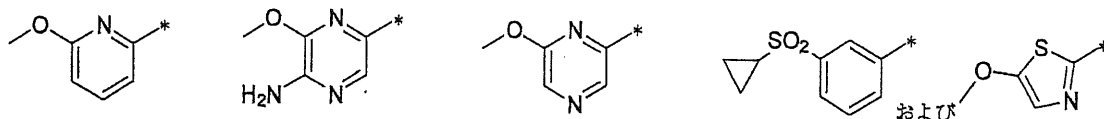


からなる群から選択され、

R_{12} は、



10

からなる群から選択され、

R_4 は、水素であり、

R_6 および R_6 は、ともに水素であり、

R_{45} は、水素、ヒドロキシ、およびアミノからなる群から選択され、

L は $(-\text{C}R_{46}R_{47}-)_n$ であり、

式中、

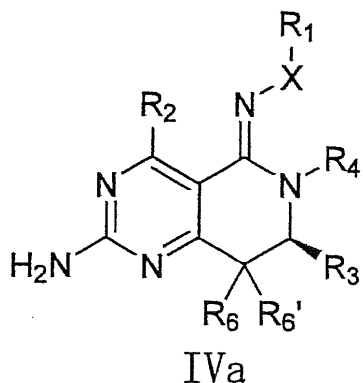
n は、1、2、3、4、または5であり、

R_{46} および R_{47} は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、 (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、およびアミノからなる群から選択される、化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、もしくは医薬的に許容可能な塩。

20

【請求項2】

式：



30

からなる、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

L は $(-\text{C}R_{46}R_{47}-)_5$ である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

L は $(-\text{C}R_{46}R_{47}-)_4$ である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

L は $(-\text{C}R_{46}R_{47}-)_3$ である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項6】

L は $(-\text{C}R_{46}R_{47}-)_2$ である、請求項1または2に記載の化合物。

40

【請求項7】

L は $-\text{C}R_{46}R_{47}-$ である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項8】

R_2 は水素である、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R_2 はメチルである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

以下からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル

50

)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - (R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル
)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - (S) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル
)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル
)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - (R) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、
 (7 R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イ
 ル)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルペンチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) - 5 - フルオロピ
 フェニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン
 - 5 (6 H) - オン O - (S) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル
)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - (R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロピルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル)
 - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミ
 ジン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピラジン - 2 - イル
)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - (S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、
(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル
)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - (S) - 4 , 5 - ジヒドロキシペンチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル
)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - (S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル
)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - 3 - ヒドロキシプロピルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル
)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - 4 - ヒドロキシブチルオキシム、および
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル
)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - (R) - 4 , 5 - ジヒドロキシペンチルオキシム。

【請求項 1 1】

前記化合物が、(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピ
 リジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピ
 リミジン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、である
 、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記化合物が、(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピ
 リジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピ
 リミジン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、であ

10

20

30

40

50

る、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記化合物が、医薬的に許容可能な塩の形態である、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を活性成分として含み、および薬学上の賦形剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、熱ショックタンパク質 90 (HSP90) を阻害するために使用され得る化合物、ならびに、これらの化合物を含む物質の組成物、キットおよび製品に関する。本発明はまた、HSP90 を阻害するための方法、および本発明に記載の化合物を用いた治療方法に関する。加えて、本発明は、本発明の化合物を作製する方法、ならびにかかる方法に有用な中間体に関する。特に、本発明は、HSP90 阻害剤、これらの化合物を含む物質の組成物、キットおよび製品、HSP90 を阻害するための方法、ならびに阻害剤を作製するのに有用な方法および中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

分子シャペロンは、新生ポリペプチドの適切な折り畳みおよび立体配座を維持する。本活性は、タンパク質合成と分解の間の平衡を調整するのに重要である。タンパク質が損傷すると、分子シャペロンはまた、それらの再折り畳みを、または、修復不可能なまでにタンパク質が損なわれた場合は、細胞のタンパク質分解機構によってそれらの除去を容易にし得る¹。

【0003】

熱ショックタンパク質 (HSP) は、元来、高温、ならびに重金属および酸化的ストレスへの曝露等の様々な細胞傷害に応答したそれらの発現の増加に従い定義された¹。全てではないが、ほとんどの HSP は、それらの分子の大きさまたは機能に従って HSP100、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40 および低分子量 HSP を含むファミリーに系統化される分子シャペロンである。HSP 遺伝子発現の急速な誘導は、熱ショック応答 (HSR) と称され、本来なら致命的な分子損傷をもたらすであろう初期の傷害の反復曝露に対する細胞保護作用を与える²。細胞保護作用は、生物内の正常細胞の機能と関連する分子シャペロンの発現の増加の一例である。しかしながら、このファミリーのタンパク質の異常な発現はまた、いくつかの疾患状態と関連し得る。

【0004】

癌表現型を維持する際の分子シャペロンの役割を裏付ける、多くの証拠が存在する。加えて、分子シャペロンの発現を、以下の疾患が挙げられるが、これらに限定されない、他の疾患に関連付ける証拠がさらに存在する。パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病およびプリオン関連疾患を含む神経変性障害、疼痛、頭痛、発熱、関節炎、ぜんそく、気管支炎、腱炎、湿疹、炎症性腸疾患等の炎症および炎症関連障害、癌、関節炎、糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性症 (AMD) 等の血管形成に依存する疾患、ならびに感染病疾患、特に真菌感染症、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) および単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) によって引き起こされる疾患が含まれるがこれらに限定されないウイルス性疾患、心臓血管および中枢神経系疾患^{3, 4, 5, 6, 7}。

【0005】

HSP90 は、全細胞タンパク質のうちの 1 ～ 2 % を占める、大量に存在する分子シャペロンである。これは、細胞増殖、分化および生存に関与する様々なタンパク質の正しい配座、活性、細胞内局在、ならびにタンパク質分解の代謝回転を確実にするためにそのシャペロン機能を発揮する^{3, 5, 8}。HSP90 が関連し、安定化に役立つことが示されて

10

20

30

40

50

いる多数の重要なシグナル伝達タンパク質（これらは、概して、HSP90クライアントタンパク質と称される）が存在するため、広範囲のヒト疾患の治療のために、HSP90阻害剤を治療のために使用する論拠が存在する（上述のとおり）⁹。

【0006】

HSP90活性は、悪性腫瘍の顕著な特性の全てに寄与する、多くの発癌のクライアントタンパク質の安定性および機能に必要とされ、したがって、HSP90は、癌の治療に対する魅力的な治療標的として、広く認識されている^{3, 4, 5, 8}。これらのクライアントタンパク質には、とりわけ、BCR-ABL、AKT/PKB、C-Raf、CDK4、ステロイドホルモン受容体（エストロゲンおよびアンドロゲン）、生存、c-Met、HER-2、およびテロメラーゼが含まれる。HSP90機能の阻害は、ユビキチン-プロテアソーム経路を介して不安定化および分解をもたらし、発癌シグナル経路を介して伝導されるいくつかのシグナルの下方制御、およびその悪性の表現型の全ての側面の調節を引き起こす^{3, 5, 8}。したがって、HSP90阻害剤は、多数の種々の分子異常によって促進される癌を治療する可能性を有し、それらの組み合わせ効果はまた、耐性発現の可能性を低減し得る。

【0007】

HSP90は、内因性および本質的N末端アデノシン三リン酸加水分解酵素ドメインによってATP/ADP交換およびATP加水分解との組織化した、相互に調整する相互作用に全体として関与するいくつかの共シャペロンタンパク質の協調した同時相互作用を利用するサイクルを介してそのシャペロン機能を発揮すると考えられる。結晶学的研究では、いくつかのHSP90阻害剤は、N末端ATP結合部位を占有することが明らかであり¹⁰、それによって、HSP90アデノシン三リン酸加水分解酵素活性および機能を阻害する。

【0008】

14員の大環状抗生物質であるラディシコール（radicicol）は、最初、体外で抗腫瘍活性を有することが実証され、v-SRC形質転換細胞の悪性表現型を逆行させることが示された¹¹。次いで、X線結晶学を用いて、ラディシコールが、HSP90のN末端ATP結合ポケットに高親和性をもって結合し¹⁰、HSP90アデノシン三リン酸加水分解酵素活性を阻害して、多数のシグナル伝達タンパク質の分解をもたらす¹²ことが示された。ラディシコールは、体外で腫瘍細胞増殖を阻害するが、それは、その潜在的な反応性エポキシ部分および他の有害な化学的特性が不安定かつ起こり得る毒性を生じる可能性が高いため、生体内で活性を欠く^{8, 13}。

【0009】

ベンゾキノンアンサマイシンは、HSP90の活性を阻害することが実証されている天然に存在する第2の種類の抗生物質である。第1の例は、HSP90のN末端ヌクレオチド結合部位への結合に対してATPとも競合するゲルダナマイシンである¹⁴。ラディシコールの場合と同様に、体外で（および生体内で）抗腫瘍活性の見込みがあるにもかかわらず、ヒト治療へのゲルダナマイシンの開発は、化合物が不安定であり、治療用量で容認できない肝毒性であるため、中止された¹⁵。

【0010】

ゲルダナマイシンの類似体は、誘導体である17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン（17-AGまたはタネスピマイシン）を含む、臨床用途の向上した安全域の薬剤を見出す目的で模索されている¹⁶。17-AGは、クライアントタンパク質分解、および細胞周期停止を含む、ゲルダナマイシンと同様の細胞効果を有するが、向上した代謝的安定性および低い毒性を有する^{5, 8}。17-AGを用いた前臨床試験は、この誘導体が、体外で極めて強力であり、様々なヒト腫瘍異種移植モデルにおいて、非毒性用量で、抗腫瘍活性を示している^{17, 18}。その生物活性に基づいて、17-AGは、最近、いくつかの有望な結果でもって、いくつかの第I相臨床試験を完了している^{9, 19}。その結果、17-AGは、現在、黒色腫および乳癌を含む、様々な腫瘍の種類における第II相の単剤療法臨床試験に入っている。

【0011】

17-AAGの臨床効果を低減し得るいくつかの可能な要因がある。前臨床試験は、シトクロムP450による17-AAGの肝代謝が、17-アミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17-AG)の形成をもたらすことを示している¹⁷。17-AGは、阻害活性を保持するが、CYP3A4による代謝は、可変的な薬物動態の原因である可能性がある。加えて、17-AAGの活性は、還元酵素NQO1またはDT-ジアフォラーゼによる、ハイドロキノン形態である、17-AAGH₂への変換によって強化される^{17, 20}。これらの代謝酵素の両方の多型発現は、集団にわたる17-AAGの臨床用途に対する限界をもたらし得る^{5, 8, 17}。17-AAGの有効性は、多剤耐性タンパク質MDR1またはP-糖タンパク質との会合によって、さらに低減され得る¹⁷。最後に、17-AAGは、その難溶性、扱いにくく、複雑な製剤であること、ならびに経口バイオアベイラビリティの欠如によって制限される。17-AAGを再製剤化する試みにより、CNF1010およびクレマフォア系製剤(KOS-953)を用いる臨床試験を開始することとなり、後者は、再発および難治性骨髄腫に罹患する患者において、第I相試験中、有望な結果を示している。米国国立癌研究所およびKosan Biosciencesも、さらに水溶性で、潜在的に経口投与可能な17-AAGの類似体である、17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17-DMAGまたはアルベスピマイシン)を開発しており、これは、前臨床および臨床試験において評価された⁹。17-AAGH₂(IPI-504としても知られる)はまた、17-AAGの水溶性誘導体として、臨床試験に入っている²¹。

10

20

【0012】

非天然産物であるHSP90阻害剤が、最近、説明されている。これらのうちの1つは、3,4-ジアリールピラゾールレゾルシノール足場を含有する。これらの分子は、化合物CCT018159、および類似体CCT0129397/VER-49009およびVER-50589によって例示された。これらのHSP90阻害剤による癌細胞の処置は、HSP70誘発、クライアントタンパク質の枯渇、細胞分裂停止およびアポトーシスをもちた^{22, 23, 24, 25}。

【0013】

合理的薬物設計が、プリン足場を有する新規クラスのHSP90阻害剤を開発するために、Chiosisらによって使用された²⁶。このシリーズから同定された第1の化合物であるPU3は、HSP90に中程度の親和性をもって結合し、HSP90阻害剤の特徴を示す細胞効果をもたらした²⁶。PU3の重要な特長は、17-AAGよりもさらに水溶性であるが、また、アンサマイシンよりも細胞に対して著しく効能が低いことである²⁶。その後の試みは、PU3の効能を向上させることに焦点を絞り、PU24FC1の同定に至った²⁷。本化合物は、2~6 μMの濃度範囲内で細胞において生物学的作用を示し²⁷、また、正常な組織からの細胞と比較して形質転換細胞からのHSP90に対する親和性が10~50倍高いことも実証した²⁷。ヒト乳房の腫瘍異種移植片モデルにおけるPU24FC1の投与は、著しい毒性を示すことなく抗腫瘍活性をもたらした²⁷。さらに最近の研究では、PUクラスの8-アリールスルファニル、8-アリールスルホニルおよび8-アリールスルホニルアデニン誘導体を同定し、それらは、ヒト乳房の腫瘍異種移植片モデルにおける治療活性と共に、細胞モデルにおける向上した水溶性およびおよそ50 nMの力価を示す²⁸。

30

40

【0014】

2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物(国際公開第WO2006113498A2号)、2-アミノ-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-オン化合物(国際公開第WO2007041362A1号)およびキナゾリン-オキシム誘導体(国際公開第WO2008142720A2号)を含む、細胞増殖性疾患の予防または治療のためにHSP90を標的とするさらなる非天然産物である、HSP90の小分子阻害剤が、同定されている。これらの分子は、十分な効能および薬らしさを有する。

【0015】

50

17 - AAGを用いて達成されたHSP90活性の阻害のアプローチに対する臨床概念実証と相まって、妥当な薬らしい特性を有する小分子によって提供される前臨床概念実証は、異常なタンパク質折り畳みと関連した疾患状態に罹患する患者に、治療的有効性を提供することができる向上した薬らしい特性を有するさらなるHSP90阻害剤を開発するための、産業分野における高レベルの関心を生み出している。

【0016】

以下の刊行物が、背景技術の項において参照される。

1. J. C. Young, V. R. Agashe, K. Siegers and F. U. Hartl, Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5 (2004), pp. 781 - 791. 10
2. S. D. Westerheide and R. I. Morimoto, Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation, *J. Biol. Chem.* 280 (2005), pp. 33097 - 33100.
3. L. Whitesell and S. L. Lindquist, HSP90 and the chaperoning of cancer, *Nat. Rev. Cancer* 5 (2005), pp. 761 - 772.
4. S. K. Calderwood, M. A. Khaleque, D. B. Sawyer and D. R. Ciocca, Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis, *Trends Biochem. Sci.* 31 (2006), pp. 164 - 172. 20
5. M. V. Powers and P. Workman, Targeting of multiple signaling pathways by heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitors, *Endocr. Relat. Cancer* 13 (Suppl. 1) (2006), pp. S125 - S135.
6. A. J. Macario and Conway de Macario, Sick chaperones, cellular stress, and disease, *N. Engl. J. Med.* 353 (2005), pp. 1489 - 1501. 30
7. J. M. Barral, S. A. Broadley, G. Schaffar and F. U. Hartl, Roles of molecular chaperones in protein misfolding diseases, *Semin. Cell Dev. Biol.* 15 (2004), pp. 17 - 29.
8. S. Sharp and P. Workman, Inhibitors of the HSP90 molecular chaperone: current status, *Adv. Cancer Res.* 95 (2006), pp. 323 - 348.
9. S. Pacey, U. Banerji, I. Judson and P. Workman, Hsp90 inhibitors in the clinic, *Handbook Exp. Pharmacol.* 172 (2006), pp. 331 - 358. 40
10. S. M. Roe, C. Prodromou, R. O' Brien, J. E. Ladbury, P. W. Piper and L. H. Pearl, Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and geldanamycin, *J. Med. Chem.* 42 (1999), pp. 260 - 266.
11. H. J. Kwon, M. Yoshida, K. Abe, S. Horinouchi and T. Beppu, Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotypes 50

of src-transformed fibroblasts, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 56 (1992), pp. 538 - 539.

12. T. W. Schulte, S. Akinaga, T. Murakata, T. Agatsuma, S. Sugimoto, H. Nakano, Y. S. Lee, B. B. Simen, Y. Argon, S. Felts, D. O. Toft, L. M. Neckers and S. V. Sharma, Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones, *Mol. Endocrinol.* 13 (1999), pp. 1435 - 1448.

13. Clarke, P. A., Powers, M., and Workman, P. (2006) Inhibition of the molecular chaperone heat shock protein 90 in cancer: consequences for the regulation of survival signaling and induction of cell death. In: *Apoptosis and Cancer Therapy* (Debatin, K. - M. and Fulda, S., Eds), pp. 933 - 959. Wiley - VCH, Weinheim, Germany.

14. C. Prodromou, S. M. Roe, R. O'Brien, J. E. Ladbury, P. W. Piper and L. H. Pearl, Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the Hsp90 molecular chaperone, *Cell* 90 (1997), pp. 65 - 75.

15. J. G. Supko, R. L. Hickman, M. R. Grever and L. Malspeis, Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 36 (1995), pp. 305 - 315.

16. R. C. Schnur, M. L. Corman, R. J. Gallaschun, B. A. Cooper, M. F. Dee, J. L. Doty, M. L. Muzzi, J. D. Moyer, C. I. DiOrio and E. G. Barbacci, Inhibition of the oncogene product p185erbB-2 in vitro and in vivo by geldanamycin and dihydrogeldanamycin derivatives, *J. Med. Chem.* 38 (1995), pp. 3806 - 3812.

17. L. R. Kelland, S. Y. Sharp, P. M. Rogers, T. G. Myers and P. Workman, DT-Diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90, *J. Natl. Cancer Inst.* 91 (1999), pp. 1940 - 1949.

18. U. Banerji, M. Walton, F. Raynaud, R. Grimshaw, L. Kelland, M. Valenti, I. Judson and P. Workman, Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for the heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitor 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin in human ovarian cancer xenograft models, *Clin. Cancer Res.* 11 (2005), pp. 7023 - 7032.

19. U. Banerji, A. O'Donnell, M. Scurr, S. Pacey, S. Stapleton, Y. Asad, L. Simmons, A. Maloney,

10

20

30

40

50

- F. Raynaud, M. Campbell, M. Walton, S. Lakhani, S. Kaye, P. Workman and I. Judson, Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin in patients with advanced malignancies, *J. Clin. Oncol.* 23 (2005), pp. 4152 - 4161.
20. W. Guo, P. Reigan, D. Siegel, J. Zirrolli, D. Gustafson and D. Ross, Formation of 17-allylamino-demethoxygeldanamycin (17-AAG) hydroquinone by NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1: role of 17-AAG hydroquinone in heat shock protein 90 inhibition, *Cancer Res.* 65 (2005), pp. 10006 - 10015. 10
21. J. R. Sydor, E. Normant, C. S. Pien, J. R. Porter, J. Ge, L. Grenier, R. H. Pak, J. A. Ali, M. S. Dembski, J. Hudak, J. Patterson, C. Penders, M. Pink, M. A. Read, J. Sang, C. Woodward, Y. Zhang, D. S. Grayzel, J. Wright, J. A. Barrett, V. J. Palombella, J. Adams and J. K. Tong, Development of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin hydroquinone hydrochloride (IPI-504), an anti-cancer agent directed against Hsp90, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103 (2006), pp. 17408 - 17413. 20
22. K. M. Cheung, T. P. Matthews, K. James, M. G. Rowlands, K. J. Boxall, S. Y. Sharp, A. Maloney, S. M. Roe, C. Prodromou, L. H. Pearl, G. W. Aherne, E. McDonald and P. Workman, The identification, synthesis, protein crystal structure and in vitro biochemical evaluation of a new 3,4-diarylpyrazole class of Hsp90 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005), pp. 3338 - 3343. 30
23. S. Y. Sharp, K. Boxall, M. Rowlands, C. Prodromou, S. M. Roe, A. Maloney, M. Powers, P. A. Clarke, G. Box, S. Sanderson, L. Patterson, T. P. Matthews, K. M. Cheung, K. Ball, A. Hayes, F. Raynaud, R. Marais, L. Pearl, S. Eccles, W. Aherne, E. McDonald and P. Workman, In vitro biological characterization of a novel, synthetic diaryl pyrazole resorcinol class of heat shock Protein 90 inhibitors, *Cancer Res.* 67 (2007), pp. 2206 - 2216. 40
24. B. W. Dymock, X. Barril, P. A. Brough, J. E. Cansfield, A. Massey, E. McDonald, R. E. Hubbard, A. Surgenor, S. D. Roughley, P. Webb, P. Workman, L. Wright and M. J. Drysdale, Novel, potent small-molecule inhibitors of the molecular chaperone Hsp90 discovered through structure-based design, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 50

, pp. 4212 - 4215.

25. S. Y. Sharp, C. Prodromou, K. Boxall, M. V. Powers, J. L. Holmes, G. Box, T. P. Matthews, K. M. Cheung, A. Kalusa, K. James, A. Hayes, A. Hardcastle, B. Dymock, P. A. Brough, X. Barril, J. E. Canfield, L. Wright, A. Surgenor, N. Foloppe, R. E. Hubbard, W. Aherne, L. Pearl, K. Jones, E. McDonald, F. Raynaud, S. Eccles, M. Drysdale and P. Workman, Inhibition of the heat shock protein 90 molecular chaperone in vitro and in vivo by novel, synthetic, potent resorcinolic pyrazole/イソキソゾールamide analogues, Mol. Cancer Ther. 6 (2007), pp. 1198 - 1211.

10

26. G. Chiosis, M. N. Timaul, B. Lucas, P. N. Munster, F. F. Zheng, L. Sepp-Lorenzino and N. Rosen, A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of Hsp90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells, Chem. Biol. 8 (2001), pp. 289 - 299.

20

27. M. Vilenchik, D. Solit, A. Basso, H. Huezio, B. Lucas, H. He, N. Rosen, C. Spampinato, P. Modrich and G. Chiosis, Targeting wide-range oncogenic transformation via PU24FCl, a specific inhibitor of tumor Hsp90, Chem. Biol. 11 (2004), pp. 787 - 797.

28. H. He, D. Zatorska, J. Kim, J. Aguirre, L. Llauger, Y. She, N. Wu, R. M. Immormino, D. T. Gewirtz and G. Chiosis, Identification of potent water soluble purine-scaffold inhibitors of the heat shock protein 90, J. Med. Chem. 49 (2006), pp. 381 - 390.

30

【発明の概要】

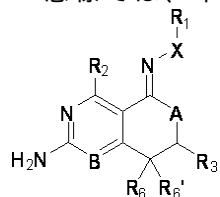
【0017】

本発明は、HSP90を阻害する活性を有する化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物を含む組成物、製品およびキットも提供する。加えて、本発明は、本発明の化合物を作製する方法、ならびにかかる方法に有用な中間体に関する。

【0018】

一態様では、本発明は、式

40



を有する化合物、

またはそれらの互変異性体、立体異性体、もしくは医薬的に許容可能な塩を対象にし、式中、

Aは、NR₄またはCR₅R₅であり、

Bは、CR₇またはNであり、

50

Xは、O、NR₈またはCR₉R₉・であり、

R₁は、水素、カルボニル、ヒドロキシカルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アルキル、(C₁-10)アルキル、ヒドロキシ(C₁-10)アルキル、アルコキシ(C₁-10)アルキル、アミノ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-10)アルキル、スルホニル(C₁-10)アルキル、スルフィニル(C₁-10)アルキル、カルボニルアミノ(C₁-10)アルキル、チオカルボニル(C₁-10)アルキル、ヒドロキシカルボニル(C₁-10)アルキル、アミノカルボニル(C₁-10)アルキル、アミノスルホニル(C₁-10)アルキル、スルホニルアミノ(C₁-10)アルキル、(C₁-6)アルキルスルホニルアミノ(C₁-10)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-10)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₁-10)アリール、(C₉-12)ビスシクロアリール、およびヘテロ(C₄-12)ビスシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

R₂は、水素、ハロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-10)アルコキシ、(C₄-12)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-10)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、ヒドロキシ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-10)アルキル、チオカルボニル(C₁-10)アルキル、スルホニル(C₁-10)アルキル、スルフィニル(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-10)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-10)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₁-10)アリール、(C₉-12)ビスシクロアリール、およびヘテロ(C₄-12)ビスシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であり、

R₃は、水素、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-10)アルコキシ、(C₄-12)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-10)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、(C₁-10)アルケニル、ハロ(C₁-10)アルキル、ヒドロキシ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-10)アルキル、チオカルボニル(C₁-10)アルキル、スルホニル(C₁-10)アルキル、スルフィニル(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-10)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-10)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₁-10)アリール、(C₉-12)ビスシクロアリール、およびヘテロ(C₄-12)ビスシクロアリールからなる群から選択され、各々は

10

20

30

40

50

、非置換であるか、もしくは1～3個の置換基で置換され、隣接原子上の置換基は共に、置換または非置換環を形成し得、

R₄ は、水素、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁-1₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C₁-1₀) アルキル、ハロ(C₁-1₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁-1₀) アルキル、カルボニル(C₁-1₀) アルキル、チオカルボニル(C₁-1₀) アルキル、スルホニル(C₁-1₀) アルキル、スルフィニル(C₁-1₀) アルキル、イミノ(C₁-1₀) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-1₀) アルキル、アリール(C₁-1₀) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アリール(C₁-5) アルキル、(C₉-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₈-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル、(C₉-1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) ビシクロアルキル、(C₄-1₂) アリール、ヘテロ(C₁-1₀) アリール、(C₉-1₂) ビシクロアリール、およびヘテロ(C₄-1₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であり、

R₅ および R₅ は、各々独立して、水素、シアノ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C₁-1₀) アルキル、ハロ(C₁-1₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁-1₀) アルキル、カルボニル(C₁-1₀) アルキル、チオカルボニル(C₁-1₀) アルキル、スルホニル(C₁-1₀) アルキル、スルフィニル(C₁-1₀) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アルキル、イミノ(C₁-1₀) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-1₀) アルキル、アリール(C₁-1₀) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アリール(C₁-5) アルキル、(C₉-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₈-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル、(C₉-1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) ビシクロアルキル、(C₄-1₂) アリール、ヘテロ(C₁-1₀) アリール、(C₉-1₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄-1₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であり、

R₆ および R₆ は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、(C₁-1₀) アルキル、スルホニル(C₁-1₀) アルキル、スルフィニル(C₁-1₀) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-1₀) アルキル、アリール(C₁-1₀) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アリール(C₁-5) アルキル、(C₉-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₈-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル、(C₉-1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) ビシクロアルキル、(C₄-1₂) アリール、ヘテロ(C₁-1₀) アリール、(C₉-1₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄-1₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であり、但し、AがC R₅ R₅ である場合、R₆ は、不在であり、

R₇ は、水素、シアノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-1₀) アルキル、スルホニル(C₁-1₀) アルキル、スルフィニル(C₁-1₀) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-1₀) アルキル、アリール(C₁-1₀) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アリール(C₁-5) アルキル、(C₉-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₈-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル、(C₉-1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) ビシクロアルキル、(C₄-1₂) アリール、ヘテロ(C₁-1₀) アリール、(C₉-1₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄-1₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であり

10

20

30

40

50

、
 R_8 は、水素、 (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換であるか、もしくは非置換であり

10

、
 R_9 および R_9 は、各々独立して、水素、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であり、
 但し、 A が $C R_5 R_5$ である場合、 B は N であり、 X は O であり、 R_1 は、少なくとも 2 つのヒドロキシル基で置換される (C_{1-6}) アルキルである。

20

【0019】

別の態様では、本発明は、化合物の塩および多形体を対象にする。特に、 $(R, Z) - 2 -$ アミノ - 7 - $(4 -$ フルオロ - 2 - $(6 -$ メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オン O - $(S) - 3, 4 -$ ジヒドロキシブチルオキシム安息香酸エステル結晶形 A。

30

【0020】

別の態様では、本発明は、活性成分として、本発明に記載の H S P 9 0 阻害剤を含む医薬組成物を対象にする。本発明に記載の医薬組成物は、任意に、0.001% ~ 100% の本発明の 1 つ以上の阻害剤を含み得る。これらの医薬組成物は、例えば、経口的に、非経口的に、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的、舌下に、筋肉内、直腸に、経類的に、鼻腔内に、吸入経路、腔内に、眼内に、局所送達経路 (例えば、カテーテルまたはステントによる)、皮下に、脂肪内に (intradiposally)、関節内に、または膜下腔内を含む、多種多様な経路によって投与または同時投与され得る。組成物はまた、遅延放出性の投与形態で投与または同時投与され得る。

40

【0021】

別の態様では、本発明は、H S P 9 0 に関連する疾患状態を治療するためのキットおよび他の製品を対象にする。一実施形態では、キットは、使用説明書と共に、少なくとも 1 つの本発明の H S P 9 0 阻害剤を含む組成物を含む。使用説明書は、組成物が投与されるべき疾患状態、保管情報、用量情報および / または組成物の投与方法に関する説明を示し得る。本キットはまた、包装材料も含み得る。包装材料は、組成物を収納するための容器を含み得る。本キットはまた、任意に、組成物投与用の注射器等の追加要素を含み得る。本キットは、単回または複数回用量形態での組成物を含み得る。

【0022】

別の態様では、本発明は、包装材料と共に、少なくとも 1 つの本発明の H S P 9 0 阻害剤を含む組成物を含む製品を対象にする。包装材料は、組成物を収納するための容器を含み

50

得る。容器は、任意に、組成物が投与されるべき疾患状態、保管情報、用量情報を示すラベルおよび／または組成物の投与方法に関する使用説明書を含み得る。製品はまた、任意に、組成物投与用の注射器等の追加要素も含み得る。製品は、単回または複数回用量形態での組成物を含み得る。

【 0 0 2 3 】

本発明のさらに別の態様では、本発明に記載の化合物、組成物、キット、および製品を調製するための方法を対象にする。例えば、本発明に記載の化合物を合成するための、いくつかの合成スキームを本明細書に提供する。

【 0 0 2 4 】

さらに他の態様では、本発明は、本発明に記載の化合物、組成物、キットおよび製品を使用する方法を対象にする。

10

【 0 0 2 5 】

一実施形態では、化合物、組成物、キットおよび製品を使用して、H S P 9 0 を阻害する。

【 0 0 2 6 】

別の実施形態では、化合物、組成物、キットおよび製品を使用して、H S P 9 0 が疾患状態の病理および／または症候に寄与する活性を有する疾患状態を治療する。

【 0 0 2 7 】

別の実施形態では、H S P 9 0 活性が対象内で変化する、好ましくは減少する、化合物が対象に投与される。

20

【 0 0 2 8 】

別の実施形態では、生体内で化合物へと変換される、化合物のプロドラッグが対象に投与され、H S P 9 0 を阻害する。

【 0 0 2 9 】

別の実施形態では、H S P 9 0 を本発明に記載の化合物と接触させるステップを含む、H S P 9 0 を阻害する方法が提供される。

【 0 0 3 0 】

別の実施形態では、H S P 9 0 を生体内で阻害するために本発明に記載の化合物を対象内に存在させるステップを含む、H S P 9 0 を阻害する方法が提供される。

【 0 0 3 1 】

30

別の実施形態では、生体内で第2の化合物に変換される第1の化合物を対象に投与するステップを含むH S P 9 0 を阻害する方法が提供され、ここで、第2の化合物が、生体内でH S P 9 0 を阻害する。本発明の化合物は、第1の化合物であっても、または第2の化合物であってもよいことを留意されたい。

【 0 0 3 2 】

別の実施形態では、本発明に記載の化合物を投与するステップを含む、治療方法が提供される。

【 0 0 3 3 】

別の実施形態では、H S P 9 0 によって介在されることが既知であるか、またはH S P 9 0 阻害剤によって治療されることが既知である、患者における状態を治療する方法は、治療有効量の本発明に記載の化合物を患者に投与するステップを含む。

40

【 0 0 3 4 】

別の実施形態では、H S P 9 0 が該疾患状態の病理および／または症候に寄与する活性を有する疾患状態を治療するための方法が提供され、該方法は、疾患状態に対し治療有効量で、本発明に記載の化合物を対象内に存在させるステップを含む。

【 0 0 3 5 】

別の実施形態では、H S P 9 0 が該疾患状態の病理および／または症候に寄与する活性を有する疾患状態を治療するための方法が提供され、該方法には、第2の化合物が、疾患状態に対し治療有効量で対象内に存在するように、生体内で第2の化合物に変換される第1の化合物を対象に投与するステップが含まれる。本発明の化合物は、第1の化合物であっ

50

ても、または第2の化合物であってもよいことを留意されたい。

【0036】

別の実施形態では、HSP90が該疾患状態の病理および/または症候に寄与する活性を有する疾患状態を治療するための方法が提供され、該方法には、化合物が、疾患状態に対し治療有効量で対象内に存在するように、本発明に記載の化合物を対象に投与するステップが含まれる。

【0037】

別の実施形態では、HSP90によって介在されることが既知であるか、またはHSP90阻害剤によって治療されることが既知である、疾患状態の治療で用いる薬剤を製造するために、本発明に記載の化合物を使用するための方法が提供される。

10

【0038】

上述の実施態様の全てに関して、イオン化されたか、または溶媒和された形態の医薬品を投与することは当技術分野において既知であるので、化合物の全ての医薬的に許容可能なイオン化形態（例えば、塩）および溶媒和物（例えば、水和物）を、このようなイオン化形態および溶媒和物が明記されていようといまいと、本発明が包含することを意図することに留意されたい。特定の立体化学が明記されていない限り、化合物の列挙は、その化合物が個々の異性体または異性体の混合物として存在しているかどうかに関係なく、全ての起こり得る立体異性体（例えば、キラル中心の数に依存してエナンチオマーまたはジアステレオマー）を包含することを意図していることも留意されたい。さらに、別途明記されない限り、化合物の列挙は、全ての起こり得る共鳴構造および互変異性体を包含することを意図している。特許請求の範囲に関しては、「式を含む化合物」、「式を有する化合物」、および「式の化合物」という言い回しは、特定の請求項で特に別の旨が明記されていない限り、その化合物、ならびに、全ての医薬的に許容可能なイオン化形態および溶媒和物、全ての起こり得る立体異性体、ならびに、全ての起こり得る共鳴構造および互変異性体を包含することを意図している。

20

【0039】

生体内で改変され、本発明に記載の化合物になるプロドラッグもまた、投与され得ることをさらに留意されたい。本発明の化合物を使用する様々な方法には、プロドラッグ送達が開明記されているかどうかにかかわらず、生体内で本発明に記載の化合物に変換されるプロドラッグの投与を包含することを意図している。本発明のある化合物が、HSP90を阻害する前に生体内で改変され得、それゆえ、それ自体が別の化合物のプロドラッグであり得ることも留意されたい。別の化合物のこのようなプロドラッグは、それ自体が独立して、HSP90活性を有していてもよいし、有していなくてもよい。

30

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】本願において参照される配列番号1および配列番号2を説明する図。

【0041】

【図2】(R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-(S)-3,4-ジヒドロキシブチルオキシム安息香酸エステル結晶形Aの粉末X線回折図形を説明する図。

40

【0042】

【図3】(R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-(S)-3,4-ジヒドロキシブチルオキシム安息香酸エステル結晶形Aの示差走査熱量測定トレースおよび熱重量トレースを示す図。

定義

【0043】

別途明示されない限り、本明細書および特許請求に用いられる以下の用語は、本願の目的上、以下の意味を有する。

50

【0044】

本明細書および添付の特許請求の範囲に使用される、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈にて明らかにそうではないと示さない限りは、複数形への言及も含むことに留意されたい。さらに、標準的な化学用語の定義は、Carey and Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 5TH ED.” Vols. A (2007) and B (2007), Springer Science+Business Media, New Yorkを含む、参照文献にて見出され得る。また、別途示されない限り、当技術分野の技術内の、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術および薬理学の従来の方法が、採用される。

10

【0045】

化学構造において、特に、ラジカルにおいて、見られる際、「*」は、基の付着点を示す。

【0046】

「脂環式」とは、非芳香環構造を含む部分を意味する。脂環式部分は、飽和であってもよいし、または1つ、2つまたはそれ以上の二重もしくは三重結合を有して部分的に不飽和であってもよい。脂環式部分はまた、窒素、酸素および硫黄等のヘテロ原子を任意に含んでもよい。窒素原子は、任意に、四級化(quarterized)または酸化され得、硫黄原子は、任意に、酸化され得る。脂環式部分の例としては、(C₃₋₈)環を有する部分、例えば、シクロプロピル、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクタン、シクロオクテン、およびシクロオクタジエンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0047】

「脂肪族」とは、構成炭素原子の直鎖または分岐鎖の配列によって特徴付けられる部分を意味し、飽和であってもよいし、または1つ、2つまたはそれ以上の二重または三重結合を有して部分的に不飽和であってもよい。

【0048】

「アルケニル」とは、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合(-CR=CR-または-CR=CR-R)であり、式中、R、R およびR は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である)を含む直鎖または分岐の炭素原子鎖を意味する。アルケニルの例には、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル等が含まれる。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アルケニル」は、(C₂₋₂₀)アルケニル、(C₂₋₁₅)アルケニル、(C₂₋₁₀)アルケニル、(C₂₋₅)アルケニルまたは(C₂₋₃)アルケニルであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アルケニル」は、(C₂)アルケニル、(C₃)アルケニルまたは(C₄)アルケニルであり得る。

30

【0049】

「アルケニレン」とは、1つまたはそれ以上の炭素-炭素二重結合(-CR=CR-であり、式中、RおよびR は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である)を有する、直鎖または分岐の二価の炭素鎖を意味する。アルケニレンの例には、エタン-1,2-ジイル、プロペン-1,3-ジイル、メチレン-1,1-ジイル等が含まれる。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アルケニレン」は、(C₂₋₂₀)アルケニレン、(C₂₋₁₅)アルケニレン、(C₂₋₁₀)アルケニレン、(C₂₋₅)アルケニレンまたは(C₂₋₃)アルケニレンであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アルケニレン」は、(C₂)アルケニレン、(C₃)アルケニレンまたは(C₄)アルケニレンであり得る。

40

【0050】

「アルコキシ」とは、さらなるアルキル置換基を有する酸素部分を意味する。本発明のア

50

ルコキシ基は、任意に、置換され得る。

【0051】

単独で表される「アルキル」とは、炭素原子鎖を有する直鎖または分岐の飽和の脂肪族ラジカルを意味する。一般的に、 (C_x) アルキルおよび (C_{x-y}) アルキルを使用し、式中、 x および y は、鎖中の炭素原子数を示す。例えば、 (C_{1-6}) アルキルは、1～6個の炭素の鎖を有するアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル等）を含む。別のラジカルと共に表されるアルキル（例えば、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル等におけるような）は、示された原子数を有する直鎖または分岐の飽和の脂肪族の二価のラジカルを意味するか、またはまったく原子が示されていない場合、結合を意味する（例えば、 (C_{6-10}) アリール (C_{1-3}) アルキルには、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-チエニルメチル、2-ピリジニルメチル等が含まれる）。特定の実施形態では、単独で、あるいは別の基と共に表される、「アルキル」は、 (C_{1-20}) アルキル、 (C_{1-15}) アルキル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-5}) アルキルまたは (C_{1-3}) アルキルであり得る。代替として、単独で、あるいは別の基と共に表される、「アルキル」は、 (C_1) アルキル、 (C_2) アルキルまたは (C_3) アルキルであり得る。

10

【0052】

別途示されない限り「アルキレン」とは、直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪族の二価のラジカルを意味する。一般的に、 (C_x) アルキレンおよび (C_{x-y}) アルキレンを使用し、式中、 x および y は、鎖中の炭素原子数を示す。例えば、 (C_{1-6}) アルキレンには、メチレン $(-CH_2-)$ 、エチレン $(-CH_2CH_2-)$ 、トリメチレン $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 、テトラメチレン $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ 、2-ブテニレン $(-CH_2CH=CHCH_2-)$ 、2-メチルテトラメチレン $(-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-)$ 、ペンタメチレン $(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ 等が含まれる。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アルキレン」は、 (C_{1-20}) アルキレン、 (C_{1-15}) アルキレン、 (C_{1-10}) アルキレン、 (C_{1-5}) アルキレンまたは (C_{1-3}) アルキレンであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アルキレン」は、 (C_1) アルキレン、 (C_2) アルキレンまたは (C_3) アルキレンであり得る。

