

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7586834号
(P7586834)

(45)発行日 令和6年11月19日(2024.11.19)

(24)登録日 令和6年11月11日(2024.11.11)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 C S P

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

請求項の数 35 (全179頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-559956(P2021-559956)	(73)特許権者	591032596
(86)(22)出願日	令和2年4月8日(2020.4.8)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミット
(65)公表番号	特表2022-527013(P2022-527013		ベシュレンクテル ハフツング
	A)		Merck Patent Gesell
(43)公表日	令和4年5月27日(2022.5.27)		schaft mit beschræ
(86)国際出願番号	PCT/US2020/027309		nkter Haftung
(87)国際公開番号	WO2020/210384		ドイツ連邦共和国 デー - 6 4 2 9 3 ダ
(87)国際公開日	令和2年10月15日(2020.10.15)		ルムシュタット フランクフルター シュ
審査請求日	令和5年3月27日(2023.3.27)		トラーセ 2 5 0
(31)優先権主張番号	19167897.8		Frankfurter Str. 2 5
(32)優先日	平成31年4月8日(2019.4.8)		0 , D - 6 4 2 9 3 Darmstad
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		t , Federal Republic
			of Germany
(31)優先権主張番号	62/879,816	(74)代理人	100099759
(32)優先日	令和1年7月29日(2019.7.29)		弁理士 青木 篤
	最終頁に続く		最終頁に続く

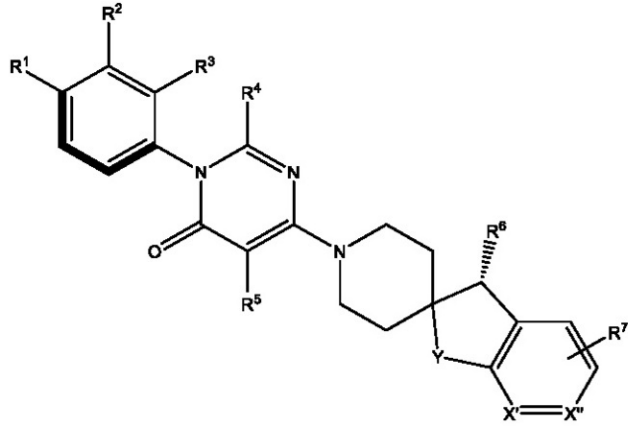
(54)【発明の名称】 S H P 2 拮抗薬としてのピリミジノン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

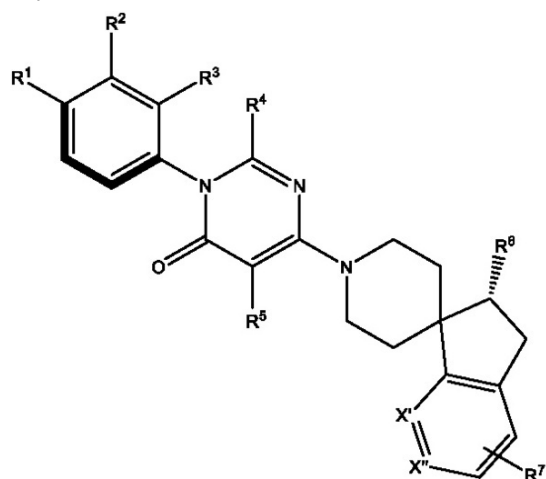
式(I a ' ') 又は式(I b ' ') に示される化合物：

【化1】



I a ' '

【化 2】



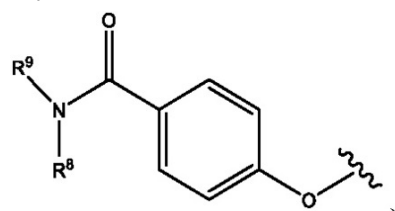
I b'',

10

又はその医薬的に許容し得る塩、
式中、

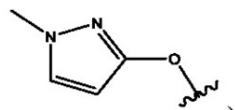
R¹ は、水素、- F、- Cl、- Br、- OPh、

【化 3】



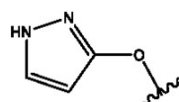
20

【化 4】



又は

【化 5】



30

であり；

R² と R³ のそれぞれは、水素、- CF₃、- Cl、- Br、- F、- CN、- NH₂、
- OCH₃、及び - CH₃ から独立して選択され；

R⁴ と R⁵ のそれぞれは、水素、- Br、- Cl、- CF₃、- CH₃、- CD₃、及び
- NH₂ から独立して選択され；

R⁶ が - NH₂ であり；

R⁷ が水素、- Cl、- Br、- F、- CN、- OCH₃、- CH₃、又は - NH₂ であ

り；

R⁸ と R⁹ のそれぞれは独立して水素又はメチルであり；

X' と X'' のそれぞれは独立して - CH - 又は - N - であり、但し X' と X'' の両方が同時
に N ではない；かつ、

Y が - CH₂ - 又は - O - である。

【請求項 2】

R¹ が水素である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 3】

50

R^2 と R^3 が独立して - Cl、- Br、又は - F である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 4】

R^2 と R^3 の両方が - Cl である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 5】

R^4 が - CH₃ 又は - NH₂ であり、かつ、 R^5 が - CH₃ 又は H である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 6】

R^4 と R^5 の両方が - CH₃ である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

10

【請求項 7】

R^7 が水素である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 8】

X' が N であり、かつ X'' が CH である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 9】

X' が CH であり、かつ X'' が N である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 10】

X' と X'' の両方が CH である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

20

【請求項 11】

Y が O である、請求項 1 に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 12】

Y が - CH₃ である、請求項 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

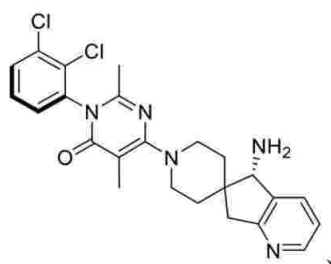
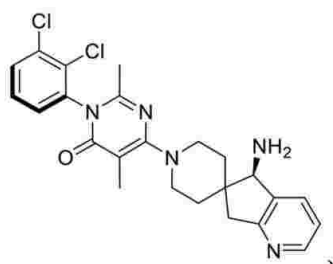
【請求項 13】

30

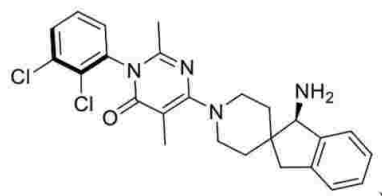
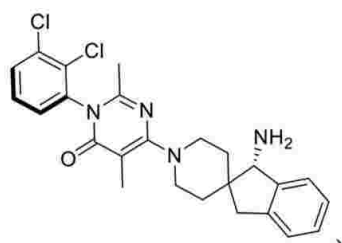
40

50

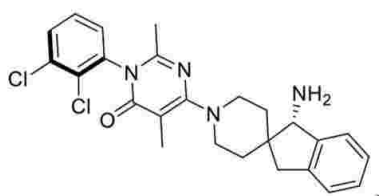
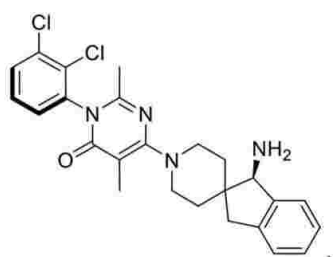
【化 6 - 1】



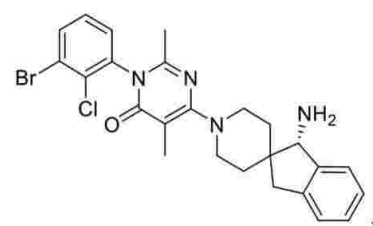
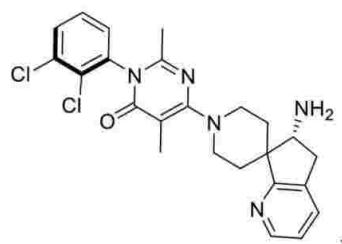
10



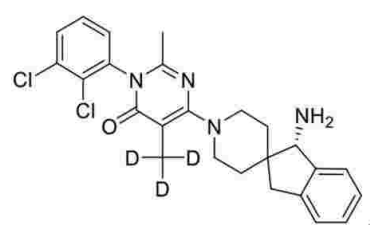
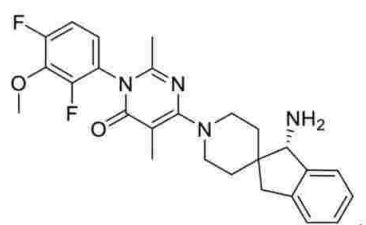
20



30

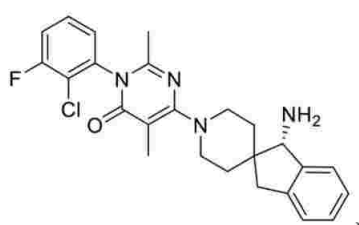
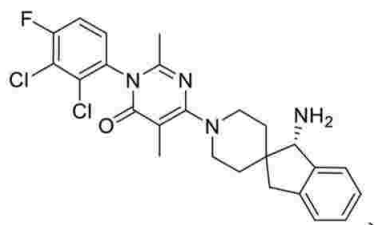
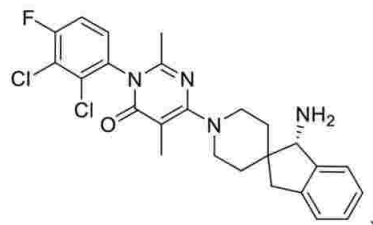
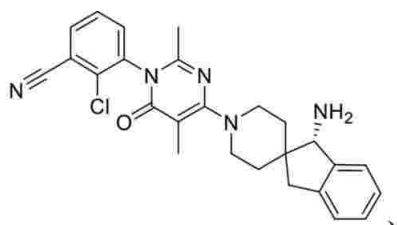


40

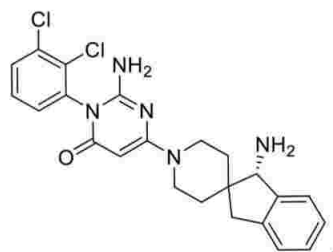
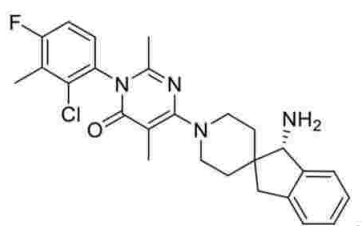


50

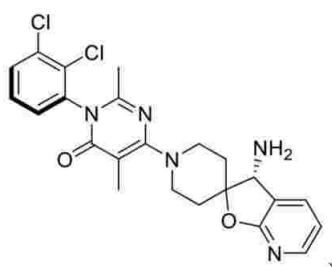
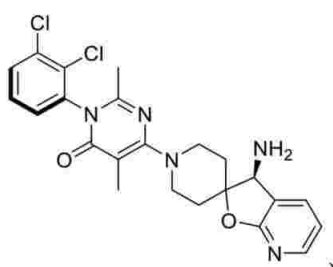
【化 6 - 2】



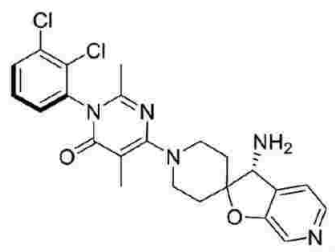
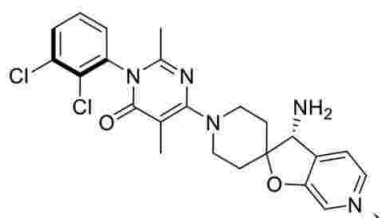
10



20



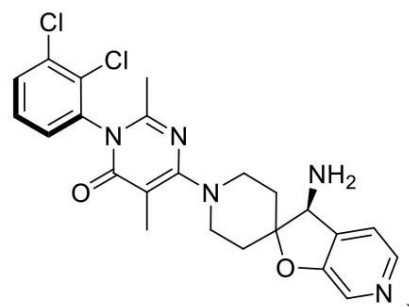
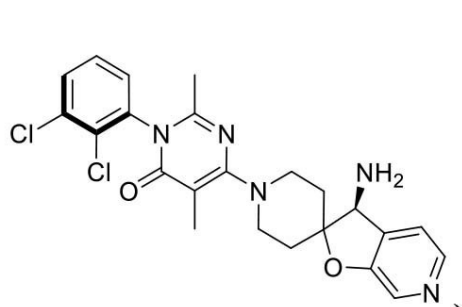
30



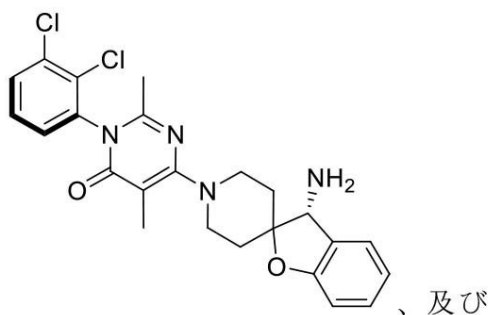
40

50

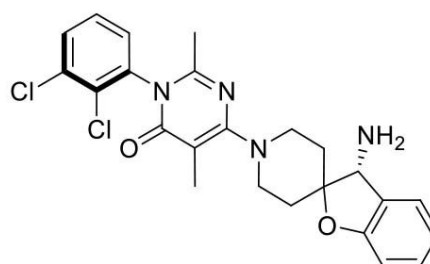
【化 6 - 3】



10



、及び

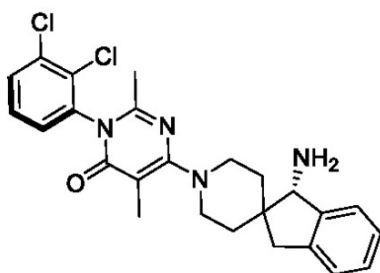


20

からなる群から選択される化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 1 4】

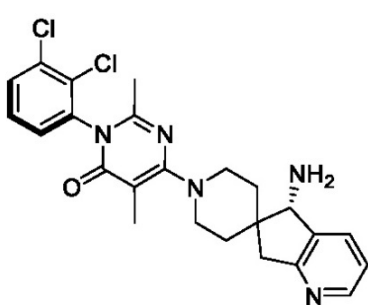
【化 7】



30

及び

【化 8】



40

から選択される化合物、又はその医薬的に許容し得る塩。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩と、医薬的に許容し得る担体、補助剤、及び / 又は賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 6】

癌の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物

50

、又はその医薬的に許容し得る塩の使用。

【請求項 17】

癌が、急性顆粒球性白血病、副腎皮質癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、絨毛癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、泌尿生殖器癌、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、神経線維腫症、毛細胞白血病、頭頸部癌、カポジ肉腫、腎臓癌、肺癌、リンパ腫、悪性カルチノイド腫瘍、悪性膵臓インスリン腫、髄質甲状腺癌、黒色腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄性白血病、リンパ球性白血病、神経芽細胞腫、骨形成性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、原発性脳癌、前立腺癌、腎細胞癌、横紋筋肉腫、皮膚癌、軟部肉腫、扁平上皮癌、精巣癌、甲状腺癌、ウィルムス腫瘍から選択される、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

癌が、急性リンパ球性白血病及び慢性リンパ球性白血病から選択される、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

癌が、ホジキン病又は非ホジキンリンパ腫である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 20】

癌が、小細胞肺癌又は非小細胞肺癌である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 21】

癌が、悪性黒色腫である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 22】

癌が、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、神経膠芽細胞腫、膵臓癌、骨肉腫、黒色腫、及び腎臓癌から選択される、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 23】

本態性血小板減少症、原発性マクログロブリン血症、悪性高カルシウム血症、多発性赤血球血症、又は子宮頸部過形成から選択される疾患又は障害の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩の使用。

【請求項 24】

増殖性疾患又は障害の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩の使用。

【請求項 25】

増殖性疾患又は障害が、加齢性黄斑変性症、クローン病、肝硬変、慢性炎症関連障害、増殖性糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症、未熟児網膜症、肉芽腫症、臓器又は組織移植に伴う免疫過剰増殖、炎症性腸疾患、乾癬、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、及び網膜低酸素症及び血管炎に続発する血管過増殖からなる群から選択される、請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

癌の治療のための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項 27】

癌が、急性顆粒球性白血病、副腎皮質癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、絨毛癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、泌尿生殖器癌、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、神経線維腫症、毛細胞白血病、頭頸部癌、カポジ肉腫、腎臓癌、肺癌、リンパ腫、悪性カルチノイド腫瘍、悪性膵臓インスリン腫、髄質甲状腺癌、黒色腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄性白血病、リンパ球性白血病、神経芽細胞腫、骨形成性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、原発性脳癌、前立腺癌、腎細胞癌、横紋筋肉腫、皮膚癌、軟部肉腫、扁平上皮癌、精巣癌、甲状腺癌、ウィルムス腫瘍から選択される、請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

癌が、急性リンパ球性白血病及び慢性リンパ球性白血病から選択される、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

10

20

30

40

50

癌が、ホジキン病及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

癌が、小細胞肺癌又は非小細胞肺癌である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

癌が、悪性黒色腫である、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

癌が、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、神経膠芽細胞腫、膵臓癌、骨肉腫、黒色腫、及び腎臓癌から選択される、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

本態性血小板減少症、原発性マクログロブリン血症、悪性高カルシウム血症、多発性赤血球血症、又は子宮頸部過形成から選択される疾患又は障害の治療のための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項 3 4】

増殖性疾患又は障害の治療のための、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項 3 5】

増殖性疾患又は障害が、加齢性黄斑変性症、クローン病、肝硬変、慢性炎症関連障害、増殖性糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症、未熟児網膜症、肉芽腫症、臓器又は組織移植に伴う免疫過剰増殖、炎症性腸疾患、乾癬、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、及び網膜低酸素症及び血管炎に続発する血管過増殖からなる群から選択される、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

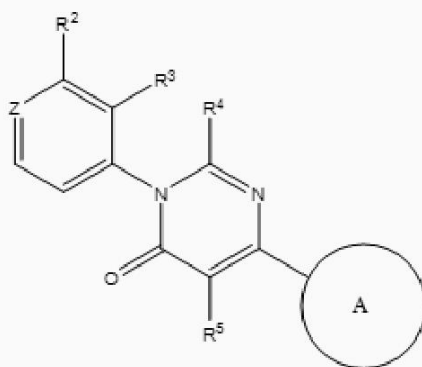
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一般式 I

【化 1】



【0 0 0 2】

のピリミジノン誘導体、又はその医薬的に許容し得る塩、哺乳動物、特にヒトにおける過剰増殖性疾患及び障害の治療のための本発明の化合物の使用、及びそのような化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

タンパク質チロシンホスファターゼ 2 (SHP 2) を含む Src 相同性領域 2 (SH 2) は、PTPN 1 1 遺伝子によりコードされる非受容体型タンパク質チロシンホスファターゼであり、これは、増殖、分化、細胞周期の維持、遊走などの多くの細胞機能に寄与する。SHP 2 は、Ras - マイトゲン活性化タンパク質キナーゼ、JAK - STAT、又はホスホイノシトール 3 - キナーゼ - AKT 経路を介するシグナル伝達に関与している。

SHP2は、2つのN末端Src相同性2ドメイン(N-SH2とC-SH2)、触媒ドメイン(PTP)、及びC末端テールを有する。2つのSH2ドメインは、SHP2の細胞内局在と機能調節を制御する。この分子は、N-SH2とPTPドメインの両方の残基が関与する結合ネットワークにより安定化された、不活性で自己抑制されたコンフォメーションで存在する。例えば、サイトカイン又は増殖因子による刺激は、触媒部位の露出をもたらし、SHP2の酵素的活性化をもたらす。

【0004】

SHP2は、さまざまな組織や細胞型に広範に発現している。これは、細胞の生物学的プロセスを調節するための多様なシグナル伝達経路において重要な役割を果たし、さまざまな増殖因子及びサイトカインのシグナル伝達経路に関与している。単一のシグナル伝達経路内で、SHP2は細胞内シグナル伝達プロセスにおいて正(シグナル増強)と負(シグナル減少)の両方の役割を果たすことができる。SHP2は、関連するシグナル伝達分子を脱リン酸化し、それにより局所的なシグナル伝達の流れを弱めるように機能すると考えられている。しかし、ほとんどのシグナル伝達経路(例えば、増殖因子、サイトカイン、細胞外マトリックス受容体)におけるSHP2作用の主な効果は、シグナル伝達を増強することである。例えばSHP2は、ERK/MAPKシグナル伝達経路の正の調節因子であり、細胞増殖と生存の調節に重要な役割を果たす(K. S. Grossman et al., Adv. Cancer Res., 2010, 106, 53-89、及びそこで引用されている参考文献)。

【0005】

SHP2の基礎的障害に関与するN-SH2又はPTPドメイン残基に影響を与えるPTPN11遺伝子の変異は、SHP2タンパク質のより容易に活性化可能な形態をもたらす、これはSHP2の無秩序な活性又は活性増加につながる可能性がある。SHP2のそのような活性化された変異体は、ヌーナン症候群などの発達障害に関連しており、SHP2のほぼすべての変異型がPTP活性の増加を示す。活性化SHP2変異体はまた、若年性骨髄単球性白血病(例えばQ506P)、慢性骨髄単球性白血病(例えばY63C)、神経芽細胞腫(例えばT507K)、黒色腫(例えばR138Q)、急性骨髄性白血病(例えばG503V)、乳癌、肺癌(例えばE76V)、及び結腸直腸癌(例えばE76G)でも検出されている(M. Bentires-Alj et al., in Cancer Res. 2004, 64, 8816-8820; 及びそこに引用されている参考文献)。癌に関連する追加のPTPN1変異は、WO2015/107495及びそこに引用されている参考文献に開示されている。

【0006】

PTPN11遺伝子の変異とその後のSHP2の変異は、いくつかのヒトの疾患、例えばヌーナン症候群(NS)、ヒョウ症候群、糖尿病、好中球減少症(コストマン症候群)、全身性エリテマトーデス、神経芽細胞腫、黒色腫、若年性骨髄単球性白血病、急性骨髄性白血病、若年性白血病、慢性骨髄単球性白血病、及びSHP2調節解除に関連するその他の癌、例えば肺癌、結腸癌、及び乳癌、例えばHER2陽性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、乳房の乳管癌、乳房の浸潤性乳管癌、非小細胞肺癌(肺腺癌を含む)、食道癌、胃癌、頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)、及び結腸癌で特定されている(N. Aceto et al., Nature Medicine, 2012, 28, 529-538; C. M. Furcht et al., Oncogene, 2013, 32, 2346-2355; V. E. Schneeberger et al., Oncotarget, 2015, 6, 6191-6202; P. Cai et al., Biomedicine & Pharmacotherapy 2014, 6, 285-290; 及びそこに引用されている参考文献)。

【0007】

従って、SHP2は、さまざまな疾患の治療のための新しい治療法の開発にとって非常に魅力的な標的である。本開示の化合物は、SHP2の活性を阻害する小分子の必要性を満たす。

【0008】

SHP2ホスファターゼ阻害剤は、WO2015/107493、WO2015/107494、WO2015/107495、WO2016/203404、WO2016/203405、WO2016/203406、WO2017/216706、WO201

10

20

30

40

50

8 / 0 1 3 5 9 7、WO 2 0 1 8 / 1 3 6 2 6 4、WO 2 0 1 8 / 1 3 6 2 6 5、WO 2 0 1 8 / 0 5 7 8 8 4、WO 2 0 1 8 / 0 8 1 0 9 1、及びJ. G. Fortanet et al., J. Med. Chem. 2016, doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00600、及びそこに引用されている参考文献に開示されている。SHP2ホスファターゼ阻害の効果は、Y.-N. P. Chen et al., Nature, 2016, doi: 10.1038/nature/18621; J. Wang et al., J. Clin. Invest., 2016, 126, 2077-2092、及びそこに引用されている参考文献に記載されている。SHP2ホスファターゼ阻害剤は、例えば8 - ヒドロキシ - 7 - [(6 - スルホ - 2 - ナフチル) アゾ] - 5 - キノリンスルホン酸 (NSC 8 7 0 7 7) 及びSHP099を含む。

【 0 0 0 9 】

しかし、SHP099 (すなわちWO 2 0 1 5 / 1 0 7 4 9 3の化合物) やRMC - 4 5 5 0 (WO 2 0 1 8 / 0 1 3 5 9 7の化合物) などの既知の化合物は、HERGに対して高い選択性を示さないが、これは、疾患の治療に使用することを目的としている化合物の安全性にとって非常に重要である。HERGの発現は、心臓毒性の一種であるQT延長と確実に関連している。HERGを阻害し、それによりQTを延長する傾向がある化合物は、心室性頻脈性不整脈と呼ばれる心拍の不規則性と死につながる可能性がある。

【 0 0 1 0 】

さらに、本発明の化合物は、SHP099 (すなわちWO 2 0 1 5 / 1 0 7 4 9 3の化合物) 又はRMC - 4 5 5 0 (すなわちWO 2 0 1 8 / 0 1 3 5 9 7の化合物) などの化合物と比較して、優れた薬物動態特性 (例えば、低クリアランス及び/又は高曝露) を示す。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 1 】

従って、従来技術の化合物と比較して、毒性及び/又は薬物動態特性が改善された非常に有効なSHP2阻害剤の必要性がいまだに存在する。本発明の特定の目的は、宿主における過剰増殖性疾患及び障害を予防又は治療するための改善された方法を提供すること、特にそのような疾患の治療及び予防のために有効なSHP2拮抗薬を提供することである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 2 】

(発明の要約)

驚くべきことに、本発明のピリミジノン誘導体は、SHP2の非常に有効な阻害剤であり、従って、それらは、癌などの過剰増殖性疾患及び障害の治療に使用することができることが見出された。

【 0 0 1 3 】

さらに、本発明の化合物は、シグナル伝達経路におけるSHP2の下流の標的であるERK12の非常に有効な阻害剤であり (上記のように、SHP2はERK/MAPKシグナル伝達経路の正の調節因子であり、ERKリン酸化はSHP2活性化に依存する)、これは、細胞の増殖と生存を調節する上で重要な役割を果たしている。これはまた、本発明の化合物が、癌などの過剰増殖性疾患及び障害の治療に使用することができることを確認している。

【 0 0 1 4 】

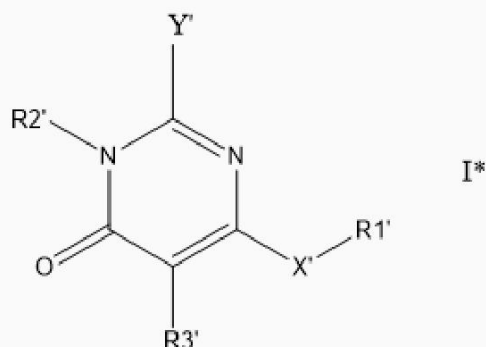
同時に、本発明の化合物は驚くべきことに、既知のSHP2拮抗薬であるSHP099、RMC - 4 5 5 0、及び類似のピリミジノン誘導体と比較して、HERG (イオンチャネルKv11.1) よりもはるかに高い選択性を有する。SHP099、RMC - 4 5 5 0、及び同様のピリミジノン誘導体の高いHERG阻害活性は、潜在的な心毒性リスクを明確に示しており、これは、本発明の化合物により回避される。本発明の化合物のこの改善された安全性プロファイルは、より望ましい薬物動態特性及び増強された標的関与 (より低いIC50) と組み合わせられる。本発明の化合物のこの驚くべき特性は、SHP2阻害剤の分野において重要な必要な進歩を示している。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 5 】

本発明は、一般式 I * のピリミジノン誘導体

【 化 2 】



10

[ここで

R 1 'は、3 ~ 1 4 個の炭素原子、及びN、O、及びSから独立して選択される0 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、単環式、二環式、又は三環式アルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又は二環式アルキルアリールであり、これは、非置換であるか、又は (CH₂)_nNHR 4 '、(CH₂)_nCONH₂、(CH₂)_nCF₂H、(CH₂)_nCF₃、(CH₂)_nOH、アルキル、= O、H a l、又はN - アルキル又はアルキル - NH₂ (これは、非置換であるか、又はOR 4 'により一置換又は二置換される) により、一置換、二置換、又は三置換され、

20

X 'は、単結合、- NH -、- N (CH₃) -、- (CH₂)_n -、又は- O - であり、

R 2 'は、アリール又はヘテロアリール、S - アリール又はS - ヘテロアリールであり、これは、非置換であるか、又は (CH₂)_nNH₂、(CH₂)_nOR⁴、(CH₂)_nCOOR⁴、(CH₂)_nCONH₂、アルキル、= S、= O、= NH、CN、CF₃、又はH a l により、一置換、二置換、又は三置換され、

Y 'は、H、NH₂、アルキル、S - アルキル、CF₃、CF₂H、COOR⁴、CONH₂、OH、又はH a l であり、

R 3 'は、H、アルキル、NH₂、CF₃、CF₂H、COOR⁴、CONH₂、CD₃、O H、又はH a l であり、

30

R 4 'は、H又はアルキルであり、

H a l は、F、C l、B r、又はIであり

n は、0、1、2、又は3である]、

及びその医薬的に許容し得る塩に関する。

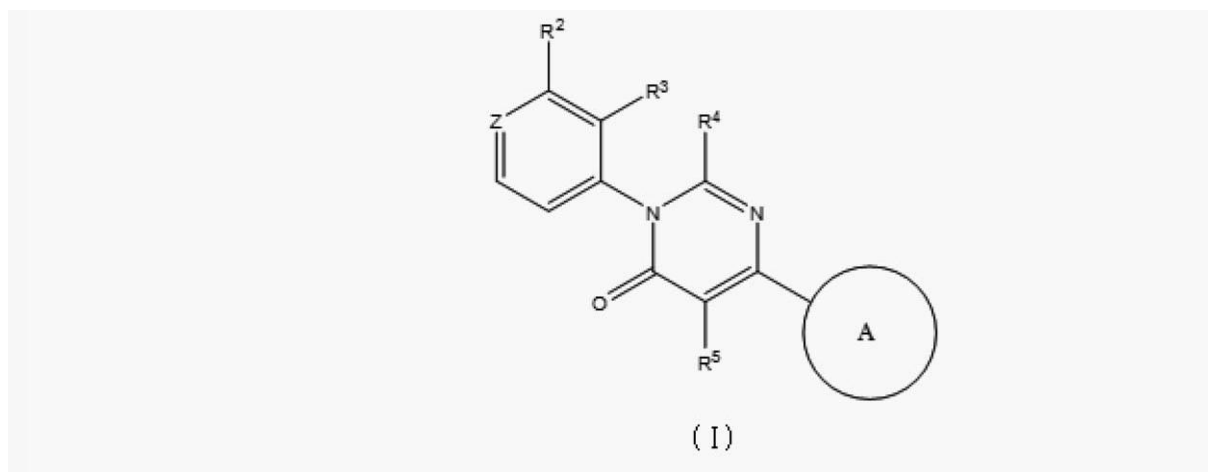
【 0 0 1 6 】

本発明の1つの実施態様は、式 (I) の化合物：

40

50

【化 3】



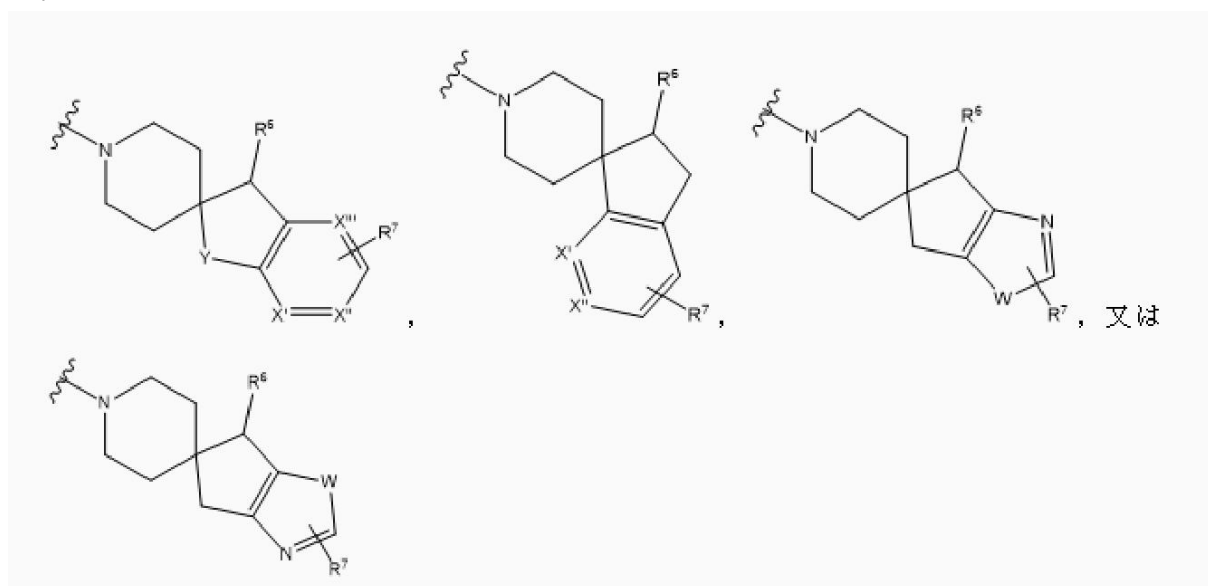
10

又はその医薬的に許容し得る塩であり、

【 0 0 1 7】

ここで、環 A は、

【化 4】



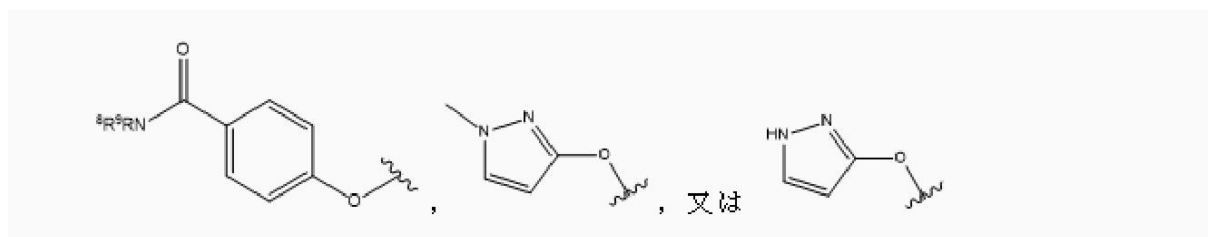
20

30

であり、

R^1 は、水素、- F、- Cl、- Br、- OPh、

【化 5】



40

であり、

【 0 0 1 8】

R^2 と R^3 のそれぞれは、水素、- CF₃、- Cl、- Br、- F、- CN、- NH₂、- OCH₃、及び - CH₃ から独立して選択され；

R^4 と R^5 のそれぞれは、水素、- Br、- Cl、- CF₃、- CH₃、- CD₃、及び - NH₂ から独立して選択され；

50

R^6 は、 $-NH_2$ であり；
 R^7 は、水素、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、又は $-NH_2$ であり；
 R^8 と R^9 のそれぞれは、独立して水素又はメチルであり；
各 W は、 S 又は O であり；
 Z は、 N 又は $-CR^1$ であり；
 X' と X'' の両方が同時に N でない場合、各 X' と X'' は $-CH-$ 又は $-N-$ のいずれかであり；
 Y は、存在する場合、 $-CH_2-$ 又は $-O-$ である。

【0019】

10

この実施態様の1つの態様は、 Z が N である、式(I)の化合物又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0020】

この実施態様の別の態様は、 Z が $C-R^1$ である、式(I)の化合物又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0021】

本発明の1つの実施態様は、式(I)の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩であり、ここで、 Z は $C-R^1$ であり、 R^1 は $-H$ 又は $-F$ である。この実施態様の1つの態様において、 R^1 は $-H$ であり、 R^2 と R^3 は両方とも $-Cl$ であり、並びに R^4 と R^5 は両方とも $-CH_3$ である。この実施態様のさらなる態様において、環Aは、以下から選択される：

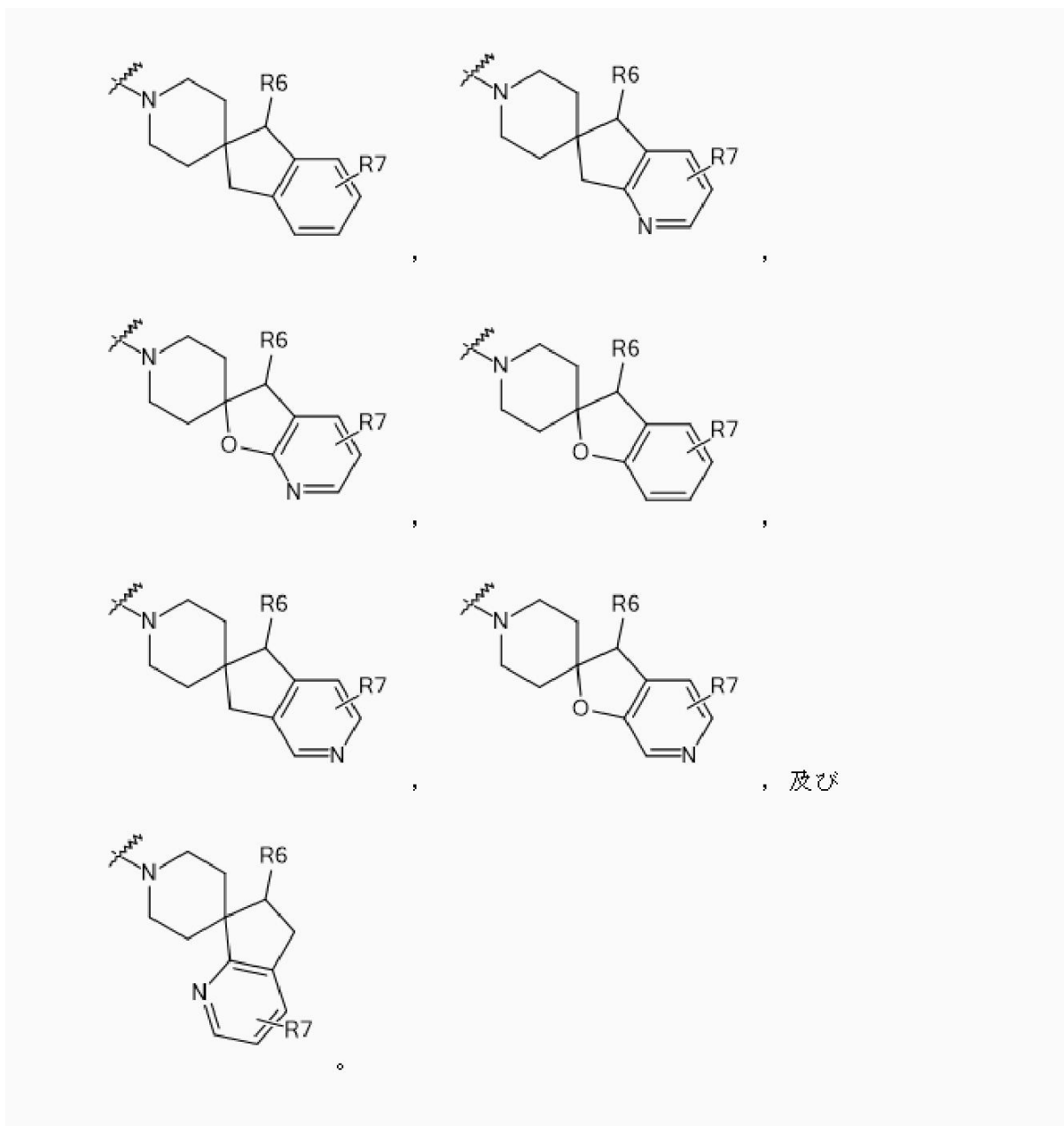
20

30

40

50

【化 6】



【 0 0 2 2 】

本発明のさらなる実施態様は、式 (I a ') 又は式 (I b ') の化合物 :

10

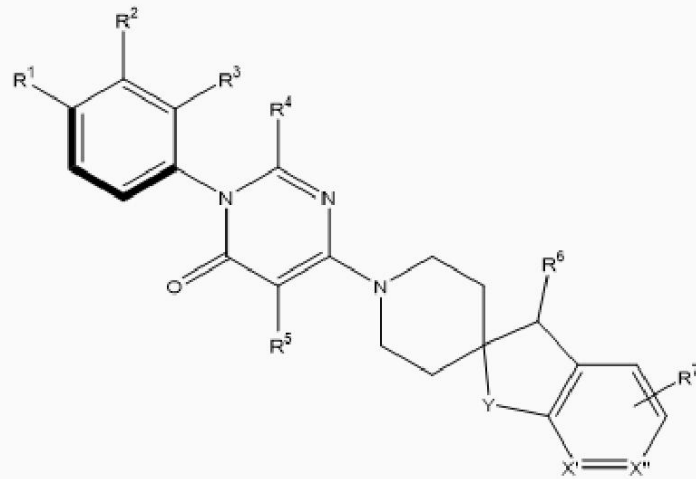
20

30

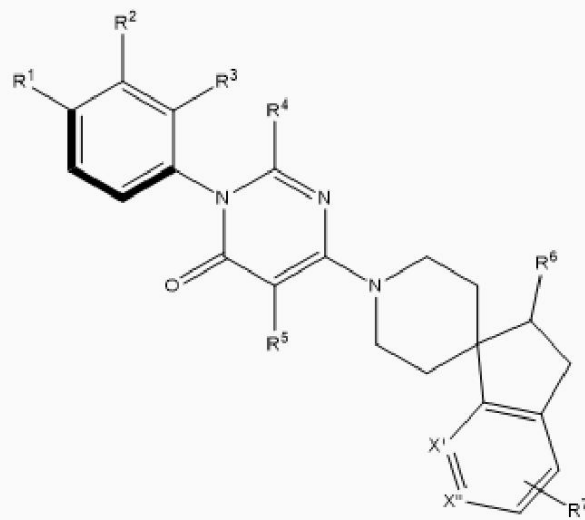
40

50

【化 7】



Ia'



Ib'

又はその医薬的に許容し得る塩である。

【 0 0 2 3 】

本発明のさらなる実施態様は、式 (I a ") 又は式 (I b ") の化合物：

10

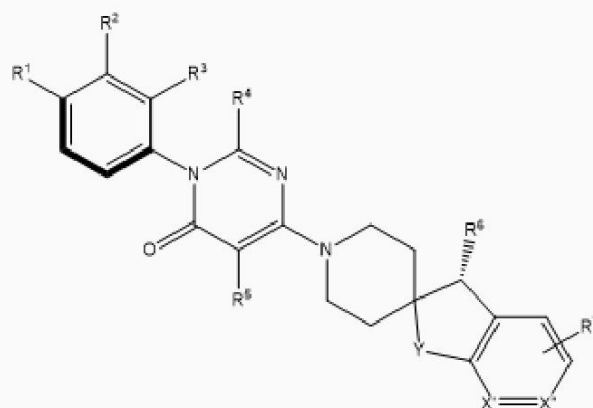
20

30

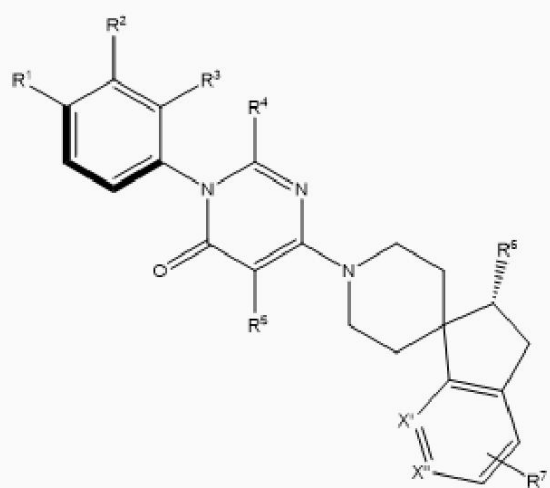
40

50

【化 8】



Ia''



Ib''

又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0024】

本発明の1つの態様は、 R^1 が水素又は $-F$ である、式I、Ia'、Ib'、Ia''、又はIb''のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0025】

本発明の第2の態様は、 R^1 が水素である、式I、Ia'、Ib'、Ia''、又はIb''のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0026】

本発明の第3の態様は、 R^2 と R^3 が独立して $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-CH_3$ である、式I、Ia'、Ib'、Ia''、又はIb''のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0027】

本発明の第4の態様は、 R^2 と R^3 が両方とも $-Cl$ である、式I、Ia'、Ib'、Ia''、又はIb''のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0028】

本発明の第5の態様は、 R^4 と R^5 が独立して $-CH_3$ 又は $-NH_2$ である、式I、Ia'、Ib'、Ia''、又はIb''のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0029】

本発明の第6の態様は、 R^4 と R^5 が両方とも $-CH_3$ である、式I、 Ia' 、 Ib' 、 Ia'' 、又は Ib'' のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0030】

本発明の第7の態様は、 R^6 が $-NH_2$ である、式I、 Ia' 、 Ib' 、 Ia'' 、又は Ib'' のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0031】

本発明の第8の態様は、 R^7 が水素である、式I、 Ia' 、 Ib' 、 Ia'' 、又は Ib'' のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0032】

本発明の第9の態様は、 X' がNであり、 X'' がCHである、式I、 Ia' 、 Ib' 、 Ia'' 、又は Ib'' のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

10

【0033】

本発明の第10の態様は、 X' がCHであり、 X'' がNである、式I、 Ia' 、 Ib' 、 Ia'' 、又は Ib'' のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0034】

本発明の第11の態様は、 X' と X'' の両方ともCHである、式I、 Ia' 、 Ib' 、 Ia'' 、又は Ib'' のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0035】

本発明の第12の態様は、Yが、存在する場合、Oである、式I、 Ia' 、 Ib' 、 Ia'' 、又は Ib'' のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

20

【0036】

本発明の第13の態様は、Yが、存在する場合、 CH_2 である、式I、 Ia' 、 Ib' 、 Ia'' 、又は Ib'' のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0037】

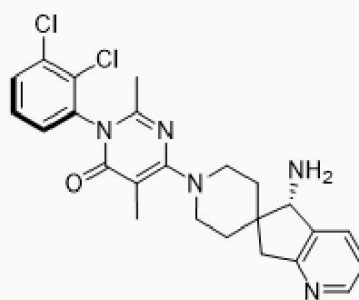
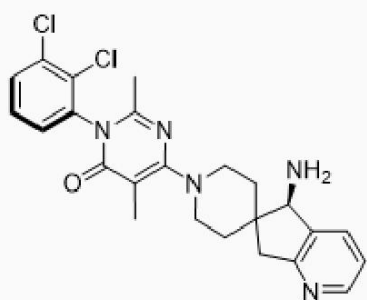
本発明の1つの実施態様は、以下からなる群から選択される、式I、 Ia' 、 Ib' 、 Ia'' 、又は Ib'' のいずれか1つの化合物：

30

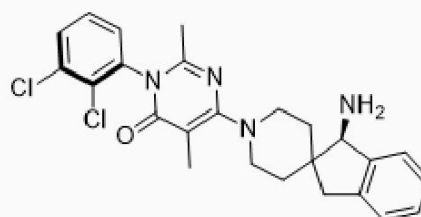
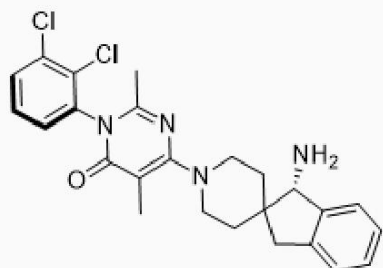
40

50

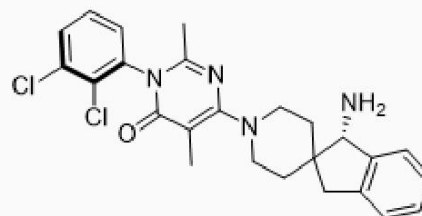
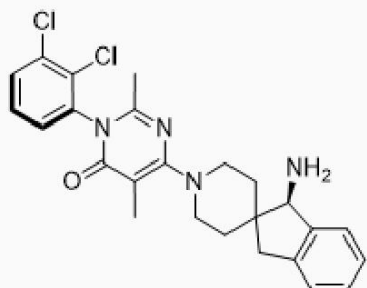
【化 9 - 1】



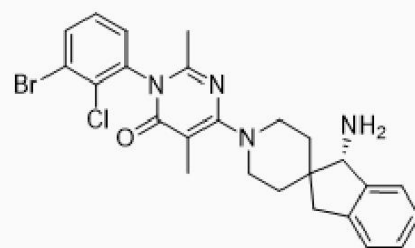
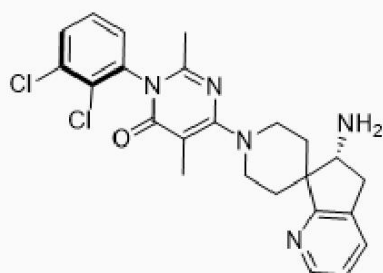
10



20



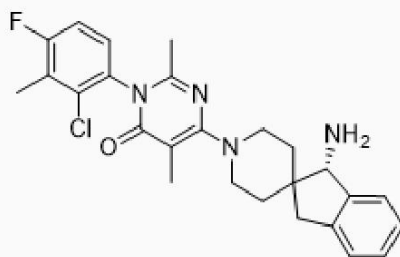
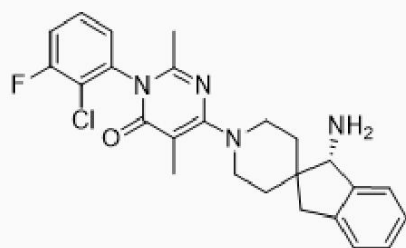
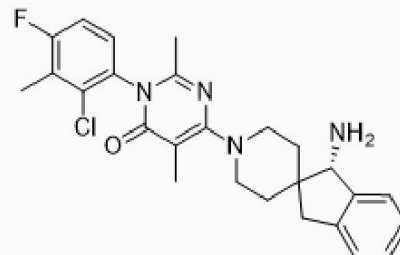
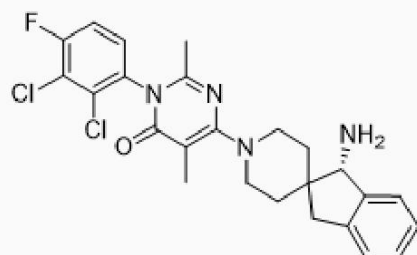
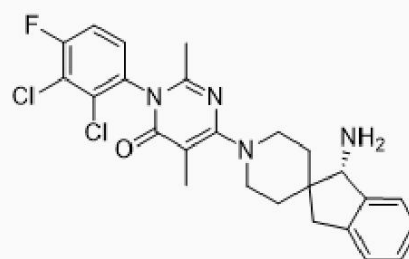
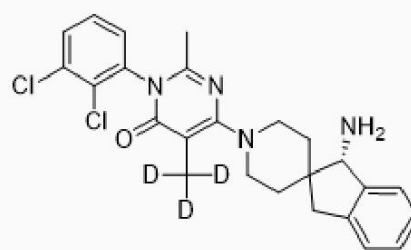
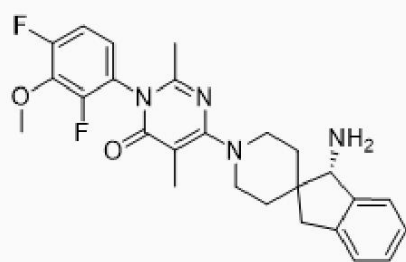
30



40

50

【化 9 - 2】



10

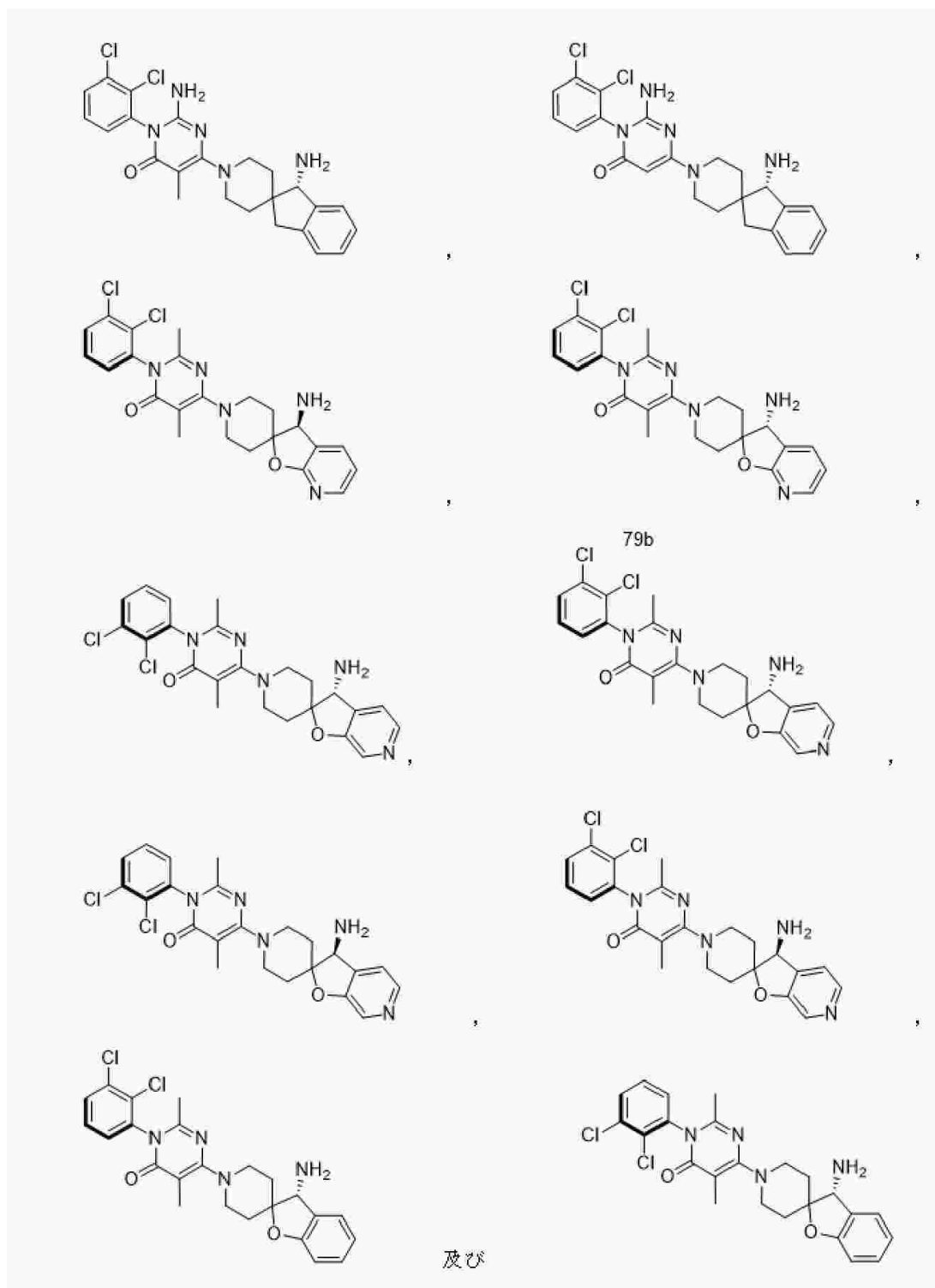
20

30

40

50

【化 9 - 3】



【 0 0 3 8 】

又はその医薬的に許容し得る塩である。

【 0 0 3 9 】

さらなる実施態様は、表 1 から選択される化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【 0 0 4 0 】

