

検出: 220 nmのUV。システム: Berger Minigram SFC 2

SFC 保持時間: Rt 9.46 min;

LCMS、Rt 1.03 min; [M+H]⁺ 423; 方法 2 min LC_v003

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.37 (1H, m), 7.29 (3H, m), 6.97 (1H, s), 6.65 (1H, s), 4.12-3.94 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.44 (3H, s)

> 99.9% ee

30

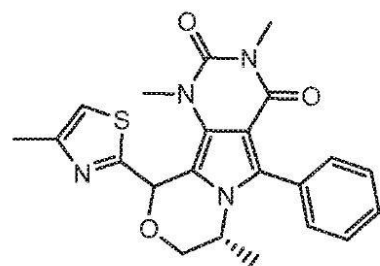
【0 2 2 3】

実施例 5. 0

(7R)-1, 3, 7-トリメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4', 5': 3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-2, 4(3H, 10H)-ジオン

【0 2 2 4】

【化 2 2】



40

6-((R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1, 3-ジメチル-5-フェニル-1, 6-ジヒドロ-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4-ジオン (中間体 D) (195 mg, 0.622 mmol)、ビスマストリプレート (38.8 mg, 0.062 mmol, 10 mol%) および 4-メチルチアゾール-2-カルバルデヒド (市販) (79 mg, 0.622 mmol) を EtOH (2 mL) 中で合わせ、混合物をマイク

50

ロ波照射下で120℃にて3.5時間加熱した。反応混合物を減圧下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーでEtOAc／ヘキサンで溶出させることによって残渣を精製し、ジアステレオマー化合物の混合物を得た。超臨界流体クロマトグラフィーによるさらなる精製を下記の条件を使用して行い、実施例5.1を得た。

移動相：40%のMeOH／60%のCO₂

カラム：CHIRALPAK AD、250×10mm

検出：220～299nmのUV

流量：10mL/min

注入量：200μl

【0225】

10

実施例5.1

(7R)-1,3,7-トリメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンのジアステレオマー1
SFC保持時間=3.0min

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.37 (5H, m); 6.87 (1H, s); 6.56 (1H, s); 4.08-4.00 (1H, m); 3.82 (1H, dd, J 3.3 12.7); 3.54 (1H, dd, J 3.3 12.7); 3.29 (3H, s); 3.27 (3H, s); 2.39 (3H, s); 1.19 (3H, d, J 6.6).

LC-MS、Rt=1.05min、MS m/z、423 [M+H] (方法2min低pH)。

20

キラル純度>99%de

【0226】

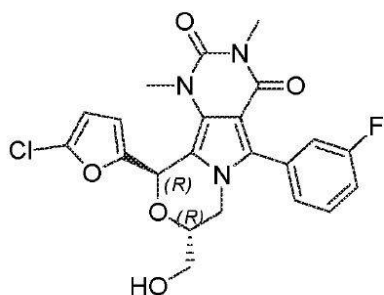
実施例6.0:

(8R,10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

【0227】

【化23】

30



(R),(R)-ジアステレオマー

40

【0228】

ステップ1: (R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-5-(3-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

水素化ナトリウム(鉱油中60%)(234mg、5.86mmol)を、5-(3-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン(中間体Gb)(1000mg、3.66mmol)およびジベンゾ-18-クラウン-6(132mg、0.366mmol)のDMF(28.1mL)溶液に0℃にて少しずつ加えた。溶液を室温に温め、20分間攪拌し、次いで、0℃

50

に再冷却した。(S)－(2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル)メチルトリフルオロメタンスルホネート(中間体Ea)(1547mg、5.86mmol)を5分に亘り滴下で添加した。混合物を室温に温め、3時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl(水溶液)(10mL)でクエンチし、DCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させ、表題化合物を赤色／茶色のアモルファス固体として得た。

LC-MS、Rt 1.20min、[M+H]⁺ 388.3(方法2min低pHv0.3)

【0229】

ステップ2：(R)－6－(2, 3－ジヒドロキシプロピル)－5－(3－フルオロフェニル)－1, 3－ジメチル－1H－ピロロ[3, 4-d]ピリミジン－2, 4(3H, 6H)－ジオン

10

HCl(ジエチルエーテル中2M)(92ml、1.85mmol)を、(R)－6－(2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル)メチル)－5－(3－フルオロフェニル)－1, 3－ジメチル－1H－ピロロ[3, 4-d]ピリミジン－2, 4(3H, 6H)－ジオン(ステップ1)(7.15g、18.46mmol)および水(6.65g、369mmol)のアセトニトリル(35.1mL)溶液に滴下で添加した。混合物を室温にて30分間攪拌した。反応混合物の真空下での蒸発によって、表題化合物を得た。

LCMS: Rt 0.85min、[M+H]⁺ 348.3(方法2min低pHV0.3)

20

【0230】

ステップ3：(8R)－10－(5－クロロフラン－2－イル)－5－(3－フルオロフェニル)－8－(ヒドロキシメチル)－1, 3－ジメチル－7, 8－ジヒドロ－1H－ピリミド[4', 5': 3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン－2, 4(3H, 10H)－ジオン

エタノール(13.6mL)中の(R)－6－(2, 3－ジヒドロキシプロピル)－5－(3－フルオロフェニル)－1, 3－ジメチル－1H－ピロロ[3, 4-d]ピリミジン－2, 4(3H, 6H)－ジオン(ステップ2)(806mg、2.320mmol)、ビスマストリフレート(305mg、0.464mmol)および5－クロロフラン－2－カルバルデヒド(市販)(333mg、2.55mmol)の混合物を、マイクロ波照射下で100℃にて25分間加熱した。混合物を真空下で蒸発させた。残渣を、0.1MのHCl(50mL)とDCM(100mL)に分配し、DCM(3×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーで0～60%のEtOAc／ヘキサンで溶出させることによる精製によって、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

30

LCMS、Rt 1.19min、[M+H]⁺ 460.4(方法2min低pHV0.3)

【0231】

ステップ4：(8R, 10R)－10－(5－クロロフラン－2－イル)－5－(3－フルオロフェニル)－8－(ヒドロキシメチル)－1, 3－ジメチル－7, 8－ジヒドロ－1H－ピリミド[4', 5': 3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン－2, 4(3H, 10H)－ジオン

40

下記の条件下でのSFCによる(8R)－10－(5－クロロフラン－2－イル)－5－(3－フルオロフェニル)－8－(ヒドロキシメチル)－1, 3－ジメチル－7, 8－ジヒドロ－1H－ピリミド[4', 5': 3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン－2, 4(3H, 10H)－ジオンのジアステレオマー混合物の分離によって、表題化合物を得た。

カラム：Chiralcel OD-H、250×10mm、5μm

移動相：40%のイソプロパノール／60%のCO₂

流量：100mL/min

50

検出：220 nmのUV

Rt = 2.90 min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.45 (1H, m), 7.30-7.23 (2H, m), 7.21-7.15 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.16 (1H, d), 6.12 (1H, d), 4.08-3.98 (1H, d), 3.86-3.78 (3H, m), 3.72-3.66 (1H, m), 3.37 (6H, s)

LCMS、Rt 1.19 min、[M+H]⁺ 460.4 (方法2 min 低pH v03)
キラル純度 > 99% d.e.

【0232】

表題化合物はまた、(S) - (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルトリフルオロメタンスルホネート (中間体Ea) の代わりに (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチルトリフルオロメタンスルホネート (中間体Eb) から調製し、SFCによってジアステレオマーの最終混合物を分割し得る。

【0233】

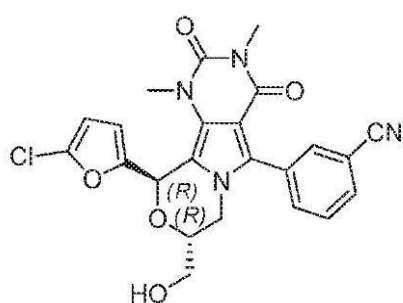
実施例6.1:

3 - ((8R, 10R) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンゾニトリルまたは

3 - ((8R, 10S) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンゾニトリル

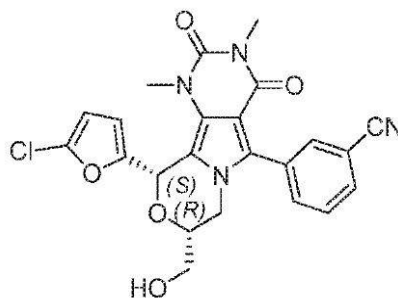
【0234】

【化24】



(R),(R)-ジアステレオマー

または



(S),(S)-ジアステレオマー

【0235】

表題化合物は、実施例6.0と類似の方法によって、5 - (3-フルオロフェニル) - 1, 3-ジメチル-1H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (3H, 6H) - ジオン (中間体Gb) (ステップ1) を3 - (1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-イル) ベンゾニトリル (中間体Ga) で置き換えて、ジアステレオマーの最終混合物を下記の条件下でSFCによって精製して調製した。

分離条件;

カラム: Chiralpak AD-H、250 × 10 mm、5 μm

移動相: 25%のメタノール / 75%のCO₂

流量: 1.0 mL/min

検出: 220 nmのUV

Rt = 8.01 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.04 (1H, s), 7.95-7.91 (1H, m), 7.90-7.86 (1H, m), 7.71-7.67 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.50 (1H, d), 6.35 (1H, d), 4.92 (1H, t), 3.9

4-3.83 (3H, m), 3.55-3.42 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.17 (3H, s).

LCMS、Rt 1.14 min、 $[M+H]^+$ 467.4 (方法2 min 低pH v03)
キラル純度 > 99% d.e.

【0236】

実施例 7.0a および 実施例 7.0b

(8S, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

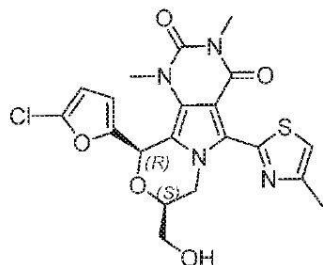
(8S, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

(8R, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

(8R, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

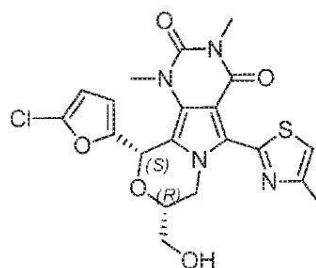
【0237】

【化25】

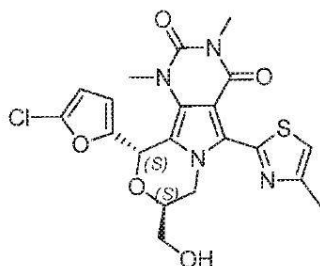


(8S, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

又は

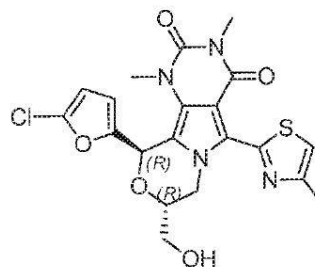


(8R, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン



(8S, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

又は



(8R, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

【0238】

ステップ1: 6-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチル)-1, 3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(3H, 6H)-ジオンナトリウムヒドリド(鉍油中60%、0.417g、10.42mmol)を、1, 3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(3H, 6H)-ジオン(中間体Gc)(1.8g、6.51mmol)およびジベンゾ-18-クラウン-6(0.235g、0.651mmol)のDMF(65.1mL)溶液に0℃にて加えた。混合物を室温に温め、20分間攪拌し、次いで、0℃に再冷却した。(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチルトリフルオロメタンスルホネート(中間体Eb)(3.44g、9.77mmol)を、次いで滴下で添加した。混合物を、0℃にて30分間および室温にて16時間攪拌した。反応物を水(50mL)でクエンチし、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーでEtOAc/ヘキサン混合物で溶出させることによる精製によって、表題化合物を得た。LC-MS、Rt 1.15min、[M+H]⁺ 392.3(方法2min低pH v03)

10

【0239】

ステップ2: 6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-1, 3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(3H, 6H)-ジオン

20

Et₂O中の2MのHCl(5.36mL、10.71mmol)を、6-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メチル)-1, 3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(3H, 6H)-ジオン(470mg、1.071mmol)のアセトニトリル(10.7mL)および水(386mg、21.43mmol)溶液に滴下で添加した。混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで、真空下で蒸発させ、表題化合物を得た。

LC-MS、Rt 0.84min、[M+H]⁺ 351.3(方法2min低pH v03)

【0240】

ステップ3: 10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4', 5': 3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-2, 4(3H, 10H)-ジオン

30

エタノール(9.584mL)中の6-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-1, 3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(3H, 6H)-ジオン(450mg、1.284mmol)、5-クロロフラン-2-カルバルデヒド(184mg、1.413mmol)およびビスマストリフレート(169mg、0.257mmol)の混合物を、室温にて2.5時間攪拌した。TFA(310μL)を加え、混合物をマイクロ波放射下で80℃にて20分間加熱し、次いで、マイクロ波放射下で80℃にて10時間さらに加熱した。次いで、反応物を半分の容量に真空下で濃縮し、ビスマストリフレートの追加分(169mg、0.257mmol)および粉末状分子篩(200mg)を加え、混合物をマイクロ波放射下で80℃にて10時間加熱した。混合物を真空下で蒸発させ、残渣をEtOAc(100mL)と飽和K₂CO₃(水溶液)(100mL)に分配し、相を分離し、水相をEtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーで40~50%のEtOAc/ヘキサンで溶出させることによる精製によって、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

40

LC-MS、Rt 1.11min、[M+H]⁺ 463.2(方法2min低pH v03)

50

【0241】

ステップ4：10-（5-クロロフラン-2-イル）-8-（ヒドロキシメチル）-1，3-ジメチル-5-（4-メチルチアゾール-2-イル）-7，8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4'，5'：3，4]ピロロ[2，1-c][1，4]オキサジン-2，4（3H，10H）-ジオンのジアステレオマー混合物の分離

10-（5-クロロフラン-2-イル）-8-（ヒドロキシメチル）-1，3-ジメチル-5-（4-メチルチアゾール-2-イル）-7，8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4'，5'：3，4]ピロロ[2，1-c][1，4]オキサジン-2，4（3H，10H）-ジオンのジアステレオマー混合物の分離を、下記の条件下でSFCによって行い、下記の化合物を得た。

カラム：CHIRALPAK IC、250×10mm、33.8℃で5μm

濃度勾配：定組成50%のMeOH／50%のscCO₂

流速：10ml/min

検出：220～260nmのUV

【0242】

実施例7.0a 10-（5-クロロフラン-2-イル）-8-（ヒドロキシメチル）-1，3-ジメチル-5-（4-メチルチアゾール-2-イル）-7，8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4'，5'：3，4]ピロロ[2，1-c][1，4]オキサジン-2，4（3H，10H）-ジオンのジアステレオマー1

Rt=6.81min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.49 (1H, d), 6.38 (1H, d), 4.96 (1H, t), 4.66 (1H, d), 3.97-3.82 (2H, m), 3.60-3.47 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.22 (3H, s), 2.45 (3H, s)

LC-MS、Rt 1.17min、[M+H]⁺ 463.2（方法2min低pH v03）

キラル純度>99% d.e.

【0243】

実施例7.0b 10-（5-クロロフラン-2-イル）-8-（ヒドロキシメチル）-1，3-ジメチル-5-（4-メチルチアゾール-2-イル）-7，8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4'，5'：3，4]ピロロ[2，1-c][1，4]オキサジン-2，4（3H，10H）-ジオンのジアステレオマー2

Rt=8.95min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ .49 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.49 (1H, d), 6.38 (1H, d), 4.96 (1H, t), 4.66 (1H, d), 3.97-3.82 (2H, m), 3.60-3.47 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.22 (3H, s), 2.45 (3H, s)

LC-MS、Rt 1.12min、[M+H]⁺ 463.1（方法2min低pH v03）

キラル純度>99% d.e.

【0244】

下記の実施例は、関連するステップにおいて1，3-ジメチル-5-（4-メチルチアゾール-2-イル）-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-2，4（3H，6H）-ジオンの代わりに適当な出発材料、および適当な市販のアルデヒドから実施例7.0aおよび7.0bと同様の様式で調製した。ジアステレオマー混合物の精製を、一覧表示した条件下でSFCによって行い、表題化合物を得た。

【0245】

実施例7.1aおよび実施例7.1b

（8S，10S）-10-（5-クロロフラン-2-イル）-8-（ヒドロキシメチル）-5-（4-（ヒドロキシメチル）チアゾール-2-イル）-1，3-ジメチル-7，8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4'，5'：3，4]ピロロ[2，1-c][1，4]オキサジン-2，4（3H，10H）-ジオンまたは

10

20

30

40

50

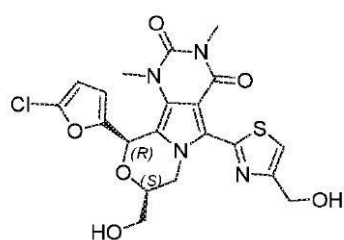
(8S, 10R) - 10 - (5 - クロロフラン - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオンまたは

(8R, 10S) - 10 - (5 - クロロフラン - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオンまたは

(8R, 10R) - 10 - (5 - クロロフラン - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオン

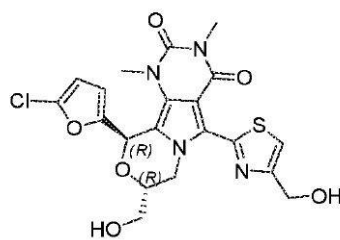
【0246】

【化26】

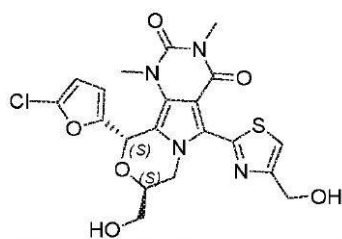


(8S, 10R) - 10 - (5 - クロロフラン - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオン

又は

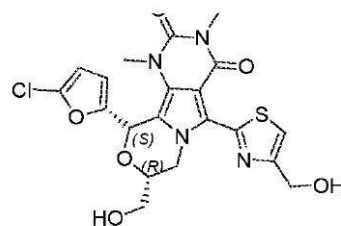


(8R, 10R) - 10 - (5 - クロロフラン - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオン



(8S, 10S) - 10 - (5 - クロロフラン - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオン

又は



(8R, 10S) - 10 - (5 - クロロフラン - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオン

【0247】

個々のジアステレオマーを、下記で示すように精製した。

【0248】

実施例 7. 1a :

10 - (5 - クロロフラン - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル) - 1, 3 - ジメチル - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオンのジアステレオマー 1

カラム : Phenomenex LUX C4、250 × 10 mm、35 °C で 5 μm

移動相 : 50 % のメタノール / 50 % の CO₂

流速 : 10 ml / min

検出 : 220 nm の UV

R_t = 6.41 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.49 (1H, d), 6.39 (1H d), 5.39 (1H, t), 4.96 (1H, t), 4.65 (3H, d), 3.96-3.82 (2H, m), 3.59-3.47 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.22 (3H, s).

LC-MS Rt 1.00 min、[M+H]⁺ 479.3 (方法2 min 低pH v03)
キラル純度 > 99% d.e.

【0249】

実施例7. 1b: 10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンのジアステレオマー2

カラム: Chiralpak ID、250×10mm、35℃で5 μm

移動相: 50%のメタノール/50%のCO₂

流速: 10 ml/min

検出: 220 nmのUV

Rt = 3.56 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.50 (2H, q), 5.38 (1H, t), 5.03 (1H, t), 4.65 (2H, d), 4.43 (1H, dd), 4.08 (1H, dd), 3.93 (1H, m), 3.64-3.53 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.10 (3H, s)

LC-MS、Rt 0.99 min、[M+H]⁺ 497.2 (方法2 min 低pH v03)

キラル純度 > 99% d.e.