20

30

【0053】

「アルキリデン」は、二重結合によって親分子に結合した直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪族ラジカルを意味する。一般的に、 (C_x) アルキリデンおよび (C_{x-y}) アルキリデンを使用し、式中、 x および y は、鎖中の炭素原子数を示す。例えば、 (C_{1-6}) アルキリデンには、メチレン $(=CH_2)$ 、エチリデン $(=CHCH_3)$ 、イソプロピリデン $(=C(CH_3)_2)$ 、プロピリデン $(=CHCH_2CH_3)$ 、アリリデン $(=CH-CH=CH_2)$ 等が含まれる。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アルキリデン」は、 (C_{1-20}) アルキリデン、 (C_{1-15}) アルキリデン、 (C_{1-10}) アルキリデン、 (C_{1-5}) アルキリデンまたは (C_{1-3}) アルキリデンであり得る。代替として、「アルキリデン」は、 (C_1) アルキリデン、 (C_2) アルキリデンまたは (C_3) アルキリデンであり得る。

40

【0054】

「アルキニル」とは、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合 $(-C \equiv C-)$ または $(-C \equiv CR)$ であり、式中、 R は水素またはさらなる置換基である）を含む直鎖または分岐の炭素鎖を意味する。アルキニルの例には、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニル等が含まれる。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アルキニル」は、 (C_{2-20}) アルキニル、 (C_{2-15}) アルキニル、 (C_{2-10}) アルキニル、 (C_{2-5}) アルキニルまたは (C_{2-3}) アルキニルであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アルキニル」は、 (C_2) アルキニル、 (C_3) アルキニルまたは (C_4) アルキニルであり得る

50

。

【 0 0 5 5 】

「アルキニレン」とは、1つ以上の炭素 - 炭素三重結合 ($-C\equiv C-$) であり、式中、R および R は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である) を有する直鎖または分岐の二価の炭素鎖を意味する。アルキニレンの例には、エチン - 1, 2 - ジイル、プロペン - 1, 3 - ジイル等が含まれる。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アルキニレン」は、(C_{2-20}) アルキニレン、(C_{2-15}) アルキニレン、(C_{2-10}) アルキニレン、(C_{2-5}) アルキニレンまたは(C_{2-3}) アルキニレンであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アルキニレン」は、(C_2) アルキニレン、(C_3) アルキニレンまたは(C_4) アルキニレンであり得る。

10

【 0 0 5 6 】

「アミド」とは、ラジカル - $C(=O)-NR-$ 、 $-C(=O)-NRR$ 、 $-NR-C(=O)-$ および/または $-NR-C(=O)R$ (式中、R および R は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である) を意味する。

【 0 0 5 7 】

「アミノ」とは、2つのさらなる置換基を有する窒素部分を意味し、式中、例えば、水素または炭素原子が当該窒素に付着している。例えば、代表的なアミノ基には、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(C_{1-10})$ アルキル)、 $-N(C_{1-10})$ アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (アリール)、 $-NH$ (ヘテロアリール)、 $-N$ (アリール) $_2$ 、 $-N$ (ヘテロアリール) $_2$ 等が含まれる。

20

【 0 0 5 8 】

「動物」には、ヒト、非ヒト哺乳類 (例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ等) および非哺乳類 (例えば、鳥類等) が含まれる。

【 0 0 5 9 】

「芳香族」とは、構成原子が不飽和の環系を形成し、環系中の全ての原子が sp^2 混成であり、パイ電子の総数が $4n+2$ に等しい部分を意味する。芳香環は、環原子が炭素原子のみのものであってもよいし、炭素原子と非炭素原子とを含むものであってもよい (「ヘテロアリール」を参照されたい)。

30

【 0 0 6 0 】

「アリール」とは、各環が、芳香族であるか、または、1つ以上の環と縮合する際に、芳香環集合を形成している、単環式または多環式の環集合を意味する。1つ以上の環原子が炭素ではない場合 (例えば、N、S)、アリールはヘテロアリールである。一般的に、(C_x) アリールおよび(C_{x-y}) アリールを使用し、式中、X および Y は、鎖中の炭素原子数を示す。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アリール」は、(C_{3-14}) アリール、(C_{3-10}) アリール、(C_{3-7}) アリール、(C_{8-10}) アリールまたは(C_{5-7}) アリールであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「アリール」は、(C_5) アリール、(C_6) アリール、(C_7) アリール、(C_8) アリール、(C_9) アリールまたは(C_{10}) アリールであり得る。

40

【 0 0 6 1 】

「アザアルキル」とは、アルキル鎖を形成する1個以上の炭素原子を、窒素原子で置換する ($-NR-$ または $-NRR$ 、式中、R および R は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である) ことを除いては、上記で定義されるアルキルを意味する。例えば、(C_{1-10}) アザアルキルとは、1 ~ 10 個の炭素、および1個以上の窒素原子を含む鎖を指す。

【 0 0 6 2 】

「ビスクロアルキル」とは、飽和または部分的に不飽和の縮合、スピロまたは架橋の二環式環集合を意味する。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表され

50

【 0 0 6 3 】

10

20

【 0 0 6 6 】

【 0 0 6 7 】

30

【 0 0 6 8 】

【 0 0 6 9 】

40

【 0 0 7 0 】

50

0) シクロアルキル、(C₃₋₇) シクロアルキル、(C₈₋₁₀) シクロアルキルまたは(C₅₋₇) シクロアルキルであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「シクロアルキル」は、(C₅) シクロアルキル、(C₆) シクロアルキル、(C₇) シクロアルキル、(C₈) シクロアルキル、(C₉) シクロアルキルまたは(C₁₀) シクロアルキルであり得る。

【0071】

「シクロアルキレン」とは、二価の飽和または部分的に不飽和の単環式、二環式または多環式環集合を意味する。一般的に、(C_x) シクロアルキレンおよび(C_{x-y}) シクロアルキレンを使用し、式中、XおよびYは、環集合中の炭素原子数を示す。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「シクロアルキレン」は、(C₃₋₁₄) シクロアルキレン、(C₃₋₁₀) シクロアルキレン、(C₃₋₇) シクロアルキレン、(C₈₋₁₀) シクロアルキレンまたは(C₅₋₇) シクロアルキレンであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「シクロアルキレン」は、(C₅) シクロアルキレン、(C₆) シクロアルキレン、(C₇) シクロアルキレン、(C₈) シクロアルキレン、(C₉) シクロアルキレンまたは(C₁₀) シクロアルキレンであり得る。

【0072】

「疾患」は、具体的には、動物またはその部位の任意の不健康な状態を包含し、その動物に適用される医学上または獣医学上の療法によって引き起こされ得るかまたはそれに伴い得る不健康な状態（即ち、このような療法の「副作用」）を包含する。

【0073】

「EC₅₀」とは、そのアゴニストの起こり得る最大効果の50%をもたらすアゴニストのモル濃度を意味する。アゴニスト作用は、刺激または阻害であり得る。

【0074】

本明細書に使用される、「縮合環」は、別の環に結合して、二環式構造を有する化合物を形成し、両方の環に共通する環原子が互いに直接結合している環を指す。一般的な縮合環の非限定的な例には、デカリン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、インドール、フラン、ベンゾフラン、キノリン等が含まれる。縮合環系を有する化合物は、飽和、部分的に飽和、炭素環式、ヘテロ環式、芳香族、ヘテロ芳香族等であり得る。

【0075】

「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0076】

「ヘテロアルキル」とは、本願で定義されるアルキルを意味するが、アルキル鎖内の1個以上の原子が、ヘテロ原子またはカルボニル基である。本明細書で定義される「ヘテロアルキル」には、酸素（「オキサアルキル」を参照のこと）、カルボニル基（「オキサアルキル」を参照のこと）、硫黄（「チオアルキル」を参照のこと）、および窒素（「アザアルキル」を参照のこと）を含有するアルキル鎖が含まれる。一般的に、ヘテロ(C_x)アルキルおよびヘテロ(C_{x-y})アルキルを使用し、式中、XおよびYは、鎖中の炭素原子数を示す。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「ヘテロアルキル」は、ヘテロ(C₁₋₂₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₃)アルキルまたはヘテロ(C₁₋₂)アルキルであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「ヘテロアルキル」は、ヘテロ(C₁)アルキル、ヘテロ(C₂)アルキルまたはヘテロ(C₃)アルキルであり得る。

【0077】

「ヘテロアリール」とは、少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である、単環式、二環式または多環式芳香族基を意味する。単環式ヘテロアリール基としては、5または6個の環原子を有する環式芳香族基が挙げられるが、これに限定されず、ここで、少なくとも1つの環原子はヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である。窒素原子は、任意に、四級化され得、硫黄原子は、任意に、酸化され得る。本発明のヘテ

10

20

30

40

50

ロアリアル基としては、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、1, 2, 3 - オキサジアゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリン、チアゾール、1, 3, 4 - チアジアゾール、トリアゾールおよびテトラゾールに由来するものが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリアル」としてはまた、二環式または三環式環が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、ヘテロアリアル環は、アリアル環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および別の単環式ヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキル環からなる群から独立して選択される1つまたは2つの環に縮合されている。これらの二環式または三環式ヘテロアリアルには、ベンゾ[*b*]フラン、ベンゾ[*b*]チオフェン、ベンズイミダゾール、イミダゾ[4, 5 - *c*]ピリジン、キナゾリン、チエノ[2, 3 - *c*]ピリジン、チエノ[3, 2 - *b*]ピリジン、チエノ[2, 3 - *b*]ピリジン、インドリジン、イミダゾ[1, 2 - *a*]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、ナフチリジン、キノリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、インドリン、ベンズオキサゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾ[1, 5 - *a*]ピリジン、ピラゾロ[1, 5 - *a*]ピリジン、イミダゾ[1, 2 - *a*]ピリミジン、イミダゾ[1, 2 - *c*]ピリミジン、イミダゾ[1, 5 - *a*]ピリミジン、イミダゾ[1, 5 - *c*]ピリミジン、ピロロ[2, 3 - *b*]ピリジン、ピロロ[2, 3 - *c*]ピリジン、ピロロ[3, 2 - *c*]ピリジン、ピロロ[3, 2 - *b*]ピリジン、ピロロ[2, 3 - *d*]ピリミジン、ピロロ[3, 2 - *d*]ピリミジン、ピロロ[2, 3 - *b*]ピラジン、ピラゾロ[1, 5 - *a*]ピリジン、ピロロ[1, 2 - *b*]ピリダジン、ピロロ[1, 2 - *c*]ピリミジン、ピロロ[1, 2 - *a*]ピリミジン、ピロロ[1, 2 - *a*]ピラジン、トリアゾ[1, 5 - *a*]ピリジン、プテリジン、プリン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアゼン(*phenothiazene*)、フェノキサジン、1, 2 - ジヒドロピロロ[3, 2, 1 - *hi*]インドール、インドリジン、ピリド[1, 2 - *a*]インドールおよび2(1*H*) - ピリジノンから誘導されたものが挙げられるが、これらに限定されない。二環式または三環式のヘテロアリアル環は、ヘテロアリアル基自身、あるいは、それが縮合したアリアル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはヘテロシクロアルキル基のいずれかを介して、親分子に付着され得る。本発明のヘテロアリアル基は、置換され得るか、または非置換であり得る。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「ヘテロアリアル」は、ヘテロ(C_{1-13})アリアル、ヘテロ(C_{2-13})アリアル、ヘテロ(C_{2-6})アリアル、ヘテロ(C_{3-9})アリアルまたはヘテロ(C_{5-9})アリアルであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「ヘテロアリアル」は、ヘテロ(C_3)アリアル、ヘテロ(C_4)アリアル、ヘテロ(C_5)アリアル、ヘテロ(C_6)アリアル、ヘテロ(C_7)アリアル、ヘテロ(C_8)アリアルまたはヘテロ(C_9)アリアルであり得る。

【0078】

「ヘテロ原子」とは、炭素原子ではない原子を指す。ヘテロ原子の特定の例としては、窒素、酸素、および硫黄が挙げられるが、これらに限定されない。

【0079】

「ヘテロ原子部分」は、該部分が付着している原子が炭素ではない部分が含まれる。ヘテロ原子部分の例には、 $-NR-$ 、 $-N^+(O^-)=$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-S(O)_2-$ (式中、*R*は水素またはさらなる置換基である)が含まれる。

【0080】

「ヘテロビシクロアルキル」とは、環内の1個以上の原子がヘテロ原子である、本願で定義されるビシクロアルキルを意味する。例えば、本願で使用されるヘテロ(C_{9-12})ビシクロアルキルとしては、3 - アザ - ビシクロ[4.1.0]ヘプト - 3 - イル、2 - アザ - ビシクロ[3.1.0]ヘキサ - 2 - イル、3 - アザ - ビシクロ[3.1.0]ヘキサ - 3 - イルが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「ヘテロビシクロアルキル」は、ヘテロ(C_{1-14})ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{4-14})ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{4-9})

10

20

30

40

50

ビシクロアルキルまたはヘテロ (C_{5-9}) ビシクロアルキルであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「ヘテロビシクロアルキル」は、ヘテロ (C_5) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_6) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_7) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_8) ビシクロアルキルまたはヘテロ (C_9) ビシクロアルキルであり得る。

【0081】

「ヘテロビシクロアリアル」とは、環内の1個以上の原子がヘテロ原子である、本願で定義されるビシクロアリアルを意味する。例えば、本願で使用されるヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリアルとしては、2 - アミノ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル、テトラヒドロイソキノリニル等が挙げられるが、これらに限定されない。特定の
10 実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「ヘテロビシクロアリアル」は、ヘテロ (C_{1-14}) ビシクロアリアル、ヘテロ (C_{4-14}) ビシクロアリアル、ヘテロ (C_{4-9}) ビシクロアリアルまたはヘテロ (C_{5-9}) ビシクロアリアルであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「ヘテロビシクロアリアル」は、ヘテロ (C_5) ビシクロアリアル、ヘテロ (C_6) ビシクロアリアル、ヘテロ (C_7) ビシクロアリアル、ヘテロ (C_8) ビシクロアリアルまたはヘテロ (C_9) ビシクロアリアルであり得る。

【0082】

「ヘテロシクロアルキル」とは、環を形成する1個以上の原子が、N、O、またはSから独立して選択されるヘテロ原子である、本願で定義されるシクロアルキルを意味する。ヘ
20 テロシクロアルキルの非限定的な例としては、ピペリジル、4 - モルホルル、4 - ピペラジニル、ピロリジニル、パーヒドロピロリジニル、1 , 4 - ジアザパーヒドロエピニル ($1,4-diazaperhydropinyll$)、1 , 3 - ジオキサニル、1 , 4 - ジオキサニル等が含まれる。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ (C_{1-13}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{1-9}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{1-6}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{5-9}) シクロアルキルまたはヘテロ (C_{2-6}) シクロアルキルであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ (C_2) シクロアルキル、ヘテロ (C_3) シクロアルキル、ヘテロ (C_4) シクロアルキル、ヘ
30 テロ (C_5) シクロアルキル、ヘテロ (C_6) シクロアルキル、ヘテロ (C_7) シクロアルキル、ヘテロ (C_8) シクロアルキルまたはヘテロ (C_9) シクロアルキルであり得る。

【0083】

「ヘテロシクロアルキレン」とは、1つ以上の環員炭素原子が、ヘテロ原子によって置き換えられる、本願で定義されるシクロアルキレンを意味する。特定の実施形態では、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ (C_{1-13}) シクロアルキレン、ヘテロ (C_{1-9}) シクロアルキレン、ヘテロ (C_{1-6}) シクロアルキレン、ヘテロ (C_{5-9}) シクロアルキレンまたはヘテロ (C_{2-6}) シクロアルキレンであり得る。代替として、単独で、あるいは別のラジカルと共に表される、「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ (C_2) シクロアルキレン、ヘテロ (C_3) シ
40 クロアルキレン、ヘテロ (C_4) シクロアルキレン、ヘテロ (C_5) シクロアルキレン、ヘテロ (C_6) シクロアルキレン、ヘテロ (C_7) シクロアルキレン、ヘテロ (C_8) シクロアルキレンまたはヘテロ (C_9) シクロアルキレンであり得る。

【0084】

「ヒドロキシ」とは、ラジカル - OHを意味する。

【0085】

「 IC_{50} 」とは、標的酵素の50%阻害をもたらす阻害剤のモル濃度を意味する。

【0086】

「イミノ」とは、ラジカル - CR (=NR) および/または - C (=NR) - を意味し、式中、RおよびR は、各々独立して、水素またはさらなる置換基である。
50

【 0 0 8 7 】

「イミノケトン誘導体」とは、部分 - C (N R) - を含む誘導体を意味し、式中、R は水素またはさらなる置換基である。

【 0 0 8 8 】

「異性体」とは、同一分子式を有するが、それらの原子の結合の性質または順序、あるいは、空間中でのそれらの原子の配置が異なる化合物を意味する。空間中でのそれらの原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」または時折「光学異性体」とも呼ばれる。4つの同一でない置換基に結合された炭素原子は、「キラル中心」と呼ばれる。1つのキラル中心を持つ化合物は、反対のキラリティーの2つのエナンチオマー形態を有する。これら2つのエナンチオマー形態の混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。1つよりも多いキラル中心を有する化合物は、 2^{n-1} 個のエナンチオマー対を有する（ここで、n はキラル中心の数である）。1つよりも多いキラル中心を持つ化合物は、個々のジアステレオマーとして、あるいはジアステレオマーの混合物（「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる）として、存在し得る。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置によって特徴付けられ得る。絶対配置は、キラル中心に付着した置換基の空間配置を指す。エナンチオマーは、そのキラル中心の絶対配置によって特徴付けられ、Cahn、Ingold および Prelog の R - および S - 順序付け規則によって説明される。立体化学の命名法、立体化学の決定方法および立体異性体の分離に関する慣習は、当該分野で既知である（例えば、“Advanced Organic Chemistry”, 5th edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 2001 を参照のこと）。

【 0 0 8 9 】

「離脱基」とは、合成有機化学で、それに慣用的に関連付けられた意味を有する基、即ち、反応（例えば、アルキル化）条件下で移動させることができる原子または基を意味する。離脱基の例としては、ハロ（例えば、F、Cl、Br および I）、アルキル（例えば、メチルおよびエチル）ならびにスルホニルオキシ（例えば、メシルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシおよびトシルオキシ）、チオメチル、チエニルオキシ、ジハロホスフィノイルオキシ、テトラハロホスファオキシ、ベンジルオキシ、イソプロピルオキシ、アシルオキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 9 0 】

「リンカー」とは、2つの部分を共に連結する二価のラジカルを指す。2つの他の部分間で「X分子の分離を提供するリンカー」とは、2つの他の部分を直接連結する原子の鎖が、X原子の長さであることを意味する。Xが、ある範囲（例えば、 $X_1 \sim X_2$ ）として与えられる場合、原子の鎖は、少なくとも X_1 の長さであるが、 X_2 原子の長さを超えない。原子の鎖は、例えば、炭素、窒素、硫黄および酸素原子を含む、原子の組み合わせから形成され得ることを理解されたい。さらに、各原子は、任意に、原子価が許容する1つ以上の置換基に結合され得る。加えて、原子の鎖は、環の一部を形成することができる。したがって、一実施形態では、2つの他の部分（R および R'）の間でX原子の分離を提供する部分は、 $R - (L)_X - R'$ によって表され得、各Lは、 CR_2 、 NR 、 O 、 S 、 CO 、 CS 、 $C=NR$ 、 SO 、 SO_2 等からなる群から独立して選択され、 R 、 R' および R'' のうちのいずれか2つ以上は共に、置換または非置換環を形成することができる。

【 0 0 9 1 】

「ニトロ」とは、ラジカル - NO_2 を意味する。

【 0 0 9 2 】

「オキサアルキル」とは、アルキル鎖を形成する1個以上の炭素原子を、酸素原子（-O- または -OR、式中、R は水素またはさらなる置換基である）で置換することを除いては、上記で定義するアルキルを意味する。例えば、オキサ（ C_{1-10} ）アルキルは、1

～ 10 個の炭素、および 1 個以上の酸素原子を含む鎖を指す。

【0093】

「オキシアルキル」とは、アルキル鎖を形成する 1 個以上の炭素原子を、カルボニル基（ $-C(=O)-$ または $-C(=O)-R$ であり、式中、 R は水素またはさらなる置換基である）で置換することを除いては、上記で定義するアルキルを意味する。カルボニル基は、アルデヒド、ケトン、エステル、アミド、酸または酸ハロゲン化物であってもよい。例えば、オキシ（ C_{1-10} ）アルキルは、1～10 個の炭素原子、および 1 個以上のカルボニル基を含む鎖を指す。

【0094】

「オキシ」とは、ラジカル $-O-$ または $-OR$ を意味し、式中、 R は水素またはさらなる置換基である。したがって、オキシラジカルを、さらに種々の置換基で置換して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたはカルボニルオキシを含む異なるオキシ基を形成し得ることに留意されたい。

【0095】

「医薬的に許容可能な」とは、概して安全で、非毒性であって、生物学的にも他の観点からも望ましくないことがない医薬組成物を調製するのに有用であることを意味し、獣医学上の用途およびヒトの医薬用途に許容されることを含む。

【0096】

「医薬的に許容可能な塩」とは、上記で定義されるように医薬的に許容可能であり、かつ所望の薬理学的活性を有する、本発明の化合物の塩を意味する。かかる塩には、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等）、有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、 o - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2 - エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 p - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、 p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4 - メチルピシクロ[2.2.2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4 - メチレンビス(3 - ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等）を含んで形成された酸付加塩が含まれる。

【0097】

医薬的に許容可能な塩としてはまた、存在する酸性プロトンが無機または有機の塩基と反応し得る場合に形成され得る塩基付加塩が含まれる。許容可能な無機塩基には、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウムおよび水酸化カルシウムが含まれる。許容可能な有機塩基には、エタノールアミン、ジエタンノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、 N - メチルグルカミン等が含まれる。

【0098】

「多環式環」には、二環式および多環式環が含まれる。多環式環を成す個々の環は、縮合、スピロまたは架橋環であり得る。

【0099】

「プロドラッグ」とは、生体内で本発明に記載の阻害剤へと代謝的に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグ自体も、所与の標的タンパク質に対して活性を有してもよい、または有しなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、生体内での加水分解によってヒドロキシ化合物へと変換されるエステルとして投与され得る。生体内でヒドロキシ化合物へと変換され得る好適なエステルには、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン - ビス - b - ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチシン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ - p - トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エ

10

20

30

40

50

ステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p - トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、アミノ酸のエステル等が含まれる。同様に、アミン基を含む化合物は、生体内での加水分解によってアミン化合物へと変換されるアミドとして投与され得る。

【0100】

「保護された誘導体」とは、反応性部位（単数または複数）が保護基でブロックされた阻害剤の誘導体を意味する。保護された誘導体は、阻害剤の調製において有用であるか、またはそれ自体が阻害剤として活性であり得る。好適な保護基の包括的な一覧は、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th edition, John Wiley & Sons, Inc. 2007に見出され得る。

10

【0101】

「環」および「環集合」とは、炭素環または複素環系を意味し、芳香族および非芳香族系を含む。該系は、単環、二環または多環であり得る。加えて、二環または多環系に関しては、多環を成す個々の環は、縮合、スピロまたは架橋環であり得る。

【0102】

「対象」および「患者」には、ヒト、非ヒト哺乳類（例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ等）および非哺乳類（例えば、トリ等）が含まれる。

【0103】

「置換または非置換」とは、所与の部分が、利用可能な原子価にわたって水素置換基のみから構成されていてもよいこと（非置換）、あるいは、所与の部分の名称によって他のようには特定されていない、利用可能な原子価にわたって1つ以上の非水素置換基をさらに含んでいてもよいこと（置換）を意味する。例えば、イソプロピルは、 $-CH_3$ によって置換されたエチレン部分の一例である。一般に、非水素置換基は、置換されることが明記された所与の部分の1原子に結合され得る任意の置換基であり得る。置換基の例としては、アルデヒド、脂環式、脂肪族、 (C_{1-10}) アルキル、アルキレン、アルキリデン、アミド、アミノ、アミノアルキル、芳香族、アリール、ビシクロアルキル、ビシクロアリール、カルバモイル、炭素環、カルボキシル、カルボニル基、シクロアルキル、シクロアルキレン、エステル、ハロ、ヘテロビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリール、ヘテロビシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、イミノケトン、ケトン、ニトロ、オキサアルキルおよびオキソアルキル部分が挙げられるが、これらに限定されず、これらの各々は、任意に、置換されるか、もしくは非置換であり得る。1つの特定の実施形態では、置換基の例としては、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。加えて、置換基は、それ自体が、さらなる置換基によって任意に置換される。1つの特定の実施形態では、さらなる置換基の例としては、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10})

20

30

40

50

10) アルコキシ、(C₄-1₂) アリールオキシ、ヘテロ(C₁-1₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-1₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-1₀) アルキル、ハロ(C₁-1₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁-1₀) アルキル、カルボニル(C₁-1₀) アルキル、チオカルボニル(C₁-1₀) アルキル、スルホニル(C₁-1₀) アルキル、スルフィニル(C₁-1₀) アルキル、(C₁-1₀) アザアルキル、イミノ(C₁-1₀) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-1₀) アルキル、アリール(C₁-1₀) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アリール(C₁-5) アルキル、(C₉-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₈-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル、(C₉-1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) ビシクロアルキル、(C₄-1₂) アリール、ヘテロ(C₁-1₀) アリール、(C₉-1₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄-1₂) ビシクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0104】

「スルフィニル」とは、ラジカル-SO-および/または-SO-Rを意味し、式中、Rは水素またはさらなる置換基である。スルフィニルラジカルを、さらに種々の置換基で置換して、スルフィン酸、スルフィンアミド、スルフィニルエステル、およびスルホキシドを含む異なるスルフィニル基を形成し得ることに留意されたい。

【0105】

「スルホニル」とは、ラジカル-SO₂-および/または-SO₂-Rを意味し、式中、Rは水素またはさらなる置換基である。スルホニルラジカルを、さらに種々の置換基で置換して、スルホン酸、スルホンアミド、スルホン酸エステル、およびスルホンを含む異なるスルホニル基を形成し得ることに留意されたい。

【0106】

「治療有効量」とは、ある疾患を治療するために動物に投与した際に、このような疾患の治療を達成するのに十分な量を意味する。

【0107】

「チオ」とは、硫黄による酸素の置換を示し、-SR、-S-および-S含有基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0108】

「チオアルキル」とは、アルキル鎖を形成する1個以上の炭素原子を、硫黄原子(-S-または-S-R、式中、Rは水素またはさらなる置換基である)で置換することを除いては、上記に定義される、アルキルを意味する。例えば、チオ(C₁-1₀) アルキルは、1~10個の炭素、および1個以上の硫黄原子を含む鎖を指す。

【0109】

「チオカルボニル」とは、ラジカル-C(=S)-および/または-C(=S)-Rを意味し、式中、Rは水素またはさらなる置換基である。チオカルボニルラジカルを、さらに種々の置換基で置換して、チオ酸、チオアミド、チオエステル、およびチオケトンを含む異なるチオカルボニル基を形成し得ることに留意されたい。

【0110】

「治療」または「治療する」は、本発明の化合物のいかなる投与をも意味し、以下を含む。

(1) 該疾患に罹患しやすい可能性があるが、その疾患の病理または症候をまだ経験もしくは示していない動物における、疾患の発症の予防、

(2) 疾患の病理または症候を経験または示している動物における、その疾患の阻害(即ち、病理および/または症候のさらなる発症の停止)、あるいは

(3) 疾患の病理または症候を経験または示している動物における、その疾患の改善(即ち、病理および/または症候の逆転)。

【0111】

10

20

30

40

50

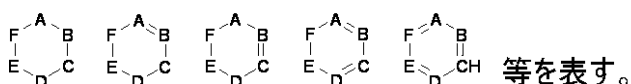
本明細書に示す定義の全てに関して、定義は、明記した置換基以外にさらなる置換基を含み得るという意味で、変更可能であるとして、解釈されるべきであることに留意されたい。したがって、 C_1 アルキルは、1 個の炭素原子が存在するが、炭素原子上の置換基が何であるかを示していないことを表す。したがって、 (C_1) アルキルは、メチル（即ち、 $-CH_3$ ）ならびに $-CRR$ を含み、式中、 R 、 R 、および R は、各々独立して、水素、または炭素に結合する原子がヘテロ原子またはシアノであるさらなる置換基であり得る。したがって、 CF_3 、 CH_2OH および CH_2CN は、例えば、全て (C_1) アルキルである。同様に、アルキルアミノ等の用語は、ジアルキルアミノ等を含む。

【0112】

以下に例示および図示されるように、破線結合で表される式を有する化合物は、0、1 またはそれ以上の二重結合を任意に有する式を含むことを意図する。



は、



等を表す。

【0113】

加えて、本発明の化合物を構成する原子は、そのような原子の全ての同位体型を含むことが意図される。本明細書に使用される同位体は、同一の原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。非限定の一般例として、水素の同位体には、三重水素および重水素が含まれ、炭素の同位体には、 ^{13}C および ^{14}C が含まれる。

【発明を実施するための形態】

【0114】

本発明は、HSP90を阻害するために使用され得る化合物に関する。本発明はまた、かかる化合物を含む医薬組成物、キットおよび製品に関する。加えて、本発明は、化合物を作製するのに有用な方法および中間体に関する。さらに、本発明は、前記化合物を使用する方法に関する。本発明の化合物はまた、同一のタンパク質ファミリーの他のメンバーに対する活性も有し得、したがって、これらの他のファミリーメンバーと関連する疾患状態に対処するために使用され得ることに留意されたい。

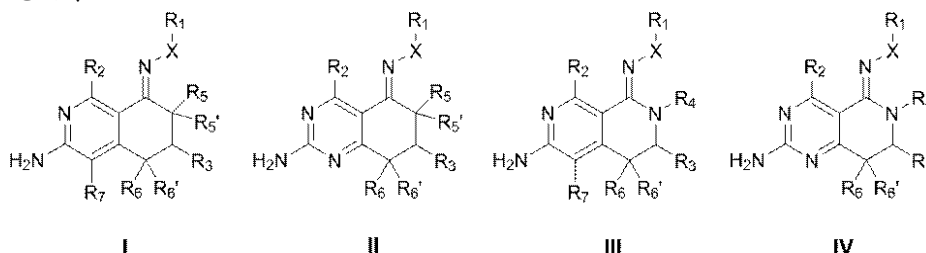
【0115】

本発明の化合物はまた、他のHSPファミリーのメンバーに対する阻害活性も有し得、したがって、これらの他のファミリーメンバーと関連する疾患状態に対処するために使用され得ることに留意されたい。

本発明の化合物

【0116】

その態様のうちの1つにおいて、本発明は、HSP90阻害剤として有用な化合物に関する。一実施形態では、本発明のHSP90阻害剤は、以下からなる群から選択される式のものの、



またはそれらの互変異性体、立体異性体、もしくは医薬的に許容可能な塩であって、式中、
Xは、O、 NR_8 または CR_9R_9 であり、

10

20

30

40

50

R₁ は、水素、カルボニル、ヒドロキシカルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アルキル、(C₁-10)アルキル、ヒドロキシ(C₁-10)アルキル、アルコキシ(C₁-10)アルキル、アミノ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-10)アルキル、スルホニル(C₁-10)アルキル、スルフィニル(C₁-10)アルキル、カルボニルアミノ(C₁-10)アルキル、チオカルボニル(C₁-10)アルキル、ヒドロキシカルボニル(C₁-10)アルキル、アミノカルボニル(C₁-10)アルキル、アミノスルホニル(C₁-10)アルキル、スルホニルアミノ(C₁-10)アルキル、(C₁-6)アルキルスルホニルアミノ(C₁-10)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-10)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₁-10)アリール、(C₉-12)ビシクロアリール、およびヘテロ(C₄-12)ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

10

R₂ は、水素、ハロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-10)アルコキシ、(C₄-12)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-10)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、ヒドロキシ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-10)アルキル、チオカルボニル(C₁-10)アルキル、スルホニル(C₁-10)アルキル、スルフィニル(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-10)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-10)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₁-10)アリール、(C₉-12)ビシクロアリール、およびヘテロ(C₄-12)ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

20

30

R₃ は、水素、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-10)アルコキシ、(C₄-12)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-10)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、(C₁-10)アルケニル、ハロ(C₁-10)アルキル、ヒドロキシ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-10)アルキル、チオカルボニル(C₁-10)アルキル、スルホニル(C₁-10)アルキル、スルフィニル(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-10)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-10)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₁-10)アリール、(C₉-12)ビシクロアリール、およびヘテロ(C₄-12)ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1~3個の置換基で置換され、隣接原子上の置換基は共に、

40

50

置換または非置換環を形成し得、

R₄ は、水素、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、イミノ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、およびヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

R₅ および R₅ は、各々独立して、水素、シアノ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、イミノ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

R₆ および R₆ は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、但し、AがC R₅ R₅ である場合、R₆ は、不在であり、

R₇ は、水素、シアノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

10

20

30

40

50

て、

R_8 は、水素、 (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

10

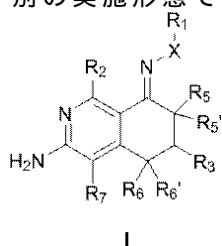
R_9 および R_9 は、各々独立して、水素、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

20

但し、式 I I に関しては、 X が O である場合、 R_1 は、少なくとも 2 個のヒドロキシル基で置換される (C_{1-6}) アルキルである。

【0117】

別の実施形態では、以下の式からなる本発明の化合物、



30

、

またはそれらの互変異性体、立体異性体、もしくは医薬的に許容可能な塩であって、式中

X は、 O 、 NR_8 または CR_9R_9 であり、

R_1 は、水素、カルボニル、ヒドロキシカルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アルコキシ (C_{1-10}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、カルボニルアミノ (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシルカルボニル (C_{1-10}) アルキル、アミノカルボニル (C_{1-10}) アルキル、アミノスルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニルアミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルスルホニルアミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシ

40

50

クロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

R_2 は、水素、ハロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

R_3 は、水素、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルケニル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1~3個の置換基で置換され、隣接原子上の置換基は共に、置換または非置換環を形成し得、

R_5 および R_5 は、各々独立して、水素、シアノ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、

10

20

30

40

50

$C_1 - 1_0$) アリール、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリールおよびヘテロ($C_4 - 1_2$) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

R_6 および R_6 は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、($C_1 - 1_0$) アルキル、スルホニル($C_1 - 1_0$) アルキル、スルフィニル($C_1 - 1_0$) アルキル、ヘテロ($C_1 - 1_0$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 1_0$) アルキル、アリール($C_1 - 1_0$) アルキル、ヘテロ($C_1 - 1_0$) アリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_8 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) ビシクロアルキル、($C_4 - 1_2$) アリール、ヘテロ($C_1 - 1_0$) アリール、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリールおよびヘテロ($C_4 - 1_2$) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、但し、Aが CR_5R_5 である場合、 R_6 は、不在であり、

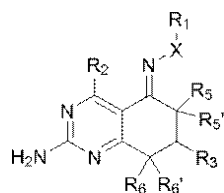
R_7 は、水素、シアノ、スルホニル、スルフィニル、($C_1 - 1_0$) アルキル、スルホニル($C_1 - 1_0$) アルキル、スルフィニル($C_1 - 1_0$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 1_0$) アルキル、アリール($C_1 - 1_0$) アルキル、ヘテロ($C_1 - 1_0$) アリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_8 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_1 - 1_0$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) ビシクロアルキル、($C_4 - 1_2$) アリール、ヘテロ($C_1 - 1_0$) アリール、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリールおよびヘテロ($C_4 - 1_2$) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

R_8 は、水素、($C_1 - 1_0$) アルキル、ヘテロ($C_1 - 1_0$) アルキル、ヒドロキシ($C_1 - 1_0$) アルキル、スルホニル($C_1 - 1_0$) アルキル、スルフィニル($C_1 - 1_0$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 1_0$) アルキル、アリール($C_1 - 1_0$) アルキル、ヘテロ($C_1 - 1_0$) アリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_8 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) ビシクロアルキル、($C_4 - 1_2$) アリール、ヘテロ($C_1 - 1_0$) アリール、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリールおよびヘテロ($C_4 - 1_2$) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換であるか、もしくは非置換であって、

R_9 および R_9 は、各々独立して、水素、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、($C_1 - 1_0$) アルキル、ヒドロキシ($C_1 - 1_0$) アルキル、スルホニル($C_1 - 1_0$) アルキル、スルフィニル($C_1 - 1_0$) アルキル、ヘテロ($C_1 - 1_0$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 1_0$) アルキル、アリール($C_1 - 1_0$) アルキル、ヘテロ($C_1 - 1_0$) アリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_8 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) ビシクロアルキル、($C_4 - 1_2$) アリール、ヘテロ($C_1 - 1_0$) アリール、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリールおよびヘテロ($C_4 - 1_2$) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

【0118】

別の実施形態では、以下の式からなる本発明の化合物、



II

またはそれらの互変異性体、立体異性体、もしくは医薬的に許容可能な塩であって、式中

Xは、O、NR₈またはCR₉R₉であり、

R₁は、水素、カルボニル、ヒドロキシカルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アルキル、(C₁-10)アルキル、ヒドロキシ(C₁-10)アルキル、アルコキシ(C₁-10)アルキル、アミノ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-10)アルキル、スルホニル(C₁-10)アルキル、スルフィニル(C₁-10)アルキル、カルボニルアミノ(C₁-10)アルキル、チオカルボニル(C₁-10)アルキル、ヒドロキシカルボニル(C₁-10)アルキル、アミノカルボニル(C₁-10)アルキル、アミノスルホニル(C₁-10)アルキル、スルホニルアミノ(C₁-10)アルキル、(C₁-6)アルキルスルホニルアミノ(C₁-10)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-10)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₁-10)アリール、(C₉-12)ビスシクロアリール、およびヘテロ(C₄-12)ビスシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

R₂は、水素、ハロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-10)アルコキシ、(C₄-12)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-10)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、ヒドロキシ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-10)アルキル、チオカルボニル(C₁-10)アルキル、スルホニル(C₁-10)アルキル、スルフィニル(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-10)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-10)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₁-10)アリール、(C₉-12)ビスシクロアリール、およびヘテロ(C₄-12)ビスシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

R₃は、水素、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-10)アルコキシ、(C₄-12)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-10)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、(C₁-10)アルケニル、ハロ(C₁-10)アルキル、ヒドロキシ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-10)アルキル、チオカルボニル(C₁-10)アルキル、スル

10

20

30

40

50

ホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは 1 ~ 3 個の置換基で置換され、隣接原子上の置換基は共に、置換または非置換環を形成し得、

10

R_5 および R_5 は、各々独立して、水素、シアノ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

20

R_6 および R_6 は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、(C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、但し、A が CR_5R_5 である場合、 R_6 は、不在であり、

30

R_8 は、水素、(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換であるか、もしくは非置換であって、

40

R_9 および R_9 は、各々独立して、水素、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、

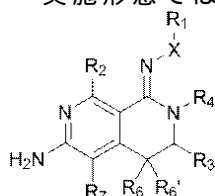
50

(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、但し、XがOである場合、 R_1 は、少なくとも2個のヒドロキシ基で置換される(C_{1-6}) アルキルである。

10

【0119】

一実施形態では、以下の式を有する本発明の化合物、



III

またはそれらの互変異性体、立体異性体、もしくは医薬的に許容可能な塩であって、式中

20

Xは、O、NR₈またはCR₉R₉であり、

R_1 は、水素、カルボニル、ヒドロキシカルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アルコキシ (C_{1-10}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、カルボニルアミノ (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシカルボニル (C_{1-10}) アルキル、アミノカルボニル (C_{1-10}) アルキル、アミノスルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニルアミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルスルホニルアミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

30

40

R_2 は、水素、ハロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5})

50

5) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

R_3 は、水素、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルケニル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1~3個の置換基で置換され、隣接原子上の置換基は共に、置換または非置換環を形成し得、

R_4 は、水素、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

R_6 および R_6 は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、(C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、但し、Aが CR_5R_5 である場合、 R_6 は、不在であり、

R_7 は、水素、シアノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シク

10

20

30

40

50

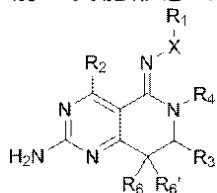
ロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

R_8 は、水素、(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換であるか、もしくは非置換であって、

R_9 および R_9 は、各々独立して、水素、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

【0120】

別の実施形態では、以下の式からなる本発明の化合物、



IV

またはそれらの互変異性体、立体異性体、もしくは医薬的に許容可能な塩であって、式中、

X は、 O 、 NR_8 または CR_9R_9 であり、

R_1 は、水素、カルボニル、ヒドロキシカルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アルコキシ (C_{1-10}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、カルボニルアミノ (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシカルボニル (C_{1-10})