本発明の別の実施態様は、式IIの化合物：

10

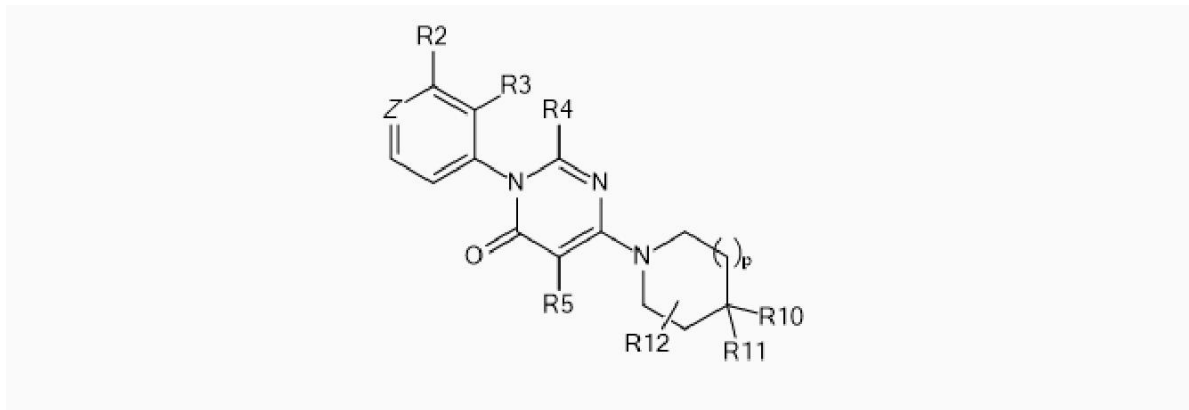
20

30

40

50

【化 1 0】



10

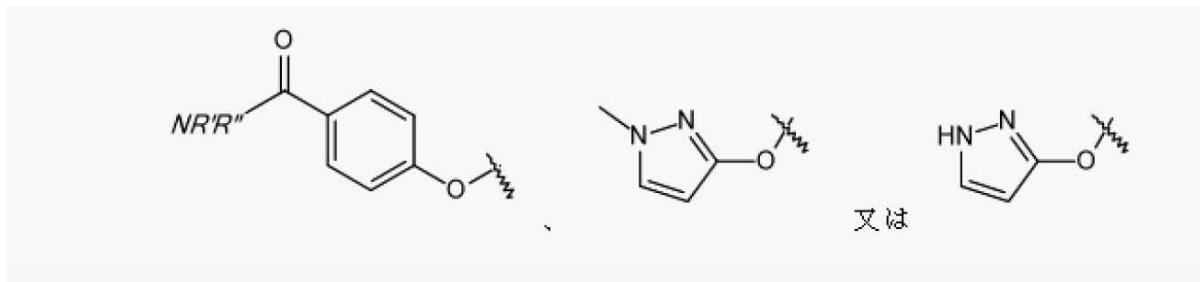
【0 0 4 1】

又はその医薬的に許容し得る塩であって、ここで

Zは、C R¹又はNであり；

R¹は、水素、-OH、-OCH₃、-F、-Cl、-Br、-OPh、

【化 1 1】



20

であり；

【0 0 4 2】

R²とR³のそれぞれは、水素、-CF₃、-Cl、-Br、-F、-CN、-NH₂、-OCH₃、及び-CH₃から独立して選択され；

30

【0 0 4 3】

R⁴とR⁵のそれぞれは、水素、-Br、-Cl、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキル、-CD₃、シクロプロピル、C₁-C₃アミノアルキル、C₁-C₃アルコキシ、C₁-C₃ヒドロキシアルキル、C₁-C₃チオアルキル、及び-NH₂から独立して選択され；

【0 0 4 4】

R¹⁰とR¹¹のそれぞれは、水素、-OH、-NR'R'', C₁-C₃アミノアルキル、C₁-C₃ヒドロキシアルキル、C₁-C₃ヒドロキシ(アミノ)アルキル、C₁-C₃ハロアルキル、及び5～7員のヘテロシクリルから独立して選択され、ここで、前記ヘテロシクリルは、メチル、エチル、-OH、-NH₂、-CH₂NH₂、及び-CH₂OHから選択される1～3個の基で任意選択的に置換され；

40

【0 0 4 5】

又は、R¹⁰とR¹¹は、これらが結合している炭素原子と一緒に、3～10員のシクロアルキル又は4～11員のヘテロシクリルを形成することができ、その各々は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-OH、-NH₂、-Br、-Cl、-F、C₁-C₃ハロアルキル、C₁-C₃アミノアルキル、及びC₁-C₃ヒドロキシアルキルから独立して選択される1～3個の基で任意選択的に置換され；

【0 0 4 6】

R¹²は、水素、-OH、C₁-C₃アルキル、-NH₂、-Cl、-Br、-F、C₁-C₃ヒドロキシアルキル、C₁-C₃アルコキシ、C₁-C₃アミノアルキルであり；又は

【0 0 4 7】

50

R^{12} が R^{10} に対してアルファ位の炭素原子上にある場合、 R^{12} は、 R^{10} とそれらがそれぞれ結合している窒素含有環の2つの炭素原子と一緒に、5～6員の縮合二環式又は三環式ヘテロシクリル環（これは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、-OH、-NH₂、-Br、-Cl、-F、C₁-C₃ハロアルキル、C₁-C₃アミノアルキル、及びC₁-C₃ヒドロキシアルキルから独立して選択される1～3個の基で任意選択的に置換される）を形成することができ；

【0048】

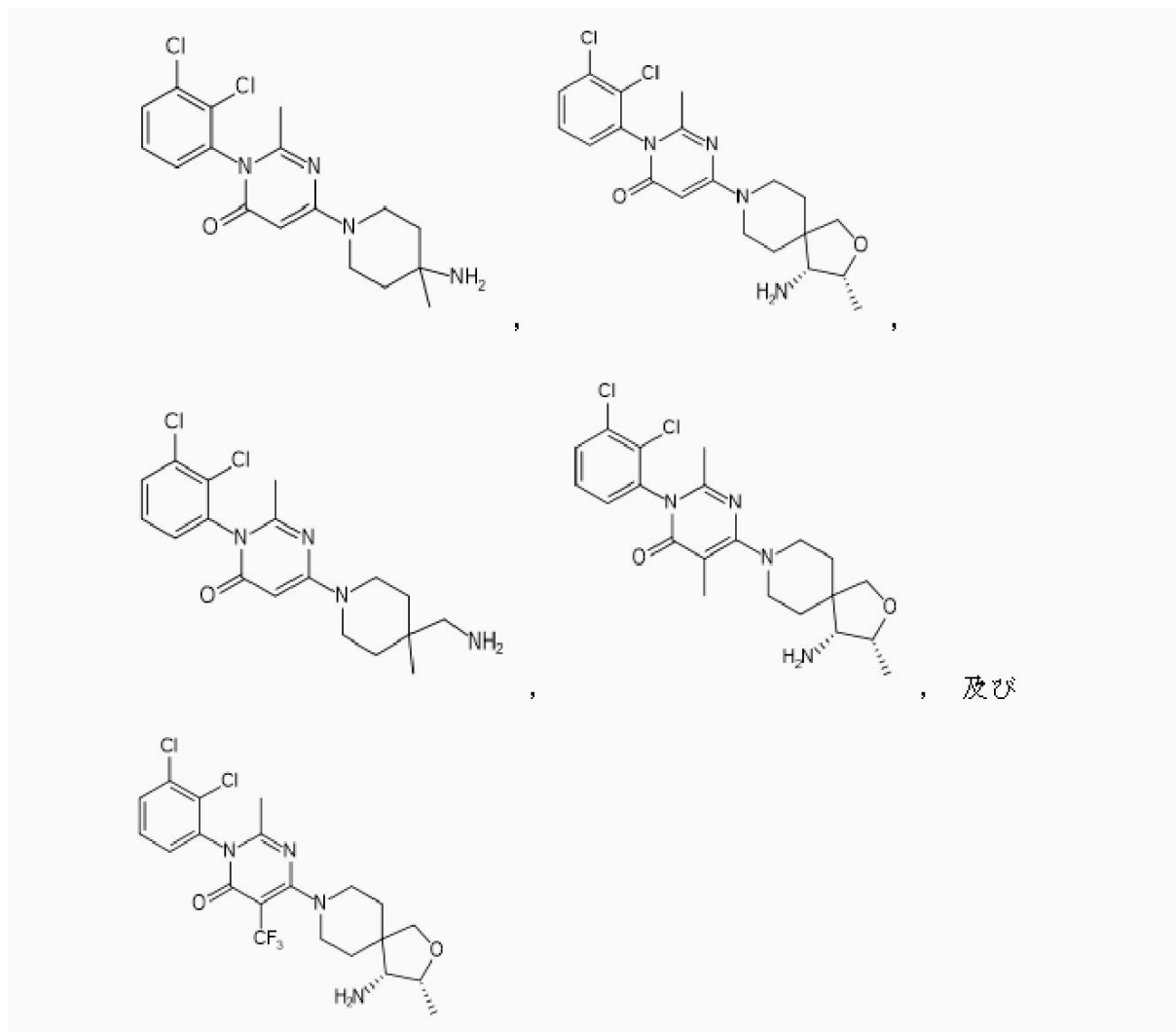
R' と R'' のそれぞれは、独立して-H、C₁-C₃アルキル、-OH、-CH₂（4-ヒドロキシシクロヘキシル）、C₁-C₄ヒドロキシアルコキシ、及びC₁-C₃ヒドロキシアルキルであり；及び

pは、0、1、又は2であり；

【0049】

及び、ここで前記化合物は

【化12】



ではない。

【0050】

さらなる実施態様は、ZがNである式IIの化合物である。

【0051】

別の実施態様は、ZがC-R¹である式IIの化合物である。この実施態様の1つの態様において、R¹は水素、-OCH₃、又は-Fである。この実施態様のさらなる態様において、R¹は水素である。

【0052】

本発明の1つの実施態様は、 R^2 と R^3 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-CN$ から独立して選択される、式IIの化合物である。さらなる実施態様は、 R^3 が、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-F$ である式IIの化合物である。この実施態様の1つの態様では、 R^2 と R^3 の両方が $-Cl$ である。

【0053】

1つの実施態様は、 Z が CR^1 であり、 R^1 が H であり、及び R^2 と R^3 の両方が $-Cl$ である式IIの化合物である。

【0054】

さらなる実施態様は、 R^4 が、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_2H$ 、水素、 $-CF_3$ 、エチル、イソプロピル、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-CH_2CH_2OH$ から選択される、式IIの化合物である。この実施態様の1つの態様において、 R^4 は、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、水素、及び $-CF_2H$ から選択される。この実施態様のさらなる態様において、 R^4 は、 $-CH_3$ 又は $-NH_2$ である。この実施態様のさらなる態様において、 R^4 は $-CH_3$ である。

10

【0055】

別の実施態様は、 R^5 が、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CF_2H$ 、水素、 $-CF_3$ 、エチル、イソプロピル、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-CH_2CH_2OH$ から選択される、式IIの化合物である。この実施態様の1つの態様において、 R^5 は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、エチル、イソプロピル、 $-CD_3$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-CH_2CH_2OH$ から選択される。この実施態様の別の態様において、 R^5 は $-CH_3$ である。

【0056】

20

本発明の1つの実施態様は、 R^4 と R^5 の両方が $-CH_3$ である式IIの化合物である。

【0057】

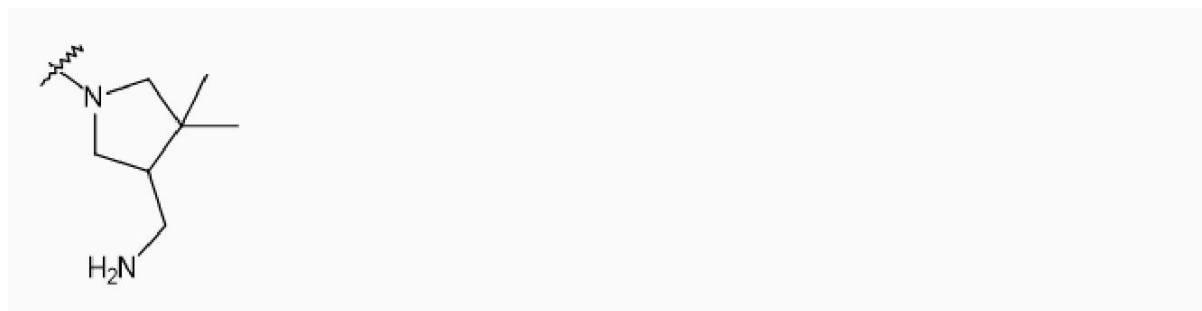
本発明の1つの実施態様は、 R^{10} と R^{11} のそれぞれが、水素、 $-OH$ 、 $-NR'R''$ 、 $C_1 - C_3$ アミノアルキル、 $C_1 - C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_3$ ヒドロキシ(アミノ)アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、及び5～7員のヘテロシクリルから独立して選択される式IIの化合物であり、ここで、前記ヘテロシクリルは、メチル、エチル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、及び $-CH_2OH$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される。

【0058】

本発明の1つの実施態様は、 p が0であり、 R^{10} と R^{11} のそれぞれが、水素、 $-OH$ 、 $-NR'R''$ 、 $C_1 - C_3$ アミノアルキル、 $C_1 - C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_3$ ヒドロキシ(アミノ)アルキル、 $C_1 - C_3$ ハロアルキル、及び5～7員のヘテロシクリルから独立して選択される式IIの化合物であり、ここで、前記ヘテロシクリルは、メチル、エチル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、及び $-CH_2OH$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される。この実施態様の1つの態様において、 R^{10} と R^{11} が結合している窒素含有環は、

30

【化13】



40

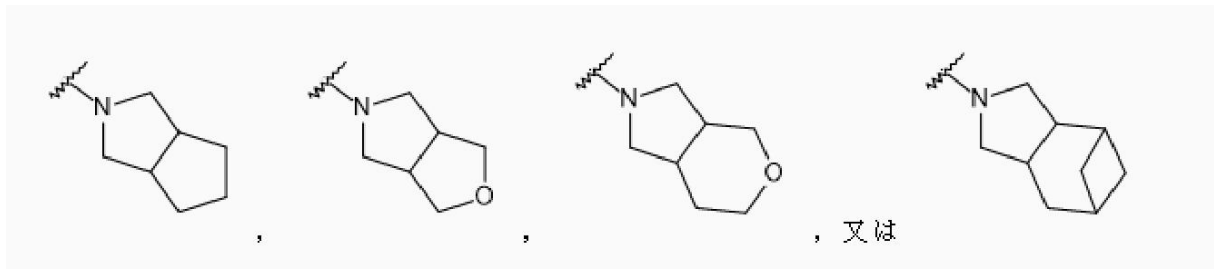
である。

【0059】

本発明の別の実施態様は、 p が0であり、 R^{10} と R^{12} が、これらが結合している2つの隣接する炭素原子と一緒にあって、以下に示される縮合二環式又は三環式環：

50

【化 1 4】

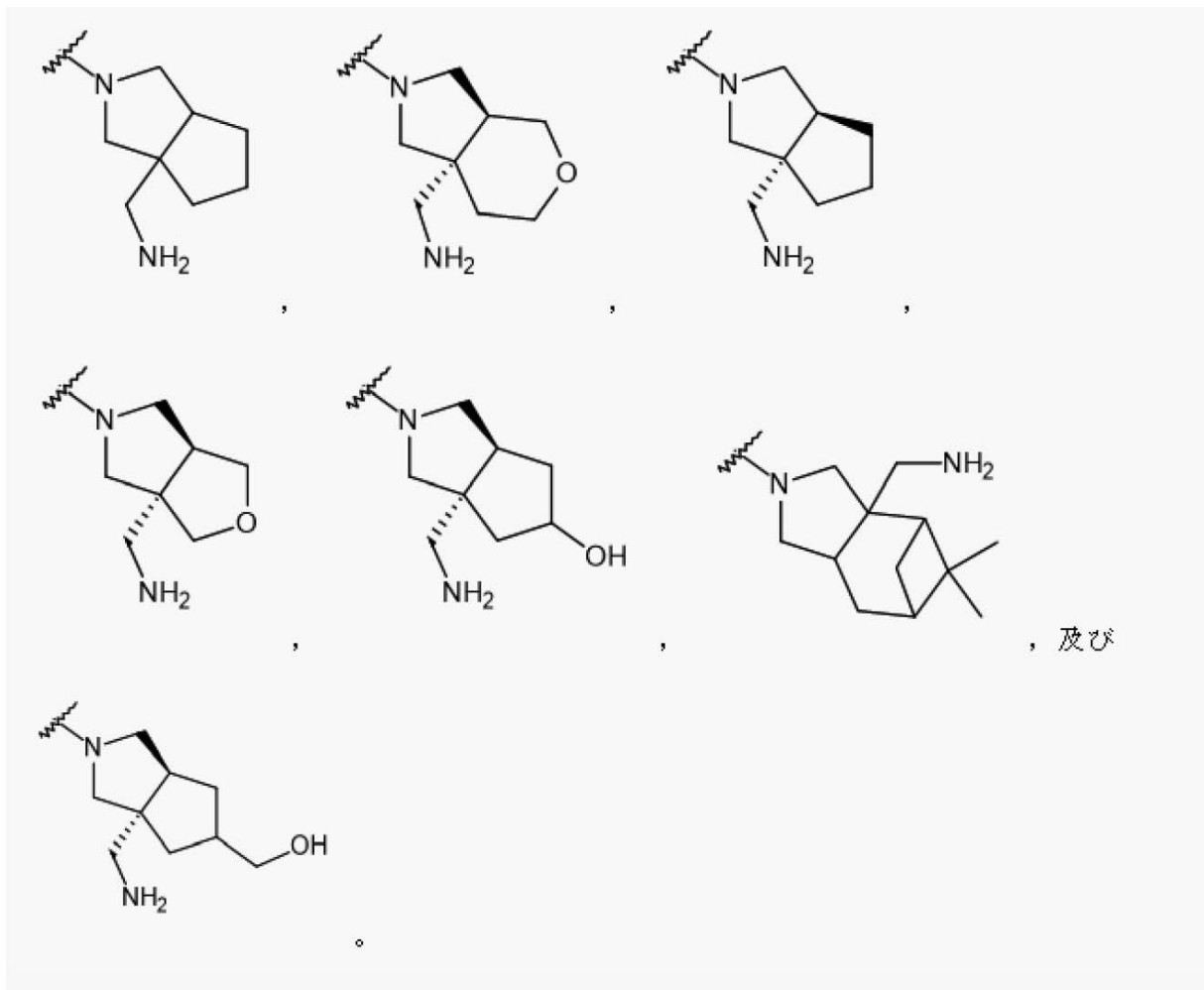


を形成する式IIの化合物であり、

【0060】

ここで、 R^{10} と R^{12} により形成される各環は、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、及び $-CH_2OH$ から選択される1～3個の基で、独立してかつ任意選択的に置換される。この実施態様の1つの態様は、以下に示される縮合ピロリジニル部分から選択される：

【化 1 5】



【0061】

本発明のさらなる実施態様は、 p が1であり、 R^{10} と R^{12} が、これらが結合している2つの隣接する炭素原子と一緒に縮合二環式環

10

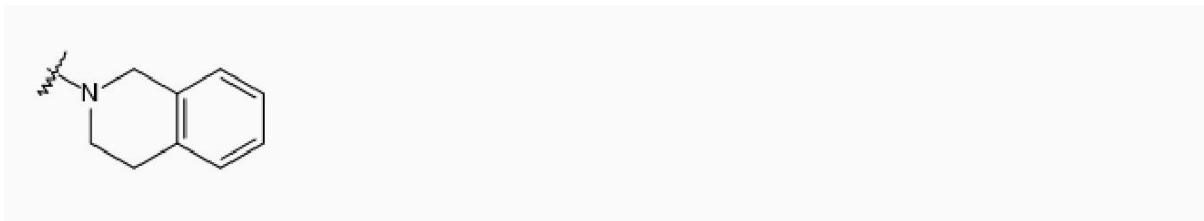
20

30

40

50

【化 1 6】

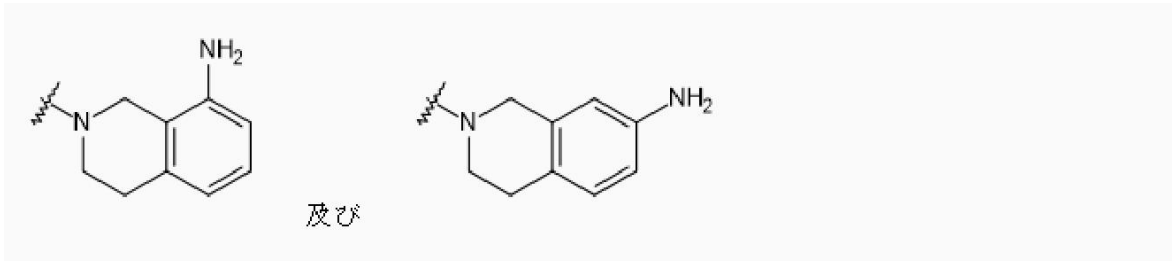


【 0 0 6 2】

を形成する式IIの化合物である。この実施態様の1つの態様において、融合二環式部分は、

10

【化 1 7】



から選択される。

20

【 0 0 6 3】

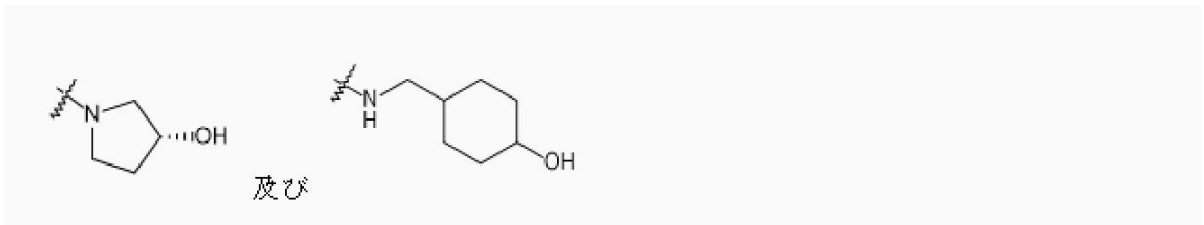
本発明の1つの実施態様は、式IIの化合物であって、 R^{10} と R^{11} のそれぞれが、水素、 $-OH$ 、 $-NR'R''$ 、 C_1-C_3 アミノアルキル、 C_1-C_3 ヒドロキシアルキル、 C_1-C_3 ヒドロキシ(アミノ)アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、及び5～7員のヘテロシクリルから独立して選択され、前記ヘテロシクリルが、メチル、エチル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、及び $-CH_2OH$ から選択される1～3個の基で任意選択的に置換される化合物である。

【 0 0 6 4】

本発明のさらなる実施態様は、式IIの化合物であって、 p が1又は2であり； R^{10} と R^{11} が、水素、 $-NH_2$ 、 C_1-C_3 アミノアルキル、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ヒドロキシアルキル、及び $-OH$ から選択され、 R^{10} と R^{11} が両方とも水素であることはない。この実施態様のさらなる態様において、 p は1であり； R^{10} と R^{11} は、水素、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NH(CH_2CHOHCH_2OH)$ 、 $-NH(CH_2CHOHCH_2OCH_3)$ 、 $-CHOHCH_2NH_2$ 、

30

【化 1 8】

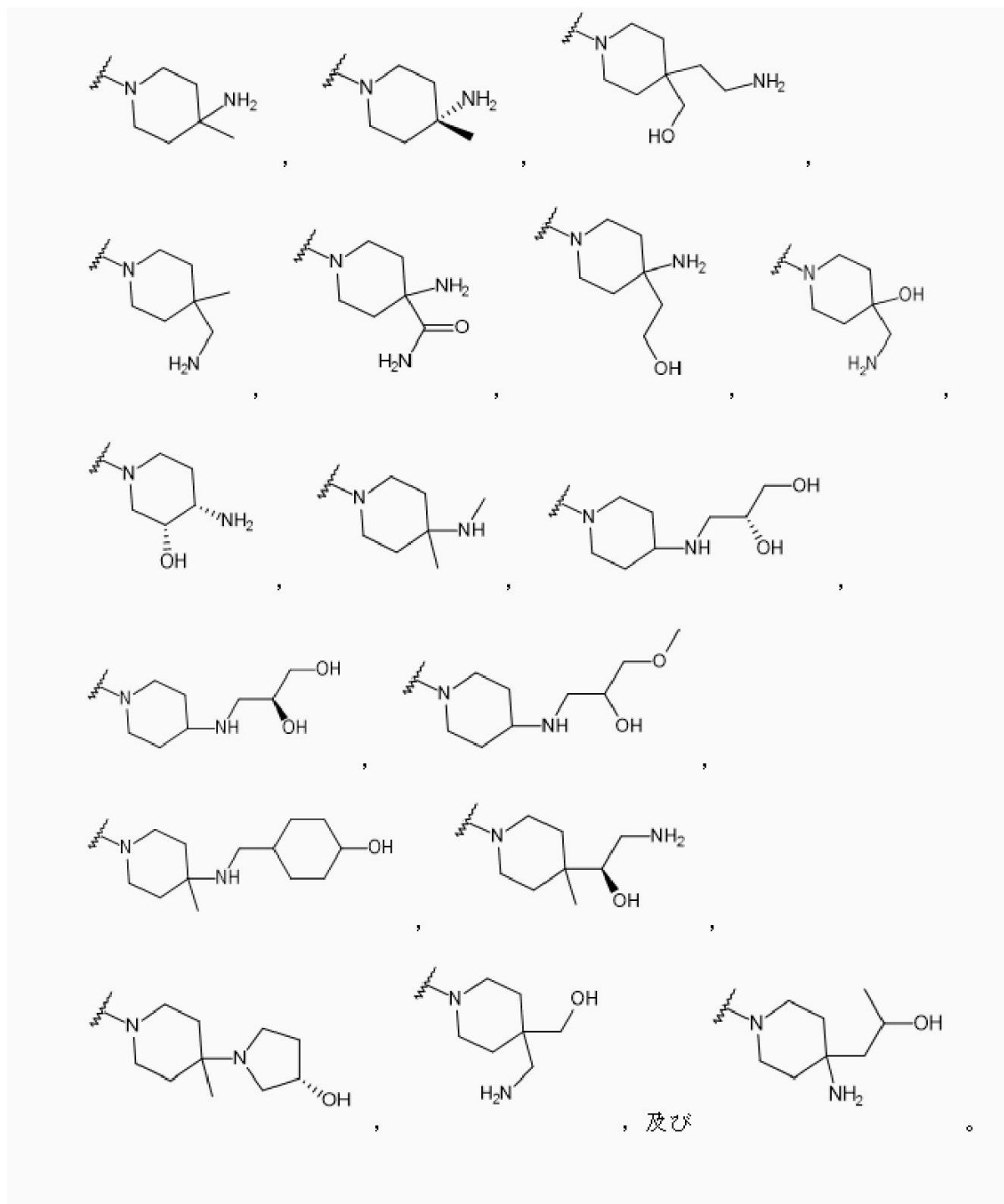


40

から選択され、 R^{10} と R^{11} が両方とも水素であることはない。この実施態様の追加の態様において、 R^{10} と R^{11} のうちの1つは、 $-NH_2$ 又は $-CH_2NH_2$ である。この実施態様の1つの態様において、ピペリジニル部分は、以下からなる群から選択される：

50

【化 19】



【0065】

本発明の1つの実施態様は、 p が2であり、 R^{10} と R^{11} が $-NH_2$ 及び $-C_1-C_3$ ヒドロキシアルキルから選択される、式IIの化合物である。この実施態様の1つの態様において、 R^{10} と R^{11} で置換された窒素含有環は、以下から選択される：

10

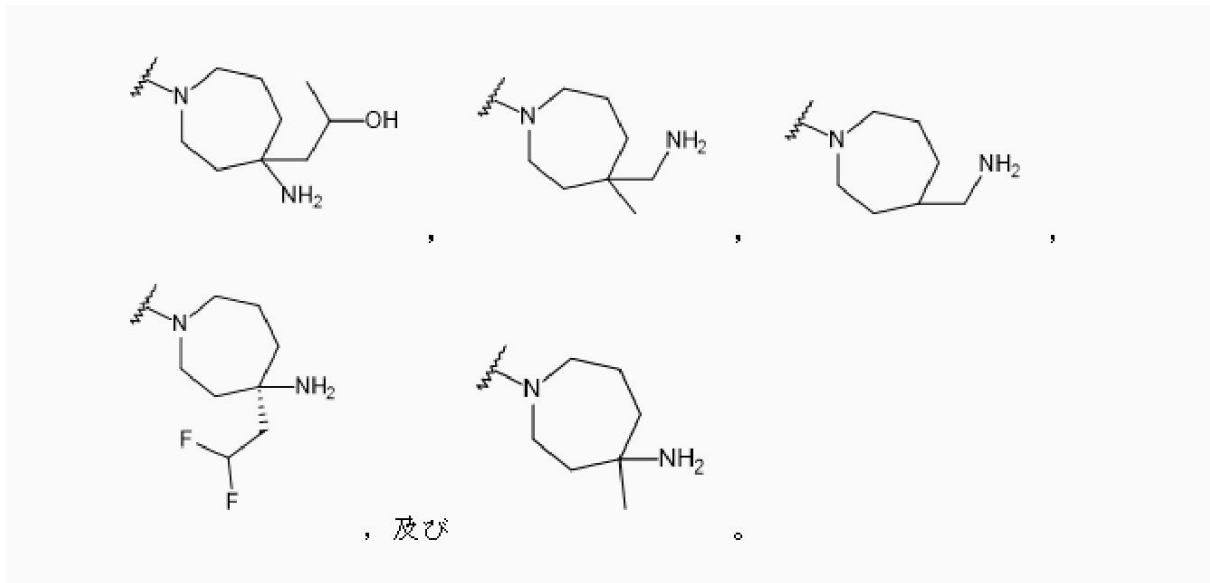
20

30

40

50

【化 2 0】



10

【0066】

本発明のさらなる実施態様は、式IIの化合物であり、ここで、 R^{10} と R^{11} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、3～10員のシクロアルキル又は4～11員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アミノアルキル、及び C_1-C_3 ヒドロキシアルキルから独立して選択される1～3個の基で任意選択的に置換される。この実施態様の1つの態様において、 p は1であり；及び、 R^{10} と R^{11} は、これらが結合しているピペリジニル部分の炭素原子と一緒に、以下に示される基（ピペリジニル部分を含む）：

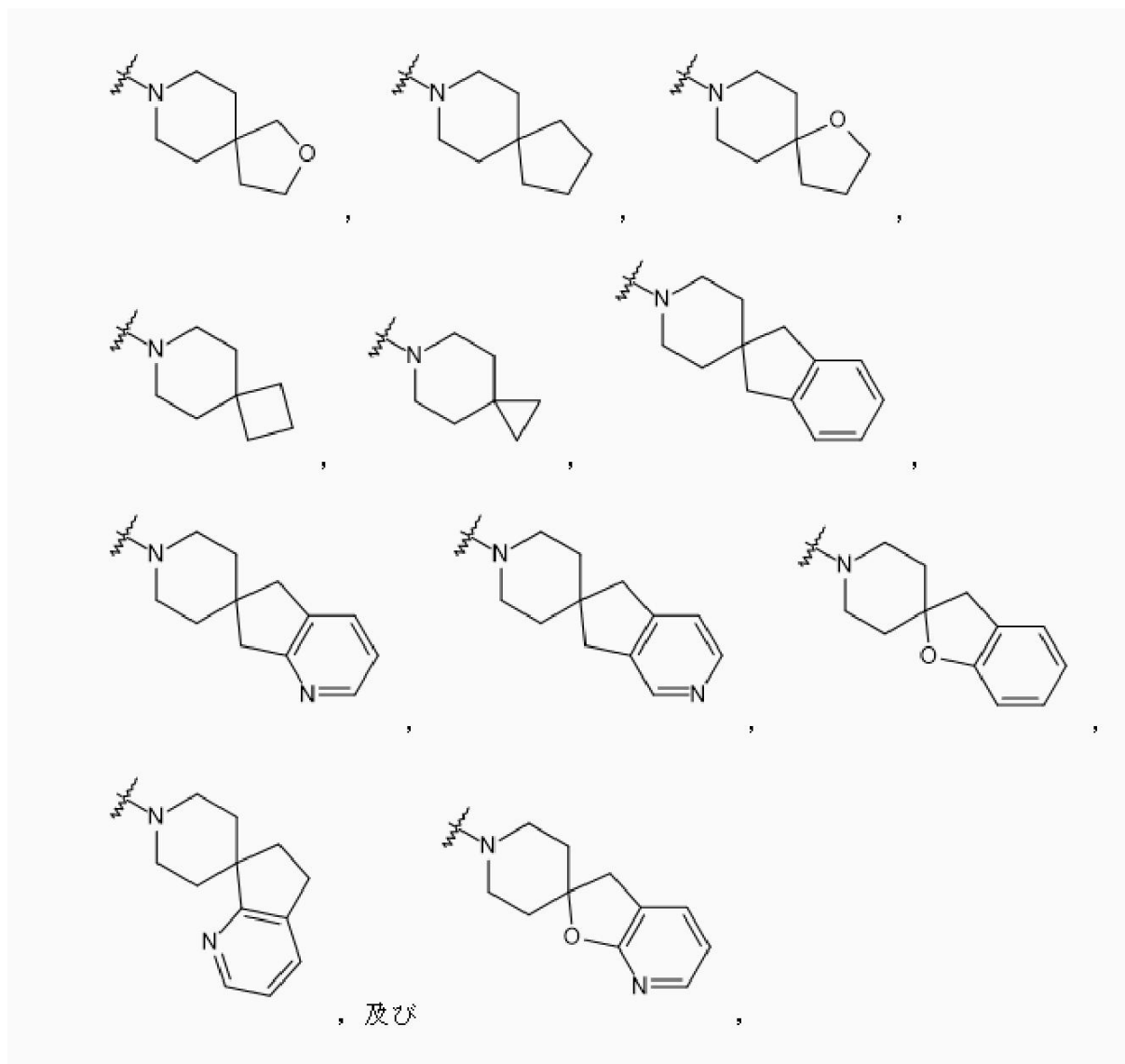
20

30

40

50

【化 2 1】



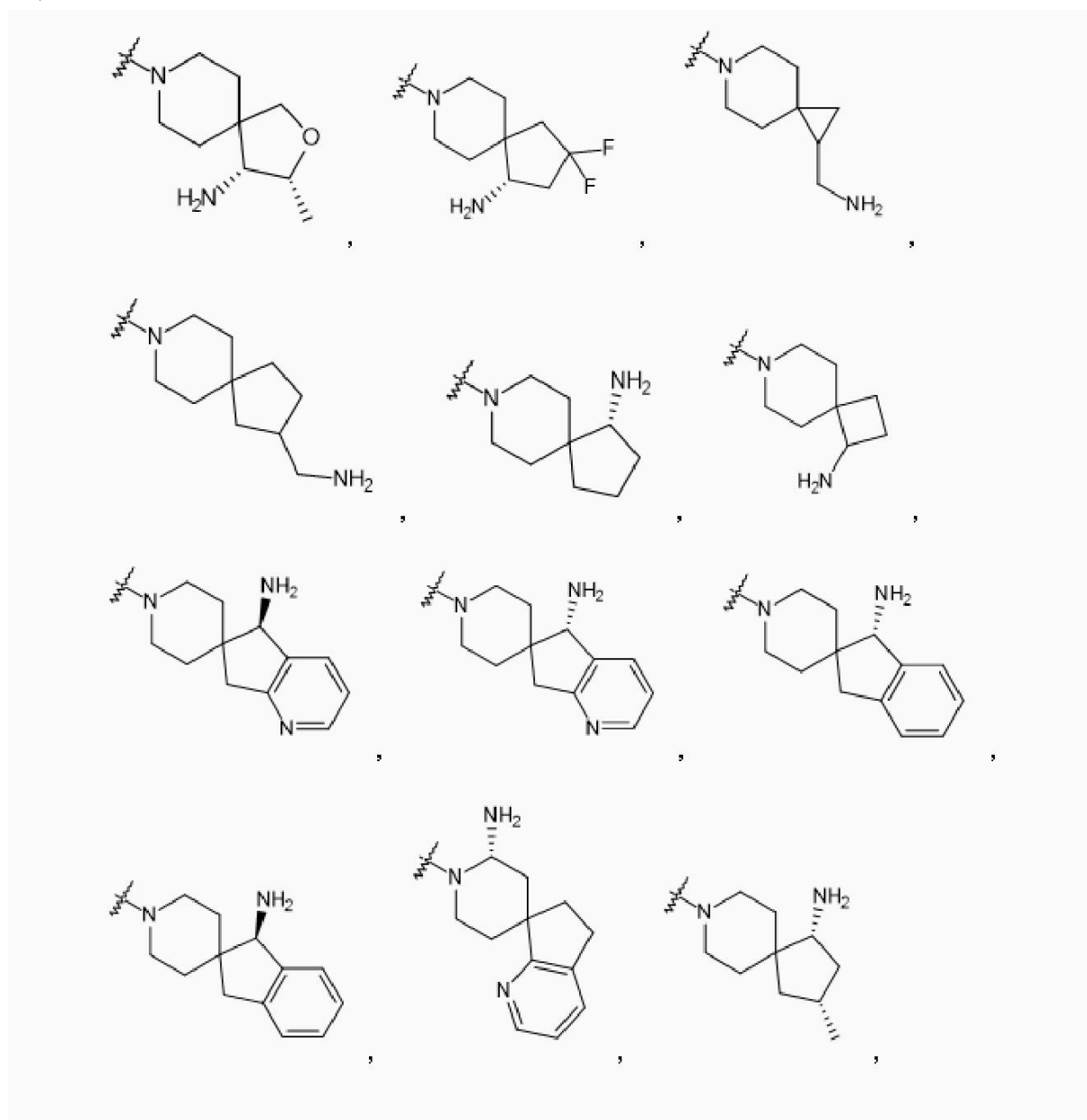
を形成し、

ここで、 R^{10} と R^{11} により形成される各環は、独立して及び任意選択的に、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_3$ 、及び $-F$ から選択される1～3個の基で置換される。この実施態様の1つの態様において、 R^{10} と R^{11} により形成される環は、 $-NH_2$ 又は $-CH_2NH_2$ のうちの少なくとも1つで置換される。

【0067】

本発明のさらなる実施態様は、 R^{10} と R^{11} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、以下から選択される基を形成する式IIの化合物である：

【化 2 2 - 1】



10

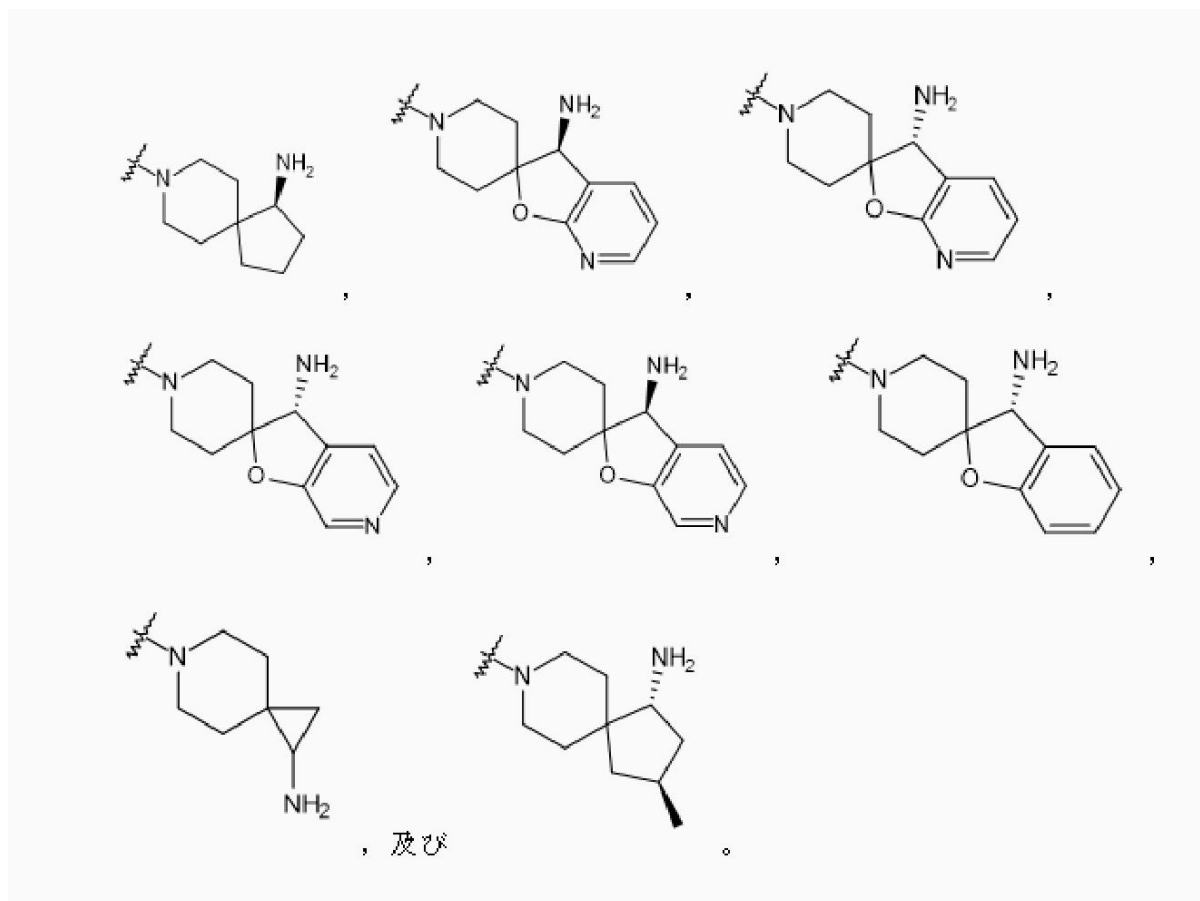
20

30

40

50

【化 2 2 - 2】



【 0 0 6 8 】

さらなる実施態様は、R¹²が水素である式IIの化合物である。

【 0 0 6 9 】

本発明の1つの実施態様は、以下からなる群から選択される式IIの化合物：

10

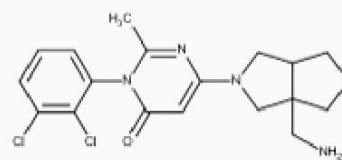
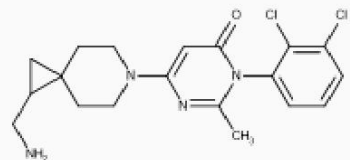
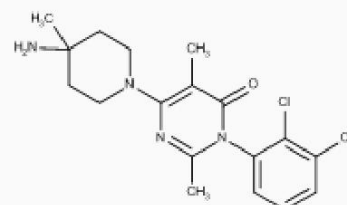
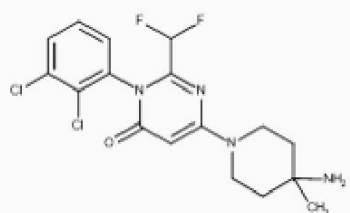
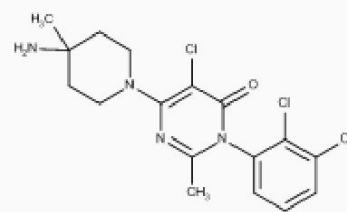
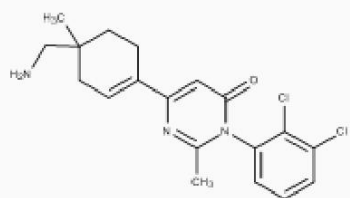
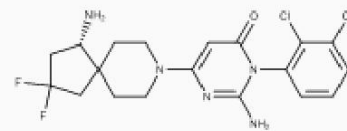
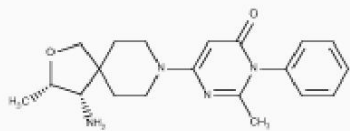
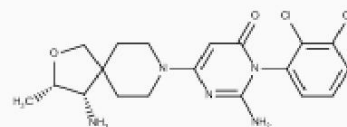
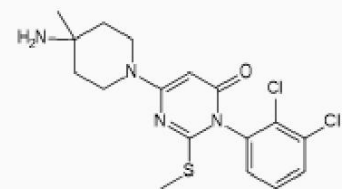
20

30

40

50

【化 2 3 - 1】



10

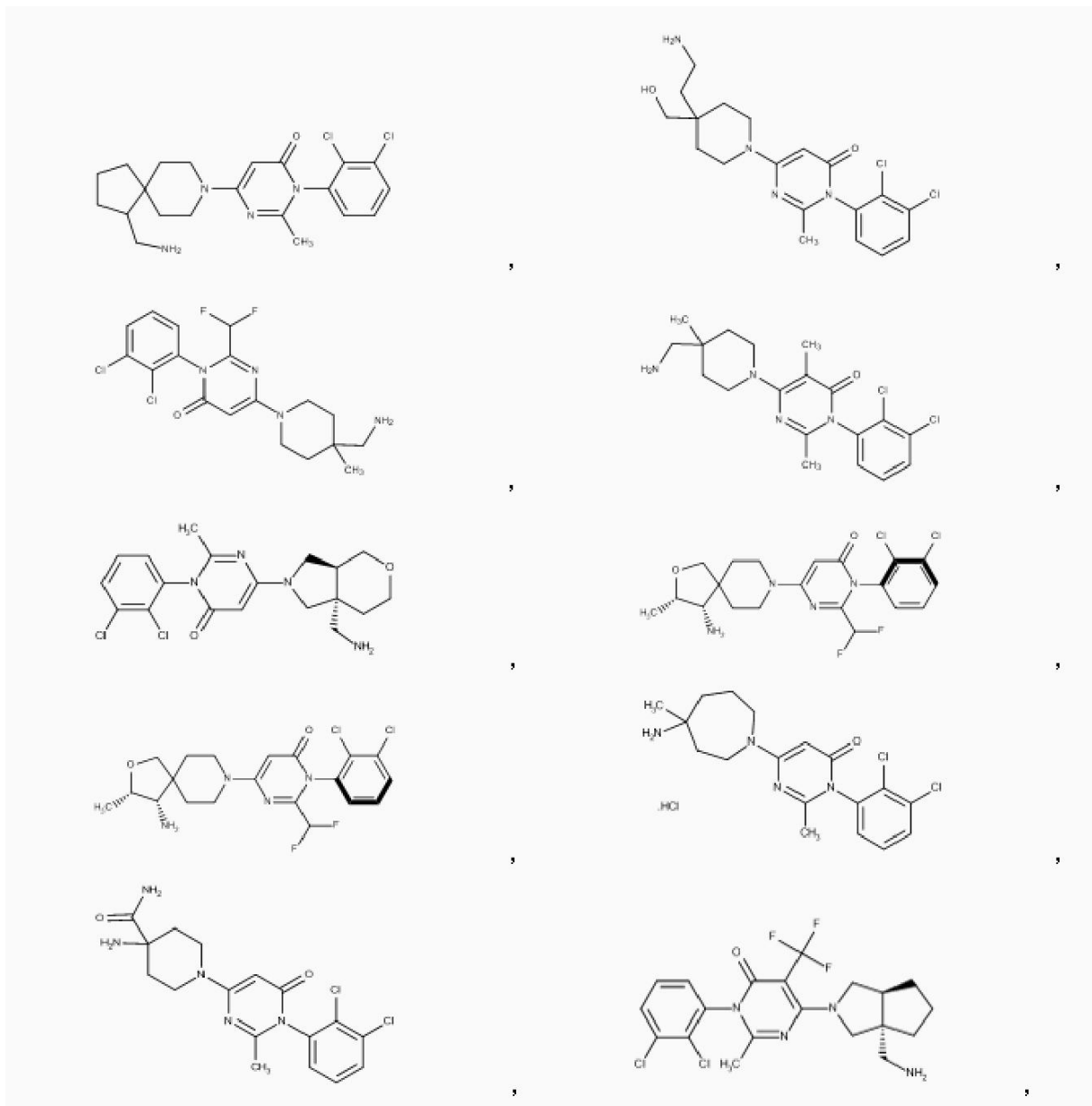
20

30

40

50

【化 2 3 - 2】



10

20

30

40

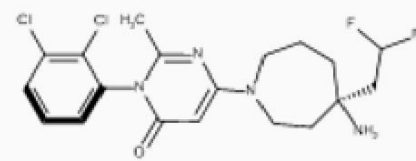
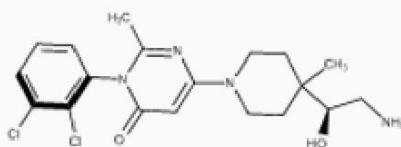
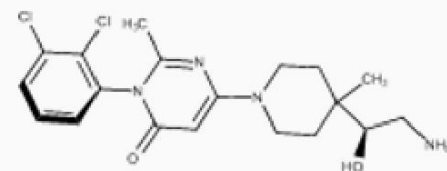
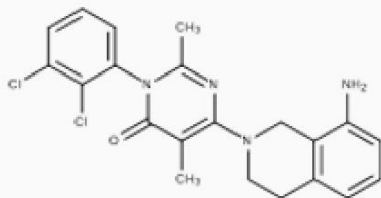
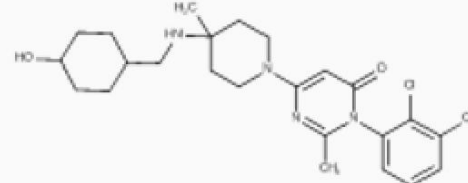
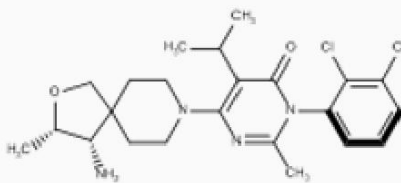
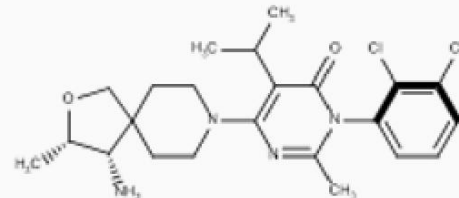
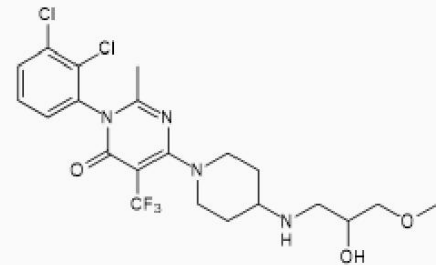
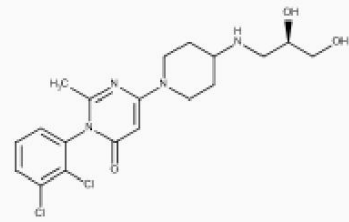
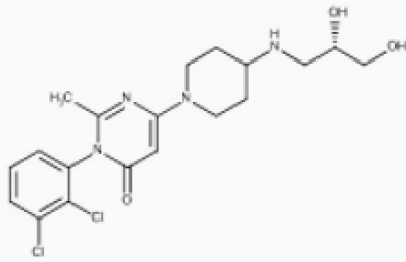
50

Chemical structures of 10 pyrimidinone derivatives are displayed in a 5x2 grid. The structures are as follows:

- 1. 2-(2-(2-amino-2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)-6-methyl-4-(2,3-dichlorophenyl)pyrimidin-4(1H)-one
- 2. 2-(2-(2-amino-2-(hydroxymethyl)ethyl)piperidin-1-yl)-6-methyl-4-(2,3-dichlorophenyl)pyrimidin-4(1H)-one
- 3. 2-(2-(2-amino-2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)-6-methyl-4-(2,3-dichlorophenyl)pyrimidin-4(1H)-one
- 4. 2-(2-(2-amino-2-(hydroxymethyl)ethyl)piperidin-1-yl)-6-methyl-4-(2,3-dichlorophenyl)pyrimidin-4(1H)-one
- 5. 2-(2-(2-amino-2-(hydroxymethyl)ethyl)piperidin-1-yl)-6-methyl-4-(2,3-dichlorophenyl)pyrimidin-4(1H)-one
- 6. 2-(2-(2-amino-2-(hydroxymethyl)ethyl)piperidin-1-yl)-6-methyl-4-(2,3-dichlorophenyl)pyrimidin-4(1H)-one
- 7. 2-(2-(2-amino-2-(hydroxymethyl)ethyl)piperidin-1-yl)-6-methyl-4-(2,3-dichlorophenyl)pyrimidin-4(1H)-one
- 8. 2-(2-(2-amino-2-(hydroxymethyl)ethyl)piperidin-1-yl)-6-methyl-4-(2,3-dichlorophenyl)pyrimidin-4(1H)-one
- 9. 2-(2-(2-amino-2-(hydroxymethyl)ethyl)piperidin-1-yl)-6-methyl-4-(2,3-dichlorophenyl)pyrimidin-4(1H)-one
- 10. 2-(2-(2-amino-2-(hydroxymethyl)ethyl)piperidin-1-yl)-6-methyl-4-(2,3-dichlorophenyl)pyrimidin-4(1H)-one