【0250】

実施例7. 2aおよび実施例7. 2b:

(8S,10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

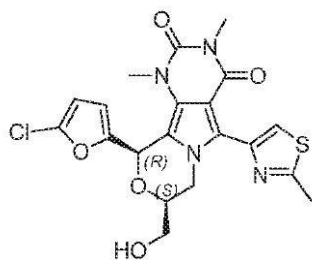
(8R,10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

(8S,10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

(8R,10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

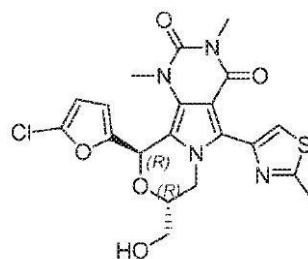
【0251】

【化 27】



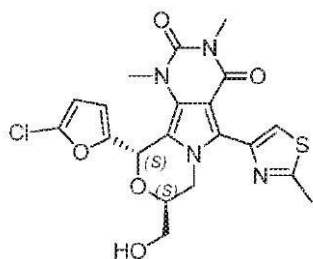
(8S, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)
-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-
(2-メチルチアゾール-4-イル)-7,8-ジヒド
ロ-1H-ピリミド[4', 5':3, 4]ピロロ[2, 1-
c][1, 4]オキサジン-2, 4(3H, 10H)-ジオン

又は



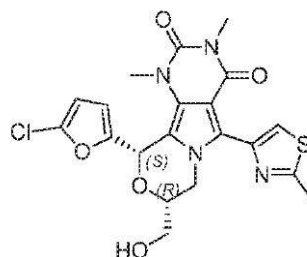
(8R, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)
-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-
(2-メチルチアゾール-4-イル)-7,8-ジヒド
ロ-1H-ピリミド[4', 5':3, 4]ピロロ[2, 1-
c][1, 4]オキサジン-2, 4(3H, 10H)-ジオン

10



(8S, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)
-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-
(2-メチルチアゾール-4-イル)-7,8-ジヒド
ロ-1H-ピリミド[4', 5':3, 4]ピロロ[2, 1-
c][1, 4]オキサジン-2, 4(3H, 10H)-ジオン

又は



(8R, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)
-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-
(2-メチルチアゾール-4-イル)-7,8-ジヒド
ロ-1H-ピリミド[4', 5':3, 4]ピロロ[2, 1-
c][1, 4]オキサジン-2, 4(3H, 10H)-ジオン

20

【0252】

ジアステレオマー混合物の分離は、下記の条件下でSFCによって行い、下記の化合物を得た。

カラム：Chiralpak AD-H、250×10mm、35℃で5μm

移動相：50%のメタノール／50%のCO₂

流速：10ml/min

検出：220nmのUV

【0253】

実施例7. 2a：10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4', 5':3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-2, 4(3H, 10H)-ジオンのジアステレオマー1

Rt = 3.87min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.08-6.02 (2H, m), 4.57-4.48 (1H, m), 4.06-3.95 (2H, m), 3.74-3.60 (2H, m), 3.31 (6H, s), 2.60 (3H, s).

LC-MS、Rt 1.10min、[M+H]⁺ 463.2 (方法2min低pH v03)

キラル純度 > 99% d.e.

【0254】

実施例7. 2b：

10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4', 5':3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-2, 4(3H, 10H)-ジオンのジアステレオマー2

30

40

50

R t = 2. 4 2 m i n

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.23-6.17 (2H, m), 4.43-4.27 (2H, m), 4.10-4.03 (1H, m), 3.95-3.76 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.83 (3H, s).

LC-MS、R t 1. 0 9 m i n、[M+H]⁺ 4 6 3. 3 (方法 2 m i n 低 p H v 0 3)

キラル純度 > 9 9 % d. e.

【0255】

実施例 7. 3 a :

(8S, 10S) - 10 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジメチル - 5 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオンまたは

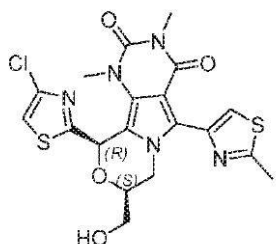
(8R, 10S) - 10 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジメチル - 5 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオンまたは

(8S, 10R) - 10 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジメチル - 5 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオンまたは

(8R, 10R) - 10 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジメチル - 5 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオン

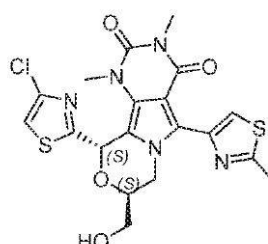
【0256】

【化28】

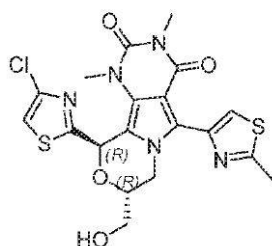


(8S, 10R) - 10 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジメチル - 5 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオン

又は

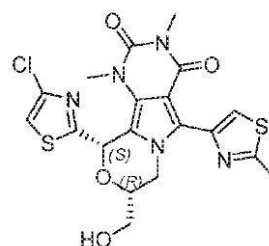


(8S, 10S) - 10 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジメチル - 5 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオン



(8R, 10R) - 10 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジメチル - 5 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオン

又は



(8R, 10S) - 10 - (4 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - ジメチル - 5 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 1H - ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2, 4 (3H, 10H) - ジオン

【0257】

ジアステレオマー混合物の分離は、下記の条件下でSFCによって行い、表題化合物を得た。

分離条件；

カラム：Chiralpak AD-H、250×10mm、35℃で5μm

移動相：50%のメタノール／50%のCO₂

流速：10ml/min

検出：220nmのUV

10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオンのジアステレオ異性体1

Rt = 2.82min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃). δ 8.28 (1H, s), 7.15 (1H, s), 6.69 (1H, s), 4.63 (1H, d), 4.33-4.25 (1H, m), 4.14 (1H, s), 3.99 (1H, dd), 3.85 (1H, dd), 3.58 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.81 (3H, s).

LC-MS、Rt 1.07min、[M+H]⁺ 480.3 (方法2min低pH v03)

キラル純度 > 99% d.e.

【0258】

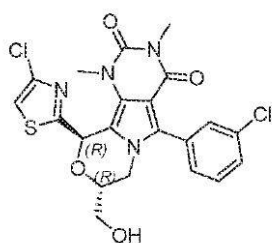
実施例 8.0a:

(8R, 10S)-5-(3-クロロフェニル)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオンまたは

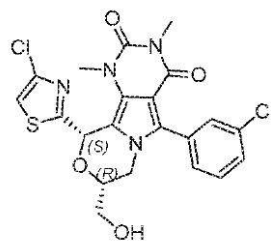
(8R, 10R)-5-(3-クロロフェニル)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

【0259】

【化29】



又は



(8R, 10R)-5-(3-クロロフェニル)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

(8R, 10S)-5-(3-クロロフェニル)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

【0260】

ステップ1: 6-(ブロモメチル)-5-(3-クロロベンゾイル)-1,3-ジメチルピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン

表題化合物は、ステップ2において塩化ベンゾイルを3-クロロベンゾイルクロリドで置き換えて、5-ベンゾイル-6-(ブロモメチル)-1,3-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(中間体A、ステップ3)と同様にして調製した。

LCMS、Rt 1.23min、[M+H]⁺ 373.4 (方法2min低pH v03)

【0261】

10

20

30

40

50

ステップ2: (R)-5-(3-クロロフェニル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

EtOH(17.94ml)中の6-(ブロモメチル)-5-(3-クロロベンゾイル)-1,3-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(2g、5.38mmol)、(R)-3-アミノプロパン-1,2-ジオール(0.490g、5.38mmol)およびトリエチルアミン(0.750ml、5.38mmol)の混合物を、マイクロ波照射下で100℃にて1時間加熱した。混合物を真空下で蒸発させ、残渣をDCM(20mL)と1MのHCl(20mL)に分配した。相を分離し、有機相を水(2×20mL)で洗浄した。有機相を疎水性フリットに通過させ、真空下で蒸発させ、表題化合物を得た。

10

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.44(3H, m), 7.37(1H, m), 6.58(1H, br s), 4.02(2H, t), 3.94(1H, m), 3.61(1H, dd), 3.43(4H, m), 3.36(3H, s)

LC-MS、Rt 0.84min、[M+H]⁺ 364.2(方法2min低pH v01)

【0262】

ステップ3: (R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシプロピル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

(R)-5-(3-クロロフェニル)-6-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン(1.39g、3.8mmol)、tert-ブチルクロロジメチルシラン(633mg、4.2mmol)、イミダゾール(520mg、7.6mmol)およびDMAP(47mg、0.38mmol)のDMF(14mL)溶液を、室温にて2時間攪拌した。tert-ブチルクロロジメチルシランの追加分(172mg、1.1mmol)を加え、混合物をさらに1時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(70mL)で希釈し、0.5MのHCl(3×35mL)およびブライン(1×35mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。ヘキサンによる粉碎によって、表題化合物を得た。

20

LC-MS、Rt 1.41min、[M+H]⁺ 478.4(方法2min低pH v01)

30

【0263】

ステップ4: (8R)-5-(3-クロロフェニル)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

ジオキサン中のHCl(0.654ml、2.61mmol)を、(R)-6-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシプロピル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン(250mg、0.523mmol)、4-クロロチアゾール-2-カルバルデヒド(中間体H)(85mg、0.575mmol)およびビスマストリフレート(103mg、0.157mmol)の無水エタノール(4ml)懸濁液に加え、混合物を50℃にて36時間加熱した。ジオキサン中の追加分のHCl(0.654ml、2.61mmol)を必要に応じて加え、反応を完了させた。混合物を室温に冷却し、EtOAc(50ml)および水(20ml)で希釈した。相を分離し、水相をEtOAc(3×30ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃(水溶液)(20ml)、水(20ml)およびブライン(20ml)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーで10~70% EtOAc/ヘキサンで溶出させることによる精製によって、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

40

50

LC-MS、Rt 1.19/1.23 min、 $[M+H]^+ 493.1$ (方法2 min 低pH v03)

【0264】

ステップ5: (8R, 10(RまたはS)) - 5 - (3-クロロフェニル) - 10 - (4-クロロチアゾール-2-イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオン

(8R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 10 - (4-クロロチアゾール-2-イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオンのジアステレオマー混合物を、下記の条件下でSFCを使用して分離し、表題化合物を得た。

カラム: Chiralpak AD-H、250×10mm、35℃で5 μm

移動相: 40%のメタノール+0.1% v/v DEA/60%のCO₂

流速: 10ml/min

検出: 220nmのUV

【0265】

実施例8.0a: 5 - (3-クロロフェニル) - 10 - (4-クロロチアゾール-2-イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオンのジアステレオマー1

Rt = 3.68 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.56-7.48 (3H, s), 6.99 (1H, s), 4.97 (1H, t), 3.96-3.85 (3H, m), 3.53 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.18 (3H, s)

LC-MS、Rt 1.20 min、 $[M+H]^+ 493.1$ (方法2 min 低pH v03)

キラル純度 > 99% d.e.

【0266】

5 - (3-クロロフェニル) - 10 - (4-クロロチアゾール-2-イル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオンの第2のジアステレオマーも単離された。

Rt = 5.77 min

【0267】

下記の実施例は、ステップ4において適当な市販のアルデヒドを使用して、実施例8.0aと同様の態様で調製した。

【0268】

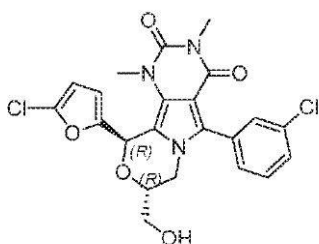
実施例8.1a:

(8R, 10R) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-クロロフェニル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオンまたは

(8R, 10S) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-クロロフェニル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオン

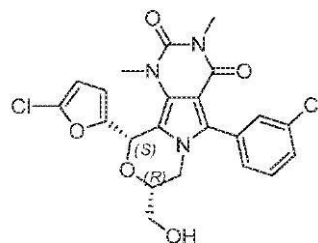
【0269】

【化 30】



(8R, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

又は



(8R, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

10

【0270】

下記の条件下でのSFCによるジアステレオマー混合物の精製によって、単一のジアステレオマー生成物を得た。

カラム：Phenomenex Lux-C2、250×10mm、35℃で5μm

移動相：50%のメタノール／50%のCO₂

流速：10ml/min

検出：220nmのUV

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンのジアステレオマー1

Rt=10.53min

LC-MS、Rt1.25min、[M+H]⁺476.3(方法2min低pHv0.3)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.45 (3H, m), 7.36 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.16 (1H, d), 6.12 (1H, d), 4.00 (1H, m), 3.94 - 3.77 (3H, s), 3.68 (1H, dd), 3.36 (6H, s)

【0271】

実施例9a:

3-((8S, 10R)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリルまたは

3-((8R, 10S)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリルまたは

3-((8R, 10R)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリルまたは

3-((8S, 10S)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリル

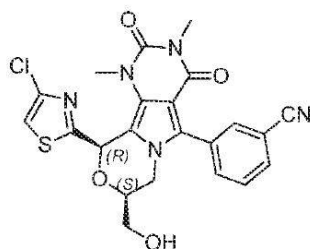
【0272】

20

30

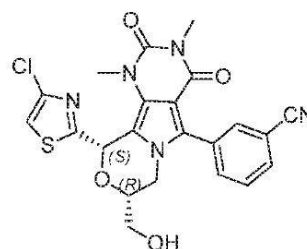
40

【化 3 1】



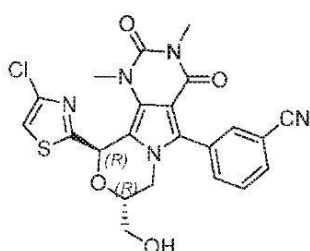
3-((8S, 10R)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリル

又は



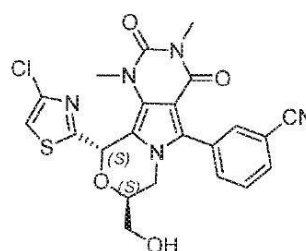
3-((8R, 10S)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリル

10



3-((8R, 10R)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリル

又は



3-((8S, 10S)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリル

20

ステップ1: 3-(6-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシプロピル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル

表題化合物は、ステップ1において5-(3-フルオロフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン(中間体Gb)の代わりに3-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル(中間体Ga)、および(S)-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチルトリフルオロメタンスルホネート(中間体Ea)の代わりにラセミの(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチルトリフルオロメタンスルホネート(中間体Eb)を使用して、実施例8.0a、ステップ3と類似の方法によって調製された。

30

【0273】

ステップ2: 3-((8S, 10R)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリルおよび3-((8R, 10S)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリルおよび

40

3-((8R, 10R)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリルおよび3-((8S, 10S)-10-(4-クロロチ

50

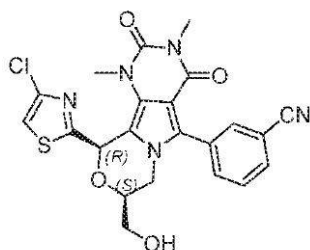
アゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリル

cis-異性体

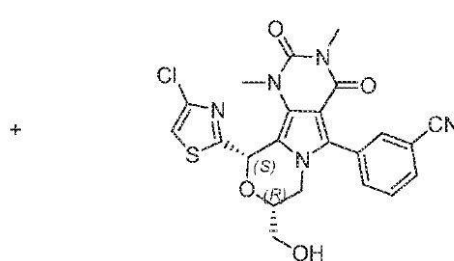
【0274】

【化32】

cis-異性体

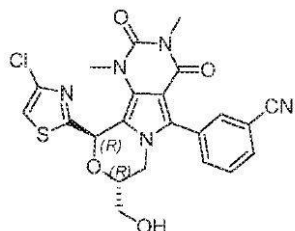


3-((8S, 10R)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリル

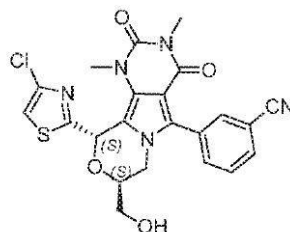


3-((8R, 10S)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリル

および trans-異性体



3-((8R, 10R)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリル



3-((8S, 10S)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリル

【0275】

HCl (ジオキサン中4M、1067μl、4.27mmol)を、ビスマストリフレート(84mg、0.128mmol)、4-クロロチアゾール-2-カルバルデヒド(中間体H)(69.3mg、0.469mmol)および3-(6-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシプロピル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル(200mg、0.427mmol)のエタノール(4268μL)溶液に加えた。混合物を室温にて2時間、および50℃にて24時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、DCM(10mL)および1MのNaOH(水溶液)(10mL)で希釈した。相を分離し、水相をDCM(3×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。下記の条件を使用した質量に基づいたHPLCによる精製によって、2種のジアステレオマー生成物を得た。

カラム: XSelect CSH Prep C18カラム、30×100mm、5μm。

移動相: A=水中の0.1%DEA、B=MeCN中の0.1%DEA

濃度勾配:

0.0~0.5min: 30%B、30mL/min

0.5~1.0min: 30%B、30~50mL/min

1.0~7.2min: 30~70%B、7.2~7.3min: 70~98%B、7.3~7.4min: 98~100%B

3～9. 4 min : 98% B

9. 4～9. 5、30% B、50 mL/min

【0276】

3- (10- (4-クロロチアゾール-2-イル) -8- (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンゾニトリルのジアステレオマー1

第1の溶出ピーク

LC-MS、Rt 1.07 min、[M+H]⁺ 484.0 (方法2 min 低pH v03)

10

3- (10- (4-クロロチアゾール-2-イル) -8- (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンゾニトリルのジアステレオマー2

第2の溶出ピーク

LC-MS、Rt 1.10 min、[M+H]⁺ 484.2 (方法2 min 低pH v03)

【0277】

ステップ3: 3- ((8S, 10R) -10- (4-クロロチアゾール-2-イル) -8- (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンゾニトリルまたは3- ((8R, 10S) -10- (4-クロロチアゾール-2-イル) -8- (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンゾニトリルまたは

20

3- ((8R, 10R) -10- (4-クロロチアゾール-2-イル) -8- (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンゾニトリルまたは3- ((8S, 10S) -10- (4-クロロチアゾール-2-イル) -8- (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンゾニトリル

30

ステップ2の第1の溶出ピークを、下記の条件下でSFCによって分離し、表題エナンチオマー生成物の1つを得た。

カラム: Chiralcel OD-H、250×10 mm、35℃で5 μm

移動相: 50%のメタノール+0.1% v/v DEA/50%のCO₂

流速: 10 mL/min

検出: 220 nmのUV

【0278】

40

実施例9a: 3- (10- (4-クロロチアゾール-2-イル) -8- (ヒドロキシメチル) -1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-5-イル) ベンゾニトリルのジアステレオマー1

Rt = 3.75 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.04 (1H, s), 7.95-7.88 (3H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.0 (1H, s), 4.97 (1H, t), 3.94-3.89 (3H, m), 3.57-3.44 (2H, m), 3.34-3.29 (6H, m).

ジエチルアミンが存在。

LC-MS、Rt 1.06 min、[M+H]⁺ 484.1 (方法2 min 低pH v03)

50

)

キラル純度>99% d. e.

Rt = 4.93 minにて第2のエナンチオマーも単離された。

【0279】

実施例9a、ステップ2の第2の溶出ピークを、下記の条件下でSFCによって分離し、表題エナンチオマー生成物を得た。

カラム：Chirapak AD-H、250×10mm、35℃で5μm

移動相：45%のメタノール+0.1%v/vDEA/55%のCO₂

流速：10ml/min

検出：220nmのUV

10

【0280】

実施例9b：3-(10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-5-イル)ベンゾニトリルのジアステレオマー2

Rt = 2.90 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.08 (1H, s), 7.95-7.90 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.72-7.67 (1H, m), 6.91 (1H, s), 5.06 (1H, t), 4.15-4.09 (1H, m), 3.95-3.89 (2H, m), 3.68-3.57 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.20 (3H, s)。

LC-MS、Rt 1.10 min、[M+H]⁺ 484.1 (方法2 min 低pH v03)

20

キラル純度>99% d. e.