アルキル、アミノカルボニル (C_{1-10}) アルキル、アミノスルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニルアミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルスルホニルアミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

10

R_2 は、水素、ハロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

20

R_3 は、水素、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルケニル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは 1 ~ 3 個の置換基で置換され、隣接原子上の置換基は共に、置換または非置換環を形成し得、

30

40

R_4 は、水素、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10})

50

アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

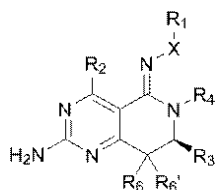
R_6 および R_6' は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、但し、Aが CR_5R_5 である場合、 R_6 は、不在であり、

R_8 は、水素、 (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換であるか、もしくは非置換であって、

R_9 および R_9' は、各々独立して、水素、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

【0121】

別の実施形態では、以下の式からなる本発明の化合物、



IVa

またはそれらの互変異性体、立体異性体、もしくは医薬的に許容可能な塩であって、式中

10

20

30

40

50

、

Xは、O、NR₈またはCR₉R₉・であり、

R₁は、水素、カルボニル、ヒドロキシカルボニルオキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C₁-1₀)アルキル、ハロ(C₁-1₀)アルキル、ヘテロ(C₁-1₀)アルキル、(C₁-1₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁-1₀)アルキル、アルコキシ(C₁-1₀)アルキル、アミノ(C₁-1₀)アルキル、イミノ(C₁-1₀)アルキル、カルボニル(C₁-1₀)アルキル、スルホニル(C₁-1₀)アルキル、スルフィニル(C₁-1₀)アルキル、カルボニルアミノ(C₁-1₀)アルキル、チオカルボニル(C₁-1₀)アルキル、ヒドロキシカルボニル(C₁-1₀)アルキル、アミノカルボニル(C₁-1₀)アルキル、アミノスルホニル(C₁-1₀)アルキル、スルホニルアミノ(C₁-1₀)アルキル、(C₁-6)アルキルスルホニルアミノ(C₁-1₀)アルキル、(C₃-1₂)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-1₂)シクロアルキル(C₁-1₀)アルキル、アリール(C₁-1₀)アルキル、ヘテロ(C₁-1₀)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-1₂)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-1₂)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-1₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂)シクロアルキル、(C₉-1₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂)ビシクロアルキル、(C₄-1₂)アリール、ヘテロ(C₁-1₀)アリール、(C₉-1₂)ビシクロアリール、およびヘテロ(C₄-1₂)ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

R₂は、水素、ハロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-1₀)アルコキシ、(C₄-1₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-1₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-1₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C₁-1₀)アルキル、ハロ(C₁-1₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁-1₀)アルキル、カルボニル(C₁-1₀)アルキル、チオカルボニル(C₁-1₀)アルキル、スルホニル(C₁-1₀)アルキル、スルフィニル(C₁-1₀)アルキル、ヘテロ(C₁-1₀)アルキル、イミノ(C₁-1₀)アルキル、(C₃-1₂)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-1₂)シクロアルキル(C₁-1₀)アルキル、アリール(C₁-1₀)アルキル、ヘテロ(C₁-1₀)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-1₂)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-1₂)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-1₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂)シクロアルキル、(C₉-1₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂)ビシクロアルキル、(C₄-1₂)アリール、ヘテロ(C₁-1₀)アリール、(C₉-1₂)ビシクロアリール、およびヘテロ(C₄-1₂)ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

R₃は、水素、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-1₀)アルコキシ、(C₄-1₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-1₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-1₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C₁-1₀)アルキル、(C₁-1₀)アケニル、ハロ(C₁-1₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁-1₀)アルキル、カルボニル(C₁-1₀)アルキル、チオカルボニル(C₁-1₀)アルキル、スルホニル(C₁-1₀)アルキル、スルフィニル(C₁-1₀)アルキル、ヘテロ(C₁-1₀)アルキル、イミノ(C₁-1₀)アルキル、(C₃-1₂)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-1₂)シクロアルキル(C₁-1₀)アルキル、アリール(C₁-1₀)アルキル、ヘテロ(C₁-1₀)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-1₂)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-1₂)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-1₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂)シクロアルキル、(C₉-1₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂)ビシクロアルキル、(C₄-1₂)アリール、ヘテロ(C₁-1₀)アリール、(C₉-1₂)ビシクロアリ

ール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1～3個の置換基で置換され、隣接原子上の置換基は共に、置換または非置換環を形成し得、

R_4 は、水素、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

R_6 および R_6 は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、(C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、但し、Aが CR_5R_5 である場合、 R_6 は、不在であり、

R_8 は、水素、(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

R_9 および R_9 は、各々独立して、水素、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

10

20

30

40

50

X

【0122】

本発明の化合物の上述の実施形態の一変形例では、XがOである。

【0123】

別の変形例では、XがNR₈であり、式中、R₈は、水素、(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

10

【0124】

なお別の変形例では、XがNR₈であり、式中、R₈は、水素、ヒドロキシアルキル、アルキル、アミノアルキル、およびアルコキシアルキルからなる群から選択される。

【0125】

さらに別の変形例では、XがNR₈であり、式中、R₈は、水素、ヒドロキシル、(C₁₋₃)アルキル、およびヒドロキシ(C₁₋₃)アルキルからなる群から選択される。

【0126】

さらに別の変形例では、XがNHである。

【0127】

さらに別の変形例では、XがCR₉R₉であり、式中、R₉およびR₉は、各々単独で、水素、(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)オキサアルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、およびヘテロ(C₁₋₁₀)アリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

20

【0128】

さらに別の変形例では、XがCR₉R₉であり、式中、R₉およびR₉は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、(C₁₋₃)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₃)アルキル、(C₁₋₃)アルコキシ、アミノ、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。

30

【0129】

さらに別の変形例では、XがCR₉R₉であり、式中、R₉およびR₉のうちの一方は、独立して、水素である。

【0130】

さらに別の変形例では、XがCH₂である。

R₁

【0131】

上述の実施形態の一変形例および本発明の化合物の変形例では、R₁は、水素、カルボニル、ヒドロキシカルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₆)アルキル、ハロ(C₁₋₆)アルキル、ヘテロ(C₁₋₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、アルコキシ(C₁₋₆)アルキル、アミノ(C₁₋₆)アルキル、イミノ(C₁₋₆)アルキル、カルボニル(C₁₋₆)アルキル、スルホニル(C₁₋₆)アルキル、スルフィニル(C₁₋₆)アルキル、カルボニルアミノ(C₁₋₆)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₆)アルキル、ヒドロキシカルボニル(C₁₋₆)アルキル、アミノカルボニル(C₁₋₆)アルキル、アミノスルホニル(C₁₋₆)アルキル、スルホニルアミノ(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、ヘ

40

50

テロ (C_{3-5}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、(C_{4-6}) アリール (C_{1-6}) アルキル、およびヘテロ (C_{1-5}) アリール (C_{1-6}) アルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

【0132】

別の変形例では、 R_1 は、水素、ヒドロキシカルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、(C_{1-6}) アルキル、ハロ (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、イミノ (C_{1-6}) アルキル、カルボニル (C_{1-6}) アルキル、カルボニルアミノ (C_{1-6}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシカルボニル (C_{1-6}) アルキル、アミノカルボニル (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルアミノ (C_{1-6}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{3-5}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、(C_{4-6}) アリール (C_{1-6}) アルキル、およびヘテロ (C_{1-5}) アリール (C_{1-6}) アルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

10

【0133】

別の変形例では、 R_1 は、水素、(C_{1-6}) アルキル、ハロ (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) アルキル、カルボニルアミノ (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシカルボニル (C_{1-6}) アルキル、アミノカルボニル (C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルキルアミノ (C_{1-6}) アルキル、(C_{3-6}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{3-5}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、(C_{4-6}) アリール (C_{1-6}) アルキル、およびヘテロ (C_{1-5}) アリール (C_{1-6}) アルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

20

【0134】

上述の実施形態の1つの特定の変形例および本発明の化合物の変形例では、 R_1 が - L - R_{45} であり、式中、

L は不在であるか、または1~5個の原子のリンカーであり、式中、L中の該原子は、各々独立して、N、O、およびSからなる群から選択され、かつ独立して、非置換であるか、もしくはニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、オキソ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニル、スルフィニル、イミノ、(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される1~2個の置換基で置換され、各々、非置換されるか、もしくはさらに置換されるか、あるいはLの隣接原子上のいずれか2個の置換基は共に、3、4および5員の複素環を形成し、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

30

40

【0135】

R_{45} は、独立して、水素、ヒドロシル、ハロ、(C_{1-3}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-3}) アルキル、(C_{1-3}) アルコキシ、アミノ、カルボニルアミノ、アミノカルボニル、カルボニル、ヒドロシルカルボニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくはさらに置換される。

【0136】

いくつかの変形例では、L は不在である。

50

【0137】

上述の特定の変形例のいくつかの変形例では、Lは、1～5個の原子のアルキルまたはヘテロアルキルであり、式中、各原子は、独立して、NおよびOからなる群から選択され、かつ各原子は、独立して、非置換であるか、もしくはヒドロキシ、オキソ、カルボニルオキシ、(C₁₋₆)アルコキシ、(C₄₋₆)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₅)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、イミノ、(C₁₋₆)アルキル、ヘテロ(C₁₋₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、カルボニル(C₁₋₆)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₆)アルキル、スルホニル(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、ヘテロ(C₃₋₆)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₆)シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される1～2個の置換基で置換され、各々は、非置換であるか、もしくはさらに置換される。

10

【0138】

他の変形例では、Lが(-CR₄₆R₄₇-)_nであり、式中、nは1、2、3、4、または5である。なお他の変形例では、Lが(-CR₄₆R₄₇-)₅である。さらに他の変形例では、Lが(-CR₄₆R₄₇-)₄である。さらに他の変形例では、Lが(-CR₄₆R₄₇-)₃である。さらに他の変形例では、Lが(-CR₄₆R₄₇-)₂である。さらに他の変形例では、Lが-(CR₄₆R₄₇)-である。

20

【0139】

Lが(-CR₄₆R₄₇-)_nである上述の変形例では、R₄₆およびR₄₇は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、オキソ、カルボニルオキシ、(C₁₋₆)アルコキシ、(C₄₋₆)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₅)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、イミノ、(C₁₋₆)アルキル、ヘテロ(C₁₋₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、カルボニル(C₁₋₆)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₆)アルキル、スルホニル(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、ヘテロ(C₃₋₆)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、アリール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₆)シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくはさらに置換される。

30

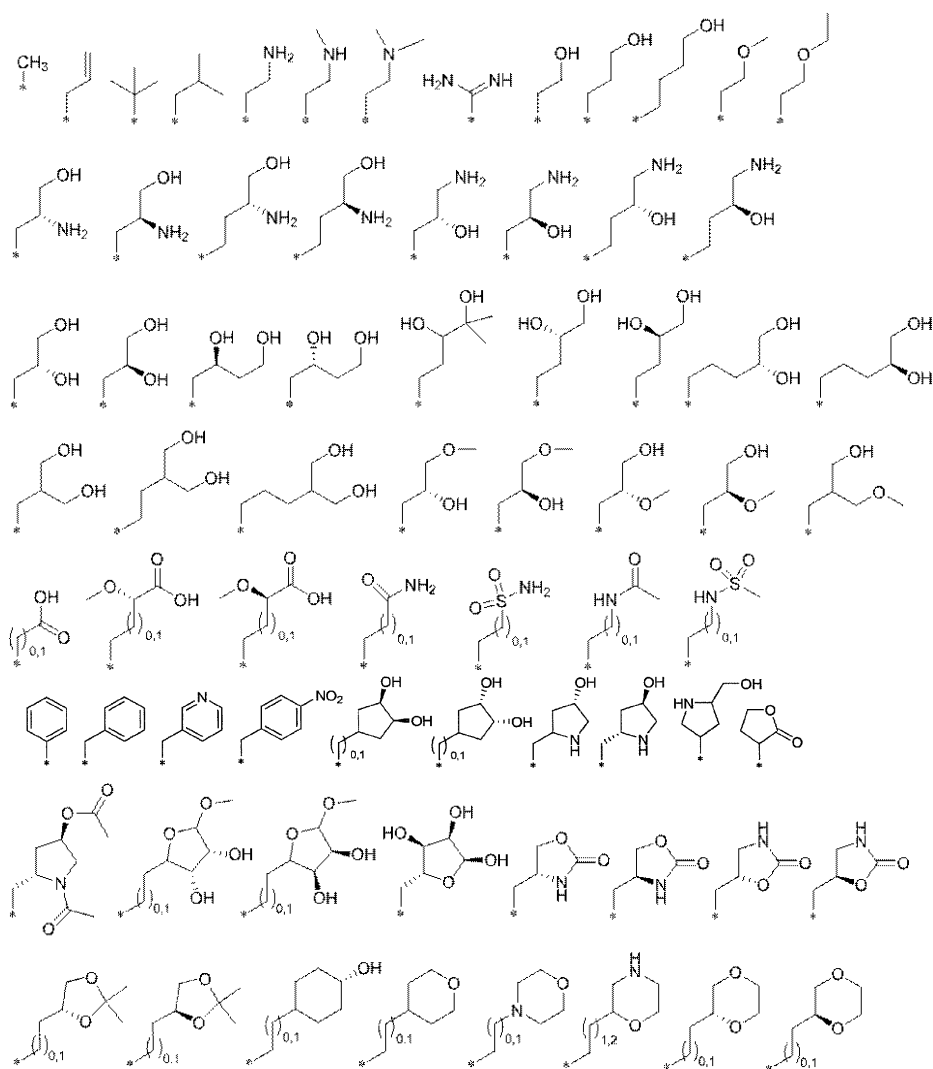
【0140】

他の変形例では、R₄₆およびR₄₇は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルコキシ、オキソ、アミノ、イミノ、(C₁₋₆)アルキル、(C₄₋₆)アリール(C₁₋₆)アルキル、ヘテロ(C₁₋₅)アリール(C₁₋₆)アルキル、(C₃₋₆)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、ヘテロ(C₁₋₅)シクロアルキル(C₁₋₆)アルキル、(C₄₋₆)アリール、ヘテロ(C₁₋₅)アリール、(C₃₋₆)シクロアルキル、およびヘテロ(C₁₋₅)シクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。他の変形例では、R₄₆およびR₄₇は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、オキソ、(C₁₋₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₆)アルキル、(C₁₋₆)アルコキシ、アミノおよびアミノカルボニルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。他の変形例では、R₄₆およびR₄₇は、両方とも水素である。

40

【0141】

上述の実施形態の一変形例および変形例では、R₁は、水素、および



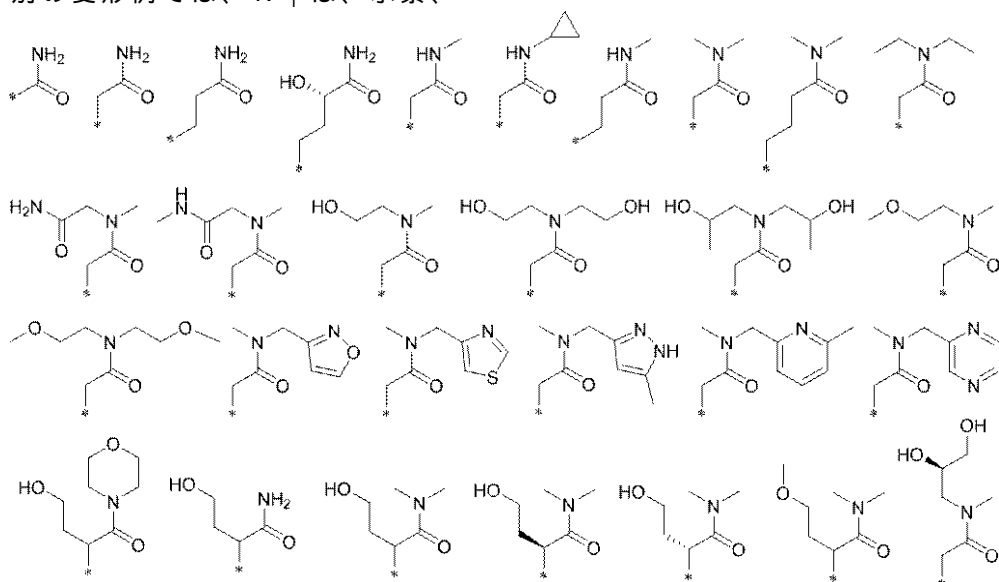
10

20

からなる群から選択される。

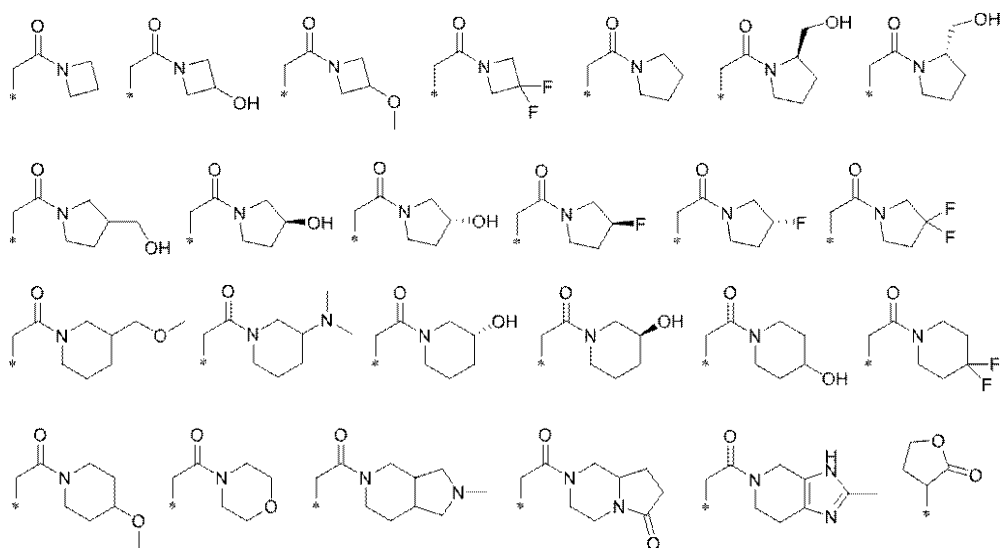
【 0 1 4 2 】

別の変形例では、R₁ は、水素、



30

40

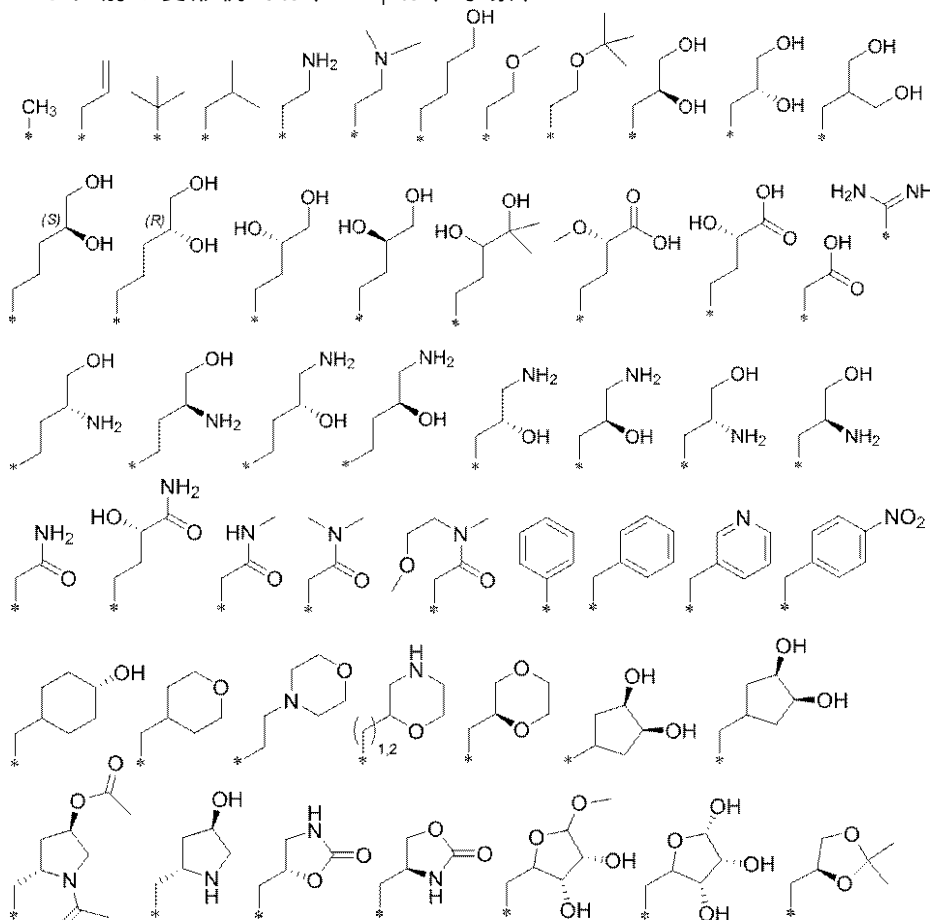


10

からなる群から選択される。

【 0 1 4 3 】

さらに別の変形例では、R₁ は、水素、



20

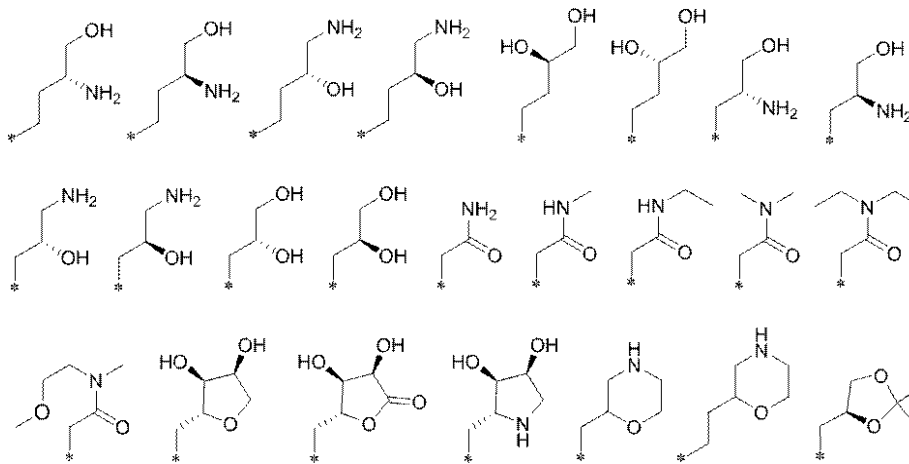
30

40

からなる群から選択される。

【 0 1 4 4 】

さらに別の変形例では、R₁ は、水素、

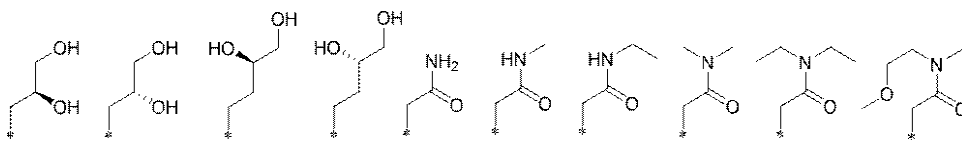


10

からなる群から選択される。

【 0 1 4 5 】

さらに別の变形例では、 R_1 は、水素、

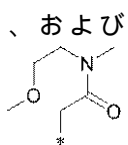
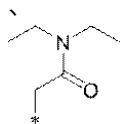
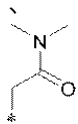
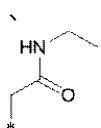
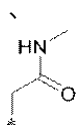
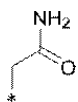


からなる群から選択される。

20

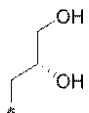
【 0 1 4 6 】

さらに他の变形例では、 R_1 は、水素、



30

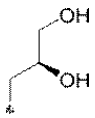
からなる群から選択される。なお他の变形例では、 R_1 は



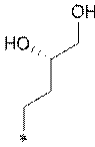
である。なお他の变形例では、 R_1 は

40

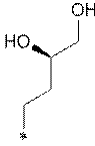
50



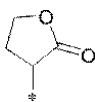
である。なお他の変形例では、 R_1 は



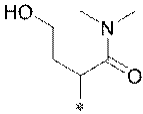
である。なお他の変形例では、 R_1 は



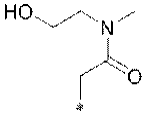
である。なおさらなる変形例では、 R_1 は



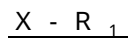
である。なおさらなる変形例では、 R_1 は



である。なおさらなる変形例では、 R_1 は

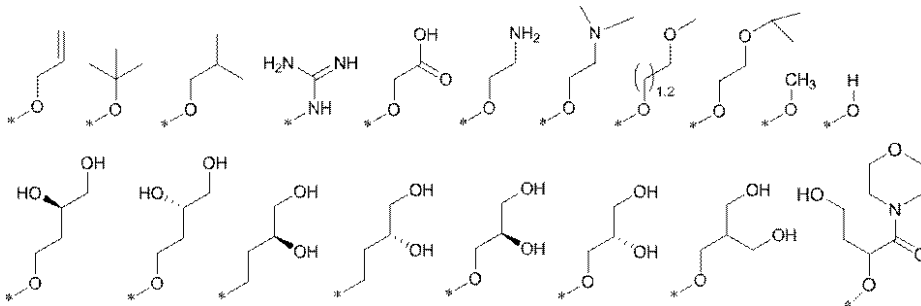


である。なおさらにさらなる変形例では、 R_1 は水素である。



【 0 1 4 7 】

上述の実施形態の一変形例および本発明の化合物の変形例では、 $-X-R_1$ は、



10

20

30



20

20

20



40

40

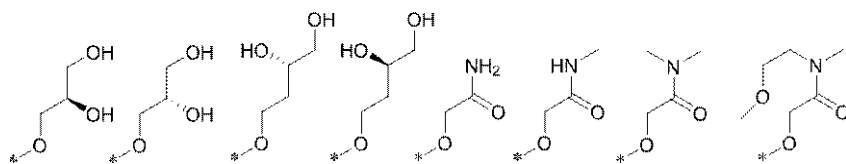
40



40

40

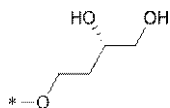
40



からなる群から選択される。

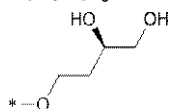
【0151】

さらに他の変形例では、 $-X-R_1$ は $-OH$ である。さらに他の変形例では、 $-X-R_1$ は $-OCH_3$ である。さらに他の変形例では、 $-X-R_1$ は

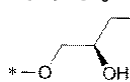


10

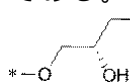
である。さらに他の変形例では、 $-X-R_1$ は



である。さらにさらなる変形例では、 $-X-R_1$ は

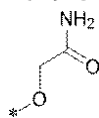


である。さらにさらなる変形例では、 $-X-R_1$ は

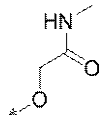


20

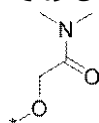
である。他のさらなる変形例では、 $-X-R_1$ は



である。なお他のさらなる変形例では、 $-X-R_1$ は

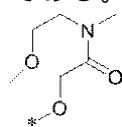


である。他のさらなる変形例では、 $-X-R_1$ は



30

である。なお他のさらなる変形例では、 $-X-R_1$ は



である。

R_2

【0152】

実施形態の別の変形例および本発明の化合物の変形例では、 R_2 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ $(C_8$

40

50

- 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール、およびヘテロ (C₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

【 0 1 5 3 】

別の変形例では、R₂ は、水素、ヒドロキシル、ハロ、シアノ、チオール、(C₁ - 6) アルコキシ、(C₁ - 6) アルキルチオール、(C₁ - 6) アルキル、ヘテロ (C₁ - 6) アルキル、アリール (C₁ - 6) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 6) アルキル、(C₁ - 5) シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、ヘテロ (C₁ - 5) シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、(C₄ - 6) アリール、(C₁ - 5) ヘテロアリール、(C₁ - 6) シクロアルキル、およびヘテロ (C₁ - 5) シクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

10

【 0 1 5 4 】

なお別の変形例では、R₂ は、水素、ヒドロキシル、ハロ、シアノ、チオール、(C₁ - 6) アルコキシ、(C₁ - 6) アルキルチオール、(C₁ - 6) アルキル、ヘテロ (C₁ - 6) アルキル、アリール (C₁ - 6) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 6) アルキル、(C₁ - 5) シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、ヘテロ (C₁ - 5) シクロアルキル (C₁ - 6) アルキル、(C₄ - 6) アリール、(C₁ - 5) ヘテロアリール、(C₁ - 6) シクロアルキル、およびヘテロ (C₁ - 5) シクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

20

【 0 1 5 5 】

なお別の変形例では、R₂ は、水素、ヒドロキシル、メチル、エチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、フェニルエチル、および置換ベンジルからなる群から選択され、式中、置換基は、各々独立して、メトキシ、ハロ、ニトロ、アミノ、およびアセトアミドからなる群から選択される。

【 0 1 5 6 】

さらに別の変形例では、R₂ は、水素、(C₁ - 6) アルキルまたはハロ (C₁ - 6) アルキル、アザ (C₁ - 6) アルキル、(C₁ - 6) オキサアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

30

【 0 1 5 7 】

なお別の変形例では、R₂ は、非置換もしくは置換 (C₁ - 6) アルキルからなる群から選択される。

【 0 1 5 8 】

なお別の変形例では、R₂ は水素である。

【 0 1 5 9 】

なお別の変形例では、R₂ はメチルである。

R₄

【 0 1 6 0 】

上述の実施形態の一変形例および本発明の化合物の変形例では、存在する場合、R₄ は、水素、(C₁ - 6) アルキル、(C₂ - 6) アルケニル、(C₂ - 6) アルキニル、ヒドロキシ (C₁ - 6) アルキル、アミノ (C₁ - 6) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 1 0) アルキル、アリール (C₁ - 1 0) アルキル、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール (C₁ - 5) アルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール、(C₃ - 7) シクロアルキル、(C₅ - 7) シクロアルケニル、およびヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

40

【 0 1 6 1 】

別の変形例では、存在する場合、R₄ は、水素、メチル、エチル、アリル、3 - メチルブチル、イソブチル、2 - ヒドロキシエチル、3 - アミノプロピル、1 - (4 - メトキシフ

50

エニル)エチル、(2-メチル-2-モルホリン-4-イル)プロピル、ピリジン-4-イルメチル、テトラヒドロピラン-4-イルメチル、ベンジル、2,4-ジメトキシ-ベンジル、3-クロロ-ベンジル、2-クロロ-ベンジル、2-フルオロ-ベンジル、4-フルオロ-ベンジル、3-トリフルオロメチル-ベンジル、ピラジン-2-イル、および $-(CH_2)_3NHC(O)O-C(CH_3)_3$ からなる群から選択される。

【0162】

なお別の変形例では、存在する場合、 R_4 は、水素、非置換 (C_{1-6}) アルキル、および置換 (C_{1-6}) アルキルからなる群から選択される。

【0163】

なお別の変形例では、存在する場合、 R_4 は、メチル、エチル、アリル、3-メチル-ブチル、およびイソブチルからなる群から選択される。

10

【0164】

さらに別の変形例では、存在する場合、 R_4 は、水素、ベンジル、1-(4-メトキシフェニル)エチル、1-メチル-(4-メトキシフェニル)メチル、メチル、3-アミノプロピル、および2-メチル-2-モルホリノプロピルからなる群から選択される。

【0165】

さらに別の変形例では、存在する場合、式中、 R_4 は水素である。

R_5 および R_5

【0166】

実施形態の一変形例および本発明の化合物の変形例では、存在する場合、 R_5 および R_5 は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、カルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、およびヘテロ (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

20

【0167】

別の変形例では、存在する場合、 R_5 および R_5 は、各々独立して、水素、ハロゲン、 (C_{1-6}) アルキル、 $-OR_{42}$ 、 $-SR_{42}$ 、 $-N(R_{42})_2$ 、 $-OC(O)R_{42}$ 、 $-NR_{42}C(O)R_{42}$ 、および $-N(R_{42})S(O)_2R_{42}$ からなる群から選択され、式中、 R_{42} は、水素、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-6}) アルキニル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、および (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

30

【0168】

別の変形例では、存在する場合、 R_5 および R_5 は、各々独立して、水素、非置換 (C_{1-6}) アルキル、および置換 (C_{1-6}) アルキルからなる群から選択される。

【0169】

さらに別の変形例では、存在する場合、 R_5 および R_5 は水素である。

【0170】

なお別の変形例では、存在する場合、 R_5 および R_5 は、両方とも水素である。

R_6

40

【0171】

実施形態の一変形例および本発明の化合物の変形例では、存在する場合、 R_6 および R_6 は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 (C_{1-10}) アルキル、およびヘテロ (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

【0172】

別の変形例では、存在する場合、 R_6 および R_6 は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 (C_{1-6}) アルキル、 $-OR_{43}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-N(R_{43})_2$ 、 $-OC(O)R_{43}$ 、 $-NR_{43}C(O)R_{43}$ 、および $-N(R_{43})S(O)_2R_{43}$ からなる群から選択され、式中、 R_{43} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{2-6}) アルケニル、 (C_{2-6}) アルキニル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、および (C_{3-7}) ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

50

・ C_6) アルキル、(C_{2-6}) アルケニル、(C_{2-6}) アルキニル、(C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{5-7}) シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、および(C_{3-7}) ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

【0173】

さらに別の変形例では、存在する場合、 R_6 および R_6 は、各々独立して、水素、ハロゲン、非置換もしくは置換(C_{1-6}) アルキルからなる群から選択される。

【0174】

さらに別の変形例では、存在する場合、 R_6 および R_6 は、両方ともハロゲンである。

【0175】

さらに別の変形例では、存在する場合、 R_6 および R_6 のうちの一方は、ハロゲンであり、 R_6 および R_6 のうちの他方は、水素である。

【0176】

一変形例では、 R_6 および R_6 のハロゲンの定義は、フルオロである。

【0177】

なおさらに他の変形例では、存在する場合、 R_6 および R_6 は、両方とも水素である。

【0178】

なおさらに他の変形例では、存在する場合、 R_6 はフルオロである。なおさらに他の変形例では、存在する場合、 R_6 はシアノである。なお別の変形例では、存在する場合、 R_6 は水素である。

R_7

【0179】

実施形態の一変形例および本発明の化合物の変形例では、存在する場合、 R_7 は、水素、シアノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10}) アルキル、スルホニル(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルコキシ、および(C_{1-10}) アルコキシ(C_{1-10}) アルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

【0180】

別の変形例では、存在する場合、 R_7 は、水素、シアノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、スルホニル(C_{1-10}) アルキル、アザ(C_{1-10}) アルキル、および(C_{1-10}) オキサアルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

【0181】

別の変形例では、存在する場合、 R_7 は、水素、シアノ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルキル、アミノアルキル、およびアルコキシアルキルからなる群から選択される。

【0182】

なお別の変形例では、存在する場合、 R_7 は水素である。

R_3

【0183】

上述の実施形態の一変形例および本発明の化合物の変形例では、 R_3 は、水素、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルケニル、(C_{3-15}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{1-14}) シクロアルキル、シクロアルケニル、(C_{4-15}) アリール、およびヘテロ(C_{1-14}) アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1~4個の置換基で置換され、これらの置換基の各々は、独立して、水素、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-1

10

20

30

40

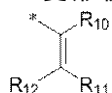
50

C_{1-10} アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1~3個の置換基で置換されるか、あるいは隣接原子上の置換基は共に、置換または非置換環を形成し得る。

10

【0184】

一変形例では、 R_3 は、式



のものであり、

式中、

20

R_{10} および R_{11} は、各々独立して、水素、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であり、あるいは R_{10} および R_{11} は共に、単環、二環、飽和、不飽和、芳香族、カルボシクリルおよびヘテロシクリルからなる群から選択されるC環を形成し、各々は、非置換であるか、もしくはヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される1~3個の置換基と共に置換され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であって、

30

40

R_{12} は、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビ

50

シクロアリール、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリール、(C_{3-12}) シクロアルキル、およびヘテロ (C_{2-11}) シクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくはヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、アルキルチオ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{1-10}) ハロアルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アミノ、アミド、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、イミノ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールアルキル、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され、非置換であるか、もしくは置換されるか、あるいは、 R_{12} 上の前記 1 ~ 3 個の置換基のうちの 1 個および前記 C 環上の前記 1 ~ 3 個の置換基のうちの 1 個は共に、6 もしくは 7 員の、飽和、不飽和、または芳香環 (非置換であるか、もしくは 1 ~ 4 個の置換基で置換される) を形成する。

【0185】

一変形例では、存在する場合、 R_{10} は、水素、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、およびヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

【0186】

別の変形例では、存在する場合、 R_{10} は、水素、ハロ、非置換もしくは置換アルキル、および非置換もしくは置換ヘテロアルキルからなる群から選択される。

【0187】

さらに別の変形例では、存在する場合、 R_{10} は、水素、ハロ、非置換もしくは置換アルキルからなる群から選択される。

【0188】

一変形例では、存在する場合、 R_{11} は、水素、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、およびヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

【0189】

別の変形例では、存在する場合、 R_{11} は、水素、ハロ、アルキル、およびヘテロアルキルからなる群から選択される。

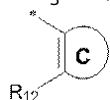
【0190】

さらに別の変形例では、存在する場合、 R_{11} はメチルである。

R_{10} および R_{11} は共に、環を形成する

【0191】

R_3 のある特定の变形例において、 R_{10} および R_{11} が共に、C 環を形成する場合、 R_3 は、式



のものであり、式中、C 環は、(C_{4-12}) アリール、(C_{1-11}) ヘテロアリール、(C_{3-12}) シクロアルキル、およびヘテロ(C_{1-11}) シクロアルキルからなる群から選択され、これらの各々は、非置換であるか、もしくはヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-10}) アルキル、スルホニル(C_{1-10}) アルキル、スルフィニル(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-10}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から独立して選択される前記 1 ~ 3 個の置換基で置換され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

【0192】

別の変形例では、C 環は、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(C_{3-7}) シクロアルキル、および(C_{5-7}) シクロアルケニルからなる群から選択され、これらの各々は、1 ~ 3 個の置換基で置換される。いくつかの変形例では、該アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(C_{3-7}) シクロアルキル、および(C_{5-7}) シクロアルケニルは、ピロリル、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、インドリル、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピロリジニル、チエニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロペンテニルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくはハロ、アルコキシ、アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ハロアルキル、およびハロアルコキシからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換される。

【0193】

別の変形例では、C 環は、(C_{4-6}) アリールもしくは(C_{1-5}) ヘテロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは 1 ~ 3 個の置換基で置換される。一変形例では、該アリールもしくはヘテロアリールは、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、チアゾリル、およびチエニルからなる群から選択され、これらの各々は、非置換であるか、もしくは 1 ~ 3 個の置換基で置換される。

【0194】

上述の実施形態および変形例では、C 環上の 1 ~ 3 個の置換基は、いくつかの変形例では、ヒドロキシ、ニトロ、ハロ、シアノ、チオ、オキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-10}) アルキル、

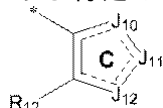
チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から独立して選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。いくつかの他の変形例では、該 1 ~ 3 個の置換基は、各々独立して、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシからなる群から選択される。いくつかの他の変形例では、C 環上の 1 ~ 3 個の置換基のうちの少なくとも 1 つは、フルオロ、メチル、およびメトキシからなる群から選択される。他の変形例では、C 環上の 1 ~ 3 個の置換基は、各々独立して、ハロからなる群から選択される。他の変形例では、該置換基は、フルオロである。さらに他の変形例では、該置換基は、メチルである。なおさらに他の変形例では、該置換基は、メトキシである。

10

【0195】

ある特定の変形例では、 R_3 は、式

20



のものであり、

式中、

J_{10} は、O、S、 NR_{26} 、および $CR_{27}R_{27}$ からなる群から選択され、

J_{11} は、O、S、 NR_{28} 、および $CR_{29}R_{29}$ からなる群から選択され、

J_{12} は、O、S、 NR_{30} 、および $CR_{31}R_{31}$ からなる群から選択され、

式中

R_{26} 、 R_{28} および R_{30} は、各々独立して、水素、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{26} 、 R_{28} 、および R_{30} は、各々独立して、それが結合する窒素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在であり、

30

40

R_{27} 、 R_{27} 、 R_{29} 、 R_{29} 、 R_{31} 、および R_{31} は、各々独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10})

50

0) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{27} 、 R_{29} 、 R_{31} は、各々独立して、それが結合する炭素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在である。