50

【化 2 3 - 4】



10

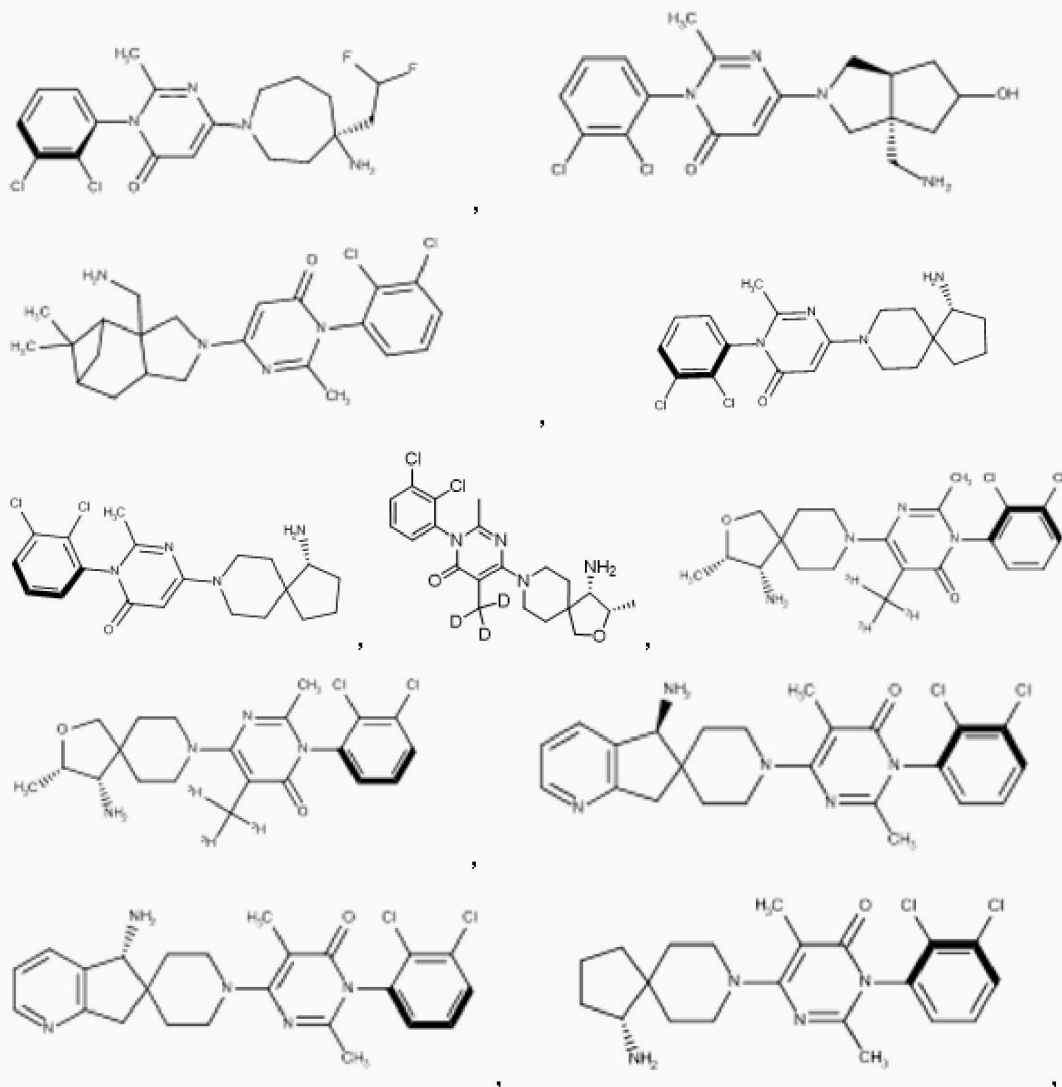
20

30

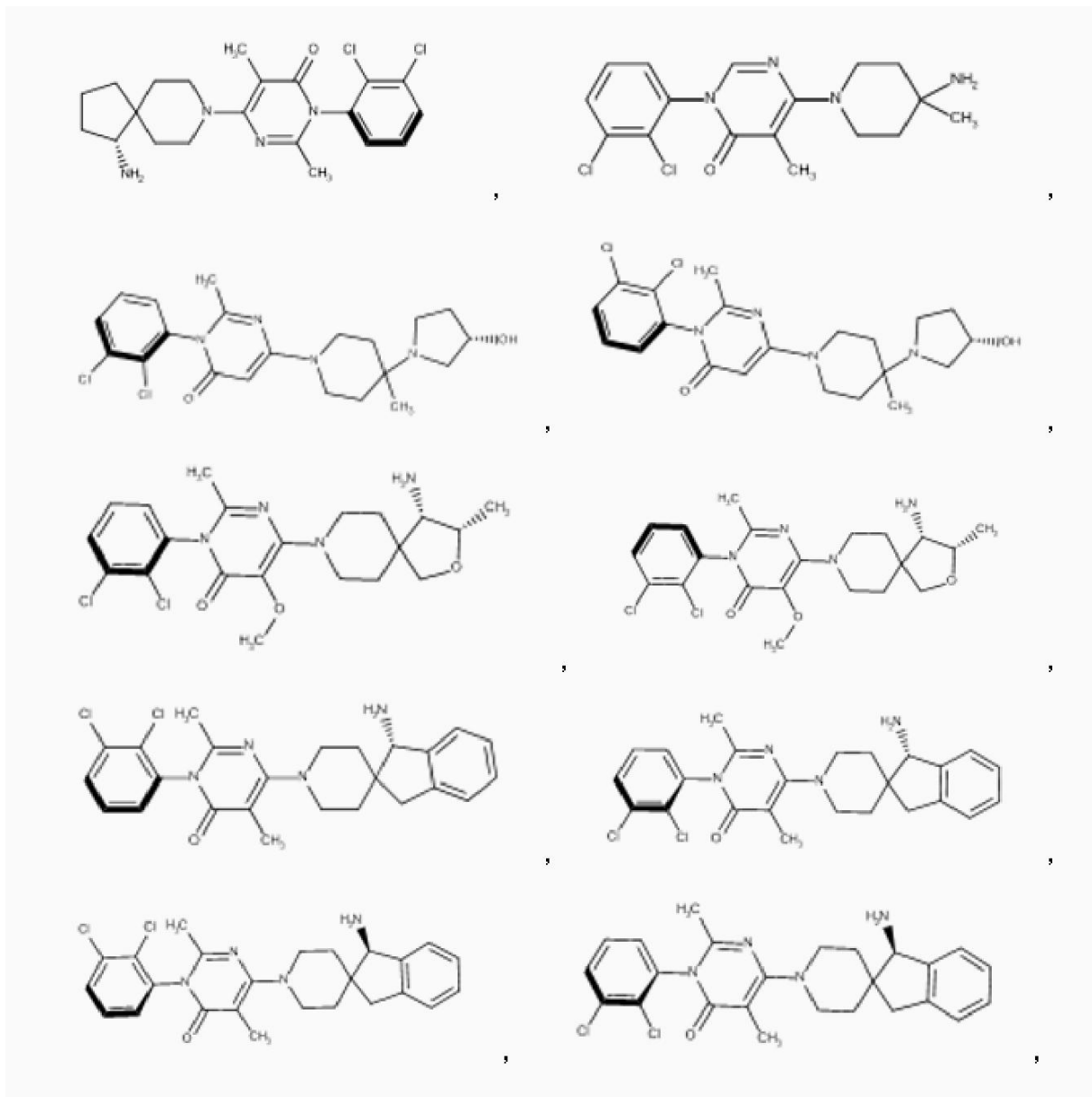
40

50

【化 2 3 - 5】



【化 2 3 - 6】



10

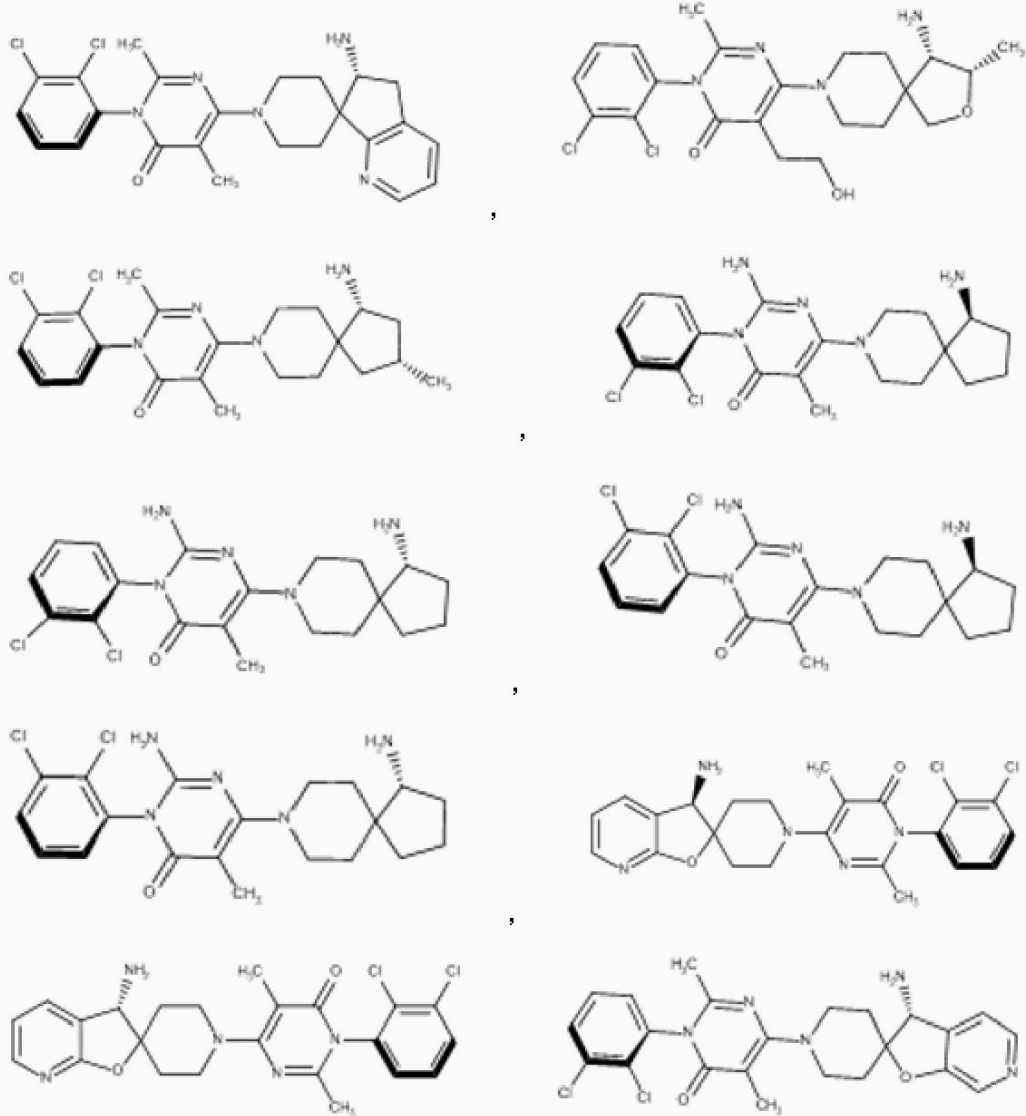
20

30

40

50

【化 2 3 - 7】



10

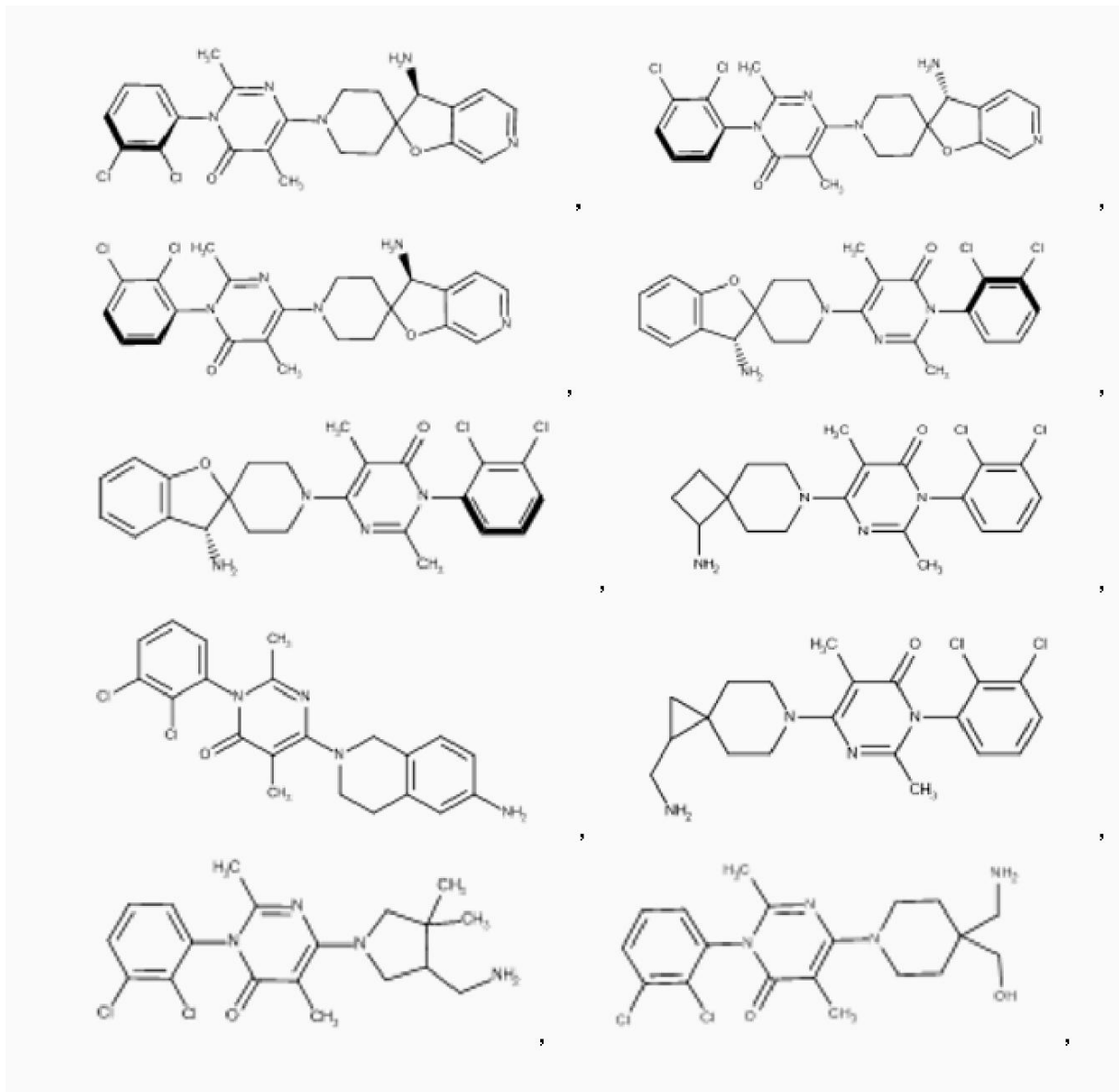
20

30

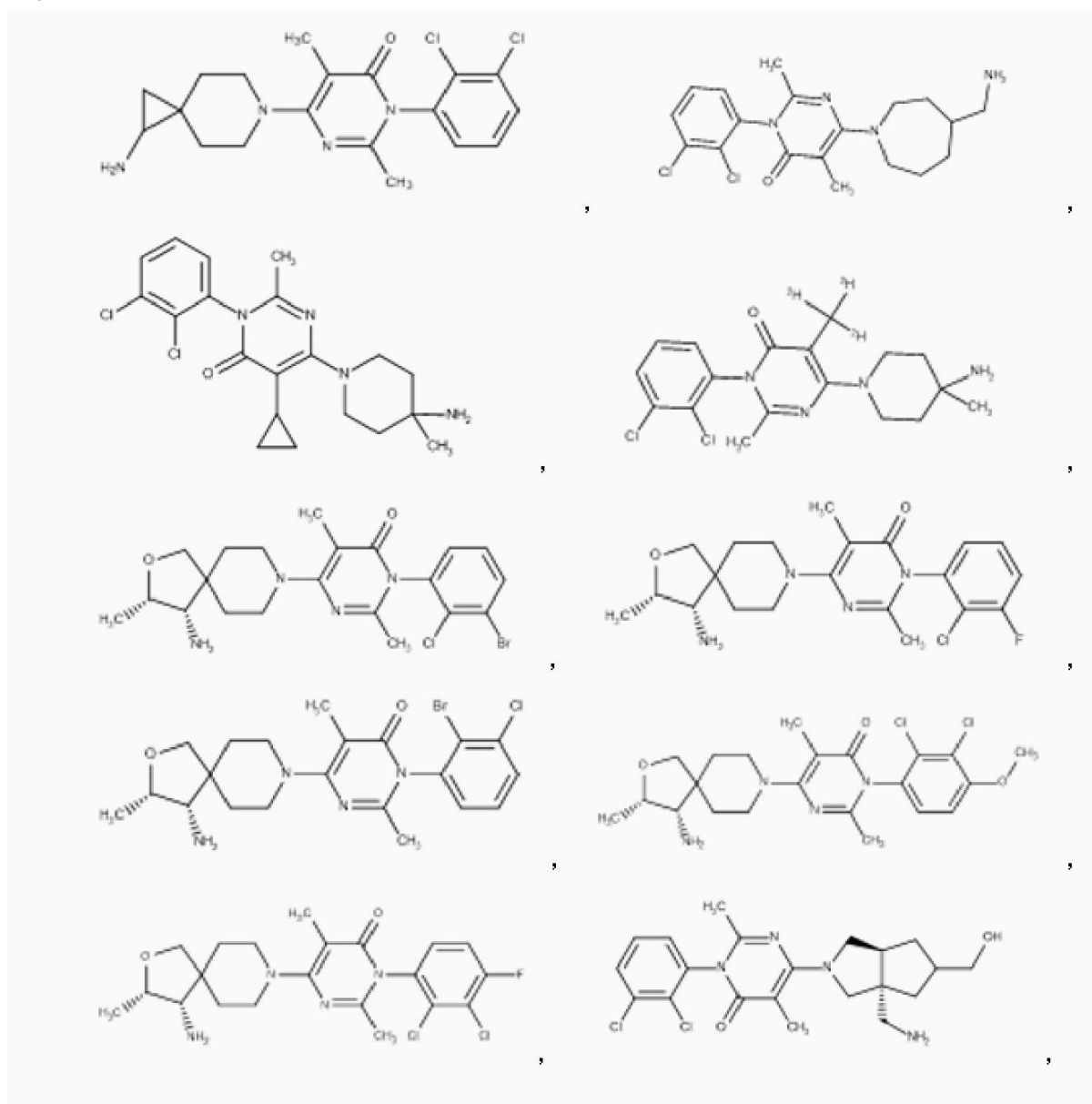
40

50

【化 2 3 - 8】



【化 23 - 9】



10

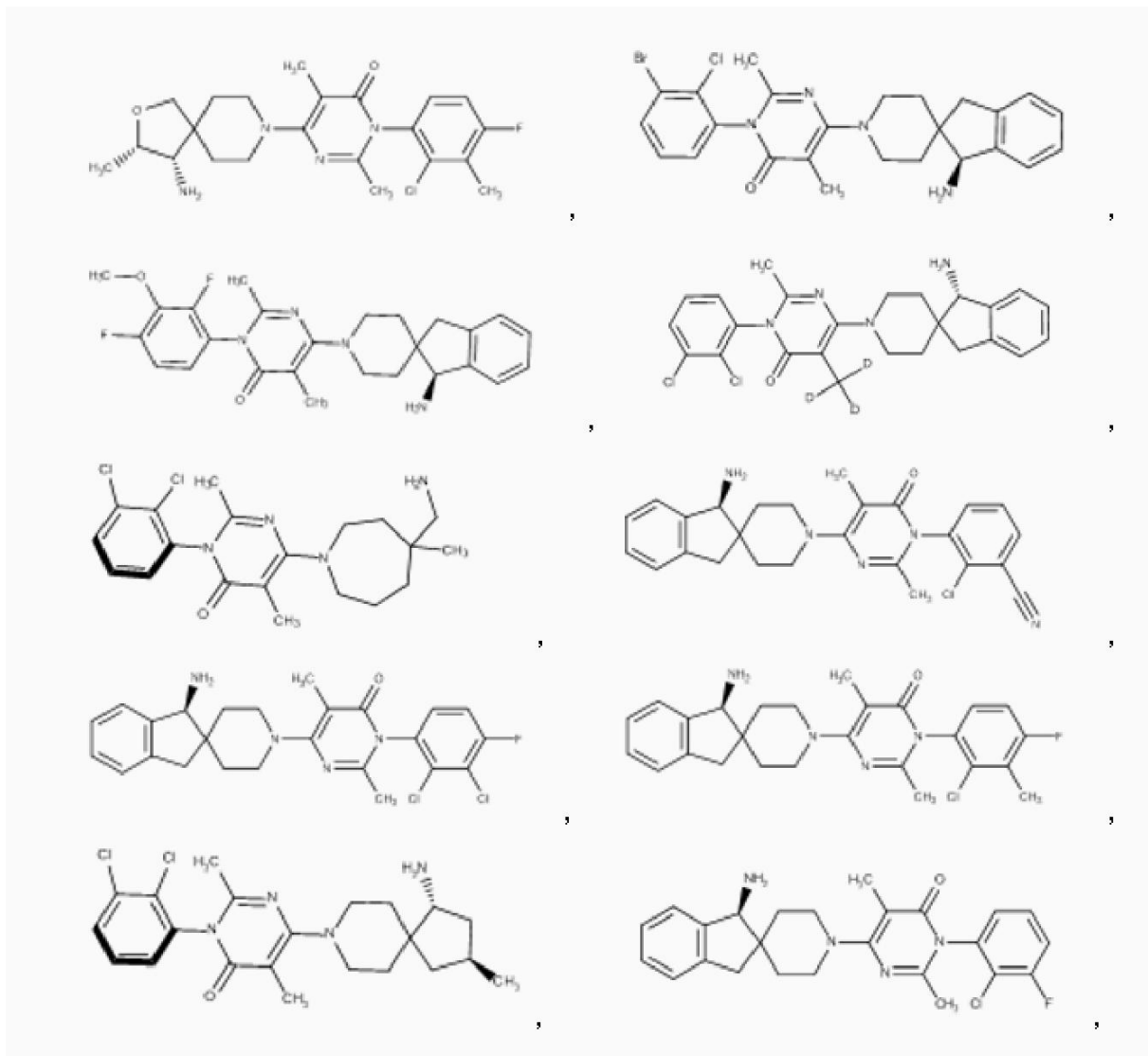
20

30

40

50

【化 2 3 - 1 0】



10

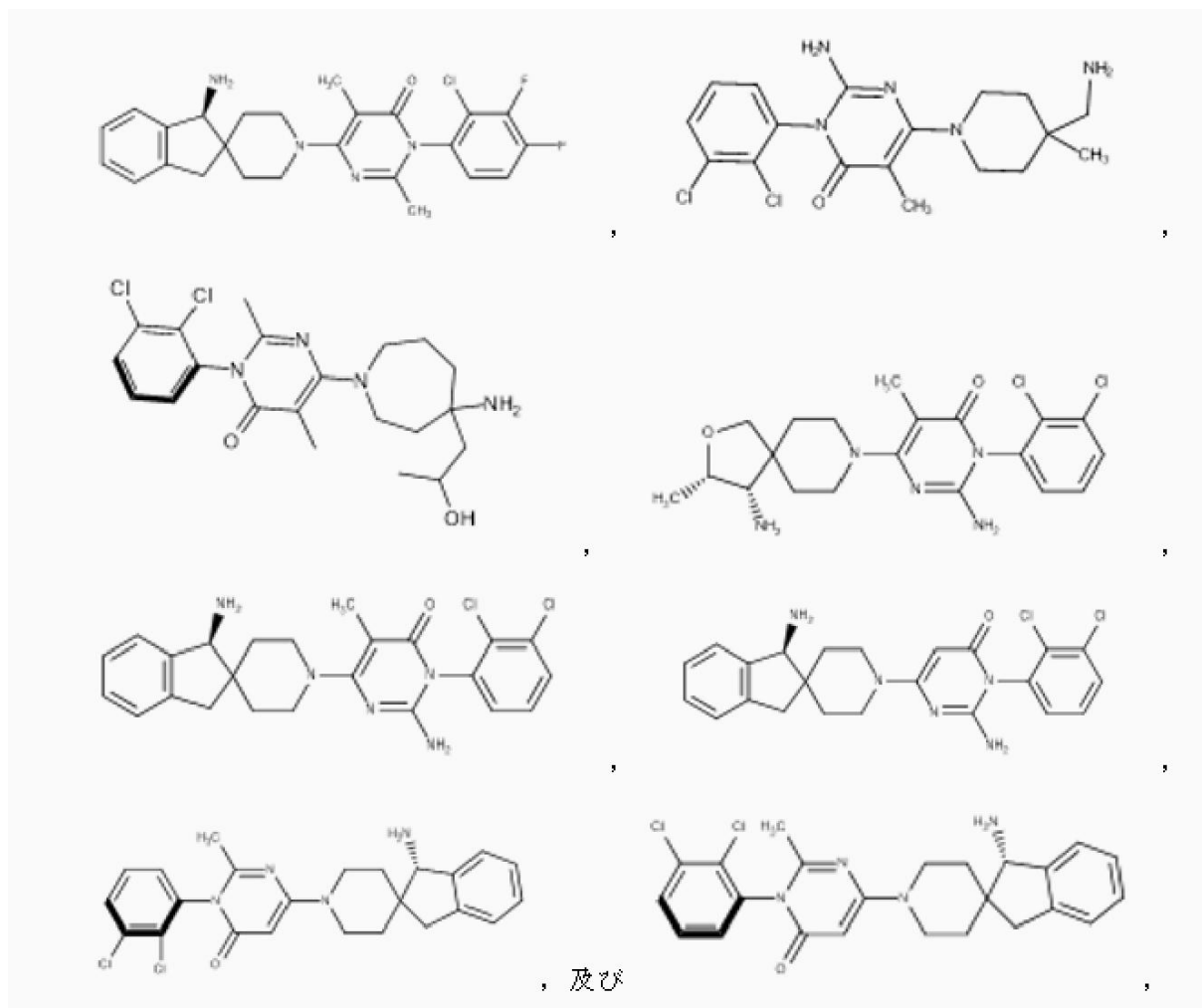
20

30

40

50

【化 2 3 - 1 1】



又はその医薬的に許容し得る塩である。

【 0 0 7 0】

本発明の1つの実施態様は、式I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIのいずれか1つの化合物、又はその医薬的に許容し得る塩とともに、医薬的に許容し得る担体、補助剤、及び/又は賦形剤とを含む医薬組成物である。

【 0 0 7 1】

本発明の1つの実施態様は、癌の治療のための、式I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIのいずれか1つの化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【 0 0 7 2】

この実施態様の1つの態様において、癌は、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、副腎皮質癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、子宮頸部過形成、絨毛癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、本態性血小板増加症、胃癌、泌尿生殖器癌、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、神経線維腫症、毛細胞白血病、頭頸部癌、ホジキン病、カポジ肉腫、腎臓癌、肺癌、リンパ腫、悪性カルチノイド腫瘍、悪性高カルシウム血症、悪性黒色腫、悪性膵臓インスリン腫、髄質甲状腺癌、黒色腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄性白血病、リンパ球性白血病、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、骨形成性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、真性赤血球増多症、原発性脳癌、原発性マクログロブリン血症、前立腺癌、腎細胞癌、横紋筋肉腫、皮膚癌、小細胞肺癌、軟部肉腫、扁平上皮癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、ウィルムス腫瘍から選択される。

【 0 0 7 3】

この実施態様のさらなる態様において、癌は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、神経膠芽細胞腫、膵臓癌、骨肉腫、黒色腫、及び腎臓癌から選択

される。

【0074】

この実施態様の別の態様において、式 I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIのいずれか1つの化合物、又はその医薬的に許容し得る塩は、1種以上の追加の治療薬と組み合わせ投与される。

【0075】

この実施態様の1つの態様において、1種以上の追加の治療薬は、EGFR阻害剤、MET阻害剤、PD-L1阻害剤、MEK1/2阻害剤、TGF- β 経路阻害剤、又はこれらの組み合わせである。

【0076】

この実施態様のさらなる態様において、1種以上の追加の治療薬は、アービタックス、テポチニブ、アベルマブ、Muc1-TGF β R2Nb、EGFR-Muc1-ADC、ピマセルチブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、センプリマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、又はこれらの組み合わせである。

【0077】

この実施態様のさらなる態様において、1種以上の追加の治療薬は、アービタックス、テポチニブ、アベルマブ、ピマセルチブ、又はこれらの組み合わせである。

【0078】

本発明の1つの実施態様は、加齢性黄斑変性症、クローン病、肝硬変、慢性炎症性障害、増殖性糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症、未熟児網膜症、肉芽腫症、臓器又は組織移植に伴う免疫過剰増殖、炎症性腸疾患、乾癬、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（SLE）、網膜低酸素症及び血管炎に続発する血管の過剰増殖から成る群から選択される疾患又は障害の治療のための、式 I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIのいずれか1つの化合物、又はその医薬的に許容し得る塩である。

【0079】

本発明の1つの実施態様は、それを必要とする患者の癌を治療する方法であり、式 I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIの1つの化合物又はその医薬的に許容し得る塩の有効量を、前記患者に投与することを含む。

【0080】

この方法の1つの態様において、癌は、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、副腎皮質癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、子宮頸部過形成、絨毛癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、本態性血小板減少症、胃癌、泌尿生殖器癌、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、神経線維腫症、毛細胞白血病、頭頸部癌、ホジキン病、カポジ肉腫、腎臓癌、肺癌、リンパ腫、悪性カルチノイド腫瘍、悪性高カルシウム血症、悪性黒色腫、悪性膵臓インスリン腫、髄質甲状腺癌、黒色腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、骨髄性白血病、リンパ球性白血病、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、骨形成性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、真性赤血球增多症、原発性脳癌、原発性マクログロブリン血症、前立腺癌、腎細胞癌、横紋筋肉腫、皮膚癌、小細胞肺癌、軟部肉腫、扁平上皮癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、及びウィルムス腫瘍から選択される。

【0081】

この方法の別の態様において、癌は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、神経膠芽細胞腫、膵臓癌、骨肉腫、黒色腫、及び腎臓癌から選択される。

【0082】

この方法のさらなる実施態様において、この方法は、被験体に1種以上の追加の治療薬を投与することをさらに含む。

【0083】

この実施態様の1つの態様において、1種以上の追加の治療薬は、EGFR阻害剤、MET阻害剤、PD-L1阻害剤、MEK1/2阻害剤、TGF- β 経路阻害剤、又はこれらの組み合わせである。

【0084】

10

20

30

40

50

この実施態様の別の態様において、1種以上の追加の治療薬は、アービタックス、テボチニブ、アベルマブ、ピマセルチブ、又はこれらの組み合わせである。

【0085】

本発明の1つの実施態様は、それを必要とする患者の増殖性疾患又は障害を治療する方法であり、式I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIの1つの化合物、又はその医薬的に許容し得る塩の有効量を、前記患者に投与することを含む。。

【0086】

この実施態様の1つの態様において、増殖性疾患又は障害は、加齢性黄斑変性症、クローン病、肝硬変、慢性炎症関連障害、増殖性糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症、未熟児網膜症、肉芽腫症、臓器又は組織の移植に関連する免疫過剰増殖、炎症性腸疾患、乾癬、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（SLE）、網膜低酸素症及び血管炎に続発する血管の過剰増殖から成る群から選択される。

10

【0087】

本発明のさらなる実施態様において、この方法は、被験体に1種以上の追加の治療薬の有効量を投与することをさらに含む。

【0088】

本発明の1つの実施態様は、表1から選択される化合物、又はその医薬的に許容し得る塩であり、以下からなる群：

20

30

40

50

【表 1 - 1】

番号	構造	化学名
1		6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
2		6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
2a		(3P)-6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
2b		(3M)-6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
3		6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
3a		(3P)-6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
3b		(3M)-6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
4		6-[4-(アミノメチル)-4-メチルピペリジン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
5		2-アミノ-6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
6a		(+/-)-(3M)-6-[(4S)-4-アミノ-4-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

6b		(+/-)-(3P)-6-[(4S)-4-アミノ-4-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
7		6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-2-メチル-3-(2,3-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
8		2-アミノ-6-[(1R)-1-アミノ-3,3-ジフルオロ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
9		6-[4-(アミノメチル)-4-メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
10		6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロ-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
11		6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
12		6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
13		6-[1-(アミノメチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
14		6-[3a-(アミノメチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
15		6-[1-(アミノメチル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

16		6-[4-(2-アミノエチル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
17		6-[4-(アミノメチル)-4-メチルピペリジン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
18		6-[4-(アミノメチル)-4-メチルピペリジン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
19		(+/-)-6-[(3aS, 7aR)-7a-(アミノメチル)-オクタヒドロピラノ[3,4-c]ピローール-2-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
20a		(3P)-6-[(3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
20b		(3M)-6-[(3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
21		6-(4-アミノ-4-メチルアゼパン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン塩酸塩
22		4-アミノ-1-[1-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド
23a		(3P)-6-[(3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

23b		(3M)-6-[(3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2, 5-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
24		6-[(3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
25		(+/-)-6-[(3aS, 6aR)-3a-(アミノメチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピローール-2-イル]-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
26		6-[4-アミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
27		6-[(R)-1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
28		6-[4-(アミノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
29		6-[4-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
30		(+/-)-6-[(3S, 4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
31		3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-[4-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン

10

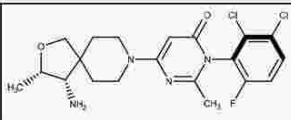
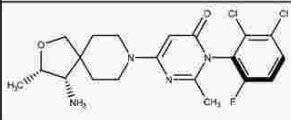
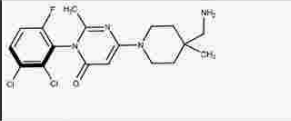
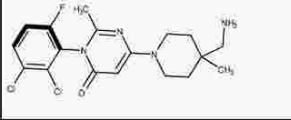
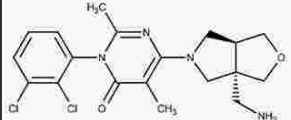
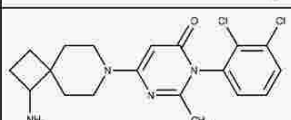
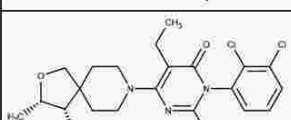
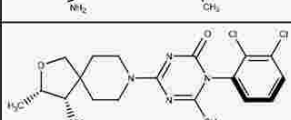
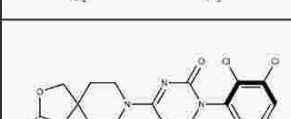
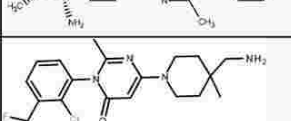
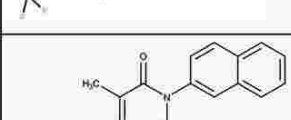
20

30

40

50

【表 1 - 5】

32a		(3P)-6-[(3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
32b		(3M)-6-[(3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
33a		(3P)-6-[4-(アミノメチル)-4-メチルピペリジン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
33b		(3M)-6-[4-(アミノメチル)-4-メチルピペリジン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
34		(+/-)-6-[(3aS, 6aS)-3a-(アミノメチル)-ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
35		6-(1-アミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
36		6-[(3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-エチル-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
37a		(1M)-4-[(3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-1-(2,3-ジクロロフェニル)-6-メチル-1,2-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2-オン
37b		(1P)-4-[(3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-1-(2,3-ジクロロフェニル)-6-メチル-1,2-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2-オン
38		6-[4-(アミノメチル)-4-メチルピペリジン-1-イル]-3-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
39		6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-2,5-ジメチル-3-ナフタレン-2-イル-3H-ピリミジン-4-オン

10

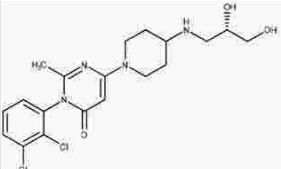
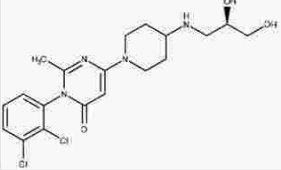
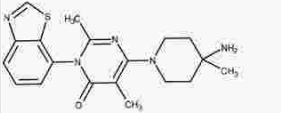
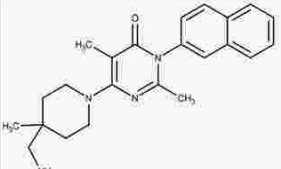
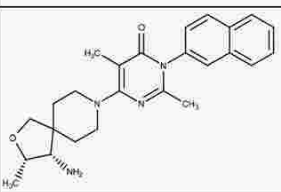
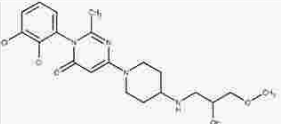
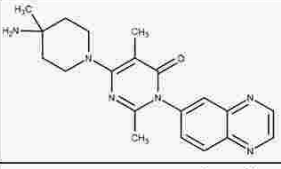
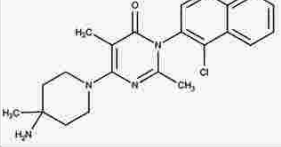
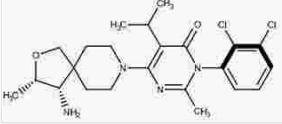
20

30

40

50

【表 1 - 6】

41		3-(2,3-ジクロロフェニル)-6-(4-{[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ}ピペリジン-1-イル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
42		3-(2,3-ジクロロフェニル)-6-(4-{[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]アミノ}ピペリジン-1-イル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
43		6-(4-アミノ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-3-ベンゾチアゾール-7-イル-2,5-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン
44		6-(4-アミノエチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2,5-ジメチル-3-ナフタレン-2-イル-3H-ピリミジン-4-オン
45		6-((3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2,5-ジメチル-3-ナフタレン-2-イル-3H-ピリミジン-4-オン
46		3-(2,3-ジクロロフェニル)-6-{4-[(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-アミノ]ピペリジン-1-イル}-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
47		6-(4-アミノ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2,5-ジメチル-3-キノキサリン-6-イル-3H-ピリミジン-4-オン
48		6-(4-アミノ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-3-(1-クロロ-ナフタレン-2-イル)-2,5-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン
49a		(3P)-6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-(プロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

49b		(3M)-6-[(3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-5-(プロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
50		3-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-(4-{[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル]アミノ}-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
51		6-(8-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2, 5-ジメチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
52		6-((3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(1-クロロ-ナフタレン-2-イル)-2, 5-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン
53		6-((3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-2, 5-ジメチル-3-キノキサリン-6-イル-3H-ピリミジン-4-オン
54		6-(4-アミノエチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-3-(1-クロロ-ナフタレン-2-イル)-2, 5-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン
55		6-(4-アミノエチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2, 5-ジメチル-3-キノキサリン-6-イル-3H-ピリミジン-4-オン
56		6,3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
57a		(+/-)-(3M)-6-{4-[(1S)-2-アミノ-1-ヒドロキシアチル]-4-メチルピペリジン-1-イル}-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
57b		(+/-)-(3P)-6-{4-[(1S)-2-アミノ-1-ヒドロキシアチル]-4-メチルピペリジン-1-イル}-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン
58a		(+/-)-(3M)-6-4-[(1R)-4-アミノ-4-(2, 2-ジフルオロエチル)アゼパン-1-イル]-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

58b		(+/-)-(3P)-6-4-[(1R)-4-アミノ-4-(2,2-ジフルオロエチル)アゼパン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
59		6-[(3aR,6aS)-3a-(アミノメチル)-5-ヒドロキシ-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
60		6-[2-(アミノメチル)-9,9-ジメチル-4-アザトリシクロ[6.1.1.0 ² ,6]デカン-4-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
61		6-7-アミノ-6-オキソ-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
62a		(3P)-6-{(R)-1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル}-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
62b		(3M)-6-{(R)-1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル}-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
63		6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-(³ H3)メチル-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
63a		(3P)-6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-(D ₃)メチル-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
63b		(3M)-6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-(D ₃)メチル-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
66a		(3P)-6-[(5R)-5-アミノ-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ビペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
66b		(3M)-6-[(5S)-5-アミノ-5,7-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-6,4'-ビペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

67a		(3P)-6-[(1R)-1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
67b		(3M)-6-[(1R)-1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
70		6-(4-アミノ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-3H-ピリミジン-4-オン
71a		3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-メチル[(トランス)-4-アミノ-4-メチルシクロヘキシル]アミノ-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
71b		3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-メチル[(シス)-4-アミノ-4-メチルシクロヘキシル]アミノ-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
72a		(+/-)-(3P)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-6-(4-[(3R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
72b		(+/-)-(3M)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-6-(4-[(3R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-4-メチルピペリジン-1-イル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
73a		(3P)-6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
73b		(3M)-6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メトキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
74a		(3M)-6-[(1S)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
74b		(3P)-6-[(1S)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

74c		(3M)-6-[(1R)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
74d		(3P)-6-[(1R)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
75		(3M)-6-[(6R)-6-アミノ-5,6-ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-7,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
76		6-((3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン塩酸塩
77		(3M)-6-[(1R,3R)-1-アミノ-3-メチル-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
78a		(3P)-2-アミノ-6-[(1S)-1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
78b		(3P)-2-アミノ-6-[(1R)-1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
78c		(3M)-2-アミノ-6-[(1S)-1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
78d		(3M)-2-アミノ-6-[(1R)-1-アミノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
79a		(3M)-6-[(3R)-3-アミノ-3H-スピロ[フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
79b		(3M)-6-[(3S)-3-アミノ-3H-スピロ[フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
80a		(3P)-6-[(3S)-3-アミノ-3H-スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチルピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

80b		(3P)-6-[(3R)-3-アミノ-3H-スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチルピリミジン-4-オン
80c		(3M)-6-[(3R)-3-アミノ-3H-スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチルピリミジン-4-オン
80d		(3M)-6-[(3S)-3-アミノ-3H-スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチルピリミジン-4-オン
81a		(3P)-6-[(3R)-3-アミノ-3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
81b		(3M)-6-[(3R)-3-アミノ-3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
82		6-1-アミノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
83		6-(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
84		6-((3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-ベンゾチアゾール-7-イル-2,5-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン
85		6-(4-アミノ-シクロヘキシルアミノ)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-3H-ピリミジン-4-オン
86		6-[1-(アミノメチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
87		6-[4-(アミノメチル)-3,3-ジメチルピロリジン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
88		6-[4-(アミノメチル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

89		6-1-アミノ-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
90		6-1-アミノ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
91		6-[4-(アミノメチル)アゼパン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
92		6-[(2R)-2-(アミノメチル)モルホリン-4-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
93		6-(4-アミノ-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-5-シクロプロピル-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3H-ピリミジン-4-オン
94		6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-(D ₃)メチル-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
95		6-((3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)-2,5-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン
96		6-((3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン
97		6-((3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(2-ブロモ-3-クロロフェニル)-2,5-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン
98		6-((3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(2,3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-2,5-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン
99		6-((3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(2,3-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

【表 1 - 13】

100		(3M)-6-7-アミノ-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
101		(3M)-6-[(3aR,6aS)-3a-(アミノメチル)-5-(ヒドロキシメチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
102		6-((3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(2,3-ジクロロ-6-メチルフェニル)-2,5-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン
103		6-((3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2,5-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オン
104		6-[(1S)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]-3-(3-ブromo-2-クロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
105		6-[(1S)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]-3-(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
106		6-[(1S)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-(2H3)メチル-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
107		(3M)-6-[4-(アミノメチル)-4-メチルアゼパン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
108		3-4-[(1S)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル-2-クロロベンゾニトリル
109		6-[(1S)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
110		6-[(1S)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]-3-(2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
111a		(3M)-6-[(1R,3S)-1-アミノ-3-メチル-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

10

20

30

40

50

【表 1 - 14】

112		6-[(1S)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
113		6-[(1S)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2-クロロ-3,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
114		2-アミノ-6-(4-アミノメチル-4-メチル-ピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-3H-ピリミジン-4-オン
115		(3M)-6-[4-アミノ-4-(2-ヒドロキシプロピル)アゼパン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
116		2-アミノ-6-((3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-3H-ピリミジン-4-オン
117		2-アミノ-6-[(3S)-3-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
118		2-アミノ-6-[(3S)-3-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
119a		(3P)-6-[(1S)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
119b		(3M)-6-[(1S)-1-アミノ-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

10

20

30

及びその医薬的に許容し得る塩を含む。

【0089】

式 I、I a'、I b'、I a''、I b''、又はIIのいずれか1つの特定の変数の意味を定義する上記のすべての実施態様及び実施態様の態様は、これらの特定の実施態様及び / 又は実施態様の態様は、変数の任意の可能な定義において互いに組み合わせて、式 I、I a'、I b'、I a''、I b''、又はIIの化合物を与えることができる方法で理解されるべきである。

40

【0090】

「アルキル」は、飽和した非分岐又は分岐炭化水素鎖であり、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の炭素原子を有する。「アルキル」基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、又はtert-ブチルなどが含まれる。

【0091】

「アミノアルキル」は、上記のアルキルであり、1～3個のNH₂基で置換されている。例としては、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂などがある。

50

【 0 0 9 2 】

「ヒドロキシアルキル」は、上記のようなアルキルであり、1～3個のOH基で置換されている。例としては、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ などがある。

【 0 0 9 3 】

「ヒドロキシ(アミノ)アルキル」は、少なくとも1個のOH及び少なくとも1個の $-NH_2$ 基で置換されているアルキル基である。一般に、ヒドロキシ(アミノ)アルキルは、別々の炭素原子上にOH基と $-NH_2$ 基を有する。例としては、 $-CH_2CHOHCH_2NH_2$ などがある。

【 0 0 9 4 】

「ハロアルキル」は、 $-F$ 、 $-Br$ 、及び $-Cl$ から選択される1～3個のハロゲン原子で置換された上記のアルキル基である。ハロアルキル基の例には、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CClFH$ などが含まれる。

【 0 0 9 5 】

「アルコキシ」は、式 $-O(CH_2)_nCH_3$ の1～10個の炭素原子を有する飽和した非分岐又は分岐炭化水素鎖であり、ここで、 n は0～9である。アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが含まれる。

【 0 0 9 6 】

「シクロアルキル」は、3～15個の炭素原子を有する飽和した環状炭化水素鎖であり、架橋した環系、単環式環系、二環式環系、及び/又はスピロ結合環系の形態であり得る。単環式シクロアルキル基は、好ましくは3～7C個の原子であり、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルを示す。シクロアルキルはまた、部分的に不飽和の環状アルキル、例えばシクロヘキセニル又はシクロヘキシニルを示し得る。シクロアルキル基が二環式環系の一部である場合、環の少なくとも1つは3～7員のシクロアルキル基であり、これは、5又は6員のヘテロアリアル、フェニル基、5～7員のヘテロシクリル、又は5～7員のシクロアルキル基に縮合することができる。シクロアルキルの定義で具体化される二環式環系の例には、例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、4H,5H,6H-シクロペンタ[d][1,3]チアゾリル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニル、5H,6H,7H-シクロペンタ(b)ピリジニル、5H,6H,7H-シクロペンタ(c)ピリジニルなどが含まれる。

【 0 0 9 7 】

「アリアル」は、単環式又は多環式芳香族又は完全に不飽和の環状炭化水素鎖、例えば、非置換フェニル、ナフチル、又はビフェニル、さらに好ましくはフェニル、ナフチル、又はビフェニルを示し、これらのそれぞれは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ニトロ、シアノ、ホルミル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルオキシ、スルホンアミド、メチルスルホンアミド、エチルスルホンアミド、プロピルスルホンアミド、ブチルスルホンアミド、ジメチルスルホンアミド、フェニルスルホンアミド、カルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、及び/又はアミドイルにより、一置換、二置換、又は三置換される。

【 0 0 9 8 】

「複素環」及び「ヘテロシクリル」は、架橋、二環式(「融合」)、及び/又はスピロ接続されていてよい、飽和又は不飽和の非芳香族単環式環、又は部分的又は完全な非芳香族環系を指す。ヘテロシクリルは、O、S、及びNから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含み、さらに硫黄の酸化型、すなわちSO及びSO₂を含み得る。単環式ヘテロシクリル基は好ましくは3～7個の原子であり、アゼチジン、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

10

20

30

40

50

リジン、テトラヒドロフラン、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、チオモルホリン、オキソラン、オキサン、アゼパンなどを含む。ヘテロシクリル基が二環式環系の一部である場合、環の少なくとも1つは3～7員の複素環基であり、これは5又は6員のヘテロアリール、フェニル基、5～7員のヘテロシクリル、又は5～7員のシクロアルキル基に縮合することができる。ヘテロシクリルの定義に具体化される二環式環系の例には、例えば、2H, 3H - フロ[2, 3 - b]ピリジン、2H, 3H - フロ[2, 3 - c]ピリジン、2H, 3H - フロ[2, 3 - d]ピリジン、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン、オクタヒドロ - 1H - イソインドール、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4 - c]ピロール、3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン、3, 9 - ジアザピシクロ[4.2.1]ノン - 3 - イルなどが含まれる。

10

【0099】

「ヘテロアリール」は、O、S、及びNから選択される少なくとも1つの環ヘテロ原子を含む芳香族又は部分芳香族複素環を意味する。従ってヘテロアリールは、他の種類の環、例えばアリール、シクロアルキル、及び芳香族ではない複素環に縮合したヘテロアリールを含む。ヘテロアリール基の例には、ピロリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ピリダジニル、インダゾリル、イソキサゾリル、イソインドリル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾジオキソリル、キノキサリニル、プリニル、フラザニル、チオフエニル、イソベンジルフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル、インドリル、イソキノリル、ジベンゾフラニルなどが含まれる。ヘテロシクリル及びヘテロアリール基の場合、3～15個の原子を含む環及び環系が含まれ、1～3個の環を形成する。

20

【0100】

「スピロ結合した」環状部分は、2つの環又は環系が、単一の共通の炭素原子を介して接続されている部分を示す。スピロ化合物は、完全に炭素環式（すべて炭素）又は複素環式（1つ以上の非炭素原子を有する）であり得る。2つの環を含むスピロ結合した環状部分は二環式と見なされる：単環を二環式部分と接続するスピロ結合した環状部分は、三環式部分と見なされる。スピロ結合した二環式部分の例には、8 - アザスピロ[4.5]デカン、2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン、2 - アザスピロ[3.4]オクタン、6 - アザスピロ[3.4]オクタン、2 - オキサ - 6 - アザスピロ[3.4]オクタン、2 - アザスピロ[4.4]ノナン、1 - オキサ - 9 - アザスピロ[5.5]ウンデカン、5 - アザスピロ[2.4]ヘプタン、1, 3 - ジヒドロスピロ - [インデン - 2, 4' - ピペリジン]、5, 7 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン - 6, 4' - ピペリジン]、3H - スピロ[フロ[2, 3 - b]ピリジン - 2, 4' - ピペリジン]、3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン]、4, 6 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[d][1, 3]チアゾール - 5, 4' - ピペリジン]などが含まれる。

30

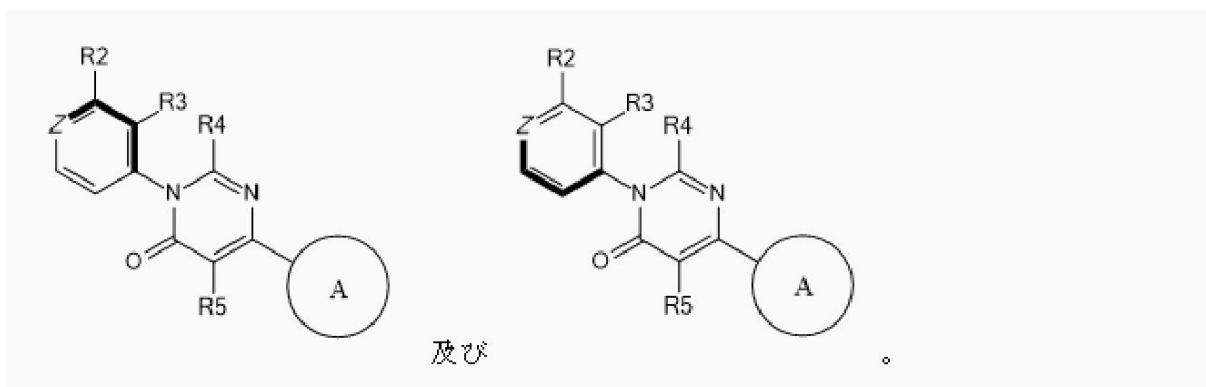
40

【0101】

本発明の化合物はアトロプ異性体(atropisomer)を形成することができ、これは、式I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIに存在するピリミジン部分に関連する立体配座異性体である。アトロプ異性体は、単結合の周りの回転が妨げられるために生じる立体異性体であり、立体ひずみ又は他の要因によるエネルギーの違いにより、個々の配座異性体の分離を可能にするのに十分な高い回転に対する障壁が生成される。本発明の化合物で観察された2つの異なるアトロプ異性体があり、それらは、例えばZがCR1であり、R1が置換フェニル環である例が以下に示される。

50

【化 2 4】

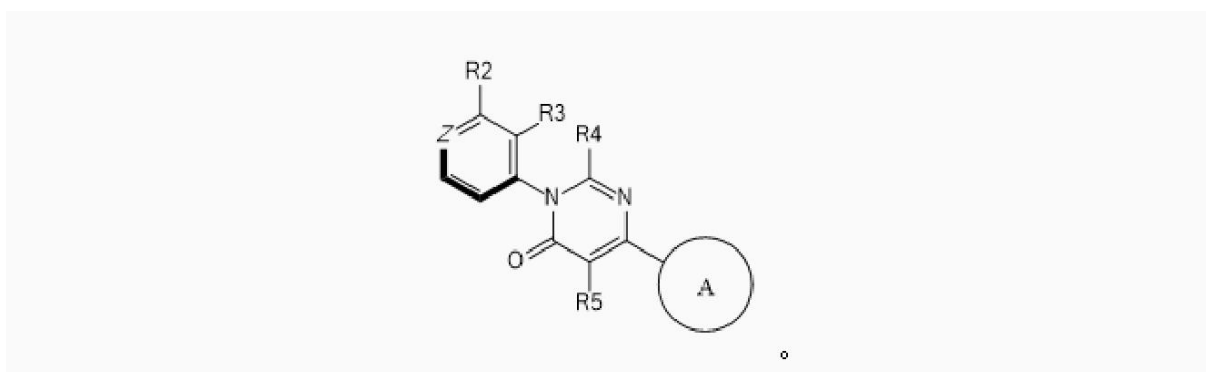


10

【 0 1 0 2】

これらの形態は、アリール又はヘテロアリール基の配向及びピリミジン環上の置換基 R 4 の配向に応じて、化合物の命名法において M 又は P 形態であると示されている。M 及び P 形態の例が実施例で提供される。特に好ましい化合物は、次のような配向の化合物である：