Rt = 3.98 minにて別のジアステレオマーも単離された。

【0281】

下記の実施例は、実施例6.0と同様の様式で、関連するステップにおいて1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオンの代わりに適当な出発材料(中間体Gb)、および適当な市販のアルデヒドを使用して調製した。ジアステレオマー混合物の精製は、一覧表示した条件下でSFCによって行い、表題化合物を得た。

【0282】

30

実施例10aおよび10b：

(8S,10S)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

(8R,10R)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

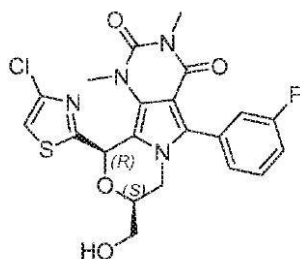
(8R,10S)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

40

(8S,10R)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

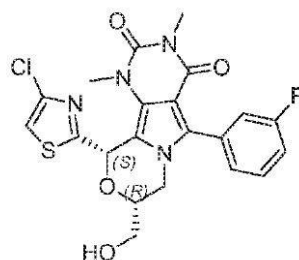
【0283】

【化 3 3】



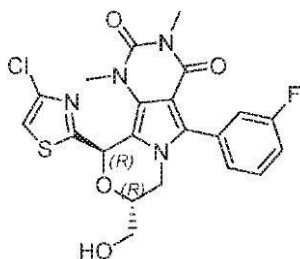
(8S, 10R)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)
-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)
-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド
[4', 5':3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-
2, 4(3H, 10H)-ジオン

又は



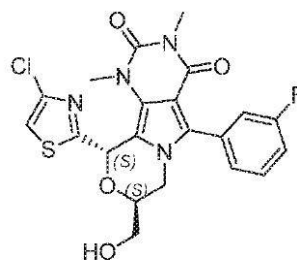
(8R, 10S)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)
-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)
-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド
[4', 5':3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-
2, 4(3H, 10H)-ジオン

10



(8R, 10R)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)
-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)
-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド
[4', 5':3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-
2, 4(3H, 10H)-ジオン

又は



(8S, 10S)-10-(4-クロロチアゾール-2-イル)
-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)
-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド
[4', 5':3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-
2, 4(3H, 10H)-ジオン

20

【0284】

表題化合物は、実施例9aおよび9bと類似の方法によって適当な出発化合物から調製した（実施例6、ステップ2と同様に中間体E bおよび中間体G bから調製）。

【0285】

第1の溶出したジアステレオマーを、下記の条件下でSFCによって分離し、表題エナンチオマー生成物の1つを得た。

カラム：Chiralcel OD-H、250×10mm、35℃で5μm

移動相：45%のメタノール／55%のCO₂

流速：10ml/min

検出：220nmのUV

【0286】

実施例10a：10-(4-クロロチアゾール-2-イル)-5-(3-フルオロフェニル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4', 5':3, 4]ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-2, 4(3H, 10H)-ジオンのジアステレオマー1

R_t = 3.67min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.45 (1H, m), 7.31-7.16 (4H, m), 6.70 (1H, s), 4.13-4.05 (1H, m), 3.98-3.86 (2H, m), 3.84-3.67 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.36 (3H, s)

2013年3月28日

LC-MS、R_t 2.54min、[M+H]⁺ 477.2 (5min高pH v01)

キラル純度 > 99% d.e.

【0287】

第2の溶出したジアステレオマーを、下記の条件下でSFCによって分離し、表題エナンチオマー生成物の1つを得た。

30

40

50

カラム：Chiralpak AD-H、250×10mm、5μm

移動相：45%のメタノール／55%のCO₂

流速：10ml/min

検出：220nmのUV

【0288】

実施例10b：10-（4-クロロチアゾール-2-イル）-5-（3-フルオロフェニル）-8-（ヒドロキシメチル）-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4（3H,10H）-ジオンのジアステレオマー2

Rt=2.30min

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.46 (1H, m), 7.31-7.16 (4H, m), 6.72 (1H, s), 4.18-4.10 (1H, m), 4.08-4.02 (1H, m), 3.97-3.92 (2H, m), 3.80-3.73 (1H, dd), 3.59 (3H, s), 3.39 (3H, s)

LC-MS、Rt 1.15min、[M+H]⁺ 477.1（方法2min低pH v03）

キラル純度>99% d.e.

【0289】

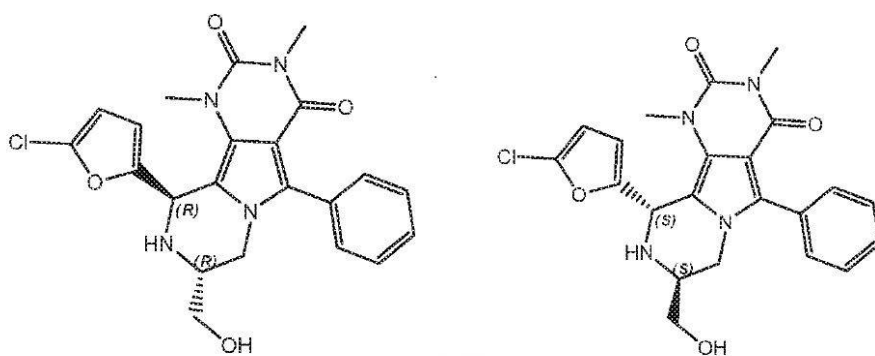
実施例11a：

（8R,10R）-10-（5-クロロフラン-2-イル）-8-（ヒドロキシメチル）-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオンまたは（8S,10S）-10-（5-クロロフラン-2-イル）-8-（ヒドロキシメチル）-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロピラジノ[1',2':1,2]ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオン

20

【0290】

【化34】



又は

30

【0291】

ステップ1：メチル3-アミノ-2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパノエート

40

塩化アセチル（0.627ml、8.81mmol）を、市販のZ-Dap-OH（（S）-3-アミノ-2-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸）（1g、4.20mmol）のメタノール（20ml）懸濁液に0℃にて滴下で添加した。混合物を0℃にて4時間および室温にて16時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (3H, br s), 7.90 (1H, d), 7.43-7.28 (5H, m), 5.07 (2H, s), 4.43 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.22 (1H, dd), 3.06 (1H, dd)

LC-MS、Rt 0.47min、[M+H]⁺ 253.5（方法2min低pH v03）

50

【0292】

ステップ2：メチル2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-5-フェニル-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(2H)-イル)プロパノエート

5-ベンゾイル-6-(プロモメチル)-1,3-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(中間体A、ステップ3)(1.342g、3.98mmol)、(S)-メチル3-アミノ-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)プロパノエート(1.207g、4.18mmol)およびトリエチルアミン(1.665ml、11.94mmol)を、メタノール(20ml)に懸濁した。混合物を16時間加熱還流させ、次いで、室温に冷却し、濾過した。残渣をメタノール(20ml)ですすぎ、表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (1H, d), 7.49-7.36 (5H, m), 7.36-7.21 (5H, m), 6.88 (1H, s), 4.98 (1H, d), 4.88 (1H, d), 4.04-4.27 (3H, m), 4.17 (1H, dd), 3.55 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.15 (3H, s).

LC-MS、Rt 1.20min、[M+H]⁺ 491.3 (方法2min低pHv03)

【0293】

ステップ3：ベンジル(1-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-5-フェニル-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(2H)-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメートおよび1,3-ジメチル-6-((2-オキソオキサゾリジン-4-イル)メチル)-5-フェニル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

水酸化ホウ素ナトリウム(0.234g、6.20mmol)を、メチル2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-3-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-5-フェニル-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(2H)-イル)プロパノエート(1.52g、3.10mmol)および塩化リチウム(0.263g、6.20mmol)のTHF(79ml)およびEtOH(39.7ml)溶液に0℃にて加えた。混合物を、室温にて16時間撹拌した。反応物を飽和NaHCO₃(水溶液)(20mL)でクエンチし、水(50ml)で希釈し、DCM(3×150ml)で抽出した。合わせた有機抽出物をMeOH(50ml)で希釈し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、疎水性フリットに通過させ、真空下で蒸発させ、表題化合物および1,3-ジメチル-6-((2-オキソオキサゾリジン-4-イル)メチル)-5-フェニル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオンを副生成物として得た。このようにして得られた混合物を、それ以上精製することなく、次のステップに進めた。

LC-MS、Rt 1.05min、[M+H]⁺ 463.6 (方法2min低pHv03)。

【0294】

ステップ4：6-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

ベンジル(1-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-5-フェニル-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(2H)-イル)-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)カルバメートおよび1,3-ジメチル-6-((2-オキソオキサゾリジン-4-イル)メチル)-5-フェニル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン(1.67g)および10%パラジウム担持カーボン(200mg、3.61mmol)の混合物を、エタノール(50ml)に懸濁し、水素雰囲気下にて18時間撹拌した。混合物を事前バックしたCelite(登録商標)カートリッジ(10g、フィルター材料)に通過させ、残渣をエタノール(20ml)で洗浄した。合わせた濾液を真空下で蒸発させた。残渣をTHF(18ml)および水(5ml)に懸濁させた。水酸化リチウム(20mg)を加え、混合物を室温にて4時間撹拌し、次い

で、2 MのHCl（水溶液）でクエンチした。NaHCO₃（水）溶液（20 ml）を加え、pH 6を達成し、混合物をDCM（3×30 ml）で抽出し、疎水性フリットを通過させ、真空下で蒸発させ、表題化合物を得た。

LC-MS、Rt 0.54 min、[M+H]⁺ 328.9（方法2 min低pH v 0.3）

【0295】

ステップ5：（8R, 10R）-10-（5-クロロフラン-2-イル）-8-（ヒドロキシメチル）-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ[1', 2': 1, 2]ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオンまたは（8S, 10S）-10-（5-クロロフラン-2-イル）-8-（ヒドロキシメチル）-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ[1', 2': 1, 2]ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオン6-（2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル）-1, 3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4（3H, 6H）-ジオン（200 mg、0.609 mmol）および5-クロロフラン-2-カルバルデヒド（87 mg、0.670 mmol）を、エタノール（1.2 ml）に懸濁し、混合物をマイクロ波放射下で50℃にて15分間、それに続いて、さらに30分加熱した。混合物を真空下で蒸発させた。下記の条件を使用して質量に基づいたHPLCによって精製を行い、ジアステレオマーの混合物を得た。

カラム：XSelect CSH Prep C18カラム、30×100 mm、5 μm

移動相：A=水中の0.1% DEA、B=MeCN中の0.1% DEA

溶出濃度勾配：

0.0~0.5 min：30% B、30 mL/min

0.5~1.0 min：30% B、30~50 mL/min

1.0~7.2 min：30~70% B、7.2~7.3 min：70~98% B、7.3~9.4 min：98% B

9.4~9.5、30% B、50 mL/min

2種のジアステレオマーを、下記の条件を使用してSFCクロマトグラフィーによって分離し、表題化合物を得た。

カラム：Chiralpak IC、250×10 mm、35℃で5 μm

移動相：50%のメタノール/50%のCO₂

流速：10 mL/min

検出：220 nmのUV

【0296】

実施例11a：

10-（5-クロロフラン-2-イル）-8-（ヒドロキシメチル）-1, 3-ジメチル-5-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロピラジノ[1', 2': 1, 2]ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4（1H, 3H）-ジオンのジアステレオマー1

Rt = 5.89 min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55-7.40 (5H, m), 6.39 (1H, d), 6.08 (1H, d), 5.87 (1H, s), 4.78 (1H, t), 3.84 (1H, dd), 3.50 (1H, t), 3.42 (1H, m), 3.35 (1H, q), 3.30 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.02-2.91 (2H, m).

LC-MS、Rt 1.04 min、[M+H]⁺ 441.3（方法2 min低pH v 0.3）

Rt = 8.13 minにて第2のジアステレオマーを単離した。

【0297】

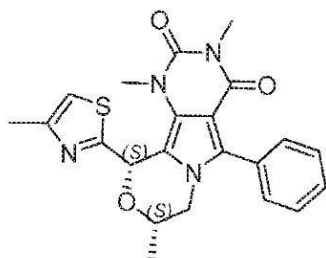
実施例12：

（8S, 10S）-1, 3, 8-トリメチル-10-（4-メチルチアゾール-2-イル）-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4', 5': 3, 4]ピロロ[

2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオンまたは
(8S, 10R) -1, 3, 8-トリメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)
-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

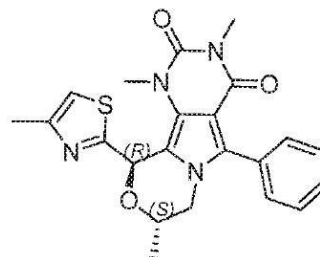
【0298】

【化35】



(8S, 10S) -1, 3, 8-トリメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

又は



(8S, 10R) -1, 3, 8-トリメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

10

ステップ1: (S) -6-(2-ヒドロキシプロピル) -1, 3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (3H, 6H) -ジオン 20

エタノール (2 ml) 中の5-ベンゾイル-6-(プロモメチル) -1, 3-ジメチルピリミジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (中間体A、ステップ3) (200 mg、0.59 mmol)、トリエチルアミン (82 µl、0.59 mmol) および (S) -1-アミノプロパン-2-オール (44.6 mg、0.59 mmol) の混合物を、マイクロ波放射下で1時間加熱した。反応混合物を濾過し、残渣をエタノールですすぎ、表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.43 (5H, m); 6.55 (1H, s); 4.07-3.83 (1H, m); 3.96-3.82 (3H, m); 3.42 (3H, s); 3.34 (3H, s); 1.11 (3H, d)

LC-MS、Rt 0.82 min、[M+H]⁺ 314、方法2 min LC_v003 30

【0299】

ステップ2: 1, 3, 8S-トリメチル-10 (RまたはS) - (4-メチルチアゾール-2-イル) -5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

エタノール (2 ml) 中の (S) -6-(2-ヒドロキシプロピル) -1, 3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (3H, 6H) -ジオン (160 mg、0.51 mmol)、4-メチルチアゾール-2-カルバルデヒド (64.9 mg、0.51 mmol) およびビスマス 트리フレート (31.9 mg、0.051 mmol) の混合物を、マイクロ波放射下で100℃にて20分間加熱し、次いで、100℃にて40分間再び加熱した。追加分の4-メチルチアゾール-2-カルバルデヒド (64.9 mg、0.51 mmol) およびビスマス 트리フレート (31.9 mg、0.051 mmol) を加え、混合物をマイクロ波放射下で100℃にて40分間加熱した。混合物を真空中で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーで0~50%のEtOAc/ヘキサンで溶出させることによる精製によって、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。 40

LC-MS、Rt 4.56 min、[M+H]⁺ 423 (方法10 min LC_v003)

【0300】

ステップ3: (8S, 10S) -1, 3, 8-トリメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル) -5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 50

4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオンまたは (8S, 10R) -1, 3, 8-トリメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン
 ジアステレオマーの混合物を、SFCによって下記の条件下で分離し、表題化合物を単一のジアステレオマーとして得た。

カラム: Chiralpak AD-H、250×10mm、35℃で5μm

移動相: 40%のメタノール/60%のCO₂

流速: 10ml/min

検出: 220nmのUV

10

【0301】

実施例12: (8S) -1, 3, 8-トリメチル-10-(4-メチルチアゾール-2-イル)-5-フェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオンのジアステレオマー1

Rt 2.14min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.46 (5H, m), 6.97 (1H, s), 6.66 (1H, s), 4.18-4.09 (1H, m), 3.91 (1H, dd), 3.64 (1H, dd), 3.38 (3H, s), 3.37 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.28 (3H, d)

LC-MS、Rt 1.04min、[M+H]⁺ 423 (方法2min LC_v003)

20

ジアステレオマー純度>99% d.e.

Rt 2.14minにて第2のジアステレオマーを単離した。

【0302】

下記の実施例を、適当な出発化合物から実施例12のそれと同様の方法によって調製した(出発ブロミドの調製において、ステップ1において適当な市販のアミノアルコール、およびステップ3において適当な市販のアルデヒドを使用して、必要に応じて塩化ベンゾイルを適当な置換塩化ベンゾイルで置き換える)。ジアステレオマー混合物の最終精製を、一覧表示した条件下でSFCによって行い、表題化合物を得た。

【0303】

実施例12.1:

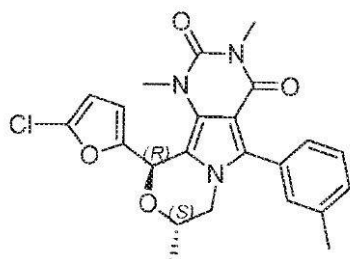
30

(8S, 10R) -10-(5-クロロフラン-2-イル)-1, 3, 8-トリメチル-5-(m-トリル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオンまたは

(8S, 10S) -10-(5-クロロフラン-2-イル)-1, 3, 8-トリメチル-5-(m-トリル)-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5': 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

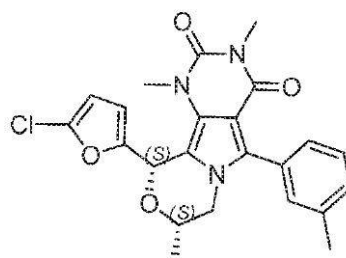
【0304】

【化 3 6】



(8S, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3,8-トリメチル-5-(m-トリル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

又は



(8S, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3,8-トリメチル-5-(m-トリル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

10

【0305】

表題化合物を、実施例12と類似の方法によって、(S)-6-(2-ヒドロキシプロピル)-1,3-ジメチル-5-m-トリル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオンおよび5-クロロフラン-2-カルバルデヒドから調製した。精製は、シリカ上のクロマトグラフィーでイソヘキサン中の0~55% EtOAcで溶出させることによって行った。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (1H, t); 7.30-7.23 (4H, m); 6.40 (1H, s); 6.15 (1H, d); 6.08 (1H, d); 4.05-3.98 (1H, m); 3.85 (1H, dd); 3.57 (1H, dd); 3.35 (6H, s); 2.45 (3H, s); 1.27 (3H, d).

LC-MS、Rt 1.34 min、[M+H]⁺ 440 (方法2 min 低pH v01)

【0306】

実施例12.2

(8S, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(メトキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

30

(8R, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(メトキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

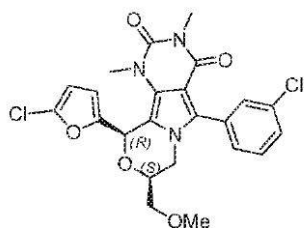
(8S, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(メトキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

(8R, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(メトキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

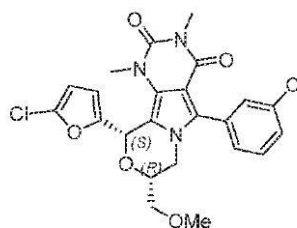
40

【0307】

【化 3 7】



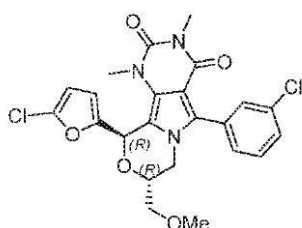
又は



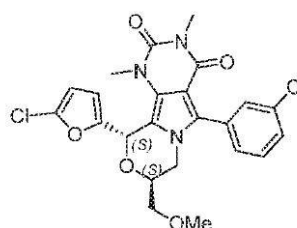
(8S, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(メキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

(8R, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(メキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

10



又は



(8R, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(メキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

(8S, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(メキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

20

【0308】

10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(メキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンのジアステレオマー混合物を、下記の条件下でSFCによって分離し、表題化合物を単一のエナンチオマーとして得た。

カラム: Chiralpak AD-H、250×10mm、35℃で5μm

移動相: 35%のイソプロパノール/65%のCO₂

流速: 10ml/min

検出: 220nmのUV

【0309】

実施例12.2 10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(メキシメチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンのジアステレオマー1

Rt 3.57min

LCMS、Rt 1.43min、[M+H]⁺ 490.1 (方法2min低pH v03)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47-7.43 (3H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.11 (1H, s), 4.11-4.03 (1H, m), 3.92-3.86 (2H, m), 3.58-3.50 (2H, m), 3.39-3.33 (9H, m).

キラル純度 > 99% d.e.