10

【0196】

C環の上述の変形例の一変形例では、 R_{26} 、 R_{28} および R_{30} は、各々単独で、水素、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、およびヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{26} 、 R_{28} 、および R_{30} は、各々独立して、それが結合する窒素が、二重結合の一部を形成する場合、不在であり、 R_{27} 、 R_{27} 、 R_{29} 、 R_{29} 、 R_{31} 、および R_{31} は、各々独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{27} 、 R_{29} 、 R_{31} は、各々独立して、それが結合する炭素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在である。

20

30

【0197】

C環の上述の実施形態のなお別の変形例では、 R_{26} 、 R_{28} および R_{30} は、各々単独で、水素、(C_{1-10}) アルキルアミノ、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、およびアザ (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{26} 、 R_{28} 、および R_{30} は、各々独立して、それが結合する窒素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在である、あるいは R_{27} 、 R_{27} 、 R_{29} 、 R_{29} 、 R_{31} 、および R_{31} は、各々独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、カルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、および (C_{1-10}) オキサアルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{27} 、 R_{29} 、 R_{31} は、各々独立して、それが結合する炭素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在である。

40

50

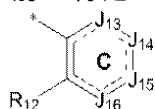
【 0 1 9 8 】

さらに別の変形例では、 R_{26} 、 R_{28} および R_{30} は、各々単独で、水素、 (C_{1-6}) アルキルアミノ、 (C_{1-6}) アルキル、ハロ (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、カルボニル (C_{1-6}) アルキル、アザ (C_{1-6}) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{26} 、 R_{28} 、および R_{30} は、各々独立して、それが結合する窒素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在であり、 R_{27} 、 R_{27} 、 R_{29} 、 R_{29} 、 R_{31} 、および R_{31} は、各々独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-6}) アルコキシ、カルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) オキサアルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{27} 、 R_{29} 、 R_{31} は、各々独立して、それが結合する炭素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在である。

10

【 0 1 9 9 】

別の特定の変形例では、 R_3 は、式



のものであり、

式中、

20

J_{13} は、O、S、 NR_{32} 、および $CR_{33}R_{33}$ からなる群から選択され、

J_{14} は、O、S、 NR_{34} 、および $CR_{35}R_{35}$ からなる群から選択され、

J_{15} は、O、S、 NR_{36} 、および $CR_{37}R_{37}$ からなる群から選択され、

J_{16} は、O、S、 NR_{38} 、および $CR_{39}R_{39}$ からなる群から選択され、

式中、

R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 、および R_{38} は、各々独立して、水素、オキシ、ヒドロキシ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 、および R_{38} は、各々独立して、それが結合する窒素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在であり、

30

40

R_{33} 、 R_{33} 、 R_{35} 、 R_{35} 、 R_{37} 、 R_{37} 、 R_{38} 、および R_{38} は、各々独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12})

50

シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{33} 、 R_{35} 、 R_{37} 、および R_{39} は、各々独立して、それが結合する炭素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在であり、

R_{12} は、前に定義されるとおりである。

10

【0200】

C環の上述の実施形態の一変形例では、 R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 、および R_{38} は、各々独立して、水素、オキシ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 、および R_{38} は、各々独立して、それが結合する窒素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在であり、 R_{33} 、 R_{33} 、 R_{35} 、 R_{35} 、 R_{37} 、 R_{37} 、 R_{39} 、および R_{39} は、各々独立して、水素、
 八口、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、(C_{1-10}) アルキル、八口 (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{33} 、 R_{35} 、 R_{37} 、および R_{39} は、各々独立して、それが結合する炭素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在である。

20

【0201】

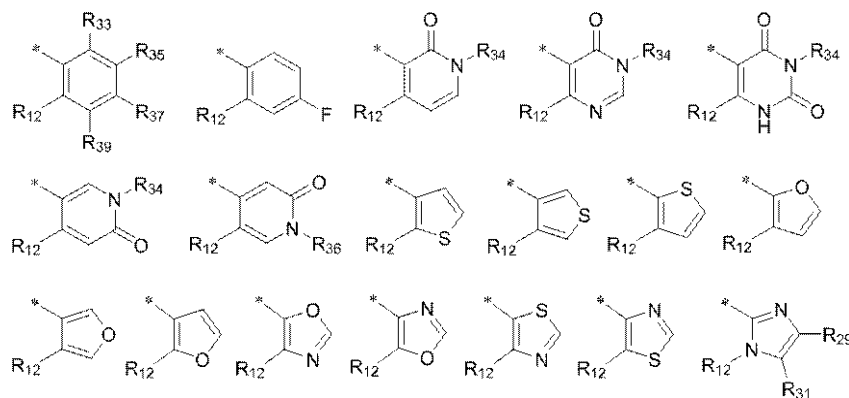
さらに別の変形例では、 R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 、および R_{38} は、各々独立して、水素、オキシ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいは R_{32} 、 R_{34} 、 R_{36} 、および R_{38} は、各々独立して、それが結合する窒素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在であり、 R_{33} 、 R_{33} 、 R_{35} 、 R_{35} 、 R_{37} 、 R_{37} 、 R_{39} 、および R_{39} は、各々独立して、水素、八口、ニトロ、シアノ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、ある
 いは R_{33} 、 R_{35} 、 R_{37} 、および R_{39} は、各々独立して、それが結合する炭素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在である。

30

40

【0202】

さらに別の変形例では、 R_3 は、



10

からなる群から選択され、
式中、

R₂₉ および R₃₁ は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-10) アルコキシ、(C₄-12) アリールオキシ、ヘテロ(C₁-10) アリールオキシ、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10) アルキルアミノ、スルホンアミド、(C₁-10) アルキル、ハロ(C₁-10) アルキル、ヒドロキシ(C₁-10) アルキル、スルホニル(C₁-10) アルキル、スルフィニル(C₁-10) アルキル、ヘテロ(C₁-10) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であり、

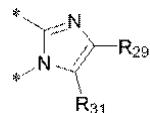
R₃₃、R₃₅、R₃₇、および R₃₉ は、各々独立して、水素、ハロ、(C₁-10) アルコキシ、(C₁-10) アルキルからなる群から選択され、

20

R₃₄ および R₃₆ は、各々独立して、アルキル、アザ(C₁-10) アルキル、およびヒドロキシル(C₁-10) アルキルからなる群から選択される。

【0203】

さらに別の変形例では、R₃ は、式



のものであり、
式中、

30

R₂₉ および R₃₁ は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、(C₁-6) アルキル、(C₂-6) アルケニル、(C₂-6) アルキニル、アミノもしくは置換アミノ、アリール、ヘテロアリール、(C₃-7) シクロアルキル、(C₅-7) シクロアルケニル、(C₃-7) ヘテロシクロアルキル、-OR₄₀、-SR₄₀、-C(O)R₄₀、-C(O)OR₄₀、-C(O)N(R₄₀)₂、-S(O)R₄₀、-S(O)₂R₄₀、-S(O)₂N(R₄₀)₂、-OC(O)R₄₀、-NR₄₀C(O)R₄₀、および -N(R₄₀)S(O)₂R₄₀ からなる群から選択され、
式中、

R₄₀ は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、非置換もしくは置換フェニル、非置換もしくは置換チアゾリル、非置換もしくは置換ピリジル、非置換もしくは置換ピラジニル、および非置換もしくは置換ピリミンジニル、2-アミノエチル、2-ピペリジニルエチル、2-ピペラジニルエチル、2-モルホリニルエチル、および 2-(N-メチルピペラジニル)エチルからなる群から選択される。

40

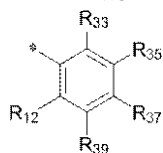
【0204】

直上の変形例の一変形例では、R₄₀ は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、および 2-アミノエチルからなる群から選択される。別の変形例では、R₄₀ はメチルである。別の変形例では、R₄₀ はエチルである。別の変形例では、R₄₀ はイソプロピルである。別の変形例では、R₄₀ はシクロペンチルである。別の変形例では、R₄₀ は 2-アミノエチルである。

【0205】

50

さらに別の変形例では、 R_3 は、式



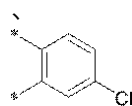
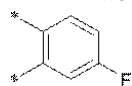
のものであり、
式中、

R_{33} 、 R_{35} 、 R_{37} 、および R_{39} は、各々独立して、水素、アルキル、アルコキシ、ハロ、非置換もしくは置換アリール、および置換ヘテロアリールからなる群から選択される。

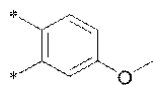
10

【0206】

さらに別の変形例では、 R_3 は、



、および



からなる群から選択される。

20

R_{12}

【0207】

上述の実施形態、および本発明の変形例のうち、いくつかの変形例では、 R_{12} は、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリール、(C_{3-12}) シクロアルキル、およびヘテロ(C_{2-11}) シクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1~3個の置換基で置換される。他の変形例では、 R_{12} は、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ビリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、プリニル、ナフタレニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピリドン、およびピリミドンからなる群から選択され、これらの各々は、非置換であるか、もしくは1~3個の置換基で置換される。

30

【0208】

上述の実施形態のいくつかの変形例および変形例では、 R_{12} の1~3個の置換基は、各々独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、オキソ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アミド、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-10}) アルキル、スルホニル(C_{1-10}) アルキル、スルフィニル(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-10}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアル

40

50

キル、(C₄-1₂)アリール、ヘテロ(C₁-1₀)アリール、(C₉-1₂)ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄-1₂)ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくはさらに置換される。

【0209】

他の変形例では、R₁₂上の1～3個の置換基は、各々独立して、ハロ、シアノ、オキシ、オキソ、(C₁-6)アルコキシ、(C₄-1₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-1₀)アリールオキシ、カルボニル、アミノ、アミド、スルホニル、(C₁-6)アルキル、スルホニル(C₁-1₀)アルキル、(C₃-1₂)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-1₂)シクロアルキル(C₁-1₀)アルキル、アリール(C₁-1₀)アルキル、ヘテロ(C₁-1₀)アリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₁-1₀)アルキル、(C₃-1₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂)シクロアルキル、(C₄-1₂)アリール、およびヘテロ(C₁-1₀)アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

【0210】

さらに他の変形例では、R₁₂上の1～3個の置換基は、各々独立して、ハロ、シアノ、(C₁-6)アルキル、(C₁-6)アルコキシ、アミノ、アセトアミド、カルボニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。さらに他の変形例では、R₁₂上の1～3個の置換基は、各々独立して、フルオロ、ジフルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、メチル、エチル、エチニル、トリフルオロメチル、アミノメチル、メトキシ、エトキシ、ジメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、フェノキシ、アセトアミド、エトキシアセトアミド、アセチル、置換メトキシカルボニル、エトキシアミノカルボニル、メタンスルホニルアミノ、4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル、3-トリフルオロメトキシフェノキシメチル、およびイソチアゾリジン1,1二酸化物からなる群から選択される。さらに他の変形例では、R₁₂上の1～3個の置換基は、各々独立して、フルオロ、クロロ、メトキシ、エトキシ、およびアミノからなる群から選択される。さらに別の変形例では、R₁₂上の1～3個の置換基は、各々独立して、フルオロ、クロロ、メトキシ、エトキシ、およびアミノからなる群から選択される。

【0211】

さらに別の変形例では、R₁₂は、(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-ピラジン-2-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、2-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-フェニル、2,3-ジフルオロ-フェニル、2,3-ジメトキシ-フェニル、2,4-ジフルオロ-フェニル、2,4-ジメトキシ-フェニル、2,4-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル、2,5-ジフルオロ-フェニル、2,6-ジフルオロ-フェニル、2,6-ジメチル-ピリジン-3-イル、2-アセトアミドフェニル、2-アミノカルボニルフェニル、2-アミノ-ピリミジン-5-イル、2-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル、2-クロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-イル、2-クロロ-フェニル、2-クロロ-ピリジン-3-イル、2-クロロ-ピリジン-4-イル、2-ジフルオロ-3-メトキシフェニル、2-エチル-フェニル、2-エトキシ-チアゾール-4-イル、2-フルオロ-3-メトキシ-フェニル、2-フルオロ-3-メチルフェニル、2-フルオロ-4-メチル-フェニル、2-フルオロ-5-メトキシ-フェニル、2-フルオロ-5-メチルフェニル、2-フルオロフェニル、2-フルオロ-ピリジン-3-イル、2-ヒドロキシメチル-3-メトキシフェニル、2-ヒドロキシメチルフェニル、2-イソキノリン-4-イル、2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル、2-メトキシ-フェニル、2-メトキシ-ピリジン-3-イル、2-メトキシ-ピリミジン-4-イル、2-メトキシ-チアゾール-4-イル、2-メチル-フェニル、2-メチル-ピリジン-3-イル、2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル、2-フェノキシフェニル、2-ピリジン-3-イル、2-ピリミジン-5-イル、2-トリフルオロメトキシフェニル、2

10

20

30

40

50

- トリフルオロメトキシ - フェニル、3, 4 - ジメトキシ - フェニル、3, 5 - ジメチル
 - イソオキサゾール - 4 - イル、3, 6 - ジメチル - ピラジン - 2 - イル、3 - アセトア
 ミドフェニル、3 - アミノカルボニルフェニル、3 - ブロモ - フェニル、3 - クロロ - ピ
 ラジン - 2 - イル、3 - シアノフェニル、3 - ジメチルアミノフェニル、3 - エトキシ -
 フェニル、3 - エチル - 4 - メチル - フェニル、3 - エチニル - フェニル、3 - フルオロ
 - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、3 - フルオロフェニル、3 - フルオロ - ピラジン
 - 2 - イル、3 - メタンスルホニルアミドフェニル、3 - メトキシカルボニルフェニル、
 3 - メトキシフェニル、3 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、3 - メチル - 3 H - イミダ
 ザゾ [4, 5 - b] ピラジン - 5 - イル、3 - メチルフェニル、3 - メチル - ピリジン - 2
 - イル、3 - トリフルオロメトキシフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4, 5
 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4 - アミノ - 5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イ
 ル、4 - クロロ - 2, 5 - ジメトキシ - フェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル
 、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル、4 - クロロ - ピリジン - 3 - イル
 、4 - ジフルオロ - 2 - メチル - フェニル、4 - エトキシ - 5 - フルオロ - ピリミジン -
 2 - イル、4 - エトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル
 、4 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル、
 4 - フルオロ - 2 - メチル - フェニル、4 - フルオロフェニル、4 - メトキシ - 5 - メチ
 ル - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、4 - メトキシ - ピリミ
 ジン - 2 - イル、4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル、4 - メチル - フェニル、4 - メ
 チル - ピリジン - 2 - イル、4 - メチル - ピリジン - 3 - イル、4 - ピロリジン - 1 - イ
 ル - ピリミジン - 2 - イル、5, 6 - ジメトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - アセチル -
 チオフェン - 2 - イル、5 - アミノ - 6 - エトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - アミノ -
 6 - メトキシ - 3 - メチル - ピラジン - 2 - イル、5 - アミノ - 6 - メトキシ - ピリジン
 - 2 - イル、5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、5 - クロロ - 6 - メト
 キシ - ピラジン - 2 - イル、5 - ジメチルアミノ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、
 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、5 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 -
 イル、5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - フルオロ - ピリジン - 2
 - イル、5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、5 - メトキシ - チオフェン - 2 - イル、5
 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル、6 - アセチル - ピリジン - 2 - イル、6
 - クロロ - ピラジン - 2 - イル、6 - エトキシ - ピラジン - 2 - イル、6 - エトキシ - ピ
 リジン - 2 - イル、6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、6 - フルオロ - ピリジン - 3 -
 イル、6 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル、6 - メトキシ - 5 - メチルアミノ - ピラジ
 ン - 2 - イル、6 - メトキシ - 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピラジ
 ン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル
 、6 - メチルアミノ - ピラジン - 2 - イル、6 - メチル - ピリジン - 2 - イル、5 - アミ
 ノ - 6 - (2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピラジン - 2 - イル、および 6 - トリフ
 ルオロメチル - ピリジン - 2 - イルからなる群から選択される。

【 0 2 1 2 】

上述の実施形態の他の変形例および本発明の変形例では、 R_{12} は、存在する場合、式



の 5 員アリアルもしくはヘテロアリアルであり、

式中、

J_0 は、N および C からなる群から選択され、

J_1 は、O、S、N、 NR_{13} および CR_{14} からなる群から選択され、

J_2 は、O、S、N、 NR_{15} および CR_{16} からなる群から選択され、

J_3 は、O、S、N、 NR_{17} および CR_{18} からなる群から選択され、

J_4 は、O、S、N、 NR_{19} および CR_{20} からなる群から選択され、

式中、

10

20

30

40

50

R_{13} 、 R_{15} 、 R_{17} 、および R_{19} は、各々単独で、水素、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であり、

10

R_{14} 、 R_{16} 、 R_{18} 、および R_{20} は、各々単独で、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であり、

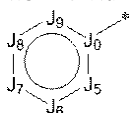
20

R_{13} 、 R_{14} 、 R_{19} および R_{20} のうちの1つは、 R_{11} と共に一緒になって、6もしくは7員、飽和、不飽和もしくは芳香環を形成し得、各々は、非置換であるか、もしくは1～3個の置換基でさらに置換され、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{19} および R_{20} のうちの1つは、 R_{10} および R_{11} が一緒になることによって形成された、該環上の置換基と共に一緒になって、6もしくは7員の、飽和、不飽和もしくは芳香環を形成し得、各々は、非置換であるか、もしくは1～3個の置換基でさらに置換される。

30

【0213】

別の変形例では、 R_{12} は、存在する場合、式



40

の6員のアリールもしくはヘテロアリールであり、

式中、

J_0 は、NおよびCからなる群から選択され、

J_5 は、 NR_{21} 、 CR_{21} およびC(O)からなる群から選択され、

J_6 は、 NR_{22} 、 CR_{22} およびC(O)からなる群から選択され、

J_7 は、 NR_{23} 、 CR_{23} およびC(O)からなる群から選択され、

J_8 は、 NR_{24} 、 CR_{24} およびC(O)からなる群から選択され、

J_9 は、 NR_{25} 、 CR_{25} およびC(O)からなる群から選択され、

式中、

R_{21} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{24} 、R

50

R_{25} および R_{25} は、各々単独で、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、アルキルチオ、ヒドロキシ、オキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{1-10}) ハロアルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニルオキシ、カルボニル、アルコキシカルボニル、アルコシミアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキルアミノ、 (C_{1-10}) アルキルカルボニルアミノスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、スルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アルコシアルキル、アリーロキシアルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリーロキシカルボニルアルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、シクロアルキルスルホニルアルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリーロキシアルキル、ヘテロアリーロキシアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1～4個の置換基で置換され、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、および R_{25} は、単独で、それが結合する窒素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在であり、

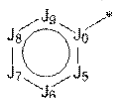
10

20

R_{21} および R_{25} のうちの一方は、 R_{11} と共に一緒になって、6もしくは7員、飽和、不飽和もしくは芳香環を形成し得、各々は、非置換であるか、もしくは1～3個の置換基でさらに置換され、 R_{21} および R_{25} のうちの一方は、 R_{10} および R_{11} が一緒になることによって形成された、該環上の置換基と共に一緒になって、6もしくは7員、飽和、不飽和もしくは芳香環を形成し得、各々は、非置換であるか、もしくは1～3個の置換基でさらに置換される。

【0214】

直上の実施形態の一変形例および変形例では、 R_{12} は、存在する場合、式

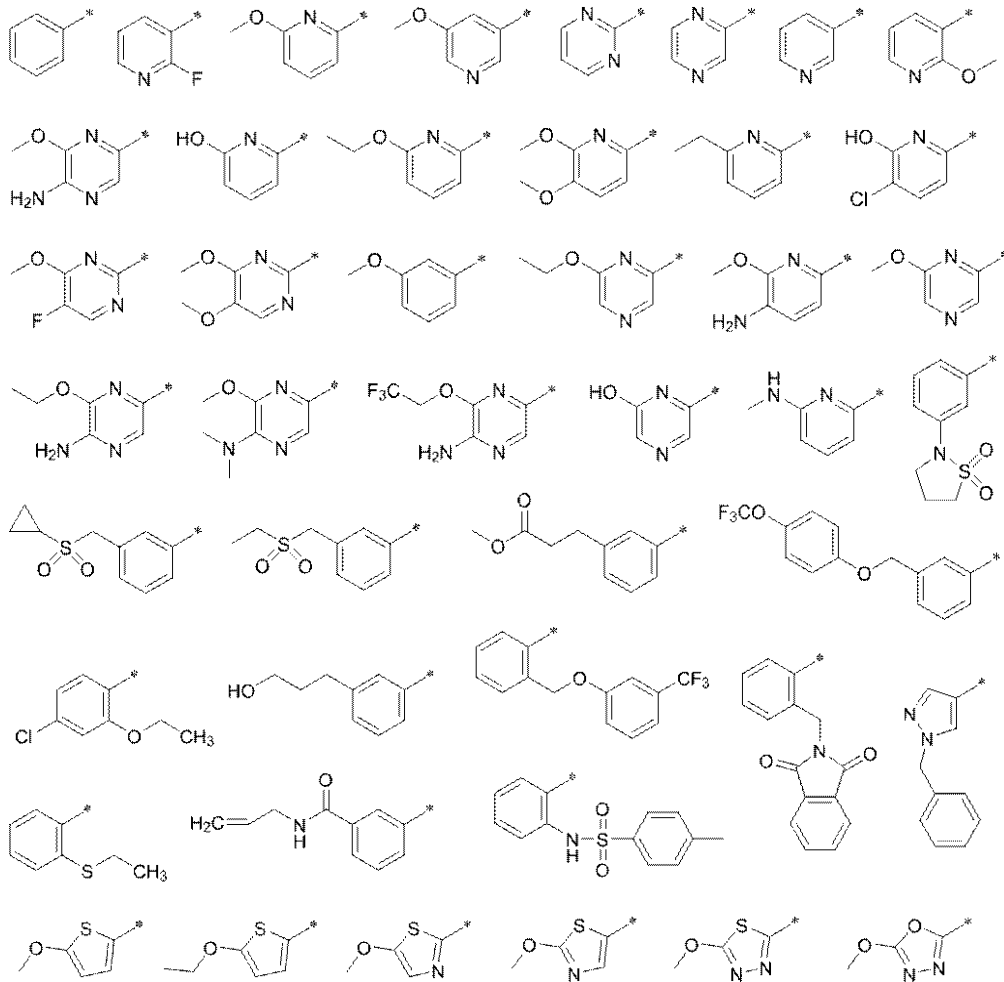


の6員のアリールもしくはヘテロアリールであり、 J_0 は、NおよびCからなる群から選択され、 J_5 は、Nもしくは CR_{21} であり、式中、 R_{21} は、水素もしくはフルオロであり、 J_6 は、Nもしくは CR_{22} であり、式中、 R_{22} は、水素、ヒドロキシ、フルオロ、メチル、エチル、メトキシ、およびエトキシからなる群から選択され、 J_7 は、Nもしくは CR_{23} であり、式中、 R_{23} は、水素もしくはフルオロであり、 J_8 は、Nもしくは CR_{24} であり、式中、 R_{24} は、水素もしくはフルオロであり、 J_9 は、Nもしくは CR_{25} であり、式中、 R_{25} は、水素もしくはフルオロである。別の変形例では、 J_0 は、NおよびCからなる群から選択され、 J_5 はNであり、 J_6 は、Nもしくは $C(OC_3H_3)$ であり、 J_7 はCHであり、 J_8 はCHであり、 J_9 は、NもしくはCHである。

40

【0215】

なお別の変形例では、 R_{12} は、



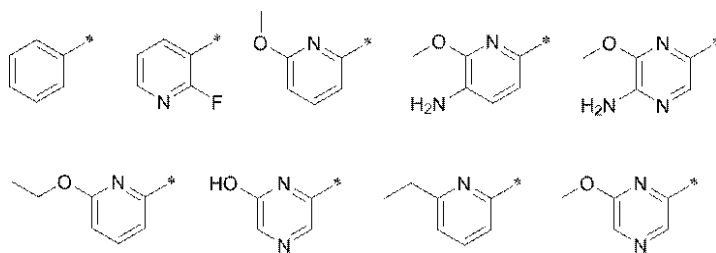
10

20

からなる群から選択される。

【0216】

なお他の変形例では、 R_{12} は、

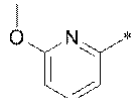


30

からなる群から選択される。

【0217】

さらに他の変形例では、 R_{12} は、式

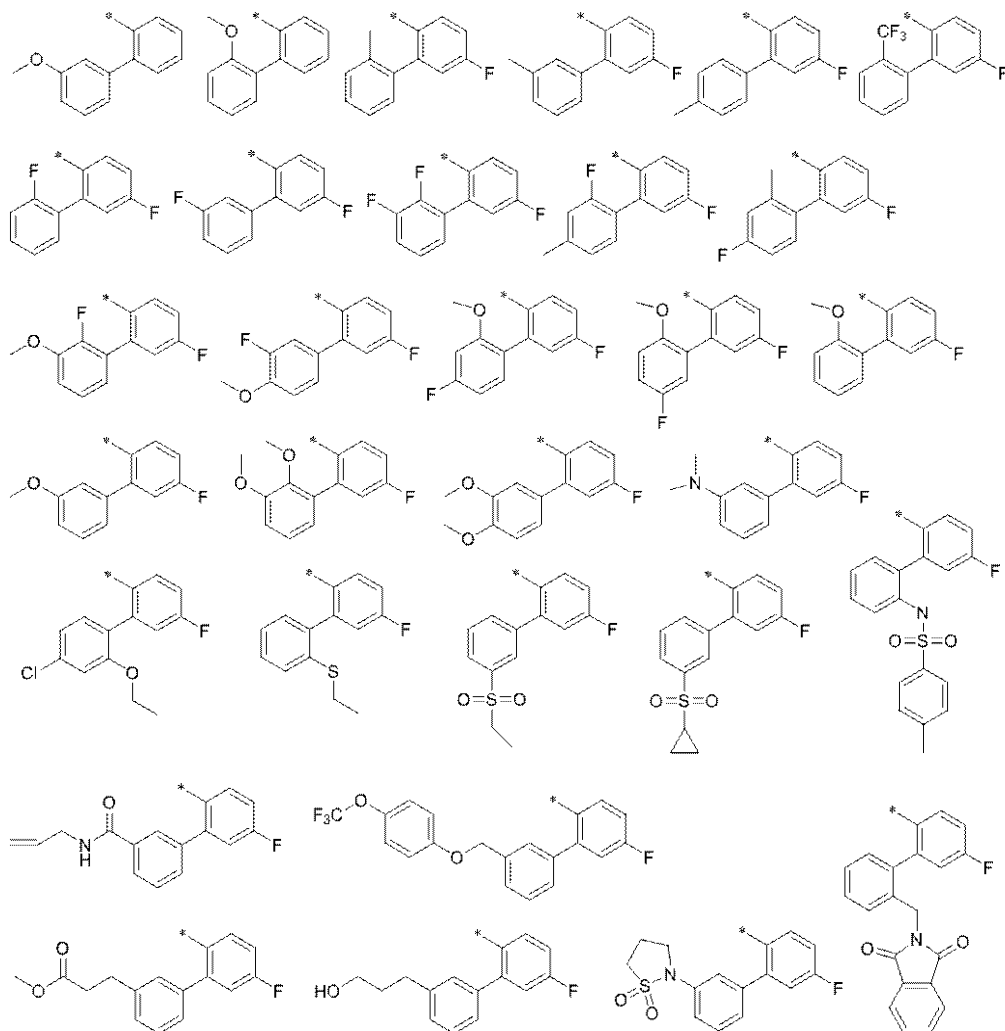


40

のものである。

【0218】

別の変形例では、存在する場合、 R_3 は、



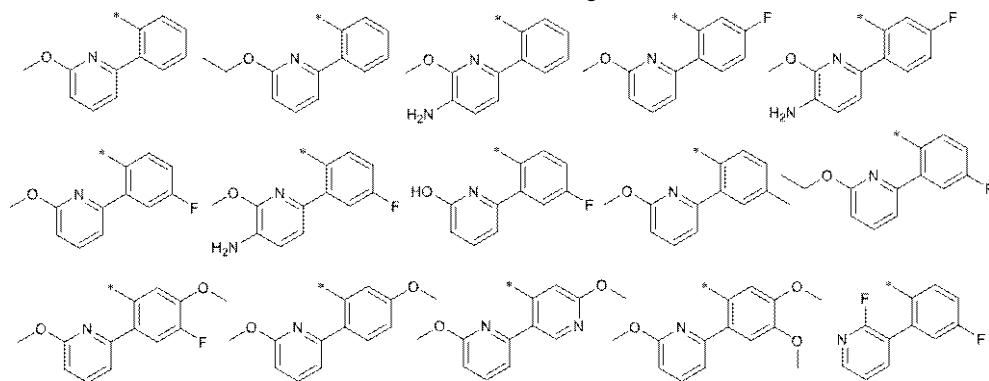
10

20

からなる群から選択される。

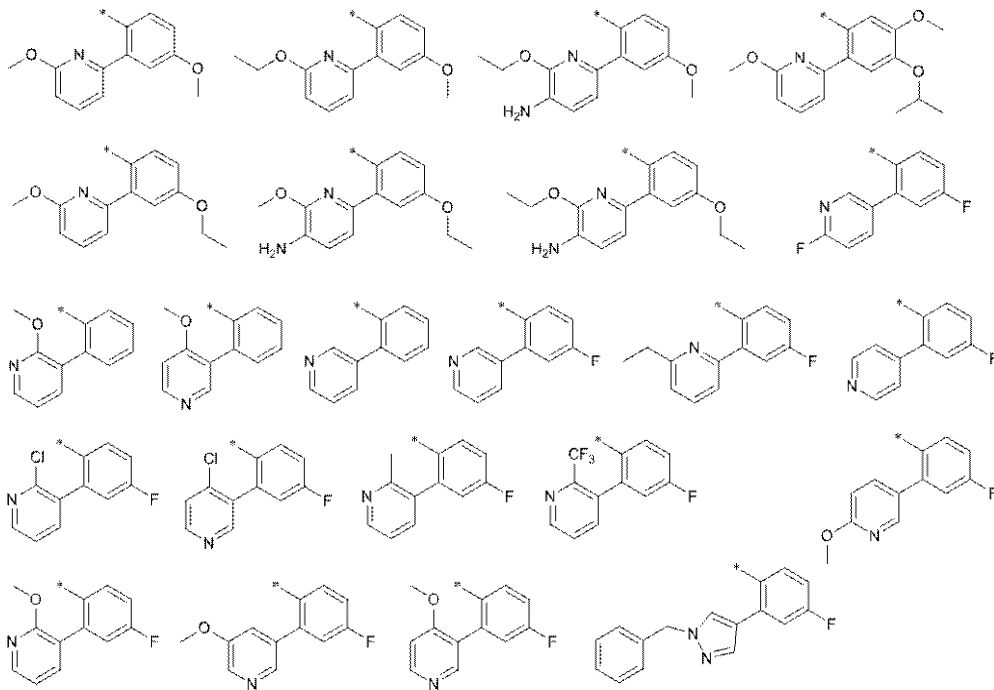
【0219】

さらに別の変形例では、存在する場合、 R_3 は、



30

40



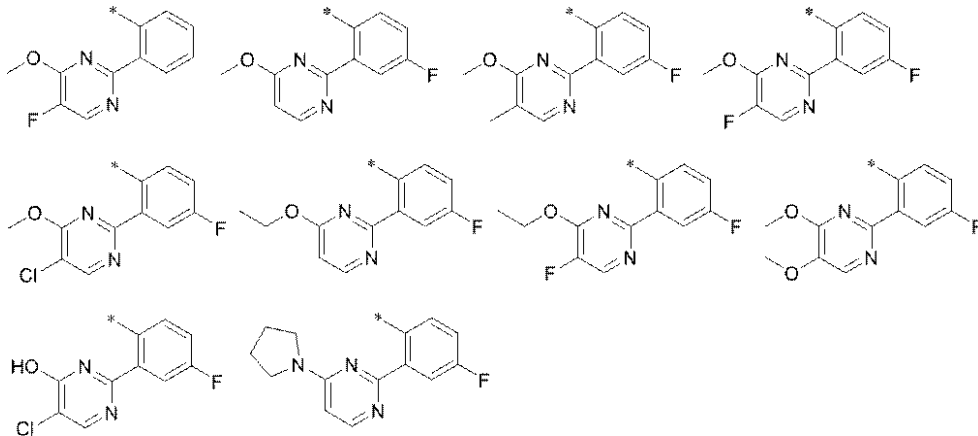
10

からなる群から選択される。

【 0 2 2 0 】

20

別の変形例では、存在する場合、R₃ は、

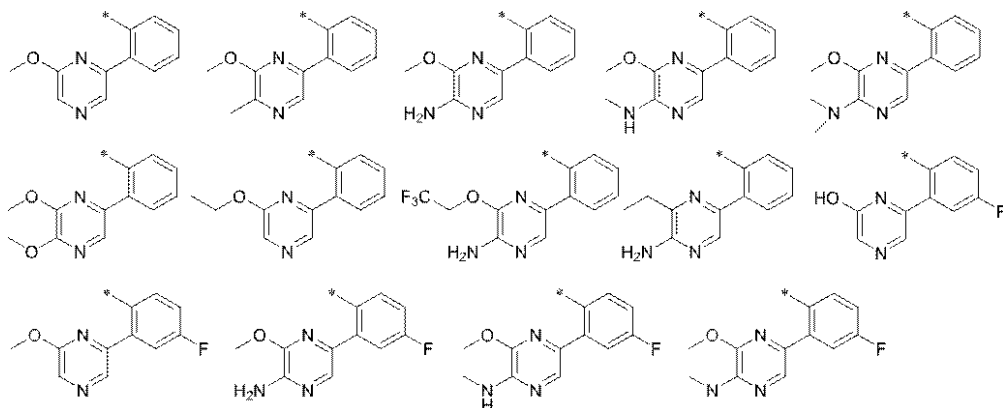


30

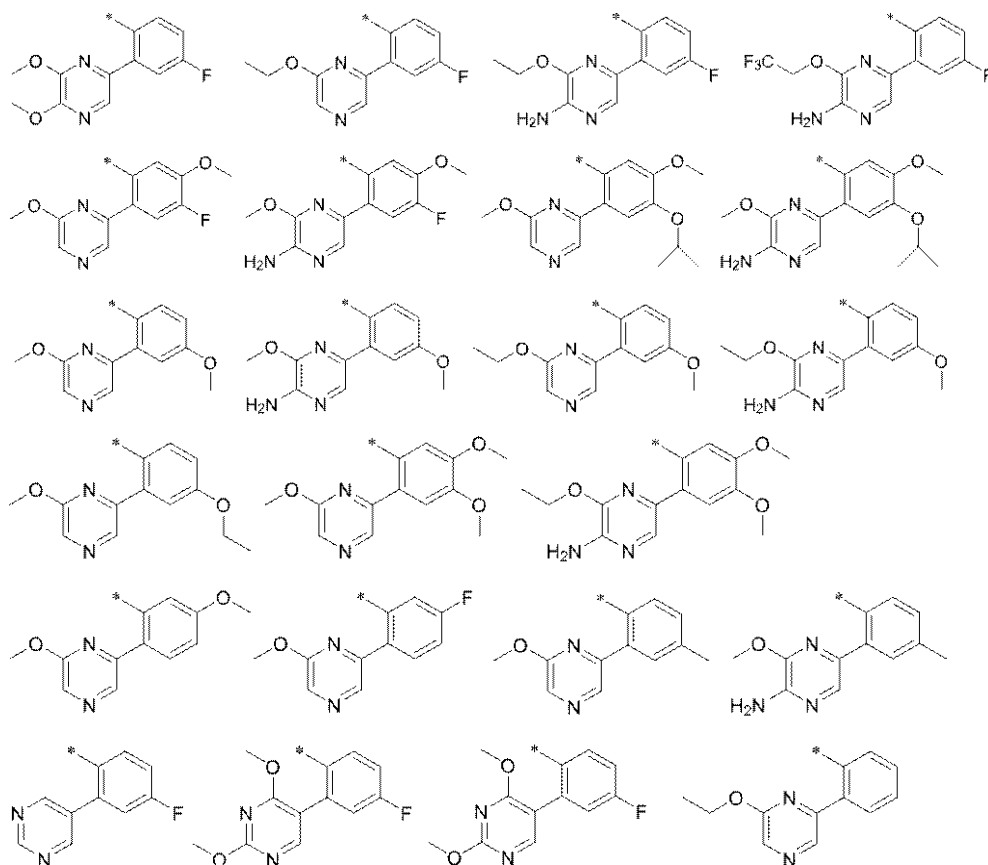
からなる群から選択される。

【 0 2 2 1 】

別の変形例では、存在する場合、R₃ は、



40



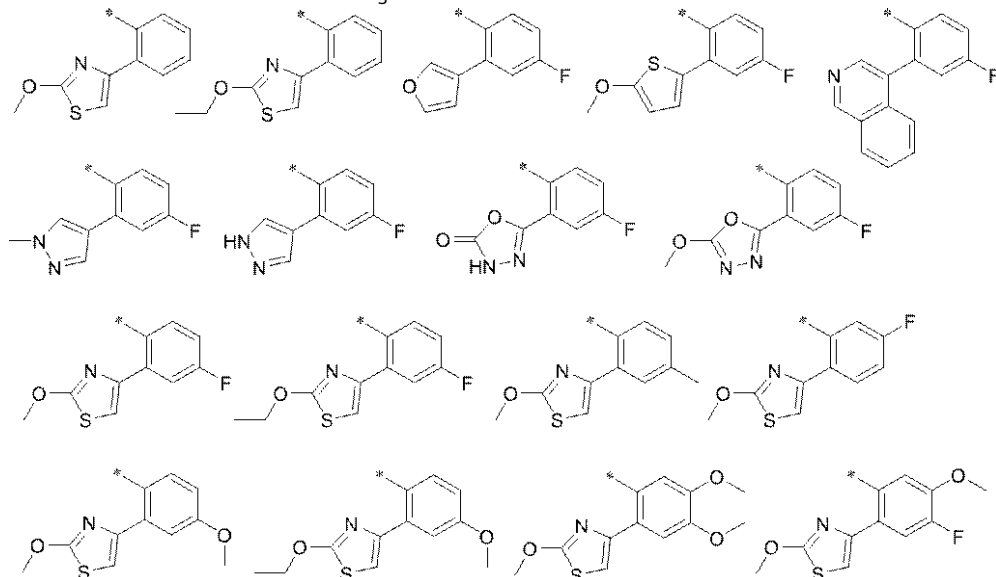
10

20

からなる群から選択される。

【 0 2 2 2 】

さらに別の変形例では、 R_3 は、存在する場合、



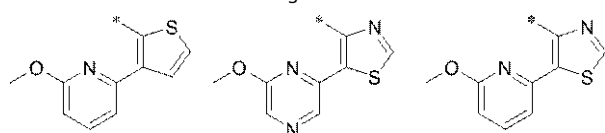
30

40

からなる群から選択される。

【 0 2 2 3 】

別の変形例では、 R_3 は、存在する場合、

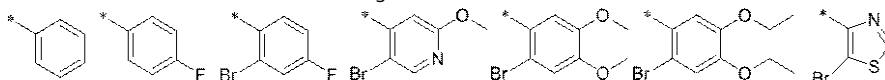


からなる群から選択される。

【 0 2 2 4 】

50

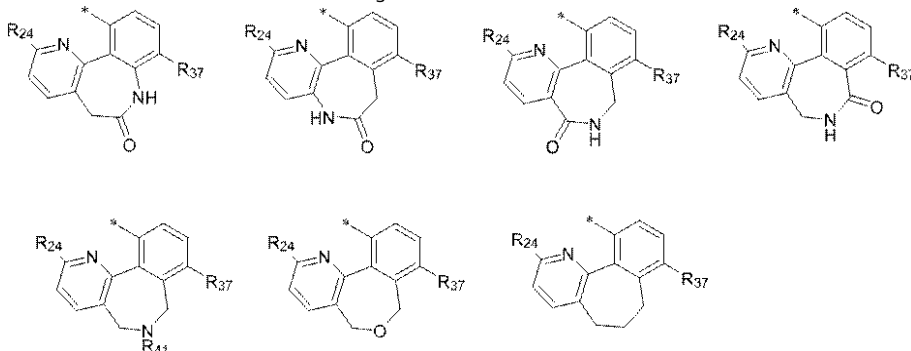
さらに別の変形例では、 R_3 は、存在する場合、



からなる群から選択される。

【0225】

さらに別の変形例では、 R_3 は、存在する場合、



からなる群から選択され、

式中、

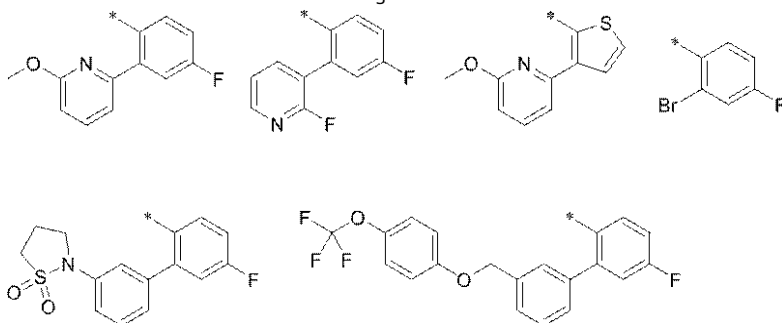
R_{24} は、メトキシおよびエトキシからなる群から選択され、

R_{37} は、ハロ、アルコキシおよびアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

R_{41} は、水素、 (C_{1-6}) オキサアルキルおよび (C_{1-6}) アルキルからなる群から選択される。

【0226】

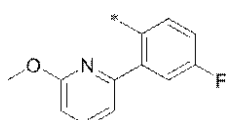
さらに別の変形例では、 R_3 は、存在する場合、



からなる群から選択される。

【0227】

なおさらに別の変形例では、 R_3 は、存在する場合、



である。

【0228】

本発明に記載の化合物の特定の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない。

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン O - メチルオキシム、

(R, E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン O - メチルオキシム、

(S, E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル

10

20

30

40

50

）フェニル） - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - メチル
オキシム、

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フ
ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - アリルオキ
シム、