【化 2 5】



20

【 0 1 0 3】

本発明はまた、本発明の化合物及び / 又はその医薬的に許容し得る塩の 1 種を含む医薬製剤に関する。本発明はまた、さらなる賦形剤及び / 又は補助剤を含む、上記の医薬製剤に関する。

30

【 0 1 0 4】

さらに本発明は、1 種以上の追加の治療薬を含む、本発明の上記医薬製剤に関する。

【 0 1 0 5】

本発明の化合物は、その遊離塩基の形態で使用することができる。一方、本発明はまた、医薬的に許容し得る塩の形態の本発明の化合物の使用を包含し、これは、様々な有機及び無機塩基から当該分野で公知により得ることができる。医薬品の塩という用語は、対イオンと組み合わせて中性の錯体を形成したイオン化可能な薬物を指すために使用される。このプロセスを通じて薬物を塩に変換すると、その化学的安定性が向上し、複合体の投与が容易になり、薬剤の薬物動態プロファイルの操作が可能になる。塩の選択は現在、医薬品開発中に小さなイオン化可能な分子で行われる一般的な標準操作であり、多くの場合、薬剤の塩は親分子と比較して優先的な特性を示す。本発明の化合物の医薬的に許容し得る塩の形態は、大部分が従来の方法により調製される。

40

【 0 1 0 6】

1 つの実施態様において、本発明の化合物の医薬的に許容し得る塩は、塩酸塩、ナトリウム、硫酸塩、ナトリウム塩、硫酸塩、酢酸塩、リン酸塩又は二リン酸塩、塩化物、カリウム塩、マレイン酸塩、カルシウム塩、クエン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、酒石酸塩、アルミニウム塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、及びエジシル酸塩から選択する

50

ことができる。この実施態様の1つの態様において、医薬的に許容し得る塩は、安息香酸塩、ベシル酸塩、又はエジシル酸塩である。

【0107】

本発明の化合物の医薬的に許容し得る塩は、前記塩の溶媒和物を含む。溶媒和物という用語は、それらの相互引力のために生成される本発明の化合物の不活性溶媒分子の付加物を意味すると解釈される。溶媒和物は、例えば、一水和物又は二水和物などの水和物、又はアルコール、すなわち、例えばメタノール又はエタノールを含むアルコールとの付加化合物である。

【0108】

一般式I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIの化合物は、1つ以上のキラル中心を含むことができ、その結果、一般式Iの化合物のすべての立体異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体などもまた本発明において特許請求される。従って本発明はまた、これらの化合物の光学活性形態（立体異性体）、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオ異性体、並びに水和物及び溶媒和物に関する。

【0109】

さらに、式I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIの化合物は、これらの同位体標識形態を含むことが意図される。式Iの化合物の同位体標識形態は、前記化合物の1種以上の原子が、通常自然に存在する原子量又は原子の質量数とは異なる原子量又は質量数を有する1種以上の原子により置換されているという事実を除いて、この化合物と同一である。商業的に容易に入手可能であり、周知の方法により式Iの化合物に組み込むことができる同位体の例には、例えば水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl が含まれ得る。上記の同位体及び/又は他の原子の他の同位体のうちの1種以上を含む、式Iの化合物又はその医薬的に許容し得る塩は、本発明の一部であることが意図される。式Iの同位体標識化合物は、多くの有益な方法で 사용할 ことができる。例えば ^3H 又は ^{14}C などの放射性同位体が取り込まれている式Iの同位体標識化合物は、薬剤及び/又は基質の組織分布アッセイに適している。これらの放射性同位体、すなわチトリチウム(^3H)と炭素14(^{14}C)は、その簡単な調製と優れた検出可能性のために特に好ましい。式Iの化合物へのより重い同位体、例えば重水素(^2H)の取り込みは、この同位体標識化合物のより高い代謝安定性のために治療上の利点を有する。より高い代謝安定性は直接、インビボ半減期の延長又はより低い投与量を意味し、これは、ほとんどの状況下で本発明の好ましい実施態様であろう。式Iの同位体標識化合物は、通常、本テキスト合成スキーム及び関連する説明、実施例部分及び調製部分に開示されている操作を実施して、非同位体標識反応物を容易に入手可能な同位体標識反応物で置換することにより調製することができる。

【0110】

一次速度論的同位体効果により化合物の酸化的代謝を操作するために、重水素(^2H)を式I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIの化合物に取り込むこともできる。一次速度論的同位体効果は、同位体核の交換に起因する化学反応速度の変化であり、これは、この同位体交換後の共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化により引き起こされる。より重い同位体の交換は、通常、化学結合の基底状態エネルギーの低下をもたらす、従って、律速の結合破壊の速度の低下を引き起こす。複数生成物反応の座標に沿った鞍点領域内又はその近くで結合の破壊が発生した場合、生成物の分布比を大幅に変更することができる。説明のために：重水素が交換不可能な位置で炭素原子に結合している場合、 $k_M/k_D = 2 \sim 7$ の速度差が一般的である。この速度差が、酸化を受けやすい式Iの化合物にうまく適用されるなら、それによりインビボでのこの化合物のプロフィールを劇的に変更することができる、ことができ、薬物動態特性の改善をもたらすことができる。

【0111】

式I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIの化合物における重水素による水素の置換を使用することもまた、出発化合物の代謝物スペクトルの好ましい修飾を達成して、望まし

10

20

30

40

50

くない有毒な代謝物を減少又は排除することができる。例えば、酸化的炭素 - 水素 (C-H) 結合の切断により有毒な代謝物が発生する場合、これは、特定の酸化が律速段階でなくとも、重水素化類似体は望ましくない代謝物の生成を大幅に減少又は排除すると合理的に想定することができる。重水素 - 水素交換に関する最新技術に関するさらなる情報は、例えば、Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 140, 1985, Gillette et al., Bio-chemistry 33(10), 2927-2937, 1994, 及び Jarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993 に記載されている。

【0112】

本発明はまた、本発明の式 I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIの化合物の混合物、例えば、例えば 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100、又は 1 : 1000 の比率の 2 つのアトロプ異性体及び / 又は 2 つ以上のジアステレオ異性体の混合物に関する。これらは、特に好ましくは、2 つの立体異性化合物の混合物である。本発明の 1 つの実施態様において、アトロプ異性体及び / 又はジアステレオ異性体の混合物は、所望の立体配座の少なくとも 80 % を含む。この実施態様の 1 つの態様において、アトロプ異性体及び / 又はジアステレオ異性体の混合物は、所望の立体配座の少なくとも 85 % を含む。この実施態様の別の態様において、アトロプ異性体及び / 又はジアステレオ異性体の混合物は、所望の立体配座の少なくとも 90 % を含む。この実施態様の 1 つの態様において、アトロプ異性体及び / 又はジアステレオ異性体の混合物は、所望の立体配座の少なくとも 95 % を含む。この実施態様の 1 つの態様において、アトロプ異性体及び / 又はジアステレオ異性体の混合物は、所望の立体配座の少なくとも 98 % を含む。

【0113】

所望であれば、出発物質は、反応混合物からそれらを単離するのではなく、代わりにこれらを直ちに式 I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIの化合物に変換することによりその場で形成することもすることができる。

【0114】

式 I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIの化合物は、好ましくは、これらをこれらの官能性誘導体から、好ましくは加溶媒分解、特に加水分解、又は水素化分解により遊離させることにより得られる。溶媒分解又は水素化分解のための好ましい出発物質は、1 つ以上の遊離アミノ、カルボキシル、及び / 又はヒドロキシル基の代わりに、対応して保護されたアミノ、カルボキシル、及び / 又はヒドロキシル基を含むもの、好ましくは N 原子に接続されている H 原子の代わりにアミノ保護基を有するものである。さらに、ヒドロキシル基の H 原子の代わりに、ヒドロキシル保護基を有する出発物質が好ましい。また遊離のカルボキシル基の代わりに、保護されたカルボキシル基を有する出発物質が好ましい。複数の同一の又は異なる保護されたアミノ、カルボキシル、及び / 又はヒドロキシル基が、出発物質の分子中に存在することも可能である。存在する保護基が互いに異なる場合、これらは多くの場合、選択的に切断することができる。

【0115】

「アミノ保護基」という用語は一般に知られており、化学反応からアミノ基を保護 (遮断) するのに適しているが、分子の別の場所で所望の化学反応が実行された後に容易に除去することができる基に関する。そのような基の典型例は、特に、非置換又は置換アシル基、さらに非置換又は置換アリール (例えば、2, 4 - ジニトロフェニル)、又はアラルキル基 (例えば、ベンジル、4 - ニトロベンジル、トリフェニルメチル) である。アミノ保護基は所望の反応又は反応シーケンスの後に除去されるため、それらのタイプ及びサイズはさらに重要という訳ではないが、1 ~ 20 個、特に 1 ~ 8 個の炭素原子を有するものが好ましい。「アシル基」という用語は、本プロセスに関連して最も広い意味で理解されるべきである。これは、脂肪族、芳香脂肪族、芳香族、又は複素環式カルボン酸又はスルホン酸に由来するアシル基、特にアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、特にアラルコキシカルボニル基を包含する。そのようなアシル基の例は、アルカノイル、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、アルカノイル、例えばフェニルアセチル、アロ

イル、例えばベンゾイル又はトルオイル、アリールオキシアルカノイル、例えばフェノキシアセチル、アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、BOC、2 - ヨードエトキシカルボニル、アルコキシカルボニル、例えばCBZ、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、又はFMOCである。好ましいアシル基は、CBZ、FMOC、ベンジル、及びアセチルである。

【0116】

「酸保護基」又は「カルボキシル保護基」という用語は、同様に一般的に知られており、化学反応から-COOH基を保護するのに適しているが、分子の別の場所で所望の化学反応が行われた後に容易に除去することができる基に関する。遊離酸の代わりにエステルの、例えば置換及び非置換のアルキルエステル（例えばメチル、エチル、tert - ブチル、及びこれらの置換誘導体）の、置換及び非置換のベンジルエステル又はシリルエステルの、使用が典型的である。酸保護基の種類とサイズは重要ではないが、1 ~ 20個、特に1 ~ 10個の炭素原子を有するものが好ましい。

10

【0117】

「ヒドロキシル保護基」という用語は、同様に一般的に知られており、化学反応からヒドロキシル基を保護するのに適しているが、分子の別の場所で所望の化学反応が行われた後に容易に除去することができる基に関する。そのような基の典型例は、上記の非置換又は置換アリール、アラルキル、又はアシル基、さらにはアルキル基である。ヒドロキシル保護基のそれらの種類とサイズは重要ではないが、1 ~ 20個、特に1 ~ 10個の炭素原子を有するものが好ましい。ヒドロキシル保護基の例は、特に、ベンジル、p - ニトロベンゾイル、p - トルエンシルホニル、及びアセチルであり、ここで、ベンジル及びアセチルが好ましい。

20

【0118】

アミノ保護基、酸保護基、及びヒドロキシル保護基のさらなる典型例は、例えば、“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”, 第4版, Wiley-Interscience, 2007に見られる。

【0119】

本発明により得られる化合物は、それらが調製された対応する溶液から分離することができ（例えば、遠心分離及び洗浄により）、分離後に別の組成物中に保存することができるか、又はそれらを直接調製溶液中に留めることができる。本発明により得られる化合物はまた、特定の用途のための所望の溶媒に溶解することでもできる。

30

【0120】

例えば、反応混合物への水の添加や抽出などの従来の後処理工程は、溶媒の除去後に化合物を得ることを可能にする。生成物をさらに精製するために、これに続いて蒸留又は結晶化を行うか、又はクロマトグラフィー精製を実施することが有利である場合がある。

【0121】

驚くべきことに、式Iの化合物は、従来技術の化合物と比較して、有利な効力、選択性、薬物動態特性、投薬スケジュール、より低い毒性、及び/又は物理的特性を有し得ることが見出された。

【0122】

本発明はさらに、SHP2又はそのアゴニストにより引き起こされ、促進され、及び/又は伝播される疾患の治療のための薬剤を調製するための、本発明の化合物の使用に関する。

40

【0123】

従って本発明はまた、特に、生理学的及び/又は病態生理学的状態の治療に使用するための、本発明の少なくとも1種の化合物及び/又はその医薬的に許容し得る塩を含む薬剤に関する。特に、SHP2に関連する生理学的及び/又は病態生理学的状態が特に優先される。生理学的及び/又は病態生理学的状態は、医学的に関連する生理学的及び/又は病態生理学的状態、例えば疾患又は病気、及び医学的障害、不調、症状、又は合併症など、特に疾患を意味すると解釈される。

50

【 0 1 2 4 】

本発明はさらに、本発明の少なくとも 1 種の化合物及び / 又はその医薬的に許容し得る塩の 1 種を含み、過剰増殖性の疾患及び障害からなる群から選択される生理学的及び / 又は病態生理学的状態の治療に使用するための、薬剤に関する。1 つの実施態様において、前記過剰増殖性疾患又は障害は癌である。

【 0 1 2 5 】

従って本発明は、特に本発明の少なくとも 1 種の化合物及び / 又はその医薬的に許容し得る塩の 1 種を含む薬剤に関し、ここで、癌は、急性及び慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、副腎皮質癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、子宮頸癌、子宮頸部過形成、絨毛癌、結腸癌、子宮内膜癌、食道癌、本態性血小板減少症、泌尿生殖器癌、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、毛細胞白血病、頭頸部癌、ホジキン病、カポシ肉腫、肺癌、リンパ腫、悪性カルチノイド腫瘍、悪性高カルシウム血症、悪性黒色腫、悪性脾臓インスリン腫、髄質甲状腺癌、黒色腫、多発性骨髄腫、真菌症真菌腫、骨髄性及びリンパ球性白血病、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、骨形成性肉腫、卵巣癌、脾臓癌、真性赤血球增多症、原発性脳癌、原発性マクログロブリン血症、前立腺癌、腎細胞癌、横紋筋肉腫、皮膚癌、小細胞肺癌、軟組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、及びウィルムス'腫瘍から成る群から選択される。本発明の 1 つの実施態様において、癌は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、乳癌、食道癌、胃癌、結腸直腸癌、神経膠芽細胞腫、脾臓癌、骨肉腫、黒色腫、及び腎臓癌から選択される。この実施態様の 1 つの態様において、癌は頭頸部癌である。この実施態様の別の態様において、癌は肺癌である。この実施態様の 1 つの態様において、肺癌は非小細胞肺癌である。この実施態様の別の態様において、肺癌は小細胞肺癌である。この実施態様の別の態様において、癌は結腸直腸癌である。この実施態様のさらなる態様において、癌は食道癌である。この実施態様の別の態様において、癌は胃癌である。

【 0 1 2 6 】

本発明はさらに、過剰増殖性及び感染性の疾患及び障害からなる群から選択される生理学的及び / 又は病態生理学的状態の治療に使用するための、本発明の少なくとも 1 種の化合物及び / 又はその医薬的に許容し得る塩の 1 種を含む薬剤に関し、ここで、前記過剰増殖性疾患又は障害は、加齢性黄斑変性症、クローン病、肝硬変、慢性炎症性障害、増殖性糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症、未熟児網膜症、肉芽腫症、臓器又は組織の移植に関連する免疫過剰増殖、及び炎症性腸疾患、乾癬、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (S L E) 、網膜低酸素症及び血管炎に続発する血管過剰増殖からなる群から選択される免疫増殖性疾患又は障害からなる群から選択される。

【 0 1 2 7 】

上記で開示された薬剤は、上記の生理学的及び / 又は病態生理学的状態の治療のための薬剤の調製のための、本発明の化合物の対応する使用を含むことが意図される。

【 0 1 2 8 】

さらに、上記で開示された薬剤は、本発明の少なくとも 1 種の化合物がそのような治療を必要とする患者に投与される、上記の生理学的及び / 又は病態生理学的状態の治療のための対応する方法を含むことが意図される。

【 0 1 2 9 】

本発明の化合物は、好ましくは、実施例に記載されるように、酵素アッセイ及び動物実験において容易に証明され得る有利な生物学的活性を示す。そのような酵素ベースのアッセイにおいて、本発明の化合物は、好ましくは阻害効果を示しそして引き起こし、これは通常、適切な範囲、好ましくはマイクロモル範囲、より好ましくはナノモル範囲の IC_{50} 値により記録される。

【 0 1 3 0 】

本発明の化合物は、ヒト又は動物、特に哺乳動物、例えば類人猿、イヌ、ネコ、ラット、又はマウスに投与することができ、ヒト又は動物の体の治療的治療において、及び上記疾患との闘いにおいて使用することができる。これらはさらに診断薬又は試薬として使用

することができる。

【 0 1 3 1 】

さらに、本発明の化合物は、S H P 2 の単離及び活性若しくは発現の研究のために使用することができる。さらに、これらは、S H P 2 活性の障害に関連する疾患の診断方法での使用に特に適している。従って本発明はさらに、S H P 2 の単離及び活性若しくは発現の研究のための、又はS H P 2 の結合剤及び阻害剤としての、本発明の化合物の使用に関する。

【 0 1 3 2 】

診断目的のために、本発明の化合物は、例えば放射性標識することができる。放射性標識物の例は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{231}I 、 ^{125}I である。好ましい標識法はヨードゲン法である (Fraker et al, 1978)。さらに本発明の化合物は、酵素、蛍光物質、及び発色化学物質により標識することができる。酵素の例はアルカリホスファターゼ、 α -ガラクトシダーゼ、及びグルコースオキシダーゼであり、蛍光物質の例はフルオレセインであり、発色化学物質の例はルミノールであり、例えば蛍光発色の自動検出システムは、例えばUS 4, 125, 828及びUS 4, 207, 554に記載されている。

【 0 1 3 3 】

従って、本発明はさらに、少なくとも1種の式Iの化合物及び/又はその医薬的に許容し得る塩を含む医薬製剤に関する。特に、本発明はまた、さらなる賦形剤及び/又は補助剤を含む医薬製剤、並びに少なくとも1種のさらなる薬剤活性化合物を含む医薬製剤にも関する。

【 0 1 3 4 】

特に、本発明はまた、式Iの化合物及び/又はその医薬的に許容し得る塩の1種が、固体、液体、又は半液体の賦形剤又は補助剤、及び任意選択的に1種以上の追加の治療薬とともに適切な剤形にされることを特徴とする、医薬製剤の調製方法に関する。

【 0 1 3 5 】

本発明の医薬製剤は、ヒト又は獣医学における医薬として使用することができる。患者又は宿主は、任意の哺乳動物種、例えば霊長目種、特にヒト；げっ歯類、例えばマウス、ラット、ハムスター；ウサギ；馬、牛、犬、猫などに属することができる。動物モデルは、ヒトの疾患の治療のためのモデルを提供する実験的研究にとって興味深い。

【 0 1 3 6 】

適切な担体物質は、腸内（例えば経口）、非経口、又は局所投与に適していて、新規化合物と反応しない有機又は無機物質であり、例えば水、植物油（例えばヒマワリ油又は肝油）、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、炭水化物、例えばラクトースやスターチ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、又はワセリンである。当業者は、その専門知識のおかげで、どの補助剤が所望の医薬製剤に適しているかを周知している。溶媒、例えば水、生理食塩水、又はアルコール、例えばエタノール、プロパノール、又はグリセロール、糖溶液、例えばグルコース若しくはマンニトール溶液、又は前記溶媒の混合物、ゲル形成剤、錠剤助剤、及び他の有効成分担体に加えて、例えば、滑沢剤、安定剤、及び/又は湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与える塩、抗酸化剤、分散剤、消泡剤、緩衝物質、香味料及び/又はアロマ若しくはフレーバー補正剤、防腐剤、可溶化剤、又は染料を使用することも可能である。所望であれば、本発明の製剤は薬剤は、1種以上のさらなる活性化合物、例えば1種以上のビタミンを含み得る。

【 0 1 3 7 】

所望であれば、本発明の製剤又は薬剤は、1種以上のさらなる活性化合物及び/又は1種以上の作用増強剤（補助剤）を含み得る。

【 0 1 3 8 】

「製剤 (pharmaceutical formulation)」及び「製剤 (pharmaceutical preparation)」という用語は、本発明の目的のための同義に使用される。

【 0 1 3 9 】

本明細書で使用される「医薬的に許容し得る」は、望ましくない生理的副作用、例えば

10

20

30

40

50

吐き気、めまい、消化の問題など無しで、そこから得られる医薬製剤の哺乳動物への投与を容易にする薬剤、沈殿試薬、賦形剤、補助剤、安定剤、溶媒、及び他の薬剤に関する。

【0140】

非経口投与用の医薬製剤では、製剤（低毒性）の、使用される補助剤の、及び一次包装の、等張性、水和、及び耐容性、並びに安全性が必要とされる。驚くべきことに、本発明の化合物は、好ましくは、直接使用が可能であり、従って、医薬製剤における本発明の化合物の使用前に、毒物学的に許容できない薬剤、例えば高濃度の有機溶媒又は他の毒物学的に許容できない補助剤を除去するためのさらなる精製工程が不要であるという利点を有する。

【0141】

本発明はまた、特に好ましくは、沈殿した非結晶性形態の、沈殿した結晶性形態の、又は溶解若しくは懸濁形態の本発明の少なくとも1種の化合物、並びに任意選択的に賦形剤及び/又は補助剤及び/又はさらなる医薬活性化合物を含む、医薬製剤にも関する。

【0142】

本発明の化合物は、好ましくは、本発明の化合物の好ましくない、望ましくない凝集が発生することなく、高濃度の配合物の調製することを可能にする。従って、高い有効成分含有量を有する即時使用可能な溶液を、水性溶媒を用いて又は水性媒体とともに、本発明の化合物の助けを借りて調製することができる。

【0143】

前記化合物及び/又はその生理学的に許容される塩及び溶媒和物も凍結乾燥することができ、得られた凍結乾燥物を、例えば注射製剤の調製に使用することができる。

【0144】

本発明の医薬製剤はまた、本発明の複数の化合物の混合物を含み得る。

【0145】

本発明の製剤は、生理学的に十分に許容され、調製が容易であり、正確に分注することができ、好ましくは、貯蔵及び輸送中、並びに複数回の凍結及び解凍プロセスの間、アッセイ、分解生成物及び凝集物に関して安定である。それらは、安定した方法で、少なくとも3か月～2年の期間にわたって、冷蔵庫温度（2～8℃）及び室温（23～27℃）及び60%の相対湿度（RH）で保管することができることが好ましい。

【0146】

例えば、本発明の化合物は、乾燥することにより安定した方法で貯蔵することができ、必要であれば、溶解又は懸濁により即時使用可能な医薬製剤に変換することができる。可能な乾燥方法は、例えば、これらの例に特に限定されないが、窒素ガス乾燥、真空オープン乾燥、凍結乾燥、有機溶媒による洗浄とその後の空気乾燥、液体床乾燥、流動床乾燥、噴霧乾燥、ローラー乾燥、層乾燥、室温での空気乾燥、及びその他の方法である。

【0147】

「有効量」という用語は、組織、系、動物又はヒトにおいて、例えば研究者又は医師により求められている又は望まれている生物学的又は医学的応答を引き起こす、式I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIの化合物、又はその医薬的に許容し得る塩の量を示す。

【0148】

さらに「治療有効量」という用語は、この量を摂取していない対応する被験体と比較して、以下の結果をもたらす量を意味する：1つ以上の症状の改善、疾患、症候群、病状、不調、障害の治癒又は排除、又は副作用の予防。「治療有効量」はまた、疾患、不調、又は障害の進行の低減も包含する。癌治療の文脈において「治療有効量」は、被験体の腫瘍負荷を軽減し、疾患の進行を遅らせ（「無増悪生存期間」）、被験体の平均余命を延長し（全体的生存期間の延長）、原発腫瘍の他の組織への転移を遅らせるか又は予防し、及び/又は治療を受けている被験体の生活の質を改善する。「治療有効量」という用語はまた、正常な生理学的機能を高めるのに有効な量を包含する。

【0149】

本発明の1つの実施態様は、使用単位当たり0.1～500mg、特に1～300mg

10

20

30

40

50

の用量の調製のための、本発明の化合物及び／又はその医薬的に許容し得る塩からなる製剤又は薬剤の使用である。1日用量は、好ましくは体重1kg当たり0.001~250mg、特に0.01~100mgである。製剤は、1日1回以上、例えば1日2回、3回、又は4回投与することができる。しかしながら、患者の個々の用量は、例えば使用される特定の化合物の有効性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、栄養状態、投与時間と投与方法、排泄速度、他の薬剤の併用、及び具体的な疾患の重症度と期間などの多くの個々の要因に依存する。

【0150】

生物における薬剤活性化合物の取り込みの尺度は、その生物学的利用能である。薬剤活性化合物が注射液の形で静脈的に生物に送達される場合、その絶対的な生物学的利用能、すなわち、全身の血液、すなわち変化していない形式の主要な循環に到達する薬剤の割合は100%である。治療用活性化合物の経口投与の場合、活性化合物は一般に製剤中の固体の形態であり、従って、それは、侵入障壁、例えば消化管、口腔粘膜、鼻膜、又は皮膚、特に角質層を克服することができるために、又は体に吸収されるために、最初に溶解されなければならない。薬物動態、すなわち生物学的利用能に関するデータは、J. Shaffer et al., J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318の方法と同様にして得ることができる。

【0151】

さらに、このタイプの薬剤は、製薬分野で一般的に知られているプロセスの1つにより調製することができる。

【0152】

薬剤は、任意の所望の適切な経路、例えば経口（頬又は舌下を含む）、直腸、肺、鼻、局所（頬、舌下、又は皮内を含む）、膣又は非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、特に関節内）経路を介した投与に適合させることができる。この種の薬剤は、製薬分野で知られているすべてのプロセスにより、例えば活性化合物を賦形剤又は補助剤と組み合わせることにより、調製することができる。

【0153】

経腸投与（経口又は直腸）に適しているのは、特に、錠剤、糖衣錠、カプセル、シロップ、ジュース、点滴、又は坐剤であり、局所使用に適しているのは、軟膏、クリーム、ペースト、ローション、ゲル、スプレー、フォーム、エアロゾル、溶液（例えば、エタノール又はイソプロパノールなどのアルコール、アセトニトリル、DMF、ジメチルアセトアミド、1,2-プロパンジオール、又はこれらの相互の及び／又は水との混合物中の溶液）、又は粉末である。また、局所使用に特に適しているのは、リボソーム製剤である。

【0154】

言うまでもなく、特に上記した成分に加えて、本発明の薬剤は、特定の種類の製剤に関して当技術分野で通常の他の薬剤も含み得る。

【0155】

本発明はまた、

a) 式I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIの化合物及び／又はその医薬的に許容し得る塩の有効量、及び

b) 1種以上の追加の治療薬の有効量、
の別個のパックからなるセット（キット）に関する。

【0156】

前記セットは、適切な容器、例えば箱やカートン、個々の瓶、バッグ、アンプルを含む。前記セットは、例えば、それぞれが式I、I a'、I b'、I a"、I b"、又はIIの化合物及び／又はその医薬的に許容し得る塩の有効量、及び溶解形態又は凍結乾燥された形態の1種以上の追加の治療薬の有効量を含む別個のアンプルを含み得る。

【0157】

さらに本発明の薬剤は、特定の既知の治療法において相加的又は相乗的效果を提供するために使用することができ、及び／又は特定の既存の治療法の効力を回復するために使用することができる。

【 0 1 5 8 】

本発明の化合物に加えて、本発明の医薬製剤はまた、例えば癌の治療に使用するための 1 種以上の追加の治療薬、他の抗腫瘍薬を含み得る。言及された他の疾患の治療のために、本発明の医薬製剤はまた、本発明の化合物に加えて、その治療の当業者に知られているさらなる薬剤活性化化合物を含み得る。

【 0 1 5 9 】

1 つの実施態様において、本発明の化合物又はその医薬的に許容し得る塩は、1 種以上の追加の治療薬と組み合わせて投与される。本発明の 1 つの態様において、1 種以上の追加の治療薬は、E G F R 阻害剤、M E T 阻害剤、P D - L 1 阻害剤、M E K 1 / 2 阻害剤、T G F - β 経路阻害剤、又はこれらの組み合わせである。この実施態様の別の態様において、1 種以上の追加の治療薬は、アービタックス、テボチニブ、アベルマブ、M u c 1 - T G F β 2 N b、E G F R - M u c 1 - A D C、ピマセルチブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、センプリマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、又はこれらの組み合わせである。この実施態様の 1 つの態様において、1 種以上の追加の治療薬は、アービタックス、テボチニブ、アベルマブ、ピマセルチブ、又はこれらの組み合わせである。

10

【 0 1 6 0 】

1 つの主要な実施態様において、それを必要とする宿主における免疫応答を増強するための方法が提供される。免疫応答は、例えば I F N - γ 放出の増加させること、制御性 T 細胞の産生又は活性化を減少させること、又は宿主における抗原特異的メモリー T 細胞の産生を増加させることを含む、T 細胞耐性を低下させることにより、増強することができる。1 つの実施態様において、この方法は、抗体と組み合わせて、又は抗体と交互に、本発明の化合物を宿主に投与することを含む。この実施態様の 1 つの態様において、抗体は治療用抗体である。1 つの特定の実施態様において、1 種以上の受動抗体と組み合わせて又は交互に、本発明の化合物を投与することを含む、受動抗体療法の効力を増強する方法が提供される。この方法は、癌などの異常な細胞増殖性疾患の治療のための抗体療法の有効性を高めることができるか、又は感染性疾患の治療又は予防における治療法の有効性を高めることができる。本発明の化合物は、例えばリツキシマブ、ハーセプチン、又はアービタックスなどの抗体と組み合わせて又は交互に投与することができる。

20

【 0 1 6 1 】

別の主要な実施態様において、それを必要とする宿主に、実質的に別の抗癌剤の非存在下で本発明の化合物を投与することを含む、異常な細胞増殖を治療又は予防する方法が提供される。

30

【 0 1 6 2 】

別の主要な実施態様において、それを必要とする宿主における異常な細胞増殖を治療又は予防する方法が提供され、この方法は、まず本発明の化合物を実質的に第 1 の抗癌剤と組み合わせて宿主に投与し、続いて第 2 の S H P 2 拮抗薬を投与することを含む。この実施態様の 1 つの態様において、第 2 の拮抗薬が、実質的に別の抗癌剤の非存在下で投与される。別の主要な実施態様において、それを必要とする宿主における異常な細胞増殖を治療又は予防する方法が提供され、この方法は、本発明の化合物を実質的に第 1 の抗癌剤と組み合わせて宿主に投与し、続いて拮抗薬の非存在下で、第 2 の抗癌剤を投与することを含む。

40

【 0 1 6 3 】

従って、本明細書に開示される癌治療は、本発明の化合物を用いる治療として、又は手術、放射線療法、又は化学療法と組み合わせて実施することができる。この種の化学療法は、以下からなる群から選択される 1 種以上の追加の治療薬の使用を含むことができる：

【 0 1 6 4 】

(i) 腫瘍内科で使用される抗増殖性 / 抗新生物性 / D N A 損傷性活性化化合物及びこれらの組み合わせ、例えばアルキル化活性化化合物（例えば、シスプラチン、パルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、及びニトロソ尿素）；代謝拮抗薬（例えば、葉酸拮抗薬、例えば 5 - フルオ

50

ロウラシル及びテガフルなどのフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素、及びゲムシタピン)；抗腫瘍抗生物質(例えばアントラサイクリン類、例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシン、及びミトラマイシン)；有糸分裂阻害活性化合物(例えばピンカアルカロイド、例えばピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、及びビノレルビン、並びにタキソイド、例えばタキソール及びタキソテレ)；トポイソメラーゼ阻害剤(例えばエポドフィロトキシン、例えばエトポシド及びテニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン、及びカンプトテシン)、及び細胞分化活性化合物(例えば、オールトランスレチノイン酸、13 - シスレチノイン酸、及びフェンレチニド)；

10

【0165】

(ii) 細胞静止活性化合物、例えば抗エストロゲン(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、及びヨードキシフェン)、エストロゲン受容体調節因子(例えば、フルベストラント)、抗アンドロゲン(例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、及び酢酸シプロテロン)、LHRH拮抗薬又はLHRHアゴニスト(例えば、ゴセレリン、ロイプロレリン、及びブセレリン)、プロゲステロン(例えば、酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、及びエキセメスタン)、及び5 - 還元酵素、例えばフィナステリド；

【0166】

20

(iii) 例えばマリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、及びウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤を含む、癌の浸潤を阻害する活性化合物；

【0167】

(iv) 増殖因子機能の阻害剤、例えば増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体、例えば抗erbB2抗体トラスツズマブ[Herceptin(商標)]及び抗erbB1抗体セツキシマブ[C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、及びセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、例えば上皮増殖因子ファミリーの阻害剤(例えばEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えばN(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロポキシ)キナゾリン - 4 - アミン(ゲフィチニブ、AZD1839)、N-(3 - エチニル - フェニル) - 6,7 - ビス(2 - メトキシエトキシ) - キナゾリン - 4 - アミン(エルロチニブ、OSI-774)、及び6 - アクリルアミド - N-(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - キナゾリン - 4 - アミン(CI1033)、例えば血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、及び例えば肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；

30

【0168】

(v) 抗血管新生活性化合物、例えばベバシズマブ、アンギオスタチン、エンドスタチン、リノミド、バチマスタット、カプトプリル、軟骨由来阻害剤、ゲニスタイン、インターロイキン12、ラベンダスチン、酢酸メドロキシプレゲステロン、組換えヒト血小板因子4、テコガラシ、トロンボスポンジン、TNP-470、抗VEGFモノクローナル抗体、可溶性VEGF受容体キメラタンパク質、抗VEGF受容体抗体、抗PDGF受容体、インテグリンの阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド、siRNA、抗VEGFアプタマー、色素上皮由来因子、及び国際特許出願WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856、及びWO98/13354で公開されている化合物；

40

【0169】

(vi) 血管破壊物質、例えばコンプレタスタチンA4、及び国際特許出願WO99/02166、WO00/40529、WO00/41669、WO01/92224、WO02/04434、及びWO02/08213に公開され化合物；

50

【 0 1 7 0 】

(v i i) アンチセンス療法、例えば上記の標的に向けられたもの、例えば抗 I S I S 2 5 0 3、抗 R a s アンチセンス；

【 0 1 7 1 】

(v i i i) 例えば、異常な p 5 3 又は異常な B R C A 1 又は B R C A 2 などの異常な改変遺伝子の置換のためのアプローチを含む遺伝子治療アプローチ、G D E P T アプローチ（遺伝子指向酵素プロドラッグ療法）、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ、又は細菌ニトロ還元酵素を使用するアプローチ、及び化学療法又は放射線療法に対する患者の耐性を高めるアプローチ、例えば多剤耐性療法；

【 0 1 7 2 】

(i x) 免疫療法アプローチ、例えば患者の腫瘍細胞の免疫原性を高めるためのエクスビボ及びインビボアプローチ、例えばインターロイキン 2、インターロイキン 4、又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインによるトランスフェクション、T 細胞アネルギーを減少させるためのアプローチ、サイトカインでトランスフェクトされた樹状細胞などのトランスフェクトされた免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカインでトランスフェクトされた腫瘍細胞を使用するアプローチ、及び抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチ；

【 0 1 7 3 】

(x) 例えば以下を含む化学療法剤、アバレリックス、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アミフォスチン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、生 B C G、ベバセイズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロランブシル、シナカルセット、シスプラチン、クラドリビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダウノルビシン、デニロイキンジフチトックス、デキスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロモスタノロン、エピルビシン、エポエチンアルファ、エストラムスチン、エトボシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、及びゲムシタビン。

【 0 1 7 4 】

表 2 の追加の治療薬は、好ましくは、限定するものではないが、式 I、I a'、I b'、I a"、I b"、又は II のいずれか 1 つの化合物、又はその医薬的に許容し得る塩と組み合わせることができる。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2		
アルキル化 活性化化合物	シクロホスファミド ブスルファン イホスファミド メルファラン ヘキサメチルメラミン チオテパ クロランブシル ダカルバジン カルムスチン	ロムスチン プロカルバジン アルトレタミン エストラムスチンホスフェ ート メクロロエタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金活性化化 合物	シスプラチン オキサリプラチン スピロプラチン カルボキシフタラト白金 テトラプラチン オルミプラチン イプロプラチン	カルボプラチン ZD-0473 (AnorMED) ロバプラチン (Aetema) サトラプラチン (Johnson M atthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
代謝拮抗薬	アザシチジン ゲムシタビン カベシタビン 5-フルオロウラシル フロクスウリジン 2-クロロデソキシアデノシン 6-メルカプトプリン 6-チオグアニン シタラビン 2-フルオロデソキシシチジン メトトレキサタブル e イダトレキサート	トムデックス トリメトレキセート デオキシコホルマイシン フルダラビン ペントスタチン ラルチトレキセド ヒドロキシ尿素 デシタビン (SuperGen) クロファラビン (Bioenvisi on) イロフルベン (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) エチニルシチジン (Taiho)
トポイソメラーゼ 阻害剤	アムサクリン エビルピシン エトボシド テニボシド又はミトキサントロン イリノテカン (CPT-11) 7-エチル-10-ヒドロキシカンブト テシン トボテカン デキスラゾキサネット (TopoTarge t)	ルビテカン (SuperGen) メシル酸エキサテカン (Dai ichi) キナメッド (ChemGenex) ギマテカン (Sigma-Tau) ジフロモテカン (Beaufour-I psen) TAS-103 (Taiho) エルサミトルシン (Spectru m)

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

	ビキサントロン (Novuspharrna) レベッカマイシン類似体 (Exelixi s) BBR-3576 (Novuspharrna)	J-107088 (Merck&Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
抗腫瘍抗生 物質	ダクチノマイシン (アクチノマイ シン D) ドキソルビシン (アドリアマイシ ン) デオキシルビシン バルビシン ダウノルビシン (ダウノマイシン) エピルビシン テラルビシン イダルビシン ルビダゾン プリカマイシン ボルフィロマイシン シアノモルホリノドキソルビシン ミトキサントロン (Novantron)	アモナフィド アゾナフィド アントラビラゾール オキサントラゾール ロソキサントロン ブレオマイシン硫酸塩 (Ble noxan) ブレオマイシン酸 ブレオマイシン A ブレオマイシン B マイトマイシン C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuti cals)
有糸分裂阻 害活性化化 物	バクリタキセル ドセタキセル コルヒチン ビンブラスチン ビンクリスチン ビノレルビン ビンデシン ドラスタチン 10 (NCI) リゾキシ (Fujisawa) ミボブリン (Warner-Lambert) セマドチン (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) エポチロン B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) クリプトフィシン 52 (Eli Lilly) ヴィンフルニン (Fabre) オーリスタチン PE (Teikoku Horm one) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) タキソプレキシ (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKli ne) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutic s) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) コンプレタスタチン A4 (BMS) イソホモハリコンドリン-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-バクリタキセル (Enzon) AZ10992 (Asahi) ! DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPha rma) アザエポチロン B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-プロドラッグ (OXiGEN)

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

		E) ドラスタチン-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
アロマトー ゼ阻害剤	アミノグルテチミド レトロゾール アナストラゾール フォルメスタン	エキセメスタン アタメスタン (BioMedicine s) YM-511 (Yamanouchi)
チミジル酸シンタ ーゼ阻害剤	ペメトレキセド (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	ノラトレキセド (Eximias) CoFactor (商標) (BioKey s)
DNA 拮抗薬	トラベクテジン (PharmaMar) グルフォスファミド (Baxter Int ernational) アルブミン+ 32P (同位体溶液) チメクタシン (NewBiotics) エドトレオチド (Novartis)	マフォスファミド (Baxter International) アバジクオン (Spectrum Ph armaceuticals) 06-ベンジルグアニン (Pali gent)
ファルネシルトラ ンスフェラーゼ阻 害剤	アルグラビン (NuOncology Labs) ロナファルニブ (Schering-Ploug h) BAY-43-9006 (Bayer)	ティピファルニブ (Johnson & Johnson) ペリリルアルコール (DOR B ioPharma)
ポンプ阻害剤	CBT-1 (CBA Pharma) タリキダール (Xenova) MS-209 (Schering AG)	ゾスキダル三塩酸塩 (Eli L illy) ピリコダールジシトレート (Vertex)
ヒストンアセチル トランスフェラー ゼ阻害剤	タセジナリン (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	酪酸ピバロイルオキシメチ ル (Titan) デブシペプチド (Fujisawa)
メタロプロ テイナーゼ 阻害剤 リボヌクレ オシド還元 酵素阻害剤	ノバスタット (Aeterna Laborato ries) マリマスタット (British Bio-te ch) マルトリン酸ガリウム (Titan) トリアピン (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) テザシタピン (Aventis) ディドックス (Molecules f or Health)

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

TNF- α アゴニスト ／アンタゴニスト	ビルリジン (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	レビミド (Celgene)
エンドセリン-A 受 容体拮抗薬	アトラセンタン (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
レチノイン酸受容 体アゴニスト	フェンレチニド (Johnson & John son) LGD-1550 (ligand)	アリトレチノイン (Ligand)
免疫調節剤	インターフェロン オンコファージ (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌ワクチン (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) シンクロマックスワクチン (CTL I mmuno) 黒色腫ワクチン (CTL Immuno) p21-RAS ワクチン (GemVax)	デキソソーム療法 (Anosys) ペントリックス (Australia n CancerTechnology) JSF-154 (Tragen) 癌ワクチン (Intercell) ノレリン (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-アレチン (Dovetail) CLL-テラ (Vasogen)
ホルモン及び抗ホ ルモン活性化化合物	エストロゲン 結合型エストロゲン エチルエストラジオール クロロトリアニセン イデンストロール ヒドロキシプロゲステロン カブロン酸 メドロキシプロゲステロン テストステロン テストステロンプロピオン酸塩 フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストロール メゲストロール タモキシフェン トレモフィン デキサメタゾン	プレドニゾン メチルプレドニゾン プレドニゾロン アミノグルテチミド ロイプロリド ゴセレリン ロイボレリン ピカルタミド フルタミド オクトレオチド ニルタミド ミトタン P-04 (Novogen) 2-メトキシエストラジオー ル (En_treMed) アルゾキシフェン (Eli Lil ly)

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

光線力学的活性化化合物	タラポルフィン (Light Sciences) テラクス (Theratechnologies) モテキサフィン-ガドリニウム (Pharmacyclics)	Pd バクテリオフェオホルビド (Yeda) ルテチウムテキサフィリン (Pharmacyclics) ヒペリシン
チロシンキナーゼ阻害剤	イマチニブ (Novartis) レフルノミド (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) エルロチニブ (Oncogene Science) カネルトジニブ (Pfizer) スクアラミン (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) ヴァタラニブ (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	カハリド F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) フェノキシジオール 0 トラスツズマブ (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
他のさまざまな活性化化合物	SR-27897 (CCK-A 阻害剤、Sanofi-Synthelabo) トクラデシン (サイクリック AMP アゴニスト、Ribapharm) アルボシジブ (CDK 阻害剤、Aventis) CV-247 (COX-2 阻害剤、Ivy Medical) P54 (COX-2 阻害剤、Phytopharm) CapCell (商標) (CYP450 刺激剤、Bavarian Nordic) GCS-I00 (gal3 アンタゴニスト、GlycoGenesys) G17DT 免疫原 (ガストリン阻害剤、Aphton) エファブロキシラル (オキシゲネーター、AlIos Therapeutics) PI-88 (ヘパラナーゼ阻害剤、Progen) テスミリフェン (ヒスタミン拮抗薬、YM BioSciences) ヒスタミン (ヒスタミン H2 受容体アゴニスト、Maxim) チアゾプリン (IMPDH 阻害剤、Rib	BCX-1777 (PNP 阻害剤、BioCryst) ランビルナーゼ (リボヌクレアーゼ刺激剤、Alfacell) ガラルビシン (RNA 合成阻害剤、Dong-A) チラパザミン (還元剤、SRI International) N-アセチルシステイン (還元剤、Zambon) R-フルルビプロフェン (NF- κ B 阻害剤、Encore) 3CPA (NF- κ B 阻害剤、Active Biotech) セオカルシトール (ビタミン D 受容体アゴニスト、Leo) 131-I-TM-601 (DNA 拮抗薬、TransMolecular) エフロルニチン (ODC 阻害剤、ILEX Oncology) ミノドロロン酸 (破骨細胞阻害剤、Yamanouchi) インディスラム (p53 刺激剤

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

apharm)	、Eisai)
シレンギチド (インテグリン拮抗薬、Merck KGaA)	アブリジン (PPT 阻害剤、PharmaMar)
SR-31747 (IL-1 拮抗薬、Sanofi-Synthelabo)	リツキシマブ (CD20 抗体、Genentech)
CCI-779 (mTOR キナーゼ阻害剤、Wyeth)	ゲムツズマブ (CD33 抗体、Wyeth Ayerst)
エキシスリンド (PDE-V 阻害剤、Cell Pathways)	PG2 (造血プロモーター、Pharmagenesis)
CP-461 (PDE-V 阻害剤、Cell Pathways)	Immunol (商標) (トリクロサンうがい薬、Endo)
AG-2037 (GART 阻害剤、Pfizer)	トリアセチルウリジン (ウリジンプロドラッグ、Wellstat)
WX-UK1 (プラスミノーゲン活性化因子阻害剤、Wilex)	SN-4071 (肉腫剤、Signature BioScience)
PBI-1402 (PMN 刺激剤、ProMetic LifeSciences)	TransMID-107 (商標) (免疫毒素、KS Biomedix)
ボルテゾミブ (プロテアソーム阻害剤、Millennium)	PCK-3145 (アポトーシスプロモーター、Procyon)
SRL-172 (T 細胞刺激剤、SR Pharma)	ドラニダゾール (アポトーシス促進剤、Pola)
TLK-286 (グルタチオン-S トランスフェラーゼ阻害剤、Telik)	CHS-828 (細胞毒性剤、Leo)
PT-100 (成長因子アゴニスト、Point Therapeutics)	トランスレチノイン酸 (分化因子、NIH)
ミドスタウリン (PKC 阻害剤、Novartis)	MX6 (アポトーシス促進剤、MAXIA)
ブリオスタチン-1 (PKC 刺激剤、GPC Biotech)	アボミン (アポトーシス促進剤、ILEX Oncology)
CDA-II (アポトーシス促進剤、Everlife)	ウロシジン (アポトーシス促進剤、Bioniche)
SDX-101 (アポトーシス促進剤、Salmex)	Ro-31-7453 (アポトーシス促進剤、La Roche)
セフラトニン (アポトーシス促進剤、ChemGenex)	プロスタリシン (アポトーシス促進剤、Pharmacia)

10

20

30

【0175】

さらなる実施態様がなくても、当業者は、最も広い範囲で上記の説明を使用することができると思定される。従って、好ましい実施態様は、決して限定的ではなく、記述的な開示と見なされるべきである。

【0176】

従って、以下の実施例は、本発明を限定することなく説明することを意図している。特に他に明記されない限り、パーセントデータは重量パーセントを示す。すべての温度は摂氏度で示される。「従来の後処理」：最終生成物の組成に応じて、必要であれば水を加え、必要であれば pH を 2 ~ 10 の値に調整し、混合物を酢酸エチル又はジクロロメタンで抽出し、相は分離され、有機相は酢酸ナトリウムで乾燥され、濾過され、蒸発され、生成物はシリカゲルでのクロマトグラフィー及び / 又は結晶化により精製される。

40

【0177】

略語のリスト

	摂氏度
A c	酢酸塩
A C N	アセトニトリル
A I B N	アゾビスイソブチロニトリル

50

A U C	血漿中薬物濃度 - 時間曲線下の面積	
B O P	ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニ	
ウムヘキサフルオロホスフェート		
C _{max}	最大血漿濃度	
C L	クリアランス	
C V	変動係数	
C Y P	サイトクローム P 4 5 0	
D B U	1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン	
D C M	ジクロロメタン	
d p p f	1 , 1' - ビス - ジフェニルホスフィンフェロセン	10
D I E A	N , N - ジイソプロピルエチルアミン	
D M A	ジメチルアセトアミド	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
E t	エチル	
E t O A c	酢酸エチル	
% F	生物学的利用能	
f a	吸収された画分	
g	グラム	
h 又は h r	時間	20
H O B t	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
i v	静脈内	
L C	液体クロマトグラフィー	
L C - M S / M S	液体クロマトグラフィータンデム質量分析	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
L L O Q	定量下限	
m C P B A	メタクロロ過安息香酸	
M e	メチル	
M e O H	メタノール	30
m i n	分	
m L	ミリリットル	
m m o l	ミリモル	
M S	質量分析	
N a H M D S	ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド	
N B S	N - プロモスクシンイミド	
N D	測定されなかった	
N M P	N - メチル - 2 - ピロリドン	
N T	試験されなかった	
O / N	一晚	40
P E	石油エーテル	
P E G	ポリエチレングリコール	
P g p	透過性糖タンパク質	
P K	薬物動態	
p o	P e r o s (経口)	
R T	室温	
t _{1/2}	半減期	
t _{max}	薬物の最大血漿濃度に達する時間	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	50

T H F	テトラヒドロフラン
U P L C	超高性能液体クロマトグラフィー
V s s	分布容積（定常状態）
v / v	容積対容積

【 0 1 7 8 】

実施例 1：本発明の化合物の例

本発明は、特に、表 1（前述）の化合物及びその医薬的に許容し得る塩に関する。本発明の化合物は、該当する場合、そのアトロプ異性体、立体異性体、及び／又は鏡像異性体を含む。実施例 2 に記載の合成方法が別段の指示をしない限り、立体異性体及び／又は鏡像異性体の構造指定は、保持時間及び活性に基づいて割り当てられた。本発明の化合物は、構造描写が 1 つの可能な配列のみを示していても、それらのすべてのアトロプ異性体、立体異性体、及び／又は鏡像異性体を含む。好ましい化合物は、表 1 に示される特定の構造描写に適合するものである。

10

【 0 1 7 9 】

実施例 2：本発明の化合物の調製及び分析方法

一般に、本発明の式（I）及び関連する式の化合物は、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。そのような出発材料が市販されていない場合、それらは標準的な合成技術により調製され得る。一般に、式 I、I a'、I b'、I a"、I b"、又は II の任意の個々の化合物の合成経路は、各分子の特定の置換基に依存し、そのような要因は当業者により理解されている。以下の実施例で説明する以下の一般的な方法及び手順を使用して、式 I、I a'、I b'、I a"、I b"、又は II の化合物を調製することができる。これらの方法は例示的なものであり、当業者が本明細書に開示される化合物を調製するために使用することができる可能な方法を制限することを意味するものではない。温度、溶媒、又は共試薬などの以下のスキームに示されている反応条件は、例としてのみ示され、限定的なものではない。典型的又は好ましい実験条件（すなわち、反応温度、時間、試薬のモル数、溶媒など）が与えられている場合、特に別の指定がなければ、他の実験条件も使用することができることが理解されるであろう。最適な反応条件は使用される特定の反応物又は溶媒により異なり得るが、そのような条件は、日常的な最適化手順を使用して当業者が決定することができる。すべての保護及び脱保護方法については、Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 及び, Theodore W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999 を参照されたい。

20

30

【 0 1 8 0 】

Z、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 10、R 11、R 12、及び環 A の性質に応じて、式 I、I a'、I b'、I a"、I b"、又は II の化合物の合成のために異なる合成戦略を選択することができる。以下のスキームに示されるプロセスにおいて、Z、R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 10、R 11、R 12、及び環 A は、特に別の指定がなければ、説明欄において上記で定義された通りである。

【 0 1 8 1 】

すべての NMR 実験は、プロトン NMR 用の 400 MHz の Bruker PABBO BB-1H/D Z GRD プローブ又は Bruker DPX-300 MHz を備えた Bruker Avance III 400 NMR 分光計で記録された。ほとんどの重水素化溶媒は、通常 0.03% ~ 0.05% v/v のテトラメチルシランを含有し、これを参照シグナルとして使用した（¹H と ¹³C の両方で 0.00 に設定）として使用した。重水素化溶媒がテトラメチルシランを含まない場合は、公開されている指針（J. Org. Chem., Vol. 62, No. 21, 1997）に従って、残留する非重水素化溶媒のピークを参照シグナルとして使用した。化学シフトは百万分率（ppm、単位）で表される。結合定数はヘルツ（Hz）単位である。分割パターンは見かけの多重度を表し、s（一重項）、d（二重項）、t（三重項）、q（四重項）、m（多重項）、qt（五重項）、又は b r s（ブロード一重項）として指定される。

40

【 0 1 8 2 】

50

UPLC/MS分析は、SQ検出器（ESI）を備えたWaters AquityHで実施し、LC/MSは、四重項検出器を有するAgilent1200シリーズ、又はUPLC20-ASシステムとLCMS2020 MS検出器で構成されるSHIMADZU LC-MS機で実施した。

【0183】

別段の報告がない限り、分析用キラルSFCは、報告されたカラムと溶媒と、以下の勾配を有する溶媒を使用した：95%から40%へ3.5分で、次に40%で1.5分、次に40%から95%へ0.5分で、そして95%分で1分。

【0184】

マイクロ波反応は、Biotage Initiator Microwave Synthesizerを使用して、当技術分野で知られている標準的なプロトコルを使用して実施した。

10

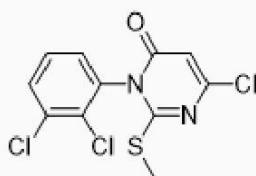
【0185】

以下の実験の説明で使用される市販の出発物質は、特に別の報告がない限り、Sigma-Aldrich又はFisherから購入した。

【0186】

中間体1：6-クロロ-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

【化26】



20

【0187】

工程1：3-(2,3-ジクロロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-スルファニリデン-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-4-オン