【0310】

実施例12.3:

(8S, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5,8-ジフェニル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンまたは

30

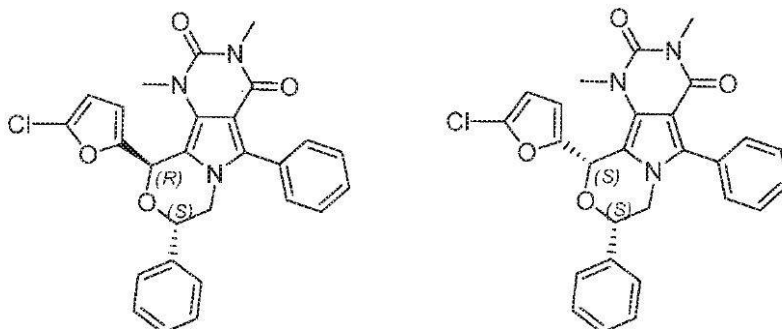
40

50

(8S, 10R) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 1, 3-ジメチル-5, 8-ジフェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオン

【0311】

【化38】



又は

【0312】

(S) - 6 - (2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) - 1, 3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2, 4 (3H, 6H) - ジオンおよび市販の5-クロロフラン-2-カルバルデヒドから表題化合物を調製した。このようにして得られたジアステレオマーの混合物を、下記の条件下でSFCによって分離し、表題化合物を単一のジアステレオマーとして得た。

カラム: Chiralpak AS、250×10mm

移動相: 40%のメタノール+0.1% v/v DEA / 30%のCO₂

流速: 10ml/min

【0313】

実施例12.3: 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 1, 3-ジメチル-5, 8-ジフェニル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオンのジアステレオマー1
Rt = 2.92min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.44 (5H, m); 7.38-7.34 (5H, m); 6.62 (1H, s); 6.20 (1H, d); 6.18 (1H, d); 4.94 (1H, dd); 4.08 (1H, dd); 3.89 (1H, dd); 3.39 (3H, s); 3.38 (3H, s)

LC-MS、Rt 1.43min、[M+H]⁺ 488、方法2min 低pH v01

ジアステレオマー純度 > 99% d.e.

【0314】

実施例12.4:

(8R, 10R) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-クロロフェニル) - 8 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオンまたは

(8S, 10S) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-クロロフェニル) - 8 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオンまたは

(8R, 10S) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-クロロフェニル) - 8 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオンまたは

(8S, 10R) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-クロロフェニル

10

20

30

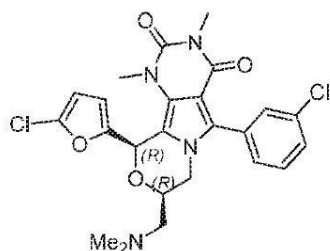
40

50

)-8-(ジメチルアミノ)メチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

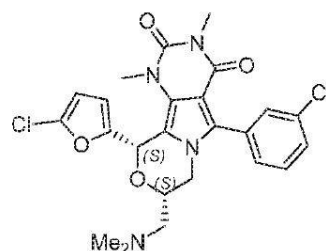
【0315】

【化39】



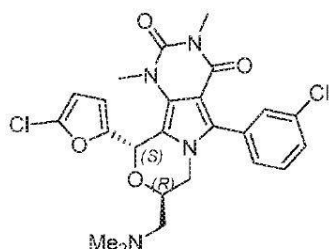
(8R, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

又は



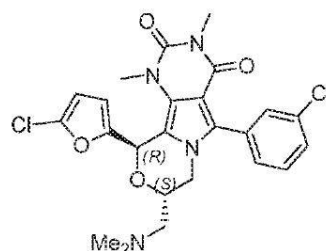
(8S, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

10



(8R, 10S)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

又は



(8S, 10R)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-((ジメチルアミノ)メチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

20

【0316】

表題化合物は、実施例12、ステップ2と同様に5-(3-クロロフェニル)-6-(3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオンおよび5-クロロフラン-2-カルバルデヒドから調製した。Agilent分取システム(10~35%、低pH)による第1の溶出したジアステレオマーを単離し、下記の条件下でSFCによって分離し、表題化合物を単一のエナンチオマーとして得た。

カラム: 2×Chiralpak AD-H、250×10mm、35℃で5µm

移動相: 35%のイソプロパノール+0.1%v/v DEA/65%のCO₂

流速: 10ml/min

検出: 220nmのUV

【0317】

実施例12. 4:10-(5-クロロフラン-2-イル)-5-(3-クロロフェニル)-8-(ジメチルアミノ)メチル)-1,3-ジメチル-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオンのジアステレオマー1

SFC、R_t 3.03min

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48-7.42 (3H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.20-6.13 (2H, m), 3.93-3.87 (1H, m), 3.72-3.65 (1H, m), 3.38 (6H, s), 2.76-2.58 (1H, br s), 2.40-2.18 (6H, br s)

LC-MS、R_t 3.29min、[M+H]⁺ 503.3 (方法5min高pHV01)

30

40

50

キラル純度 > 99 % d. e.

SFC、Rt 2.47 minにて第2のエナンチオマーを単離した。

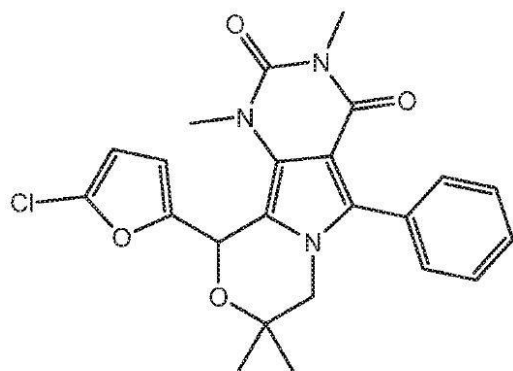
【0318】

実施例12.5:

10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3,8,8-テトラメチル-5-フェニル-7,8-ジヒドロ-1H-ピロロ[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

【0319】

【化40】



10

表題化合物は、実施例12、ステップ2と同様にトルエン中の6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオンおよび市販の5-クロロフラン-2-カルバルデヒドから調製した。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.54-7.44 (5H, m), 6.48 (1H, d), 6.44-6.41 (2H, m), 4.0-3.95 (1H, m), 3.72-3.67 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.16 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.07 (3H, s).

LCMS、Rt 1.29 min、[M+H]⁺ 440.2 (方法2 min 低pH v01)

【0320】

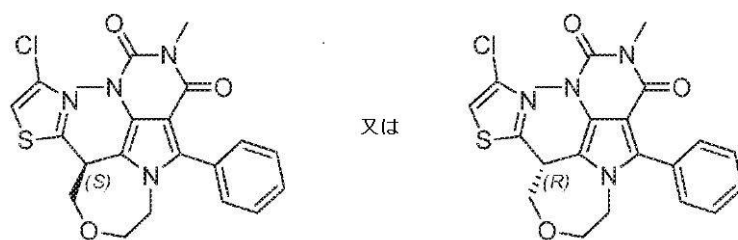
実施例13:

(S)-11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,10,11-テトラヒドロピリミド[4',5':3,4]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2,4(1H,3H)-ジオンまたは

(R)-11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,10,11-テトラヒドロピリミド[4',5':3,4]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2,4(1H,3H)-ジオン

【0321】

【化41】



又は

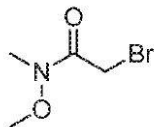
40

【0322】

ステップ1: 2-ブromo-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド

【0323】

【化 4 2】



N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3 g、30.8 mmol) および炭酸カリウム (9.35 g、67.7 mmol) を、Et₂O (50 mL) および水 (50 mL) に溶解し、混合物を 0℃ に冷却した。2-ブロモアセチルブロミド (2.95 mL、33.8 mmol) を滴下で添加し、混合物を 0℃ にて短時間攪拌し、次いで、室温に温め、40 分間攪拌した。反応混合物を相分離し、水相を Et₂O で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させ、表題化合物を無色の油として得た。

10

【0324】

ステップ 2: 2-(2-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-5-フェニル-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(2H)-イル)エトキシ)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド 6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン (700 mg、2.339 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、0℃ に冷却した。水素化ナトリウム (281 mg、7.02 mmol) を加え、混合物を 0℃ にて 15 分間攪拌した。2-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (553 mg、3.04 mmol) を加え、混合物を室温に温め、20 分間攪拌した。さらなる水素化ナトリウム (281 mg、7.02 mmol) および 2-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (553 mg、3.04 mmol) を加え、攪拌を 45 分間続けた。反応物を水でクエンチし、クロロホルム (3×) で抽出した。合わせた有機相を疎水性フリットに通過させ、真空下で蒸発させた。残渣を EtOAc/ヘキサンで粉碎し、固体を濾過によって集め、表題化合物を得た。

20

LC-MS: Rt 0.99 min; MS 401.2 m/z [M+H]⁺ 方法 2 min 低 pH v03

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (5H, 多重線), 6.72 (1H, br s), 4.26 (2H, s), 4.16 (2H, t), 3.81 (2H, t), 3.66 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.20 (3H, s).

30

【0325】

ステップ 3: 6-(2-(2-(4-クロロチアゾール-2-イル)-2-オキソエトキシ)エチル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン 2-(2-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-5-フェニル-3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(2H)-イル)エトキシ)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (800 mg、1.998 mmol) および 2-ブロモ-4-クロロチアゾール (中間体 H、ステップ 2) (397 mg、1.998 mmol) を THF に溶解し、塩化イソプロピルマグネシウム塩化リチウム複合体 (4610 μl、5.99 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を室温にて 20 分間攪拌し、反応物を飽和 NH₄Cl (水溶液) でクエンチし、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機相を疎水性フリットに通過させ、シリカ上に蒸発させた。シリカを 25 g のシリカカートリッジ上に堆積させ、系を 50% EtOAc/ヘキサン、60% EtOAc/ヘキサン、75% EtOAc/ヘキサンおよび 80% EtOAc/ヘキサンで溶出した。生成物画分を合わせ、蒸発させた。このようにして得られた残渣を Et₂O/ヘキサンで粉碎し、濾過し、表題化合物を得た。

40

LC-MS: Rt 1.24 min; MS 459.1 m/z [M+H]⁺ 方法 2 min 低 pH v03

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (1H, s), 7.48 (5H, 多重線), 6.69 (1H, br s), 4.91 (2H, s), 4.19 (2H, t), 3.85 (2H, t), 3.46 (3H, s), 3.36 (3H, s).

【0326】

50

ステップ4：6-(2-(2-(4-クロロチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

6-(2-(2-(4-クロロチアゾール-2-イル)-2-オキシエトキシ)エチル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン(540mg、1.177mmol)をMeOH(20mL)に溶解し、水酸化ホウ素ナトリウム(134mg、3.53mmol)を加えた。混合物を室温にて25分間攪拌し、反応物を飽和NaHCO₃(水溶液)でクエンチし、クロロホルム(3×)で抽出した。合わせた有機抽出物を疎水性フリットに通過させ、真空下で蒸発させ、表題化合物を得た。

LC-MS: Rt 1.10min; MS 461.1m/z [M+H]⁺ 方法2min 低pH v03

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.40 (5H, 多重線), 7.08 (1H, s), 6.46 (1H, br s), 5.03 (1H, dd), 4.11 (2H, t), 3.86 (1H, dd), 3.80-3.65 (3H, 多重線), 3.43 (3H, s), 3.37 (3H, s).

【0327】

ステップ5：11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,10,11-テトラヒドロピリミド[4',5':3,4]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2,4(1H,3H)-ジオン

6-(2-(2-(4-クロロチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシエトキシ)エチル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン(300mg、0.651mmol)、およびトリエチルアミン(0.272mL、1.953mmol)をDCM(10mL)に溶解し、Tf₂O(0.165mL、0.976mmol)を1回分で加えた。混合物を室温にて15分間攪拌し、さらなるトリエチルアミン(0.272mL、1.953mmol)およびTf₂O(0.165mL、0.976mmol)を加えた。45分後、さらなるトリエチルアミン(0.272mL、1.953mmol)およびTf₂O(0.165mL、0.976mmol)を加えた。さらに45分間攪拌した後、反応物を飽和NaHCO₃(水溶液)でクエンチし、DCM(3×)で抽出した。合わせた有機相を疎水性フリットに通過させ、真空下で蒸発させた。残渣をDCMに再溶解し、シリカ上で蒸発させた。シリカを10gシリカカートリッジ上に堆積させ、系を10~80%EtOAc/ヘキサンから濃度勾配溶出させた。生成物画分を合わせ、蒸発させた。このようにして得られた残渣を、DCM/Et₂O/ヘキサンで粉碎し、沈殿物を濾過によって集め、表題化合物を淡黄色の固体として得た。

LC-MS: Rt 1.23min; MS 443.5m/z [M+H]⁺ 方法2min 低pH v03。

【0328】

ステップ6：(S)-11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,10,11-テトラヒドロピリミド[4',5':3,4]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2,4(1H,3H)-ジオン

ラセミの11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,10,11-テトラヒドロピリミド[4',5':3,4]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2,4(1H,3H)-ジオンを、下記の条件下でSFCによって分離し、表題化合物を単一のエナンチオマーとして得た。

SFC Chiralpak IB、250×10mm、35℃で5μm、40%のメタノール+0.1%v/v DEA/60%のCO₂、10ml/min、検出：220nmのUV

11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-7,8,10,11-テトラヒドロピリミド[4',5':3,4]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2,4(1H,3H)-ジオンのエナンチオマー1

10

20

30

40

50

S F C 保持時間 = 5. 6 1 m i n、> 9 9 % e. e.

L C - M S : R t 1. 2 6 m i n ; M S 4 4 3. 2 m / z [M + H] 、方法 2 m i n 低 p H v 0 3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.31 (5H, 多重線), 7.12 (1H, s), 5.16 (1H, d), 4.98 (1H, dd), 4.23-4.07 (2H, 多重線), 4.07-3.92 (2H, 多重線), 3.65 (3H, s), 3.62 (1H, 多重線), 3.36 (3H, s)

S F C 保持時間 = 7. 6 1 m i n にて第 2 のエナンチオマーを単離した。

【0329】

実施例 14:

3-((8S, 11S)-11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11-オクタヒドロピリミド[4', 5': 3, 4]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-5-イル)ベンゾニトリルまたは

3-((8R, 11S)-11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11-オクタヒドロピリミド[4', 5': 3, 4]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-5-イル)ベンゾニトリルまたは

3-((8S, 11R)-11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11-オクタヒドロピリミド[4', 5': 3, 4]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-5-イル)ベンゾニトリルまたは

3-((8R, 11R)-11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11-オクタヒドロピリミド[4', 5': 3, 4]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-5-イル)ベンゾニトリル

【0330】

10

20

CN1C(=O)N2C(=O)N3C(=O)N(C4C(=O)N(C5C(=O)N(C6C(=O)N(C7C(=O)N(C8C(=O)N(C9C(=O)N(C10C(=O)N(C11C(=O)N(C12C(=O)N(C13C(=O)N(C14C(=O)N(C15C(=O)N(C16C(=O)N(C17C(=O)N(C18C(=O)N(C19C(=O)N(C20C(=O)N(C21C(=O)N(C22C(=O)N(C23C(=O)N(C24C(=O)N(C25C(=O)N(C26C(=O)N(C27C(=O)N(C28C(=O)N(C29C(=O)N(C30C(=O)N(C31C(=O)N(C32C(=O)N(C33C(=O)N(C34C(=O)N(C35C(=O)N(C36C(=O)N(C37C(=O)N(C38C(=O)N(C39C(=O)N(C40C(=O)N(C41C(=O)N(C42C(=O)N(C43C(=O)N(C44C(=O)N(C45C(=O)N(C46C(=O)N(C47C(=O)N(C48C(=O)N(C49C(=O)N(C50C(=O)N(C51C(=O)N(C52C(=O)N(C53C(=O)N(C54C(=O)N(C55C(=O)N(C56C(=O)N(C57C(=O)N(C58C(=O)N(C59C(=O)N(C60C(=O)N(C61C(=O)N(C62C(=O)N(C63C(=O)N(C64C(=O)N(C65C(=O)N(C66C(=O)N(C67C(=O)N(C68C(=O)N(C69C(=O)N(C70C(=O)N(C71C(=O)N(C72C(=O)N(C73C(=O)N(C74C(=O)N(C75C(=O)N(C76C(=O)N(C77C(=O)N(C78C(=O)N(C79C(=O)N(C80C(=O)N(C81C(=O)N(C82C(=O)N(C83C(=O)N(C84C(=O)N(C85C(=O)N(C86C(=O)N(C87C(=O)N(C88C(=O)N(C89C(=O)N(C90C(=O)N(C91C(=O)N(C92C(=O)N(C93C(=O)N(C94C(=O)N(C95C(=O)N(C96C(=O)N(C97C(=O)N(C98C(=O)N(C99C(=O)N(C100C(=O)N(C101C(=O)N(C102C(=O)N(C103C(=O)N(C104C(=O)N(C105C(=O)N(C106C(=O)N(C107C(=O)N(C108C(=O)N(C109C(=O)N(C110C(=O)N(C111C(=O)N(C112C(=O)N(C113C(=O)N(C114C(=O)N(C115C(=O)N(C116C(=O)N(C117C(=O)N(C118C(=O)N(C119C(=O)N(C120C(=O)N(C121C(=O)N(C122C(=O)N(C123C(=O)N(C124C(=O)N(C125C(=O)N(C126C(=O)N(C127C(=O)N(C128C(=O)N(C129C(=O)N(C130C(=O)N(C131C(=O)N(C132C(=O)N(C133C(=O)N(C134C(=O)N(C135C(=O)N(C136C(=O)N(C137C(=O)N(C138C(=O)N(C139C(=O)N(C140C(=O)N(C141C(=O)N(C142C(=O)N(C143C(=O)N(C144C(=O)N(C145C(=O)N(C146C(=O)N(C147C(=O)N(C148C(=O)N(C149C(=O)N(C150C(=O)N(C151C(=O)N(C152C(=O)N(C153C(=O)N(C154C(=O)N(C155C(=O)N(C156C(=O)N(C157C(=O)N(C158C(=O)N(C159C(=O)N(C160C(=O)N(C161C(=O)N(C162C(=O)N(C163C(=O)N(C164C(=O)N(C165C(=O)N(C166C(=O)N(C167C(=O)N(C168C(=O)N(C169C(=O)N(C170C(=O)N(C171C(=O)N(C172C(=O)N(C173C(=O)N(C174C(=O)N(C175C(=O)N(C176C(=O)N(C177C(=O)N(C178C(=O)N(C179C(=O)N(C180C(=O)N(C181C(=O)N(C182C(=O)N(C183C(=O)N(C184C(=O)N(C185C(=O)N(C186C(=O)N(C187C(=O)N(C188C(=O)N(C189C(=O)N(C190C(=O)N(C191C(=O)N(C192C(=O)N(C193C(=O)N(C194C(=O)N(C195C(=O)N(C196C(=O)N(C197C(=O)N(C198C(=O)N(C199C(=O)N(C200C(=O)N(C201C(=O)N(C202C(=O)N(C203C(=O)N(C204C(=O)N(C205C(=O)N(C206C(=O)N(C207C(=O)N(C208C(=O)N(C209C(=O)N(C210C(=O)N(C211C(=O)N(C212C(=O)N(C213C(=O)N(C214C(=O)N(C215C(=O)N(C216C(=O)N(C217C(=O)N(C218C(=O)N(C219C(=O)N(C220C(=O)N(C221C(=O)N(C222C(=O)N(C223C(=O)N(C224C(=O)N(C225C(=O)N(C226C(=O)N(C227C(=O)N(C228C(=O)N(C229C(=O)N(C230C(=O)N(C231C(=O)N(C232C(=O)N(C233C(=O)N(C234C(=O)N(C235C(=O)N(C236C(=O)N(C237C(=O)N(C238C(=O)N(C239C(=O)N(C240C(=O)N(C241C(=O)N(C242C(=O)N(C243C(=O)N(C244C(=O)N(C245C(=O)N(C246C(=O)N(C247C(=O)N(C248C(=O)N(C249C(=O)N(C250C(=O)N(C251C(=O)N(C252C(=O)N(C253C(=O)N(C254C(=O)N(C255C(=O)N(C256C(=O)N(C257C(=O)N(C258C(=O)N(C259C(=O)N(C260C(=O)N(C261C(=O)N(C262C(=O)N(C263C(=O)N(C264C(=O)N(C265C(=O)N(C266C(=O)N(C267C(=O)N(C268C(=O)N(C269C(=O)N(C270C(=O)N(C271C(=O)N(C272C(=O)N(C273C(=O)N(C274C(=O)N(C275C(=O)N(C276C(=O)N(C277C(=O)N(C278C(=O)N(C279C(=O)N(C280C(=O)N(C281C(=O)N(C282C(=O)N(C283C(=O)N(C284C(=O)N(C285C(=O)N(C286C(=O)N(C287C(=O)N(C288C(=O)N(C289C(=O)N(C290C(=O)N(C291C(=O)N(C292C(=O)N(C293C(=O)N(C294C(=O)N(C295C(=O)N(C296C(=O)N(C297C(=O)N(C298C(=O)N(C299C(=O)N(C300C(=O)N(C301C(=O)N(C302C(=O)N(C303C(=O)N(C304C(=O)N(C305C(=O)N(C306C(=O)N(C307C(=O)N(C308C(=O)N(C309C(=O)N(C310C(=O)N(C311C(=O)N(C312C(=O)N(C313C(=O)N(C314C(=O)N(C315C(=O)N(C316C(=O)N(C317C(=O)N(C318C(=O)N(C319C(=O)N(C320C(=O)N(C321C(=O)N(C322C(=O)N(C323C(=O)N(C324C(=O)N(C325C(=O)N(C326C(=O)N(C327C(=O)N(C328C(=O)N(C329C(=O)N(C330C(=O)N(C331C(=O)N(C332C(=O)N(C333C(=O)N(C334C(=O)N(C335C(=O)N(C336C(=O)N(C337C(=O)N(C338C(=O)N(C339C(=O)N(C340C(=O)N(C341C(=O)N(C342C(=O)N(C343C(=O)N(C344C(=O)N(C345C(=O)N(C346C(=O)N(C347C(=O)N(C348C(=O)N(C349C(=O)N(C350C(=O)N(C351C(=O)N(C352C(=O)N(C353C(=O)N(C354C(=O)N(C355C(=O)N(C356C(=O)N(C357C(=O)N(C358C(=O)N(C359C(=O)N(C360C(=O)N(C361C(=O)N(C362C(=O)N(C363C(=O)N(C364C(=O)N(C365C(=O)N(C366C(=O)N(C367C(=O)N(C368C(=O)N(C369C(=O)N(C370C(=O)N(C371C(=O)N(C372C(=O)N(C373C(=O)N(C374C(=O)N(C375C(=O)N(C376C(=O)N(C377C(=O)N(C378C(=O)N(C379C(=O)N(C380C(=O)N(C381C(=O)N(C382C(=O)N(C383C(=O)N(C384C(=O)N(C385C(=O)N(C386C(=O)N(C387C(=O)N(C388C(=O)N(C389C(=O)N(C390C(=O)N(C391C(=O)N(C392C(=O)N(C393C(=O)N(C394C(=O)N(C395C(=O)N(C396C(=O)N(C397C(=O)N(C398C(=O)N(C399C(=O)N(C400C(=O)N(C401C(=O)N(C402C(=O)N(C403C(=O)N(C404C(=O)N(C405C(=O)N(C406C(=O)N(C407C(=O)N(C408C(=O)N(C409C(=O)N(C410C(=O)N(C411C(=O)N(C412C(=O)N(C413C(=O)N(C414C(=O)N(C415C(=O)N(C416C(=O)N(C417C(=O)N(C418C(=O)N(C419C(=O)N(C420C(=O)N(C42CN1C(=O)N2C(=O)N3C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)C#N)C5=C3N(C5C6=CC=C(C=C6)OC[C@H](O)C7=CC=C(C=C7)S8C(=O)N(C8)C9=CC=C(C=C9)Cl)C2=NC1=C9