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フ
ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - t e r t -
ブチルオキシム、

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フ
ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - イソブチル
オキシム、

10

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フ
ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - ベンジルオ
キシム、

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フ
ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - フェニルオ
キシム、

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フ
ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 4 - ニトロ
ベンジルオキシム、

20

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ
ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 2 - メトキ
シエチルオキシム、

(R , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 2 - メ
トキシエチルオキシム、

(S , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 2 - メ
トキシエチルオキシム、

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ
ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 2
 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、

30

(R , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - (R)
 - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、

(S , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - (R)
 - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ
ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 2 - t e r
t - ブトキシエチルオキシム、

40

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ
ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 3 - メトキ
シプロピルオキシム、

(E) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イ
ル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - イリデンアミ
ノオキシ) 酢酸、

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ
ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 2
 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、

50

(R , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、

(S , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 2 - アミノエチルオキシム、

(R , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 2 - アミノエチルオキシム、

(S , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 2 - アミノエチルオキシム、

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - ピリジン - 3 - イルメチルオキシム、

(Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - ピリジン - 3 - イルメチルオキシム、

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピルオキシム、

(R , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピルオキシム、

(S , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピルオキシム、

(E) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - イリデン) ヒドラジンカルボキシミダミド、

(S , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] プリミジン - 5 (6 H) - オン O - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7

10

20

30

40

50

, 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 3 , 4
 - ジヒドロキシブチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - (S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - (R) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、
 (S) - 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキ
 シピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d
] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノ) ブタン - 1 , 2 - ジオール、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - ((R) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチルオキシム、
 (7 R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イ
 ル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - モルホリン - 2 - イルメチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - (R) - モルホリン - 2 - イルメチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - (S) - モルホリン - 2 - イルメチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - ((2 R , 3 S , 4 R) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロフラ
 ン - 2 - イル) メチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシテ
 トラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチルテ
 トラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシテ
 トラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - ((3 a R , 4 R , 6 S , 6 a R) - 6 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチルテ
 トラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (3 - (シクロプロピルスルホニル) - 5 - フルオロピ
 フェニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン
 - 5 (6 H) - オン O - (S) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
 フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6
 H) - オン O - ((2 R , 3 S , 4 R) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロフラ
 ン - 2 - イル) メチルオキシム、

10

20

30

40

50

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((2 R , 3 S , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル) メチルオキシム、

(3 R , 5 S) - 1 - アセチル - 5 - (((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) メチル) ピロリジン - 3 - イルアセテート、

(2 S , 4 R) - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) ピロリジン - 2 - カルボキシレート、

(2 S , 4 R) - 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) ピロリジン - 2 - カルボン酸、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (3 R , 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 3 - イルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((2 R , 3 R , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル) メチルオキシム、

(7 R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (3 R , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシシクロペンチルオキシム、

(7 R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((3 R , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシシクロペンチル) メチルオキシム、

(7 R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルペンチルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (3 R , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシシクロペンチル) メチルオキシム、

(R) - 4 - (((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) メチル) オキサゾリジン - 2 - オン、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - 2 - モルホリノエチルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - 2 - モルホリノエチルオキシム、

10

20

30

40

50

H) - オンO - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチルオキシム、
 (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6
 H) - オンO - ((1s, 4S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)メチルオキシム、
 (S) - 4 - ((Z) - (R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキ
 シピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]
]ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン)アミノオキシ) - 2 - ヒドロキシブタンアミド、
 (7R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イ
 ル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6
 H) - オンO - 2 - (モルホリン - 2 - イル)エチルオキシム、
 (S) - 4 - ((Z) - (R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メト
 シピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 -
 d]ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン)アミノオキシ)メチル) - 3 - ベンジルオキサ
 ザリジン - 2 - オン、
 (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6
 H) - オンO - (R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロピルオキシム、
 (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6
 H) - オンO - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)メチルオキシム、
 (R) - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 5
 - イミノ - 4 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン
 - 2 - アミン、
 (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル)
 - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミ
 ジン - 5 (6 H) - オンO - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、
 (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピラジン - 2 - イル)
)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6
 H) - オンO - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、
 (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシチアゾール - 4 - イ
 ル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6
 H) - オンO - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、
 (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリドール[4, 3 - d]ピリミジン - 5
 (6 H) - オンO - (S) - 4, 5 - ジヒドロキシペンチルオキシム、
 (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6
 H) - オンO - (S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピルオキシム、
 (S) - 5 - ((Z) - (R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メト
 シピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 -
 d]ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン)アミノオキシ)メチル)オキサザリジン - 2 -
 オン、
 (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6
 H) - オンO - 3 - ヒドロキシプロピルオキシム、
 (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)
)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6
 H) - オンO - 4 - ヒドロキシブチルオキシム、
 (7R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イ
 ル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (

10

20

30

40

50

- 6 H) - オン O - 3 - ヒドロキシ - 2 - メトキシプロピルオキシム、
 (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 4 , 5 - ジヒドロキシペンチルオキシム、
 (R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアセトアミド、
 (R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - N , N - ジメチルアセトアミド、
 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エタノン、
 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - ((R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) エタノン、
 (S) - 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - ヒドロキシブタン酸、
 3 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3 H) オン、
 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシブタンアミド、
 (S , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、
 (S , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、
 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミド、
 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミド、
 (S) - 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミド、
 (R) - 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミド、
 (R) - 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミド、

(S) - 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシ
 シピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]
]ピリミジン - 5 (6H) - イリデン)アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメ
 チルブタンアミド、

2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジ
 ン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミ
 ジン - 5 (6H) - イリデン)アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - モルホリノブタン
 - 1 - オン、

2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジ
 ン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミ
 ジン - 5 (6H) - イリデン)アミノオキシ) - 4 - メトキシ - N, N - ジメチルブタン
 アミド、

2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジ
 ン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミ
 ジン - 5 (6H) - イリデン)アミノオキシ) - N - ((S) - 2, 3 - ジヒドロキシブ
 ロピル) - N - メチルアセトアミド、

(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2
 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン -
 5 (6H) - イリデンアミノオキシ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアセ
 トアミド、

(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2
 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン -
 5 (6H) - イリデンアミノオキシ) - N, N - ビス(2 - ヒドロキシエチル)アセトア
 ミド、

2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジ
 ン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミ
 ジン - 5 (6H) - イリデン)アミノオキシ) - N, N - ビス(2 - ヒドロキシブ
 ロピル)アセトアミド、

(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2
 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン -
 5 (6H) - イリデンアミノオキシ) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル)エタノン、

(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2
 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン -
 5 (6H) - イリデンアミノオキシ) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル)エタノン、

2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジ
 ン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミ
 ジン - 5 (6H) - イリデン)アミノオキシ) - 1 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル
)ピロリジン - 1 - イル)エタノン、

(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2
 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン -
 5 (6H) - イリデンアミノオキシ) - 1 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)エ
 タノン、

(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2
 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン -
 5 (6H) - イリデンアミノオキシ) - N - メチル - N - ((6 - メチルピリジン - 2 -
 イル)メチル)アセトアミド、

(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2
 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン -
 5 (6H) - イリデンアミノオキシ) - N, N - ビス(2 - メトキシエチル)アセトアミ
 ド、

10

20

30

40

50

(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン -

50

5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - 1 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) エタノン、

2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - (3 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) エタノン、

(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - N - メチル - N - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) アセトアミド、

10

(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - N - (イソオキサゾール - 3 - イルメチル) - N - メチルアセトアミド、

(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - N - メチル - N - (チアゾール - 4 - イルメチル) アセトアミド、

(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - 1 - (ピラジン - 2 - イル) エタノン、

20

2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - (3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) エタノン、

2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - (2 - メチルテトラヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - c] ピリジン - 5 (6 H , 7 H , 7 a H) - イル) エタノン、

30

(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - N - メチル - N - ((5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) アセトアミド、

(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - 1 - (2 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) エタノン、

2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) エタノン、

40

2 - (2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) アセチル) ヘキサヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 (7 H) - オン、

(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - 1 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) エタノン、

(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2

50

- イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - 1 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) エタノン、

(7 R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピラジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、

(7 R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、

(7 R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピラジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシム、

(7 R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシム、

5 - (((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピラジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) メチル) - 3, 4 - ジヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン、

5 - (((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) メチル) - 3, 4 - ジヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン、

(7 R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピラジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシム、

(7 R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシム、

(7 R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピラジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル) メチルオキシム、

(7 R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル) メチルオキシム、

(7 S, Z) - 2 - アミノ - 8, 8 - ジフルオロ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピラジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、

(7 S, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 8, 8 - ジフルオロ - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、

(7 S, Z) - 2 - アミノ - 8, 8 - ジフルオロ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピラジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2

10

20

30

40

50

- イル)メチルオキシム、

(7S, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 8, 8 - ジフルオロ - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - (3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチルオキシム、

(7S, Z) - 2 - アミノ - 8, 8 - ジフルオロ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - (3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル)メチルオキシム、

(7S, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 8, 8 - ジフルオロ - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - (3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル)メチルオキシム、

(7S, Z) - 2 - アミノ - 8 - フルオロ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、

(7S, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、

(7S, Z) - 2 - アミノ - 8 - フルオロ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - (3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチルオキシム、

(7S, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - (3, 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチルオキシム、

(7S, Z) - 2 - アミノ - 8 - フルオロ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - (3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル)メチルオキシム、

(7S, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - (3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル)メチルオキシム、

(7R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシブチルオキシム、

(7R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブチルオキシム、

(7R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブチルオキシム、および

(7R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシブチルオキシム。

【0229】

その態様の別のものでは、本発明は、HS P 90阻害剤として有用な化合物を作製するプロセスに関する。

10

20

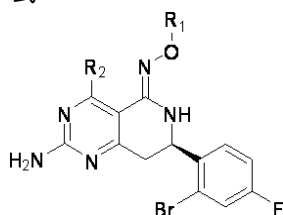
30

40

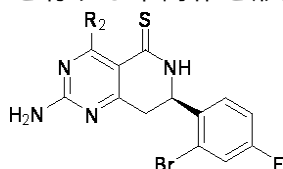
50

【 0 2 3 0 】

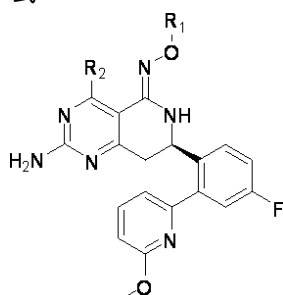
一実施形態では、該プロセスは、
式



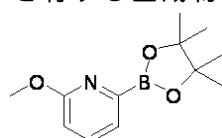
を有する中間体を形成する条件下で、式



を有する化合物を、式 $H_2N - O - R_1$ を有する化合物と反応させるステップと、
式



を有する生成物を形成する条件下で、該中間体を、式



を有する化合物と反応させるステップと、を含み、
式中、

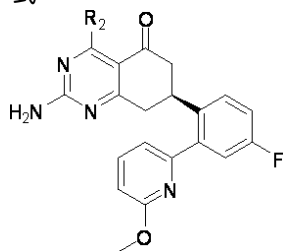
R_1 は、水素、カルボニル、ヒドロキシカルボニルオキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アルコキシ (C_{1-10}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、カルボニルアミノ (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシカルボニル (C_{1-10}) アルキル、アミノカルボニル (C_{1-10}) アルキル、アミノスルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニルアミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルスルホニルアミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

R_2 は、水素、ハロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリールおよびヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

10

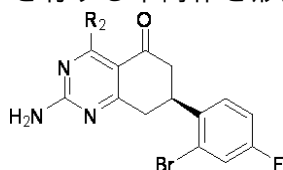
【0231】

本発明の化合物を作製するプロセスの別の実施形態では、式



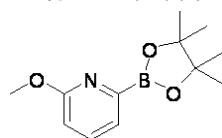
20

を有する中間体を形成する条件下で、式

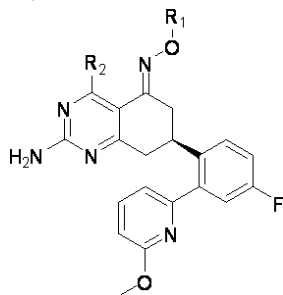


30

を有する化合物を、式



を有する化合物と反応させるステップと、式



40

を有する生成物を形成する条件下で、該中間体を、式 H_2N-O-R_1 を有する化合物と反応させるステップと、を含み、

式中、

50

R₁ は、水素、カルボニル、ヒドロキシカルボニルオキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、ヘテロ(C₁ - 10) アルキル、(C₁ - 10) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 10) アルキル、アルコキシ(C₁ - 10) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 10) アルキル、スルホニル(C₁ - 10) アルキル、スルフィニル(C₁ - 10) アルキル、カルボニルアミノ(C₁ - 10) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 10) アルキル、ヒドロキシカルボニル(C₁ - 10) アルキル、アミノカルボニル(C₁ - 10) アルキル、アミノスルホニル(C₁ - 10) アルキル、スルホニルアミノ(C₁ - 10) アルキル、(C₁ - 6) アルキルスルホニルアミノ(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 10) アルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロ(C₁ - 10) アリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ(C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

10

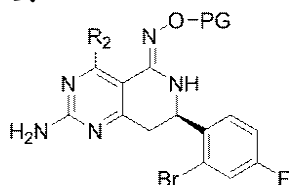
R₂ は、水素、ハロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁ - 10) アルコキシ、(C₄ - 12) アリールオキシ、ヘテロ(C₁ - 10) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 10) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 10) アルキル、スルホニル(C₁ - 10) アルキル、スルフィニル(C₁ - 10) アルキル、ヘテロ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 10) アルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロ(C₁ - 10) アリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ(C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換である。

20

30

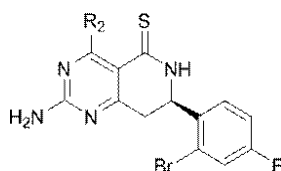
【0232】

本発明の化合物を作製するプロセスのなお別の実施形態では、式

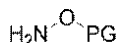


40

を有する中間体 F を形成する条件下で、式



を有する化合物を、式



50

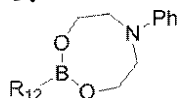
を有する出発材料 I と反応させるステップ、を含み、
式中、

P G は、 $((C_{1-6})_3 \text{ アルキル})$ シリル、 $((C_{1-6})_3 \text{ アルキル})_{3-k}$ フェニル $_k$ シリル (式中、k は 0 ~ 3)、ベンジル、およびテトラヒドロピラニルからなる群から選択され、

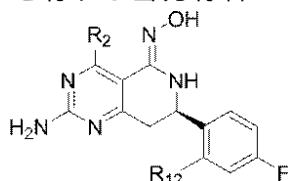
R₂ は、水素、 (C_{1-6}) アルキル、ハロ (C_{1-6}) アルキル、アザ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) オキサアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

【0233】

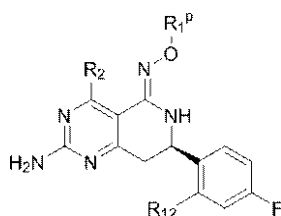
該プロセスの上述の実施形態では、本発明の化合物を調製するステップは、
式



を有する出発材料 I I を前記中間体 F に連結して、式



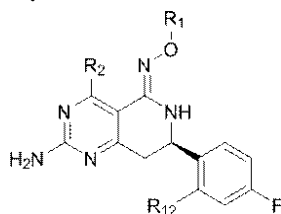
を有する中間体 G を形成するステップと、
式



を有する中間体 H を形成する条件下で、式



を有する出発材料 I I I を、前記中間体 G に連結するステップと、
式



を有する生成物を形成する条件下で、前記中間体 H を脱保護するステップと、を含む、方法 A によって達成され得、
式中、

R₁^P は、R₁ の保護された形態であり、

R₁ は、水素、カルボニル、 (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、

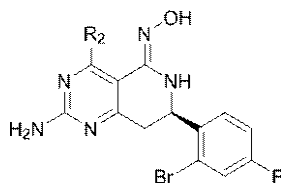
(C_{4-12}) アリール、およびヘテロ(C_{1-10}) アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1～3個の置換基で置換され、これらの置換基の各々は、独立して、ヒドロキシル、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10}) アルキル、アミノ、アミノ(C_{1-10}) アルキル、アミノカルボニル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、およびヘテロ(C_{1-10}) アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくはさらに置換され、

R_{12} は、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリール、(C_{3-12}) シクロアルキル、およびヘテロ(C_{2-11}) シクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1～3個の置換基で置換される。

10

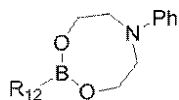
【0234】

該プロセスの上述の実施形態では、本発明の化合物を調製するステップは、式

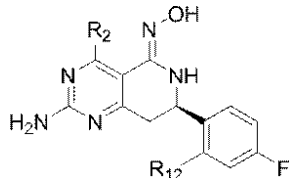


を有する中間体 F を形成する条件下で、中間体 F を脱保護するステップと、式

20

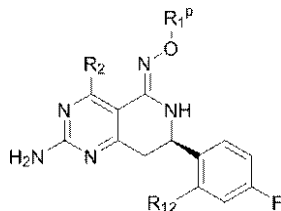


を有する出発材料 II を、前記中間体 F に連結して、式



30

を有する中間体 G を形成するステップと、式

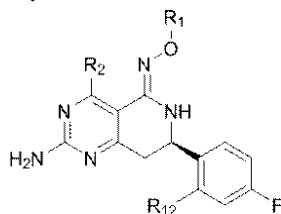


を有する中間体 H を形成する条件下で、式

40



を有する出発材料 III を、前記中間体 H に連結するステップと、式



を有する生成物を形成する条件下で、前記中間体 H を脱保護するステップ、を含む、方法 B によって達成され得、

50

式中、

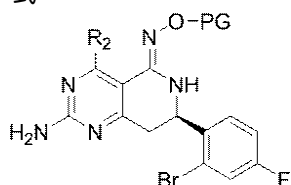
R_1^P は、 R_1 の保護された形態であり、

R_1 は、水素、カルボニル、(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-10}) アルキル、スルホニル(C_{1-10}) アルキル、スルフィニル(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-10}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、およびヘテロ(C_{1-10}) アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1~3個の置換基で置換され、これらの置換基の各々は、独立して、ヒドロキシル、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10}) アルキル、アミノ、アミノ(C_{1-10}) アルキル、アミノカルボニル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、およびヘテロ(C_{1-10}) アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくはさらに置換され、

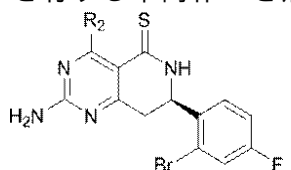
R_{12} は、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリール、(C_{3-12}) シクロアルキル、およびヘテロ(C_{2-11}) シクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1~3個の置換基で置換される。

【0235】

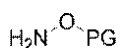
本発明の化合物を調製するのに使用され得る別のプロセスは、
式



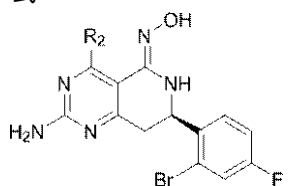
を有する中間体 F を形成する条件下で、式



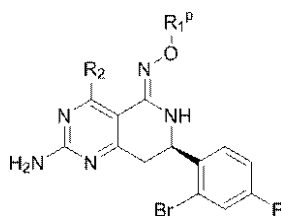
を有する化合物を、式



を有する出発材料 I と反応させるステップと、
式



を有する中間体 F を形成する条件下で、前記中間体 F を脱保護するステップと、
式

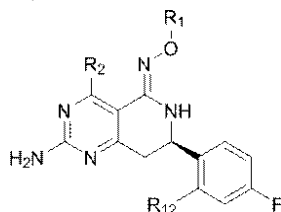


を有する中間体 J を形成する条件下で、該式

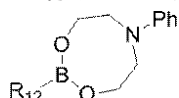


を有する出発材料 I I I を、中間体 F に連結するステップと、
式

10



を有する生成物を形成する条件下で、中間体 J を脱保護し、その後、式



20

を有する出発材料 I I を、中間体 J に連結するステップを含み、
式中、

R_1^P は、 R_1 の保護された形態であり、

R_1 は、水素、カルボニル、 (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリーール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリーール、およびヘテロ (C_{1-10}) アリーールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは 1 ~ 3 個の置換基で置換され、これらの置換基の各々は、独立して、ヒドロキシル、 (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、アミノ、アミノ (C_{1-10}) アルキル、アミノカルボニル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{4-12}) アリーール、およびヘテロ (C_{1-10}) アリーールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくはさらに置換され、

30

R_2 は、水素、 (C_{1-6}) アルキル、ハロ (C_{1-6}) アルキル、アザ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) オキサアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

40

R_{12} は、 (C_{4-12}) アリーール、ヘテロ (C_{1-10}) アリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール、ヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーール、 (C_{3-12}) シクロアルキル、およびヘテロ (C_{2-11}) シクロアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは 1 ~ 3 個の置換基で置換される。

【0236】

該プロセスの上述の全ての実施形態のいくつかの変形例では、 R_1 は $-L-R_{45}$ であり、
式中、

L は $(-C R_{46} R_{47}-)_n$ であり、式中、 n は、1、2、3、4、または 5 であり、

50

10

10

他の変形例では、 R_1 は、水素、

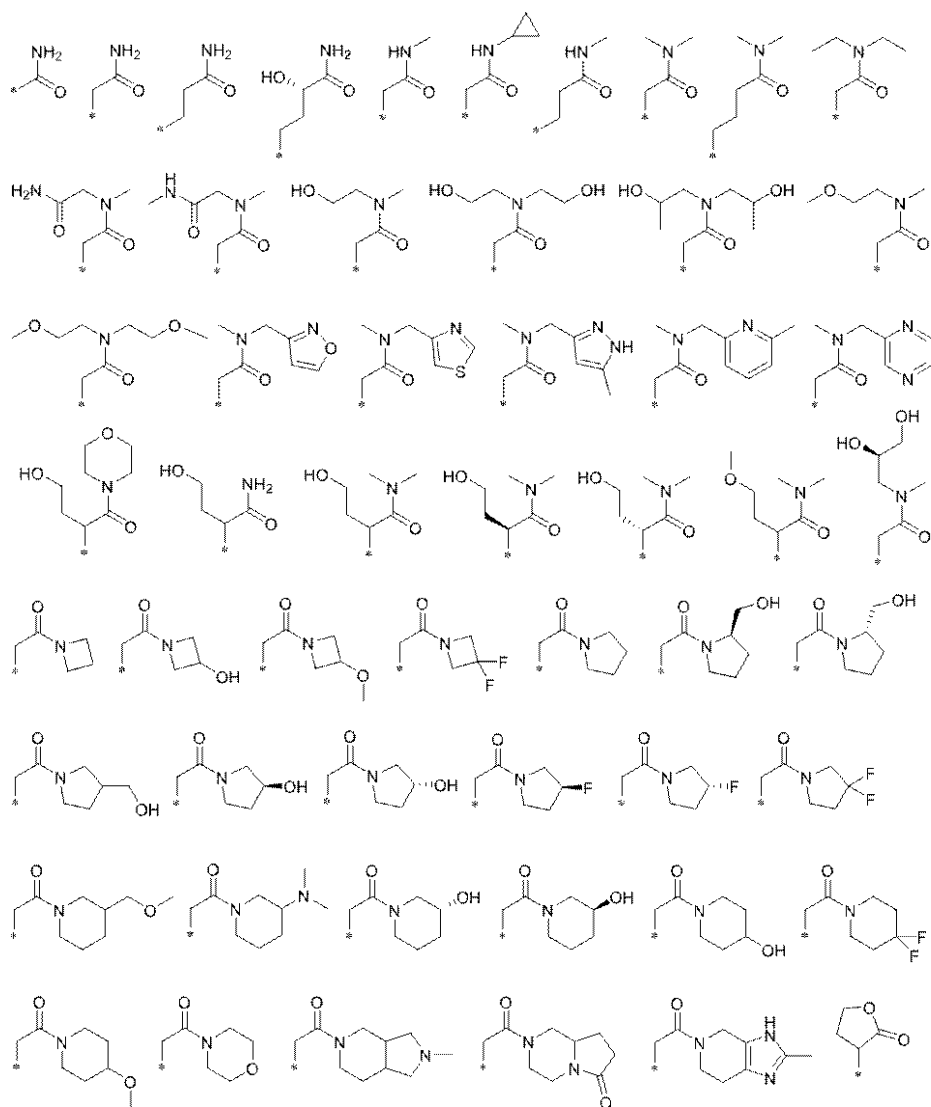


30

40

からなる群から選択される。

他の変形例では、 R_1 は、水素、



10

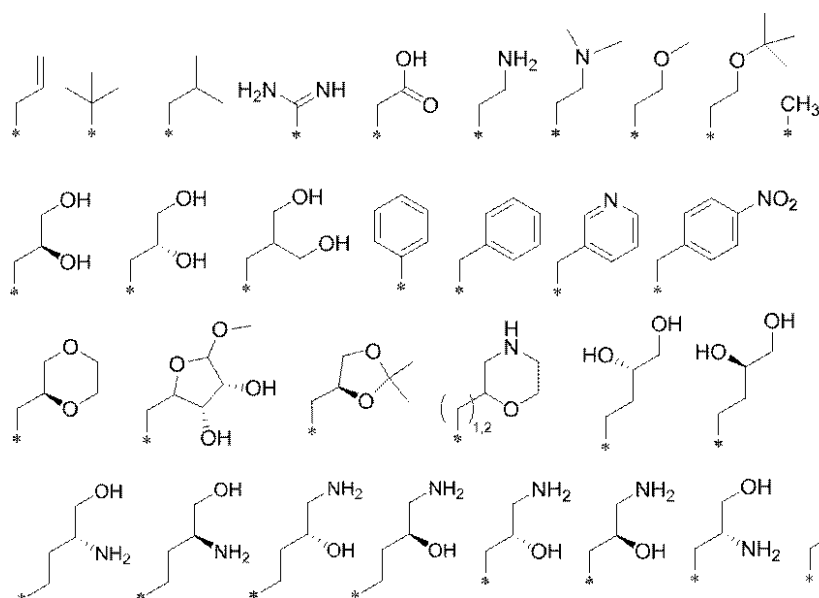
20

からなる群から選択される。

30

【 0 2 3 9 】

さらに他の変形例では、R₁ は、



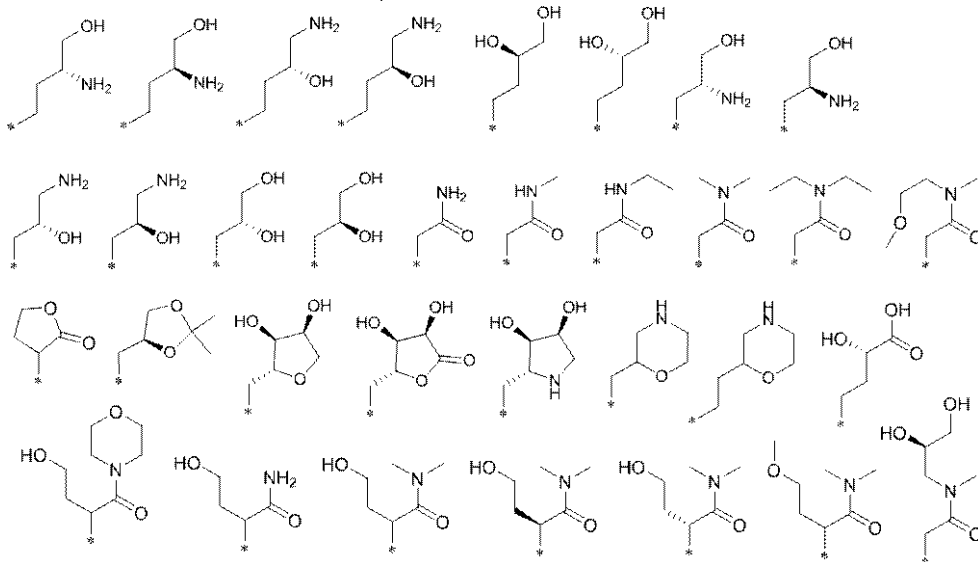
40

からなる群から選択される。

50

【 0 2 4 0 】

さらに他の変形例では、 R_1 は、水素、

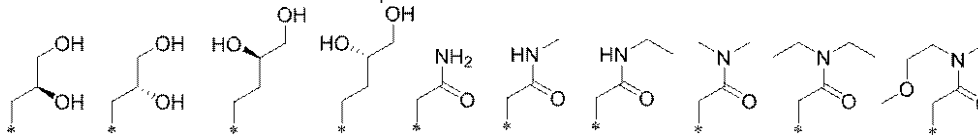


10

からなる群から選択される。

【 0 2 4 1 】

さらに他の変形例では、 R_1 は、水素、



20

からなる群から選択される。

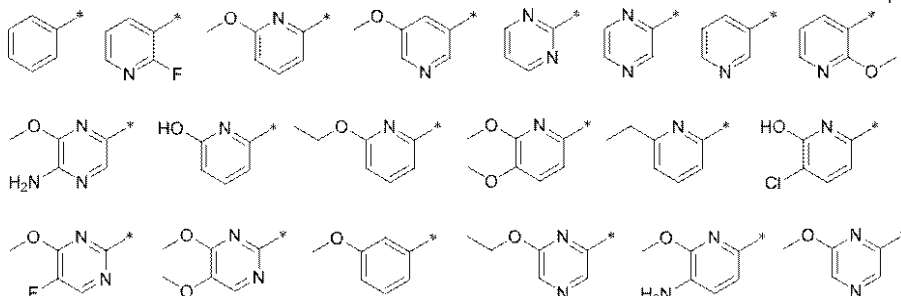
【 0 2 4 2 】

本発明のプロセスのいくつかの変形例では、 R_2 は、水素、 (C_{1-6}) アルキル、ハロ
 (C_{1-6}) アルキル、アザ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) オキサアルキルからな
 る群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。他の変形例では、 R_2
 R_2 は、非置換もしくは置換 (C_{1-6}) アルキルからなる群から選択される。さらに他の
 変形例では、 R_2 はメチルである。なおさらに他の変形例では、 R_2 は水素である。

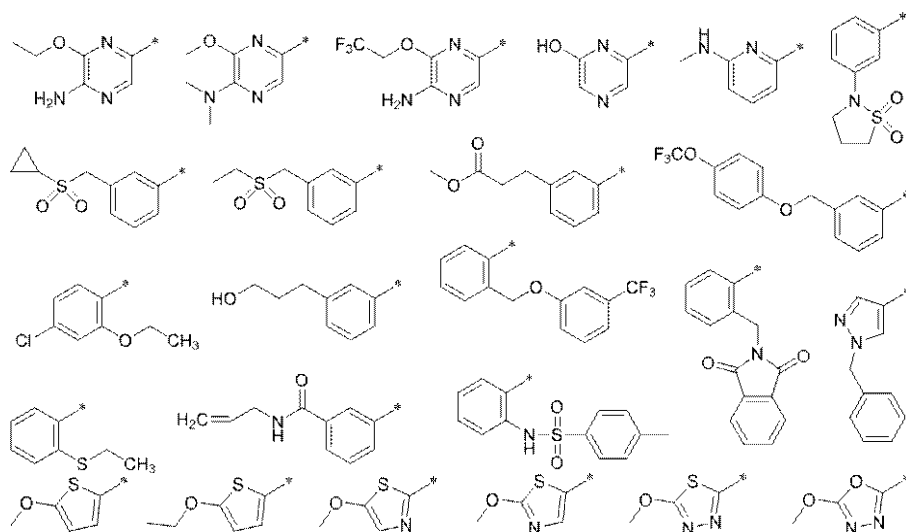
30

【 0 2 4 3 】

本発明のプロセスの上述の実施形態のいくつかの変形例では、 R_{12} は、



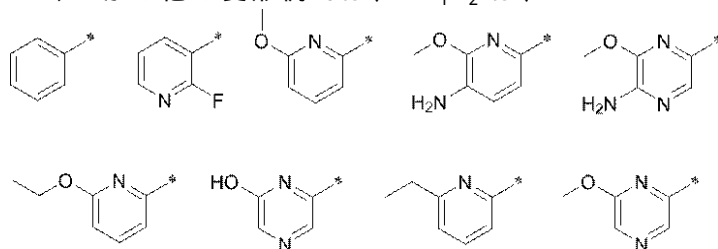
40



からなる群から選択される。

【 0 2 4 4 】

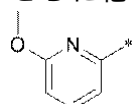
いくつかの他の変形例では、 R_{12} は、



からなる群から選択される。

【 0 2 4 5 】

さらに他の変形例では、 R_{12} は、式



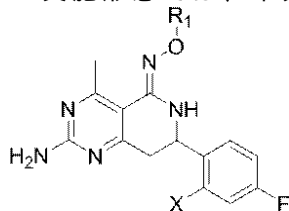
のものである。

【 0 2 4 6 】

本発明の別の態様は、本発明の化合物の調製のために有用な化合物に関する。

【 0 2 4 7 】

一実施形態では、本発明の中間化合物は、式



からなり、

式中、

R_1 は、水素、カルボニル、 (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリー (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロ

10

20

30

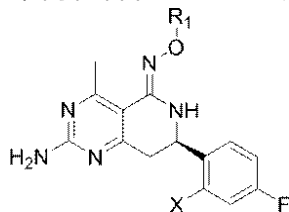
40

50

アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、およびヘテロ(C₁₋₁₀) アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1~3個の置換基で置換され、これらの置換基の各々は、独立して、ヒドロキシル、(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、アミノ、アミノ(C₁₋₁₀) アルキル、アミノカルボニル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、およびヘテロ(C₁₋₁₀) アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくはさらに置換され、
Xは離脱基である。

【0248】

中間化合物の上述の実施形態のなお別の変形例では、式中、該中間化合物は、式



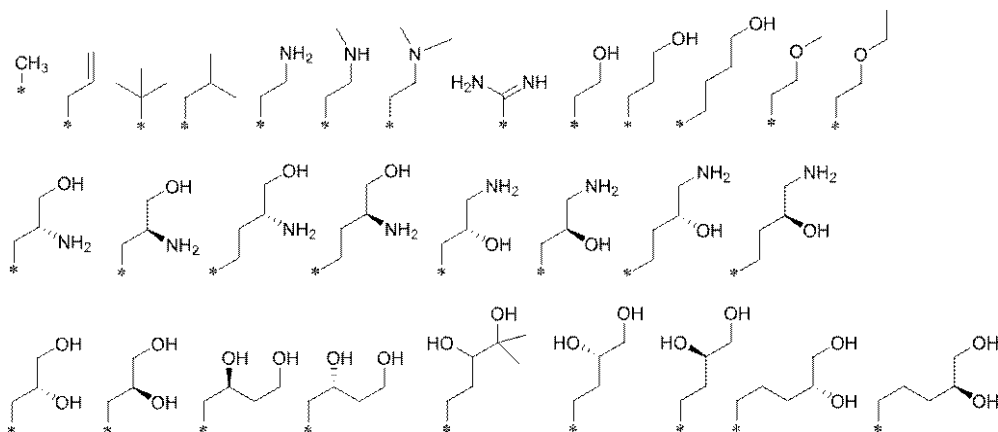
からなり、

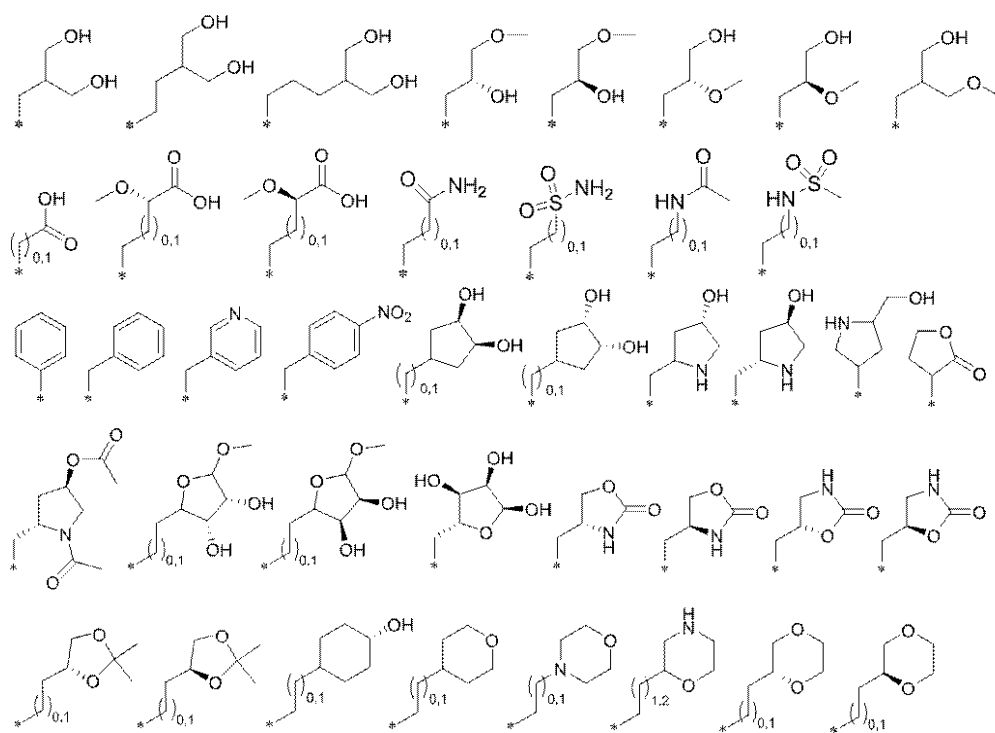
式中、

R₁は、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、イミノ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、およびヘテロ(C₁₋₁₀) アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1~3個の置換基で置換され、これらの置換基の各々は、独立して、ヒドロキシル、(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、アミノ、アミノ(C₁₋₁₀) アルキル、アミノカルボニル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、およびヘテロ(C₁₋₁₀) アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくはさらに置換され、
Xは離脱基である。