(2,3-ジクロロフェニル)チオ尿素(103 g、466 mmol)を、メタノール(1000 mL)中のナトリウムメチラート(12 g、500 mmol)の溶液に室温で少しずつ加えた。反応混合物を10分間攪拌した後、マロン酸ジエチル(76 g、474 mmol)を加えた。次にこれを3時間還流し、減圧下で濃縮した。残留物(1000 mL)に水を加え、沈殿物を濾別した。濾液を、白色固体が沈殿するまでHClにより酸性化した。この固体を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させて標題化合物(71 g、52%)を得た。

30

【0188】

工程2, 3-(2,3-ジクロロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルスルファニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

水酸化カリウム(17 g、303 mmol)を、メタノール(1000 mL)中の3-(2,3-ジクロロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-スルファニリデン-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-4-オン(71 g、246 mmol)の懸濁液に少しずつ加えた。次に、ヨウ化メチル(38 g、268 mmol)を滴加して加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え(2000 mL)、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させて、標題化合物(42 g、56%)を得た。

40

【0189】

工程3：6-クロロ-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

塩化ホスホリル(27 g、176 mmol)を、MeCN(1000 mL)中の3-(2,3-ジクロロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルスルファニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン(45 g、148 mmol)の懸濁液に滴加した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標

50

題化合物を白色固体 (4 . 4 g 、 1 0 %) として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz, CDCl₃): 7 . 8 (d , 1 H) , 7 . 7 5 (t , 1 H) , 7 . 4 (m , 1 H) , 6 . 7 (s , 1 H) , 2 . 5 (s , 3 H) 。

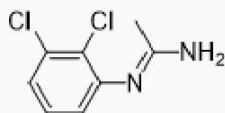
【 0 1 9 0 】

中間体 2 : 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 0 1 9 1 】

工程 1 : N' - (2 , 3 - ジクロロフェニル) エタンイミドアミド

【 化 2 7 】



10

【 0 1 9 2 】

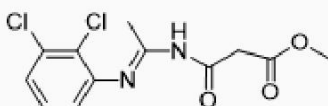
1 - (メチルスルファニル) エタン - 1 - イミン (5 5 g 、 2 5 3 m m o l 、 ヨウ化水素酸塩) を、 0 に維持したジオキサン (3 0 0 m L) 及び DMF (5 0 m L) 中の 2 , 3 - ジクロロアニリン (3 7 . 5 g 、 2 3 1 m m o l) の溶液に加えた。反応混合物を 1 0 0 で 2 日間加熱した。次にこれを室温まで冷却し、そして溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル - MTBE 混合物 (5 0 0 m L 、 1 : 5) で洗浄し、ジクロロメタン (2 0 0 m L) に溶解し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、標題化合物を黄色固体 (2 8 . 0 g 、 3 7 %) として得た。

20

【 0 1 9 3 】

工程 2 : 2 - { [(1 E) - 1 - [(2 , 3 - ジクロロフェニル) イミノ] エチル] カルバモイル } 酢酸メチル

【 化 2 8 】



30

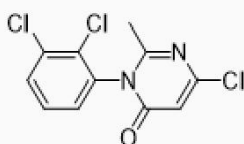
【 0 1 9 4 】

4 - メチルモルホリン (1 2 . 6 g 、 1 2 7 m m o l) 及び塩化メチルマロニル (1 7 . 4 g 、 1 2 7 m m o l) を、 0 に維持したジクロロメタン (4 0 0 m L) 中の N' - (2 , 3 - ジクロロフェニル) エタンイミドアミド (2 8 g 、 8 5 m m o l) の溶液に加えた。反応混合物を室温まで加温し、18時間撹拌した。次に反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物を褐色油状物 (1 8 g 、 7 0 %) として得た。

【 0 1 9 5 】

工程 3 : 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 化 2 9 】



40

50

【 0 1 9 6 】

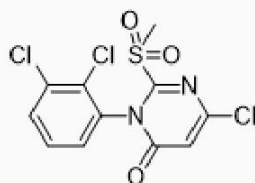
1, 4 - ジオキサン (1 0 0 m L) 中の 2 - { [(1 E) - 1 - [(2 , 3 - ジクロロフェニル) イミノ] エチル] カルバモイル } 酢酸メチル (1 8 g 、 5 9 m m o l) 及び 1 , 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (9 g 、 6 0 m m o l) の溶液を 6 0 ° で 4 時間加熱した。次に反応混合物を減圧下で濃縮し、塩化ホスホリルを残留物に加えた。反応混合物を 1 0 0 ° で 4 時間加熱した。過剰の塩化リンを減圧下で除去し、残留物を撈拌しながら氷水に加えた。発泡が観察されなくなるまで、炭酸ナトリウムを撈拌混合物に加えた。混合物を D C M (2 × 2 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン - M T B E) により精製して、標題化合物を白色固体 (2 . 5 G 、 2 3 %) として得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7.67 (d , J = 11.5 H z , 1 H) , 7.45 (m , 1 H) , 7.21 (m , 1 H) , 6.56 (s , 1 H) , 2.21 (s , 3 H) . LC / MS (M + 1) : 289.0。

10

【 0 1 9 7 】

中間体 3 : 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メタンスルホニル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 化 3 0 】



20

【 0 1 9 8 】

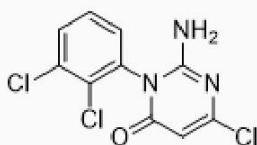
D C M (5 m L) 中の m C P B A 3 - クロロ過安息香酸 (5 2 3 m g ; 2 . 3 3 m m o l) の溶液を、 0 ° に維持した D C M (5 m L) 中の 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - (メチルスルファニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 1 ; 1 . 2 5 g ; 0 . 7 8 m m o l) の溶液に加えた。反応混合物を室温まで加温し、2 時間撈拌した。反応が完了しなかったので、D C M (2 . 5 m L) 中の 3 - クロロ過安息香酸 (3 4 8 m g ; 1 . 5 5 m m o l) の溶液を 0 ° で加え、反応混合物を室温でさらに 2 時間撈拌した。沈殿物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を D C M に再溶解し、沈殿物を再び濾過した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c 、 9 5 : 5 から 2 0 : 8 0 の勾配) により精製して、標題化合物を白色固体 (2 7 2 m g 、 9 8 %) として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 7.78 - 7.73 (m , 1 H) , 7.51 (s , 1 H) , 7.50 (d , J = 1.7 H z , 1 H) , 6.11 (s , 1 H) , 2.34 (s , 3 H) . LC / MS (M + 1) : 352.9。

30

【 0 1 9 9 】

中間体 4 : 2 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 化 3 1 】



40

【 0 2 0 0 】

T H F (3 . 5 m L) 中の 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メタンスルホニル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (1 7 5 m g ; 0 . 4 9 m m o l) 及びアンモニア (ジオキサン 0 . 4 9 m m o l 中の 0 . 5 m m o l 溶液 0 . 9 9 m l)

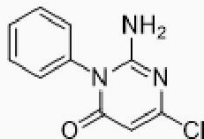
50

の溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を N H - シリカのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：E t O A c、9 5：5 から 0：1 0 0 の勾配）により精製して、標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (dd, J = 6.9, 2.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 5.82 (s, 1H)。

【 0 2 0 1 】

中間体 5：6 - クロロ - 2 - メチル - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 3 2】



10

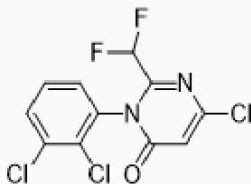
【 0 2 0 2 】

標題化合物は、中間体 2 について記載された手順に従ったが、アニリンから出発して、橙色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.57 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 2.11 (s, 3H)。LC/MS (M+1): 221.2。

【 0 2 0 3 】

中間体 6：6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 3 3】



30

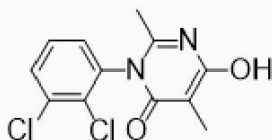
【 0 2 0 4 】

標題化合物は、中間体 2 について記載された手順に従ったが、N' - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 2 - ジフルオロエタンイミドアミドから出発して得た。

【 0 2 0 5 】

中間体 7：3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 3 4】



40

【 0 2 0 6 】

N - (2 , 3 - ジクロロフェニル) エタンイミドアミド (2 0 g ; 9 8 . 5 m m o l)、2 - メトキシエタノール (3 0 0 m L)、1 , 3 - ジエチル 2 - メチルプロパンジオエート (2 4 m L ; 1 4 7 m m o l)、及びナトリウムメトキシド (2 1 g ; 3 9 4 . 0 m m o l) を、アルゴン下で 1 1 0 ℃ に 1 2 時間加熱した。次に反応混合物を室温まで冷却し、水 (2 0 0 m L) で希釈した。p H が 2 ~ 3 に達するまで濃硫酸を加えた。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させて、標題化合物を白色固体 (2 7 g、9 0 %) とし

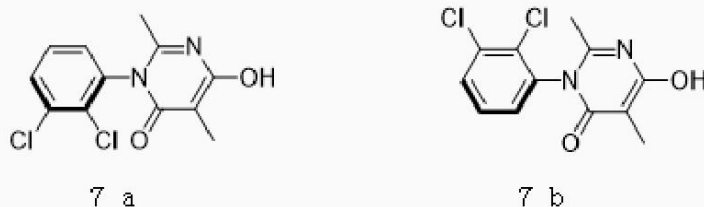
50

て得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.45 (1H), 7.82 (dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). LC/MS ($M+1$): 285.0。

【0207】

中間体 7 a 及び 7 b : (3P) - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3M) - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化35】



10

【0208】

キラル SFC (カラム Cel 2 ; 250 x 21 mm ; 5 ミクロン ; メタノール + 20 mM NH_4OH : CO_2 ; 40 / 60 % v / v) による中間体 7 の異性体の分離により、2 つの可能なアトロプ異性体を得られた：

【0209】

最初に溶出するアトロプ異性体 (中間体 7 a) : 白色固体 ; $R_t = 3.24$ 分 (分析カラム Cel 2) ; de = 100% ; LC/MS ($M+1$): 285.0

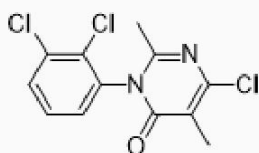
【0210】

2 番目に溶出するアトロプ異性体 (中間体 7 b) : 白色固体 ; $R_t = 4.06$ 分 (分析カラム Cel 2) ; de = 100% ; LC/MS ($M+1$): 285.0

【0211】

中間体 8 : 6 - クロロ - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化36】



30

【0212】

3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 7 ; 5.0 g ; 17.54 mmol) と三塩化ホスホリル (30 mL ; 327 mmol) の混合物を、100 で一晩加熱した。過剰のオキシ塩化リンを減圧下で除去し、残留物を攪拌しながら氷水に加えた。炭酸ナトリウムを、発泡がなくなるまで攪拌混合物に加えた。混合物を塩化メチレン (2 x 200 mL) で抽出し、抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (Hex : EtOAc、0% から 50% の勾配) により精製して、標題化合物を白色固体 (3 g、57%) として得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.87 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 2.07 (s, 6H). LC/MS ($M+1$): 303.0。

40

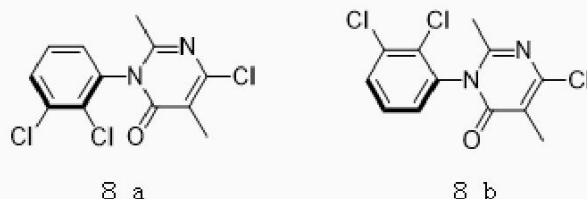
【0213】

中間体 8 a 及び 8 b : (3P) - 6 - クロロ - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3M) - 6 - クロロ - 3

50

- (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 3 7】



10

【 0 2 1 4 】

キラル SFC (カラム ADH ; 250 × 21 mm ; 5 ミクロン ; メタノール + 20 mM NH₄OH : CO₂ ; 10 / 90) による中間体 8 の異性体の分離により、2 つの可能なアトロプ異性体が得られた。

【 0 2 1 5 】

最初に溶出するアトロプ異性体 (中間体 8 a) : 白色固体 ; R_t = 2 . 91 分 (分析カラム ADH - メタノール + 20 mM NH₄OH : CO₂ ; 5 から 45 % の勾配) ; de = 100% ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.86 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H); LC/MS (M+1): 302.9

20

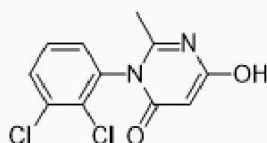
【 0 2 1 6 】

2 番目に溶出するアトロプ異性体 (中間体 8 b) : 白色固体 ; R_t = 3 . 26 分 (分析カラム ADH - メタノール + 20 mM NH₄OH : CO₂ ; 5 から 45 % の勾配) ; de = 100% ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.86 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H); LC/MS (M+1): 302.9。

【 0 2 1 7 】

中間体 9 : 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 3 8】



30

【 0 2 1 8 】

AlMe₂Cl の溶液 (ヘキサン中の 0 . 9 M 溶液 5 . 5 mL 、 59 . 3 mmol) を、不活性雰囲気下で維持したトルエン (4 mL) 中の 2 , 3 - ジクロロアニリン (810 mg 、 4 . 75 mmol) 及び MeCN (248 mg 、 6 . 0 mmol) の攪拌溶液に滴加した。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次に MW 中で 150 ° で 30 分間加熱した。溶媒を減圧下で除去した後、2 - メトキシエタン - 1 - オール (10 mL 、 131 . 4 mmol) 、マロン酸ジエチル (3 . 36 g 、 20 mmol) 、及び NaOMe (1 . 13 g 、 20 mmol) を添加した。得られた混合物を 130 ° でさらに 24 時間攪拌した。次にこれを水で希釈し、塩酸 1 (6 M) を加えることにより pH 6 に中和した。沈殿物を濾過し、水 (3 × 10 mL) 、Et₂O (3 × 20 mL) で洗浄し、乾燥させて、標題化合物を黄色固体 (1 . 2 g 、 86 %) として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.94 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 2.01 (s, 3H). LC/MS (M+1): 271.1. mp: 260-262 °。

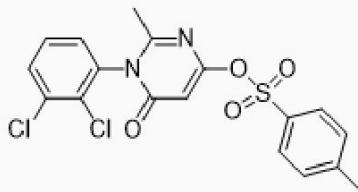
40

【 0 2 1 9 】

50

中間体 10 : 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

【化 3 9】



10

【 0 2 2 0】

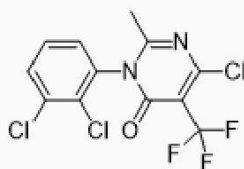
THF (2 0 m L) 中の 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - オン (中間体 9 ; 7 0 0 m g 、 2 . 0 4 m m o l) 、 パラトルエンスルホニルクロリド (9 5 3 m g 、 4 . 0 7 m m o l) 、 及び K_2CO_3 (1 . 0 4 g 、 7 . 1 2 m m o l) の混合物を 6 0 °C で 6 時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを EtOAc (3 × 1 0 0 m L) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (PE : EtOAc 、 1 0 0 : 0 から 0 : 1 0 0 の勾配) により精製して、標題化合物を白色固体 (8 0 0 m g 、 7 5 %) として得た。LC/MS (M+1): 424.99。

20

【 0 2 2 1】

中間体 11 : 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 4 0】



30

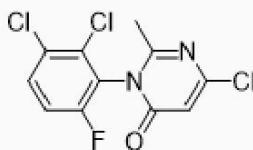
【 0 2 2 2】

標題化合物は、中間体 9 のトリフルオロメチル化と、それに続く中間体 1 の工程 3 と同じ条件を使用する塩素化により得られた。

【 0 2 2 3】

中間体 12 : 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 4 1】



40

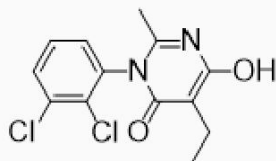
【 0 2 2 4】

標題化合物は、中間体 2 について記載された手順に従ったが、2,3-ジクロロ-6-フルオロアニリンから出発して、黄色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.64 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.21 (s, 3H). LC/MS (M+1): 307.0。

【 0 2 2 5】

50

中間体 13 : 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 2 -
メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン
【化 4 2】



10

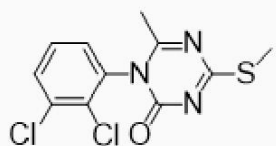
【 0 2 2 6 】

N - (2 , 3 - ジクロロフェニル) エタンイミドアミド (6 . 5 0 g ; 3 2 . 0 m m o l)、2 - メトキシエタノール (7 5 m L)、1 , 3 - ジエチル 2 - エチルプロパンジオエート (8 . 5 7 m L ; 4 8 . 1 m m o l)、及びナトリウムメトキシド (6 . 9 2 g ; 1 2 8 . 0 m m o l) の混合物を、110 でアルゴン下で12時間加熱した。次に反応混合物を室温まで冷却し、水 (2 0 0 m L) で希釈した。pHが2 ~ 3に達するまで濃硫酸を加えた。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させて、標題化合物を白色固体 (8 . 3 g、87%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.45 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 2.31 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

20

【 0 2 2 7 】

中間体 14 : 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - メチル - 4 - (メチルスルファニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - オン
【化 4 3】



30

【 0 2 2 8 】

T H F (5 m L) 中の { [(E) - [1 - (ジメチルアミノ) エチリデン] アミノ] (メチルスルファニル) メチリデン } ヨウ化アザニウム (J. of Heterocyclic Chem., 38(1), 93-98, 2001に記載のように調製 ; 5 0 0 m g ; 1 . 7 4 m m o l) 及び 2 , 3 - ジクロロフェニルイソシアネート (2 6 0 μ l ; 1 . 9 2 m m o l) の溶液を、室温で不活性雰囲気下で4時間撹拌した。反応混合物を0 に冷却した後、T E A (0 . 5 m L、3 . 8 3 m m o l) を加えた。次にこれを室温で一晩撹拌した。沈殿物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c、2 0 : 8 0) により精製して、標題化合物を白色粉末 (1 0 5 m g、2 0 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d): 7.64 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). LC/MS (M+1): 302.0。

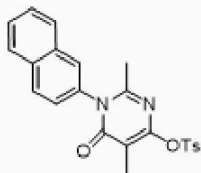
40

【 0 2 2 9 】

中間体 15 : 2 , 5 - ジメチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

50

【化 4 4】



【0 2 3 0】

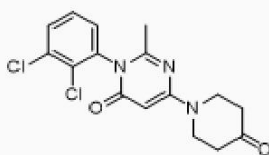
標題化合物は、中間体 1 0 について記載された手順に従ったが、ナフタレン - 2 - アミンから出発して、白色固体 (5 0 0 m g 、 2 3 % - 2 工程) として得た。LC/MS (M+1): 421.2。

10

【0 2 3 1】

中間体 1 6 : 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - オキシピペリジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 4 5】



20

【0 2 3 2】

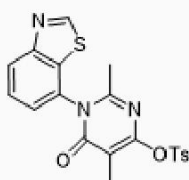
E t O H (6 m L) 中の 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (3 0 0 m g ; 1 . 0 4 m m o l) 、 ピペリジン - 4 - オン塩酸塩 (2 8 1 m g ; 2 . 0 7 m m o l) 、 及び D I E A (1 . 0 8 m L 、 6 . 2 2 m m o l) の溶液を、5 0 で 5 時間加熱した。次に反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカのフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c 、 1 0 0 %) により精製して、標題化合物を白色固体 (3 0 7 m g 、 8 2 %) として得た。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆): 7.80 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 4H), 2.59 - 2.39 (m, 4H), 2.02 (s, 3H)。

30

【0 2 3 3】

中間体 1 7 : 1 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - イル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキシ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

【化 4 6】



40

【0 2 3 4】

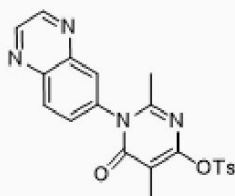
標題化合物は、中間体 1 0 について記載された手順に従ったが、1 , 3 - ベンゾチアゾール - 7 - アミンから出発して、黄色固体 (9 5 0 m g 、 5 3 % - 2 工程) として得た。LC/MS (M+1): 428.1。

【0 2 3 5】

中間体 1 8 : 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチル - 3 - (キノキサリン - 6 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

50

【化 4 7】



【0 2 3 6】

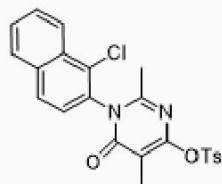
10

標題化合物は、中間体 10 について記載された手順に従ったが、キノキサリン - 6 - アミンから出発して、褐色固体 (1.2 g、2 工程) として得た。LC/MS (M+1): 423.1。

【0 2 3 7】

中間体 19: 1 - (1 - クロロナフタレン - 2 - イル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

【化 4 8】



20

【0 2 3 8】

標題化合物は、中間体 10 について記載された手順に従ったが、1 - クロロナフタレン - 2 - アミンから出発して、褐色固体 (0.6 g、61%、2 工程) として得た。LC/MS (M+1): 455.1。

【0 2 3 9】

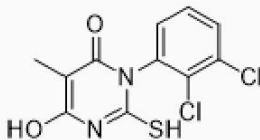
中間体 20: 1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

30

【0 2 4 0】

工程 1: 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - スルファニル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 4 9】



40

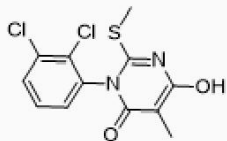
【0 2 4 1】

ジオキサン (30 mL) 中の 2, 3 - ジクロロフェニルチオ尿素 (3.0 g、12.9 mmol)、マロン酸ジメチル (3.6 g、25.8 mmol)、18 - クラウン - 6 (1.8 g、6.45 mmol)、及び MeONa (4.64 g、25.8 mmol) の溶液を、70 で窒素雰囲気下 3 時間撹拌した。次に反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (PE: EtOAc、1:1) により精製して、標題化合物をオフホワイトの固体 (4 g、83.4%) として得た。LC/MS (M+1): 303.2。

【0 2 4 2】

50

工程 2, 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン
【化 5 0】



【0243】

10

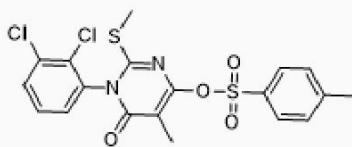
THF (1 mL) 中の 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - スルファニルピリミジン - 4 - オン (100 mg, 0.27 mmol) 及び CH_3I (1 mL) の溶液を、室温で窒素雰囲気下で 3 時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (PE: EtOAc, 1:1) により精製して、標題化合物をオフホワイトの固体 (300 mg, 33%) として得た。LC/MS (M+1): 317.2。

【0244】

工程 3: 1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

20

【化 5 1】



【0245】

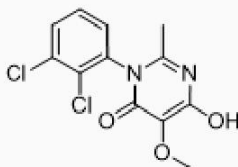
標題化合物は、中間体 10 の工程 2 について記載された手順に従ったが、3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) ピリミジン - 4 - オン (80 mg, 0.23 mmol) から出発して、オフホワイトの固体 (50 mg, 28%) として得た。LC/MS (M+1): 471.2。

30

【0246】

中間体 21: 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 5 2】



40

【0247】

標題化合物は、中間体 13 について記載された手順に従ったが、N - (2, 3 - ジクロロフェニル) エタンイミドアミド (2 g, 9.8 mmol) 及び 1, 3 - ジエチル 2 - メトキシプロパンジオエート (2.8 g, 14.8 mmol) から出発して、白色固体 (1.6 g, 54%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 11.5 (brs, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). LC/MS (M+1): 301.0。

【0248】

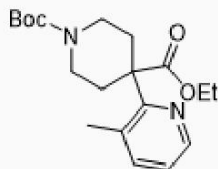
50

中間体 22 : N - [(6 R) - 5 , 6 - ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン - 7 , 4' - ピペリジン] - 6 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ; トリフルオロ酢酸

【 0 2 4 9 】

工程 1 : 4 - エチル 4 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル

【 化 5 3 】



10

【 0 2 5 0 】

NaHMDs の溶液 (1 . 0 0 M 、トルエン中の 1 M 溶液 8 9 6 m L) を、0 に維持したトルエン (6 0 0 m L) 中の 2 - フルオロ - 3 - メチルピリジン (6 5 . 0 g 、 5 8 5 m m o l) と 4 - エチルピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル (1 6 6 g 、 6 4 3 m m o l) の溶液に滴加した。次に反応混合物を 2 0 で 2 4 時間撹拌した。これを塩水 (5 0 0 m L) でクエンチした。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (PE : EtOAc 、 1 0 : 0 から 0 : 1 0 の勾配) により精製して、標題化合物を黄色油状物 (5 0 . 0 g 、 2 3 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.40 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 2H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 2.86 - 2.66 (m, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.29 - 1.14 (m, 3H); LC/MS (M+1-Boc) : 293.2。

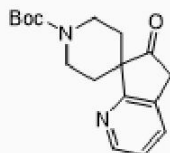
20

【 0 2 5 1 】

工程 2 : 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン - 7 , 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル

30

【 化 5 4 】



【 0 2 5 2 】

LDA (THF 中の 2 M 溶液 1 4 0 m L 、 2 . 5 0 当量) を、0 に維持した THF (3 9 0 m L) 中の 4 - エチル 4 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル (3 9 g 、 1 1 2 m m o l) の溶液に加えた。反応混合物を 0 で 1 時間撹拌し、氷飽和 NH₄Cl (5 0 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (4 0 0 m L × 2) で抽出した。有機層を塩水 (3 0 0 m L × 2) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (PE : EtOAc 、 1 0 : 0 から 0 : 1 0 の勾配) により精製して、標題化合物を黄色固体 (1 8 g 、 5 2 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.52 - 8.50 (m, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.60 (s, 4H), 1.93 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LC/MS (M+1) : 247.1。

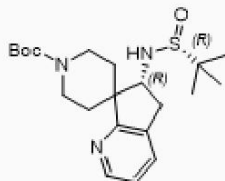
40

50

【 0 2 5 3 】

工程 3 : (6 R) - 6 - { [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } - 5 , 6 - ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン - 7 , 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 t e r t - ブチル

【 化 5 5 】



10

【 0 2 5 4 】

2 - Me - THF (7 2 . 0 m L) 中の 6 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] - ピリジン - 7 , 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 2 . 0 g 、 3 9 . 7 m m o l) 、 T i (O E t) ₄ (7 0 . 0 g 、 3 0 7 m m o l) 、 及び (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1 4 . 4 g 、 1 1 9 m m o l) の混合物を、80 で 1 . 5 時間撹拌した。次に反応混合物を - 5 に冷却し、L i B H ₄ (4 . 2 4 g 、 1 9 5 m m o l) を、0 に維持された混合物に少しずつ加えた。0 で 1 時間後、反応混合物を氷水 (3 0 0 m L) に注ぎ、濾過した。フィルターケーキを酢酸エチル (3 0 0 m L × 3) で洗浄した。濾液を塩水 (2 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (P E : E t O A C 、 1 0 : 0 から 0 : 1 0 の勾配) により精製して、標題化合物を黄色固体 (8 . 0 0 g 、 収率 4 4 . 6 %) として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8.39 - 8.37 (m , 1 H) , 7.50 (d , J = 7.2 H z , 1 H) , 7.09 (d d , J = 7.6 , 4.8 H z , 1 H) , 4.03 - 4.93 (m , 2 H) , 3.76 (b r s , 2 H) , 3.41 (s , 1 H) , 3.27 - 3.24 (m , 1 H) , 2.94 (d d , J = 16.0 , 6.4 H z , 1 H) , 1.82 - 1.79 (m , 2 H) , 1.74 - 1.70 (m , 2 H) , 1.47 (s , 9 H) , 1.20 (s , 9 H) . L C / M S (M + 1) : 406.2.

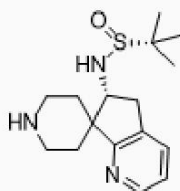
20

【 0 2 5 5 】

工程 4 : N - [(6 R) - 5 , 6 - ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン - 7 , 4' - ピペリジン] - 6 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ; トリフルオロ酢酸

30

【 化 5 6 】



40

【 0 2 5 6 】

D C M (6 0 m L) 及び T F A (1 0 . 9 m L) 中の (6 R) - 6 - { [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } - 5 , 6 - ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン - 7 , 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 t e r t - ブチル (6 . 0 g 、 1 4 . 7 m m o l) の溶液を、25 で 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取 H P L C (0 . 1 % T F A 条件) により精製して、標題化合物を黄色固体 (2 . 4 1 g 、 収率 3 8 . 0 %) として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8.81 (s , 1 H) , 8.52 (s , 1 H) , 8.38 (d , J = 3.6 H z , 1 H) , 7.67 (d , J = 7.6 H z , 1 H) , 7.24 (d d , J = 7.6 , 4.2 H z , 1 H) , 5.80 (d , J = 9.2 H z , 1 H) , 3.99 - 3.95 (m , 1 H) , 3.83 - 3.78 (m , 1 H) , 3.32 - 3.12 (m , 3 H) , 3.01 - 2.96 (m , 1 H) , 2.19 - 2.01 (m , 2 H) , 1.85 - 1.7

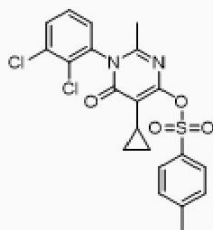
50

1 (m, 2H), 1.18 (s, 9H). LC/MS (M+1): 308.2。

【 0 2 5 7 】

中間体 2 3 : 5 - シクロプロピル - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

【 化 5 7 】



10

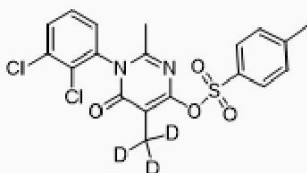
【 0 2 5 8 】

標題化合物は、中間体 1 0 について記載された手順に従ったが、1, 3 - ジエチル 2 - シクロプロピルプロパンジオエート及び 2, 3 - ジクロロアニリンから出発して、黄色固体 (0 . 4 g 、 1 5 % 、 2 工程) として得た。LC/MS (M+1): 465.2。

【 0 2 5 9 】

中間体 2 4 : 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - (D 3) メチル - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

【 化 5 8 】



30

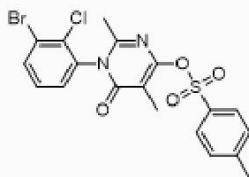
【 0 2 6 0 】

標題化合物は、中間体 1 0 について記載された手順に従ったが、2, 3 - ジクロロアニリン及び 1, 3 - ジエチル 2 - (D 3) メチルプロパンジオエートから出発して、黄色固体 (1 g 、 7 9 %) として得た。LC/MS (M+1): 441.9。

【 0 2 6 1 】

中間体 2 5 : 1 - (3 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

【 化 5 9 】



40

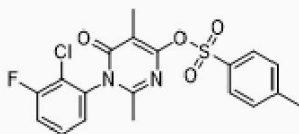
【 0 2 6 2 】

標題化合物は、中間体 1 0 について記載された手順に従ったが、3 - ブロモ - 2 - クロロアニリン及び 1, 3 - ジエチル 2 - メチルプロパンジオエートから出発して、黄色固体として得た。LC/MS (M+1): 485.0。

50

【 0 2 6 3 】

中間体 26 : 1 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート
【化 6 0】



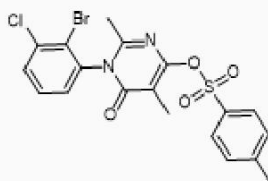
10

【 0 2 6 4 】

標題化合物は、中間体 10 について記載された手順に従ったが、2 - クロロ - 3 - フルオロアニリン及び 1 , 3 - ジエチル 2 - メチルプロパンジオエートから出発して、白色固体として得た。LC/MS (M+1): 423.0。

【 0 2 6 5 】

中間体 27 : 1 - (2 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート
【化 6 1】



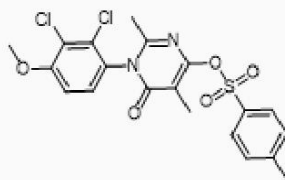
20

【 0 2 6 6 】

標題化合物は、中間体 10 について記載された手順に従ったが、2 - ブロモ - 3 - クロロアニリン及び 1 , 3 - ジエチル 2 - メチルプロパンジオエートから出発して、白色固体として得た。LC/MS (M+1): 485.1。

【 0 2 6 7 】

中間体 28 : 1 - (2 , 3 - ジクロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート
【化 6 2】



40

【 0 2 6 8 】

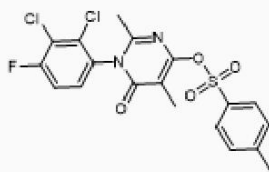
標題化合物は、中間体 10 について記載された手順に従ったが、2 , 3 - ジクロロ - 4 - フルオロアニリン及び 1 , 3 - ジエチル 2 - メチルプロパンジオエートから出発して、白色固体として得た。LC/MS (M+1): 469.0。

【 0 2 6 9 】

中間体 29 : 1 - (2 , 3 - ジクロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

50

【化 6 3】



【0 2 7 0】

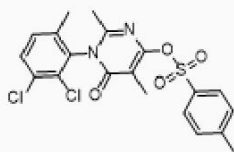
標題化合物は、中間体 1 0 について記載された手順に従ったが、2, 3 - ジクロロ - 4 - フルオロアニリン及び 1, 3 - ジエチル 2 - メチルプロパンジオエートから出発して、白色固体として得た。LC/MS (M+1): 452.9。

10

【0 2 7 1】

中間体 3 0 : 1 - (2, 3 - ジクロロ - 6 - メチルフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

【化 6 4】



20

【0 2 7 2】

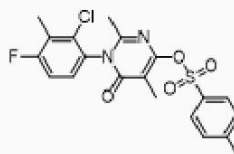
標題化合物は、中間体 1 0 について記載された手順に従ったが、2, 3 - ジクロロ - 6 - メチルアニリン及び 1, 3 - ジエチル 2 - メチルプロパンジオエートから出発して、白色固体として得た。LC/MS (M+1): 456.9。

【0 2 7 3】

中間体 3 1 : 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

30

【化 6 5】



【0 2 7 4】

標題化合物は、中間体 1 0 について記載された手順に従ったが、2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - メチルアニリン及び 1, 3 - ジエチル 2 - メチルプロパンジオエートから出発して、白色固体として得た。LC/MS (M+1): 436.9。

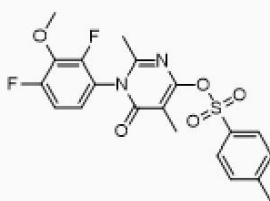
40

【0 2 7 5】

中間体 3 2 : 1 - (2, 4 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

50

【化 6 6】



【0 2 7 6】

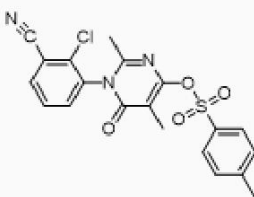
10

標題化合物は、中間体 1 0 について記載された手順に従ったが、2, 4 - ジフルオロ - 3 - メトキシアニリン及び 1, 3 - ジエチル 2 - メチルプロパンジオエートから出発して、褐色固体として得た。LC/MS (M+1): 437.1。

【0 2 7 7】

中間体 3 3 : 1 - (2 - クロロ - 3 - シアノフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

【化 6 7】



20

【0 2 7 8】

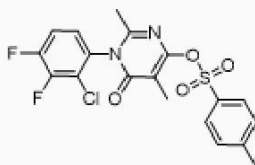
標題化合物は、中間体 1 0 について記載された手順に従ったが、3 - アミノ - 2 - クロロベンゾニトリル及び 1, 3 - ジエチル 2 - メチルプロパンジオエートから出発して、黄色固体として得た。LC/MS (M+1): 430.1。

【0 2 7 9】

30

中間体 3 4 : 1 - (2 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

【化 6 8】



40

【0 2 8 0】

標題化合物は、中間体 1 0 について記載された手順に従ったが、2 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロアニリン及び 1, 3 - ジエチル 2 - メチルプロパンジオエートから出発して、黄色固体として得た。LC/MS (M+1): 441.1。

【0 2 8 1】

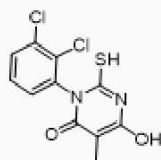
中間体 3 5 : 2 - アミノ - 1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

【0 2 8 2】

工程 1 : 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - スル

50

ファニル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン
【化 6 9】



【 0 2 8 3 】

10

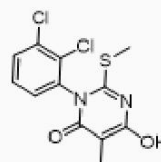
ジオキサン (3 0 m L) 中の 2 , 3 - ジクロロフェニルチオ尿素 (3 . 0 g 、 1 2 . 9 m m o l) 、 1 , 3 - ジエチル 2 - メチルプロパンジオエート (3 . 5 9 g 、 2 5 . 8 m m o l) 、 1 8 - クラウン - 6 (1 . 7 9 g 、 6 . 4 4 5 m m o l) 、 及び Me O N a (4 . 6 4 g 、 2 5 . 8 m m o l) の溶液を、 7 0 °C 、 窒素雰囲気下で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (P E : E t O A c 、 1 : 1) により精製して、標題化合物をオフホワイトの固体 (4 g 、 8 3 . 6 %) として得た。LC/MS (M+1): 302.9。

【 0 2 8 4 】

工程 2 : 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

20

【化 7 0】



【 0 2 8 5 】

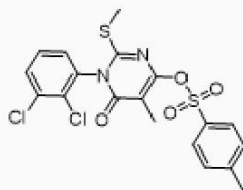
30

ヨウ化メチル (2 . 0 m L 、 1 4 . 1 m m o l) を、 0 °C 、 窒素雰囲気下で維持した T H F (2 m L) 中の 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - スルファニルピリミジン - 4 - オン (2 . 0 g 、 5 . 4 m m o l) の溶液に加えた。次に反応混合物を室温で 3 時間撹拌し、減圧下で部分的に濃縮した。沈殿物を濾別し、D C M で洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物をオフホワイトの固体 (1 . 5 g 、 8 8 . 7 %) として得た。LC/MS (M+1): 317.0。

【 0 2 8 6 】

工程 3 : 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 7 1】



40

【 0 2 8 7 】

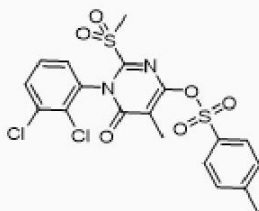
標題化合物は、中間体 1 0 について記載された手順に従ったが、 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 3 , 4 - ジ

50

ヒドロピリミジン - 4 - オンから出発して、オフホワイトの固体として得た。LC/MS (M+1): 471.0。

【 0 2 8 8 】

工程 4 : 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メタンスルホニル - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート
【 化 7 2 】



10

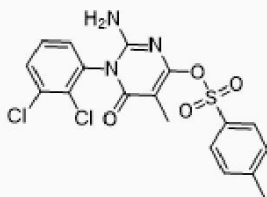
【 0 2 8 9 】

DCM (1 0 m L) 中の m - C P B A (1 . 5 g 、 6 . 1 m m o l) の溶液を、0 に維持した DCM (2 0 m L) 中の 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 6 - オキソピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート (6 5 0 m g 、 1 . 3 m m o l) の溶液に滴加した。次に反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (P E / E t O A c ; 5 : 1) により精製して、標題化合物を白色固体 (5 5 0 m g 、 8 9 %) として得た。LC/MS: 503.0 (M+1); 566.0 (M+ACN+Na)。

20

【 0 2 9 0 】

工程 5 : 2 - アミノ - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート
【 化 7 3 】



30

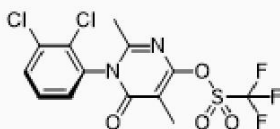
【 0 2 9 1 】

MeOH / NH₃ (5 . 0 m L) 中の 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メタンスルホニル - 5 - メチル - 6 - オキソピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート (5 0 0 m g 、 0 . 9 9 2 m m o l) の溶液を、室温で 1 分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物を白色固体 (5 0 0 m g 、 9 2 . 8 %) として得た。LC/MS (M+1): 440.0。

40

【 0 2 9 2 】

中間体 3 6 b : (1 M) - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート
【 化 7 4 】



50

【 0 2 9 3 】

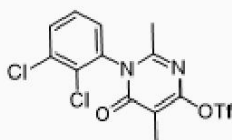
トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0 . 8 9 m l ; 5 . 2 6 m m o l) を、0 で維持した D C M (6 m L) 中の (3 M) - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 7 b、1 . 0 0 g ; 3 . 5 1 m m o l) 及びピリジン (0 . 5 7 m L ; 7 . 0 1 m m o l) の溶液に 1 0 分かけて加えた。反応混合物を 0 でさらに 2 0 分間撹拌した後、メタノール (1 m L)、続いて水 (5 m L) を加えた。混合物を 0 でさらに 3 0 分間撹拌した。相を分離し、有機相を水 (4 m L)、塩水 (4 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c、9 0 : 1 0 から 6 0 : 4 0 の勾配) により精製して、標題化合物をガム (1 . 3 8 g、9 4 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.89 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). LC/MS (M+1): 416.9。

10

【 0 2 9 4 】

中間体 3 6 : 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート

【 化 7 5 】



20

【 0 2 9 5 】

標題化合物は、中間体 3 6 b について記載された手順に従ったが、ラセミ混合物 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 7) から出発して、黄色油状物として得た。LC/MS (M+1): 419。

【 0 2 9 6 】

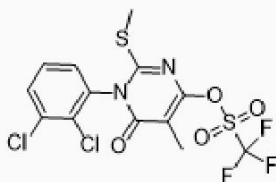
中間体 3 7 : 2 - アミノ - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート

30

【 0 2 9 7 】

工程 1 : 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート

【 化 7 6 】



40

【 0 2 9 8 】

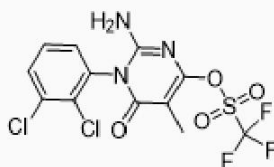
標題化合物は、中間体 3 6 について記載された手順に従ったが、3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オンから出発して、白色個体として得た。LC/MS (M+1): 448.9。

【 0 2 9 9 】

工程 2 : 2 - アミノ - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1

50

, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート
【化 7 7】



【0300】

10

標題化合物は、中間体 35 の工程 3 ~ 5 について記載された手順に従ったが、1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネートから出発して、白色固体として得た。LC/MS (M+1): 417.9。

【0301】

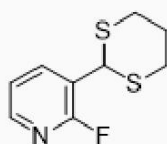
中間体 38 : 3 H - スピロ [フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 4' - ピペリジン] - 3 - アミン

【0302】

工程 1 : 3 - (1 , 3 - ジチアン - 2 - イル) - 2 - フルオロピリジン

【化 7 8】

20



【0303】

DCM (500 mL) 中の 2 - フルオロピリジン - 3 - カルバルデヒド (46 . 0 g、349 . 3 mmol) 及び 1 , 3 - プロパンジチオール (43 . 8 g、384 . 2 mmol) の溶液に、BF₃ · Et₂O (29 mL、107 . 6 mmol、0 . 31 当量、47 %) を室温で滴加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ (200 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (PE : EtOAc、10 : 1) により精製して、標題化合物を白色固体 (59 g、63 %) として得た。LC/MS (M+1): 216。

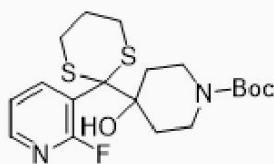
30

【0304】

工程 2 : 4 - [2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジチアン - 2 - イル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 7 9】

40



【0305】

LDA の溶液 (240 mL、THF 中 2 M) を、- 78 ° で維持された THF (150 mL) 中の 3 - (1 , 3 - ジチアン - 2 - イル) - 2 - フルオロピリジン (59 . 0 g、

50

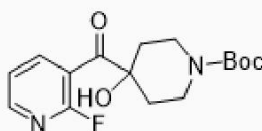
220.3 mmol) の溶液に滴加した。次に、得られた混合物を -20 で60分間撹拌した後、-78 のTHF (30 mL) 中の4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (92.4 g、440.6 mmol) の溶液を添加した。得られた混合物を-78 でさらに1時間撹拌し、0 の飽和NH₄Cl (500 mL) でクエンチした。これをEtOAc (3×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (PE: EtOAc、5:1) により精製して、標題化合物を白色固体 (80 g、87%) として得た。LC/MS: 359 (M+H-56)。

【0306】

工程3: 4-(2-フルオロピリジン-3-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

【化80】



【0307】

20

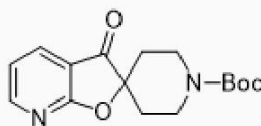
DCM (1 L) 及びH₂O (200 mL) 中の4-[2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1,3-ジチアン-2-イル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (90.0 g、213.6 mmol)、TBAB (21.7 g、64.1 mmol)、2,2,2-トリブロマン・ピリジン (143.8 g、427.2 mmol)、及びピリジン (27.2 mL、320.4 mmol、1.50 当量) の溶液を室温で10時間撹拌した。次に反応混合物をDCM (3×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (PE: EtOAc、2:1) により精製して、標題化合物を黄色固体 (50.0 g、71%) として得た。LC/MS: 269 (M+H-56)。

【0308】

30

工程4: 3-オキソスピロ[フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-1-カルボン酸tert-ブチル

【化81】



【0309】

40

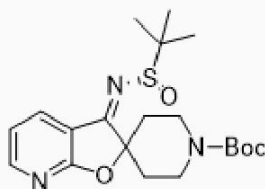
t-BuOK (6.51 g、55.1 mmol) を、ジオキサン (170 mL) 中の4-(2-フルオロピリジン-3-カルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (17.0 g、50.1 mmol) の溶液に室温に加えた。2時間撹拌した後、得られた混合物を水 (200 mL) に注ぎ、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (PE: EtOAc 5:1) により精製して、標題化合物を白色固体 (8.5 g、53%) として得た。LC/MS: 249 (M+H-56)。

【0310】

工程5: 3-[[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]イミノ]スピロ[フロ[2,3-b]ピリジン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル

50

【化 8 2】



【 0 3 1 1】

10

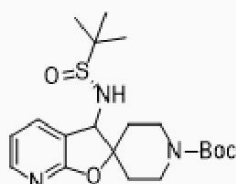
3 - オキソスピロ [フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 4 - ピペリジン] - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (8 . 5 0 g 、 2 6 . 8 m m o l) 、 (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 0 . 5 g 、 1 6 0 . 7 m m o l) 、 及び $Ti(OEt)_4$ (6 0 m L) の混合物を、 9 0 ° で 2 時間撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、 H_2O (1 5 0 m L) を注いだ。これを濾過し、濾液を $EtOAc$ (3 × 1 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー ($PE : EtOAc$ 、 5 : 1) により精製して、標題化合物を黄色固体 (1 1 g 、 9 6 %) として得た。LC/MS (M+1): 408.0。

【 0 3 1 2】

20

工程 6 : 3 - [[(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ] - 3 H - スピロ [フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - カルボン酸 *tert* - ブチル

【化 8 3】



30

【 0 3 1 3】

水素化ホウ素ナトリウム (4 . 6 6 g 、 1 1 7 m m o l) を、 - 5 0 ° の THF (1 0 0 m L) 及び MeOH (1 0 0 m L) 中の 3 - [[(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] イミノ] スピロ [フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 4 - ピペリジン] - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 0 . 0 g 、 2 3 . 4 m m o l) の撹拌溶液に少しずつ加えた。得られた混合物を - 5 0 ° で 1 時間撹拌し、水 (1 0 m L) でクエンチした。溶媒を減圧下で除去し、次に混合物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、標題化合物を黄色固体 (1 0 g 、 6 2 %) として得た。LC/MS (M+1): 410.0。

40

【 0 3 1 4】

工程 7 : 3 H - スピロ [フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 4' - ピペリジン] - 3 - アミン

50

【 0 3 2 0 】

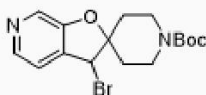
トルエン (7 5 m L) 中の 4 - [(3 - ブロモピリジン - 4 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (3 . 0 g 、 7 . 9 6 m m o l) 、キノリン - 8 - オール (2 6 7 m g 、 1 . 7 5 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (5 . 1 0 g 、 1 4 . 9 m m o l) 、及び CuI (1 4 3 m g 、 0 . 7 1 3 m m o l) の混合物を、 1 1 0 で 1 6 時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (D C M : M e O H 、 1 2 : 1) により精製して、標題化合物を緑色固体 (2 . 3 g 、 9 5 %) として得た。LC/MS (M+1): 291。

【 0 3 2 1 】

10

工程 3 : 3 - ブロモ - 3 H - スピロ [フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキシレート

【 化 8 7 】



【 0 3 2 2 】

20

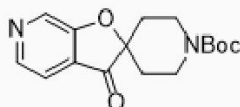
$CHCl_3$ (5 . 0 m L) 中の 3 H - スピロ [フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 , 4 - ピペリジン] - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1 0 0 m g 、 0 . 3 2 8 m m o l) 、 AIBN (6 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l) 、及び NBS (9 2 m g 、 0 . 4 9 1 m m o l) の溶液を、 9 0 で 4 時間撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、 $NaHCO_3$ の飽和溶液 (3 0 m L) に注ぎ、DCM (3 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (1 × 3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E t O A c 、 1 : 1) により精製して、標題化合物を黄色固体 (1 . 0 g 、 収率 1 6 % 、純度 6 3 %) として得た。LC/MS (M+1): 369, 371。

【 0 3 2 3 】

30

工程 4 : 3 - オキソスピロ [フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキシレート

【 化 8 8 】



【 0 3 2 4 】

40

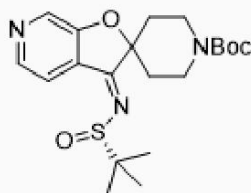
3 - ブロモ - 3 H - スピロ [フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 , 4 - ピペリジン] - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (2 4 0 m g 、 0 . 4 0 9 m m o l 、 1 . 0 当量、63%) 、 $NaHCO_3$ (1 9 8 m g 、 2 . 2 5 m m o l 、 5 . 4 9 当量) 、DMSO (4 m L) 、及び 4 A モレキュラーシーブ (2 0 m g) の混合物を、 1 2 0 で 2 . 5 時間撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、水 (3 0 m L) に注ぎ、E t O A c (3 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (1 × 3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E t O A c 、 1 : 1) により精製して、標題化合物を黄色固体 (2 8 0 m g 、 収率 4 1 % 、純度 4 3 %) として得た。LC/MS (M+1): 305。

【 0 3 2 5 】

工程 5 : (3 E) - 3 - [[(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] イミノ] スピロ [フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキシレート

50

【化 8 9】



【 0 3 2 6】

3 - オキスピロ [フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 , 4 - ピペリジン] - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (280 mg、0.394 mmol)、(*S*) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (170 mg、1.33 mmol)、及び $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3 mL) の混合物を、90 で 2 時間撹拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、水 (25 mL) 及び EtOAc (25 mL) で希釈し、濾過した。フィルターケーキを EtOAc (30 mL) で洗浄し、濾液を EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (1 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー ($\text{PE} : \text{EtOAc}$ 、1 : 1) により精製して、標題化合物を黄色固体 (180 mg、収率 99 %) として得た。LC/MS ($M=1$): 408。

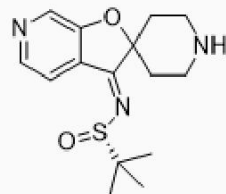
10

【 0 3 2 7】

工程 6 : (*S*) - 2 - メチル - *N* - [スピロ [フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 , 4' - ピペリジン] - 3 - イリデン] プロパン - 2 - スルフィンアミドトリフルオロ酢酸

20

【化 9 0】



30

【 0 3 2 8】

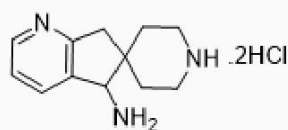
(3 *E*) - 3 - [[(*S*) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] イミノ] スピロ - [フロ [2 , 3 - c] ピリジン - 2 , 4 - ピペリジン] - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (160 mg、0.345 mmol)、 TFA (2.0 mL)、及び DCM (4.0 mL) の混合物を、25 で 1 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物を黄色固体 (108 mg、99 %) として得た。LC/MS ($M+1$): 308。

【 0 3 2 9】

中間体 40 : 5 , 7 - ジヒドロスピロ [シクロペンタ [*b*] ピリジン - 6 , 4' - ピペリジン] - 5 - アミン二塩酸塩

40

【化 9 1】



【 0 3 3 0】

標題化合物は、中間体 38 の工程 4 ~ 7 について記載された手順に従ったが、5 - オキソ - 5 , 7 - ジヒドロスピロ [シクロペンタ - [*b*] ピリジン - 6 , 4' - ピペリジン] -

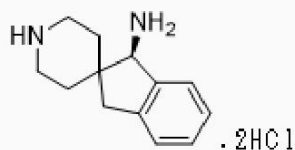
50

1' - カルボン酸 *tert* - ブチル (Pharmablock) から出発して、淡黄色固体 (HCl 塩で単離) として得た。LC/MS (M+1): 204.1。

【0331】

中間体 41: (1*R*) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - アミン二塩酸塩

【化92】



10

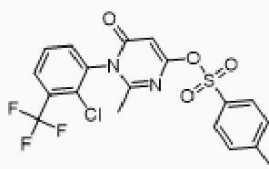
【0332】

標題化合物は、中間体 38 の工程 5 ~ 7 について記載された手順に従ったが、*n* - *b* o c - 1 - オキシ - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] (Chemshuttle) 及び (S) - (-) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミドから出発して、白色固体として得た。LC/MS (M+1): 203.1。

【0333】

中間体 42: 1 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - メチル - 6 - オキシ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホネート

【化93】



30

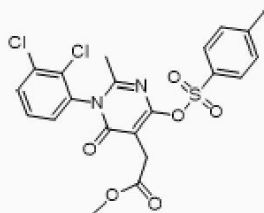
【0334】

標題化合物は、中間体 10 について記載された手順に従ったが、2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) アニン (489 mg、2.4 mmol) から出発して、白色固体 (350 mg、24%、2 工程) として得た。LC/MS (M+1): 458.9。

【0335】

中間体 43: 2 - [1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 4 - [(4 - メチルベンゼンスルホニル) オキシ] - 6 - オキシ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル] 酢酸メチル

【化94】



40

【0336】

標題化合物は、中間体 10 について記載された手順に従ったが、2, 3 - ジクロロアニリン (200 mg、1.2 mmol) 及び 1, 1, 2 - トリエチルエタン - 1, 1, 2 -