3-(8S, 11R)-11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジ
オキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11-オクタヒドロピリミ
ド[4', 5':3, 4]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-5
-イル)ベンゾチオリル

CN1C(=O)N2C(=O)N3C(=O)N(C)C(=O)N3C2=C4C(=C(C=C4)C#N)N5C(=O)N(C)C(=O)N5C6C(=O)N(C)C(=O)N6C7C(=O)N(C)C(=O)N7C8C(=O)N(C)C(=O)N8C9C(=O)N(C)C(=O)N9C10C(=O)N(C)C(=O)N10C11C(=O)N(C)C(=O)N11C12C(=O)N(C)C(=O)N12C13C(=O)N(C)C(=O)N13C14C(=O)N(C)C(=O)N14C15C(=O)N(C)C(=O)N15C16C(=O)N(C)C(=O)N16C17C(=O)N(C)C(=O)N17C18C(=O)N(C)C(=O)N18C19C(=O)N(C)C(=O)N19C20C(=O)N(C)C(=O)N20C21C(=O)N(C)C(=O)N21C22C(=O)N(C)C(=O)N22C23C(=O)N(C)C(=O)N23C24C(=O)N(C)C(=O)N24C25C(=O)N(C)C(=O)N25C26C(=O)N(C)C(=O)N26C27C(=O)N(C)C(=O)N27C28C(=O)N(C)C(=O)N28C29C(=O)N(C)C(=O)N29C30C(=O)N(C)C(=O)N30C31C(=O)N(C)C(=O)N31C32C(=O)N(C)C(=O)N32C33C(=O)N(C)C(=O)N33C34C(=O)N(C)C(=O)N34C35C(=O)N(C)C(=O)N35C36C(=O)N(C)C(=O)N36C37C(=O)N(C)C(=O)N37C38C(=O)N(C)C(=O)N38C39C(=O)N(C)C(=O)N39C40C(=O)N(C)C(=O)N40C41C(=O)N(C)C(=O)N41C42C(=O)N(C)C(=O)N42C43C(=O)N(C)C(=O)N43C44C(=O)N(C)C(=O)N44C45C(=O)N(C)C(=O)N45C46C(=O)N(C)C(=O)N46C47C(=O)N(C)C(=O)N47C48C(=O)N(C)C(=O)N48C49C(=O)N(C)C(=O)N49C50C(=O)N(C)C(=O)N50C51C(=O)N(C)C(=O)N51C52C(=O)N(C)C(=O)N52C53C(=O)N(C)C(=O)N53C54C(=O)N(C)C(=O)N54C55C(=O)N(C)C(=O)N55C56C(=O)N(C)C(=O)N56C57C(=O)N(C)C(=O)N57C58C(=O)N(C)C(=O)N58C59C(=O)N(C)C(=O)N59C60C(=O)N(C)C(=O)N60C61C(=O)N(C)C(=O)N61C62C(=O)N(C)C(=O)N62C63C(=O)N(C)C(=O)N63C64C(=O)N(C)C(=O)N64C65C(=O)N(C)C(=O)N65C66C(=O)N(C)C(=O)N66C67C(=O)N(C)C(=O)N67C68C(=O)N(C)C(=O)N68C69C(=O)N(C)C(=O)N69C70C(=O)N(C)C(=O)N70C71C(=O)N(C)C(=O)N71C72C(=O)N(C)C(=O)N72C73C(=O)N(C)C(=O)N73C74C(=O)N(C)C(=O)N74C75C(=O)N(C)C(=O)N75C76C(=O)N(C)C(=O)N76C77C(=O)N(C)C(=O)N77C78C(=O)N(C)C(=O)N78C79C(=O)N(C)C(=O)N79C80C(=O)N(C)C(=O)N80C81C(=O)N(C)C(=O)N81C82C(=O)N(C)C(=O)N82C83C(=O)N(C)C(=O)N83C84C(=O)N(C)C(=O)N84C85C(=O)N(C)C(=O)N85C86C(=O)N(C)C(=O)N86C87C(=O)N(C)C(=O)N87C88C(=O)N(C)C(=O)N88C89C(=O)N(C)C(=O)N89C90C(=O)N(C)C(=O)N90C91C(=O)N(C)C(=O)N91C92C(=O)N(C)C(=O)N92C93C(=O)N(C)C(=O)N93C94C(=O)N(C)C(=O)N94C95C(=O)N(C)C(=O)N95C96C(=O)N(C)C(=O)N96C97C(=O)N(C)C(=O)N97C98C(=O)N(C)C(=O)N98C99C(=O)N(C)C(=O)N99C100C(=O)N(C)C(=O)N100C101C(=O)N(C)C(=O)N101C102C(=O)N(C)C(=O)N102C103C(=O)N(C)C(=O)N103C104C(=O)N(C)C(=O)N104C105C(=O)N(C)C(=O)N105C106C(=O)N(C)C(=O)N106C107C(=O)N(C)C(=O)N107C108C(=O)N(C)C(=O)N108C109C(=O)N(C)C(=O)N109C110C(=O)N(C)C(=O)N110C111C(=O)N(C)C(=O)N111C112C(=O)N(C)C(=O)N112C113C(=O)N(C)C(=O)N113C114C(=O)N(C)C(=O)N114C115C(=O)N(C)C(=O)N115C116C(=O)N(C)C(=O)N116C117C(=O)N(C)C(=O)N117C118C(=O)N(C)C(=O)N118C119C(=O)N(C)C(=O)N119C120C(=O)N(C)C(=O)N120C121C(=O)N(C)C(=O)N121C122C(=O)N(C)C(=O)N122C123C(=O)N(C)C(=O)N123C124C(=O)N(C)C(=O)N124C125C(=O)N(C)C(=O)N125C126C(=O)N(C)C(=O)N126C127C(=O)N(C)C(=O)N127C128C(=O)N(C)C(=O)N128C129C(=O)N(C)C(=O)N129C130C(=O)N(C)C(=O)N130C131C(=O)N(C)C(=O)N131C132C(=O)N(C)C(=O)N132C133C(=O)N(C)C(=O)N133C134C(=O)N(C)C(=O)N134C135C(=O)N(C)C(=O)N135C136C(=O)N(C)C(=O)N136C137C(=O)N(C)C(=O)N137C138C(=O)N(C)C(=O)N138C139C(=O)N(C)C(=O)N139C140C(=O)N(C)C(=O)N140C141C(=O)N(C)C(=O)N141C142C(=O)N(C)C(=O)N142C143C(=O)N(C)C(=O)N143C144C(=O)N(C)C(=O)N144C145C(=O)N(C)C(=O)N145C146C(=O)N(C)C(=O)N146C147C(=O)N(C)C(=O)N147C148C(=O)N(C)C(=O)N148C149C(=O)N(C)C(=O)N149C150C(=O)N(C)C(=O)N150C151C(=O)N(C)C(=O)N151C152C(=O)N(C)C(=O)N152C153C(=O)N(C)C(=O)N153C154C(=O)N(C)C(=O)N154C155C(=O)N(C)C(=O)N155C156C(=O)N(C)C(=O)N156C157C(=O)N(C)C(=O)N157C158C(=O)N(C)C(=O)N158C159C(=O)N(C)C(=O)N159C160C(=O)N(C)C(=O)N160C161C(=O)N(C)C(=O)N161C162C(=O)N(C)C(=O)N162C163C(=O)N(C)C(=O)N163C164C(=O)N(C)C(=O)N164C165C(=O)N(C)C(=O)N165C166C(=O)N(C)C(=O)N166C167C(=O)N(C)C(=O)N167C168C(=O)N(C)C(=O)N168C169C(=O)N(C)C(=O)N169C170C(=O)N(C)C(=O)N170C171C(=O)N(C)C(=O)N171C172C(=O)N(C)C(=O)N172C173C(=O)N(C)C(=O)N173C174C(=O)N(C)C(=O)N174C175C(=O)N(C)C(=O)N175C176C(=O)N(C)C(=O)N176C177C(=O)N(C)C(=O)N177C178C(=O)N(C)C(=O)N178C179C(=O)N(C)C(=O)N179C180C(=O)N(C)C(=O)N180C181C(=O)N(C)C(=O)N181C182C(=O)N(C)C(=O)N182C183C(=O)N(C)C(=O)N183C184C(=O)N(C)C(=O)N184C185C(=O)N(C)C(=O)N185C186C(=O)N(C)C(=O)N186C187C(=O)N(C)C(=O)N187C188C(=O)N(C)C(=O)N188C189C(=O)N(C)C(=O)N189C190C(=O)N(C)C(=O)N190C191C(=O)N(C)C(=O)N191C192C(=O)N(C)C(=O)N192C193C(=O)N(C)C(=O)N193C194C(=O)N(C)C(=O)N194C195C(=O)N(C)C(=O)N195C196C(=O)N(C)C(=O)N196C197C(=O)N(C)C(=O)N197C198C(=O)N(C)C(=O)N198C199C(=O)N(C)C(=O)N199C200C(=O)N(C)C(=O)N200C201C(=O)N(C)C(=O)N201C202C(=O)N(C)C(=O)N202C203C(=O)N(C)C(=O)N203C204C(=O)N(C)C(=O)N204C205C(=O)N(C)C(=O)N205C206C(=O)N(C)C(=O)N206C207CN1C(=O)N2C(=O)N3C(=O)N(C)C(=O)N3C2=C1C1=CC=C(C#N)C=C1[C@H]1O[C@H](C[C@@H]2C[C@@H](O)C2)[C@@H](C1)C1=CC=C(C=C1)S1

3-((8R, 11S)-11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキサソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11-オクタヒドロピリミド[4', 5':3, 4]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-5-イル)ベンゾニトリル

3-((8R, 11R)-11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジ
オキソ-1,2,3,4,7,8,10,11-オクタヒドロピリミド
[4',5':3,4]ピロリ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-5-
イル)ベンゾニトリル

攪拌した 3-(6-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシプロピル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンズニトリル(実施例 9a、ステップ 1)(280mg、0.597mmol)の THF (5975 μ L) 溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中 60%)(71.7mg、1.792mmol)を 0℃にて加えた。このようにして得られた赤色の溶液を室温に温め、0℃に冷却する前に 20 分間攪拌した。次いで、2-プロモ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(実施例 13、ステップ 1)(141mg、0.777mmol)を、5 分に亘り滴下で添加した。反応混合物を 3 時間に亘り室温に温め、次いで、0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)でクエンチした。DCM(10 mL)を、二相性溶液に加えた。水相を分離し、DCM(3 $\times$ 10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮し、黄色の油を得た。油は、Telledyne ISCO(12g、SiO₂)を使用して 0~65% EtOAc/ヘキサンで溶出させることにより精製し、表題化合物をアモルファスの白色の固体として得た。

50

2-(4-クロロチアゾール-2-イル)-2-オキソエトキシ)プロピル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル

表題化合物は、実施例13、ステップ3と同様に2-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-(5-(3-シアノフェニル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6(2H)-イル)プロパン-2-イル)オキシ)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミドおよび2-ブロモ-4-クロロチアゾールから調製した。

LCMS; Rt 1.65 min; MS m/z 628.2 [M+H]⁺; 2 min 低pH V03。

10

【0333】

ステップ3: 3-(6-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-(4-クロロチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシエトキシ)プロピル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリルの混合物ジアステレオマー

表題化合物は、実施例13、ステップ4と同様に3-(6-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-(4-クロロチアゾール-2-イル)-2-オキソエトキシ)プロピル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリルから調製した。

20

LCMS; Rt 1.55、1.57 min; MS m/z 630.6、630.6 [M+H]⁺; 2 min 低pH V03。ジアステレオマーの概ね1:1混合物。

【0334】

ステップ4: 3-(11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11-オクタヒドロピリミド[4', 5':3, 4]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-5-イル)ベンゾニトリルのジアステレオマー対1および対2

表題化合物は、実施例13、ステップ5と同様に3-(6-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-(4-クロロチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシエトキシ)プロピル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリルから調製した。Agilent分取システム(20~50%、低pH)を使用して残渣を精製し、ジアステレオマーアモルファス白色の固体の表題対を得た。

30

【0335】

第1の溶出ピーク:

3-(11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11-オクタヒドロピリミド[4', 5':3, 4]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-5-イル)ベンゾニトリルのジアステレオマー対1:

LCMS; Rt 1.06 min; MS m/z 498.2 [M+H]⁺; 2 min 低pH V03。

40

第2の溶出ピーク:

3-(11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11-オクタヒドロピリミド[4', 5':3, 4]ピロロ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-5-イル)ベンゾニトリルのジアステレオマー対2:

LCMS; Rt 1.08 min; MS m/z 498.5 [M+H]⁺; 2 min 低pH V03。

【0336】

ステップ5: 11-(4-クロロチアゾール-2-イル)-8-(ヒドロキシメチル)-

50

1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 7, 8, 10, 11-オクタヒドロピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-5-イル) ベンゾニトリルのジアステレオマー 1 を、SFC によって下記の条件下でジアステレオマー対 2 から分離した。

SFC Chiralpak ID、250×10mm、35℃で5μm、40%のイソプロパノール/60%のCO₂、10ml/min、検出：220nmのUV

第2の溶出ピーク：SFC保持時間=7.01min

LCMS; Rt 1.12min; MS m/z 498.3 [M+H]⁺; 2min 低pH V03。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71-7.50 (4H, m), 7.05 (1H, s), 5.09 (1H, d), 4.98-4.92 (1H, m), 4.08-4.03 (2H, m), 3.82-3.73 (1H, m), 3.70-3.63 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.57-3.42 (1H, m), 3.27 (3H, s).

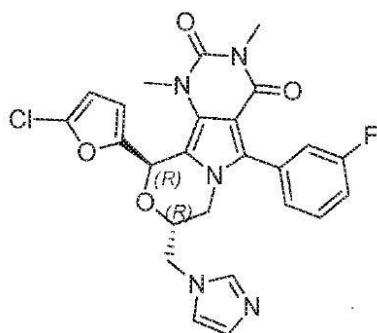
【0337】

実施例 15:

(8R, 10R) - 8 - ((1H-イミダゾール-1-イル)メチル) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオン

【0338】

【化44】



(R,R-ジアステレオマー)

【0339】

ステップ1: ((8R) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル) メタンスルホン酸メチル

メタンスルホンクロリド (0.021ml、0.274mmol) を、(8R) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) - ジオン (実施例6、ステップ3) (100mg、0.217mmol)、トリエチルアミン (0.039ml、0.283mmol) およびDMAP (2.66mg、0.022mmol) のDCM (2mL) 溶液に滴下で添加した。混合物を0℃にて30分間攪拌し、次いで、DCM (20mL) で希釈し、水 (20mL) でクエンチした。相を分離し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させ、表題化合物を得た。

LC-MS、Rt 1.31min [M+H]⁺ 538.5 (方法2min 低pH V03)

【0340】

ステップ2: (8R) - 8 - ((1H-イミダゾール-1-イル)メチル) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 1, 3-ジメチル-7,

8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

アセトニトリル (6 mL) 中の ((8R) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 7, 8, 10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イル) メタンスルホン酸メチル (117 mg, 0.217 mmol)、炭酸セシウム (142 mg, 0.435 mmol) およびイミダゾール (22.51 mg, 0.331 mmol) の混合物を、80℃にて16時間、次いで、85℃にて3.5時間加熱した。イミダゾール (22.51 mg, 0.331 mmol) および炭酸セシウム (142 mg, 0.435 mmol) の追加分を加え、混合物をさらに2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (30 mL) で希釈し、DCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、疎水性フリットに通過させ、真空中で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーで0~100%のEtOAc/ヘキサン、次いで0~10%のMeOH/DCMで溶出させることによる精製によって、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

LC-MS、Rt 0.85 min [M+H]⁺ 510.5 および Rt 0.89 min [M+H]⁺ 510.4 (方法2 min 低pH v03)

【0341】

ステップ3: ((8R, 10R) - 8 - ((1H-イミダゾール-1-イル) メチル) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

下記の条件下でのSFCによる((8R) - 8 - ((1H-イミダゾール-1-イル) メチル) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオンのジアステレオマー混合物の分離によって、表題化合物を得た。

カラム: Chiralpak AD-H、250×10 mm、35℃で5 μm

移動相: 30%のメタノール+0.1% v/v DEA/70%のCO₂

流速: 10 mL/min

検出: 220 nmのUV

ジアステレオマー ((8R, 10R) - 8 - ((1H-イミダゾール-1-イル) メチル) - 10 - (5-クロロフラン-2-イル) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 1, 3-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

Rt = 5.98 min

LC-MS、Rt 0.84 min [M+H]⁺ 510.5、方法2 min 低pH v03

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (m, 2H), 7.19 (dd, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.12 (m, 3H), 3.88 (dd, 1H), 3.59 (dd, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H)

キラル純度 > 99% d.e.