【0249】

上述の実施形態のいくつかの変形例および本発明の中間化合物の変形例では、R₁は、水素、





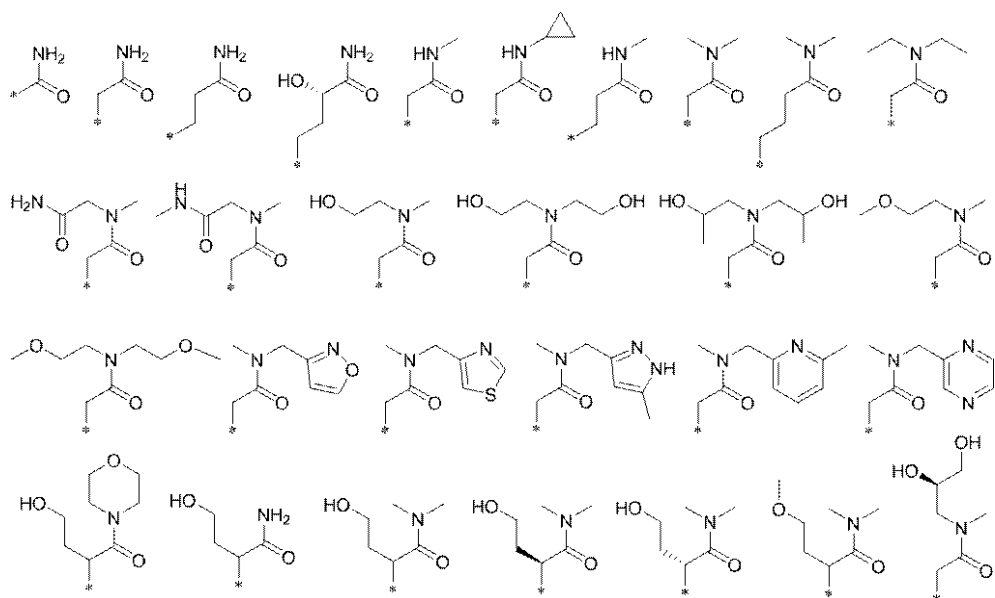
10

からなる群から選択される。

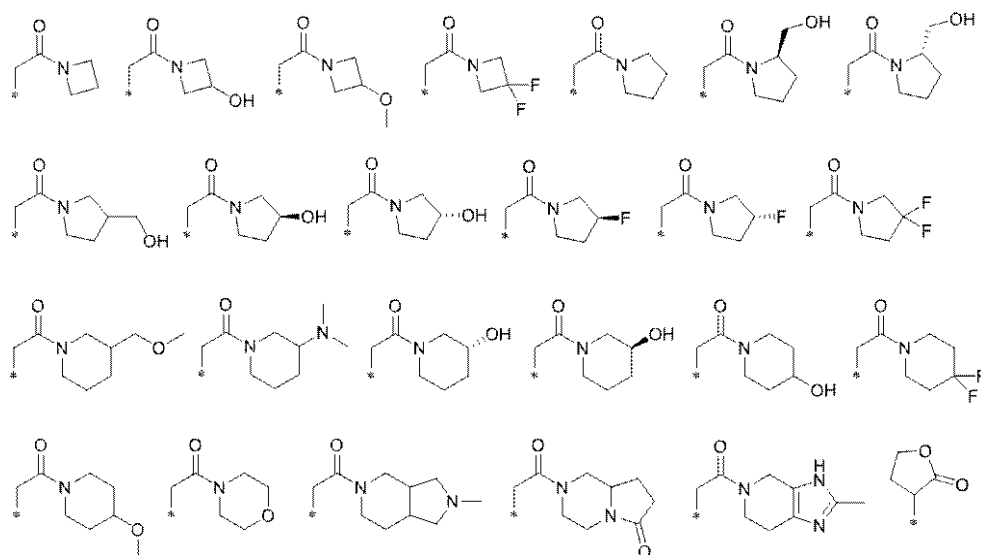
20

【 0 2 5 0 】

いくつかの他の変形例では、R₁ は、水素、



30

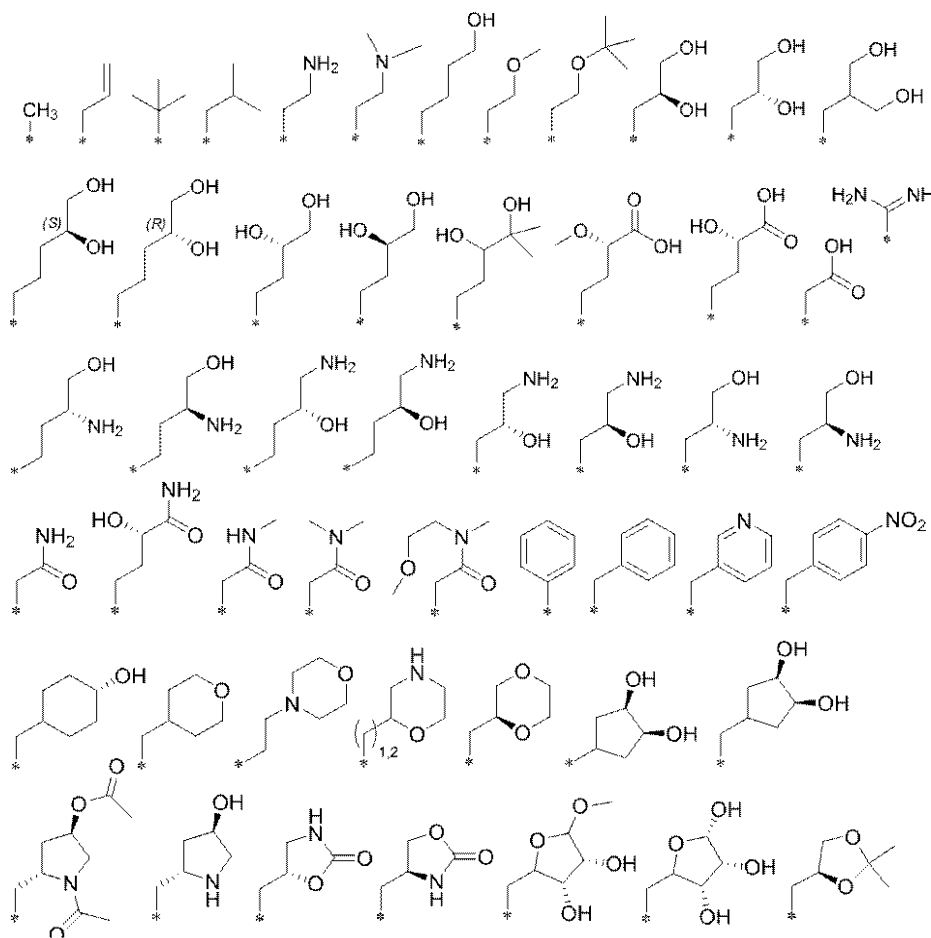


10

からなる群から選択される。

【 0 2 5 1 】

さらに他の変形例では、R₁ は、水素、



20

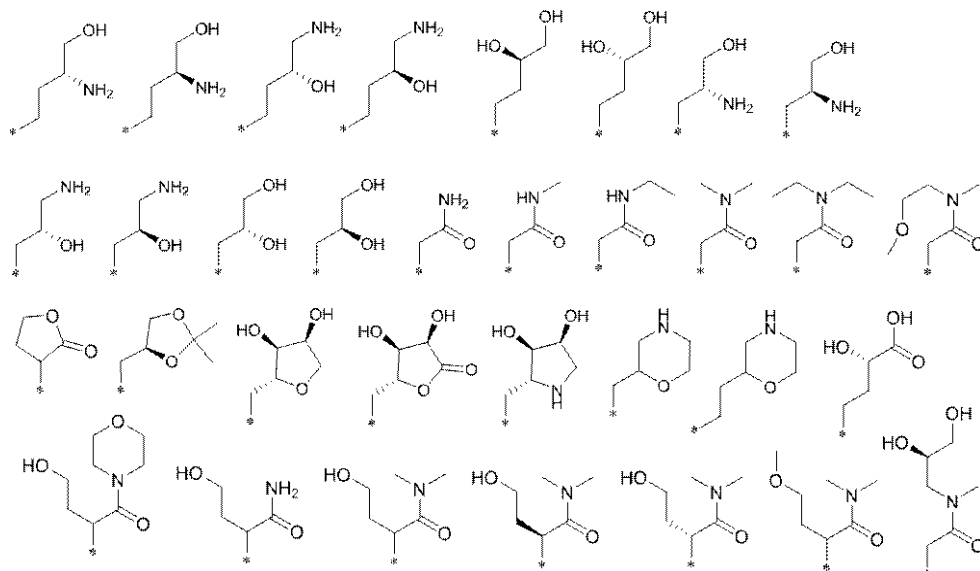
30

40

からなる群から選択される。

【 0 2 5 2 】

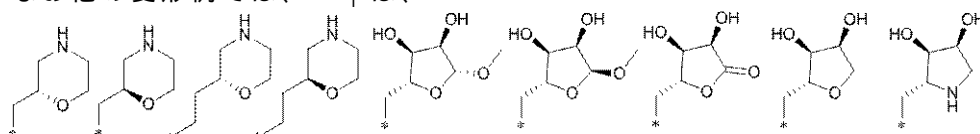
さらに他の変形例では、R₁ は、水素、



からなる群から選択される。

【 0 2 5 3 】

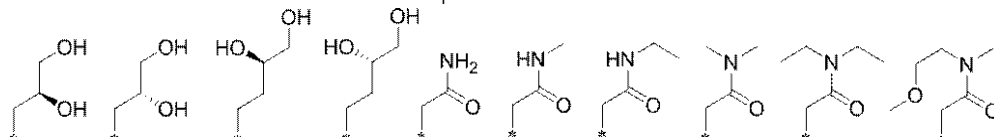
なお他の変形例では、 R_1 は、



からなる群から選択される。

【 0 2 5 4 】

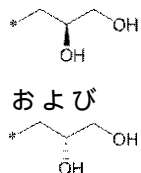
なおさらに他の変形例では、 R_1 は、水素、



からなる群から選択される。

【 0 2 5 5 】

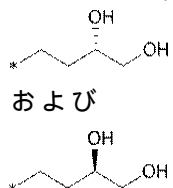
なおさらに他の変形例では、 R_1 は、



からなる群から選択される。

【 0 2 5 6 】

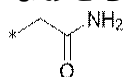
なおさらに他の変形例では、 R_1 は、



からなる群から選択される。

【 0 2 5 7 】

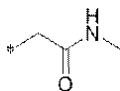
なおさらに他の変形例では、 R_1 は



である。

【 0 2 5 8 】

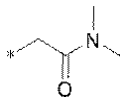
なおさらに他の変形例では、 R_1 は



である。

【 0 2 5 9 】

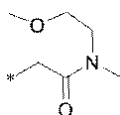
なおさらに他の変形例では、 R_1 は



である。

【 0 2 6 0 】

なおさらに他の変形例では、 R_1 は



である。

【 0 2 6 1 】

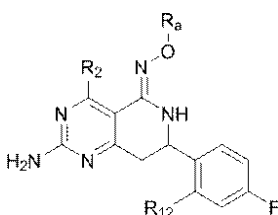
上述の実施形態のいくつかの変形例および本発明の化合物の変形例では、 R_{12} は、ハロ、ならびに置換および非置換アルキルスルホン酸塩からなる群から選択される離脱基である。いくつかの変形例では、 R_{12} はブromoである。他の変形例では、 R_{12} はクロロである。

【 0 2 6 2 】

さらに他の変形例では、 R_{12} はヨードである。さらに他の変形例では、 R_{12} はトリフルオロメタンスルホン酸塩である。

【 0 2 6 3 】

別の実施形態では、本発明の中間化合物は、式



からなり、

式中、

R_a は、水素、 (C_{1-6}) アルキル、および保護基からなる群から選択され、
 R_{12} は、 (C_{4-12}) アリールおよびヘテロ (C_{1-10}) アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくはハロ、ニトロ、シアノ、チオ、アルキルチオ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{1-10}) ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニルオキシ、カルボニル、アルキルアミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホニルアミノ、スルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール $(C$

10

20

30

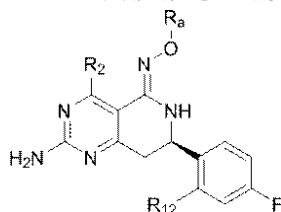
40

50

1 - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換される。

【0264】

直上の実施形態の別の変形例では、本発明の中間化合物は、式



10

のものである。

【0265】

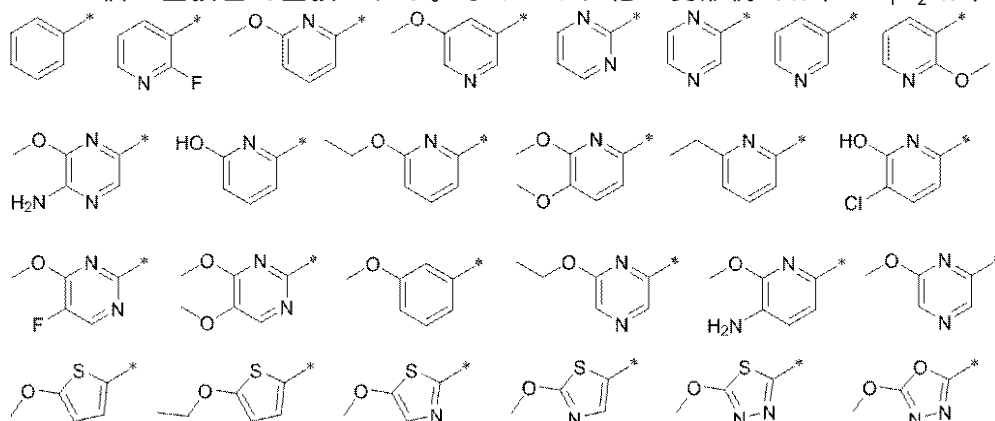
上述の実施形態のいくつかの変形例および本発明の化合物の変形例では、R_a は水素である。他の変形例では、R_a はメチルである。他の変形例では、R_a は、((C₁ - 6)₃ アルキル) シリル、(((C₁ - 6) アルキル)₃ - n) フェニル_n) シリル (式中、n は 0 ~ 3)、ベンジル、およびテトラヒドロピラニルからなる群から選択される。さらに他の変形例では、R_a は、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、およびtert-ブチルジフェニルシリルからなる群から選択される。さらに他の変形例では、R_a はtert-ブチルジメチルシリルである。さらに他の変形例では、R_a はトリメチルシリルである。さらに他の変形例では、R_a はベンジルである。なおさらに他の変形例では、R_a はテトラヒドロピラニルである。

20

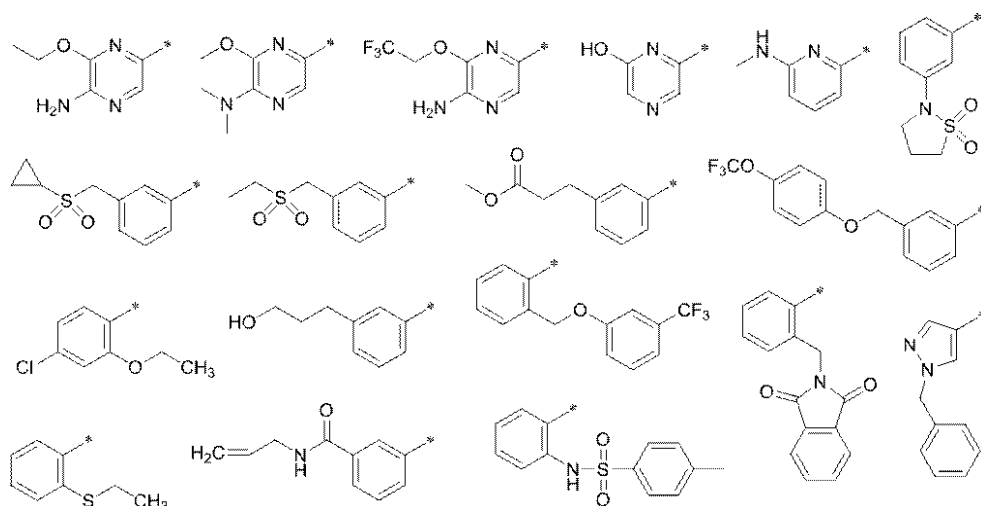
【0266】

上述の実施形態のいくつかの変形例および本発明の化合物の変形例では、R₁₂ は、フェニルまたはヘテロ (C₁ - 5) アリールであり、各々は、非置換であるか、もしくは前記 1 ~ 3 個の置換基で置換される。なおさらに他の変形例では、R₁₂ は、八口、

30



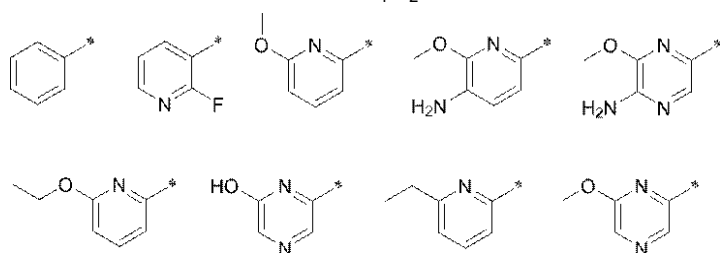
40



からなる群から選択される。

【 0 2 6 7 】

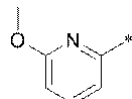
さらに他の変形例では、 $R_{1,2}$ は、プロモ、



からなる群から選択される。

【 0 2 6 8 】

さらに他の変形例では、 R_{12} は



である。

【 0 2 6 9 】

本発明に記載の中間化合物の特定の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない。

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オンオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - t e r t - ブチルジメチルシリルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オンオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - 2 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((R) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルオキシム、

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム、

(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) アセトアミド、

(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - N - メチルアセトアミド、および

(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - N , N - ジメチルアセトアミド。

【 0 2 7 0 】

本発明の化合物は、その医薬的に許容可能な塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、溶媒和物、水和物もしくはプロドラッグの形式であり得ることを留意されたい。例えば、該化合物は、任意に、生体内で水素等の異なる置換基に変換可能な置換基を含む。

【 0 2 7 1 】

該化合物は、立体異性体の混合物として存在し得るか、または該化合物が、単一の立体異性体として存在し得ることをさらに留意されたい。

【 0 2 7 2 】

その態様の別のものでは、活性成分として、上述の実施形態および変形例のうちのいずれか 1 つに記載の化合物を含む医薬組成物を提供する。1 つの特定の変形例では、組成物は、経口投与用に適合した固体製剤である。別の特定の変形例では、組成物は、経口投与用に適合した液体製剤である。なお別の特定の変形例では、組成物は、錠剤である。さらに別の特定の変形例では、組成物は、非経口投与用に適合した液体製剤である。

【 0 2 7 3 】

本発明はまた、上述の実施形態および変形例のうちのいずれか 1 つに記載の化合物を含む医薬組成物も提供し、該組成物は、経口的に、非経口的に、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的、舌下に、筋肉内、直腸に、経頬的に、鼻腔内に、リポゾームで、吸入経由、腔内に、眼内に、局所送達経由（例えば、カテーテルまたはステントによる）、皮下に、脂肪内に (i n t r a a d i p o s a l l y) 、関節内に、および膜下腔内からなる群から選択される経路による投与用に適合される。

【 0 2 7 4 】

その態様のなお別のものでは、上述の実施形態および変形例のうちのいずれか 1 つに記載の化合物、ならびに組成物が投与される疾患状態の表示、組成物の保管情報、用量情報および組成物の投与方法に関する説明からなる群より選択される 1 つ以上の形態の情報を包含する使用説明書を包含する、キットが提供される。1 つの特定の変形例では、キットは、複数回用量形態での化合物を包含する。

【 0 2 7 5 】

その態様のさらに別のものでは、上述の実施形態および変形例のうちのいずれか 1 つの化合物、ならびに包装材料を包含する製品を提供する。一変形例では、包装材料は、化合物を収容するための容器を包含する。1 つの特定の変形例では、容器は、化合物が投与される疾患状態、保管情報、用量情報および / または化合物の投与方法に関する説明からなる群の 1 つ以上の要素を示すラベルを包む。別の変形例では、製品は、複数回用量形態での化合物を包含する

【 0 2 7 6 】

その態様のさらなるものでは、上述の実施形態および変形例のうちのいずれか 1 つの化合物を対象に投与することを包含する治療方法を提供する。

【 0 2 7 7 】

その態様の別のものでは、上述の実施形態および変形例のうちのいずれか1つの化合物とHSP90を接触させることを包含する、HSP90を阻害する方法を提供する。

【0278】

その態様のなお別のものでは、生体内でHSP90を阻害するために、上述の実施形態および変形例のうちのいずれか1つの化合物を対象内に存在させることを包含する、HSP90を阻害する方法を提供する。

【0279】

その態様のさらなるものでは、生体内で第2の化合物に変換される第1の化合物を対象に投与することを含むHSP90を阻害する方法を提供し、第2の化合物は、HSP90を生体内で阻害し、第2の化合物は、上述の実施形態および変形例のうちのいずれか1つの化合物に記載の化合物である。

10

【0280】

その態様の別のものでは、HSP90が該疾患状態の病理および/または症候に寄与する活性を有する疾患状態を治療する方法を提供し、該方法は、上述の実施形態および変形例のうちのいずれか1つの化合物を、疾患状態に対し治療有効量で対象内に存在させることを包含する。

【0281】

その態様のなお別のものでは、HSP90が該疾患状態の病理および/または症候に寄与する活性を有する疾患状態を治療する方法を提供し、該方法は、上述の実施形態および変形例のうちのいずれか1つの化合物を対象に投与することを包含し、該化合物は、疾患状態に対し治療有効量で対象内に存在する。

20

【0282】

その態様のさらなるものでは、HSP90が該疾患状態の病理および/または症候に寄与する活性を有する疾患状態を治療する方法を提供し、該方法は、生体内で第2の化合物に変換される第1の化合物を対象に投与することを含み、第2の化合物がHSP90を生体内で阻害し、第2の化合物は、上述の実施形態および変形例のうちのいずれか1つに記載の化合物である。

【0283】

上述の方法の各々の一変形例では、疾患状態は、癌、炎症、炎症性腸疾患、乾癬、関節炎、および移植片拒絶反応からなる群から選択される。

30

【0284】

上述の方法の各々の一変形例では、疾患状態は、癌である。癌は、扁平上皮癌、星状細胞腫、カボジ肉腫、膠芽細胞腫、非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、黒色腫、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、小細胞肺癌、神経膠腫、結腸直腸癌、泌尿生殖器癌、消化管癌、腎癌、血液癌、非ホジキンリンパ腫、リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む）、骨髄異形成症候群、および中皮腫からなる群から選択される。

【0285】

上述の方法の各々の一変形例では、HSP90は、HSP90 である。別の変形例では、HSP90は、HSP90 である。

40

HSP90阻害剤の塩、水和物、およびプロドラッグ

【0286】

本発明の化合物は、生体内で本発明の化合物に変換される塩、水和物およびプロドラッグの形態で存在し得、任意に、投与され得ることを認識すべきである。例えば、当技術分野において既知の手順に従って、様々な有機および無機の酸および塩基に由来するこれらの医薬的に許容可能な塩の形態へと本発明の化合物を変換し、使用することは、本発明の範囲内にある。

【0287】

本発明の化合物が遊離塩基形態を有する場合、該化合物は、遊離塩基形態の化合物を、医薬的に許容可能な無機または有機の酸、例えば、ハロゲン化水素酸塩（hydrohal

50

ides) (塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等) ; 他の鉱酸およびそれらの対応する塩 (例えば、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等) ; ならびにアルキルおよびモノアールスルホン酸塩 (エタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩等) ; ならびに他の有機酸およびそれらの対応する塩 (例えば、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸エステル、サリチル酸塩およびアスコルビン酸塩) と反応させることによって、医薬的に許容可能な酸付加塩として調製され得る。本発明のさらなる酸付加塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩 (arginate)、アスパラギン酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、フマル酸塩、ガラクトアル酸塩 (粘液酸由来)、ガラクトツロン酸塩、グルコヘプタオエート (glucoheptaate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミスクシナート、ヘミスルファート、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩およびフタル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。遊離塩基形態は、典型的に、それらのそれぞれの塩形態と極性溶媒中の溶解度のような物理的特性において幾分異なるであろうが、その他の点では、該塩は、本発明の目的に関し、それらのそれぞれの遊離塩基形態と同等であることを認識すべきである。

【0288】

本発明の化合物が遊離酸形態を有する場合、医薬的に許容可能な塩基付加塩は、該遊離酸形態の化合物を、医薬的に許容可能な無機塩基または有機塩基と反応させることによって、調製され得る。このような塩基の例は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物 ; 水酸化バリウムおよび水酸化カルシウムを含むアルカリ土類金属水酸化物 ; アルカリ金属アルコキシド (例えばカリウムエタノラートおよびナトリウムプロパノラート) ; ならびに水酸化アンモニウム、ピペリジン、ジエタノールアミンおよびN - メチルグルタミンを含む様々な有機塩基である。また、本発明の化合物のアルミニウム塩も含まれる。本発明のさらなる塩基塩としては、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン (II) (manganic)、マンガン (I)、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の塩が挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基塩としては、一級、二級および三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンの塩および塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン (ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン (hydrabamine)、イソプロピルアミン、リドカイン、リジン、メグルミン (meglumine)、N - メチル - D - グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス - (ヒドロキシメチル) - メチルアミン (トロメタミン) の塩が挙げられるが、これらに限定されない。遊離酸形態は、典型的に、それらのそれぞれの塩形態と極性溶媒中の溶解度のような物理的特性において幾分異なるであろうが、その他の点では、該塩は、本発明の目的に関し、それらのそれぞれの遊離酸形態と同等であることを認識すべきである。

【0289】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物は、(C₁ - 4) アルキルハライド、例えばメチル、エチル、イソプロピルおよびtert - ブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物 ; ジ

10

20

30

40

50

(C_{1-4}) アルキル硫酸塩、例えばジメチル硫酸塩、ジエチル硫酸塩およびジアミル硫酸塩；(C_{10-18}) アルキルハライド、例えばデシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物；ならびにアリール(C_{1-4}) アルキルハライド、例えば塩化ベンジルおよび臭化フェネチルのような薬剤で四級化され得る。このような塩により、本発明の水溶性および油溶性化合物の両方の調製が可能となる。

【0290】

当業者に既知の方法によって本発明に記載の化合物のN - オキシドを調製することができる。例えば、N - オキシドは、好適な不活性有機溶媒（例えば、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素）中、約0 で、非酸化状態の本化合物を酸化剤（例えば、トリフル

10

【0291】

本発明の化合物の置換基を修飾することによって本発明に記載の化合物のプロドラッグ誘導体を調製することができ、これらは、その後、生体内で異なる置換基へと変換される。多くの場合において、プロドラッグ自体もまた本発明に記載の化合物の範囲内に含まれることに留意されたい。例えば、該化合物をカルバミル化剤（例えば、1, 1 - アシルオキシアルキルカルボノクロリデート、パラ - ニトロフェニルカーボネート等）またはアシル化剤と反応させることによって、プロドラッグを調製され得る。プロドラッグを作製する

20

【0292】

本発明の化合物の保護された誘導体を作製することもできる。保護基の生成およびそれらの除去に適用可能な技術の例は、P. G. M. Wuts and T. W. Greene in "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" 4th edition, John Wiley and Sons, 2007で見つけることができる。

【0293】

本発明の化合物はまた、本発明のプロセスの間に、溶媒和物（例えば、水和物）として、簡便に調製または形成され得る。本発明の化合物の水和物は、ダイオキシソ、テトラヒドロフランまたはメタノール等の有機溶媒を用いて、水性溶媒 / 有機溶媒混合物からの再結晶によって、簡便に調製され得る。

30

【0294】

本明細書に使用される、「医薬的に許容可能な塩」は、特に、当該塩が、遊離形態の化合物または異なる塩形態の化合物と比較して、向上した薬物動態学的特性を当該化合物に付与する、その塩の形態で利用される本発明に記載の任意の化合物を包含するように意図されている。医薬的に許容可能な塩形態はまた、以前は有していなかった所望の薬物動態学的特性を当該化合物に最初に付与することも可能であり、体内でのその治療活性に関して、該化合物の薬力学に正の影響を与える可能性さえある。好ましい影響を受け得る薬物動態学的特性の例は、該化合物が細胞膜を横切って輸送される様態であり、これは結果的に該化合物の吸収、分配、生体内変換および排出に、直接的かつ正の影響を与える可能性がある。医薬組成物の投与経路は重要であり、様々な解剖学的、生理学および病理学的な因子がバイオアベイラビリティに極めて影響を与え得るが、該化合物の溶解度は、通常は、それが用いる特定のその塩形態の特性に依存する。当業者は、該化合物の水溶液が、治療される対象の体内への該化合物の最も迅速な吸収をもたらす一方、脂質溶液および懸濁液ならびに固形物投与形態が、該化合物のあまり迅速でない吸収をもたらすことを理解するであろう。

40

本発明の化合物の使用

50

【0295】

本発明のHSP90阻害剤を使用して治療し得る一連の適応症は、望ましくない、あるいは制御されない細胞増殖が関与するものである。このような適応症には、良性腫瘍、原発腫瘍および腫瘍転移等の様々な種類の癌、再狭窄（例えば冠動脈、頸動脈、および脳病変）、内皮細胞の異常刺激（アテローム性動脈硬化症）、外科手術に起因する体組織の侵襲、異常創傷治癒、線維性組織を生じる疾患、反復動作障害、高度に血管化していない組織の障害、および臓器組織移植に関連した増殖反応、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病およびプリオン関連疾患を含む神経変性障害、疼痛、頭痛、発熱、関節炎、ぜんそく、気管支炎、腱炎、湿疹、炎症性腸疾患等の炎症および炎症関連障害、癌、関節炎、糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性症（AMD）等の血管形成に依存する疾患、ならびに感染病疾患、特に真菌感染症、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）および単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）によって引き起こされる疾患が含まれるがこれらに限定されないウイルス性疾患、心臓血管および中枢神経系疾患が含まれる^{3, 4, 5, 6, 7}。

10

【0296】

概して、良性腫瘍内の細胞は、それらの分化特徴を維持し、完全に制御されない方法では分裂しない。良性腫瘍は、通常は、局在し非転移性である。本発明のHSP90阻害剤を用いて治療することができる具体的な良性腫瘍の種類には、血管腫、肝細胞アデノーマ、海綿状血管腫、限局性結節性過形成、聴覚神経腫、神経線維腫、胆管アデノーマ、胆管嚢胞腺腫、線維腫、脂肪腫、平滑筋腫、中皮腫、奇形腫、粘液腫、結節性再生過形成、トラコーマおよび化膿性肉芽腫が含まれる。

20

【0297】

悪性腫瘍の場合では、細胞は未分化になり、身体の増殖制御シグナルに応答せず、制御されない方法で分裂する。悪性腫瘍は侵襲性であり、遠位部位に拡散することができる（転移）。悪性腫瘍は、一般的に2つのカテゴリー、即ち、原発性および二次性に分けられる。原発腫瘍は、それらが見出される組織から直接的に生じる。二次腫瘍、または転移は、身体内のどこか他の場所で発生し、今や遠位器官に拡散した腫瘍である。転移の一般的な経路は、近接する構造物中への直接的な増殖、血管系またはリンパ系を通過しての拡散、および組織平面および体腔（腹腔液、脳脊髄液等）に沿っての進行である。

30

【0298】

本発明のHSP90阻害剤を用いて治療することができる、特定の種類の癌または悪性腫瘍（原発性または二次性）には、白血病、乳癌、泌尿生殖器癌、皮膚癌、骨の癌、前立腺癌、肝癌、肺癌、脳癌、喉頭癌、胆嚢癌、膵臓癌、直腸癌、副甲状腺癌、甲状腺癌、副腎癌、神経組織癌、膀胱癌、頭部および頸部の癌、結腸癌、胃癌、結腸直腸腺癌、気管支癌、腎臓癌、基底細胞癌、扁平上皮癌（潰瘍型および乳頭状型の両型）、転移性皮膚癌、骨肉腫、ユーイング肉腫、ベチクルム（*veticulum*）細胞肉腫、ミエローマ、巨細胞腫瘍、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胆石、島細胞腫瘍、原発性脳腫瘍、急性および慢性リンパ球性および顆粒球性腫瘍、毛様細胞腫瘍、アデノーマ、過形成、髄様癌、クロム親和性細胞腫、粘膜神経腫、腸神経節神経腫（*intestinal ganglioneuroma*）、過形成角膜神経腫、マルファン症候群様体質腫瘍（*marfanoid habitus tumor*）、ウィルム腫瘍、セミノーマ、卵巣腫瘍、平滑筋腫瘍（*leiomyomater tumor*）、子宮頸部形成異常および上皮内癌、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、軟組織肉腫、悪性カルチノイド、局所性皮膚病巣、胃腸癌、血液癌、骨髓異形成症候群、菌状息肉腫、横紋筋肉腫、星状細胞腫、非ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、骨原性および他の肉腫、悪性高カルシウム血症、腎細胞腫、真性赤血球増加症、腺癌、巨細胞嚢腫、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む）、リンパ腫、悪性黒色腫、類表皮癌、ならびに他の癌腫および肉腫が含まれる。

40

【0299】

本発明のHSP90阻害剤を使用して、外科手術に起因する体組織の侵襲による異常細胞増殖を治療し得る。これらの傷害は、関節手術、腸の外科手術、およびケロイド性瘢痕（

50

cheloid scarring)のような様々な外科的処置の結果として発生し得る。線維性組織を生じる疾患には、肺気腫が含まれる。本発明を用いて治療され得る反復動作障害には、手根管症候群が含まれる。本発明を用いて治療され得る細胞増殖性障害の一例は、骨腫瘍である。

【0300】

本発明のHSP90阻害剤を用いて治療され得る臓器移植と関連する増殖反応には、潜在的な臓器拒絶または関連した合併症に寄与する増殖反応が含まれる。具体的には、これらの増殖反応は、心臓、肺、肝臓、腎臓および他の体の臓器または臓器系の外科手術に起こり得る。

【0301】

本発明を用いて治療され得る異常血管形成には、関節リウマチ、虚血再灌流関連脳浮腫および傷害、皮質虚血、卵巣過形成および血管過剰増生、(多嚢胞性卵巣症候群)、子宮内膜症、乾癬、糖尿病性網膜症、および未熟児網膜症(水晶体後方の線維形成性)、黄斑変性症、角膜移植拒絶、ニューロスキューラー緑内障およびオスターウェッパース症候群のような他の眼血管新生疾患に伴う、異常血管形成が含まれる。

【0302】

本発明に記載の治療され得る制御されない血管形成と関連する疾患の例としては、網膜/脈絡膜の新血管形成および角膜新血管形成が挙げられるが、これらに限定されない。網膜/脈絡膜の新血管形成の例としては、ベストス(Bests)疾患、近視、眼の小窩、スターガルト疾患、ページェット疾患、静脈閉塞、動脈閉塞、鎌状細胞貧血、類肉腫、梅毒、弾性線維仮性黄色腫総頸動脈アポストラクティブ疾患、慢性ブドウ膜炎/ガラス体炎、マイコバクテリア感染、ライム病、全身性エリテマトーデス、未熟児網膜症、イールズ病、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、ペーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎を起こす感染、仮性眼ヒストプラスマ症、パーズプラニティス、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキシンプラズマ症、外傷およびレーザー後合併症、ルベシス(足根関節の新血管形成)関連疾患および増殖性ガラス体網膜症のあらゆる形態を含む線維脈管性または線維組織の異常増殖が原因の疾患が挙げられるが、これらに限定されない。角膜新血管形成の例としては、流行性角結膜炎、ビタミンA欠乏症、コンタクトレンズ過剰装着、アトピー性角膜炎、上輪部角膜炎、翼状片乾燥角膜炎(ptyerygium keratitis sicca)、シェーグレン、酒さ性ざ瘡、フリクテン症(phylectenulosis)、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁性表皮剥離(marginal keratolysis)、多発性動脈炎、ウェゲナーサルコイドーシス、強膜炎、天疱瘡(periphigooid)放射状角膜切開、血管新生緑内障および水晶体後線維増殖、梅毒、マイコバクテリア感染、脂質変性、化学的熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染、帯状ヘルペス感染、原虫感染ならびにカボジ肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0303】

制御されない血管形成と関連する慢性炎症性疾患もまた、本発明のHSP90阻害剤を用いて治療され得る。慢性炎症は、炎症細胞の流入を維持するために毛細血管出芽の持続的形成に依存する。炎症細胞の流入および存在は、肉芽腫を引き起こし、ひいては、慢性炎症状態を維持する。HSP90阻害剤を、単独で、あるいは他の抗炎症剤と共に用いる血管形成の阻害は、肉芽腫の形成を防ぎ、ひいては、疾患を緩和し得る。慢性炎症性疾患の例としては、クローン病および潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患、乾癬、サルコイドーシス、ならびに関節リウマチが挙げられるが、これらに限定されない。

【0304】

クローン病および潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患は、慢性炎症および胃腸管内の様々な部位における血管形成を特徴とする。例えば、クローン病は、最も一般的に、遠位回腸および結腸に発症する慢性経壁性炎症性疾患として生じるが、口から肛門および肛門周辺部までの胃腸管の任意の部分に生じる場合もある。クローン病の患者は、一般に、腹痛、発熱、拒食症、体重低下および腹部膨満を伴う慢性下痢を有する。潰瘍性大腸炎はまた、

10

20

30

40

50

結腸粘膜に生じる慢性、非特異性、炎症性および潰瘍性疾患であり、出血性下痢の存在を特徴とする。これらの炎症性腸疾患は、概して、炎症性細胞のシリンダにより取り囲まれる新たな毛細管出芽からなる、胃腸管全体にわたる慢性肉芽腫性炎症によって引き起こされる。これらの阻害剤による血管形成の阻害は、該毛細管出芽の形成を阻害し、肉芽腫の形成を防ぎ得る。炎症性腸疾患はまた、皮膚病変のような腸外の兆候も示す。このような病変は、炎症および血管形成を特徴とし、胃腸管以外の多くの部位で生じ得る。本発明に記載のHSP90阻害剤による血管形成の阻害は、炎症細胞の流入を低下させ、病変形成を防ぐことができる。

【0305】

別の慢性炎症性疾患であるサルコイドーシスは、多系肉芽腫性疾患を特徴とする。この疾患の肉芽腫は、体のどこにでも生じる可能性がある。したがって、症状は、肉芽腫の部位および疾病が活性状態であるかに依存する。肉芽腫は、炎症細胞の持続的供給をもたらす血管新生毛細管出芽により生成される。血管形成を阻害する本発明に記載のHSP90阻害剤を用いることによって、このような肉芽腫形成を阻害することができる。乾癬も、慢性および再発性炎症疾患であるが、様々な大きさの丘疹および斑を特徴とする。これらの阻害剤を、単独で、あるいは他の抗炎症剤と共に用いる治療は、新たな血管形成を防ぐはずであり、特徴的な病変を維持し、患者に症状の軽減をもたらすために必要である。

【0306】

関節リウマチ(RA)も、慢性炎症性疾患であり、末梢関節の非特異性炎症を特徴とする。関節の滑膜内層の血管が血管形成を起こすと考えられている。新たな血管網の形成に加えて、内皮細胞は、パンス増殖および軟骨破壊をもたらす因子および活性酸素種を放出する。血管形成に関与する因子は、関節リウマチの慢性的炎症状態に能動的に寄与し、その状態の維持を補助している可能性がある。本発明に記載のHSP90阻害剤は、単独で、あるいは他の抗RA剤と共に用いて、慢性炎症を維持するのに必要とされる新たな血管形成を防ぎ、RA患者に症状の軽減をもたらし得る。

併用療法

【0307】

幅広い種類の治療剤が、本発明に記載のHSP90阻害剤と治療の相加的効果または相乗効果を有し得る。1つ以上の他の治療剤を有する1つ以上の本発明の化合物を包含する併用療法は、例えば、以下の目的のために使用することができる。1) 1つ以上の本発明の化合物および/もしくは1つ以上の他の治療剤の治療効果を強化する、2) 1つ以上の本発明の化合物および/もしくは1つ以上の他の治療剤によって示された副作用を軽減する、ならびに/または3) 1つ以上の本発明の化合物および/もしくは1つ以上の他の治療剤の有効量を低減させる。併用療法は、該薬剤が、互いに(継続治療)の前後に投与される場合、ならびに該薬剤が同時に投与される場合を網羅することを意図することに留意されたい。

【0308】

HSP90阻害剤と共に使用し得るこのような治療剤の例としては、抗細胞増殖剤、抗癌剤、アルキル化剤、抗生物質剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、植物由来剤、および生物剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0309】

抗細胞増殖剤は、望ましくない、制御されない細胞増殖を阻害するものである。本発明のHSP90阻害剤と共に使用可能な抗細胞増殖剤の例としては、レチノイド酸およびその誘導体、2-メトキシエストラジオール、ANGIOSTATIN(商標)タンパク質、ENDOSTATIN(商標)タンパク質、スラミン、スクアラミン、メタロプロテイナーゼ-Iの組織阻害剤、メタロプロテイナーゼ-2の組織阻害剤、プラスミノゲンアクチベーター阻害剤1、プラスミノゲンアクチベーター阻害剤2、軟骨由来の阻害剤、パクリタキセル、血小板因子4、硫酸プロタミン(クルペイン)、硫酸化キチン誘導体(ズワイガニの殻から調製される)、硫酸化多糖類ペプチドグリカン複合体(sp-pg)、スタウロスポリン、マトリクス代謝調節剤(例えば、プロリンアナログ((1-アゼチジ