50

トリカルボキシレート (246 mg、4.7 mmol) から出発して、黄色固体 (250 mg、68%、2工程) として得た。LC/MS (M+1): 496.9。

【0337】

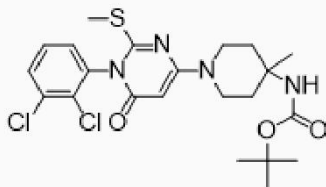
化合物1: 6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

【0338】

工程1: N-{1-[1-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]-4-メチルピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチル

【化95】

10



【0339】

EtOH (1 mL) 中の6-クロロ-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン (中間体1、100 mg; 0.31 mmol) 及び(4-メチルピペリジン)-4-イルカルバミン酸tert-ブチル (133 mg; 0.62 mmol) の溶液を、100 で16時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc、70:30から0:100の勾配) により精製して、標題化合物 (60 mg、98%) を得た。LC/MS (M+1): 499.2。

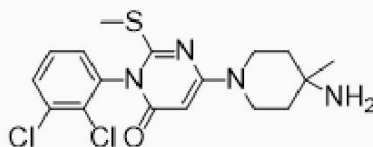
20

【0340】

工程2: 6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

【化96】

30



【0341】

DCM (2 mL) 及びTFA (0.5 mL) 中のN-{1-[1-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(メチルスルファニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]-4-メチルピペリジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチルの溶液 (34 mg; 0.07 mmol) を、室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取HPLC (Xbridge Prep. C18, 5 µm, 30 mm x 50 mm、水中のACN/0.1% NH4OH、12分で20から80%の勾配) により精製して、標題化合物を白色粉末 (18 mg、67%) として得た。H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.82 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.73 (brs, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.67 (brs, 2H), 1.43 (m, 4H), 1.10 (s, 3H). LC/MS (M+1): 399.0. HPLC purity: 99.0%。

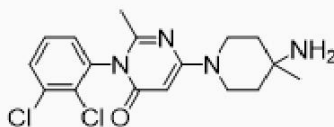
40

【0342】

化合物2: 6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジ

50

クロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン
【化 9 7】



【 0 3 4 3 】

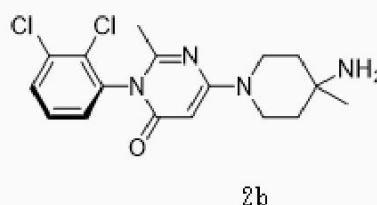
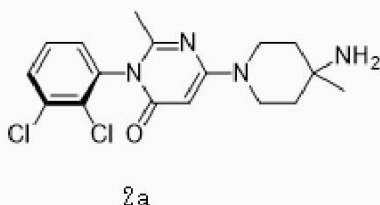
標題化合物は、化合物 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、100 mg ; 0 . 3 5 mmol) 及び (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (111 mg ; 0 . 5 2 mmol) から出発して、白色粉末 (29 mg、45 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (dt, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.47 (brs, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.09 (d, J = 2.1 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 367.1。

10

【 0 3 4 4 】

化合物 2 a 及び 2 b : (3 P) - 6 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3 M) - 6 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン
【化 9 8】

20



30

【 0 3 4 5 】

6 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オンのラセミ混合物を、AD-H カラム (250 × 21 mm、5 ミクロン) の分取 SFC により、溶離液として MeOH - NH₄OH 20 mM : CO₂ 25 : 75 (% v / v) を使用して分離した。

【 0 3 4 6 】

最初に溶出する異性体 (化合物 2 a) : 62 mg、R_t = 2 . 41 分、純度 : 100 %、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.84 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.54 (s, 2H), 1.41 (m, 4H), 1.09 (s, 3H)。

40

【 0 3 4 7 】

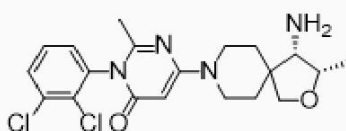
2 番目に溶出する異性体 (化合物 2 b) : 75 mg、R_t = 2 . 87 分、純度 : 100 %。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.81 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.72 (m, 4H), 1.38 (s, 3H)。

【 0 3 4 8 】

化合物 3 : 6 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

50

【化 9 9】



【 0 3 4 9】

標題化合物は、化合物 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、150 mg ; 0.52 mmol) 及び N - [(3 S , 4 S) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (154 mg ; 0.57 mmol) から出発して、白色粉末 (12 mg、19%) として得た。2つのアトロプ異性体の 1 : 1 混合物。LC/MS (M+1): 424.2。

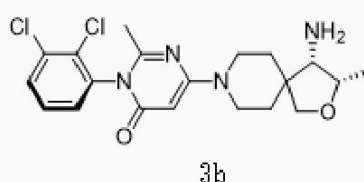
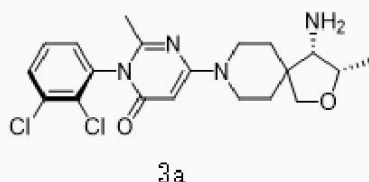
10

【 0 3 5 0】

化合物 3 a 及び 3 b : (3 P) - 6 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3 M) - 6 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

20

【化 1 0 0】



30

【 0 3 5 1】

6 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オンからのアトロプ異性体を、分取 SFC (AS - H カラム、250 x 21 mm、5 ミクロン、MeOH - NH₄OH 20 mM : CO₂ 30 : 70) で分離した。

【 0 3 5 2】

最初に溶出する異性体 (化合物 3 a) : 33 mg、R_t = 3.88 分、純度 = 100%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.86 - 7.73 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.78 - 1.36 (m, 6H), 1.09 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

40

【 0 3 5 3】

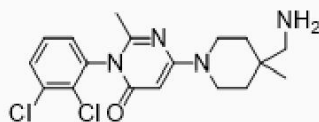
2 番目に溶出する異性体 (化合物 3 b) : 30 mg、R_t = 4.50 分、純度 = 100%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.86 - 7.74 (m, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 1H), 3.78 (brs, 2H), 3.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.80 - 1.33 (m, 6H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【 0 3 5 4】

化合物 4 : 6 - [4 - (アミノメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 3 - (

50

2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン
【化 1 0 1】



【 0 3 5 5 】

標題化合物は、化合物 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、150 mg ; 0.52 mmol) 及び 4 - (boc - アミノメチル) - 4 - メチルピペリジン塩酸塩 (151 mg ; 0.57 mmol) から出発して、白色粉末 (5 mg、3 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.41 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.27 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 0.93 (s, 3H). LC/MS (M+1): 381.2。

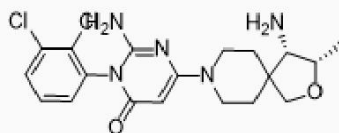
10

【 0 3 5 6 】

化合物 5 : 2 - アミノ - 6 - [(3 S, 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

20

【化 1 0 2】



【 0 3 5 7 】

EtOH (2.3 mL) 中の 2 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 4、75 mg ; 0.18 mmol) 及び N - [(3 S, 4 S) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (71 mg ; 0.26 mmol) の溶液を、100 で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL) で抽出した。有機層を水 (2 ×) 及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物を DCM (1.8 mL) と TFA (0.9 mL) に直接再溶解し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をトルエンと 3 回共蒸発させた。分取 HPLC (XBridge Prep C - 18 OBD 10 μM、30 × 250 . 10 ~ 45 % ACN / 水 (0.1 % 水酸化アンモニウム、12 分の勾配)) により精製して、標題化合物を白色粉末 (8 mg、22 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.71 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.28 - 3.08 (m, 2H), 2.88 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 1.68 (ddd, J = 13.2, 9.2, 3.8 Hz, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.24 (m, 4H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (M+ 1): 424.1. HPLC 純度 : 100 %。

30

40

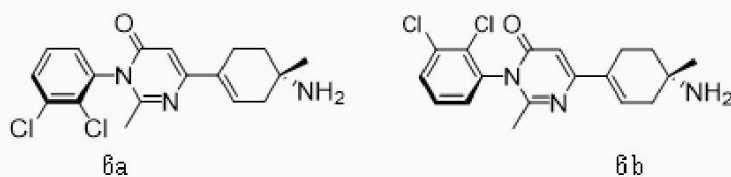
【 0 3 5 8 】

化合物 6 a 及び 6 b : (+ / -) - (3 M) - 6 - [(4 S) - 4 - アミノ - 4 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (ラセミ体 - 相対的配向) 及び (+ / -) -

50

(3P) - 6 - [(4S) - 4 - アミノ - 4 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] - 3 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3,4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (ラセミ体、相対的配向)

【化103】



10

【0359】

ジオキサ (1 mL) 及び水 (0.3 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3,4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、25 mg; 0.09 mmol)、N - [1 - メチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル]カルバミン酸 tert - ブチル (35 mg; 0.10 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (20 mg; 0.02 mmol)、及び炭酸セシウム (62 mg; 0.19 mmol) の混合物を、室温で 48 時間撹拌した。次にこれを水で希釈し、そして EtOAc で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。次に、ジオキサ中の HCl の溶液 (4 mL の 4 N 溶液) を加え、反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取 HPLC (XBridge C18, 5 µm, 30 mm x 250 mm, H₂O (0.1% アンモニア) 中の MeCN、25 分で 5 から 80 % の勾配) により精製して、標題化合物 (異性体の混合物、任意に割り当てられた立体化学) を得た。

20

【0360】

最初に溶出する異性体 (化合物 6a) : 3.5 mg、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.84 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H). LC/MS (M+1): 364.1。

30

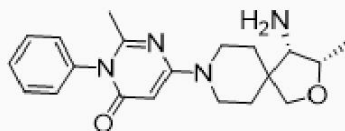
【0361】

2 番目に溶出する異性体 (化合物 6b) : 2 mg。LC/MS (M+1): 364.1。

【0362】

化合物 7 : 6 - [(3S,4S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル] - 2 - メチル - 3 - フェニル - 3,4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化104】



40

【0363】

標題化合物は、化合物 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 2 - メチル - 3 - フェニル - 3,4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 5、50 mg; 0.23 mmol) 及び N - [(3S,4S) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 4 - イル]カルバミン酸 tert - ブチル (61 mg; 0.23 mmol) から出発して、白色粉末 (21 mg、33%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.55 - 7.42 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.10 - 4.02 (m,

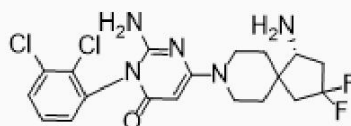
50

1H), 3.78 (m, 2H), 3.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 355.2.

【0364】

化合物8：2 - アミノ - 6 - [(1 R) - 1 - アミノ - 3 , 3 - ジフルオロ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化105】



10

【0365】

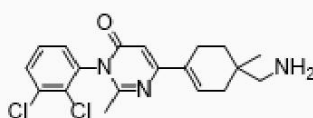
標題化合物は、化合物5について記載された手順に従ったが、2 - アミノ - 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体4、31mg ; 0.11mmol) 及びN - [(1 R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - イル] カルバミン酸tert - ブチル (46mg ; 0.16mmol) から出発して、白色粉末 (16mg、33%) として得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.71 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.23 - 3.97 (m, 2H), 3.05 - 2.80 (m, 3H), 2.79 - 2.57 (m, 2H), 2.46 - 2.26 (m, 2H), 2.10 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.50 (m, 2H), 1.39 - 1.18 (m, 2H). LC/MS (M+1): 444.1.

20

【0366】

化合物9：6 - [4 - (アミノメチル) - 4 - メチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化106】



30

【0367】

標題化合物は、化合物6について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体2、100mg ; 0.35mmol) 及びN - { [1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イル] メチル } カルバミン酸tert - ブチル (145mg ; 0.41mmol) から出発して、白色粉末 (ジアステレオ異性体の混合物、58mg、43%) として得た。LC/MS (M+1): 378.1.

40

【0368】

化合物10：6 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

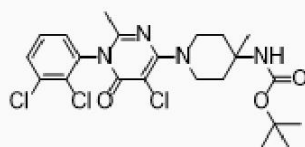
【0369】

工程1：N - { 1 - [5 - クロロ - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - y

50

1 } カルバミン酸 *tert* - ブチル

【化 1 0 7】



【 0 3 7 0】

N - クロロスクシンイミド (2 5 m g ; 0 . 1 9 m m o l) を、 0 に維持した D C M (1 m L) 中の N - { 1 - [1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 *tert* - ブチル (化合物 2 の工程 1 で調製、 6 3 m g ; 0 . 1 3 m m o l) の溶液に加えた。次に反応混合物を 0 で 2 時間撹拌した。次に、飽和 N a ₂ S ₂ O ₃ 溶液を添加し、室温で 1 0 分間撹拌することにより、クエンチした。混合物を E t O A c で抽出し、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c 、 9 0 : 1 0 から 5 0 : 5 0 の勾配) により精製して、標題化合物 (5 4 m g 、 8 0 %) を得た。LC / MS (M + 1) : 5 0 1 . 1。

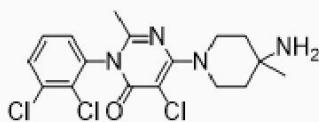
10

【 0 3 7 1】

工程 2 : 6 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

20

【化 1 0 8】



【 0 3 7 2】

標題化合物は、化合物 1 の工程 2 に記載された手順に従ったが、N - { 1 - [5 - クロロ - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 *tert* - ブチル (5 4 m g ; 0 . 1 0 m m o l) から出発して、白色粉末 (1 4 m g 、 3 4 %) として得た。1 H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7.83 (dd , J = 7.9 , 1.7 H z , 1 H) , 7.65 - 7.47 (m , 2 H) , 3.89 - 3.77 (m , 2 H) , 3.64 (dd , J = 13.5 , 8.9 H z , 2 H) , 2.00 (s , 3 H) , 1.51 (d , J = 11.8 H z , 4 H) , 1.12 (s , 3 H) ; LC / MS (M + 1) : 4 0 1 . 1。

30

【 0 3 7 3】

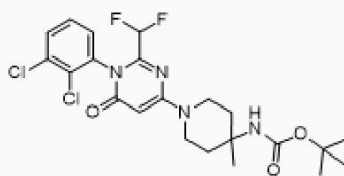
化合物 1 1 : 6 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 0 3 7 4】

40

工程 1 : N - { 1 - [1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 *tert* - ブチル

【化 1 0 9】



【 0 3 7 5】

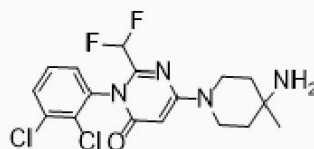
10

無水DMSO (1.50 mL) 中の6-クロロ-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン(中間体6、75 mg)、(4-メチルピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(148 mg; 0.69 mmol)、及びDIEA(0.16 µL、0.92 mmol)の溶液を、70℃で6時間撹拌した。次に反応混合物を水(5 mL)で希釈し、EtOAc(10 mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン: EtOAc、80:20から0:100の勾配)により精製して、標題化合物を白色固体(84 mg、71%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.81 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 52.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (s, 3H). LC/MS (M+1): 503.1。

20

【 0 3 7 6】

工程2: 6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(ジフルオロメチル)-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
【化 1 1 0】



30

【 0 3 7 7】

標題化合物は、化合物1の工程2について記載された手順に従ったが、N-{1-[1-(2,3-ジクロロフェニル)-2-(ジフルオロメチル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]-4-メチルピペリジン-4-イル}カルバメート(84 mg; 0.17 mmol)から出発して、白色固体(58 mg、86%)として得た。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) 7.98 (s, 2H), 7.84 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 6.55 (t, J = 51.9 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.25 - 3.84 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 4H), 1.38 (s, 3H). LC/MS (M+1): 403.0。HPLC純度: 100%。

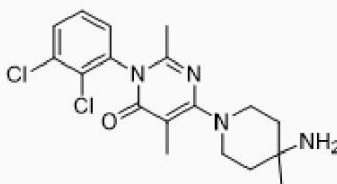
40

【 0 3 7 8】

化合物12: 6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

50

【化 1 1 1】



【0 3 7 9】

標題化合物は、化合物 1 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 6、7 5 m g) 及び (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (1 5 6 m g ; 0 . 7 4 m m o l) から出発して、白色粉末 (6 4 m g、6 5 %) として得た。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) 7.95 (s, 2H), 7.82 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.83 - 1.67 (m, 4H), 1.36 (s, 3H). LC/MS (M+1): 382.9。HPLC 純度: 1 0 0 %。

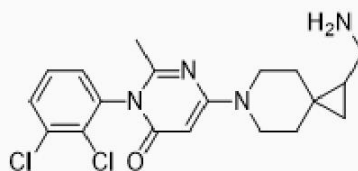
10

【0 3 8 0】

化合物 1 3 : 6 - [1 - (アミノメチル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

20

【化 1 1 2】



【0 3 8 1】

標題化合物は、化合物 1 の工程 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、5 0 m g ; 0 . 1 7 m m o l) 及び 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - メタンアミン (3 6 m g ; 0 . 2 6 m m o l) から出発して、白色泡状物 (2 0 m g、2 7 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.80 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.94 (dd, J = 13.1, 7.1 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 13.1, 7.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 0.87 (m, 1H), 0.65 (m, 1H), 0.38 (t, J = 4.9 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 393.1。

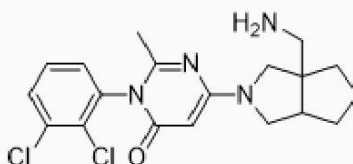
30

【0 3 8 2】

化合物 1 4 : 6 - [3 a - (アミノメチル) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

40

【化 1 1 3】



50

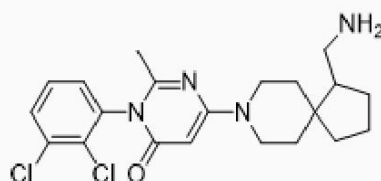
【 0 3 8 3 】

標題化合物は、化合物 1 について記載の手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、50 mg ; 0 . 1 7 mmol)、n - ([(3 ar、6 ar) - オクタヒドロ - シクロペンタ [c] ピロール - 3 a - イル] メチル) カルバミン酸 *rac* - *tert* - ブチル塩酸塩 (72 mg ; 0 . 2 6 mmol) から出発して、白色泡状物 (40 mg、55 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.79 (dd, *J* = 6.9, 2.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 4.99 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.14-3.71 (m 4H), 2.55 (s, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.86-1.48 (m, 6H). LC/MS (*M*+1): 393.1。

【 0 3 8 4 】

化合物 15 : 6 - [1 - (アミノメチル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 化 1 1 4 】



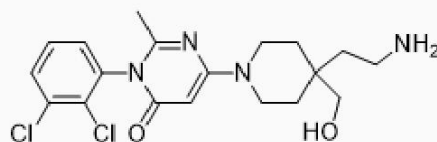
【 0 3 8 5 】

標題化合物は、化合物 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、50 mg ; 0 . 1 7 mmol) 及び n - ((8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - イル) メチル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (69 mg ; 0 . 2 6 mmol) から出発して、白色泡状物 (25 mg、33 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.80 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.74 - 1.28 (m, 4H). LC/MS (*M*+1): 393.1。

【 0 3 8 6 】

化合物 16 : 6 - [4 - (2 - アミノエチル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 化 1 1 5 】



【 0 3 8 7 】

標題化合物は、化合物 1 の工程 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、50 mg ; 0 . 1 7 mmol) 及び [4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 4 - イル] メタノール (60 mg ; 0 . 2 6 mmol) から出発して、ベージュ色粉末 (30 mg、38 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.79 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.47 (m, 4H), 1.40 (m, 2H). LC/MS (*M*+1): 411.2。

【 0 3 8 8 】

10

20

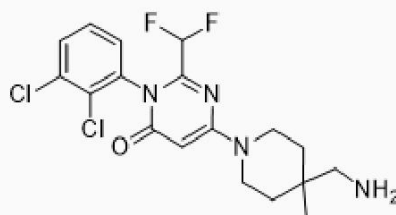
30

40

50

化合物 17 : 6 - [4 - (アミノメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 116】



10

【0389】

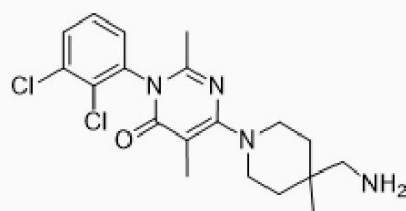
標題化合物は、化合物 11 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 6、75 mg ; 0.23 mmol) 及び 4 - (boc - アミノメチル) - 4 - メチルピペリジン塩酸塩 (183 mg ; 0.69 mmol) から出発して、白色粉末 (55 mg、55%) として得た。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) 7.83 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.61 - 7.46 (m, 2H), 6.55 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.02 - 3.70 (m, 2H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 1.59 - 1.36 (m, 4H), 1.07 (s, 3H). LC/MS (M+1): 417.0。HPLC 純度: 96%。

20

【0390】

化合物 18 : 6 - [4 - (アミノメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 117】



30

【0391】

標題化合物は、化合物 11 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 8、75 mg ; 0.25 mmol) 及び 4 - (boc - アミノメチル) - 4 - メチルピペリジン塩酸塩 (196 mg ; 0.74 mmol) から出発して、白色固体 (26 mg、27%) として得た。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) 7.81 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.62 - 7.44 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.06 (s, 3H). LC/MS (M+1): 395.0。HPLC 純度: 100%。

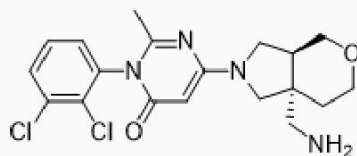
40

【0392】

化合物 19 : (+ / -) - 6 - [(3 a S , 7 a R) - 7 a - (アミノメチル) - オクタヒドロピラノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (相対的配向)

50

【化 1 1 8】



【 0 3 9 3】

標題化合物は、化合物 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (5 0 m g ; 0 . 1 7 m m o l) 及び (+ / -) - N - { [(3 a S , 7 a S) - オクタヒドロピラノ [3 , 4 - c] ピロール - 7 a - イル] メチル } カルバミン酸 t e r t - ブチル (5 6 m g , 0 . 2 m m o l) を、白色泡状物 (2 0 m g , 2 8 %) として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7.80 (m , 1 H) , 7.53 (m , 2 H) , 4.99 (d , J = 1.3 H z , 1 H) , 3.57 (m , 4 H) , 3.35 (m , 1 H) , 3.29 (s , 2 H) , 3.17 (m , 1 H) , 2.67 (m , 1 H) , 2.55 (m , 1 H) , 2.45 (m , 0.5 H) , 2.34 (m , 0.5 H) , 2.16 (m , 0.5 H) , 2.07 (m , 0.5 H) , 1.98 (s , 3 H) , 1.60 (m , 2 H) , 1.45 (m , 2 H) . L C / M S (M + 1) : 410.1。

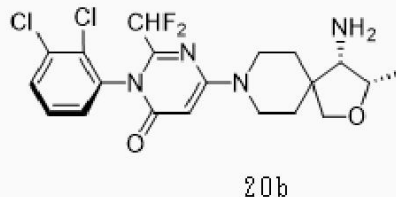
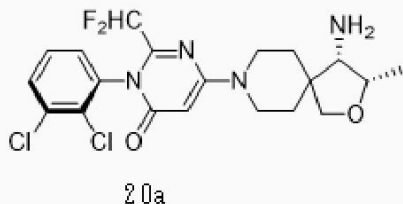
10

【 0 3 9 4】

化合物 2 0 a 及び 2 0 b : (3 P) - 6 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3 M) - 6 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

20

【化 1 1 9】



30

【 0 3 9 5】

標題化合物は、化合物 1 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 6 , 7 5 m g ; 0 . 2 3 m m o l) 及び N - [(3 S , 4 S) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル (1 2 4 m g ; 0 . 4 6 m m o l) から出発して得た。アトロプ異性体は、分取 S F C (キラルカラム W h e l k - O , 2 5 0 x 2 1 m m , 5 ミクロン、メタノール / 2 0 m M N H ₄ O H 及び C O ₂ , 3 0 / 7 0) により分離された。

40

【 0 3 9 6】

最初に溶出する異性体 (化合物 2 0 a) : 1 7 m g , R t = 3 . 7 2 分、e d = 1 0 0 %、白色固体。¹H NMR (Bruker 4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7.81 (d d , J = 8.0 , 1.7 H z , 1 H) , 7.59 (d t , J = 8.0 , 1.3 H z , 1 H) , 7.52 (t , J = 8.0 H z , 1 H) , 6.53 (t , J = 52.1 H z , 1 H) , 5.58 (s , 1 H) , 4.12 - 4.01 (m , 1 H) , 3.93 - 3.71 (m , 2 H) , 3.67 (d , J = 8.5 H z , 1 H) , 3.48 (d , J = 8.5 H z , 1 H) , 3.46 - 3.33 (m , 2 H) , 2.92 (d , J = 5.1 H z , 1 H) , 1.75 (d d d , J = 13.2 , 9.1 , 3.8 H z , 1 H) , 1.63 (d d d , J = 13.2 , 9.0 , 4.0 H z , 1 H)

50

, 1.58 - 1.32 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 459.0。HPLC 純度：100%。

【0397】

2番目に溶出する異性体(化合物20b)：19mg、Rt = 4.46分、ed = 100%、白色固体。¹H NMR (DMSO) ¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) 7.81 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 52.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.93 - 3.71 (m, 2H), 3.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 2.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.75 (ddd, J = 13.2, 9.1, 3.8 Hz, 1H), 1.63 (ddd, J = 13.2, 9.0, 4.0 Hz, 1H), 1.58 - 1.32 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 459.0。HPLC 純度：100%。

10

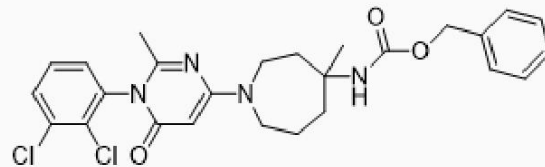
【0398】

化合物21：6-(4-アミノ-4-メチルアゼパン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン塩酸塩

【0399】

工程1：N-{1-[1-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]-4-メチルアゼパン-4-イル}カルバミン酸ベンジル

【化120】



20

【0400】

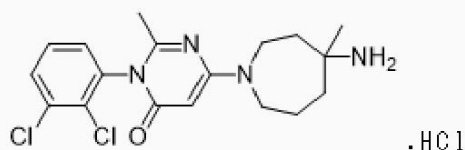
DMF(10mL)中の1-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-オキソピリミジン-4-イル4-メチルベンゼン-スルホネート(中間体10、100mg、0.223mmol)、N-(4-メチルアゼパン-4-イル)カルバミン酸ベンジル(74mg、0.268mmol)及びCs₂CO₃(115mg、0.335mmol)の溶液を、100で2時間撹拌した。反応物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸塩で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー(PE:EtOAc、100:0から0:100の勾配)により精製して、標題化合物を白色固体(50mg、32%)として得た。LC/MS (M+1): 515.3。

30

【0401】

工程2：6-(4-アミノ-4-メチルアゼパン-1-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン塩酸塩

【化121】



40

【0402】

AcOH中のHBrの溶液(1.50mL、40%)を、0に維持したDCM(5.00mL)中のN-[1-[1-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-オキ

50

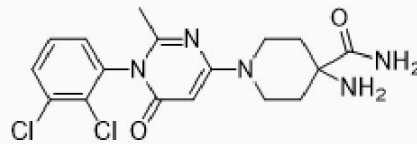
ソピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチルアゼパン - 4 - イル]カルバミン酸ベンジル (50 mg、0.072 mmol) の攪拌溶液に滴加した。次に反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。分取HPLC (XBridge Prep C18 OBDカラム、19 × 150 mm、5 μm ; 水 (0.05 % HCl)) 及びACN、8分で20%から50%) により精製して、標題化合物を黄色粉末 (14 mg、46%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆+D₂O) 7.74 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.40 (s, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.97 - 1.71 (m, 6H), 1.26 (s, 3H). LC/MS (M+1): 381.0. HPLC (純度) 99 %. mp: 158-160°C.

【0403】

化合物22 : 4 - アミノ - 1 - [1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド

10

【化122】



【0404】

20

標題化合物は、化合物1について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体2、50 mg ; 0.17 mmol) 及び (4 - シアノピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸tert - ブチル (58 mg ; 0.26 mmol) から出発して、白色泡状物 (5 mg、7%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.88 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.39 (m, 2H). LC/MS (M+1): 396.1.

【0405】

化合物23a及び23b : (3P) - 6 - [(3S , 4S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3M) - 6 - [(3S , 4S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

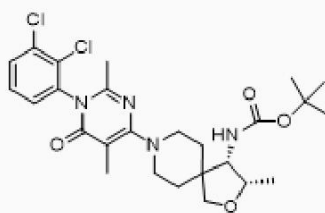
30

【0406】

工程1 : N - [(3S , 4S) - 8 - [1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - イル] カルバミン酸tert - ブチル

【化123】

40



【0407】

50

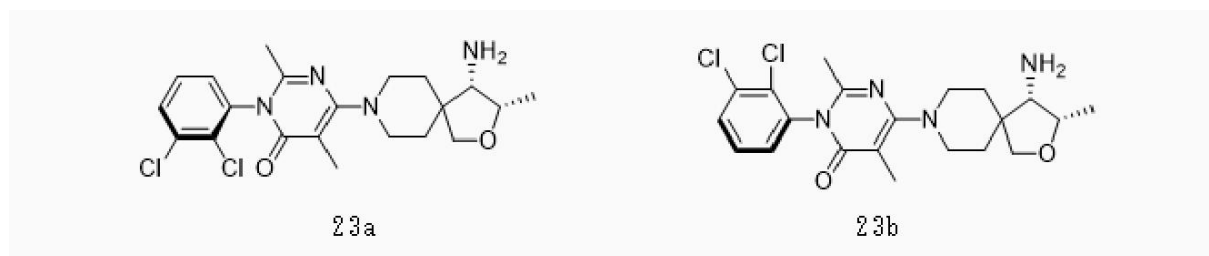
無水DMSO (1.50 mL) 中の6-クロロ-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン(中間体8、75 mg; 0.25 mmol)、N-[(3S,4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチル(133 mg; 0.49 mmol)、及びDIEA(170 μ L、0.99 mmol)の溶液を、70℃で6時間加熱した。次に反応混合物を水で希釈し、EtOAc(10 mL)で抽出した。有機層を水(2 \times 5 mL)及び塩水(5 mL)で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc、80:20から0:100の勾配)により精製して、標題化合物を白色固体(108 mg; 80%)として得た。LC/MS (M+1): 537.0。

10

【0408】

工程2: (3P)-6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン及び(3M)-6-[(3S,4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

【化124】



20

【0409】

DCM(2.2 mL)及びTFA(2.2 mL)中のN-[(3S,4S)-8-[1-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキサ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチル(108 mg; 0.20 mmol)の溶液を、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をトルエンと3回共蒸発させた。溶離液としてメタノール/20 mM NH₄OH 20 mM及びCO₂の4分で5から45% v/vの勾配を用いた分取SFC(キラルカラムIA 250 \times 21 mm、5ミクロン)により精製して、予想される化合物の2つのアトロプ異性体が得られた。

30

【0410】

最初に溶出する異性体(化合物23a): 27 mg、白色固体、R_t = 2.82分、e_e = 100%、¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (dd, J = 5.8, 3.9 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.24 - 3.06 (m, 4H), 2.96 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.45 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 437.0。

40

【0411】

2番目に溶出する異性体(化合物23b): 27 mg、白色固体、R_t = 4.29分、e_e = 100%、¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 4.05 (qd, J = 6.5, 5.1 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.77 (ddt, J = 16.9, 11.0, 5.4 Hz, 1H), 1.67 (ddd, J = 13.1, 9.1, 3.7 Hz, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 2H), 1.42 - 1.21 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 437.0。

50

【 0 4 1 2 】

化合物 2 4 : 6 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 化 1 2 5 】



10

【 0 4 1 3 】

標題化合物は、化合物 1 1 の工程 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 1 1 、 5 0 m g ; 0 . 1 4 m m o l) 及び (3 S , 4 S) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン (4 8 m g ; 0 . 2 8 m m o l) から出発して、白色固体 (2 つのアトロプ異性体、 2 5 m g 、 3 6 %)) として得た。LC/MS (M+1) 491.0。

20

【 0 4 1 4 】

化合物 2 5 : (+ / -) - 6 - [(3 a S , 6 a R) - 3 a - (アミノメチル) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (相対的配向)

【 化 1 2 6 】



30

【 0 4 1 5 】

標題化合物は、化合物 1 1 の工程 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 1 1 、 5 0 m g ; 0 . 1 4 m m o l) 及び (+ / -) - 1 - [(3 a S , 6 a R) - オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 3 a - イル] メタンアミン二塩酸塩 (6 0 m g ; 0 . 2 8 m m o l) から出発して、白色固体 (アトロプ異性体の混合物、 8 m g 、 1 2 %) として得た。LC/MS (M+1): 461.0。

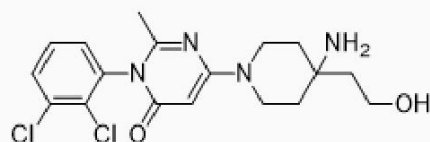
40

【 0 4 1 6 】

化合物 2 6 : 6 - [4 - アミノ - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

50

【化 1 2 7】



【0 4 1 7】

標題化合物は、化合物 1 の工程 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、5 0 m g ; 0 . 1 7 m m o l) 及び 2 - (4 - アミノピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オール二塩酸塩 (5 6 m g ; 0 . 2 6 m m o l) から出発して、白色泡状物 (アトロプ異性体の混合物、1 3 m g、1 8 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.56 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.46 (m, 2H). LC/MS (M+1): 397.1。

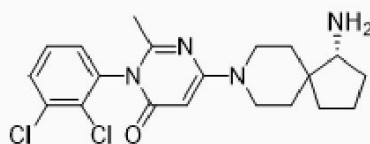
10

【0 4 1 8】

化合物 2 7 : 6 - { (R) - 1 - アミノ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル } - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

20

【化 1 2 8】



【0 4 1 9】

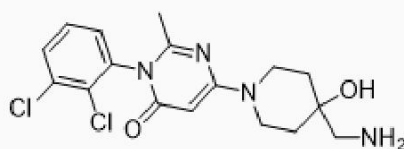
標題化合物は、化合物 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、5 0 m g ; 0 . 1 7 m m o l) 及び N - [(1 R) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル (WUXI、5 3 m g、0 . 2 m m o l) から出発して、白色泡状物 (アトロプ異性体の混合物、3 0 m g、3 9 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.14 - 2.96 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.77 (m, 6H). LC/MS (M+1): 407.2。

30

【0 4 2 0】

化合物 2 8 : 6 - [4 - (アミノメチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 1 2 9】



40

【0 4 2 1】

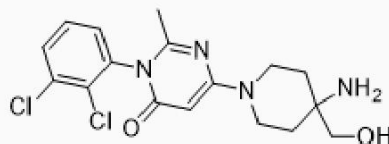
標題化合物は、化合物 1 の工程 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、5 0 m g ; 0 . 1 7 m m o l) 及び 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 4 -

50

オールビス(トリフルオロ酢酸)(93 mg; 0.26 mmol)から出発して、白色泡状物(21 mg、31%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 5.35 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.33 - 3.17 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.47 (m, 4H). LC/MS (M+1): 383.1.

【0422】

化合物29: 6-[4-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
【化130】



10

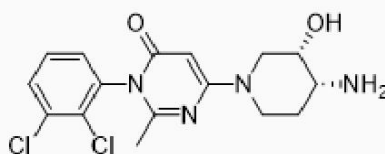
【0423】

標題化合物は、化合物1について記載された手順に従ったが、6-クロロ-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン(中間体2、50 mg; 0.17 mmol)及びn-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチル(60 mg; 0.26 mmol)から出発して、白色粉末(26 mg、31%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 5.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.55 (m, 4H). LC/MS (M+1): 383.1.

20

【0424】

化合物30: (+/-)-6-[(3S,4R)-4-アミノ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン
【化131】



30

【0425】

標題化合物は、化合物1について記載された手順に従ったが、6-クロロ-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン(中間体2、50 mg; 0.17 mmol)、n-[(3s,4r)-rel-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチル(56 mg; 0.26 mmol)から出発して、白色泡状物(30 mg、47%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.53 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 13.7 Hz, 2H). LC/MS (M+1): 369.1.

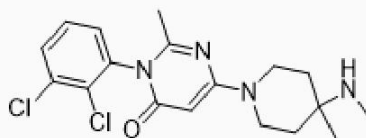
40

【0426】

化合物31: 3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-[4-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

50

【化 1 3 2】



【0 4 2 7】

標題化合物は、化合物 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、50 mg ; 0 . 17 mmol) 及び n - メチル - n - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (59 mg ; 0 . 26 mmol) から出発して、白色泡状物 (20 mg、30%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.44 (q, J = 10.7 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.04 (s, 3H). LC/MS (M+1): 381.1。

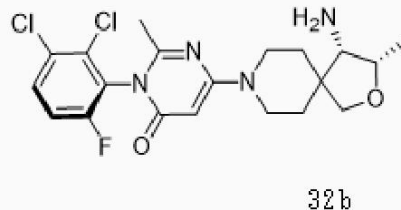
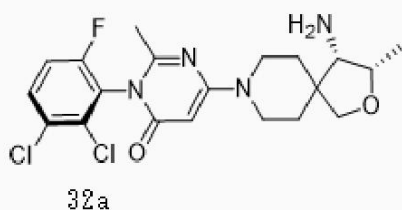
10

【0 4 2 8】

化合物 32a 及び 32b : (3P) - 6 - [(3S , 4S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3M) - 6 - [(3S , 4S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

20

【化 1 3 3】



30

【0 4 2 9】

標題化合物は、化合物 11 の工程 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 12 ; 80 mg ; 0 . 26 mmol) 及び (3S , 4S) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン (WUXI ; 88 mg ; 0 . 52 mmol) から出発して得た。2つのアトロプ異性体を分取 SFC (カラム Whelk-01 (R,R)、250 × 21 mm、5 ミクロン、メタノール + 20 mM NH₄OH : CO₂ 30 / 70 % v / v) により分離した。

40

【0 4 3 0】

最初に溶出する異性体 (化合物 32a) : 28 mg、白色泡状物、R_t = 2 . 62 分、純度 = 98 . 5%、¹H NMR (DMSO-d₆) 7.91 (dd, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.89 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.30 (m, 2H), 2.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.73 (ddd, J = 13.2, 9.2, 3.8 Hz, 1H), 1.61 (ddd, J = 13.1, 9.0, 4.0 Hz, 1H), 1.56 - 1.39 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H)., LC/MS (M+1): 441.0。

【0 4 3 1】

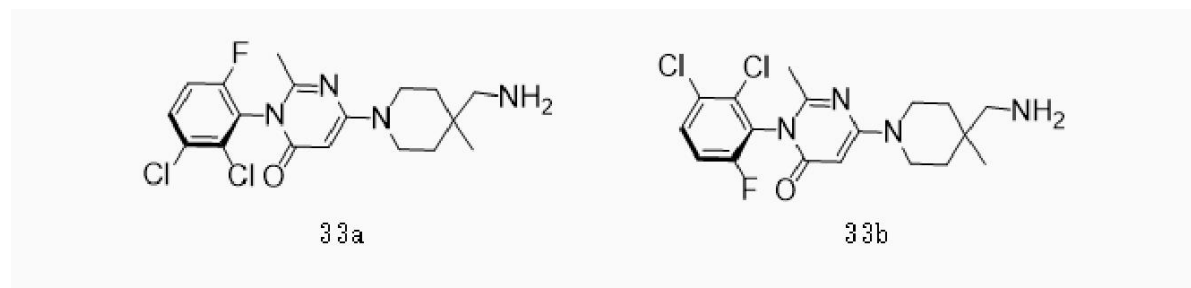
50

2 番目に溶出する異性体 (化合物 3 2 b) : 2 7 m g、白色泡状物、R t = 5 . 1 2 分、純度 = 1 0 0 %、¹H NMR (DMSO-d₆) 7.91 (dd, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.73 (ddd, J = 13.3, 9.2, 3.8 Hz, 1H), 1.62 (ddd, J = 13.2, 9.0, 4.0 Hz, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 4H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 441.0。

【 0 4 3 2 】

化合物 3 3 a 及び 3 3 b : (3 P) - 6 - [4 - (アミノメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3 M) - 6 - [4 - (アミノメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 化 1 3 4 】



【 0 4 3 3 】

標題化合物は、化合物 1 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 1 2、4 0 m g ; 0 . 1 3 m m o l ; 1 . 0 当量) 及び 4 - (b o c - アミノメチル) - 4 - メチルピペリジン塩酸塩 (7 0 m g、0 . 3 m m o l)) から出発して得た。2つのアトロプ異性体を分取 S F C (カラム AD-H、2 5 0 × 2 1 m m、5 ミクロン、メタノール + 2 0 m M N H ₄ O H : C O ₂、2 5 / 7 5 % v / v) により分離した。

【 0 4 3 4 】

最初に溶出する異性体 (化合物 3 3 a) : 1 6 m g、白色固体、R t = 3 . 0 分、e e = 1 0 0 %、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.91 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.93 - 3.65 (m, 2H), 3.44 - 3.17 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.79 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 0.92 (s, 3H)。

【 0 4 3 5 】

2 番目に溶出する異性体 (化合物 3 3 b) : 1 8 m g、白色固体、R t = 3 . 3 3 分、e e = 1 0 0 %、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.91 (dd, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.92 - 3.67 (m, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.87 - 1.54 (m, 2H), 1.44 (ddt, J = 14.2, 8.6, 4.3 Hz, 2H), 1.27 (dt, J = 13.5, 4.4 Hz, 2H), 0.92 (s, 3H)。

【 0 4 3 6 】

化合物 3 4 : (+ / -) - 6 - [(3 a S , 6 a S) - 3 a - (アミノメチル) - ヘキサヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 5 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

10

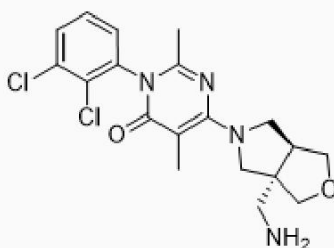
20

30

40

50

【化 1 3 5】



10

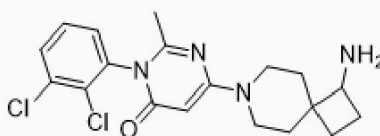
【0 4 3 7】

標題化合物は、化合物 11 の工程 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 8、100 mg ; 0.33 mmol) 及び (+ / -) - 1 - [(3 a S , 6 a S) - ヘキサヒドロ - 1 H - フロ [3 , 4 - c] ピロール - 3 a - イル] メタンアミン (Enamine ; 140 mg ; 0.99 mmol) から出発して、白色泡状物 (異性体の混合物、60 mg、42%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.79 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 9.2, 7.3, 2.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.49 (m, 6H), 3.29 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). L/MS (M+1) = 409.0。

【0 4 3 8】

化合物 35 : 6 - { 1 - アミノ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル } - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 1 3 6】



30

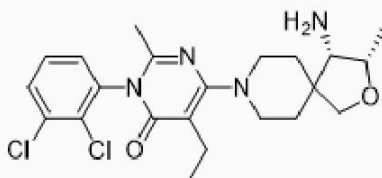
【0 4 3 9】

標題化合物は、化合物 11 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2、50 mg ; 0.17 mmol) 及び n - (7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (62 mg ; 0.26 mmol) から出発して、白色泡状物 (25 mg、37%) として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 5.37 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.21 - 2.92 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.73 - 1.47 (m, 6H), 1.39 (m, 2H). LC/MS (M+1): 393.1。

【0 4 4 0】

化合物 36 : 6 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 1 3 7】



50

【 0 4 4 1 】

DMF (3 m L) 中の 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 1 3 、 1 0 0 m g ; 0 . 3 3 m m o l) 及び 1 , 8 - ジアザビシクロ (5 . 4 . 0) ウンデカ - 7 - エン (DBU) (1 5 3 m g ; 1 . 0 0 m m o l) の混合物を、室温で 1 5 分間撹拌した。(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP) (0 . 2 8 m l ; 0 . 6 7 m m o l) を加え、反応混合物をさらに 1 5 分間撹拌した後、(3 S , 4 S) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン (6 0 m g ; 0 . 3 5 m m o l) 及び TEA (5 0 7 μ L) を加えた。反応混合物を一晩撹拌した。分取 HPLC (XBridge、水 + 0 . 1 % NH₄OH 及び ACN、1 0 分 で 2 0 から 1 0 0 % の勾配) により精製して、標題化合物を白色泡状物 (アトロプ異性体の混合物、1 8 m g、1 2 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.80 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.18 (m, 3H), 2.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.37 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.37 (s, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 451.2。

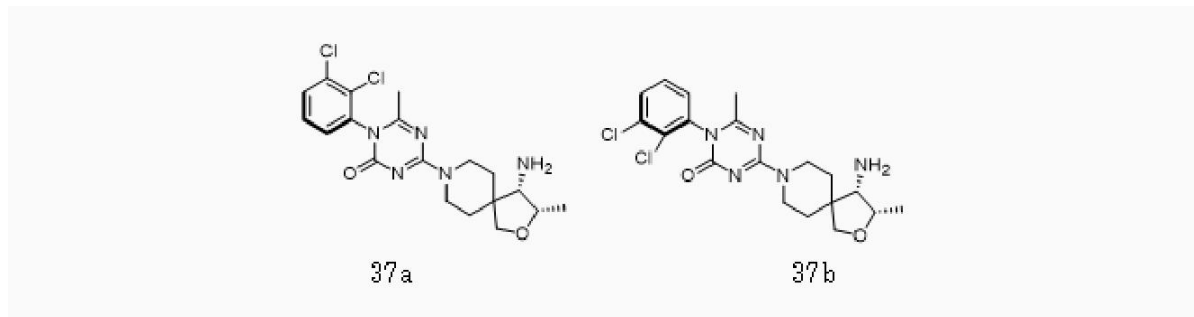
10

【 0 4 4 2 】

化合物 3 7 a 及び 3 7 b : (1 M) - 4 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - オン及び (1 P) - 4 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - メチル - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - オン

20

【 化 1 3 8 】



30

【 0 4 4 3 】

無水 1 , 4 - ジオキサン (3 . 0 0 m L) 中の 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - メチル - 4 - (メチルスルファニル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - オン (中間体 1 4 、 1 0 0 m g ; 0 . 3 3 m m o l)、(3 S , 4 S) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン (1 1 3 m g ; 0 . 6 6 m m o l)、及び DIEA (0 . 2 3 μ L、1 . 3 2 m m o l) の溶液を、1 0 0 で 1 6 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、分取 SFC (カラム WHELK-01 (R,R)、2 5 0 x 2 1 m m、5 ミクロン、メタノール + 2 0 m M NH₄OH : CO₂、3 0 / 7 0 % v / v) により精製して、2 つのアトロプ異性体を得た。

40

【 0 4 4 4 】

最初に溶出する異性体 (化合物 3 7 a) : 3 5 m g、白色固体、R_t = 5 . 5 8 分、純度 : 9 7 . 9 %、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.79 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.20 (m, 0.5H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (m, 0.5H), 3.75 (m, 0.5H), 3.68 (dd, J = 14.2, 8.5 Hz, 1H), 3.57 (m, 0.5H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 2.95 (d, J = 5.1 Hz, 0.5H), 2.90 (d, J = 5.3 Hz, 0.5H), 1.99 (s, 3H), 1.84 - 1.29 (m, 6H), 1.08 (dd, J = 6.4, 2.9 Hz, 3H). LC/MS (M+1): 424.0。

50

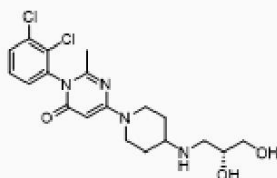
【 0 4 4 5 】

2 番目に溶出する異性体 (化合物 3 7 b) : 2 7 m g 、白色固体、 $R_t = 6.78\%$ 、純度 : 98.9% 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.79 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.17 (m, 0.5H), 4.11 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (m, 0.5H), 3.68 (m, 1.5H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (dd, $J = 18.1, 8.5$ Hz, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 0.5H), 2.95 (d, $J = 5.1$ Hz, 0.5H), 2.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.5H), 1.99 (s, 3H), 1.89 - 1.30 (m, 6H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC/MS ($M+1$): 424.0。

【 0 4 4 6 】

化合物 4 1 : 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - (4 - { [(2 R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル] - アミノ } ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 化 1 3 9 】



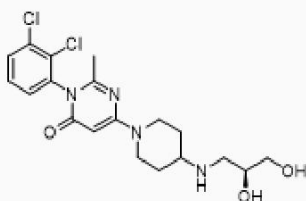
【 0 4 4 7 】

DCM (1 . 4 m L) 及び Me OH (0 . 3 m L) 中の 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (7 0 m g ; 0 . 2 0 m m o l) 及び (R) - 3 - アミノ - 1 , 2 - プロパンジオール (2 7 m g ; 0 . 3 0 m m o l) の溶液を室温で 3 0 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1 2 6 m g ; 0 . 6 0 m m o l) を添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。これを DCM と重炭酸ナトリウムの飽和溶液で希釈した。水相を DCM で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を SFC (カラム 2EP、Me OH - NH₄OH 2 0 n M) により精製して、標題化合物を白色固体 (2 3 m g 、 2 7 %) として得た。 1H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO- d_6 + D₂O) 7.76 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.31 - 4.04 (m, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.97 (tdd, $J = 13.6, 9.8, 2.7$ Hz, 2H), 2.63 (ddd, $J = 11.3, 8.2, 4.1$ Hz, 2H), 2.45 (dd, $J = 11.7, 7.3$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.84 (dq, $J = 12.4, 4.1$ Hz, 2H), 1.29 - 1.10 (m, 2H). LC/MS ($M+1$): 427.0。

【 0 4 4 8 】

化合物 4 2 , 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - (4 - { [(2 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル] アミノ } - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 化 1 4 0 】



【 0 4 4 9 】

標題化合物は、化合物 4 1 について記載された手順に従ったが、3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒド

10

20

30

40

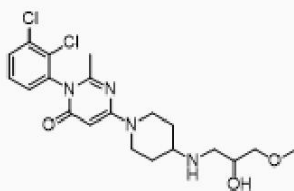
50

ロピリミジン - 4 - オン (中間体 16 ; 70 mg ; 0.20 mmol) 及び (S) - 3 - アミノ - 1, 2 - プロパンジオール (27.16 mg ; 0.30 mmol ; 1.50 当量) から出発して、白色固体 (57 mg、100%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): 7.76 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.25 - 4.05 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.38 - 3.25 (m, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 2H), 2.63 (ddd, J = 11.6, 8.7, 4.1 Hz, 2H), 2.44 (dd, J = 11.7, 7.3 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.84 (dt, J = 13.2, 3.8 Hz, 2H), 1.27 - 1.12 (m, 2H); LC/MS(M+1): 427.0。

【0450】

化合物 46 : 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - {4 - [(2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル) - アミノ]ピペリジン - 1 - イル} - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロロピリミジン - 4 - オン

【化141】



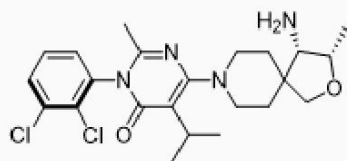
【0451】

標題化合物は、化合物 41 について記載された手順に従ったが、3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロロピリミジン - 4 - オン (中間体 16、70 mg ; 0.20 mmol) 及び 1 - アミノ - 3 - メトキシプロパン - 2 - オール (31 mg ; 0.30 mmol) から出発して、白色粉末 (6 mg、6%) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.88 - 7.72 (m, 1H), 7.64 - 7.42 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.83 - 4.59 (m, 1H), 4.30 - 3.96 (m, 2H), 3.74 - 3.54 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.11 - 2.88 (m, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.47 (m, 1H), 1.47 - 1.30 (m, 1H), 1.30 - 1.08 (m, 2H); LC/MS (M+1): 441.0。

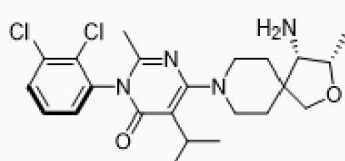
【0452】

化合物 49a 及び 49b : (3P) - 6 - [(3S, 4S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (プロパン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3M) - 6 - [(3S, 4S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 5 - (プロパン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化142】



49a



49b

【0453】

標題化合物は、化合物 36 について記載された手順に従ったが、3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 5 - (プロパン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (300 mg ; 0.10 mmol) 及び (3S, 4S) - 3

- メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン (171 mg ; 0 . 1 mmol) から出発して得た。粗生成物を分取 SFC (カラム Cel₂ 250 × 21 mm、5 ミクロン、メタノール + 20 mM NH₄OH : CO₂、25 : 75) により精製して、2 つのアトロプ異性体を得た。

【 0454 】

最初に溶出するアトロプ異性体 : 9 . 1 mg ; 白色固体 ; R_t = 3 . 48 分。 ; d_e = 100 % (カラム Cel₂ 分析) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.79346 (1H), 7.5495 (2H), 4.0583 (1H), 3.65 (1H), 3.55 (1H), 3.47 (1H), 3.21 (1H), 3.14 (1H), 2.90 (1H), 2.37 (1H), 1.973 (3H), 1.78 91H), 1.68 (1H), 1.54 (1H), 1.39 (1H), 1.2416 (9H); LC/MS (M+1): 465.3。

10

【 0455 】

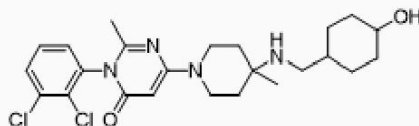
2 番目に溶出する異性体 : 6 . 6 mg ; 白色粉末 ; R_t = 3 . 63 分 ; d_e = 97 % (カラム Cel₂ 分析) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.79346 (1H), 7.5495 (2H), 4.0583 (1H), 3.65 (1H), 3.55 (1H), 3.47 (1H), 3.21 (1H), 3.14 (1H), 2.90 (1H), 2.37 (1H), 1.973 (3H), 1.78 91H), 1.68 (1H), 1.54 (1H), 1.39 (1H), 1.2576 (3H), 1.2115 (3H), 1.0720 (3H); LC/MS (M+1): 465.3。

【 0456 】

化合物 50 : 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - (4 - { [(4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル] アミノ } - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