第2のジアステレオマーは、Rt = 3.74 minにて溶出した。

【0342】

実施例16:

((8R, 10R) - (5-クロロフラン-2-イル) - 1, 3-ジメチル-5 - (4-メチルチアゾール-2-イル) - 8 - ((2-オキソピロリジン-1-イル) メチル) - 7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオンまたは

((8R, 10S) - (5-クロロフラン-2-イル) - 1, 3-ジメチル-5 - (4-メチルチアゾール-2-イル) - 8 - ((2-オキソピロリジン-1-イル) メチル) - 7

10

20

30

40

50

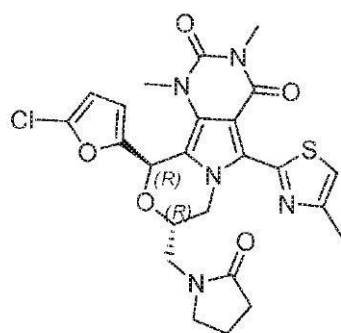
， 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオンまたは

(8S, 10R) - (5-クロロフラン-2-イル) -1, 3-ジメチル-5- (4-メチルチアゾール-2-イル) -8- ((2-オキソピロリジン-1-イル) メチル) -7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオンまたは

(8S, 10S) - (5-クロロフラン-2-イル) -1, 3-ジメチル-5- (4-メチルチアゾール-2-イル) -8- ((2-オキソピロリジン-1-イル) メチル) -7, 8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4', 5' : 3, 4] ピロロ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-2, 4 (3H, 10H) -ジオン

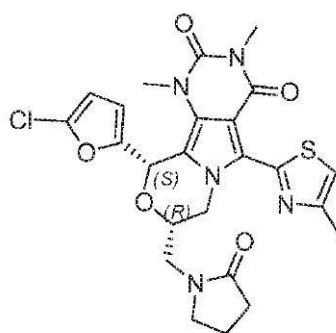
【0343】

【化45】

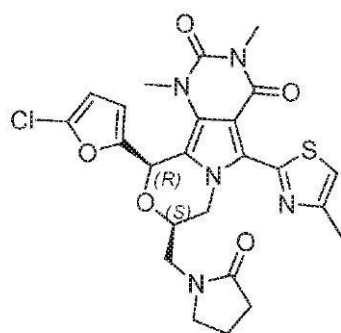


(R,R)-ジアステレオマー

又は

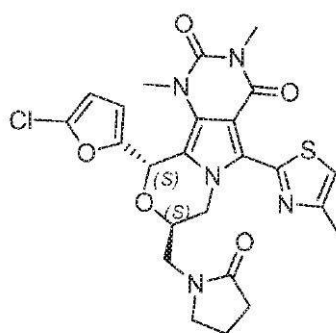


(R,S)-ジアステレオマー



(R,S)-ジアステレオマー

又は



(S,S)-ジアステレオマー

【0344】

ステップ1: 2- (3-ブロモ-2-ヒドロキシプロピル) イソインドリン-1, 3-ジオン

48% HBr (12.25 ml, 108 mmol) を、2, 3-エポキシプロピルフルイミド (2 g, 9.84 mmol) のクロホルム (25 ml) 溶液に 0℃ にて滴下で添加した。混合物を 16 時間攪拌し、次いで、ブライン (50 ml) で洗浄した。水相を DCM (2 × 40 ml) で抽出し、合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、真空下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーで 0~60% の EtOAc / ヘキサンで溶出させることによる精製によって、表題化合物を得た。

LC-MS: Rt 0.95 min [M+H]⁺ 284.1 (方法 2 min 低 pH v03)

【0345】

ステップ2: 2- (3-ブロモ-2- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) イソインドリン-1, 3-ジオン

2- (3-ブロモ-2-ヒドロキシプロピル) イソインドリン-1, 3-ジオン (100 mg, 0.352 mmol) の DMF (0.5 mL) 溶液を、DMF (1 mL) 中の D

10

20

30

40

50

MAP (43.0 mg、0.352 mmol)、イミダゾール (47.9 mg、0.704 mmol) および tert-ブチルジメチルシリルクロリド (74.3 mg、0.493 mmol) の混合物に滴下で添加した。混合物を、室温にて18時間攪拌した。混合物を EtOAc (20 ml) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (水溶液) (20 ml) およびブライン (3×10 ml) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーで0~100%のEtOAc/ヘキサンで溶出させることによる精製によって、表題化合物を得た。

LC-MS、Rt 1.72 min [M+H]⁺ 398.3 (方法2 min 低pH v03)
【0346】

ステップ3: 6-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

炭酸セシウム (115 mg、0.351 mmol) を、1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン (中間体Gc) (53.4 mg、0.176 mmol) および 2-(3-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (70 mg、0.176 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (1273 μl) 溶液に加えた。混合物を50℃にて18時間加熱し、次いで、室温に冷却し、水 (30 ml) で希釈した。混合物を酢酸エチル (3×30 ml) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (90 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーで0~100%のEtOAc/ヘキサンで溶出させることによる精製によって、表題化合物を得た。

LC-MS、Rt 1.68 min [M+H]⁺ 594.6 (方法2 min 低pH v03)
【0347】

ステップ4: 10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

トリフルオロ酢酸 (0.032 ml、0.421 mmol) を 6-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)プロピル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン (50 mg、0.084 mmol) のトルエン (1 ml) 溶液に加え、混合物を30分間攪拌した。ビスマストリフレート (27.6 mg、0.042 mmol) および 5-クロロフラン-2-カルバルデヒド (16.49 mg、0.126 mmol) を加え、混合物を室温にて16時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (30 ml) で希釈し、水 (30 ml)、飽和 NaHCO₃ (水溶液) (50 ml) およびブライン (50 ml) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーで0~100%のEtOAc/ヘキサンで溶出させることによる精製によって、表題化合物を得た。

LC-MS、Rt 1.42 min [M+H]⁺ 592.5 (方法2 min 低pH v03)
【0348】

ステップ5: 8-(アミノメチル)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H,10H)-ジオン

エタノールアミン (108 μl、1.790 mmol) を、10-(5-クロロフラン-2-イル)-8-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4(3H

10

20

30

40

50

， 10H) - ジオン (106 mg、0.179 mmol) のトルエン (3087 μ l) 溶液に加えた。混合物を70℃にて6.5時間、次いで、室温にて16時間攪拌した。混合物を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機相を1MのNaOH (水溶液) (20 ml) で洗浄し、疎水性フリットに通過させ、真空下で蒸発させ、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

LC-MS、Rt 0.74 min [M+H]⁺ 462.4 および Rt 0.78 min [M+H]⁺ 462.4 (方法2 min 低pH v03)

【0349】

ステップ6：4-ブロモ-N-((10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4',5':3,4] ピロロ [2,1-c] [1,4] オキサジン-8-イル)メチル)ブタンアミド

4-ブロモブチリクロリド (29.4 mg、0.158 mmol) を、8-(アミノメチル)-10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4',5':3,4] ピロロ [2,1-c] [1,4] オキサジン-2,4 (3H,10H) - ジオン (61 mg、0.132 mmol) およびトリエチルアミン (0.022 mL、0.158 mmol) のDCM (4 mL) 溶液に加えた。混合物を室温にて3.5時間攪拌し、次いで、DCM (30 ml) で希釈し、飽和NaHCO₃ (水溶液) (30 ml) で洗浄した。有機相を疎水性フリットに通過させ、真空下で蒸発させ、表題化合物を粗材料として得て、これを直接使用した。

【0350】

ステップ7：10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-8-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4',5':3,4] ピロロ [2,1-c] [1,4] オキサジン-2,4 (3H,10H) - ジオン

水素化ナトリウム (鉱油中60重量%、26.8 mg、0.671 mmol) を、4-ブロモ-N-((10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリミド [4',5':3,4] ピロロ [2,1-c] [1,4] オキサジン-8-イル)メチル)ブタンアミド (82 mg、0.134 mmol) のTHF (6711 μ l) 溶液に加えた。混合物を1時間加熱還流させ、次いで、室温に冷却し、水 (30 ml) でクエンチした。混合物を酢酸エチル (2×30 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、疎水性フリットに通過させ、真空下で蒸発させ、表題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。

LC-MS、Rt 1.20 min [M+H]⁺ 530.4 (方法2 min 低pH v03)

【0351】

ステップ8：10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-8-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4',5':3,4] ピロロ [2,1-c] [1,4] オキサジン-2,4 (3H,10H) - ジオン

下記の条件下でのSFCによるラセミの10-(5-クロロフラン-2-イル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-8-((2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド [4',5':3,4] ピロロ [2,1-c] [1,4] オキサジン-2,4 (3H,10H) - ジオンの精製によって、表題化合物を粗材料として得た。

カラム：Chiralcel OD-H、250×10 mm、35℃で5 μ m

移動相：40%のイソプロパノール+0.1% v/v DEA/60%のCO₂

流速：10 ml/min

カラム温度：35 deg C

検出：220 nmのUV

【0352】

実施例16：（5-クロロフラン-2-イル）-1,3-ジメチル-5-（4-メチルチアゾール-2-イル）-8-（（2-オキソピロリジン-1-イル）メチル）-7,8-ジヒドロ-1H-ピリミド[4',5':3,4]ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-2,4（3H,10H）-ジオンのジアステレオマー1

SFC、Rt=5.18 min

下記の条件下での質量に基づいたHPLCによるこのジアステレオマーの最終精製によって、表題化合物を得た。

カラム：XSelect CSH Prep C18カラム、30×100 mm、5 μm 10

移動相：A=水中の0.1%FA、B=MeCN中の0.1%FA

濃度勾配：0.0~0.5 min：30%B、30 mL/min

0.5~1.0 min：30%B、30~50 mL/min

1.0~7.2 min：30~70%B、

7.2~7.3 min：70~98%B、

7.3~9.4 min：98%B

9.4~9.5 min：30%B、50 mL/min

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.10 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.87 (dd, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.65 (dd, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.07 (m, 2H) 20

LC-MS、Rt 1.20 min [M+H]⁺ 530.5 (方法2 min 低pH v03)

【0353】

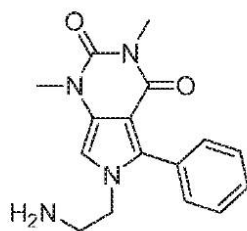
中間体の調製

中間体A：

6-（2-アミノエチル）-1,3-ジメチル-5-フェニル-1,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン

【0354】

【化46】

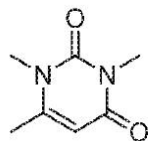


30

ステップ1：1,3,6-トリメチルピリミジン-2,4（1H,3H）-ジオン

【0355】

【化47】



40

N₂下で攪拌したN,N'-ジメチル尿素（市販）（72.1 g、819 mmol）およびDMA P（市販）（100 g、819 mmol）のピリジン（300 mL）懸濁液に、攪拌しながら無水酢酸（255 mL、2701 mmol）を滴下で添加した。完全に添加すると、反応混合物をRTにて3時間攪拌した。この時間の後で、揮発性物質を減圧下で除去し、粘性のオレンジ色のピリジン溶液を得て、これに生成物を添加した。混合物を 50

0～4℃にて7日間貯蔵した。このようにして得られた結晶性固体を減圧下で濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させ、表題化合物を無色の結晶として得た。シリカ上のクロマトグラフィーでイソヘキサン中の30～50%のEtOAcで溶出させることによって母液をさらに精製した。このようにして得られた固体をジエチルエーテル(500mL)で希釈し、0～4℃にて一晩貯蔵した。このようにして得られた結晶を濾別し、イソヘキサンで洗浄し、次いで、乾燥させ、表題化合物を無色の結晶として得て、合わせた。表題生成物を、白色の結晶として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.58 (1H, s), 3.38 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.22 (3H, s);

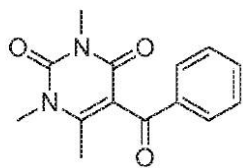
LC-MS, $R_t = 0.55 \text{ min}$ [$M+H$] + 155.4 (方法: 2 min LC_v 003)。 10

【0356】

ステップ2: 5-ベンゾイル-1, 3, 6-トリメチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

【0357】

【化48】



20

1, 3, 6-トリメチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(ステップ1)(5g, 32.4mmol)およびクロロベンゼン(50mL)を3つ口フラスコに充填し、槽を窒素で排気した。塩化ベンゾイル(市販)(11.2mL, 97mmol)、それに続いて塩化亜鉛(II)(5g, 36.7mmol)を1回分に加え、反応物を110℃に16h加熱した。反応物をRTに冷却し、次いで、水(100mL)およびEtOAc(100mL)中に注いだ。層を分離し、水性層をEtOAc(2×150mL)で抽出した。合わせた有機物を水(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濾過し、蒸発させ、オレンジ色の固体が残った。固体をヘキサン、それに続いて熱いジエチルエーテルで洗浄し、生成物をオフホワイトの固体として得た。シリカ上のクロマトグラフィーで10%～100%のEtOAc/ヘキサンで溶出させることによって母液をさらに精製した。表題生成物を、淡いオレンジ色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (2H, dd), 7.60 (1H, t), 7.48 (2H, t), 3.52 (3H, s), 3.38 (3H, s), 2.26 (3H, s);

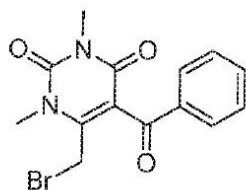
LCMS, $R_t = 0.80 \text{ min}$ [$M+H$] + 259 (方法 2 min LC_v 003)。 30

【0358】

ステップ3: 5-ベンゾイル-6-(ブロモメチル)-1, 3-ジメチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン 40

【0359】

【化49】



臭素(0.497mL, 9.68mmol)を、5-ベンゾイル-1, 3, 6-トリメチルピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(ステップ2)(2.5g, 9.68m 50

mol) のクロロホルム (50 mL) 溶液に窒素下で攪拌しながら加えた。混合物を 55 °C に 2 h 加熱した。臭素の追加分 (0.25 mL、0.5 当量) を加え、55 °C にてさらに 30 分間加熱を続けた。混合物を RT に冷却し、CHCl₃ (50 mL) で希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (150 mL) 中に注いだ。層を分離し、水相を CHCl₃ (50 mL) で抽出した。合わせた有機物を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させ、淡黄色の固体を得た。この固体を熱い EtOAc (50 mL) に溶解し、結晶化が観察されるまでゆっくりと蒸発させた。このようにして得られた白色の固体を減圧濾過によって集め、冷たい EtOAc (10 mL) で洗浄し、空气中で乾燥させた。化合物を、真空下で 50 °C にて 2 h さらに乾燥させた。表題生成物を、白色の微小針状物質として単離した。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (2H, d), 7.67 (1H, t), 7.52 (2H, t), 4.40 (2H, s), 3.50 (3H, s), 3.17 (3H, s);

LC-MS、Rt = 2.75 min [M+H]⁺ 337 / 339 (方法 10 min LC_v003)。

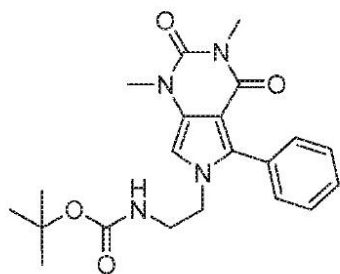
【0360】

ステップ 4: [2-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-5-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0361】

【化50】

20



EtOH (12 mL) 中の 5-ベンゾイル-6-(ブロモメチル)-1,3-ジメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (ステップ 3) (1 g、2.97 mmol) を、TEA (0.41 mL、2.97 mmol) および tert-ブチル 2-アミノエチルカルバメート (市販) (0.465 mL、2.97 mmol) で処理した。マイクロ波照射を使用して混合物を 100 °C に 1 h 加熱した。この時間の後で、白色の沈殿物が形成された。減圧濾過によって固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄した。表題化合物を白色の針状物質として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.42 (5H, m), 6.43 (1H, bs), 4.50 (1H, bs), 4.05 (2H, t), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.34 (2H, m), 1.42 (9H, s);

LCMS、Rt = 1.06 min [M+H]⁺ 399 (方法 2 min LC_v003)。

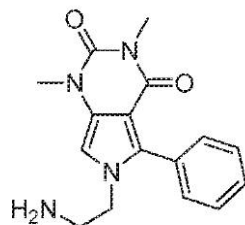
【0362】

40

ステップ 5: 6-(2-アミノエチル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-1,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン

【0363】

【化 5 1】



〔2-（1，3-ジメチル-2，4-ジオキソ-5-フェニル-1，2，3，4-テトラヒドロピロロ〔3，4-d〕ピリミジン-6-イル）-エチル〕-カルバミン酸 tert-ブチルエステル（ステップ4）（1.11g、2.79mmol）をDCM（10mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（2.1mL、25.1mmol）で処理した。反応物を、RTにて4h攪拌した。反応物を、攪拌した2MのNaOH中に加えることによりクエンチし、pH紙に対してアルカリ性となるまでさらなるNaOHを加えた。層を分離し、水相をDCM（3×75mL）で抽出した。合わせた有機相を水（100mL）、ブライン（75mL）で洗浄し、疎水性フリットに通過させた。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.45 (5H, m), 6.48 (1H, s), 3.98 (2H, t), 3.44 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.97 (2H, t), 1.27 (1H, br s);

LC-MS、Rt = 0.72 min $[\text{M}+\text{H}]^+ 299$ （方法2 min LC_v003）

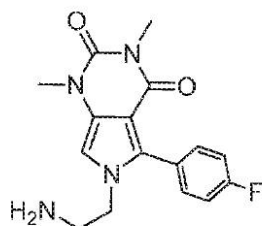
【0364】

中間体Aa

6-（2-アミノ-エチル）-5-（4-フルオロ-フェニル）-1，3-ジメチル-1，6-ジヒドロピロロ〔3，4-d〕ピリミジン-2，4-ジオン

【0365】

【化 5 2】



この化合物は、塩化ベンゾイル（ステップ2）を4-フルオロベンゾイルクロリドで置き換えることによって、中間体Aと同様にして調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (2H, dd), 7.29 (2H, t), 6.96 (1H, s), 3.82 (2H, t), 3.21 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.79 (2H, t), 1.57 (2H, br s);

LC-MS、Rt = 0.74 min $[\text{M}+\text{H}]^+ 317$ （方法2 min LC_v003）

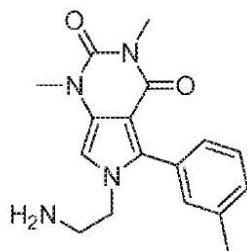
【0366】

中間体Ab

6-（2-アミノエチル）-1，3-ジメチル-5-（m-トリル）-1H-ピロロ〔3，4-d〕ピリミジン-2，4（3H，6H）-ジオン

【0367】

【化 5 3】



この化合物は、塩化ベンゾイル（ステップ 2）を 3-メチルベンゾイルクロリド（市販）で置き換えることによって、中間体 A と同様にして調製した。

LC-MS: Rt 0.58 min; MS m/z 313 [M+H]⁺; 方法 2 min 低 pH

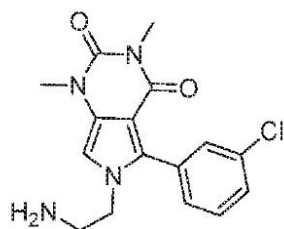
【0368】

中間体 B

6-(2-アミノエチル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-1,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン

【0369】

【化 5 4】

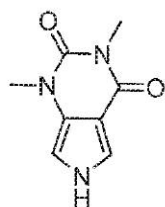


【0370】

ステップ 1、1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

【0371】

【化 5 5】



1,3-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン（市販）（40 g、285 mmol）および 1-(イソシアノメチルスルホニル)-4-メチルベンゼン（市販）（84 g、428 mmol）を窒素下で 30℃ にて 2-MeTHF（1000 mL）に溶解し、5 分間保持した。次いで、槽を 0℃（内部）に冷却した。内部温度が 5℃ 未満のままであるように、KOtBu（市販）（64.1 g、571 mmol）の 2-MeTHF（500 mL）溶液を、滴下漏斗によって 0.5 h に亘り溶液に加えた。KOtBu 溶液の添加によって、オレンジ色の沈殿物が形成された。2-MeTHF の追加分（455 mL）を、滴下漏斗によって 5 分に亘り充填した。40 分後、濃いオレンジ色の懸濁液を、滴下漏斗によって 15 分に亘り充填した飽和 NH₄Cl 溶液（2×400 mL）によってクエンチした。次いで、懸濁液を EtOAc（1 L）で希釈し、層を分離し、水性層を E

t O A c (3 × 1 L) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (M g S O₄)、減圧下で濾過した。溶媒を減圧下で除去し、茶色の半固体を得た。固体を M e O H (300 mL) に懸濁し、超音波処理し、室温にて15分間攪拌し、減圧濾過によって濾過し、M e O H (100 mL) で洗浄した。固体を真空下で50℃にて24h乾燥させた。表題化合物を、薄茶色のアモルファス固体 (26.34 g、52%) として得た。

L C - M S : R t 0.59 min ; イオン化されていない ; 方法2 min 低pH v 0.1 ; > 95 面積% の純度を示す。

材料の第2のクロップは、M e O H の蒸発によって得ることができ、赤色の油を得た。M e O H (50 mL) による粉碎、減圧下での濾過、M e O H (20 mL) による洗浄、および真空下での50℃にて16hの乾燥によって、表題化合物を薄茶色のアモルファス固

10

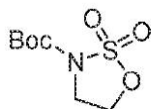
体 (1.03 g、2%) として得た
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (1H, s), 7.43 (1H, dd), 6.74 (1H, t), 3.29 (3H, s), 3.19 (3H, s).