10

20

30

40

50

ン - 2 - カルボン酸 (L A C A))、シスヒドロキシプロリン、d , 1 - 3 , 4 - デヒドロプロリン、チアプロリン、 - アミノプロピオニトリルフマラート、4 - プロピル - 5 - (4 - ピリジニル) - 2 (3 H) - オキサゾロン、メトトレキサート、ミトキサントロン、ヘパリン、インターフェロン、2 マクログロブリン - 血清、ch i m p - 3、キモスタチン、 - シクロデキストリンテトラデカスルフェート、エポネマイシン (e p o n e m y c i n) を含む) ; フマギリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、d - ペニシラミン (C D P T)、 - 1 - アンチコラゲナーゼ - 血清、 - 2 - アンチプラスミン、ピサントレン、ロベンザリットニナトリウム、n - 2 - カルボキシフェニル - 4 - クロロアントロニリック酸二ナトリウムもしくは「 C C A」、サリドマイド、血管新生抑制性 (a n g o s t a t i c) ステロイド、カルボキシアミノイミダゾール ; B B 9 4 等のメタロプロテイナーゼ阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。使用可能な他の抗血管形成剤には、血管新生増殖因子である b F G F、a F G F、F G F - 5、V E G F アイソフォーム、V E G F - C、H G F / S F および A n g - 1 / A n g - 2 に対する抗体、好ましくはモノクローナル抗体が含まれる。F e r r a r a N . a n d A l i t a l o , K . “ C l i n i c a l a p p l i c a t i o n o f a n g i o g e n i c g r o w t h f a c t o r s a n d t h e i r i n h i b i t o r s ” (1 9 9 9) N a t u r e M e d i c i n e 5 : 1 3 5 9 - 1 3 6 4。

10

【 0 3 1 0 】

アルキル化剤は、水素イオンをアルキル基に置換する能力を有する多官能化合物である。アルキル化剤の例としては、ビスクロロエチルアミン (ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラシルマスタード)、アジリジン (例えばチオテパ)、アルキルアルコンスルホナート (例えばブスルファン)、ニトロソウレア (例えばカルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン)、非古典的アルキル化剤 (アルトレタミン、ダカルバジン、およびプロカルバジン)、白金化合物 (カルボプラスチンおよびシスプラチン) が挙げられるが、これらに限定されない。これらの化合物は、ホスファート、アミノ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、カルボキシル、およびイミダゾール基と反応する。生理的条件下で、これらの薬物は、イオン化し、感受性核酸およびタンパク質に結合する正に帯電したイオンを生み出して、細胞周期停止および / または細胞死を導く。H S P 9 0 阻害剤およびアルキル化剤を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

20

30

【 0 3 1 1 】

抗生物質剤は、天然物の修飾として抗生物質と同様の方法で製造される薬物の群である。抗生物質剤の例としては、アントラサイクリン (例えばドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびアントラセンジオン)、マイトマイシン C、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカトマイシン (p l i c a t o m y c i n) が挙げられるが、これらに限定されない。これらの抗生物質剤は、異なる細胞成分を標的とすることによって細胞増殖を妨げる。例えば、アントラサイクリンは、転写活性のある D N A の領域において D N A トポイソメラーゼ I I の作用を妨げると一般的に考えられており、D N A 鎖切断を導く。プレオマイシンは、鉄をキレートし、活性複合体を形成し、これが次いで D N A の塩基に結合して、鎖切断および細胞死を引き起こすと一般的に考えられている。H S P 9 0 阻害剤および抗生物質剤を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

40

【 0 3 1 2 】

代謝拮抗剤は、癌細胞の生理機能および増殖に不可欠である代謝過程を妨げる薬物の群である。活発な増殖型癌細胞は、多量の核酸、タンパク質、脂質、および他の必須の細胞構成要素の持続的合成を必要とする。多くの代謝拮抗物質は、プリンまたはピリミジンヌクレオシドの合成を阻害するか、または D N A の複製酵素を阻害する。いくつかの代謝拮抗物質はまた、リボヌクレオシドの合成、ならびに R N A および / またはアミノ酸代謝、およびタンパク質合成も妨げる。必須の細胞構成要素の合成を妨げることにより、代謝拮抗

50

物質は、癌細胞の成長を遅らせるか停止することができる。代謝拮抗剤の例としては、フルオロウラシル（5 - F U）、フロクスウリジン（5 - F U d R）、メトトレキサート、ロイコボリン、ヒドロキシウレア、チオグアニン（6 - T G）、メルカプトプリン（6 - M P）、シタラビン、ペントスタチン、リン酸フルダラビン、クラドリビン（2 - C D A）、アスパラギナーゼ、およびゲムシタピンが挙げられるが、これらに限定されない。H S P 9 0 阻害剤および代謝拮抗剤を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

【 0 3 1 3 】

ホルモン剤は、標的臓器の成長および発達を制御する薬物の群である。ほとんどのホルモン剤は、性ステロイドならびにそれらの誘導体および類似体（例えば、エストロゲン、アンドロゲン、およびプロゲステイン）である。これらのホルモン剤は、性ステロイドの受容体のアンタゴニストとして働き、受容体発現および必須の遺伝子の転写を下方制御し得る。このようなホルモン剤の例は、合成エストロゲン（例えばジエチルスチベストロール（diethylstilbestrol））、抗エストロゲン（例えばタモキシフェン、トレミフェン、フルオキシメステロール（fluoxymesterol）およびラキシフェン）、抗アンドロゲン（ピカルタミド、ニルタミド、およびフルタミド）、アロマターゼ阻害剤（例えばアミノグルテチミド、アナストロゾールおよびテトラゾール）、ケトコナゾール、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロールおよびミフェプリストンである。H S P 9 0 阻害剤およびホルモン剤を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

【 0 3 1 4 】

植物由来剤は、植物から由来されるか、または薬剤の分子構造に基づいて修飾された薬物の群である。植物由来剤の例としては、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、ピンゾリジンおよびビノレルビン）、ポドフィロトキシン（例えばエトポシド（VP - 16）およびテニポシド（VM - 26））、ならびにタキサン（例えばバクリタキセルおよびドセタキセル）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの植物由来剤は、一般的に、チューブリンに結合する抗分裂剤として作用して、有糸分裂を阻害する。エトポシド等のポドフィロトキシンは、トポイソメラーゼIIと相互作用することによりDNA合成を妨げ、DNA鎖切断を導くと考えられている。H S P 9 0 阻害剤および植物由来剤を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤と関連した副作用を減少させ得る。

【 0 3 1 5 】

生物剤は、単独で、あるいは化学療法および/もしくは放射線療法と共に用いられる場合、癌/腫瘍の退行を引き出す生体分子の群である。生物剤の例としては、サイトカイン等の免疫調節タンパク質、腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、腫瘍抑制遺伝子、および癌ワクチンが挙げられるが、これらに限定されない。H S P 9 0 阻害剤および生物剤を含む併用療法は、癌に対して治療的な相乗効果を有し、腫瘍形成性シグナルに対する患者の免疫反応を高め、この化学療法剤と関連した潜在的副作用を減少させ得る。

【 0 3 1 6 】

サイトカインは、甚大な免疫調節活性を有する。インターロイキン - 2（IL - 2、アルデスロイキン）およびインターフェロンのようないくつかのサイトカインは、抗腫瘍活性を示し、転移性腎細胞癌および転移性悪性黒色腫に罹患する患者の治療に認可されている。IL - 2は、T細胞を介した免疫応答の中核をなすT細胞増殖因子である。いくつかの患者についてのIL - 2の選択的抗腫瘍効果は、細胞を介した、自己および非自己の間を識別する免疫応答の結果であると考えられている。H S P 9 0 阻害剤と共に使用可能なインターロイキンの例としては、インターロイキン2（IL - 2）、およびインターロイキン4（IL - 4）、インターロイキン12（IL - 12）が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 3 1 7 】

インターフェロンは、重複した活性を有する23より多くの関連したサブタイプを含み、

10

20

30

40

50

その全てのIFNサブタイプは本発明の範囲内である。IFNは、多くの固形および血液悪性腫瘍に対する活性を示し、後者は、特に感受性が高いようである。

【0318】

HSP90阻害剤と共に使用可能な他のサイトカインには、造血および免疫機能に甚大な効果を発揮するサイトカインが含まれる。このようなサイトカインの例としては、エリスロポエチン、顆粒球-CSF（フィルグラスチム（*filgrastin*））、および顆粒球、マクロファージ-CSF（サルグラモスチム）が挙げられるが、これらに限定されない。これらのサイトカインは、HSP90阻害剤と共に使用され、化学療法によって誘導された骨髄造血毒性を減少させ得る。

【0319】

サイトカイン以外の他の免疫調節剤もまた、異常細胞増殖を阻害するため、HSP90阻害剤と共に使用され得る。このような免疫調節剤の例としてはカルメット・گران菌（*bacillus Calmette-Guerin*）、レバミゾール、および天然に存在するホルモンソマトスタチン（*hormone somatostatin*）の効果を模倣する長時間作用型オクタペプチドであるオクトレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0320】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体は、腫瘍によって発現された抗原、好ましくは、腫瘍特異的抗原に対して誘発された抗体である。例えば、モノクローナル抗体HERCEPTIN（登録商標）（トラスツズマブ（*Trastuzumab*））は、転移性乳癌を含むいくつかの乳房腫瘍において過剰発現するヒト上皮増殖因子受容体2（HER2）に対して産生される。HER2タンパク質の過剰発現は、より侵襲性の疾患および臨床におけるより不良な予後と関係がある。HERCEPTIN（登録商標）は、腫瘍がHER2タンパク質を過剰発現する転移性乳癌に罹患する患者の治療のための単剤として用いられる。HSP90阻害剤およびHERCEPTIN（登録商標）を含む併用療法は、腫瘍、特に、転移性癌に対して治療的な相乗効果を有し得る。

【0321】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体の別の例は、リンパ腫細胞のCD20に対して産生され、通常のもしくは転移性のCD20⁺プレB（*pre-B*）細胞および成熟B細胞を選択的に消耗するRITUXAN（登録商標）（リツキシマブ（*Rituximab*））である。RITUXAN（登録商標）は、再発性または難治性の、低悪性度のまたは濾胞性の、CD20⁺、B細胞非ホジキンリンパ腫に罹患する患者の治療のための単剤として用いられる。HSP90阻害剤およびRITUXAN（登録商標）を含む併用療法は、リンパ腫のみならず、悪性腫瘍の他の形式または型にも治療的な相乗効果を有し得る。

【0322】

腫瘍抑制遺伝子は、細胞増殖および分裂周期を阻害する機能の遺伝子であり、故に、新生組織形成の発達を妨げる。腫瘍抑制遺伝子における突然変異は、細胞に、阻害シグナルのネットワークの1つ以上の構成要素を無視させ、細胞周期チェックポイントを圧倒し、高速に制御された細胞増殖-癌をもたらす。腫瘍抑制遺伝子の例としては、DPC-4、NF-1、NF-2、RB、p53、WT1、BRCA1およびBRCA2が挙げられるが、これらに限定されない。DPC-4は、膵臓癌に関係し、細胞分裂を阻害する細胞質の経路に参与する。NF-1は、細胞質の阻害タンパク質である、ラス（*Ras*）を阻害するタンパク質をコードする。NF-1は、神経系統の、神経線維腫および褐色細胞腫、ならびに骨髄性白血病に関係する。NF-2は、神経系統の髄膜腫、神経鞘腫（*schwannoma*）、および上衣腫に関係する核タンパク質をコードする。RBは、細胞周期の主要な阻害剤である核タンパク質の、pRBタンパク質をコードする。RBは、網膜芽細胞腫、ならびに骨、膀胱、小細胞肺癌および乳癌に関係する。P53は、細胞分裂を制御し、アポトーシスを誘導し得るp53タンパク質をコードする。p53の突然変異および/または不活動（*inaction*）は、広範囲の癌で見受けられる。WT1は、腎臓のウィルムス腫瘍に関係する。BRCA1は、乳癌および卵巣癌に関係し、BRCA2は、乳

10

20

30

40

50

癌に係る。腫瘍抑制遺伝子は、腫瘍細胞に移ることができ、そこでその腫瘍抑制機能を発揮する。HSP90阻害剤および腫瘍抑制因子を含む併用療法は、様々な形式の癌を患っている患者に治療的な相乗効果を有し得る。

【0323】

癌ワクチンは、腫瘍に対する体の特異的免疫反応を誘導する薬剤の群である。研究および開発、ならびに臨床試験中のほとんどの癌ワクチンは、腫瘍関連抗原(TAA)である。TAAは、腫瘍細胞にあり、正常細胞では、相対的に無いか、または少ない構造体(即ち、タンパク質、酵素または炭化水素)である。腫瘍細胞に極めて特有であることによって、TAAは、認識する免疫系に標的を提供し、その破壊をもたらす。TAAの例としては、ガングリオシド(GM2)、前立腺特異抗原(PSA)、フェトプロテイン(AFP)、癌胎児性抗原(CEA)(結腸癌および他の腺癌(例えば乳癌、肺癌、胃癌、および膵臓癌)により産生される)、黒色腫関連抗原(MART-1、gp100、MAGE1、3チロシナーゼ)、パピロームウイルスE6およびE7フラグメント、自己(antologous)腫瘍細胞および同種異系腫瘍細胞の全細胞または一部/溶解物が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0324】

アジュバントは、TAAに対する免疫反応を増大するために用いられ得る。アジュバントの例としては、カルメット・ゲラン菌(*bacillus Calmette-Guerin*)(BCG)、エンドトキシンリポ多糖体、キーホールリンベットヘモシアニン(GKLH)、インターロイキン-2(IL-2)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)(GM-CSF)および低用量で与えられた時に腫瘍誘導の抑制(*tumor-induced suppression*)を減少すると考えられている化学療法剤であるシトキサンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

HSP90阻害剤を含む組成物

【0325】

多種多様な組成物および投与方法が、本発明の化合物と共に使用され得る。このような組成物は、本発明の化合物に加えて、従来の薬学上の賦形剤および他の従来の医薬的に不活性な薬剤を含むことができる。さらに、該組成物は、本発明の化合物に加えて、活性な薬剤を含み得る。これらの追加の活性薬剤は、本発明に記載のさらなる化合物、および/または1つ以上の他の医薬的に活性な薬剤を含み得る。

30

【0326】

該組成物は、気体、液体、半液体または固体状であってよく、使用するその投与経路に適した方法で製剤化され得る。経口投与には、典型的に、カプセル剤および錠剤が用いられる。非経口投与には、本明細書中に記載されるように調製した凍結乾燥粉末の再構成が、典型的に用いられる。

【0327】

本発明の化合物を含む組成物は、例えば、経口的に、非経口的に、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的、舌下に、筋肉内、直腸に、経頬的に、リポゾームで、鼻腔内に、吸入経路、腔内に、眼内に、局所送達経路(例えば、カテーテルまたはステントによる)、皮下に、脂肪内に(*intradiposally*)、関節内に、または膜下腔内に、投与または同時投与され得る。本発明に記載の化合物および/または組成物はまた、遅延放出性の投与形態で投与または同時投与され得る。

40

【0328】

HSP90阻害剤およびこれらを含む組成物は、任意の従来の投与形態で、投与または同時投与することが可能である。本発明の文脈における同時投与とは、改善された臨床的結果を達成するための同時治療の過程で2つ以上の治療剤の投与を意味することを意図し、その治療剤のうちの1つがHSP90阻害剤を含む。このような同時投与はまた、同一の広がりを持ち得る、即ち重複する時間中に行われてもよい。

【0329】

50

非経口、皮内、皮下または局所適用のために使用される溶液または懸濁液は、任意に、以下の成分のうち1種以上を含み得る：注射用の水、生理食塩溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒のような無菌希釈剤；ベンジルアルコールおよびメチルパラベンのような抗菌剤；アスコルビン酸および重亜硫酸ナトリウムのような抗酸化物質；エチレンジアミン四酢酸（EDTA）のようなキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩およびリン酸塩のような緩衝液；塩化ナトリウムまたはデキストロースのような張度調節用の薬剤、ならびにアルカリまたは酸性化剤あるいは炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、塩酸、ならびに酢酸およびクエン酸等の有機酸のような緩衝液といった、組成物の酸性度またはアルカリ性を調整するための薬剤。非経口調製物は、任意に、ガラス、プラスチックあるいは他の好適な材料製の、アンプル、使い捨て用シリンジまたは単回もしくは複数回用量バイアルに封入してもよい。

10

【0330】

本発明に記載の化合物が、不十分な溶解度を示す場合には、該化合物を可溶化させる方法が用いられ得る。このような方法は、当業者にとっては既知であり、ジメチルスルホキシド（DMSO）のような共溶媒の使用、TWEENのような界面活性剤の使用、または重炭酸ナトリウム水溶液への溶解を含むが、これらに限定されない。該化合物のプロドラッグ等の該化合物の誘導体を、有効な医薬組成物の製剤化に際して使用することも可能である。

【0331】

本発明に記載の化合物を組成物に混合するか、または添加すると、溶液、懸濁液、エマルジョン等が形成され得る。得られた組成物の形態は、意図される投与形態および選択した担体またはビヒクルにおける該化合物の溶解度を含む、多数の要素に依存するであろう。治療される疾患を改善するために必要な有効濃度は、経験的に判断され得る。

20

【0332】

本発明に記載の組成物は、任意に、ヒトおよび動物に投与するために、適量の該化合物、特にその医薬的に許容可能な塩、好ましくはそのナトリウム塩を含む、単位用量形態、例えば錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、吸入器用の乾燥粉末剤、顆粒剤、無菌非経口溶液もしくは懸濁液、および経口溶液もしくは懸濁液、ならびに油-水エマルジョンとして与えられてもよい。医薬上治療上活性な化合物およびその誘導体は、典型的に、単位用量形態または複数回用量形態で製剤化され、投与される。本明細書に使用される、単位用量形態とは、ヒトおよび動物対象用に適合し、かつ当技術分野において知られているように別々に包装された、物理的に別個の単位を指す。各単位用量は、必要な医薬上の担体、ビヒクルまたは希釈剤と共に、所望の治療効果を得るのに十分な、所定量の治療上活性な化合物を含む。単位用量形態の例としては、アンプルおよびシリンジ、別々に包装された錠剤またはカプセル剤が含まれる。単位用量形態は、分割してまたはその複数を投与してもよい。複数回用量形態は、分離された単位用量形態で投与される単一の容器内に収容された複数の同一な単位用量形態である。複数回用量形態の例には、バイアル、錠剤もしくはカプセル剤のボトルまたはポイントボトルまたはガロンボトルが含まれる。したがって、複数回用量形態は、包装によって分離されていない、複数の単位用量である。

30

【0333】

1つ以上の本発明に記載の化合物に加えて、該組成物は、乳糖、ショ糖、リン酸二カルシウムまたはカルボキシメチルセルロース等の希釈剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびタルク等の滑沢剤；およびデンプン、ゴムアカシアゼラチン（gum acacia gelatin）等の天然ゴム、グルコース、糖蜜、ポリビニルピロリドン（polyvinyl pyrrolidone）、セルロースおよびその誘導体、ポビドン、クロスポビドンおよび当業者に既知の他のこのような結合剤等を含み得る。液体の医薬的に投与可能な組成物は、例えば、上記の活性化化合物および任意の医薬的アジュバントを、担体（例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノール等）の中に、溶解、分散または他の方法で混合して溶液あるいは懸濁液を形成することにより調製できる。必要ならば、投与すべき医薬組成物は、少量の補助的な

40

50

物質、例えば湿潤剤、乳化剤、または可溶化剤、pH緩衝剤等、例えばアセテート、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンナトリウムアセテート、トリエタノールアミンオレエートおよび他のこのような薬剤をも含み得る。このような投与形態を調製する実際の方法は、当業者に既知であるか、または当業者に明らかとなろう；例えばRemington: The Science and Practices of Pharmacy, Lippincott Williams, and Wilkins Publisher, 21st edition, 2005を参照のこと。投与すべき組成物または製剤は、いずれにしても、生体内でHSP90活性を低下させるのに十分な量の本発明の阻害剤を含み、それにより対象の疾患状態を治療するであろう。

10

【0334】

投与形態または組成物は、任意に、本明細書において上述したような、追加の物質を含むバランスで、0.005%~100%（重量/重量）の範囲で、本発明に記載の1つ以上の化合物を含み得る。経口投与用に、医薬的に許容可能な組成物は、任意の1種以上の一般に採用される賦形剤、例えば医薬級のマンニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルカム、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、ショ糖、炭酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム等を、場合により含み得る。このような組成物には、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル剤、粉末剤、吸入器用の乾燥粉末剤および徐放性製剤（例えば、限定されないが、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系）ならびにコラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸等のような生分解性の生体適合性ポリマーが含まれる。これら製剤の調製するための方法は、当業者には既知である。該組成物は、任意に0.01%~100%（重量/重量）の、任意に0.1%~95%の、および任意に1%~95%の1種以上のHSP90阻害剤を含み得る。

20

【0335】

阻害剤の塩（好ましくはナトリウム塩）は、徐放性製剤またはコーティングのように、該化合物が身体から迅速に放出されないように保護する担体を用いて調製され得る。該製剤は、特性の所望の組み合わせを得るために、他の活性化化合物をさらに含み得る。

A. 経口投与用の製剤

【0336】

経口医薬的投与形態は、固体、ゲルまたは液体としてであり得る。固体投与形態の例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒、およびバルク粉末剤が挙げられるが、これらに限定されない。経口錠剤のより具体的な例には、圧縮成型したチュワブルロゼンジおよび錠剤が含まれ、これらは腸溶性コーティング、糖衣コーティングまたはフィルムコーティングされ得る。カプセル剤の例には、硬質または軟質ゼラチンカプセル剤が含まれる。顆粒および粉末剤は、非発泡型または発泡型で提供され得る。各々は、当業者に既知の他の成分と併用されてよい。

30

【0337】

ある実施形態では、本発明に記載の化合物は、固体投与形態、好ましくはカプセル剤または錠剤として提供される。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ等は、1つ以上の以下の成分：結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤（glidant）、甘味剤、および香料添加剤、または同様の特性を持つ化合物を任意で含み得る。

40

【0338】

使用可能な結合剤の例としては、微結晶性セルロース、トラガカントゴム、グルコース溶液、アラビアゴム粘液、ゼラチン溶液、ショ糖およびスターチペーストが挙げられるが、これらに限定されない。

【0339】

使用可能な滑沢剤の例としては、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム、石松子およびステアリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0340】

使用可能な希釈剤の例としては、乳糖、ショ糖、デンプン、カオリン、塩、マンニトールおよびリン酸二カルシウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0341】

使用可能な流動促進剤の例としては、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これに限定されない。

【0342】

使用可能な崩壊剤の例としては、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム (sodium starch glycolate)、アルギン酸、コーンスターチ、ポテトスターチ、ベントナイト、メチルセルロース、寒天およびカルボキシメチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0343】

使用可能な着色剤の例としては、任意に承認され、認可された、水溶性FDおよびC色素、それらの混合物；およびアルミナ水和物に懸濁した不水溶性FDおよびC色素が挙げられるが、これらに限定されない。

【0344】

使用可能な甘味剤の例としては、ショ糖、乳糖、マンニトールおよびシクラミン酸ナトリウムおよびサッカリン等の人工甘味剤、ならびに任意の数の噴霧乾燥香料が挙げられるが、これらに限定されない。

【0345】

使用可能な香料添加剤の例としては、果実等の植物から抽出した天然香料および快い感覚を生じさせる化合物の合成ブレンド（例えば、限定されないがペパーミントおよびサリチル酸メチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0346】

使用可能な湿潤剤の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0347】

使用可能な制吐 (anti-emetic) コーティングの例としては、脂肪酸、脂肪、ワックス、セラック、アンモニア処理セラックおよび酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0348】

使用可能なフィルムコーティングの例としては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000および酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0349】

経口投与が所望される場合、該化合物の塩は、胃の酸性の環境からそれを保護する組成物中に任意で提供され得る。例えば、組成物は、胃においてその完全性を維持し、腸において活性化化合物を放出する腸溶性コーティングで製剤化することができる。組成物はまた、制酸剤または他のそのような成分と組み合わせて製剤化され得る。

40

【0350】

投与単位形態がカプセル剤である場合、脂肪油等の液体担体を任意でさらに含み得る。加えて、投与単位形態は、投与単位の物理的形態を修飾する様々な他の物質、例えば、糖および他の腸溶性薬剤のコーティングを任意でさらに含み得る。

【0351】

本発明に記載の化合物はまた、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハース、ふりかけ、チューインガム等の成分として投与され得る。シロップは、活性化化合物に加えて、甘味剤としてのショ糖および特定の防腐剤、色素および着色剤ならびに香料を任意で含み得る。

【0352】

本発明の化合物はまた、所望の作用を損なわない他の活性物質、または制酸剤、H₂プロ

50

ッカー、および利尿剤等の所望の作用を補足する物質と混合し得る。例えば、化合物がぜんそくまたは高血圧の治療に用いられる場合、それぞれ他の気管支拡張剤および降圧剤と共に用いられ得る。

【0353】

本発明の化合物を含む錠剤に含まれ得る、医薬的に許容可能な担体の例としては、結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香料添加剤、および湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。腸溶性コーティング錠剤は、腸溶性コーティングがあるので、胃酸の作用に侵されず、中性またはアルカリ性の腸内で溶解または崩壊する。糖衣コーティング錠剤は、異なる層の医薬的に許容可能な物質が適用された、圧縮成型された錠剤であり得る。フィルムコーティング錠剤は、ポリマーまたは他の好適なコーティングで覆われた、圧縮成型された錠剤であり得る。多重圧縮成型錠剤は、上述した医薬的に許容可能な物質を利用して、1回より多い圧縮サイクルにより作製した、圧縮成型された錠剤であり得る。着色剤もまた、錠剤に使用し得る。香味料および甘味剤は、錠剤に用いられ得、チュワブル錠剤およびロゼンジの形成において特に有用である。

10

【0354】

使用可能な液体の経口投与形態の例としては、水溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成した溶液および/または懸濁液ならびに発泡性顆粒から再構成した発泡性の調製物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0355】

使用可能な水溶液の例としては、エリキシルおよびシロップが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に使用される、エリキシルとは、透明で、甘味のある、水性アルコール調製物を指す。エリキシルにおいて使用可能な医薬的に許容可能な担体の例としては、溶媒が挙げられるが、これに限定されない。使用可能な溶媒の特定の例には、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコールおよびシロップが含まれる。本明細書に使用される、シロップとは、糖、例えば、ショ糖の濃縮水溶液を指す。シロップは、防腐剤を任意でさらに含み得る。

20

【0356】

エマルジョンとは、一方の液体が、他方の液体全体に、小さな球の形態で分散されている二相系を指す。エマルジョンは、任意で、水中油型または油中水型エマルジョンであり得る。エマルジョンにおいて使用可能な医薬的に許容可能な担体の例としては、非水性の液体、乳化剤および防腐剤が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0357】

液体の経口投与形態へと再構成される非発泡性顆粒において使用可能な医薬的に許容可能な物質の例としては、希釈剤、甘味料および湿潤剤が含まれる。

【0358】

液体の経口投与形態へと再構成される発泡性顆粒において使用可能な医薬的に許容可能な物質の例としては、有機酸および二酸化炭素の供給源が含まれる。

【0359】

着色剤および香料添加剤は、上記投与形態の全てにおいて任意で使用可能な。

【0360】

使用可能な防腐剤の特定の例には、グリセリン、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、安息香酸 (benzoic acid)、安息香酸ナトリウムならびにアルコールが含まれる。

40

【0361】

エマルジョンにおいて使用可能な非水性液体の特定の例には、鉱物油および綿実油が含まれる。

【0362】

使用可能な乳化剤の特定の例には、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート等の界面活性剤が含まれる。

【0363】

50

使用可能な懸濁化剤の特定の例には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガcant、ビーガム (V e e g u m) およびアカシアが含まれる。希釈剤には、乳糖およびショ糖が含まれる。甘味剤には、ショ糖、シロップ、グリセリンならびにシクラミン酸ナトリウムおよびサッカリン等の人工甘味剤が含まれる。

【0364】

使用可能な湿潤剤の特定の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルが含まれる。

【0365】

使用可能な有機酸の特定の例には、クエン酸および酒石酸が含まれる。

10

【0366】

発泡性組成物において使用可能な二酸化炭素の供給源には、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが含まれる。着色剤には、任意に承認され、認可された、水溶性FDおよびC色素、ならびにそれらの混合物が含まれる。

【0367】

使用可能な香料添加剤の特定の例には、果実等の植物から抽出した天然香料、および快い味覚を生じさせる化合物の合成ブレンドが含まれる。

【0368】

固体投与形態について、例えば、プロピレンカーボネート、植物油またはトリグリセリド中の溶液または懸濁液は、好ましくはゼラチンカプセル中に封入される。そのような溶液、およびその調製物および封入は、米国特許第4,328,245号、同第4,409,239号、および同第4,410,545号に開示されている。液体投与形態について、溶液、例えば、ポリエチレングリコールでの溶液等は、投与のために容易に秤量できるよう、十分な量の医薬的に許容可能な液体担体、例えば水で希釈され得る。

20

【0369】

代替として、液体または半固体の経口製剤は、活性化合物または塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えば、プロピレンカーボネート）および他のこのような担体中に溶解または分散させ、これらの溶液または懸濁液を、硬質または軟質ゼラチンカプセルシェル内に封入することにより調製され得る。他の有用な製剤には、米国再発行特許第28,819号および米国特許第4,358,603号に記載されているものが含まれる。

30

B. 注射剤、溶液、およびエマルジョン

【0370】

本発明はまた、一般に皮下、筋肉内または静脈内の注射を特徴とする非経口投与によって、本発明の化合物を投与するように設計された組成物も対象とする。注射剤は、任意の従来の形態で、例えば、液体の溶液または懸濁液、注射前に液体中に溶解または懸濁用に適合した固体形態、あるいはエマルジョンとして調製され得る。

【0371】

本発明に記載の注射剤と組み合わせて使用可能な賦形剤の例としては、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロールまたはエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。注射可能な組成物はまた、少量の無毒性の補助物質、例えば湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、安定剤、溶解度増進剤、ならびに例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエートおよびシクロデキストリンのような他のこのような薬剤を任意で含み得る。一定レベルの用量を維持する、遅延放出性または徐放性の系を移植すること（例えば米国特許第3,710,795号を参照のこと）もまた、本明細書において企図するものである。このような非経口組成物に含まれる活性化合物の割合は、その特定の性質、ならびに化合物の活性および対象の必要性に大きく依存する。

40

【0372】

製剤の非経口投与には、静脈内、皮下および筋肉内投与が含まれる。非経口投与用調製物には、そのまま注射できる無菌溶液、皮下錠剤を含む、本明細書に記載された凍結乾燥さ

50

れた粉末のような、使用直前に溶媒とそのまま組み合わされる無菌の乾燥した可溶性製品、そのまま注射できる無菌懸濁液、使用直前にビヒクルとそのまま組み合わされる無菌の乾燥した不溶性製品および無菌エマルジョンが含まれる。溶液は、水性か、または非水性であり得る。

【 0 3 7 3 】

静脈内投与の場合、好適な担体の例としては、生理食塩水またはリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）、ならびにグルコース、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコールならびにそれらの混合物等の増粘剤および可溶化剤を含む溶液が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 3 7 4 】

非経口製剤において任意で使用可能な医薬的に許容可能な担体の例としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝液、抗酸化物質、局所麻酔薬、懸濁化剤および分散剤、乳化剤、封鎖剤またはキレート剤ならびに他の医薬的に許容可能な物質が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 3 7 5 】

任意で使用可能な水性ビヒクルの例には、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張性デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロースおよび乳酸リンゲル注射液が含まれる。

【 0 3 7 6 】

任意で使用可能な非水性の非経口ビヒクルの例には、植物性の不揮発性油、綿実油、コーン油、ゴマ油およびピーナッツ油が含まれる。

【 0 3 7 7 】

特に、調製物が、複数回用量用容器に包装され、ひいては、保存され、多数回のアリコートを取り出すように設計されている場合には、静菌性または静真菌性濃度の抗菌剤を、非経口製剤に添加してもよい。使用可能な抗菌剤の例には、フェノールまたはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p - ヒドロキシ安息香酸メチルエステルおよびp - ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウムおよび塩化ベンゼトニウムが含まれる。

【 0 3 7 8 】

使用可能な等張剤の例には、塩化ナトリウムおよびデキストロースが含まれる。使用可能な緩衝液の例には、リン酸塩およびクエン酸塩が含まれる。使用可能な抗酸化物質の例には、重硫酸ナトリウムが含まれる。使用可能な局所麻酔薬の例には、塩酸プロカインが含まれる。使用可能な懸濁化剤および分散剤の例には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンが含まれる。使用可能な乳化剤の例には、ポリソルベート 80（TWEEN 80）が含まれる。金属イオンの封鎖剤またはキレート剤には、EDTAが含まれる。

【 0 3 7 9 】

医薬担体はまた、水混和性ビヒクルのためにエチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールを、そしてpH調整のために水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸を任意で含み得る。

【 0 3 8 0 】

非経口製剤中の阻害剤の濃度は、注射により、所望の薬理学的効果を生じるのに十分な、医薬的に有効な量が投与されるように調節され得る。阻害剤の正確な濃度および/または使用すべき用量は、最終的に、当技術分野で既知のように患者または動物の年齢、体重および状態に依存するであろう。

【 0 3 8 1 】

単位用量の非経口調製物は、アンプル、バイアルまたは注射針を備えたシリンジで包装し得る。当技術分野で既知であり、かつ実践されているように、全ての非経口投与用調製物は無菌であるべきである。

【 0 3 8 2 】

10

20

30

40

50

注射剤は、局所投与および全身投与できるように設計し得る。典型的に、治療有効用量は、処理される組織（単数または複数）に対して、少なくとも約 0.1 重量% から約 90 重量%、またはそれ以上まで、好ましくは 1 重量% を超える濃度の H S P 9 0 阻害剤を含むように製剤化される。阻害剤は、一回で投与してもよく、または多数のより少ない用量に分割して、時間間隔を設けて投与してもよい。正確な用量および治療期間は、組成物が非経口投与される部位、担体、および既知のテストプロトコルを用いて経験的に決定できるか、生体内若しくは体外におけるテストデータから外挿することで決定できる他の変数の関数であることが理解される。濃度および用量の値は、治療される個体の年齢によっても変動し得ることに留意されたい。任意の特定の対象に対しては、具体的な用量レジメンは、個々の必要性および製剤を投与しまたはその投与を監督する人物の専門的な判断に従って、時間の経過に伴って調節する必要があることさらに理解すべきである。したがって、本明細書に記載された濃度範囲は例示的なものであり、特許請求された製剤の範囲またはその実施を限定することを意図してはいない。

10

【0383】

H S P 9 0 阻害剤は、微細化された状態もしくは他の好適な形態で任意で懸濁し得、あるいはより可溶性の活性生成物を製造するか、またはプロドラッグを製造するために誘導体化し得る。得られた混合物の形態は、意図した投与様式および選択した担体またはビヒクルにおける該化合物の溶解度を含む、多数の要素に依存する。有効な濃度は、疾患状態の症候を改善するのに十分なものであり、経験的に判断され得る。

20

C. 凍結乾燥粉末

【0384】

本発明の化合物はまた、凍結乾燥粉末として調製され得、これは、溶液、エマルジョンおよび他の混合物として投与するために再構成することができる。凍結乾燥粉末はまた、固体またはゲルとして製剤化され得る。

【0385】

無菌の凍結乾燥粉末は、化合物を、デキストロースまたは他の好適な賦形剤を含むリン酸ナトリウム緩衝液に溶解することによって調製し得る。次いで溶液の滅菌濾過およびこれに続く当業者に既知の標準的条件下での凍結乾燥により、所望の製剤が提供される。簡潔に述べると、凍結乾燥粉末は、典型的にはほぼ中性 pH の好適な緩衝液、例えばクエン酸塩、リン酸ナトリウムまたはリン酸カリウムあるいは当業者に既知の他のこのような緩衝液中に、約 1 ~ 20 %、好ましくは、約 5 ~ 15 % で、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、ショ糖または他の好適な薬剤を溶解することによって任意に調製され得る。次いで、H S P 9 0 阻害剤を、好ましくは、室温より上、より好ましくは、約 30 ~ 35 °C にて、得られた混合物に添加し、それが溶解するまで攪拌する。得られた混合物は、さらに緩衝液を添加して所望の濃度まで希釈する。得られた混合物を滅菌濾過または処理し、粒状物質を除去して無菌性を保証し、凍結乾燥のためにバイアルに分配する。各バイアルは、阻害剤の単回用量または複数回用量を含み得る。

30

D. 局所投与用の製剤

【0386】

本発明の化合物は、局所混合物としても投与し得る。局所混合物は、局所および全身投与のために使用され得る。得られた混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョン等であり得、クリーム、ゲル、軟膏、エマルジョン、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、泡沫、エアロゾル、灌注剤 (i r r i g a t i o n)、スプレー、坐剤、絆創膏、皮膚パッチまたは局所投与用に適合したあらゆる他の製剤として製剤化される。

40

【0387】

H S P 9 0 阻害剤は、吸入等による局所適用のために、エアロゾルとして製剤化され得る（米国特許第 4, 044, 126 号、同第 4, 414, 209 号、および同第 4, 364, 923 号を参照されたく、これらは、炎症性疾患、特にぜんそくの治療に有用なステロイドを送達するためのエアロゾルを説明する）。気道に投与するためのこれらの製剤は、

50

単独または乳糖等の不活性担体と組み合わせた、噴霧器 (n e b u l i z e r) 用のエアロゾルまたは溶液の形態、あるいは吸入用の微細な粉末としてであり得る。このような場合、製剤の粒子は、一般的に、50 μm未満、好ましくは、10 μm未満の粒径を有するであろう。

【0388】

阻害剤はまた、ゲル、クリームおよびローションの形態で、局部または局所適用、例えば皮膚および粘膜等（眼の中等）への局所用等に、ならびに眼用、あるいは嚢内または脊髄内用に製剤化され得る。局所投与は、経皮送達について、また、眼または粘膜への投与について、あるいは吸入療法について、企図される。単独または他の医薬的に許容可能な賦形剤と組み合わせたHSP90阻害剤の経鼻溶液もまた、投与することができる。

10

E．他の投与経路用の製剤

【0389】

治療される疾患状態に依存して、局所適用、経皮パッチ、および直腸投与等の他の投与経路もまた、使用してもよい。例えば、直腸投与用の医薬投与形態は、全身効果のための直腸坐剤、カプセル剤および錠剤である。本明細書に使用される直腸坐剤とは、体温で溶融または軟化して、1つ以上の薬理学的または治療的に活性成分を放出する、直腸に挿入するための固体本体を意味する。直腸坐剤において利用される医薬的に許容可能な物質は、基剤またはビヒクルおよび融点を上昇させるための薬剤である。基剤の例には、カカオバター（カカオ脂）、グリセリン - ゼラチン、カーボワックス、（ポリオキシエチレングリコール）ならびに脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドの適当な混合物が含まれる。様々な基剤の組み合わせを使用してもよい。坐剤の融点を上昇させるための薬剤には、鯨蝟およびワックスが含まれる。直腸坐剤は、圧縮法によるか、または成型法によって、調製され得る。直腸坐剤の典型的な重量は、約2～3gである。直腸投与用の錠剤およびカプセル剤は、経口投与用の製剤と同じ医薬的に許容可能な物質を用いて、同じ方法により製造してもよい。

20

F．製剤例

【0390】

以下は、本発明の化合物に関して任意で使用可能な経口、静脈内および錠剤製剤の特定の例である。これらの製剤は、使用する特定の化合物および製剤を使用しようとする適応症に応じて変化し得ることに留意されたい。

30

経口製剤

本発明の化合物	10～100mg
クエン酸一水和物	105mg
水酸化ナトリウム	18mg
香料	
水	100mLとなるよう適量

静脈内製剤

本発明の化合物	0.1～10mg
デキストロース一水和物	等張となるよう適量
クエン酸一水和物	1.05mg
水酸化ナトリウム	0.18mg
注射用水	1.0mLとなるよう適量

40

錠剤製剤

本発明の化合物	1%
微結晶性セルロース	73%
ステアリン酸	25%
コロイド状シリカ	1%

投与、宿主および安全性

50

【0391】

本発明の化合物は、安定かつ安全に使用することができる。特に、本発明の化合物は、様々な対象（例えば、ヒト、非ヒト哺乳動物および非哺乳動物）のためのHSP90阻害剤として有用である。

【0392】

最適用量は、例えば、対象のタイプ、対象の体重等の条件、状態の重篤度、投与の経路、および使用される特定の化合物の特定の特性に応じて変化し得る。通常、許容可能、かつ有効な1日量は、有効に遅延する、または治療される状態を解消するのに十分な量である。典型的に、成人（約60kgの体重）への経口投与用の1日量は、約1～1000mg、約3～300mg、または約10～200mgである。1日量は、単回投与または1日あたり複数回（例えば、2回または3回）に分けて投与され得ることを理解されよう。