20

【 化 143 】



【 0457 】

DMSO (2 mL) 中の 6 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン、ビス (トリフルオロ酢酸) (50 mg ; 0 . 08 mmol)、4 - (クロロメチル) シクロヘキサン - 1 - オール (161 mg ; 1 . 1 mmol)、及び炭酸カリウム (205 mg、1 . 4 mmol) の溶液を、室温で 80 で一晩撹拌した。粗生成物を分取 SFC (カラム 2EP ; メタノール + 20 mM NH₄OH) により直接精製して、標題化合物を白色固体 (6 . 3 mg、14 %) として得た。LC/MS (M+1): 479.1。

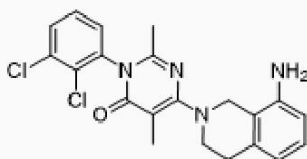
30

【 0458 】

化合物 51 : 6 - (8 - アミノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 化 144 】

40



【 0459 】

無水 DMSO (1 . 5 mL) 中の 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 8 ; 30 mg ; 0 . 1

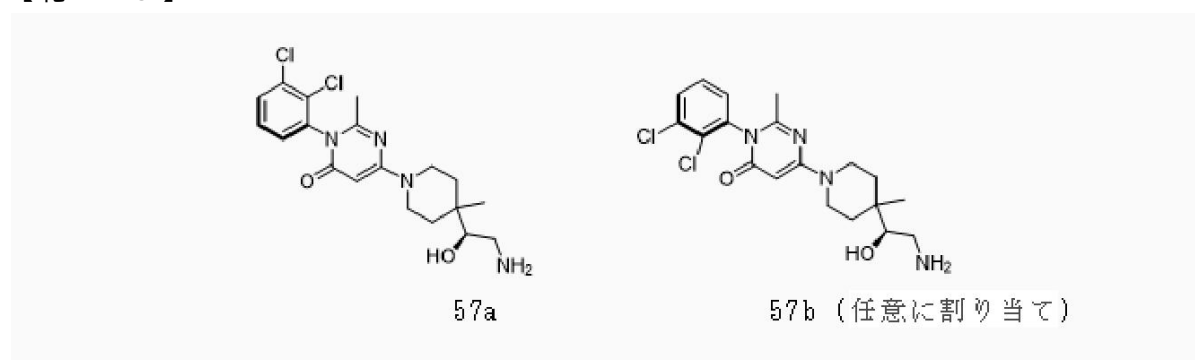
50

0 mmol)、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 8 - アミン (29 mg; 0.20 mmol)、及び DIEA (70 μ L; 0.40 mmol) の溶液を、70 で一晩撹拌した。粗生成物を分取 HPLC (X-Bridge、ACN: 0.1% NH_4OH を含む水、60 mL / 分で 10 分で 20:80 から 100:0 の勾配) により直接精製して、標題化合物を白色粉末 (14 mg、33%) として得た。 ^1H NMR (DMSO-d_6): 7.80 (d, $J = 8.1$, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.87 (br, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.018 (s, 3H), 2.000 (s, 3H). LC/MS ($M+1$): 417.2。

【0460】

化合物 57a 及び 57b: (+/-) - (3M) - 6 - {4 - [(1S) - 2 - アミノ - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル} - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (+/-) - (3P) - 6 - {4 - [(1S) - 2 - アミノ - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル} - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化145】



【0461】

標題化合物は、化合物 1 の工程 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2; 75 mg; 0.3 mmol) 及び 2 - アミノ - 1 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エタン - 1 - オール二塩酸塩 (Enamine; 120 mg; 0.5 mmol) から出発して得た。粗生成物を分取 SFC (カラム Welk-01(R,R); 250 x 21 mm、5 ミクロン; メタノール + 20 mM NH_4OH : CO_2 , 30:70 % v/v) により精製して、2 つの異性体を得た:

【0462】

最初に溶出する異性体 (化合物 57a): 白色固体; 15 mg; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.76 (dd, $J = 7.2$, 2.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.11 - 3.78 (m, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 0.90 (s, 3H); LC/MS ($M+1$): 411.0。

【0463】

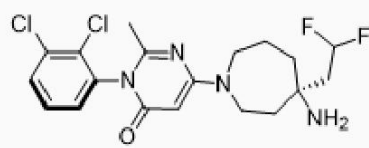
2 番目に溶出する異性体 (化合物 57b): 白色固体; 17 mg; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7.84 - 7.72 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.12 - 3.80 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 0.91 (s, 3H); LC/MS ($M+1$): 411.0。

【0464】

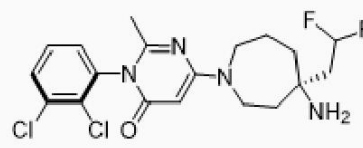
化合物 58a 及び 58b: (+/-) - (3M) - 6 - 4 - [(1R) - 4 - アミノ - 4 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - アゼパン - 1 - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (+/-) - (3P)

) - 6 - 4 - [(1 R) - 4 - アミノ - 4 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - アゼパン - 1 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 1 4 6】



5 8 a



5 8 b (任意に割り当て)

10

【 0 4 6 5】

標題化合物は、化合物 1 の工程 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2 ; 7 5 m g ; 0 . 3 m m o l) 及び 4 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) アゼパン - 4 - アミン二塩酸塩 (Chemspace ; 1 3 0 m g ; 0 . 5 m m o l) から出発して得た。分取 S F C (カラム W helk-01(R,R) ; 2 5 0 × 2 1 m m 、 5 ミクロン ; メタノール + 2 0 m M N H ₄ O H : C O ₂ 、 3 0 / 7 0 % v / v) により粗生成物を精製して、2 つの異性体を得た：

20

【 0 4 6 6】

最初に溶出する異性体 (化合物 5 9 a) : 白色固体 ; 1 5 . 5 m g ; ¹H NMR (400 M H z , DMSO-d₆) 7.82 - 7.72 (m , 1H) , 7.59 - 7.44 (m , 2H) , 6.25 (tt , J = 56.4 , 4.5 H z , 1H) , 5.14 (s , 1H) , 4.43 - 3.34 (m , 4H) , 1.98 (s , 3H) , 1.91 (td , J = 18.3 , 4.5 H z , 3H) , 1.82 - 1.35 (m , 8H) ; LC/MS (M+1) : 431.1。

【 0 4 6 7】

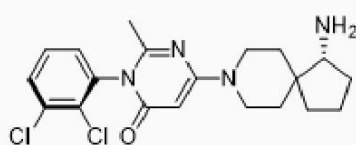
2 番目に溶出する異性体 (化合物 5 8 b) : 白色固体 ; 3 3 m g ; ¹H NMR (400 M H z , DMSO-d₆) 7.93 - 7.71 (m , 1H) , 7.69 - 7.46 (m , 2H) , 6.26 (tt , J = 56.4 , 4.4 H z , 1H) , 5.14 (s , 1H) , 4.29 - 3.66 (m , 2H) , 3.72 - 3.42 (m , 2H) , 1.99 (s , 3H) , 1.92 (td , J = 18.3 , 4.5 H z , 2H) , 1.85 - 1.35 (m , 8H) ; LC/MS (M+1) : 430.9。

30

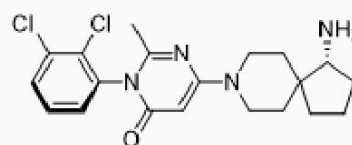
【 0 4 6 8】

化合物 6 2 a 及び 6 2 b : (3 P) - 6 - { (R) - 1 - アミノ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル } - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3 M) - 6 - { (R) - 1 - アミノ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル } - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 1 4 7】



6 2 a



6 2 b

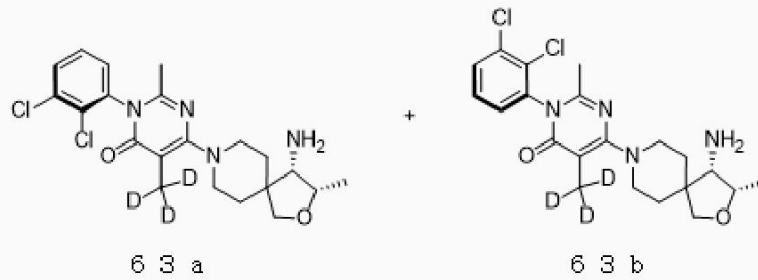
40

【 0 4 6 9】

化合物 2 7 からの 2 つのアトロプ異性体は、分取 S F C (カラム I G 、 3 0 0 × 1 5 0 m m 、 5 ミクロン、メタノール + 2 0 m M N H ₄ O H : C O ₂ 、 4 0 / 6 0 % v / v) により分離された。

50

【化 1 4 9】



10

【 0 4 7 5】

化合物 6 3 からの異性体を分取 S F C (カラム AD-H、2 5 0 × 2 1 m m、5 ミクロン、メタノール + 2 0 m M N H₄O H : C O₂、3 0 : 7 0) により分離した。

【 0 4 7 6】

最初に溶出するアトロプ異性体 (化合物 6 3 a) : 1 4 m g ; R t = 2 . 4 7 分 ; e d = 1 0 0 % ; ¹H NMR (400 M H z , DMSO-d₆) δ 7.83 - 7.76 (m , 1 H) , 7.57 - 7.51 (m , 2 H) , 4.11 - 4.00 (m , 1 H) , 3.66 (d , J = 8.4 H z , 1 H) , 3.61 - 3.51 (m , 2 H) , 3.49 (d , J = 8.4 H z , 1 H) , 3.26 - 3.08 (m , 2 H) , 2.90 (d , J = 5.1 H z , 1 H) , 1.97 (s , 3 H) , 1.84 - 1.72 (m , 1 H) , 1.72 - 1.61 (m , 1 H) , 1.60 - 1.44 (m , 2 H) , 1.42 - 1.27 (m , 2 H) , 1.08 (d , J = 6.4 H z , 3 H) ; LC/MS (M + 1) : 440.2。

20

【 0 4 7 7】

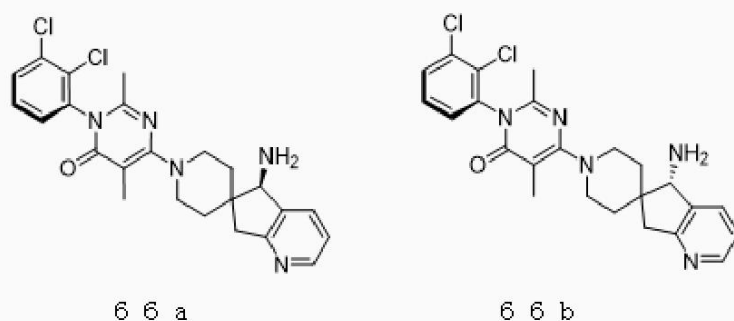
2 番目に溶出するアトロプ異性体 (化合物 6 3 b) : 1 5 m g ; R T = 3 . 5 3 分、e d = 9 6 . 5 % ; ¹H NMR (400 M H z , DMSO-d₆) δ 7.83 - 7.76 (m , 1 H) , 7.56 - 7.51 (m , 2 H) , 4.06 (td , J = 6.4 , 5.1 H z , 1 H) , 3.66 (d , J = 8.4 H z , 1 H) , 3.61 - 3.50 (m , 2 H) , 3.49 (d , J = 8.5 H z , 1 H) , 3.26 - 3.07 (m , 2 H) , 2.90 (d , J = 5.1 H z , 1 H) , 1.97 (s , 3 H) , 1.84 - 1.73 (m , 1 H) , 1.73 - 1.61 (m , 1 H) , 1.62 - 1.38 (m , 4 H) , 1.08 (d , J = 6.4 H z , 3 H) ; LC/MS (M + 1) : 440.2。

【 0 4 7 8】

化合物 6 6 a 及び 6 6 b : (3 P) - 6 - [(5 R) - 5 - アミノ - 5 , 7 - ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン - 6 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3 M) - 6 - [(5 S) - 5 - アミノ - 5 , 7 - ジヒドロスピロ [シクロペンタ [b] ピリジン - 6 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

30

【化 1 5 0】



40

【 0 4 7 9】

エタノール (1 2 m L) 中の (1 M) - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 3 6 b ; 1 . 2 g、2 . 9 m m o l)、5 , 7 - ジヒドロスピロ [シク

50

ロペンタ[b]ピリジン - 6 , 4' - ピペリジン] - 5 - アミン二塩酸塩 (中間体 4 0、 1 . 2 g、 4 . 3 m m o l)、及び D I E A (3 m L、 1 7 . 3 m m o l) の溶液を、 6 0 で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を D C M (1 0 m L) と N a O H (0 . 5 N 水溶液 2 3 m L) との間で分配した。混合物を 3 0 分間撹拌した。有機相を塩水 (1 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c : M e O H、 9 9 : 1 から 7 0 : 3 0 の勾配) により精製して、標題化合物を白色粉末 (5 5 0 m g、 3 8 %) として得た。混合物をキラル S F C (カラム O J H、 2 5 0 × 2 1 m m、 5 ミクロン、メタノール + 2 0 m M N H₄ O H : C O₂、 4 5 : 5 5) により分離し、 2 つの純粋なアトロプ異性体を得た。

【 0 4 8 0 】

10

最初に溶出する異性体 (化合物 6 6 a) : 1 3 8 m g、白色固体、R T = 2 . 0 4 分、e d = 1 0 0 %、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.66 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.08 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.54 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 13.0 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 470.1。

【 0 4 8 1 】

2 番目に溶出する異性体 (化合物 6 6 b) : 2 8 3 m g、白色固体、R T = 2 . 2 2 分、e d = 1 0 0 %、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.66 (dt, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.08 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.54 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 470.1。

20

【 0 4 8 2 】

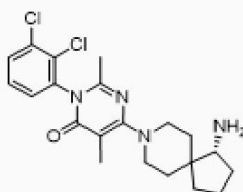
化合物 6 7 a 及び 6 7 b : (3 P) - 6 - [(1 R) - 1 - アミノ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3 M) - 6 - [(1 R) - 1 - アミノ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

30

【 0 4 8 3 】

工程 1 : N - [(1 R) - 8 - [1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル

【 化 1 5 1 】



40

【 0 4 8 4 】

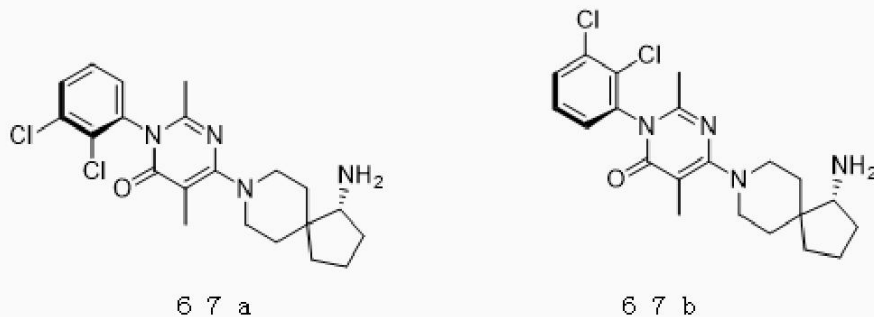
無水 D M S O (2 . 0 m L) 中の 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 8 ; 1 0 0 m g ; 0 . 3 0 m m o l)、N - [(1 R) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル (W U X I ; 1 6 7 m g ; 0 . 7 m m o l)、及び D I E A (2 0 0 μ L) の溶液を、 7 0 で一晩撹拌した。次に反応混合物を水 (5 m L) で希釈し、E

50

t O A c (1 0 m L) で抽出した。有機相を水 (2 × 5 m L) 及び塩水 (1 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン : E t O A c 、 8 0 : 2 0 から 0 : 1 0 0 の勾配) により精製して、標題化合物を白色固体 (1 1 8 m g 、 6 9 %) として得た。LC/MS (M+1): 521.1。
【 0 4 8 5 】

工程 2 : (3 P) - 6 - [(1 R) - 1 - アミノ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3 M) - 6 - [(1 R) - 1 - アミノ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン
【 化 1 5 2 】

10



20

【 0 4 8 6 】

T F A (1 . 2 m L) 及び D C M (2 . 4 m L) 中の N - [(1 R) - 8 - [1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル (1 1 8 m g 、 0 . 2 m m o l) の溶液を、室温で 1 時間撹拌した。次に溶媒を減圧下で除去した。トルエンを粗生成物に加え、濃縮して残留 T F A を除去した。分取 S F C (カラム AD-H ; 2 5 0 × 2 1 m m 、 5 ミクロン ; メタノール + 2 0 m M N H ₄ O H : C O ₂ 、 2 0 / 8 0 % v / v) により精製して、2 つのアトロブ異性体を得た。

30

【 0 4 8 7 】

最初に溶出するアトロブ異性体 (化合物 6 7 a) : 3 6 m g ; 白色泡状物 ; R T = 4 . 1 3 分 ; e d = 1 0 0 % ; (AD-H カラム) ; ¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) : 7.83 - 7.74 (m , 1H) , 7.59 - 7.48 (m , 2H) , 3.78 - 3.66 (m , 2H) , 3.12 - 2.94 (m , 2H) , 2.71 (t , J = 7.3 Hz , 1H) , 1.97 (s , 3H) , 1.89 (s , 3H) , 1.88 - 1.70 (m , 3H) , 1.70 - 1.56 (m , 3H) , 1.57 - 1.43 (m , 2H) , 1.43 - 1.13 (m , 4H) ; LC/MS (M+1): 421.0。

【 0 4 8 8 】

2 番目に溶出するアトロブ異性体 (化合物 6 7 b) : 3 9 m g ; 白色泡状物 ; R T = 5 . 4 2 分 (AD-H カラム) ; e d = 1 0 0 % ; ¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆) : 7.82 - 7.74 (m , 1H) , 7.57 - 7.46 (m , 2H) , 3.78 - 3.63 (m , 2H) , 3.09 - 2.96 (m , 2H) , 2.71 (t , J = 7.3 Hz , 1H) , 1.97 (s , 3H) , 1.89 (s , 3H) , 1.86 - 1.69 (m , 3H) , 1.69 - 1.56 (m , 3H) , 1.56 - 1.42 (m , 2H) , 1.41 - 1.15 (m , 4H) ; LC/MS (M+1): 421.0。

40

【 0 4 8 9 】

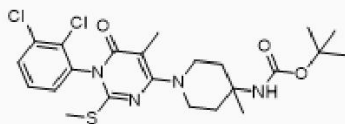
化合物 7 0 : 6 - (4 - アミノ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン

【 0 4 9 0 】

工程 1 : N - { 1 - [1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル } カルバミン酸 t e r t - ブチル

50

【化 1 5 3】



【 0 4 9 1】

窒素雰囲気下で維持した DMF (4.0 mL) 中の 1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 6 - オキソピリミジン - 4 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート (中間体 35、工程 3; 80 mg、0.12 mmol)、N - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (104 mg、0.46 mmol)、Cs₂CO₃ (118 mg、0.346 mmol) の溶液を、100 で密封管内で 2 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水でクエンチした。水層を EtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物をオフホワイトの固体 (50 mg、26%) として得た。LC/MS (M+1): 513.2。

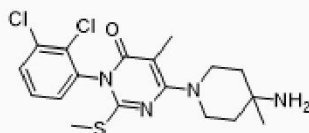
10

【 0 4 9 2】

工程 2: 6 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

20

【化 1 5 4】



【 0 4 9 3】

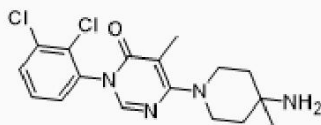
MeOH/HCl (2.0 mL、14%) 中の N - [1 - [1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) - 6 - オキソピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (20 mg、0.026 mmol) の溶液を、室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物を褐色固体 (15 mg、83%) として得た。LC/MS (M+1): 413.2。

30

【 0 4 9 4】

工程 3: 6 - (4 - アミノ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3H - ピリミジン - 4 - オン

【化 1 5 5】



40

【 0 4 9 5】

ラネーニッケル (12 mg、0.130 mmol) を、不活性雰囲気下に維持した DMA (2.0 mL) 中の 6 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (メチルスルファニル) ピリミジン - 4 - オン (15 mg、0.022 mmol) の溶液に加えた。得られた溶液を 70 で 16 時間加熱した。次に、これをセライトパッドでろ過した。フィルターケーキを MeOH (3

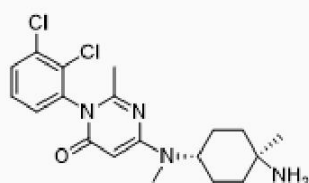
50

0 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を C 18 シリカゲルの逆相フラッシュクロマトグラフィー (ACN : 水 + NH_4HCO_3 、10 分で 10 : 90 から 50 : 50 の勾配) により精製して、標題化合物をオフホワイトの固体 (5 mg、59%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.14 (s, 1H), 7.81 (dd, $J = 6.9, 2.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 3H), 3.40 (s, 4H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.24 (s, 3H); LC/MS ($M+1$): 367.2; mp: 136-138 。

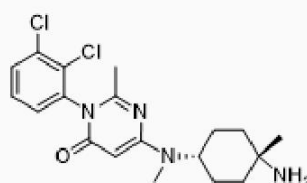
【0496】

化合物 71a 及び 71b : 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - {メチル[(トランス) - 4 - アミノ - 4 - メチルシクロヘキシル]アミノ} - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - {メチル[(シス) - 4 - アミノ - 4 - メチルシクロヘキシル]アミノ} - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化156】



71a



71b

【0497】

標題化合物は、化合物 1 の工程 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2 ; 75 mg ; 0.3 mmol) 及び N - 1, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1, 4 - ジアミン二塩酸塩 (Enamine ; 112 mg ; 0.5 mmol) から出発して得た。分取 SFC (カラム 2EP ; メタノール + 20 mM NH_4OH) により粗生成物を精製して、2 つの異性体 (任意に割り当てられた) を得た :

【0498】

最初に溶出する異性体 (化合物 71a) : 27 mg、白色固体 ; LC/MS ($M+1$): 395.1

【0499】

2 番目に溶出する異性体 (化合物 71b) : 26 mg、白色固体 ; LC/MS ($M+1$): 395.1。

【0500】

化合物 72a 及び 72b : (+/-) - (3P) - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - {4 - [(3R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル} - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (+/-) - (3M) - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - {4 - [(3R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル} - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

10

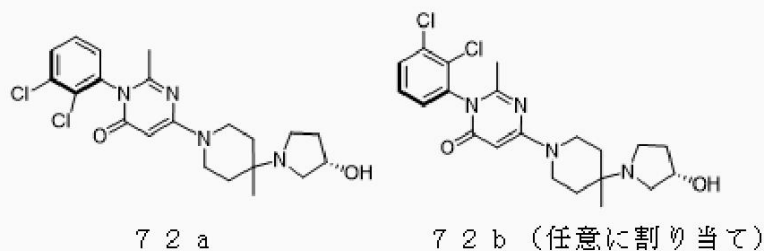
20

30

40

50

【化 1 5 7】



10

【0 5 0 1】

標題化合物は、化合物 1 の工程 1 について記載された手順に従ったが、6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2 ; 7 5 m g ; 0 . 3 m m o l) 及び 1 - (4 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 3 - ピロリジノール二塩酸塩 (Matrix ; 1 3 3 m g ; 0 . 5 m m o l) から出発して得た。分取 S F C (カラム 2 E P ; メタノール + 2 0 m M N H ₄ O H) により粗生成物を精製して、2 つのアトロプ異性体 (任意に割り当てられた) を得た :

【0 5 0 2】

最初に溶出する異性体 (化合物 7 2 a) : 2 7 m g 、白色固体 ; LC/MS (M+1): 437.0

20

【0 5 0 3】

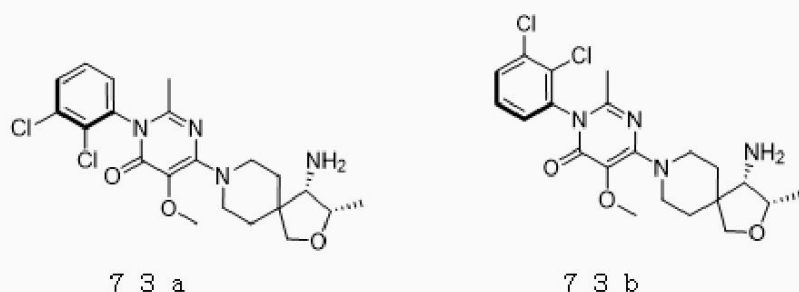
2 番目に溶出する異性体 (化合物 7 2 b) : 2 6 m g 、白色固体 ; LC/MS (M+1): 437.1。

【0 5 0 4】

化合物 7 3 a 及び 7 3 b : (3 P) - 6 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ - [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び (3 M) - 6 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ - [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

30

【化 1 5 8】



40

【0 5 0 5】

標題化合物は、化合物 3 6 について記載された手順に従ったが、3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 2 1、3 0 0 m g、1 m m o l) 及び (3 S , 4 S) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン二塩酸塩 (WUXI、2 5 4 m g、1 m m o l) から出発して得た。アトロプ異性体は、分取 S F C (カラム ADH、2 5 0 × 2 1 m m、5 ミクロン、メタノール + 2 0 m M N H ₄ O H : C O ₂、3 0 : 7 0) により分離した。

【0 5 0 6】

50

最初に溶出するアトロプ異性体 (化合物 73a) : 36 mg ; R t = 2 . 97 分 ; e d = 100 % ; 7.76 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.04 (m, 3H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.480 (m, 2H), 2.891 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (M+1): 453.2。

【0507】

2 番目に溶出するアトロプ異性体 (化合物 73b) : 34 mg ; R T = 3 . 98 分、 e d = 98 . 5 % ; 8.27 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.04 (m, 3H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.510 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.891 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 453.2。

10

【0508】

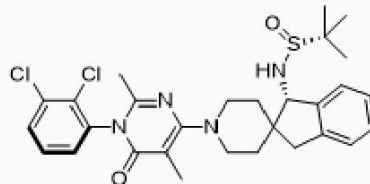
化合物 74a : (3M) - 6 - [(1S) - 1 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【0509】

工程 1 : (3M) - N - [(1S) - 1' - [(1P) - 1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

20

【化159】



【0510】

標題化合物は、化合物 36 について記載された手順に従ったが、(3M) - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 7b ; 300 mg ; 1 . 1 mmol) 及び N - [(1S) - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド ; トリフルオロ酢酸 (WUXI ; 531 mg ; 1 . 3 mmol) から出発して得た。分取 HPLC (カラム Waters XBridge Prep C - 18 OBD 10 μm、30 × 250、ACN : 0 . 1 % NH₄OH を含む水、60 mL / 分で 10 分間で 20 : 100 から 100 : 0 の勾配) により粗生成物を精製して、標題化合物を白色泡状物として得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.81 (dd, J = 5.6, 4.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 4H), 5.65 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.11 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.23 (s, 9H); LC/MS (M+1): 573.2。

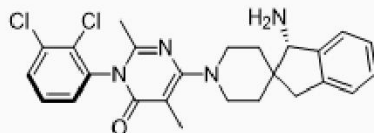
30

40

【0511】

工程 2 : (3M) - 6 - [(1S) - 1 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 1 6 0】



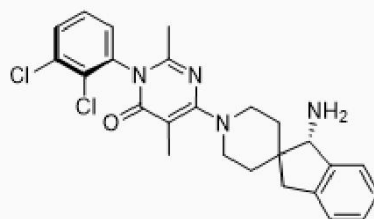
【 0 5 1 2】

MeOH/HCl (3 M、3 mL) 中の N - [(1 S) - 1' - [(1 P) - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 1 , 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2 0 0 m g ; 0 . 3 5 m m o l) の溶液を、室温で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取 HPLC (カラム Waters XBridge Prep C - 1 8 OBD 1 0 μ M、3 0 × 2 5 0、ACN : 0 . 1 % NH₄OH を含む水、6 0 mL / 分で 1 0 分間で 2 0 : 1 0 0 から 1 0 0 : 0 の勾配) により精製して、標題化合物を白色泡状物 (9 4 m g、5 7 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.80 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.78 (ddd, J = 13.6, 8.6, 5.5 Hz, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 3.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.89 - 1.65 (m, 2H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.18 - 1.07 (m, 1H). LC/MS (M+1): 469.2.

【 0 5 1 3】

化合物 7 4 b : (3 P) - 6 - [(1 S) - 1 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 1 6 1】



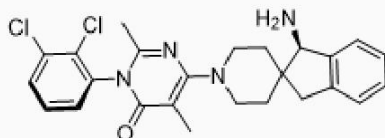
【 0 5 1 4】

EtOH (2 . 0 mL) 中の (3 P) - 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 8 a、2 0 0 m g ; 0 . 7 m m o l)、(3 S) - 1 , 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2 , 4' - ピペリジン] - 3 - アミン二塩酸塩 (Pharmablock、1 1 3 m g ; 0 . 6 6 m m o l)、及び DIEA (0 . 7 mL、4 m m o l) の溶液を、6 0 °C で一晩撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、DCM (1 0 mL) と NaOH 水溶液 (0 . 5 N 溶液 2 . 2 mL) との間で分配した。有機層を塩水 (3 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を白色固体 (1 2 7 m g、4 0 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.80 (dd, J = 5.3, 4.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 3.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.89 - 1.67 (m, 4H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.16 - 1.08 (m, 1H); LC/MS (M+1): 469.2; ed = 100%; Rt = 3.04 分 (SFC, カラム IA, 4 . 6 × 1 0 0 mm、5 ミクロン、メタノール + 2 0 mM NH₄OH : CO₂、5 - 6 0 から 6 0 - 5 の勾配)。

【 0 5 1 5 】

化合物 7 4 c : (3 M) - 6 - [(1 R) - 1 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 化 1 6 2 】



10

【 0 5 1 6 】

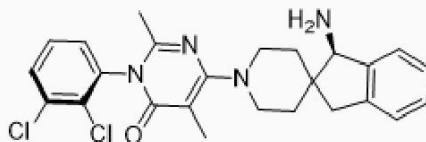
エタノール (3 . 3 m L) 中の (1 M) - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 3 6 b ; 3 2 5 m g ; 0 . 8 m m o l) 、 (1 R) - 1 , 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 - アミン二塩酸塩 (中間体 4 1 ; 3 2 2 m g ; 1 . 2 m m o l) 、 及び D I E A (0 . 8 m L 、 4 . 7 m m o l) の溶液を、 6 0 で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を D C M (1 0 m L) と N a O H (0 . 5 N 水溶液 6 m L) との間で分配した。混合物を 3 0 分間撹拌した。有機相を塩水 (3 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c : M e O H 、 9 9 : 1 から 7 0 : 3 0 の勾配) により精製して、標題化合物を白色固体 (1 8 6 m g 、 5 1 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 3.04 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.65 (m, 3H), 1.52 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 13.2 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 469.2; e d = 1 0 0 % ; R t = 2 . 3 分 (S F C 、 カラム O J H 、 4 . 6 × 1 0 0 m m 、 5 ミクロン、メタノール + 2 0 m M N H ₄ O H : C O ₂ 、 3 5 : 6 5) 。

20

【 0 5 1 7 】

化合物 7 4 d : (3 P) - 6 - [(1 R) - 1 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【 化 1 6 3 】



40

【 0 5 1 8 】

標題化合物は、化合物 7 4 b について記載された手順に従ったが、(3 P) - 6 - クロロ - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (中間体 7 a) 及び (1 R) - 1 , 3 - ジヒドロスピロ [インデン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 - アミン二塩酸塩 (中間体 4 1) から出発して、白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.77 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 3.04 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.87 - 1.63 (m, 4H), 1.59 - 1.43 (m, 1H), 1.18 - 1.07 (m, 1H); LC/MS (M+1): 469.1; e d = 1 0 0 % ; R t = 6 . 6 分 (S F C 、 カラ

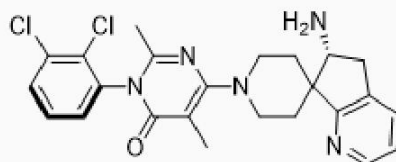
50

△WheIk-01(R,R)、4.6 x 100 mm、5 ミクロン、メタノール + 20 mM NH₄O
H : CO₂、45 : 55)。

【0519】

化合物 75 : (3M) - 6 - [(6R) - 6 - アミノ - 5,6 - ジヒドロスピロ[シクロ
ペンタ[b]ピリジン - 7,4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2,3 - ジクロ
ロフェニル) - 2,5 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化164】



10

【0520】

標題化合物は、化合物 74 a について記載された手順に従ったが、(3M) - 3 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2,5 - ジメチル - 3,4 - ジヒドロ - ピ
リミジン - 4 - オン (中間体 7 b、300 mg、1.1 mmol) 及び N - [(6R) -
5,6 - ジヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン - 7,4' - ピペリジン] - 6 - イ
ル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィナムド; トリフルオロ酢酸 (中間体 22、5
32 mg、1.3 mmol) から出発して、白色泡状物 (18 mg、4%、2 工程) として得た。1H NMR (DMSO-d₆): 8.32 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (brs, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.62 (m, 1H); LC/MS (M+1): 470.2。

20

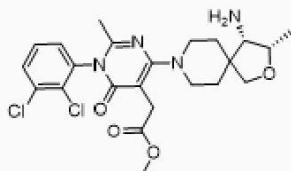
【0521】

化合物 76 : 6 - [(3S,4S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザ
スピロ[4.5]デカン - 8 - イル] - 3 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 -
ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 3,4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン塩酸塩

【0522】

工程 1 : 2 - {4 - [(3S,4S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - ア
ザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル] - 1 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチ
ル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル} 酢酸メチル

【化165】



40

【0523】

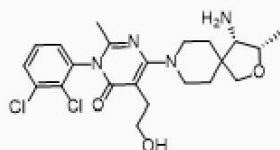
標題化合物は、化合物 21 の工程 1 について記載された手順に従ったが、2 - [1 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 4 - [(4 - メチル - ベンゼンスルホニル) オキシ] - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 5 - イル] 酢酸メチル (中間体 43) 及び (3S,4S) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン (Pharmablock) から出発して、黄色固体として得た。LC/MS (M+1): 495.2。

【0524】

工程 2 : 6 - [(3S,4S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピ

50

ロ[4 . 5]デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン塩酸塩
【化 1 6 6】



10

【 0 5 2 5】

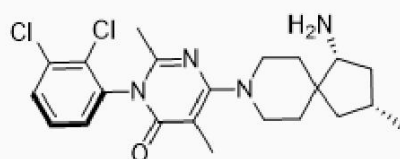
水素化ホウ素リチウム (6 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を、窒素雰囲気下で 0 °C に維持された THF (2 . 1 0 m L) 中の 2 - [4 - [(3 S , 4 S) - 4 - アミノ - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - 6 - オキソピリミジン - 5 - イル] 酢酸メチル (3 0 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l) の溶液に加えた。次に反応混合物を同じ温度で 4 時間攪拌し、MeOH でクエンチした。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取 HPLC (XBridge Prep C18 OBD カラム、19 x 150 mm、5 μm ; 水 (0 . 0 5 % HCl) と ACN、20 から 50 % の勾配) により精製して、標題化合物をオフホワイトの固体 (1 0 m g 、 31 %) として得た。¹H NMR (300 MHz, Methanol-d₄): 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.21 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.98 (d, J = 14.9 Hz, 4H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 467.00; mp: 102-103 °C。

20

【 0 5 2 6】

化合物 77 : (3 M) - 6 - [(1 R , 3 R) - 1 - アミノ - 3 - メチル - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【化 1 6 7】



30

【 0 5 2 7】

エタノール (1 . 5 m L) 中の (1 M) - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 36 ; 150 m g ; 0 . 3 6 m m o l) 、 (1 R , 3 R) - 3 - メチル - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - アミン二塩酸塩 (Pharmablock ; 108 m g ; 0 . 4 5 m m o l) 、 及び DIEA (0 . 2 5 m L 、 1 . 4 4 m m o l) を 60 °C で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を DCM (10 m L) と NaOH (0 . 5 N 水溶液 2 . 2 m L) との間で分配した。混合物を 30 分間攪拌した。有機相を塩水 (3 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカのフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc : MeOH、95 : 5 から 60 : 40 の勾配) により精製して、標題化合物を白色固体 (116 m g 、 74 %) として得た。¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆): 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.11 - 2.93 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.33 - 1.16 (m, 3H), 1.

40

50

09 - 0.91 (m, 4H); LC/MS (M+1): 435 ; e d = 100 % (キラル SFC、カラム IA、MeOH + 20 mM NH₄OH)。

【0528】

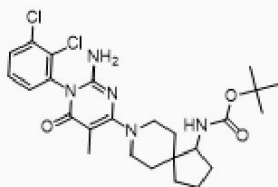
化合物 78a、78b、78c、78d：

(3P) - 2 - アミノ - 6 - [(1S) - 1 - アミノ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル] - 3 - (2,3 - ジメチルフェニル) - 5 - メチル - 3,4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン；(3P) - 2 - アミノ - 6 - [(1R) - 1 - アミノ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル] - 3 - (2,3 - ジメチル - フェニル) - 5 - メチル - 3,4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン；(3M) - 2 - アミノ - 6 - [(1S) - 1 - アミノ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル] - 3 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3,4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン；(3M) - 2 - アミノ - 6 - [(1R) - 1 - アミノ - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル] - 3 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 3,4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【0529】

工程 1：N - {8 - [2 - アミノ - 1 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 1 - イル}カルバミン酸 tert - ブチル

【化168】



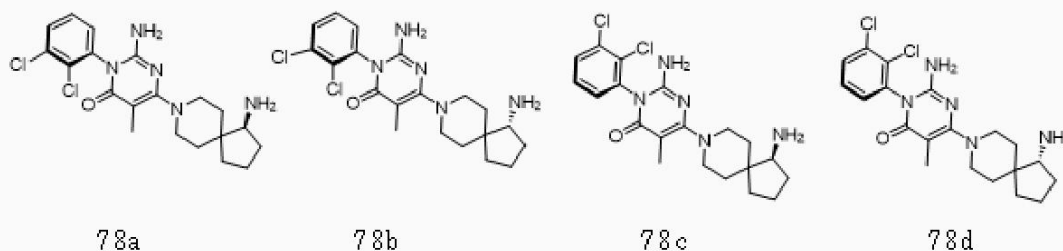
【0530】

標題化合物は、化合物 77 について記載された手順に従ったが、2 - アミノ - 1 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 37) 及び N - {8 - アザスピロ[4.5]デカン - 1 - イル}カルバミン酸 tert - ブチル (Chembridge) から出発して、白色固体として得た。LC/MS (M+1): 522.2。

【0531】

工程 2：異性体の分離と Boc の脱保護

【化169】



【0532】

N - {8 - [2 - アミノ - 1 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 1 - イル}カルバミン酸 tert - ブチルの 4 つのジアステレオ異性体を、分取キラル HPLC により分離した。TFA で処理した後、4 つのジアステレオ異性体を得られた。

【0533】

最初の精製 (CHIRALPAK IA、 3×25 cm、 $5 \mu\text{m}$; ヘキサン + $8 \text{ mM NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ 及び EtOH 、 $30 : 70\%$) により、2つの画分 A 及び B が得られた。

【0534】

画分 A ($\text{RT} = 4.5$ 分、 100 mg 、2つの異性体の混合物) を分離して (CHIRALPAK IG、 2×25 cm、 $5 \mu\text{m}$; ヘキサン + $8 \text{ mM NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ 及び EtOH 、 $15 : 85\%$)、以下を取得した：

【0535】

最初に溶出する異性体 (Boc) : $\text{Rt} = 3.61$ 分 ; $\text{ed} = 100\%$ 。

Boc 脱保護後の最初に溶出する異性体 (化合物 78a) : $\text{Rt} = 5.73$ 分 (カラムセルロース SB4、ヘキサン + $0.1\% \text{ DEA} : \text{IPA}$ 、 $70 : 30$) ; $\text{ed} = 100$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6): 7.72 (dd, $J = 8.1, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.9, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.36 (s, 2H), $3.65 - 3.54$ (m, 2H), 2.90 (t, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.73 (s, 1H), 1.79 (s, 5H), 1.62 (td, $J = 32.2, 30.1, 11.8 \text{ Hz}$, 5H), 1.36 (s, 2H), 1.21 (dd, $J = 26.8, 13.5 \text{ Hz}$, 2H); LC/MS ($\text{M}+1$): 422.2 ; mp: $140-141$ 。

10

【0536】

2番目に溶出する異性体 : $\text{RT} = 4.5$ 分 ; $\text{ed} = 98.9\%$

Boc 脱保護後の2番目に溶出する異性体 (化合物 78b) : $\text{Rt} = 5.01$ 分 (カラムセルロース SB4、ヘキサン + $0.1\% \text{ DEA} : \text{IPA}$ 、 $70 : 30$) ; $\text{ed} = 100$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6): 7.72 (dd, $J = 8.1, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.9, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.36 (s, 2H), $3.69 - 3.53$ (m, 2H), 2.90 (q, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.70 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), $1.89 - 1.68$ (m, 5H), $1.68 - 1.44$ (m, 4H), $1.42 - 1.09$ (m, 4H); LC/MS ($\text{M}+1$): 422.1 ; mp: $117-118$ 。

20

【0537】

画分 B (100 mg 、 $\text{RT} = 6.1$ 分) を分離して (CHIRALPAK IG、 2×25 cm、 $5 \mu\text{m}$; ヘキサン + $8 \text{ mM NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ 及び EtOH 、 $25 : 75\%$)、以下を取得した：

【0538】

3番目に溶出する異性体 : $\text{RT} = 2.0$ 分 ; $\text{ed} = 100\%$

30

Boc 脱保護後の3番目に溶出する異性体 (化合物 78c) : $\text{Rt} = 6.52$ 分 (カラムchiralpak IC-3、ヘキサン - DCM $3 : 1 + 0.1\% \text{ DEA} : \text{EtOH}$ 、 $90 : 10$) ; $\text{ed} = 100$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6): 7.72 (dd, $J = 8.2, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.9, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.36 (s, 2H), $3.65 - 3.55$ (m, 2H), 2.90 (q, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 3H), 2.70 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), $1.89 - 1.68$ (m, 5H), $1.68 - 1.44$ (m, 4H), $1.41 - 1.26$ (m, 2H), 1.19 (dd, $J = 28.1, 12.8 \text{ Hz}$, 2H); LC/MS ($\text{M}+1$): 422.1 ; mp: $120-121$ 。

【0539】

4番目に溶出する異性体 : $\text{RT} = 2.78$ 分 ; $\text{ed} = 97.8\%$

Boc 脱保護後の4番目に溶出する異性体 (化合物 78d) : $\text{Rt} = 7.49$ 分 (カラムchiralpak IC-3、ヘキサン - DCM $3 : 1 + 0.1\% \text{ DEA} : \text{EtOH}$ 、 $90 : 10$) ; $\text{ed} = 96.9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6): 7.72 (dd, $J = 8.1, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.9, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 12.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.79 (s, 5H), $1.68 - 1.44$ (m, 4H), 1.33 (s, 2H), 1.19 (dd, $J = 25.4, 12.9 \text{ Hz}$, 2H); LC/MS ($\text{M}+1$): 422.1 ; mp: $110-112$ 。

40

【0540】

化合物 79a 及び 79b :

(3M) - 6 - [(3R) - 3 - アミノ - 3H - スピロ [フロ [2, 3 - b] ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジ

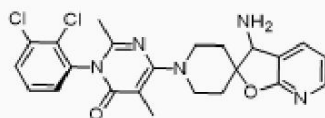
50

メチルピリミジン - 4 - オン (P H - M S - P M C 6 0 8 - 7 2 2 - 0) 及び (3 M) - 6 - [(3 S) - 3 - アミノ - 3 H - スピロ [フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン

【 0 5 4 1 】

工程 1 : (3 M) - 6 - [3 - アミノ - 3 H - スピロ [フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン

【 化 1 7 0 】



10

【 0 5 4 2 】

E t O H (2 0 m L) 中の (1 M) - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 6 - オキソピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 3 6 b、2 . 2 0 g、4 . 3 2 m m o l)、3 H - スピロ [フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 4' - ピペリジン] - 3 - アミン (中間体 3 7、1 . 4 3 g、6 . 6 2 m m o l)、及び D I E A (1 . 4 0 m L、8 . 0 9 m m o l) の溶液を、6 0 °C で 4 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、シリカのフラッシュクロマトグラフィー (D C M : M e O H、1 : 1) により精製して、標題化合物をオフホワイトの固体 (2 . 0 g、9 7 %) として得た。LC/MS (M+1): 472。

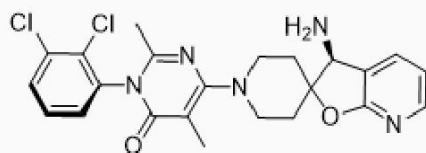
20

【 0 5 4 3 】

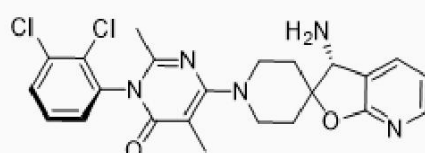
工程 2 : (3 M) - 6 - [(3 R) - 3 - アミノ - 3 H - スピロ [フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン及び (3 M) - 6 - [(3 S) - 3 - アミノ - 3 H - スピロ [フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン

30

【 化 1 7 1 】



7 9 a



7 9 b

【 0 5 4 4 】

(3 M) - 6 - [3 - アミノ - 3 H - スピロ [フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン (2 . 0 g) を、分取 H P L C (カラム : C H I R A L P A K I G、2 x 2 5 c m、5 μ m ; M T B E + 1 0 m M M e O H - N H 3 : E t O H ; 8 5 : 1 5) により分離した。

40

【 0 5 4 5 】

最初に溶出する異性体 (化合物 7 9 a) : 7 5 0 m g、オフホワイトの固体、R T₁ : 1 . 3 6 1 分、e d = 9 4 . 1 % (カラム : C H I R A L P A K I E - 3、4 . 6 x 5 0 m m、3 μ m ; M e O H + 0 . 1 % D E A : C O 2 ; 1 : 1)、¹H-NMR (4 0 0 M H z、D M S O - d₆) : 8 . 0 0 (d d、J = 4 . 8、1 . 2 H z、1 H)、7 . 8 3 - 7 . 8 0 (m、1 H)、7 . 7 9 (J = 4 . 0 H z、1 H)、7 . 5 7 - 7 . 5

50

0 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 3H), 2.15 (br s, 2H), 2.10-1.92 (m, 7H), 1.79-1.73 (m, 3H); LC/MS ($M+1$): 472, 474。

【0546】

2 番目に溶出する異性体 (化合物 79b) : 850 mg、オフホワイトの固体、 RT_1 : 2.01 分、 $ed = 96.9\%$ (カラム : CHIRALPAK IE-3、 4.6×50 mm、 $3 \mu m$; MeOH + 0.1% DEA : CO₂ ; 1 : 1)、¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.00 (dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.79 ($J = 4.4$ Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 6.8, 4.8$ Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 3H), 2.15 (brs, 1H), 2.07-1.91 (m, 7H), 1.89-1.78 (m, 3H); LC/MS ($M+1$): 472, 474。

10

【0547】

化合物 80a ; 80b ; 80c ; 80d :

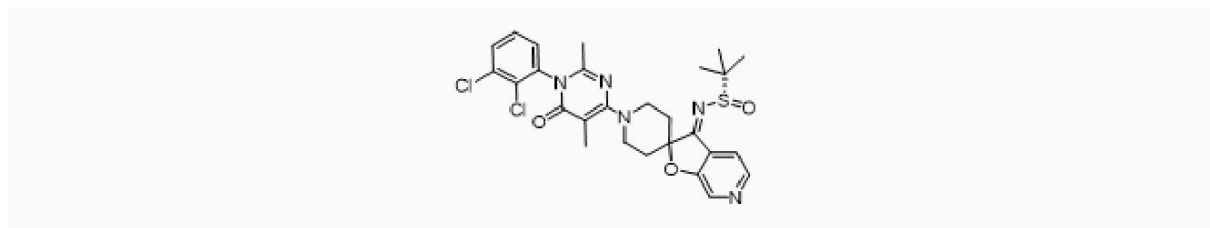
(3P) - 6 - [(3R) - 3 - アミノ - 3H - スピロ [フロ [2, 3 - c] ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン ; (3M) - 6 - [(3R) - 3 - アミノ - 3H - スピロ [フロ [2, 3 - c] ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン ; (3P) - 6 - [(3S) - 3 - アミノ - 3H - スピロ [フロ [2, 3 - c] ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン ; (3M) - 6 - [(3S) - 3 - アミノ - 3H - スピロ [フロ [2, 3 - c] ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン

20

【0548】

工程 1 : (S) - N - [1' - [1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソピリミジン - 4 - イル]スピロ [フロ [2, 3 - c] ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 3 - イリデン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

【化172】



30

【0549】

EtOH (5.0 mL) 中の (S) - 2 - メチル - N - [スピロ [フロ [2, 3 - c] ピリジン - 2, 4 - ピペリジン] - 3 - イリデン] - プロパン - 2 - スルフィンアミドトリフルオロ酢酸 (中間体 39 ; 115 mg、0.364 mmol)、1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (中間体 36 ; 150 mg、0.359 mmol)、及び DEA (0.192 mL、1.10 mmol) の溶液を、60 で 16 時間攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、シリカのフラッシュクロマトグラフィー (PE : EtOAc、1 : 3) により精製して、標題化合物を黄色固体 (208 mg、99%) として得た。LC/MS ($M+1$): 574, 576。

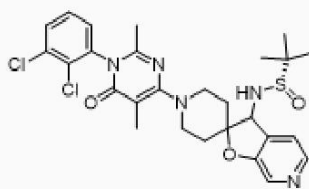
40

【0550】

工程 2 : (S) - N - [1' - [1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソピリミジン - 4 - イル] - 3H - スピロ [フロ [2, 3 - c] ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 3 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

50

【化 1 7 3】



【0 5 5 1】

10

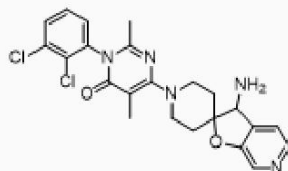
NaBH₄ (75 mg、1.89 mmol) を、0 の THF (10 mL) 及び H₂O (1.0 mL) 中の (S) - N - [1 - [1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソピリミジン - 4 - イル]スピロ[フロ[2, 3 - c]ピリジン - 2, 4 - ピペリジン] - 3 - イリデン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (200 mg、0.348 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を 25 で 1 時間撹拌した。反応物を水 (15 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (1 × 40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカのフラッシュクロマトグラフィー (EP: EtOAc、1:1) により精製して、標題化合物をオフホワイトの固体 (200 mg、収率 73%) として得た。LC/MS (M+1): 576, 578。

20

【0 5 5 2】

工程 3: 6 - [3 - アミノ - 3 H - スピロ[フロ[2, 3 - c]ピリジン - 2, 4 - ピペリジン] - 1 - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン

【化 1 7 4】



30

【0 5 5 3】

MeOH (5.0 mL、6 M) 中の (S) - N - [1 - [1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソピリミジン - 4 - イル] - 3 H - スピロ[フロ[2, 3 - c]ピリジン - 2, 4 - ピペリジン] - 3 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (190 mg、0.242 mmol) 及び HCl の混合物を、25 で 1 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、逆相クロマトグラフィー (カラム: C18 シリカゲル; 移動相、A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ を含む) 及び B: ACN (40 分で 3 から 50%); 検出器: UV 220 / 254 nm) により精製して、6 - [3 - アミノ - 3 H - スピロ[フロ[2, 3 - c]ピリジン - 2, 4 - ピペリジン] - 1 - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン (120 mg、95%) をオフホワイトの固体として得た。

40

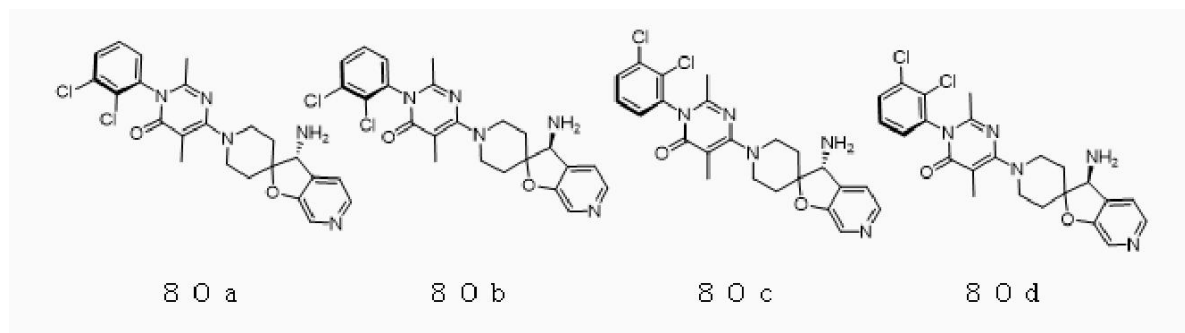
【0 5 5 4】

工程 4: 4 つの異性体、(3P) - 6 - [(3R) - 3 - アミノ - 3 H - スピロ[フロ[2, 3 - c]ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン; (3P) - 6 - [(3S) - 3 - アミノ - 3 H - スピロ[フロ[2, 3 - c]ピリジン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチルピリミジン - 4 - オン;

50

(3M) - 6 - [(3R) - 3 - アミノ - 3H - スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン - 2,4'-ピペリジン] - 1'-イル] - 3 - (2,3-ジクロロフェニル) - 2,5-ジメチルピリミジン - 4 - オン; (3M) - 6 - [(3S) - 3 - アミノ - 3H - スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン - 2,4'-ピペリジン] - 1'-イル] - 3 - (2,3-ジクロロフェニル) - 2,5-ジメチルピリミジン - 4 - オンの分離

【化175】



10

【0555】

6 - [3 - アミノ - 3H - スピロ[フロ[2,3-c]ピリジン - 2,4 - ピペリジン] - 1 - イル] - 3 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 2,5 - ジメチルピリミジン - 4 - オンを、分取HPLC (カラム: CHIRALPAK ID、3 × 25 cm、5 μm; MTBE + 10 mM NH₃ - MeOH : EtOH、85 : 15) により分離した。

20

【0556】

最初に溶出する画分 (RT₁: 14.23分) を採取し、真空下で濃縮して、画分A (50 mg) を得た。2 番目に溶出する画分 (RT₂: 20.5分) を採取し、真空下で濃縮して、画分B (50 mg) を得た。