【0372】

ステップ2、t e r t - ブチル 1, 2, 3 - オキサチアゾリジン - 3 - カルボキシレート 2, 2 - ジオキシド

【0373】

【化56】



20

【0374】

ステップA

t e r t - ブチル - 2 - ヒドロキシエチルカルバメート (市販) (6.19 mL、40 mmol) を、窒素下で無水 M e C N (18 mL) に溶解した。内部温度が -15℃ 超に上昇しないように、溶液を S O C l₂ (市販) (3.65 mL、50.0 mmol) の無水 M e C N (200 mL) 溶液に -20℃ (内部) にて滴下で添加した。無水 M e C N (2 mL) を使用して、滴下漏斗をすすぎ、これを反応物に加えた。10分後、無水ピリジン (12.94 mL、160 mmol) を、滴下漏斗によって10分に亘り滴下に充填し、温度を -15℃ 未満に保った。次いで、反応物を -20℃ にて1h、それに続いて0℃ にてさらに1h攪拌した。この時間の後で、水 (50 mL) および E t O A c (50 mL) を加えることによって反応物をクエンチした。層を分離し、有機層を1MのH C l (100 mL) で洗浄した。次いで、水層を E t O A c (100 mL) で抽出した。合わせた有機物を飽和 N a H C O₃ (100 mL)、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (N a₂ S O₄)、減圧下で濾過した。溶媒を減圧下で除去し、濃いオレンジ油を得た。

30

【0375】

ステップB

ステップAからの油を M e C N (160 mL) に溶解し、0℃ (内部) に冷却した。塩化ルテニウム (I I I) 水和物 (市販) (0.045 g、0.200 mmol)、それに続いて N a I O₄ (市販) (12.83 g、60.0 mmol) および水 (160 mL) を充填した。反応物を勢いよく0℃にて1h攪拌し、次いで、水 (80 mL) を加えることによってクエンチした。ジエチルエーテル (100 mL) を充填し、層を分離した。水相をエーテル (3 × 100 mL) で抽出し、黒色/緑色が除去されるまで合わせた有機物を水 (60 mL) で洗浄した。有機物を乾燥させ (N a₂ S O₄)、減圧下で濾過した。溶媒を減圧下で除去し、白色の固体を得た。固体を沸騰している M T B E (110 mL) に懸濁し、懸濁液を熱い (> 80℃) 間に濾過した。無色の溶液を室温に一晩ゆっくりと冷却させ、白色の針状物質を得た。減圧濾過によって針状物質を集め、次いで、真空下で50℃にて2h乾燥させた。表題化合物を、白色の針状物質として単離した。

40

50

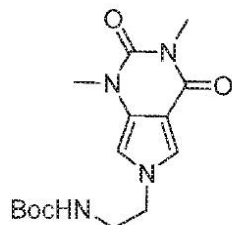
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.62 (2H, t); 4.06 (2H, t); 1.57 (9H, s).

【0376】

ステップ3、[2-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0377】

【化57】



10

1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン(ステップ1)(4.43g、24.72mmol)および水素化ナトリウム(市販)(鉱油中60%分散物)(1.286g、32.1mmol)を、15分間窒素で脱気した。次いで、試薬を無水THF(44.5mL)に懸濁し、室温にて15分間撹拌し、次いで、0℃(外部)に冷却した。10分後、tert-ブチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-3-カルボキシレート2,2-ジオキソド(ステップ2)(6.07g、27.2mmol)の無水THF(44.5mL)溶液を、2回に分けて(2×24mL)充填した。添加が完了した後、氷浴を取り除き、反応物を室温にて50分間撹拌した。次いで、飽和 NH_4Cl 溶液(30mL)を加えることによって反応物をクエンチした。反応混合物を水(30mL)、EtOAc(60mL)で希釈し、層を分離した。水層をEtOAc(2×50mL)で抽出し、NaCl(塩)で飽和させ、MeCN(4×50mL)で抽出した。水層を(約20mLに)蒸発させ、MeCN(3×50mL)でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濾過し、溶媒を蒸発させた。このようにして得られた固体をシリカ上に吸着させ、ISCO SiO₂ 125gカラムで60~95%のEtOAc/ヘキサンで溶出させることによって精製した。生成物含有画分を合わせ、蒸発させ、白色の結晶性固体を得た。固体を、真空下で50℃にて3h乾燥させた。表題化合物を、白色の結晶性固体として得た。

20

30

LC-MS: Rt 0.81min; MS m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$; (方法2min低pH)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 (1H, d), 6.95 (1H, t), 6.76 (1H, d), 4.03 (2H, t), 3.29 (2H, q), 3.27 (3H, s), 3.20 (3H, s), 1.35 (9H, s).

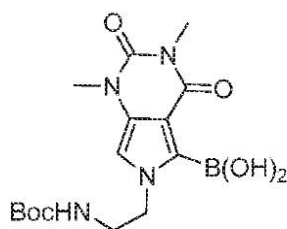
【0378】

ステップ4、(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ボロン酸

40

【0379】

【化58】



【0380】

50

2- (1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) -エチル] -カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (ステップ3) (1.8 g、5.58 mmol) を、無水 THF (49 mL) に室温にて溶解した。次いで、フラスコを排気し、窒素 (×3) で再び満たし、-78℃ (外部) に冷却した。10分後、LDA (THF中の0.731 M、22.92 mL、16.75 mmol、標準的な手順によって BuLi および ジイソプロピルアミンから新たに調製) を、3分に亘り充填した。-78℃にて15分後、トリイソプロピルボレート (3.87 mL、16.75 mmol) を2分に亘り滴下で充填し、反応物を-78℃にて2時間保持した。次いで、反応物をシリンジによって窒素下で飽和 NH₄Cl 溶液 (10 mL) でクエンチし、水 (60 mL) および EtOAc (40 mL) で希釈した。層を分離し、水性層を EtOAc (4×50 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濾過し、淡黄色の溶液を得た。溶媒容量を減圧下で半分だけ低減させ、白色の固体の懸濁液を得た。減圧濾過によって固体を回収し、空气中で乾燥させ、それに続いて50℃に真空下で3 h 加熱した。これによって、表題化合物を白色の結晶性固体として得た。

LC-MS: Rt 0.86 min; MS m/z 367 [M+H]⁺; (方法2 min 低 pH)。

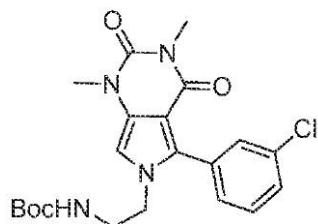
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (2H, s), 6.96 (1H, s), 6.82 (1H, t), 4.41 (2H, t), 3.32 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.28 (3H, s), 1.32 (9H, s).

【0381】

ステップ5、{2- [5- (3-クロロフェニル) -1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] -エチル} -カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

【0382】

【化59】



(6- (2- ((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) -1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-イル) ボロン酸 (ステップ4) (631 mg、1.724 mmol)、Pd-118 (市販、CAS 95408-45-0) (51.1 mg、0.078 mmol、5 mol%) および炭酸カリウム (433 mg、3.13 mmol) を、*n*-ブチルアセテート (11.2 mL) に懸濁した。槽を排気し、N₂ (×4) で再び満たした。N₂ の流れの下で、1-ブロモ-3-クロロベンゼン (市販) (0.184 mL、1.567 mmol) および水 (0.056 mL、3.13 mmol) を充填した。槽を、マイクロ波照射下で80℃に2時間加熱した。さらなる量の水 (100 μL) および1-ブロモ-3-クロロベンゼン (0.184 mL、1.567 mmol) を充填し、混合物をマイクロ波照射下で80℃にさらに2時間加熱した。反応混合物を水 (40 mL) および EtOAc (20 mL) で希釈し、層を分離した。水性層を EtOAc (4×20 mL) で抽出し、合わせた有機物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濾過した。シリカゲルを溶液に加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。ISCO SiO₂ 80 g Redi Sep (登録商標) Rf カラムで50~70%の EtOAc/ヘキサンで溶出させることによって残渣を精製した。生成物含有画分を合わせ、蒸発させ、淡い黄褐色の固体を得て、これを真空下で50℃にて3時間乾燥させた。これによって、表

題生成物を淡い黄褐色の固体として得た。

LC-MS: Rt 1.04 min; MS m/z 433/435 [M+H]⁺; (方法2 min 低pH)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.40 (3H, m), 7.37-7.32 (1H, m), 6.45 (1H, s), 4.50 (1H, br s), 4.05 (2H, t), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.35 (2H, q), 1.43 (9H, s)。

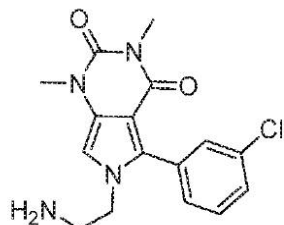
【0383】

ステップ6: 6-(2-アミノエチル)-5-(3-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-1,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン

【0384】

10

【化60】



{2-[5-(3-クロロフェニル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(ステップ5)(429mg、0.991mmol)を、DCM(10ml)に溶解した。TFA(1.374ml、17.84mmol)を2回分で充填し、反応物を窒素下で攪拌した。2時間後、飽和K₃CO₃溶液(20mL)で混合物のpHをpH11に調節した。層を分離し、水性層をDCM(4×20mL)で抽出した。合わせた有機物を疎水性フリットに通過させ、減圧下で蒸発させ、黄褐色の固体を得て、これを真空下で50℃にて5h乾燥させ、表題化合物を黄褐色の固体として得た。

20

LC-MS: Rt 0.58 min; MS m/z 333/335 [M+H]⁺; (方法2 min 低pH)。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.5-7.31 (4H, m), 6.50 (1H, s), 3.97 (2H, t), 3.43 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.99 (2H, t), 1.29 (2H, br s)。

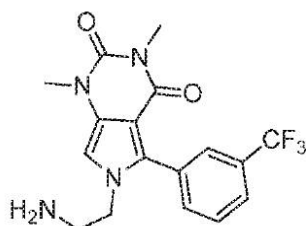
【0385】

中間体Ba

6-(2-アミノエチル)-1,3-ジメチル-5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

【0386】

【化61】



40

表題化合物は、1-ブロモ-3-クロロベンゼンを1-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンで置き換えることによって、中間体Bと同様にして調製した。

LC-MS: Rt 0.62 min; MS m/z 367.5 [M+H]⁺; 方法2 min 低pH

50

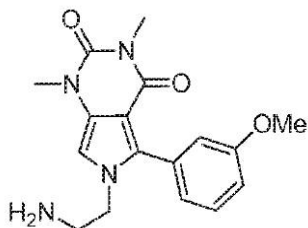
【0387】

中間体 B b

6-(2-アミノエチル)-5-(3-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

【0388】

【化62】



10

表題化合物は、1-ブロモ-3-クロロベンゼンを3-ブロモアニソールで置き換えることによって、中間体Bと同様にして調製した。

LC-MS: Rt 0.63 min; MS m/z [M+H]⁺; 方法2 min 低pH

【0389】

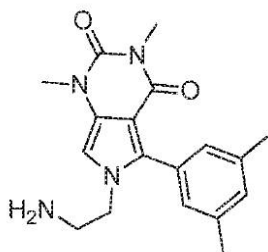
中間体 B c

6-(2-アミノエチル)-5-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

20

【0390】

【化63】



30

表題化合物は、1-ブロモ-3-クロロベンゼンを1-ブロモ-3,5-ジメチルベンゼンで置き換えることによって、中間体Bと同様にして調製した。

LC-MS: Rt 0.69 min; MS m/z 327.5 [M+H]⁺; 方法2 min 低pH

【0391】

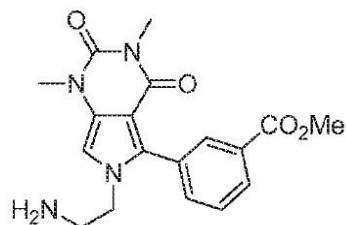
中間体 B d

メチル3-(6-(2-アミノエチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾエート

40

【0392】

【化64】



50

表題化合物は、1-ブロモ-3-クロロベンゼンをメチル3-ブロモベンゾエートで置き換えることによって、中間体Bと同様にして調製した。

LC-MS: Rt 0.98 min; MS m/z 457 [M+H]⁺; 方法2 min 低pH

【0393】

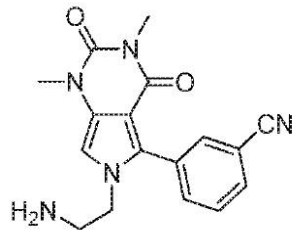
中間体Be

3-(6-(2-アミノエチル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル

【0394】

【化65】

10



表題化合物は、1-ブロモ-3-クロロベンゼンを3-ブロモベンゾニトリルで置き換えることによって、中間体Bと同様にして調製した。

LC-MS, Rt 0.52 min, [M+H]⁺ 324.4 (方法2 min 低pH)

【0395】

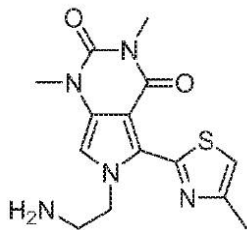
中間体Bf

6-(2-アミノエチル)-1,3-ジメチル-5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

【0396】

【化66】

30



表題化合物は、1-ブロモ-3-クロロベンゼンを2-ヨード-4-メチルチアゾール(中間体F)で置き換えることによって、中間体Bと同様にして調製した。

LC-MS, Rt 0.64 min, [M+H]⁺ 320.4 (方法2 min 高pH v01)

【0397】

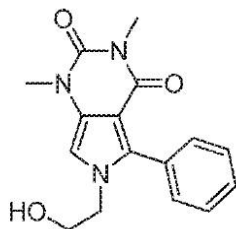
中間体C

6-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

【0398】

40

【化 6 7】



EtOH (4 mL) 中の 5-ベンゾイル-6-(ブロモメチル)-1,3-ジメチルピ
リミジン-2,4 (1H, 3H)-ジオン (中間体 A、ステップ 3) (400 mg、1.
19 mmol) を、TEA (0.16 mL、1.19 mmol) およびエタノールアミン
(72.5 mg、1.19 mmol) で処理した。混合物を、マイクロ波照射下で 100
°C に 1 h 加熱した。エタノールアミンの追加分 (96 µL) を加え、さらに 20 分間加熱
を続けた。反応物を、DCM (75 mL) および水 (75 mL) 中に注いだ。層を分離し
、水相を DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 × 50 mL) で洗
浄し、次いで、疎水性フリットに通過させた。溶媒を減圧下で除去し、淡黄色の固体を得
た。固体を熱い EtOH 中で粉碎し、冷却させた。表題生成物を、減圧濾過によって白色
の粉末として集めた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.45 (5H, m), 6.54 (1H, s), 4.07 (2H, t), 3.87 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 1.69 (1H, br s), 1.56 (1H, br s);
LC-MS, Rt = 0.83 min [M+H]⁺ + 300 (方法 2 min LC_v003)

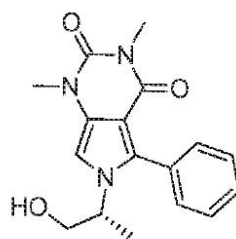
【0399】

中間体 D

6-((R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,3-ジメチル-5-フェニ
ル-1,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン

【0400】

【化 6 8】



5-ベンゾイル-6-(ブロモメチル)-1,3-ジメチル-1H-ピリミジン-2,
4-ジオン (中間体 A、ステップ 3) (200 mg、0.59 mmol)、トリエチルア
ミン (82 µL、0.59 mmol) および (R)-2-アミノプロパン-1-オール (45 mg、0.59 mmol) (市販) を、EtOH (2 mL) 中で合わせた。混合物を
マイクロ波照射下で 100 °C にて 1 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させた。固体残渣
を DCM および水に溶解し、抽出した (×3)。合わせた有機相を水で洗浄し、疎水性フ
リットを通過させ、減圧下で蒸発させ、表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.44 (5H, m); 6.54 (1H, s); 4.06-4.00 (1H, m);
3.96-3.82 (2H, m); 3.41 (3H, s); 3.35 (3H, s); 1.11 (3H, d).

LCMS, Rt = 0.82 min [M+H]⁺ + 314 (方法 2 min 低 pH)。

【0401】

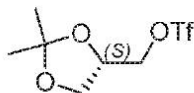
中間体 E a:

(S)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)トリフルオロメ

タンスルホネート

【0402】

【化69】



トリフルオロメタンスルホン酸無水物（1.398 ml、8.32 mmol）を、市販のR-ソルケタール（1 g、7.57 mmol）および2,6-ルチジン（1.139 ml、9.84 mmol）のDCM（25.2 mL）溶液に0℃にて滴下で添加した。混合物を室温に温め、1時間攪拌した。次いで、混合物を真空下で蒸発させ、残渣を水（10 mL）とDCM（20 mL）に分配した。相を分離し、水相をDCM（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、表題化合物を粗材料として得て、これをそれ以上精製することなく使用した。

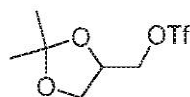
【0403】

中間体Eb：

（2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル）メチルトリフルオロメタンスルホネート

【0404】

【化70】



表題化合物は、中間体Eaと類似の方法によって市販のラセミソルケタールから調製した。

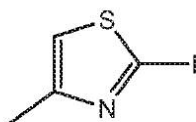
【0405】

中間体F：

2-ヨード-4-メチルチアゾール

【0406】

【化71】



メチルリチウム溶液（Et₂O中1.6 M、189 ml、303 mmol）を、ジエチルエーテル（505 ml）中の4-メチルチアゾール（22.94 ml、252 mmol）に-78℃にて滴下で添加した。混合物を-78℃にて30分間攪拌し、次いで、ヨウ素（83 g、328 mmol）を加え、懸濁液を0℃にゆっくりと温め、45分間攪拌した。水（150 ml）を加えることによって反応物をクエンチし、ジエチルエーテル（100 ml）で希釈し、層を分離した。水相をジエチルエーテル（2×200 ml）で抽出し、合わせた有機相を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（150 ml）、2 MのNa₂CO₃（水溶液）（100 ml）、水（100 ml）およびブライン（100 ml）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーで0～5%のTBME／イソヘキサンで溶出させることによる精製によって、表題化合物を得た。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 6.87（1H, s）, 2.48（3H, s）

LC-MS、R_t 1.00 min、[M+H]⁺ 2.26（方法2 min 低pH v03）

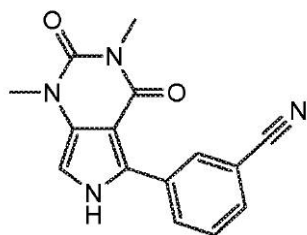
【0407】

中間体Ga:

3-(1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イル)ベンズニトリル

【0408】

【化72】



10

【0409】

ステップ1: 1,3-ジメチル-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

水素化ナトリウム(鉱油中60%、335mg、8.4mmol)を、氷で冷却した1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン(中間体B、ステップ1)(1.00g、5.6mmol)、SEM-Cl(1.485mL、8.4mmol)およびベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(76mg、0.34mmol)のTHF(15mL)部分懸濁液に加えた。混合物をゆっくりと室温に達させ、18時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(80mL、滴下で添加)で注意してクエンチし、次いで、酢酸エチル(3×40mL)で抽出した。合わせた有機層を水(1×40mL)、ブライン(1×40mL)で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。残渣をイソヘキサンで粉砕し、真空下で50℃にて乾燥させ、表題化合物を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (1H, s), 6.47 (1H, s), 5.26 (2H, s), 3.48 (2H, t), 3.41 (3H, s), 3.40 (3H, s), 0.93 (2H, t), 0.00 (9H, s).

LC-MS, Rt 1.15 min; MS m/z 310.4 [M+H]⁺; (方法2 min 低pH v01)

30

【0410】

ステップ2: 1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-イルボロン酸

ブチルリチウム(1.26M、28.4mL、35.8mmol)を、ジイソプロピルアミン(3.63g、35.8mmol)のTHF(20mL)溶液に-78℃にて滴下で添加し、内部温度を-40℃未満に保った。添加が完了すると、フラスコの内容物を-5℃に温め、次いで、-78℃に再冷却した。このようにして得られた混合物を、約30分の期間に亘り1,3-ジメチル-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン(ステップ1)(6.93g、22.4mmol)のTHF(75mL)懸濁液中に-78℃にてカニューレ処理した。混合物を-78℃にて30分間攪拌し、次いで、ホウ酸トリイソプロピル(8.3mL、35.8mmol)を滴下で添加した。溶液を-78℃にて1.5時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム(200mL)を注意深く加えることによってクエンチした。混合物を室温に達させ、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去した。粗材料をエーテル/ヘキサンで粉砕し、真空下で50℃にて乾燥させた。固体を母液と再び合わせ、これを真空下で減少させた。生成した半固体材料をイソヘキサンで粉砕し、真空下で50℃にて乾燥させ、表題化合物を得た。

40

LC-MS: Rt 1.19 min; MS m/z 354.4 [M+H]⁺; (方法2 min

50

n 低 pH v 0 1)

【0411】

ステップ3: 3-(1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル

n-ブチルアセテート(40 mL)中の1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-イルボロン酸(ステップ2)(2.0 g、5.7 mmol)、3-ブロモベンゾニトリル(937 mg、5.2 mmol)、Pd-118(168 mg、0.26 mmol)および炭酸カリウム(1.42 g、10.3 mmol)の混合物を、80℃に加熱し、次いで、水(2.23 mL、124.0 mmol)を加え、混合物を80℃にて90分間加熱した。反応混合物を水(100 mL)で希釈し、層をできる限り分離し、水相(および残留する有機部分)をDCM(1×100 mL、2×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(1×100 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。このようにして得られた残渣を、メタノールから再結晶化させ、真空下で50℃にて乾燥させ、表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.82 (2H, 多重線), 7.74 (1H, d), 7.59 (1H, t), 6.59 (1H, s), 5.14 (2H, s), 3.50 (2H, t), 3.43 (3H, s), 3.56 (3H, s), 0.91 (2H, t), 0.00 (9H, s).

LC-MS: Rt 1.34 min; MS m/z 411.4 [M+H]⁺; (方法2 min 低 pH v 0 1)

【0412】

ステップ4: 3-(1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル

TBAF溶液(20.3 mL、20.3 mmol)を、3-(1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-イル)ベンゾニトリル(ステップ3)(832 mg、2.0 mmol)のTHF(6 mL)懸濁液に加え、溶液を得て、これを60℃にて1時間攪拌した。有機溶媒の大部分を反応混合物から除去し、水(100 mL)を加え、混合物を5分間攪拌した。水性懸濁液をクロロホルム(4×100 mL)で抽出した。多量の混合物は、エマルジョンとして残った。飽和ブライン(100 mL)を加え、エマルジョンを分解し、水相をさらなるクロロホルム(4×100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、赤色の油を得た。赤色の粗油をメタノールで粉碎し、ピンク色の固体を得て、これを真空下で50℃にて乾燥させた。固体をメタノールで再び粉碎し、真空下で50℃にて乾燥させ、表題化合物を得た。

LC-MS: Rt 0.91 min; MS m/z 281.4 [M+H]⁺; (方法2 min 低 pH v 0 1)

【0413】

中間体Gb:

5-(3-フルオロフェニル)-1, 3-ジメチル-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4(3H, 6H)-ジオン

【0414】

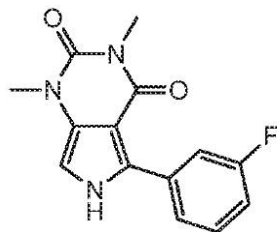
10

20

30

40

【化 7 3】



【0415】

10

ステップ1：5-（3-フルオロフェニル）-1，3-ジメチル-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-2，4（3H，6H）-ジオン

n-ブチルアセテート（64 mL）中の1，3-ジメチル-2，4-ジオキソ-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2，3，4，6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-5-イルボロン酸（中間体Ga、ステップ2）（7.31 g、20.7 mmol）、1-ブロモ-3-フルオロベンゼン（2.10 mL、18.8 mmol）、Pd-118（245 mg、0.38 mmol）、および水酸化バリウム（6.44 g、37.6 mmol）の混合物を、80℃に加熱した。水（4.06 mL、226.0 mmol）を加え、混合物を勢いよく80℃にて30分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、1MのHCl（水溶液）（100 mL）で希釈し、DCM（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（1×100 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をメタノールから再結晶化し、表題化合物を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (1H, 多重線), 7.34 (1H, d), 7.29 (1H, 多重線), 7.18 (1H, t), 6.59 (1H, s), 5.20 (2H, s), 3.49-3.43 (5H, 多重線), 3.38 (3H, s), 0.88 (2H, t), 0.00 (9H, s).

LC-MS、Rt 1.38 min、[M+H]⁺ 404.2（方法2 min 低pH v02）

【0416】

30

ステップ2：5-（3-フルオロフェニル）-1，3-ジメチル-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-2，4（3H，6H）-ジオン

テトラ-n-ブチルフッ化アンモニウム溶液（1.0 M、24.8 mL、24.8 mmol）を、5-（3-フルオロフェニル）-1，3-ジメチル-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-2，4（3H，6H）-ジオン（1.00 g、2.48 mmol）のTHF（7 mL）懸濁液に加え、混合物を60℃にて2時間攪拌し、次いで、室温に冷却し、4時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル（50 mL）に溶解した。混合物を水（3×25 mL）およびブライン（1×25 mL）で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶媒を真空下で蒸発させ、表題化合物を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.28 (1H, br s), 7.94 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 7.18 (1H, t), 6.94 (1H, s), 3.33 (3H, s)*, 3.24 (3H, s)

LC-MS、Rt 0.96 min、[M+H]⁺ 274.5（方法2 min 低pH v01）

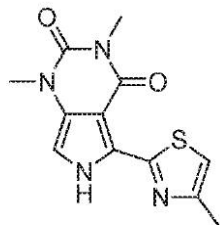
【0417】

中間体Gc：

1，3-ジメチル-5-（4-メチルチアゾール-2-イル）-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-2，4（3H，6H）-ジオン

【0418】

【化 7 4】



表題化合物は、3-ブロモベンゾニトリル（ステップ3）を2-ヨード-4-メチルチアゾール（中間体F）で置き換えることによって、3-（1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-イル）ベンゾニトリル（中間体Ga）と類似の方法によって調製された。

LC-MS、Rt 0.95 min、 $[M+H]^+ 277.4$ （方法2 min 低pH v 0.3）。

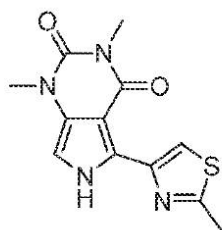
【0419】

中間体Gd：

1, 3-ジメチル-5-（2-メチルチアゾール-4-イル）-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2, 4（3H, 6H）-ジオン

【0420】

【化 7 5】



表題化合物は、3-ブロモベンゾニトリル（ステップ3）を4-ブロモ-2-メチルチアゾールで置き換えることによって、3-（1, 3-ジメチル-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-イル）ベンゾニトリル（中間体Ga）と類似の方法によって調製された。

LC-MS、Rt 0.95 min、 $[M+H]^+ 277.4$ （方法2 min 低pH v 0.3）

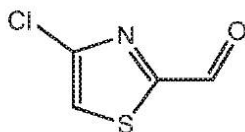
【0421】

中間体H：

4-クロロチアゾール-2-カルバルデヒド

【0422】

【化 7 6】



【0423】

ステップ1：2, 5-ジブロモ-4-クロロチアゾール

2, 4-ジクロロチアゾール（10 g、64.9 mmol）を酢酸（50.0 ml）に溶解し、60℃に加熱した。臭素（15.05 ml、292 mmol）を滴下で添加し、次いで、反応混合物を90℃にて5.5時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、固体炭酸

10

20

30

40

50

ナトリウムをゆっくり加えることによって塩基性とし、次いで、水（100 mL）で希釈し、Et₂O（3×150 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和水性チオ硫酸ナトリウム（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、表題化合物を淡黄色の油として得た。

LC-MS、Rt 1.43 min [M+H]⁺ 275.9 / 277.9 / 279.9 / 281.9（方法2 min 低pH v03）

【0424】

ステップ2：2-ブロモ-4-クロロチアゾール

nBuLi（ヘキサン中2.5 M、7.21 mL、18.03 mmol）を、-90℃にて20分に亘りTHF（100 mL）中の2,5-ジブロモ-4-クロロチアゾール（ステップ1）（5 g、18.03 mmol）に滴下で添加し、混合物を-90℃にて30分間攪拌した。THF（2 mL）中の水（0.341 mL、18.93 mmol）を加え、室温にゆっくりと温める一方で、混合物を攪拌した。反応混合物を0.1 MのHCl（水溶液）（100 mL）でクエンチし、Et₂O（150 mL）で抽出した。有機相を飽和NaHCO₃（水溶液）（100 mL）および水（100 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させ、生成物を淡黄色の油として得て、これを淡黄色の針状物質としてゆっくりと結晶化した。

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ 7.09 (1H, s).

LC-MS: Rt 1.12 min、[M+H]⁺ 199.9（方法2 min 低pH v03）

【0425】

ステップ3：4-クロロチアゾール-2-カルバルデヒド

n-ブチルリチウム（1.732 mL、2.77 mmol）を、-78℃にて20分に亘り2-ブロモ-4-クロロチアゾール（ステップ2）（500 mg、2.52 mmol）のジエチルエーテル（25.200 mL）溶液に滴下で添加した。混合物を-78℃にて20分間攪拌し、DMF（0.215 mL、2.77 mmol）で処理し、混合物を40分に亘り-35℃に温めた。反応物を6 MのHClでクエンチし、相を分離した。水相をジエチルエーテル（20 mL）で抽出した。固体炭酸カリウムを5℃にて添加することによって水層のpHをpH 10に調節し、ジエチルエーテル（3×35 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーでヘキサンで溶出させることによる精製によって、表題化合物を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.98 (1H, s), 7.59 (1H, s).

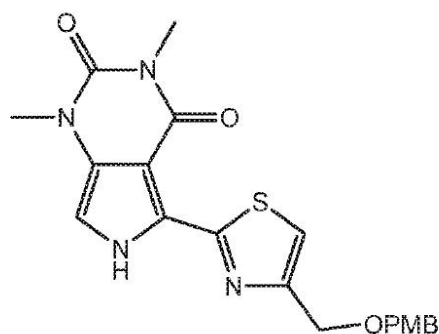
【0426】

中間体 I :

5-(4-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)チアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

【0427】

【化77】



10

20

30

40

50

【0428】

ステップ1：エチル2-（1，3-ジメチル-2，4-ジオキソ-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2，3，4，6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-5-イル）チアゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、3-（1，3-ジメチル-2，4-ジオキソ-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2，3，4，6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-5-イル）ベンゾニトリル（中間体Ga、ステップ3）と同様に、1，3-ジメチル-2，4-ジオキソ-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2，3，4，6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-5-イルボロン酸（中間体Ga、ステップ2）および市販のエチル2-ブロモチアゾール-4-カルボキシレートから調製した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (1H, s), 7.33 (1H, s), 5.94 (2H, s), 4.33 (2H, q), 3.44 (2H, t), 3.34 (3H, s), 3.24 (3H, s), 1.32 (3H, t), 0.75 (2H, t), -0.15 (9H, s)

LC-MS、R_t 1.55 min、[M+H]⁺ 465.3（方法2 min 低pH v03）

【0429】

ステップ2：5-（4-（ヒドロキシメチル）チアゾール-2-イル）-1，3-ジメチル-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-2，4（3H，6H）-ジオン

水酸化ホウ素ナトリウム（0.856 g、22.62 mmol）を、エチル2-（1，3-ジメチル-2，4-ジオキソ-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2，3，4，6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-5-イル）チアゾール-4-カルボキシレート（ステップ1）（5.254 g、11.31 mmol）および塩化リチウム（0.959 g、22.62 mmol）のエタノール（145 ml）およびTHF（290 ml）溶液に0℃にて加えた。混合物を室温にて16時間攪拌した。追加分の塩化リチウム（0.959 g、22.62 mmol）および水酸化ホウ素ナトリウム（0.856 g、22.62 mmol）を加え、混合物をさらに4時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃（水溶液）（250 ml）でクエンチし、水（100 ml）で希釈し、クロロホルム（3×350 ml）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（200 ml）およびブライン（2×200 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させ、表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (1H, s), 7.23 (1H, s), 5.80 (2H, s), 5.38 (1H, t), 4.63 (2H, dd), 3.37 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.22 (3H, s), 0.73 (2H, m), -0.12 (9H, s).

LC-MS、R_t 1.28 min、[M+H]⁺ 423.2（方法2 min 低pH v03）

【0430】

ステップ3：5-（4-（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）チアゾール-2-イル）-1，3-ジメチル-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-2，4（3H，6H）-ジオンおよび5-（4-（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）チアゾール-2-イル）-1，3-ジメチル-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-2，4（3H，6H）-ジオンの混合物

水素化ナトリウム（60重量%、0.637 g、15.93 mmol）を、5-（4-（ヒドロキシメチル）チアゾール-2-イル）-1，3-ジメチル-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[3，4-d]ピリミジン-2，4（3H，6H）-ジオン（ステップ2）（4.43 g、7.97 mmol）のNMP（44 ml）溶液に0℃にて少しずつ加え、1時間攪拌した。パラ-メトキシベンジルクロリド（1.404 ml、10.36 mmol）を加え、混合物を室温にて5時間攪拌した。パ

10

20

30

40

50

ラーメトキシベンジルクロリド (220 μ l) および水素化ナトリウム (60 重量%、64 mg) の追加分を加え、混合物をさらに16時間攪拌した。反応物を0℃にて飽和NaHCO₃ (水溶液) (50 ml) でクエンチし、水 (200 ml) およびEtOAc (100 ml) で希釈し、相を分離した。水相をEtOAc (3×100 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2×100 ml) およびブライン (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。シリカ上のクロマトグラフィーで40～60%のEtOAc/ヘキサンで溶出させることによる精製によって、化合物の表題混合物を得て、これをそれ以上精製することなく次のステップで使用した。

【0431】

ステップ5: 5-((4-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)チアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン

10

テトラ-*n*-ブチルフッ化アンモニウム溶液 (THF中1.0 M、48.3 ml、48.3 mmol) を、5-((4-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)チアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオンおよび5-((4-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)チアゾール-2-イル)-1,3-ジメチル-1H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン (ステップ4) (5.24 g) のTHF (13.91 ml) 溶液に60℃にて加えた。60℃にて6時間攪拌した後、混合物を室温に冷却し、真空下で蒸発させた。残渣をEtOAc (100 ml) と水 (150 ml) に分配し、相を分離した。有機相を水 (3×200 ml) で洗浄し、両方の相を60時間静置した。両方の相を濾過し、固体を真空下で乾燥させ、表題化合物を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.12-7.05 (3H, m), 4.77 (2H, s), 4.68 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.40 (3H, s)
LC-MS、Rt 1.24 min、[M+H]⁺ 413.5 (方法2 min 低pH v03)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00

- (72)発明者 アハメド, マブーブ
イギリス国 イーシー2エム 4ワイディー ロンドン , デヴォンシャイアー スクエア 5,
エスアールジー 5ティーエイチ フロア
- (72)発明者 アシャルーケリー, アレクサンダー
イギリス国 イーシー2エム 4ワイディー ロンドン , デヴォンシャイアー スクエア 5,
エスアールジー 5ティーエイチ フロア
- (72)発明者 ブルームフィールド, グラハム チャールズ
イギリス国 アールエイチ12 5エービー サセックス ホーシャム, ウィンブルハースト ロ
ード, ノバルティス ホーシャム リサーチ セントレ
- (72)発明者 グエリツ, ルイザ
イギリス国 イーシー2エム 4ワイディー ロンドン , デヴォンシャイアー スクエア 5,
エスアールジー 5ティーエイチ フロア
- (72)発明者 マッケナ, ジェフリー
イギリス国 アールエイチ12 5エービー サセックス ホーシャム, ウィンブルハースト ロ
ード, ノバルティス ファーマシューティカルズ ユーケー リミテッド
- (72)発明者 マッケナ, ジョゼフ
イギリス国 イーシー2エム 4ワイディー ロンドン , デヴォンシャイアー スクエア 5,
エスアールジー 5ティーエイチ フロア
- (72)発明者 ムトン, シモン
イギリス国 イーシー2エム 4ワイディー ロンドン , デヴォンシャイアー スクエア 5,
エスアールジー 5ティーエイチ フロア
- (72)発明者 パーマー, ラケシュ
イギリス国 イーシー2エム 4ワイディー ロンドン , デヴォンシャイアー スクエア 5,
エスアールジー 5ティーエイチ フロア
- (72)発明者 シェファード, ジョン
イギリス国 イーシー2エム 4ワイディー ロンドン , デヴォンシャイアー スクエア 5,
エスアールジー 5ティーエイチ フロア
- (72)発明者 ライト, ポール
イギリス国 イーシー2エム 4ワイディー ロンドン , デヴォンシャイアー スクエア 5,
エスアールジー 5ティーエイチ フロア

審査官 清水 紀子

- (56)参考文献 国際公開第2011/019737 (WO, A1)
国際公開第2012/166658 (WO, A1)
国際公開第2009/042270 (WO, A2)
特開平06-239865 (JP, A)
特表2016-509579 (JP, A)
SNYDER, D. S. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2011年, Vol.54, No.15, p.546
8-77
TRADTRANTIP, L. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2009年, Vol.52, No.20, p.64
47-55
SU, C. Y. et al., PNAS, 2010年, Vol.107, No.45, p.19151-6

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 5 5 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

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