【0557】

画分A (50 mg) を分取HPLC (カラム: CHIRALPAK IA、2 × 25 cm、5 μm; Hex - DCM、3 : 1 + 10 mM NH₃ - MeOH : EtOH、95 : 5) により再分離した。

【0558】

30

最初に溶出する異性体 (化合物 80a) : オフホワイトの固体、16.5 mg、RT = 5.08分、ed = 95.6、(カラム: CHIRALPAK IA-3、4.6 × 50 mm、3 μm; Hex / DCM、3 / 1 + 10 mM NH₃ - MeOH : EtOH、98 : 2); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.13 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 3H). LC/MS (M+1): 472, 474。

【0559】

2 番目に溶出する異性体 (化合物 80b) : オフホワイトの固体; 9.8 mg; RT = 5.7分、ed = 97.6、(カラム: CHIRALPAK IA-3、4.6 × 50 mm、3 μm; Hex / DCM、3 / 1 + 10 mM NH₃ - MeOH : EtOH、98 : 2); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.15 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.88-1.73 (m, 3H); LC/MS (M+1): 472, 474。

40

【0560】

画分B (50 mg) を分取キラルHPLC (カラム: CHIRALPAK IA、2 × 25 cm、5 μm; MTBE + 2 mM NH₃ - MeOH : EtOH、65 : 35) により再分離した。

【0561】

最初に溶出する異性体 (化合物 80c) : オフホワイトの固体; 24.5 mg; RT =

50

3.8分、 $ed = 95.1$ (CHIRALPAK IA、 4.6×50 mm、 $3 \mu\text{m}$; MTBE + 0.1% DEA : EtOH、65 : 35); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.89-1.75 (m, 3H). LC/MS (M+1): 472, 474。

【0562】

2番目に溶出する異性体(化合物80d): オフホワイトの固体; 11.8mg; RT = 4.6分、 $ed = 98.8$ (CHIRALPAK IA-3、 4.6×50 mm、 $3 \mu\text{m}$; MTBE + 0.1% DEA : EtOH、65 : 35); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 3H). LC/MS (M+1): 472, 474。

10

【0563】

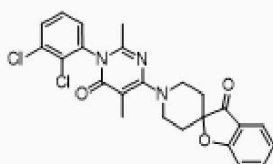
化合物81a(3P) - 6 - [(3R) - 3 - アミノ - 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン及び81b(3M) - 6 - [(3R) - 3 - アミノ - 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン

【0564】

20

工程1: 1' - [1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 3 - オン

【化176】



30

【0565】

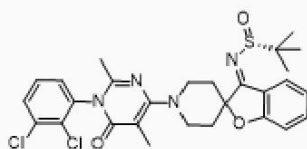
標題化合物は、化合物77について記載された手順に従ったが、1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体36)及び3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 3 - オン(Pharmablock)から出発して、黄色固体として得た。LC/MS (M+1): 470.1。

【0566】

工程2: (R) - N - {1' - [1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 2, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル] - 3H - スピロ[1 - ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 3 - イリデン} - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィアミド

40

【化 1 7 7】



【 0 5 6 7】

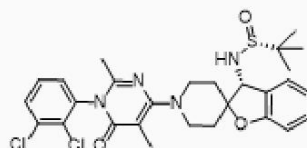
標題化合物は、化合物 77 について記載された手順に従ったが、1'-[1-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]-3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-3-オンから出発して、オフホワイトの固体として得た。LC/MS (M+1): 573.2。

10

【 0 5 6 8】

工程 3: (R)-N-[(3R)-1'-[1-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]-3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-3-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド

【化 1 7 8】



20

【 0 5 6 9】

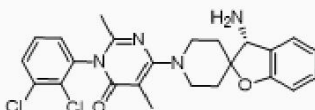
標題化合物は、化合物 80 の工程 2 について記載された手順に従ったが、(R)-N-{1'-[1-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]-3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-3-イリデン}-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイドから出発して、オフホワイトの固体として得た。LC/MS (M+1): 575.1。

30

【 0 5 7 0】

工程 4: 6-[(3R)-3-アミノ-3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン

【化 1 7 9】



40

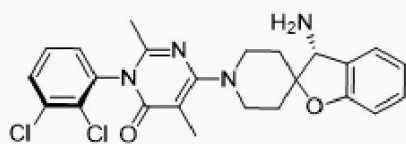
【 0 5 7 1】

標題化合物は、化合物 80 の工程 3 について記載された手順に従ったが、(R)-N-[(3R)-1'-[1-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]-3H-スピロ[1-ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-3-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイドから出発して、オフホワイトの固体として得た。LC/MS (M+1): 471.1。

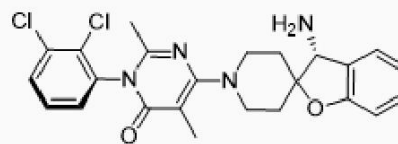
【 0 5 7 2】

50

工程 5 : 2 つのアトロプ異性体の分離
【化 1 8 0】



81 a



81 b

【0573】

6 - [(3 R) - 3 - アミノ - 3 H - スピロ [1 - ベンゾフラン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン (200 mg) のアトロプ異性体を、分取 H P L C (カラム ChiralPAK IA-3、M t B E + 0 . 1 % D E A : E t O H、70 : 30) により分離した。

【0574】

最初に溶出する異性体 (化合物 81 a) : 68 mg、白色固体、R t = 1 . 0 分、e d = 100 % ; mp:175-176 。

【0575】

2 番目に溶出する異性体 (化合物 81 b) : 76 mg、白色固体、R t = 3 . 24 分、e d = 99 % ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.89 - 3.66 (m, 2H), 3.48 - 3.24 (m, 2H), 2.28 - 2.06 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 3H), 0.93 - 0.79 (m, 1H); LC/MS (M+1): 470.1; mp: 170-173 。

【0576】

表 2 の化合物は、上記と同様の合成経路に従って調製されている。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 2

番号	説明	反応物と操作
38	白色固体, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 7.99 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.93 - 3.66 (m, 2H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), LC/MS ($M+1$): 415.2, m.p.: 191-193 °C	化合物 21 と同様の手順で、中間体 41 と N-[(4-メチルピペリジン-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチルから。
39	白色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.59 - 1.39 (m, 4H), 1.11 (s, 3H); LC/M ($M+1$): 363.15; mp: 101.0 - 103.0 °C	化合物 21 と同様の手順で、中間体 15 と N-(4-メチルピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル(Pharmablock) から。
43	白色固体; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 9.42 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.47 (q, $J = 6.4, 5.3$ Hz, 4H), 1.10 (s, 3H). LC/M ($M+1$): 370.15; mp: 100-102 °C	化合物 21 と同様の手順で、中間体 17 と N-(4-メチルピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル(Pharmablock) から。
44	白色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 4H), 3.24 - 3.21 (m, 2H), 2.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.51 - 1.48 (m, 2H), 1.32 - 1.29 (m, 2H), 0.94 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H); LC/MS ($M+1$): 377.2; mp: 102-104.0 °C	化合物 21 と同様の手順で、中間体 15 と N-[(4-メチルピペリジン-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル(Pharmablock) から。

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

45	白色固体; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.06 - 8.01 (m, 2H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 3H), 3.24 - 3.06 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.71 - 1.66 (m, 2H), 1.58 - 1.53 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); LC/MS ($M+1$): 418.5; mp: 105.0-107.0 $^{\circ}\text{C}$	化合物 21 と同様の手順で、中間体 15 と (3S, 4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン二塩酸塩 (Pharmablock) から。
47	オフホワイトの固体; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.06 - 8.97 (m, 2H), 8.26 - 8.09 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 3.40 (s, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.12 (s, 3H); LC/MS ($M+1$): 377.2; mp: 108.0 - 110.0 $^{\circ}\text{C}$	化合物 21 と同様の手順で、中間体 18 と N-(4-メチルピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (Pharmablock) から。
48	白色固体; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.06 - 1.89 (m, 8H), 1.59 - 1.39 (m, 4H), 1.10 (s, 3H); LC/MS ($M+1$): 397.2; mp: 200.0 - 202 $^{\circ}\text{C}$	化合物 21 と同様の手順で、1-クロロ-ナフタレン-2-アミン、中間体 19、及び N-(4-メチルピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (Pharmablock) から。
52	白色固体; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 3H), 3.25 - 3.05 (m, 2H), 2.90 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 20.2$ Hz, 6H), 1.82 - 1.42 (m, 6H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); LC/MS ($M+1$): 453.2; mp: 170 - 172 $^{\circ}\text{C}$	化合物 21 と同様の手順で、中間体 19 と (3S, 4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン二塩酸塩 (Pharmablock) から。
53	オフホワイト固体; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.06 - 8.97 (m, 2H), 8.28 - 8.11 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.83 - 1.44 (m, 6H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); LC/MS ($M+1$): 421.3; mp: 138 - 140 $^{\circ}\text{C}$	化合物 21 と同様の手順で、中間体 18 と (3S, 4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン二塩酸塩 (Pharmablock) から。

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

54	白色固体; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : 8.25 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.61 - 3.42 (m, 2H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.93 (d, J = 21.4 Hz, 6H), 1.71 (s, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.32 - 1.28 (m, 2H), 0.92 (s, 3H); LC/MS (M+1): 411.3; mp: 195 - 197 °C	化合物 21 と同様の手順で、中間体 19 と N-[(4-メチルピペリジン-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (Pharmablock) から。
55	淡黄色固体; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 9.06 - 8.97 (m, 2H), 8.36 - 8.04 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 3.50 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.51 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 8.5 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 379.3; mp: 160-162 °C	化合物 21 と同様の手順で、中間体 18 と N-[(4-メチルピペリジン-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (Pharmablock) から。
56	白色固体; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.78 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 3.99 - 3.65 (m, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.77 - 1.44 (m, 4H); LC/MS (M+1): 365.0	化合物 1 と同様の手順で、中間体 2 と 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]-オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチル (Anichem) から。
59	白色固体; LC/MS (M+1): 409.0	化合物 1 の工程 1 と同様の手順で、中間体 2 と (3aR, 6aS)-3a-(アミノメチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロ-ル-5-オール二塩酸塩 (Enamine) から。
60	白色固体; LC/MS (M+1): 447.1	化合物 1 の工程 1 と同様の手順で、中間体 2 と 1-{9,9-ジメチル-4-アザトリシクロ[6.1.1.0 ^{2,6} ,6]デカン-2-イル}メタンアミン (Enamine) から。
61	白色固体; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : 7.79 (dd, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.47 (m, 2H), 5.50 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 4.69 - 4.21 (m, 2H), 3.95 - 3.76 (m, 1H), 3.69 - 3.45 (m, 1H), 2.99 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.56 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.97 - 1.75 (m, 1H), 1.38 - 1.17 (m, 1H); LC/MS (M+1): 408.0	化合物 1 と同様の手順で、中間体 2 と N-{6-オキソ-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-イル}カルバミン酸 tert-ブチル (Enamine) から。

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

82	白色粉末; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 7.80 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 4.3 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.64 (m, 4H), 1.43 (m, 1H), 1.36 (m, 1H); LC/MS (M+1): 407.2	化合物 51 と同様の手順で、中間体 8 と 7-アザスピロ[3.5]ノナン-1-アミン二塩酸塩から。
83	白色粉末; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.80 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.018 (s, 3H), 2.000 (s, 3H); LC/MS (M+1): 415.2	化合物 51 と同様の手順で、中間体 8 と 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミンから。
84	白色固体; ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄): 9.29 (s, 1H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 3.89 - 3.72 (m, 4H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 3.04 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 12.4 Hz, 6H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.71 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H); LC/MS (M+1): 426.2	化合物 21 の工程 1 と同様の手順で、中間体 17 と (3S,4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン二塩酸塩 (Pharmablock) から。
85	オフホワイト固体; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.09 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 5.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.45 (s, 0H), 1.82 (s, 3H), 1.79 (s, 2H), 1.55 (q, J = 5.1 Hz, 6H); LC/MS (M+1): 367.1; mp : 137-138 °C	化合物 70 と同様の手順で、中間体 20 と N-[(1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル]カルバミン酸 tert-ブチルから。
86	白色粉末; ¹ H NMR (DMSO-d ₆): 8.410 (s, 1H), 7.798 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.5567 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.5401 (s, 1H), 3.5886 (3H), 3.55 (m, 1H), 2.923 (m, 2H), 2.668 (m, 3H), 1.983 (s, 3H), 1.901 (s, 3H), 1.766 (m, 1H), 1.659 (m, 1H), 1.397 (m, 1H), 1.227 (m, 1H), 0.8734 (m, 1H), 0.6252 (s, 1H), 0.3672 (s, 1H); LC/MS (M+1): 407.2	化合物 51 と同様の手順で、中間体 8 と 1-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-1-イル)メタンアミン二塩酸塩 (Enamine) から。
87	白色固体; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.39 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); LC/MS (M+1): 395.2	化合物 51 と同様の手順で、中間体 8 と 1-(4,4-ジメチルピロリジン-3-イル)メタンアミン二塩酸塩 (Enamine) から。

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

88	白色粉末; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.76 (m, 1H), 7.55 (2H), 3.38 (6H), 2.59 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.44 (4H); LC/MS (M+1): 411.2	化合物 51 と同様の手順で、中間体 8 と [4-(アミノメチル)ピペリジン-4-イル]メタノール二塩酸塩 (AdvChemBlock; Boc 切断後) から。
89	白色固体; ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 0.42 (s, 1H), 0.09 (s, 1H); LC/MS (M+1): 393.1	化合物 51 と同様の手順で、中間体 8 と 1-アミノ-6-アザスピロ[2.5]-オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチル (AdvChemblock; Boc 切断後) から。
90	白色粉末, ¹ H NMR (40 MHz, DMSO-d ₆): 7.81 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.67-1.43 (m, 4H); LC/MS (M+1): 407.1	化合物 51 と同様の手順で、中間体 8 と 1-アミノ-6-アザスピロ[3.5]-ノナン-6-カルボン酸 tert-ブチル (AdvChemblock) から。
91	白色粉末; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.41 (s, 1H), 7.786 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.46-3.44 (m, 5H), 1.96 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 395.1	化合物 51 と同様の手順で、中間体 8 と 4-(アミノメチル)アゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチル (AdvChemblock) から。
92	白色粉末; ¹ H NMR (DMSO-d ₆): 7.77 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); LC/MS (M+1): 383.1	化合物 51 と同様の手順で、中間体 8 と (2R)-2-(アミノメチル)-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチル (AdvChemBlock) から。
93	白色固体; ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄): 7.71 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 3.72 - 3.54 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.75 - 1.69 (m, 4H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.36 - 1.25 (m, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.48 - 0.43 (m, 2H); LC/MS (M+1): 407.1; mp: 100 - 102 °C	化合物 21 と同様の手順で、5-シクロプロピル-1-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート (中間体 23) と N-(4-メチルピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルから。
94	白色固体; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 3.40 (brs, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.54 ? 1.43 (m, 4H), 1.11 (s, 3H); LC/MS (M+1): 384.1; mp: 133-135 °C	化合物 21 と同様の手順で、1-(2,3-ジクロロフェニル)-5-(2H3)メチル-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1 スルホネート (中間体 24) と N-(4-メチルピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルから。

10

20

30

40

【表 3 - 6】

95	白色固体; ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) 7.87 (dd, $J = 5.8, 3.8$ Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 1H), 3.92 - 3.69 (m, 4H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 3.02 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.57 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); LC/MS ($M+1$): 481.1, 483.1; mp: 95-97 °C	化合物 21 と同様の手順で、1-(3-プロモ-2-クロロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 25)と(3S,4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン二塩酸塩 (Pharmablock) から。
96	白色固体; ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) : 7.61 - 7.37 (m, 2H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 3.91 - 3.66 (m, 4H), 3.29 - 3.09 (m, 2H), 3.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 6H), 1.93 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). LC/MS ($M+1$): 421.2; mp: 115-117 °C	化合物 21 と同様の手順で、1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 26)と(3S,4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン二塩酸塩 (Pharmablock) から。
97	白色固体; ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) 7.70 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 3.90 - 3.68 (m, 4H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 - 1.62 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); LC/MS ($M+1$): 481.1, 483.1; mp: 100-102 °C	化合物 21 と同様の手順で、1-(2-プロモ-3-クロロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 27)と(3S,4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン二塩酸塩から。
98	白色固体; ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) ? 7.35 - 7.18 (m, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 3H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 3.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.95 - 1.74 (m, 2H), 1.69 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); LC/MS ($M+1$): 465.1, 467.1; mp: 100-102 °C	化合物 21 と同様の手順で、1-(2,3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 28)と(3S,4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン二塩酸塩から。

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

99	白色固体; ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄): 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.93 - 3.68 (m, 4H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 3.02 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93 - 1.74 (m, 2H), 1.69 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 455.2; mp: 121-123 °C	化合物 21 と同様の手順で、1-(2,3-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 29)、及び(3S,4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン二塩酸塩 (Pharmablock) から。
100	白色固体; LC/MS (M+1): 408.1	化合物 37 と同様の手順で、(3M)-6-クロロ-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン (中間体 8b) とオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-アミン三塩酸塩 (Enamine) から。
101	白色固体; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.76 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.39 (m, 2H), 3.87 (dt, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 14.4, 11.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 3.31 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.40 - 2.16 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.78 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 2H), 1.31 (dd, J = 13.1, 9.3 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 437.2.	化合物 37 と同様の手順で、(3M)-6-クロロ-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン (中間体 8b) と [(3aR,6aS)-3a-(アミノメチル)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロ-ル-5-イル]メタノール(Enamine) から。
102	白色固体; ¹ H NMR (300 MHz, MeOD): 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.88-3.71 (m, 4H), 3.32-3.16 (m, 2H), 3.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 451.1.	化合物 21 と同様の手順で、1-(2,3-ジクロロ-6-メチルフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 30) と(3S,4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン二塩酸塩 (Pharmablock) から。

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

103	白色固体; ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4): 7.32 – 7.19 (m, 2H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.93 – 3.68 (m, 4H), 3.29 – 2.93 (m, 3H), 2.39 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.03 (d, J = 16.1 Hz, 6H), 1.96 – 1.58 (m, 4H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC/MS ($M+1$): 435.3; mp: 198–200 °C	化合物 21 と同様の手順で、1-(2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 31)と(3S,4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン二塩酸塩 (Pharmablock) から。
104	白色固体; ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4): 7.89–7.86 (m, 1H), 7.43–7.36 (m, 3H), 7.21–7.18 (m, 3H), 3.97–3.90 (m, 3H), 3.33–3.20 (m, 2H), 3.14 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.94–1.84 (m, 2H), 1.60–1.56 (m, 1H), 1.45–1.41 (m, 1H); LC/MS ($M+1$): 513.1.	化合物 74a と同様の手順で、1-(3-ブromo-2-クロロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 25)と(R)-N-[(1S)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ビペリジン]-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(Pharmablock) から。
105	オフホワイトの固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.31–7.15 (m, 6H), 3.97 (s, 3H), 3.81–3.70 (m, 2H), 3.60–3.40 (m, 2H), 3.20–3.10 (m, 2H), 2.62–2.58 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.83–1.45 (m, 3H), 1.12–1.08 (m, 1H); LC/MS ($M+1$): 467.1	化合物 74a と同様の手順で、1-(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 32)と(R)-N-[(1S)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ビペリジン]-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(Pharmablock) から。
106	白色固体; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 7.80–7.77 (m, 1H), 7.53 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.22–7.14 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.76 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.09 ? 3.04 (m, 3H), 2.70 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.49 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 11.0 Hz, 2H); LC/MS ($M+1$): 472.2; mp: 90–92 °C	化合物 74a と同様の手順で、1-(2,3-ジクロロフェニル)-5-(D_3)メチル-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 23)と(R)-N-[(1S)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ビペリジン]-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(Pharmablock) から。

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

107	白色粉末; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.42 - 8.32 (m, 2H), 7.84 - 7.73 (m, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 3.73 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.41 (m, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.60 - 1.30 (m, 3H), 0.86 (d, J = 4.7 Hz, 3H); LC/MS (M+1): 409.1.	化合物 74a と同様の手順で、(3M)-6-クロロ-3-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン (中間体 8b) と ((4-メチルアゼパン-4-イル)メチル)-カルバミン酸ベンジル塩酸塩 (Atatech) から。
108	黄色固体; ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄): 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.00 - 3.87 (m, 2H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 - 1.42 (m, 4H); LC/MS (M+1): 492.2; mp: 160-162 °C.	化合物 74a と同様の手順で、1-(2-クロロ-3-シアノフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート (中間体 33) と (R)-N-[(1S)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (Pharmablock) から。
109	白色固体; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄): 7.51-7.47 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 4.00 (s, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.16 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.60 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 14.4 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 487.1	化合物 74a と同様の手順で、1-(2,3-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート (中間体 29) と (R)-N-[(1S)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (Pharmablock) から。
110	白色固体; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄): 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H), 4.00 (s, 1H), 3.93 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 3.16 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.60 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 13.6 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 467.1	化合物 74a と同様の手順で、1-(2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート (中間体 31) と (R)-N-[(1S)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (Pharmablock) から。

10

20

30

40

50

【表 3 - 10】

111a	白色固体; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 2H), 3.53 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 2.90 (m, 2H), 2.79 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.20 - 2.02 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.30 - 1.13 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.91 - 0.81 (m, 1H); LC/MS (M+1): 435.2	化合物 77 と同様の手順で、(1M)-1-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体 36)と(1R,3S)-3-メチル-8-アザスピロ[4.5]デカン-1-アミン二塩酸塩 (Hong Kong Chemhere Co., Ltd.) から。
111b	白色固体, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.11 - 2.93 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.33 - 1.16 (m, 3H), 1.09 - 0.91 (m, 4H); LC/MS (M+1): 435.2	化合物 77 と同様の手順で、(1M)-1-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体 36)と(1R,3R)-3-メチル-8-アザスピロ[4.5]デカン-1-アミン二塩酸塩 (WUXI) から。
112	白色固体; ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄): 7.71-7.53 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.34-7.13 (m, 4H), 4.00-3.93 (m, 3H), 3.17 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 13.6 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 453.0	化合物 74a と同様の手順で、1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 26)と(3S,4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン二塩酸塩 (Pharmablock) から。
113	白色固体; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.69 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.25 - 2.88 (m, 5H), 2.65 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.74 (s, 2H), 1.52 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 27.7 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 471.2; mp: 88-90 °C	化合物 74a と同様の手順で、1-(2-クロロ-3,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 34)と(S)-N-[(1S)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (Pharmablock) から。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

114	白色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.24 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 200.0$ Hz, 2H), 3.01 (d, $J = 75.2$ Hz, 4H), 2.41 (s, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.47 (s, 2H), 1.29 (s, 2H), 0.91 (s, 3H); LC/MS ($M+1$): 396.0; mp: 150-152 °C.	化合物 21 と同様の手順で、2-アミノ-1-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 35)と N-[(4-メチルピペリジン-4-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチルから。
115	白色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.87 - 7.72 (m, 1H), 7.64 - 7.42 (m, 2H), 4.02 - 3.82 (m, 1H), 3.76 - 3.37 (m, 4H), 2.04 - 1.87 (m, 6H), 1.87 - 1.35 (m, 6H), 1.37 - 1.18 (m, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 3H). LC/MS ($M+1$): 439.2	化合物 74a と同様の手順で、(1M)-1-(2,3-ジクロロフェニル)-2,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(中間体 36)と 1-(4-アミノアゼパン-4-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩 (Enamine) から。
116	白色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.72 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 17.8, 10.9$ Hz, 3H), 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.79 (s, 4H), 1.65 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 15.5$ Hz, 2H), 1.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); LC/MS ($M+1$): 438.1; mp: 125-127 °C.	化合物 21 と同様の手順で、2-アミノ-1-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 35)と (3S, 4S)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン (Pharmablock) から。
117	白色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.73 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 16.4, 7.2$ Hz, 2H), 7.17 (q, $J = 7.3, 6.2$ Hz, 3H), 6.39 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.66 (t, $J = 14.8$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 13.8$ Hz, 3H), 2.60 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.82 (s, 4H), 1.70 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H); LC/MS ($M+1$): 470.1; mp: 130-132 °C.	化合物 21 と同様の手順で、2-アミノ-1-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート(中間体 35)と (1S)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン (Pharmablock) から。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

118	白色固体; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 12.8, 7.3 Hz, 2H), 7.16 (q, J = 7.1, 5.9 Hz, 3H), 6.47 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.03 (t, J = 13.9 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 77.5 Hz, 1H), 1.71 (dt, J = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 13.2 Hz, 1H); LC/MS (M+1): 456.2; mp: 117-119 °C.	化合物 21 と同様の手順で、2-アミノ-1-(2,3-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート (中間体 4) と (1S)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-アミン (Pharmablock) から。
-----	--	---

10

【0577】

実施例 3 : S H P 2 及び E R K 1 2 に対する阻害活性について本発明の化合物を試験

【0578】

S H P 2 生化学的アッセイ :

本発明の化合物による S H P 2 の阻害を、適切に間隔を置いた 2 つのホスホチロシンを有するペプチドによりタンパク質を活性化後、代理基質 D i F M U P を使用して追跡した。完全長 S H P 2 タンパク質 (R&D systems の組換え H u m a n S H P - 2、大腸菌由来の S e r 2 A r g 5 9 3、N 末端 6 H i s タグ ; 0 . 0 . 2 4 n M) を、活性化ペプチド I R S I _ _ 2 p Y (New England Peptide、1 4 0 n M) 及び D i F M U P (分子プローブ、8 0 u M) とともに、緩衝液 (ヘベス、p H 7 . 2、6 0 m M、D D T 5 m M、K C l 7 5 m M、N a C l 7 5 m M、E D T A 1 m M、ツイーン 2 0 0 . 0 5 %) 中、化合物 (1 0 濃度範囲、最高濃度 5 0 μ M) の存在下で、室温で 6 0 分間インキュベートした。活性化された S H P 2 による D i F M U 生成物の生成を、PerkinElmer Env ision リーダーを用いる蛍光測定により追跡した。阻害剤の用量応答曲線を、Genedata S creener を用いて分析した。本発明の化合物の I C ₅₀ 範囲を以下の表 3 に示す。

20

【0579】

K Y S E 5 2 0 における p - E r k 細胞アッセイ :

p E R K レベルに対する S H P 2 阻害剤の効果を、リン酸化特異的抗体を使用してメソスケール定量化プラットフォームを使用して評価した。メソスケールを使用して p E R K レベルの変化を測定するために、3 0 , 0 0 0 個の K Y S E 5 2 0 細胞を、9 6 ウェル組織培養処理プレートに 1 7 5 μ l 容量の培地中で播種した。3 7 °C で一晩インキュベートした後、種々の S H P 2 阻害剤を異なる濃度で、プレート全体の二重測定のウェルを維持する各ウェルに添加し、化合物とともに 3 7 °C で 2 時間インキュベートした後、氷冷 P B S 緩衝液で洗浄した。次に、細胞を溶解緩衝液で溶解し、製造業者の説明書に従って処理し、p - E R K / E R K について分析した (MesoScale Discovery、カタログ番号 K 1 5 1 0 7 D - 3)。本発明の化合物の I C ₅₀ 範囲を以下の表 3 に示す。

30

40

【表 4 - 1】

表 3

化合物	SHP-2 生化学的アッセイ IC ₅₀ (μM)	KYSE520 細胞中の pER K1/2 IC ₅₀ (μM)
1	8.600	NT
2	0.250	5.572
2a	> 10	NT
2b	0.180	4.250
3	0.200	5.586
3a	> 10	NT
3b	0.037	1.525
4	0.260	NT
5	0.760	14.491
6a	19	NT
6b	> 10	NT
7	4.80	NT
8	1.10	NT
9	16	NT
10	1.10	NT
11	3.80	NT
12	1.00	NT
13	4.30	NT
14	6.60	NT
15	2.10	NT
16	4.30	NT
17	3.00	NT
18	0.370	1.320
19	4.00	NT
20a	ND	NT
20b	1.10	NT
21	1.60	NT
22	2.10	NT
23a	3.40	NT
23b	0.009	0.094
24	0.710	NT
25	14	NT
26	0.380	2.290
27	0.051	0.239
28	3.500	NT
29	0.510	2.782
30	13	NT
31	0.560	NT
32a	> 10	NT
32b	1.90	NT
33a	> 10	NT

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

33b	5.70	NT
34	1.70	NT
35	0.560	0.600
36	5.00	NT
37a	1.100	11.287
37b	>10	NT
38	1.5	NT
39	> 10	NT
41	2.50	NT
42	4.30	NT
43	> 10	NT
44	18	NT
45	1.20	NT
46	> 10	NT
47	> 10	NT
48	18	NT
49a	> 10	NT
49b	> 10	NT
50	0.560	NT
51	> 10	NT
52	0.590	NT
53	6.10	NT
54	5.60	NT
55	> 10	NT
56	5.20	NT
57a	> 10	NT
57b	3.00	NT
58a	> 10	NT
58b	1.30	NT
59	2.60	NT
60	10	NT
61	> 10	NT
62a	> 10	NT
62b	.081	0.526
63a	6.00	NT
63b	.015	0.177
63	0.039	0.467
66a	0.073	NT
66b	0.001	0.005
67a	19	NT
67b	0.041	0.198
70	> 10	NT
71a	> 50	NT
71b	20	NT
72a	> 10	NT
72b	6.40	NT
73a	> 10	NT

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

73b	0.910	NT
74a	0.001	0.002
74b	0.026	0.624
74c	0.250	NT
74d	> 10	NT
75	0.120	0.824
76	7.00	NT
77	0.006	0.074
78a	> 50	NT
78b	> 10	NT
78c	2.10	NT
78d	0.190	1.327
79a	0.300	NT
79b	0.006	0.102
80a	1.4	> 10
80b	> 10	16
80c	0.005	0.420
80d	1.400	NT
81a	0.470	NT
81b	0.0014	0.0066
82	0.560	6.633
83	> 10	NT
84	> 10	NT
85	> 10	NT
86	4.60	NT
87	7.90	NT
88	0.590	NT
89	1.30	NT
90	3.90	NT
91	2.00	NT
92	16	NT
93	12	NT
94	1.40	NT
95	0.027	0.604
96	0.150	1.998
97	0.078	1.300
98	0.500	NT
99	0.028	0.955
100	5.80	NT
101	0.230	NT
102	7.300	NT
103	0.067	2.739
104	0.005	0.026
105	0.006	0.010
106	0.006	0.010
107	1.200	NT
108	0.007	0.032

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

109	0.002	0.004
110	0.002	0.007
111a	0.093	0.720
112	0.004	0.014
113	0.006	0.015
114	1.400	NT
115	3.800	NT
116	0.200	2.191
117	0.015	0.006
118	0.016	0.051
119a	0.27	NT
119b	0.0008	0.005

10

【0580】

実施例4：インビトロ安全性プロフィール - hERG に対する選択性の試験

イオンチャネル hERG（又は Kv11.1）電流の抑制は、QT 間隔の延長を引き起こし、トルサード・ド・ポアント（Torsade de Pointes）と呼ばれる致命的な心室性頻脈性不整脈を引き起こす。これは心毒性の主要な原因の1つであり、hERG チャネル活性は通常、心毒性のリスクを軽減するための医薬品開発プロセスの早期に評価される。

20

【0581】

hERG イオンチャネル活性は、パッチクランプ法を使用して、安定した Kv11.1（hERG）をトランスフェクトしたヒト胎児腎臓細胞株（HEK293）で評価した。全細胞の記録は、Nanion Technologies, Munichの自動パッチクランプ装置 Patchliner TMを使用して、製造業者の推奨に従って行なった。異なる濃度の試験化合物又は参照物質キニジンを全細胞懸濁液に添加し、固定振幅のパルスパターンを使用して電流を測定した。Kv11.1（hERG）イオンチャネル活性への影響は、テール電流振幅と、対照（100%として定義）と試験化合物の間の Kv11.1（hERG）イオンチャネル活性の変化から判断し、C O I の対照値のパーセント変化として報告した。

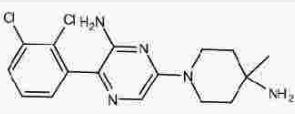
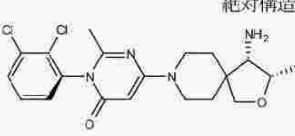
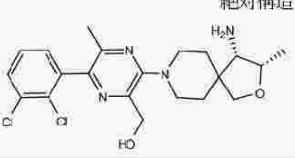
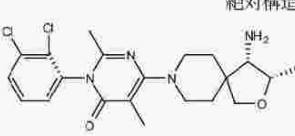
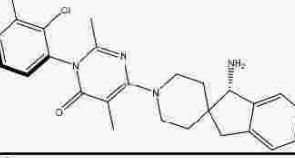
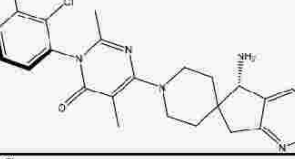
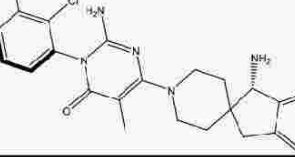
30

40

50

【表 5】

表 4 - インビトロ安全性プロフィール

構造	化合物番号	hErg (パッチクラ ンプ) Ki (μM)	h E r g と細胞 活性 Ki の差 (パッチクラ ンプ))/ IC ₅₀ (KYSE)
	SHP-099 (W015/107493 の実施例 7)	0.3	2.5
絶対構造 	3b	> 10	> 10
絶対構造 	RMC-4550 (W018/13597 の 実施例 228)	0.6	26
絶対構造 	23b	> 10	136
	74a	1.2	704
	66b	7.5	580
	117	2.5	417

【 0 5 8 2 】

結果

本発明の化合物は、h E r g 活性 (パッチクランプアッセイにおける K i) と細胞活性 (K Y S E における I C ₅₀) との差が、既知の S H P 2 阻害剤 S H P - 0 9 9 及び R M C - 4 5 5 0 と比較してはるかに大きい。これは、被験者に投与した場合に心毒性の可能性が低くなることを意味する。

【 0 5 8 3 】

実施例 5 : マウスにおける本発明の化合物の薬物動態特性の試験

雌の C D 1 マウス (N = 3) に、化合物の単回経口投与 (強制経口投与) 又は単回静脈内 (ボーラス) 注射を行なった。投薬ビヒクルは、通常、クエン酸ナトリウム緩衝液 (0 . 1 M、p H 3 . 0) 中の 0 . 5 % Methocel K4M / 0 . 2 5 % ツイーン 2 0 とし

10

20

30

40

50

経口投与、又は酢酸ナトリウム緩衝液（0.01 M、pH 4.5）中の10% Kolliphor HS15中の溶液としてIV投与した。0.083（IV）、0.25、0.5、1、2、4、6、及び24時間後に、動物からイソフルラン吸入下で連続血液試料を舌下から採取し、さらに処理して血漿を得た。試料のタンパク質を沈殿させ、LC/MS/MSにより分析した。

【表6】

表5 マウスのPKデータ

名前、番号	Fz	クリアランス L/h/kg	AUC ng/ml*h (1mg/k に標準化)	Vdss (L/kg)	Cmax ng/mL (1mg/k に標準化)
SHP-099	74%	5.7	129	5	48
RMC-4550	86%	1.2	735	6.1	85
3b	85%	0.48	1765	2.77	223
23b	100%	0.93	1222	4.64	177
66b	100%	0.5	2387	1.96	367
74a	100%	0.5	2108	5.1	129
81b	48%	0.15	3270	0.68	450

【0584】

結果

マウスPKにおいて、本発明の化合物は、参照化合物SHP-099及びRMC-4550と比較して、より低いクリアランス及びより高い曝露を示す。

【0585】

実施例6：活性化ペプチドがある場合とない場合のSHP2活性変異体E76Kに対する阻害活性について本発明の化合物を試験

選択した化合物を、実施例3に記載したのと同じ条件を使用する生化学的アッセイで試験したが、活性化ペプチドIRSI_2pY（New England Peptide、140nM）を添加した場合と添加しない場合の自動活性化変異タンパク質SHP2 E76Kを用いた。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 6

化合物	SHP-2 IC ₅₀ (nM) ペプチドあり	SHP-2 E76Z IC ₅₀ (nM) ペプチドなし	SHP-2 E76Z IC ₅₀ (nM) ペプチドあり
SHP-099 (W02015/107493 の 実施例 7)	47	34000 *	250000 * (+ 10 uM ppIR S-1)
3b	38	93	40 000
23b	12	21	12 000
106	1.7	3.5	6.4
81b	0.3	0.5	1.1
66a	48	97	200
66b	0.7	1.9	1.9

* LaRoche J.R. et al., Nature comm., 2018, 9:4508, 1-10 から

【 0 5 8 6 】

強力な S H P 2 活性化条件において、本発明の化合物は、n M 範囲の効力を保持するが、同様の条件において、既知の阻害剤 S H P 0 9 9 は効力を失う。これは、活性化 S H P 2 変異を有する癌を治療するための利点となり得る。

【 0 5 8 7 】

実施例 7 : S P R 結合アッセイ

1 つの参照スポットを有する異なるタンパク質密度の 4 つの S H P 2 (R & D Systems) 表面が使用されている。大腸菌から発現された組換えヒト S H P 2 タンパク質 (2 - 5 9 3) は、N T A チップ上に 2 5 でアミンカップリングを介して共有結合により、固定化レベルは 2 , 5 0 0 ~ 5 , 0 0 0 R U で固定化された。固定化緩衝液は、2 0 m M ヘス / N a O H (p H 7 . 4)、1 5 0 m M N a C l、0 . 0 5 % ツイーン 2 0 を含有した。阻害剤 (1 0 0 % D M S O 中に 1 0 m M ストック溶液として保存) をランニング緩衝液 (2 0 m M ヘス / N a O H、p H 7 . 4、1 5 0 m M N a C l、1 m M D T T、5 m M M g C l 2、0 . 1 m M E G T A、0 . 0 5 % ツイーン 2 0、2 % D M S O、2 5 で) を、Biacore 4000 (Biacore AB, GE Healthcare Life Sciences, Uppsala, Sweden) を用いて、2 倍希釈シリーズを使用して分析した。最高の化合物濃度は、予想される解離定数に応じて変化した。すべての化合物を 1 0 種類の濃度で試験した。

【 0 5 8 8 】

相互作用分析サイクルを 3 0 μ L / 分で実行し、1 4 0 秒の試料注入とそれに続く 6 0 0 秒の緩衝液フロー (解離段階) で構成された。すべてのセンサーグラムは、最初に対照表面 (参照スポット) から記録された結合応答を差し引き、次に緩衝液ブランク注入を差し引くことにより評価した。速度定数を決定するために、データセットを、数値積分と非線形カーブフィッティングを使用して、物質移動の項を含む単純な 1 : 1 相互作用モデルにフィッティングさせた。会合段階の終わりの応答を単一部位結合等温線に適合させることにより、平衡分析を行なった。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 7 : S H P 2 S P R 表面での K D、速度プロフィール、及び滞留時間

番号	KD [M]	kon [1/MS]	koff [1/s]	滞留時間 [分]
23b	7.14E-09	249000	0.0018	9.3
74a	ND	ND	< 0.0001	>160

10

【 0 5 8 9 】

実施例 8 : U 9 3 7 細胞における活性

選択された化合物を、単球細胞 (U 9 3 7) におけるサイトカイン放出アッセイで、それらの抗炎症特性について試験した。無血清培地を使用して、細胞を 9 6 ウェル細胞培養プレートに播種した。細胞を指示された濃度の S H P - 2 阻害剤で 3 0 分間処理した後、組換え I L - 6 (5 0 n g / m L) で一晩刺激した。MCP-1 AlphaLISAキット (Perkin Elmer) を使用して、培養上清中の M C P - 1 産生を測定した。

20

【 0 5 9 0 】

化合物 7 7 は、I L - 6 で刺激された U 9 3 7 細胞における M C P - 1 産生を、 $IC_{50} = 731 \text{ nM}$ で抑制した (図 1)。これらの結果は、本発明の化合物が、癌を超えて、免疫系にも関連する疾患及び障害も含む増殖性障害を治療するのに有用であり得ることを示す。

【 0 5 9 1 】

実施例 9 : 注射バイアル

3 L の 2 回蒸留水中の本発明の化合物 1 0 0 g とリン酸水素二ナトリウム 5 g の溶液を、2 N 塩酸を使用して p H 6 . 5 に調整し、滅菌条件下で濾過し、注射バイアルに移し、滅菌条件下で凍結乾燥して、滅菌条件下で密封する。各注射バイアルは、本発明の化合物 5 m g を含む。

30

【 0 5 9 2 】

実施例 1 0 : 溶液

9 4 0 m l の 2 回蒸留水中の、1 g の本発明の化合物、9 . 3 8 g の $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 、2 8 . 4 8 g の $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ 、及び 0 . 1 g の塩化ベンザルコニウムから、溶液を調製する。p H を 6 . 8 に調整し、溶液を 1 リットルに調整して、放射線照射により滅菌する。

40

【 0 5 9 3 】

実施例 1 1 : アンブル

6 0 L の 2 回蒸留水中の本発明の化合物 1 k g の溶液を、滅菌条件下で濾過し、アンブルに移し、滅菌条件下で凍結乾燥して、滅菌条件下で密封する。各アンブルは、本発明の化合物 1 0 m g を含む。

【 0 5 9 4 】

実施例 1 2 : インビボ試験 - 単剤治療

本発明の選択された化合物を、異なるインビボモデルで評価した。

【 0 5 9 5 】

50

K y s e - 5 2 0 (食道癌)

E G F R 増幅設定における化合物 2 3 b のインビボ効力を、K y s e - 5 2 0 異種移植片で調べた。H 2 D R a g 2 マウスに、マトリゲルと混合した 5 0 0 万個の K Y S E - 5 2 0 細胞を接種した。腫瘍生着後、マウスを、ビヒクル対照又は化合物 2 3 B を 1 0 m g / k g 、 3 0 m g / k g 、又は 1 0 0 m g / k g の用量レベルで、強制経口投与して毎日処置した。すべての用量は十分に許容された。用量依存的な有意な腫瘍増殖阻害が観察された (図 2) 。

【 0 5 9 6 】

E G F R 増幅設定における化合物 7 4 a のインビボ効力を、K y s e - 5 2 0 異種移植片で調べた。H 2 D R a g 2 マウスに、マトリゲルと混合した 5 0 0 万個の K Y S E - 5 2 0 細胞を接種した。腫瘍生着後、マウスを、ビヒクル対照又は化合物 7 4 a を 0 . 8 m g / k g 、 2 . 5 m g / k g 、又は 8 m g / k g の用量レベルで、強制経口投与して毎日処置した。すべての用量は十分に許容された。用量依存的な有意な腫瘍増殖阻害が観察された (図 3) 。本発明の他の化合物は、この方法論を使用し、それぞれの I C ₅₀ に応じて投与量を調整して、試験することができるであろう。

【 0 5 9 7 】**M i a P a C a - 2 (膵臓癌)**

K R A S G 1 2 C 変異体設定における化合物 2 3 b のインビボ効力を、M i a P a C a - 2 異種移植片で調べた。H 2 D R a g 2 マウスに、3 0 0 万個の M i a P a C a - 2 細胞を接種した。腫瘍生着後、マウスを、ビヒクル対照又は 5 0 m g / k g もしくは 1 0 0 m g / k g の化合物 2 3 B のいずれかを強制経口投与して毎日処置した。すべての用量は十分に許容された。有意な腫瘍増殖阻害が観察された (図 4) 。本発明の他の化合物は、この方法論を使用し、それぞれの I C ₅₀ に応じて投与量を調整して試験することができるであろう。

【 0 5 9 8 】**H P A F - 2 (膵臓腺癌)**

K R A S G 1 2 D 変異体設定における化合物 2 3 b のインビボ効力を、H P A F - 2 異種移植片で調べた。C B 1 7 . S C I D マウスに、5 0 0 万個の H P A F - 2 細胞を接種した。腫瘍生着後、マウスを、ビヒクル対照又は 5 0 m g / k g の化合物 2 3 B 又は 6 0 m g / k g の参照化合物 R M C - 4 5 5 0 を強制経口投与して毎日処置した。すべての用量は十分に許容された。有意な腫瘍抑制が観察された (図 5) 。本発明の他の化合物は、この方法論を使用し、それぞれの I C ₅₀ に応じて投与量を調整して試験することができるであろう。

【 0 5 9 9 】**U 8 7 - M G (神経膠芽腫)**

P T E N L O F 設定における化合物 2 3 b のインビボ効力を、U 8 7 - M G 異種移植片で調べた。C D - 1 ノードマウスに、1 , 0 0 0 万個の U 8 7 - M G 細胞を接種した。腫瘍生着後、マウスを、ビヒクル対照又は 5 0 m g / k g の化合物 2 3 B を強制経口投与して毎日処置した。腫瘍の退縮が観察された (図 6) 。本発明の他の化合物は、この方法論を使用し、それぞれの I C ₅₀ に応じて投与量を調整して試験することができるであろう。

【 0 6 0 0 】**E B C - 1 (非小細胞肺癌)**

c M E T 増幅設定における化合物 2 3 b のインビボ効力を、E B C - 1 異種移植片で調べた。C D - 1 ノードマウスに、5 0 0 万個の E B C - 1 細胞を接種した。腫瘍生着後、マウスを、ビヒクル対照又は 1 0 0 m g / k g の化合物 2 3 b を強制経口投与して毎日処置した。すべての用量は十分に許容された。有意な腫瘍増殖抑制が観察された (図 7) 。本発明の他の化合物は、この方法論を使用し、それぞれの I C ₅₀ に応じて投与量を調整して試験することができるであろう。

【 図面の簡単な説明 】

10

20

30

40

50

【 0 6 0 1 】

【図 1】化合物 7 7 は、I L - 6 で刺激された U 9 3 7 細胞における M C P - 1 産生を、 $I C_{50} = 731 \text{ nM}$ で抑制した（図 1）。

【図 2】E G F R 増幅設定における化合物 2 3 b のインビボ効力を、K y s e - 5 2 0 異種移植片で調べた。H 2 D R a g 2 マウスに、マトリゲルと混合した 5 0 0 万個の K Y S E - 5 2 0 細胞を接種した。腫瘍生着後、マウスを、ビヒクル対照又は化合物 2 3 B を 10 mg / kg 、 30 mg / kg 、又は 100 mg / kg の用量レベルで、強制経口投与して毎日処置した。すべての用量は十分に許容された。用量依存的な有意な腫瘍増殖阻害が観察された（図 2）。

【図 3】E G F R 増幅設定における化合物 7 4 a のインビボ効力を、K y s e - 5 2 0 異種移植片で調べた。H 2 D R a g 2 マウスに、マトリゲルと混合した 5 0 0 万個の K Y S E - 5 2 0 細胞を接種した。腫瘍生着後、マウスを、ビヒクル対照又は化合物 7 4 a を 0.8 mg / kg 、 2.5 mg / kg 、又は 8 mg / kg の用量レベルで、強制経口投与して毎日処置した。すべての用量は十分に許容された。用量依存的な有意な腫瘍増殖阻害が観察された（図 3）。

10

【図 4】K R A S G 1 2 C 変異体設定における化合物 2 3 b のインビボ効力を、M i a P a C a - 2 異種移植片で調べた。H 2 D R a g 2 マウスに、3 0 0 万個の M i a P a C a - 2 細胞を接種した。腫瘍生着後、マウスを、ビヒクル対照又は 50 mg / kg もしくは 100 mg / kg の化合物 2 3 B のいずれかを強制経口投与して毎日処置した。すべての用量は十分に許容された。有意な腫瘍増殖阻害が観察された（図 4）。

20

【図 5】K R A S G 1 2 D 変異体設定における化合物 2 3 b のインビボ効力を、H P A F - 2 異種移植片で調べた。C B 1 7 . S C I D マウスに、5 0 0 万個の H P A F - 2 細胞を接種した。腫瘍生着後、マウスを、ビヒクル対照又は 50 mg / kg の化合物 2 3 B 又は 60 mg / kg の参照化合物 R M C - 4 5 5 0 を強制経口投与して毎日処置した。すべての用量は十分に許容された。有意な腫瘍抑制が観察された（図 5）。

【図 6】P T E N L O F 設定における化合物 2 3 b のインビボ効力を、U 8 7 - M G 異種移植片で調べた。C D - 1 ノードマウスに、1, 0 0 0 万個の U 8 7 - M G 細胞を接種した。腫瘍生着後、マウスを、ビヒクル対照又は 50 mg / kg の化合物 2 3 B を強制経口投与して毎日処置した。腫瘍の退縮が観察された（図 6）。

【図 7】c M E T 増幅設定における化合物 2 3 b のインビボ効力を、E B C - 1 異種移植片で調べた。C D - 1 ノードマウスに、5 0 0 万個の E B C - 1 細胞を接種した。腫瘍生着後、マウスを、ビヒクル対照又は 100 mg / kg の化合物 2 3 b を強制経口投与して毎日処置した。すべての用量は十分に許容された。有意な腫瘍増殖抑制が観察された（図 7）。

30

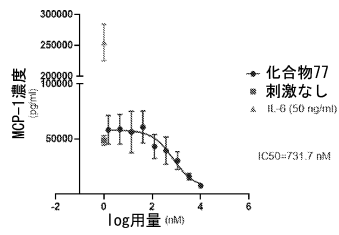
40

50

【図面】

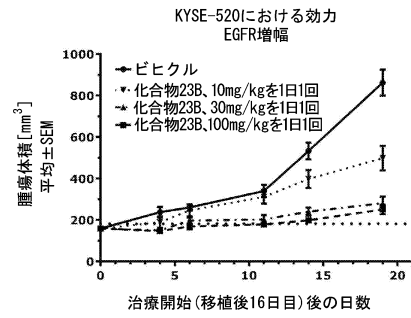
【図 1】

FIG 1



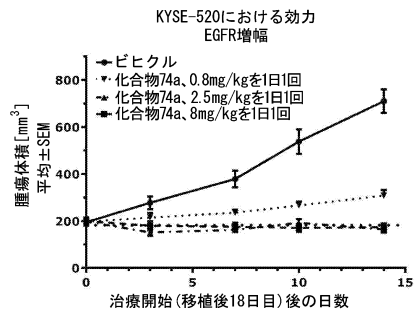
【図 2】

FIG 2



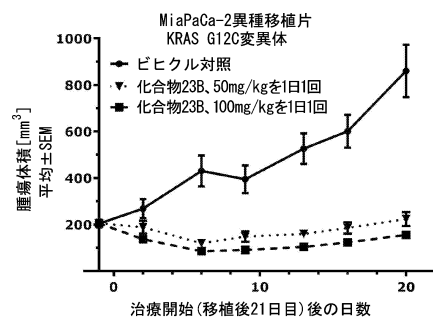
【図 3】

FIG 3



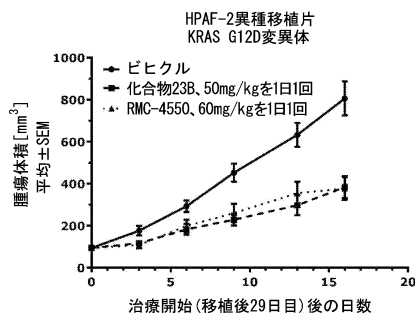
【図 4】

FIG 4



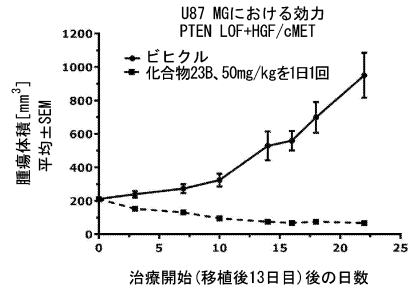
【図 5】

FIG 5



【図 6】

FIG 6



10

20

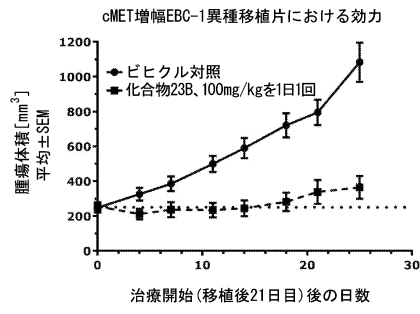
30

40

50

【 図 7 】

FIG 7



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/505 (2006.01)	C 0 7 D	491/107
C 0 7 D	497/20 (2006.01)	A 6 1 K	31/505
C 0 7 D	471/10 (2006.01)	C 0 7 D	497/20
		C 0 7 D	471/10 1 0 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/000,257

(32)優先日 令和2年3月26日(2020.3.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100196977

弁理士 上原 路子

(72)発明者 カトリーヌ ジョラン - ルブラン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, ブルックス アベニュー 1 7 5 -
アパートメント 1

(72)発明者 ロック ボワバン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 1 8 6 3, ノース チェルムズフォード, ストロベリー ヒ
ル ロード 1 8

(72)発明者 テリーサ ジョンソン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 1 9 7 0, セーレム, オーシャン アベニュー 6 3

(72)発明者 ワン イェンピン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 1 8 2 1, ビレリカ, ケンマー ドライブ 1 8 - # 1 6 6

(72)発明者 ユイファン シアオ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 2 1, レキシントン, エイムズ アベニュー 1 1

(72)発明者 シアオリン チェン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 6 7, チェスナット ヒル, ハーモンド ポンド パー
クウェイ 2 5 0, ユー 9 0 6 エス

(72)発明者 ニーナ リンデ

ドイツ連邦共和国, 6 0 3 2 5 フランクフルト アム マイン, フォイエルバッハシュトラッセ 2 1

(72)発明者 ドレーン ムッシュ

ドイツ連邦共和国, 6 4 3 5 4 ラインハイム, シュリバシュトラッセ 1 6

(72)発明者 ディーバック クマール

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 0 2 1, カントン, ジャニス ロード 5

審査官 奥谷 暢子

-
- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 1 5 9 2 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 7 - 5 0 5 1 2 1 (J P , A)
 国際公開第 2 0 2 0 / 0 3 3 8 2 8 (W O , A 1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
- C 0 7 D
 A 6 1 P
 A 6 1 K
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)