HSP90阻害剤を含むキットおよび製品

【0393】

本発明はまた、HSP90に関連する疾患を治療するための、キットおよび他の製品も対象とする。疾患とは、その状態の病理および/または症候に寄与する活性をHSP90が有する全ての状態を包含することを意図していることに留意されたい。

【0394】

一実施形態では、少なくとも1つの本発明の阻害剤を含む組成物を、使用説明書と共に含むキットが提供される。使用説明書は、組成物が投与されるべき疾患状態、保管情報、用量情報および/または組成物の投与方法に関する説明を示し得る。本キットはまた、包装材料も含み得る。包装材料は、組成物を収納するための容器を含み得る。本キットはまた、任意に、組成物投与用の注射器等の追加要素を含み得る。本キットは、単回または複数回用量形態での組成物を含み得る。

【0395】

別の実施形態では、包装材料と共に、少なくとも1つの本発明の阻害剤を含む組成物を含む製品が提供される。包装材料は、組成物を収納するための容器を含み得る。容器は、任意に、組成物が投与されるべき疾患状態、保管情報、用量情報を示すラベルおよび/または組成物の投与方法に関する使用説明書を含み得る。本キットはまた、任意に、組成物投与用の注射器等の追加要素を含み得る。本キットは、単回または複数回用量形態での組成物を含み得る。

【0396】

本発明に記載のキットおよび製品に使用される包装材料は、分割されたボトルまたは分割されたホイelpacketのような複数の分割された容器を形成し得ることに留意されたい。容器は、当技術分野において既知であるような、あらゆる従来の型または形状であり得、これは医薬的に許容可能な材料で作られており、例えば、紙もしくはボール箱、ガラスもしくはプラスチックのボトルまたはジャー、再封入可能なバッグ（例えば、別の容器に移すために、錠剤の「詰替え」を保持する）、あるいは治療のスケジュールに従ってパックから押し出すための、個々の服用量を含むブリストアパックであり得る。利用される容器は、関連する正確な投与形態に依存し、例えば、従来のボール箱は、一般に液体懸濁剤を保持するためには使用されない。1つより多い容器を単一の包装内で一緒に使用して、単回投与形態を販売することも可能である。例えば、錠剤をボトルに収容し、このボトルを次いで箱に収納することができる。典型的には、キットは、別々の成分を投与するための指示を含む。このキット型は、別々の成分が、好ましくは異なる投与形態（例えば、経口、局所、経皮および非経口）で投与される場合、異なる投与間隔で投与される場合、または組み合わせの個々の成分の滴定（t i t r a t i o n）が処方する医師に望まれる場合に、特に有利である。

【0397】

本発明に記載のキットの一具体例は、いわゆるブリストアパックである。ブリストアパックは、包装産業において周知であり、医薬的な単位投与形態（錠剤、カプセル剤等）の包装のために広く使用されている。ブリストアパックは、一般に、好ましくは透明なプラス

10

20

30

40

50

チック材料のホイルで被覆された、比較的堅い物質のシートからなる。包装工程中に、プラスチックホイルに凹部が形成される。凹部は、包装される個々の錠剤またはカプセル剤のサイズおよび形状を有するか、あるいは包装される多数の錠剤および/またはカプセル剤を収容するサイズおよび形状を有し得る。次に、錠剤またはカプセル剤を凹部に然るべく配置し、比較的堅い材料のシートを、プラスチックホイルの、凹部が形成された方向と逆の面に対して封着する。結果として、錠剤またはカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間の凹部中に、所望のとおり個々に封入されるか、または集合的に封入される。好ましくは、シートの強度は、凹部に手で圧をかけることによりその凹部部分におけるシートに開口が形成されて、プリスターパックから錠剤またはカプセル剤が取り出せるような強度である。錠剤またはカプセル剤は、次いで、前記開口部を介して取り出すことができる。

10

【0398】

キットの別の具体的な実施形態は、それらの意図した使用の順に1回に1つずつ1日量を分注するように設計された、分注器である。好ましくは、この分注器は、このレジメンの遵守を促進するために、記憶補助手段(memory-aid)を備えている。このような記憶補助手段の例は、分注された1日量の数を示す、機械的な計数器である。そのような記憶補助手段の別の例は、例えば、最後に1日量を取り出した日付を読み出し、そして/または次の用量を摂取する日付を思い起こさせる、液晶読み出し装置と組み合わされた電池式のマイクロチップメモリまたは音声合図信号である。

HSP90阻害剤の調製

20

【0399】

本発明に記載の化合物を合成するための様々な方法が開発され得る。これらの化合物を合成するための代表的な方法を、本実施例において提供する。しかしながら、本発明の化合物が、他の者が考案し得る他の合成経路によっても合成され得ることに留意されたい。

本発明の化合物のための合成スキーム

【0400】

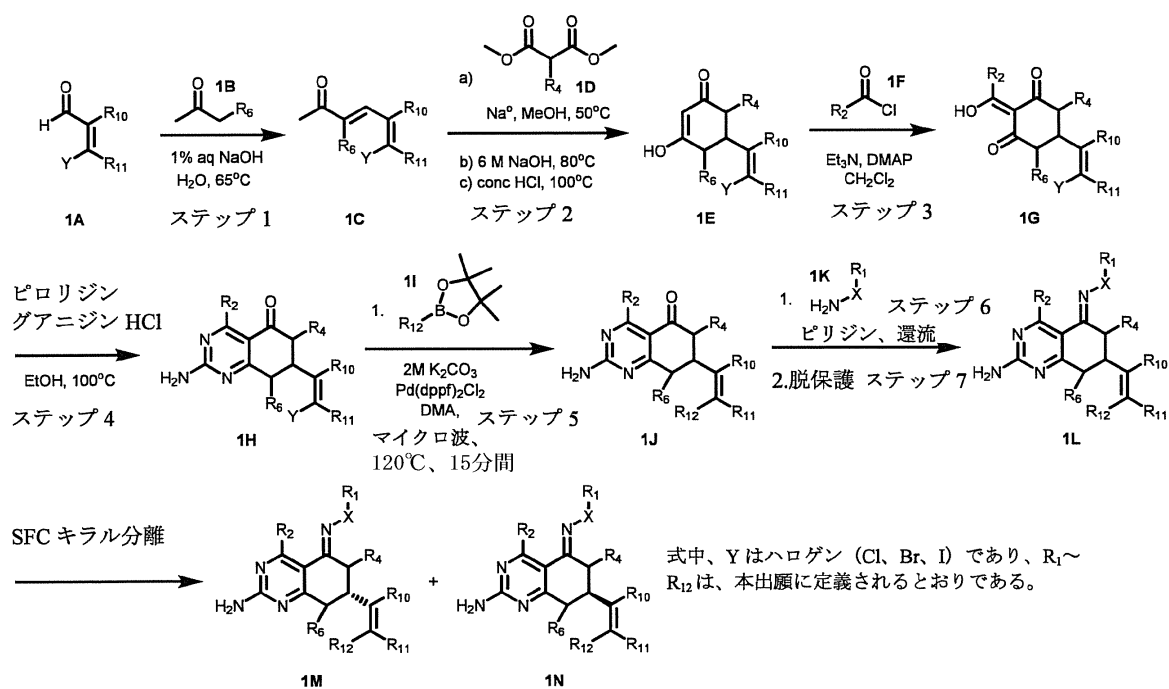
本発明に記載の化合物は、以下に示される反応スキームにより合成され得る。他の反応スキームは、当業者によって容易に考案できる。様々な異なる溶媒、温度および他の反応条件は、反応物の収率を最適化するように変化できることも、理解されよう。

【0401】

後述の反応において、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基といった反応性官能基(これらは、最終生成物において望まれる)を、反応におけるそれらの不要な関与を避けるために保護することが必要であり得る。従来の保護基が、標準の実行に従って用いられ得る、例えば、P. G. M. Wuts and T. W. Greene in "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" 4th edition, John Wiley and Sons, 2007を参照のこと。

30

スキーム 1：ジヒドロキナゾリノンオキシムエーテルの調製



【0402】

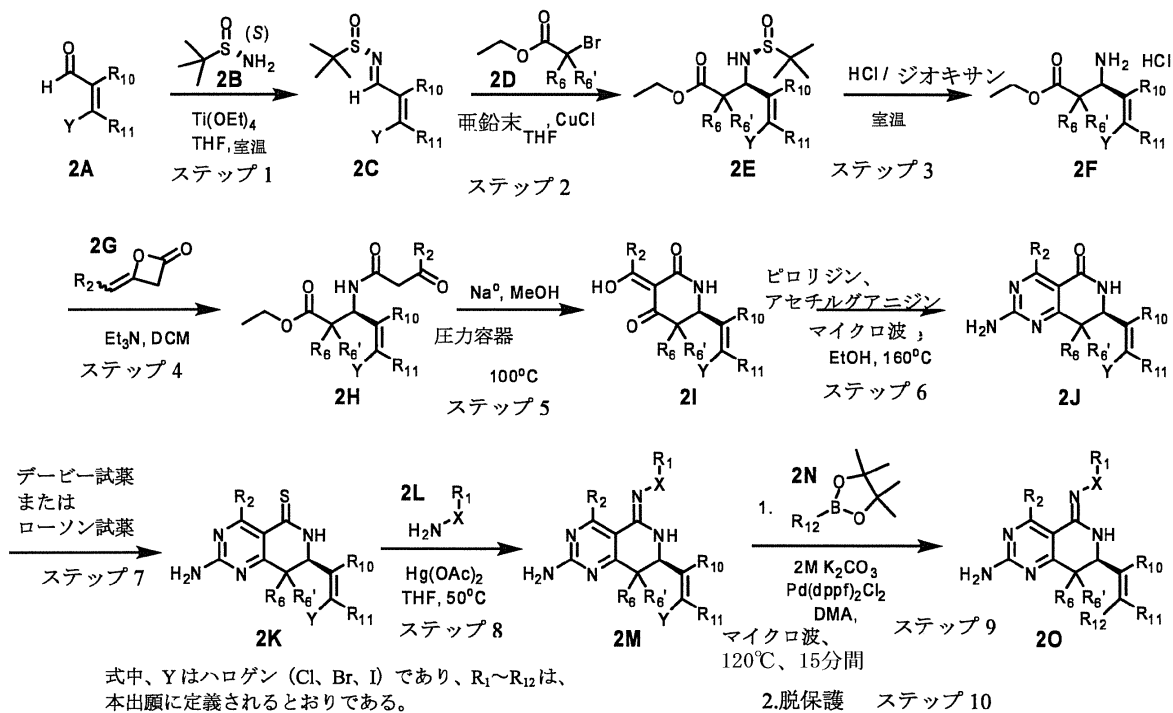
アセトン誘導体 1 B とアルデヒド 1 A の反応により、エノン 1 C を得る (ステップ 1)。マロン酸誘導体 1 D によるエノン 1 C の処理、これに続いて、鹼化および脱炭酸により、ピニログ酸 1 E を得る (ステップ 2)。酸塩化物 1 F による C - アシル化により、トリオン 1 G を得る (ステップ 3)。ピロリジンの存在下で、グアニジンによる 1 G の処理により、ジヒドロキナゾリノン 1 H を得る (ステップ 4)。ボロン酸エステル 1 I を用いたスズキカップリング (ステップ 5) により、化合物 1 J を得る。還流ピリジンでの、アルコキシアミン 1 K との反応 (ステップ 6)、必要ならば、脱保護 (ステップ 7) により、オキシムエーテル 1 L を得る。SFC によるキラル分離により、エナンチオマーである、1 M および 1 N の両方を得る。

10

20

30

スキーム 2. ジヒドロピリドピリミジノンオキシムエーテルの調製



【 0 4 0 3 】

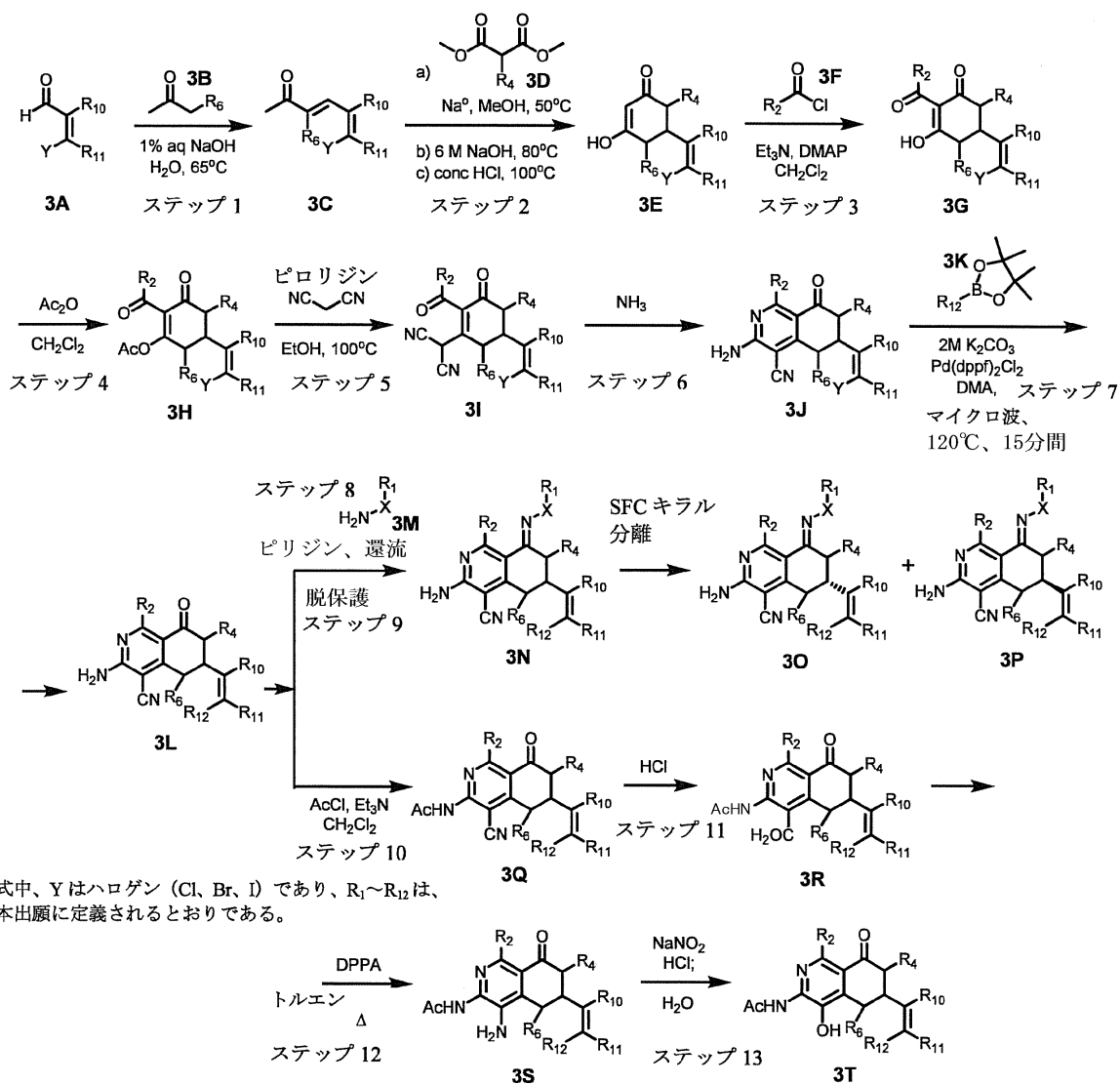
チタネートラエトキシドの存在下で、キラルスルフィンアミド 2 B とアルデヒド 2 A の反応により、イミン 2 C を得る (ステップ 1)。レフォルマトスキー試薬の 2 D によるスルフィンアミドの処理のみにより、キラルスルフィンアミド 2 E (ステップ 2) を得、これに続いて、酸触媒脱保護により、キラル - アミノ酸 2 F を得る (ステップ 3)。官能化ジケテン 2 G とアミンの反応により、アミド 2 H を得 (ステップ 4)、これに続いて、メトキシドによる処理により、ディークマン縮合生成物 2 I を形成する (ステップ 5)。アセチルグアニジンとピニログ酸 2 I の反応により、縮合生成物 2 J を得る (ステップ 6)。チオラクタム 2 K へのラクタム 2 J の変換を、デービー試薬またはローソン試薬等のチオール試薬でもたらず (ステップ 7)。アミジン 2 M へのチオラクタム 2 K の変換を、置換アルコキシアミン 2 L による処理によって達成する (ステップ 8)。最後に、ボロン酸エステル 2 N を用いたスズキカップリング (ステップ 9) により、必要であれば、脱保護 (ステップ 10) により、最終生成物 2 O を得る。

10

20

30

スキーム 3 : ジヒドロイソキノリノンオキシムエーテルの調製



【 0 4 0 4 】

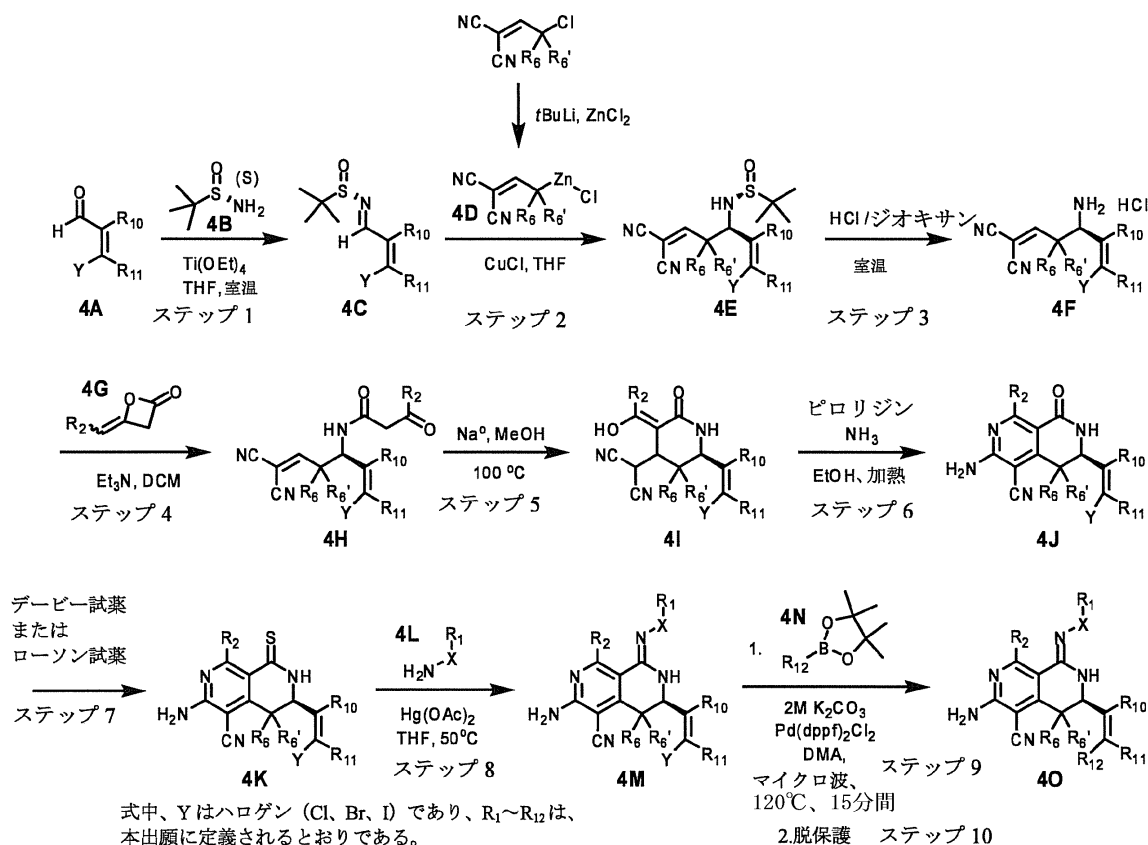
アセトン誘導体 3 B とアルデヒド 3 A の反応により、エノン 3 C を得る (ステップ 1)。マロン酸エステル誘導体 3 D によるエノン 3 C の処理、これに続いて、鹼化および脱炭酸により、ピニログ酸 3 E を得る (ステップ 2)。酸塩化物 3 F による C - アシル化により、トリオン 3 G を得る (ステップ 3)。ピニログ酸のアセチル化により、3 H を得 (ステップ 4)、これは、次いで、塩基性条件下で、マロニトリルに曝し、3 I を得る (ステップ 5)。アンモニアによるビスニトリル 3 I の処理により、アミノピリジン 3 J を得る (ステップ 6)。ボロン酸エステル 3 K を用いたスズカップリング (ステップ 7) により、化合物 3 L を得る。還流ピリジンでの、アルコキシアミン 3 M との反応 (ステップ 8)、必要ならば、脱保護 (ステップ 9) により、オキシムエーテル 3 N を得る。SFC によるキラル分離により、エナンチオマーである、3 O および 3 P の両方を得る。

【 0 4 0 5 】

さらに、3 L を、以下の一連の変換で操作し、様々な R_7 部分にアクセスし得る。アミノピリジン 3 L は、そのアセチル誘導体 3 Q として保護される (ステップ 10)。HCl によるニトリル 3 Q の処理により、酸 3 R を得る (ステップ 11)。ジフェニルホスホリルアジドによって誘発されたクルチウス転位 (ステップ 12) により、アニリン 3 S を得る。最終的に、アニリン 3 S は、ザンドマイヤー化学によりフェノール 3 T に変換され得る。中間体 3 Q、3 R、3 S、および 3 T のうちのいずれかを、ステップ 8 および 9 におけるように、官能化し得、対応するオキシムエーテルを得、次いで、SFC によるキラル分

離を行う。

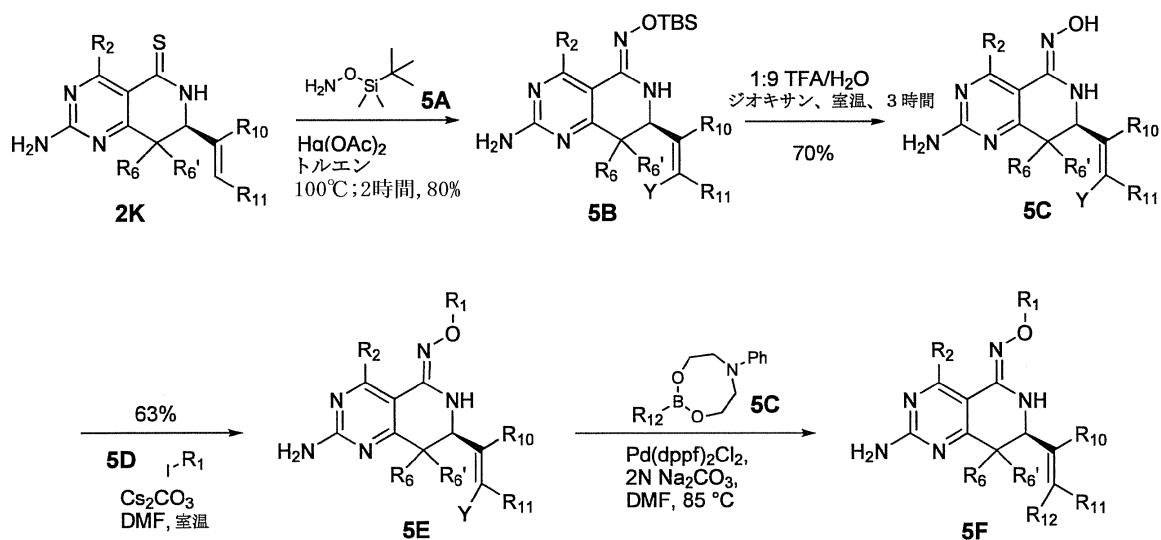
スキーム 4：ジヒドロナフチリジノンオキシムエーテルの調製



【 0 4 0 6 】

チタンテトラエトキシドの存在下で、キラルスルフィンアミド 4 B とアルデヒド 4 A の反応により、イミン 4 C を得る (ステップ 1)。レフォルマトスキー試薬 4 D によるスルフィンアミドの処置のみにより、エナンチオ選択的スルフィンアミド 4 E (ステップ 2) を得、これに続いて、酸触媒脱保護により、キラル - アミノ酸 4 F を得る (ステップ 3)。官能化ジケテン 4 G とアミンの反応により、アミド 4 H を得 (ステップ 4)、これに続いて、メトキシドによる処理により、ディークマン縮合生成物 4 I を得る (ステップ 5)。酸化後、アンモニアとビスニトリル 4 I の反応により、縮合生成物 4 J を得る (ステップ 6)。チオラクタム 4 K へのラクタム 4 J の変換を、デービー試薬またはローソン試薬等のチオール試薬でもたらす (ステップ 7)。アミジン 4 M へのチオラクタム 4 K の変換を、置換アルコキシアミン 4 L によって達成する (ステップ 8)。最後に、ボロン酸エステル 4 N を用いたスズキカップリング (ステップ 9)、必要であれば、脱保護 (ステップ 10) により、最終生成物 4 O を得る。

スキーム5：ジヒドロピリドピリミジノンオキシムエーテルの調製

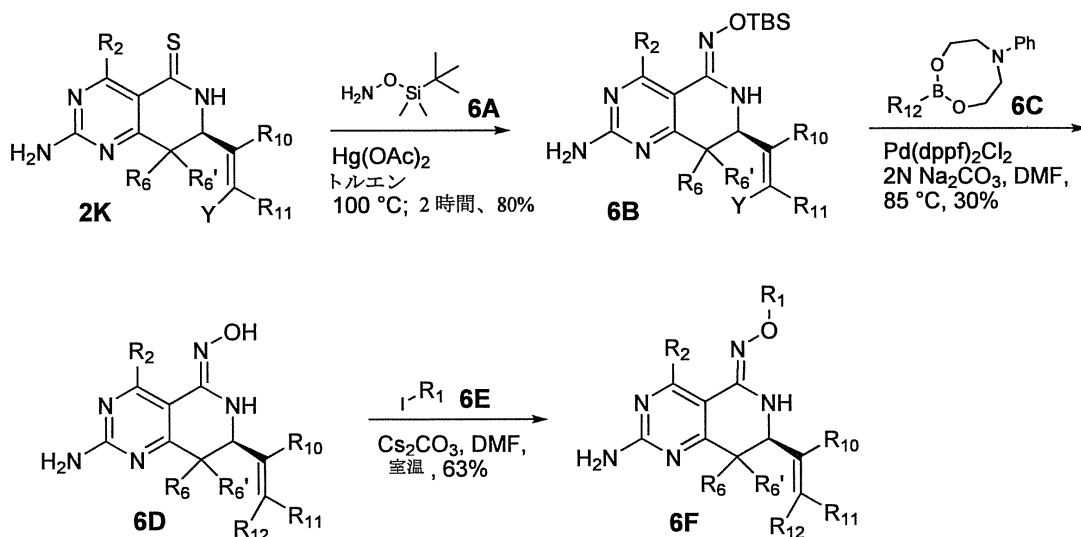


式中、Yはハロゲン (Cl, Br, I) であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_{12}$ は、本出願に定義されるとおりである。

【0407】

酢酸第2水銀の存在下で、保護されたヒドロキシルアミン5Aとチオラクタム2Kの反応（例えば、TBS保護）により、アミジン5Bを得、これに続いて、酸触媒脱保護により、ヒドロキシル誘導体5Cを得る。塩基（例えば Cs_2CO_3 ）中での適切なハロアルキル5Dを用いたアルキル化により、オキシムエーテル5Eを得、これに続いて、ボロン酸5Cを用いたスズキカップリングのようなカップリング反応、および必要であれば、脱保護により、生成物5Fを得る。

スキーム6：ジヒドロナフチリジノンオキシムエーテルの調製



式中、Yはハロゲン (Cl, Br, I) であり、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_{12}$ は、本出願に定義されるとおりである。

【0408】

強力なチオフィル（例えば、酢酸第2水銀）の存在下で、保護されたヒドロキシルアミン6Aとチオラクタム2Kの反応（例えば、TBS保護）により、アミジン6Bを得る。ボロン酸エステル6Cを用いたアリール化反応（例えば、スズキカップリング）および脱保護により、ヒドロキシル誘導体6Dを得る。塩基（例えば Cs_2CO_3 ）中での適切なハロアルキル6Dを用いたアルキル化により、生成物6Fを得る。

【0409】

10

20

30

40

50

それぞれの上述の反応手順またはスキームにおいて、様々な置換基は、本明細書中で別に教示した、様々な置換基の中から選択され得る。

一般手順

【0410】

本発明に記載のある化合物が、該化合物に特定の立体化学を与える他の原子への連結を有する原子（例えば、キラル中心）を有することは容易に認識されよう。本発明に記載の化合物の合成が、異なる立体異性体（即ち、エナンチオマーおよびジアステレオマー）の混合物の生成となり得ることを認識すべきである。特定の立体化学を指定しない限り、化合物の列挙は、異なる可能な全ての立体異性体を包含することを意図している。

【0411】

本発明に記載の化合物はまた、化合物のラセミ混合物を光学活性な分割剤と反応させて1対のジアステレオマー化合物を形成し、ジアステレオマーを分離して、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、それらの個々の立体異性体として調製され得る。化合物の共有ジアステレオマー誘導体を用いて、エナンチオマーの分割を行うことができるが、解離可能な錯体（例えば、結晶性のジアステレオマー塩）が好ましい。

【0412】

本発明に記載の化合物はまた、遊離塩基形態の化合物を医薬的に許容可能な無機酸または有機酸と反応させることによって、医薬的に許容可能な酸付加塩として調製することもできる。代替として、化合物の医薬的に許容可能な塩基付加塩を、遊離酸形態の化合物を医薬的に許容可能な無機塩基または有機塩基と反応させることによって、調製することもできる。化合物の医薬的に許容可能な塩の調製用に適合した無機および有機酸および塩基は、本出願の定義の項にて説明される。代替として、化合物の塩形態は、出発物質または中間体の塩を用いて、調製することができる。

【0413】

化合物の遊離酸または遊離塩基は、対応する塩基付加塩または酸付加塩形態から調製することができる。例えば、酸付加塩形態の化合物を、好適な塩基（例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウム等）により処理することによって、対応する遊離塩基に変換させることができる。塩基付加塩形態の化合物を、好適な酸（例えば、塩酸等）により処理することによって、対応する遊離酸に変換させることができる。

【0414】

当業者に既知の方法によって本発明に記載の化合物のN - オキシドを調製することができる。例えば、好適な不活性有機溶媒（例えば、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素）中、約0 で、非酸化状態の本化合物を酸化剤（例えば、トリフルオロ過酢酸、パーマレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタ - クロロペルオキシ安息香酸等）で処理することによって、N - オキシドを調製することができる。代替として、適切な出発物質のN - オキシドから本化合物のN - オキシドを調製することができる。

【0415】

好適な不活性有機溶媒（例えば、アセトニトリル、エタノール、水性ジオキサ等）中、0 ~ 80 で、還元剤（例えば、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化物等）で処理することによって、化合物のN - オキシドから非酸化状態の化合物を調製することができる。

【0416】

当業者に既知の方法によって本化合物のプロドラッグ誘導体を調製することができる（例えば、さらなる詳細に関しては、Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985を参照のこと）。例えば、非誘導体化合物を好適なカルバミル化剤（例えば、1, 1 - アシルオキシアルキルカルボノクロリダート (acyloxycarbonyl carbonyl chloride)、パラ - ニトロフェニルカーボネート等）と反応させることによって、適切なプロドラッグを調製することができる。

【0417】

当業者に既知の方法によって本化合物の保護された誘導体を作製することができる。保護基の生成およびそれらの除去に適用可能な技術の詳細な説明は、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis", 4th edition, John Wiley & Sons, Inc. 2007で見ることができる。

【0418】

本発明に記載の化合物は、本発明のプロセスの間に、溶媒和物（例えば、水和物）として、簡便に調製または形成され得る。本発明の化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはメタノールのような有機溶媒を用いて、水性/有機溶媒混合物からの再結晶によって、簡便に調製され得る。

【0419】

本発明はまた、(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム安息香酸エステルの結晶形Aも提供する。(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム安息香酸エステルの結晶形Aの形成は、概して、溶媒からの結晶化によって行われる。それを実践する上で、好適な溶媒には、クロロホルム、トルエン、アセトニトリル、およびアセトンが挙げられる。抗溶媒、即ち、本化合物が、選択された溶媒中よりも溶けにくい溶媒（単数または複数）を使用することもできる。溶媒の体積は、重要でないが、便宜上、最低量に留めるべきである。任意に、再結晶は、結晶形Aと共にシードされ得る。このようなプロセスは、概して、2時間～7日間必要とする。「結晶化させる(crySTALLIZE)」、「結晶化する(crySTALLIZING)」、および「結晶化(crySTALLIZATION)」という用語は、完全溶解、これに続いて、完全溶解を含まない沈降およびスラリープロセスを指すことを理解されたい。

【0420】

(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム安息香酸エステルの結晶形Aを、X線回折によって特徴付けることができる。標準的な粉末X線回折技術により得られた結晶形Aの粉末X線回折図を、図2に提供する。標準的な粉末回折計は、一般に、銅源、一次ビームモノクロメータ、および位置敏感型検出器を搭載する。入射ビームは、一般的には、およそ1°の発散スリットを用いて視準される。線源は、一般に、40 kVおよび30 mAで操作される。X線粉末回折データは、0.02～0.04°(2θ)のステップ幅を用いて、3°～120°(2θ)から回収され得る。回折計は、シリコン標準または他の好適な標準物質を用いて測定することができる。多くの最新の回折計はまた、データ収集中、試料の回転を可能にするように電動式であり得るゴニオメータヘッドも搭載する。X線回折ピークの相対強度は、好ましい配向および他の要因に依存し得ることを認識すべきである。したがって、結晶形Aの試料は、このような要因を軽減するような処理、例えば、瑪瑙乳鉢および乳棒または他の手段を用いて試料を粉碎すること等を必要とし得る。回折ピークの相対強度の違いは、(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチル安息香酸エステルの結晶形Aと一致するものから必要とされるパターンを除外しないことを理解すべきである。さらに、図2に示されるピークのサブセットのみが、場合によっては、わずか1つのピークのみが、(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチル安息香酸エステルの結晶形Aを同定するのに必要とされる。

10

20

30

40

50

【 0 4 2 1 】

結晶形 A はまた、熱分析、一般的に、示差走査熱量測定 (D S C) および熱重量分析によって特徴付けることができる。図 3 は、結晶形 A の D S C および熱重量分析のサーモグラムを示す。D S C サーマグラムは、1 2 8 で単一の吸熱事象を示し、これは、融点と一致する。

【 0 4 2 2 】

これらのプロセス、スキームおよび実施例で用いられる、本明細書に使用される、記号および慣行は、現代の科学的文献、例えば、the Journal of the American Chemical Society または the Journal of Biological Chemistry において使用されているものと一致する。標準的な一文字または三文字略記法を一般に使用してアミノ酸残基を示すが、特に言及しない限り、これらは、L 配置にあることを前提とする。特に言及しない限り、全ての出発物質は、商業的供給元から入手し、さらに精製せずに用いた。具体的には、実施例および本明細書全体にわたって以下の略語を使用し得る。

μL (マイクロリットル)	Ac (アセチル)
atm (気圧)	ATP (アデノシントリホスファターゼ)
BOC (tert-ブチルオキシカルボニル)	BOP (ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド)
BSA (ウシ血清アルブミン)	CBZ (ベンジルオキシカルボニル)
CDI (1, 1-カルボニルジイミダゾール)	DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)
DCE (ジクロロエタン)	DCM (ジクロロメタン)
DMAP (4-ジメチルアミノピリジン)	DME (1, 2-ジメトキシエタン)
DMF (N, N-ジメチルホルムアミド)	DMPU (N, N'-ジメチルプロピレンウレア)
DMSO (ジメチルスルホキシド)	EDCI (エチルカルボジイミド塩酸塩)
EDTA (エチレンジアミン四酢酸)	Et (エチル)
Et ₂ O (ジエチルエーテル)	EtOAc (酢酸エチル)
FMOC (9-フルオレニルメトキシカルボニル)	g (グラム)
h (時間)	HOAc または AcOH (酢酸)
HOBT (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)	HOSu (N-ヒドロキシスクシンイミド)

HPLC (高圧液体クロマトグラフィ)	Hz (ヘルツ)	10
i.v. (静脈注射)	IBCF (クロロギ酸イソブチル)	
i-PrOH (イソプロパノール)	L (リットル)	
M (モル)	mCPBA (メタークロロ過安息香酸)	
Me (メチル)	MeOH (メタノール)	
mg (ミリグラム)	MHz (メガヘルツ)	
min (分)	mL (ミリリットル)	
mM (ミリモル)	mmol (ミリモル)	
mol (モル)	MOPS (モルホリンプロパンスルホン酸)	
mp (融点)	NaOAc (酢酸ナトリウム)	
OMe (メトキシ)	psi (平方インチあたりポンド)	20
RP (逆相)	r.t. (周囲温度)	
SPA (シンチレーション近接アッセイ)	TBAF (テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムフルオリド)	
TBS (t-ブチルジメチルシリル)	tBu (tert-ブチル)	
TEA (トリエチルアミン)	TFA (トリフルオロ酢酸)	30
TFAA (無水トリフルオロ酢酸)	THF (テトラヒドロフラン)	
TIPS (トリイソプロピルシリル)	TLC (薄層クロマトグラフィ)	
TMS (トリメチルシリル)	TMSE (2-(トリメチルシリル)エチル)	
Tr (保持時間)	Brij35 (ポリオキシエチレングリコールドデシルエーテル)	

【0423】

エーテルまたはEt₂Oに対する全ての言及は、ジエチルエーテルに対してであり、食塩水とは、NaClの飽和水溶液を指す。特に指定しない限り、全ての温度は、(摂氏)で表される。特に言及しない限り、全ての反応は、室温で不活性雰囲気下で行った。

【0424】

¹H NMRスペクトルは、Bruker Avance 400で記録した。化学シフトは、百万分率(ppm)で表される。結合定数はヘルツ単位(Hz)である。分裂パターンは見掛けの多重度を示し、s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)、m(多重線)、br(ブロード)として表される。

【0425】

低分解能質量スペクトル(MS)および化合物純度データは、エレクトロスプレーイオン化(ESI)源、UV検出器(220および254nm)、および蒸発性光散乱検出器(

10

20

30

40

50

ELSD)を備えたWaters ZQ LC/MS 単四極子システムで得た。薄層クロマトグラフィは0.25mmのE. Merckシリカゲルプレート(60F-254)上で行い、UV光、5%のエタノール性リンモリブデン酸、ニンヒドリンまたはp-アニスアルデヒド溶液で可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィは、シリカゲル(230-400メッシュ, Merck)上で行った。

【0426】

これらの化合物を調製するのに使用される出発物質および試薬は、Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)、Bachem (Torrance, CA)、Sigma (St. Louis, MO)のような商業的供給元から入手可能であるか、または、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols. 1-23, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1998、Organic Reactions, vols. 1-68, John Wiley and Sons, New York, NY, 2007、March J.: Advanced Organic Chemistry, 5th ed., 2001, John Wiley and Sons, New York, NY、およびLarock: Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition, John Wiley and Sons, New York, 1999のような標準的な参考文献に記載されている手順に従って、当業者に既知の方法により調製され得る。本出願を通して挙げられている全ての文献の全開示は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0427】

異なる立体異性体の混合物を分離するための様々な方法は、当技術分野において既知である。例えば、ある化合物のラセミ混合物を、光学的に活性な分割剤(resolving agent)と反応させて、1対のジアステレオマー化合物を形成し得る。次いで、光学的に純粋なエナンチオマーを回収するために該ジアステレオマーを分離し得る。解離可能な錯体を使用して、エナンチオマーの分割を行うことも可能である(例えば、結晶性のジアステレオマー塩)。ジアステレオマーは、十分に異なる物理的特性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性等)を典型的に有しており、これらの非類似性を活用して、容易に分離することができる。例えば、ジアステレオマーは、クロマトグラフィによって、または溶解度の違いに基づく分離/分割技術により典型的に分離できる。それらのラセミ混合物から化合物の立体異性体を分割するのに使用できる技術のより詳細な説明は、Jean Jacques, Andre Collet, and Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見受けられる。

【0428】

ジアステレオマーは、異なる物理的特性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性等)を有し、これらの非類似性を活用して、容易に分離することができる。ジアステレオマーは、クロマトグラフィによって、または好ましくは、溶解度の違いに基づく分離/分割技術により分離できる。次いで、光学的に純粋なエナンチオマーを、分割剤と共に、ラセミ化をもたらさない任意の実用的手段によって、回収する。それらのラセミ混合物から化合物の立体異性体の分割に適用可能な技術のより詳細な説明は、Jean Jacques, Andre Collet, and Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見受けられる。

【0429】

キラル成分は、当業者に既知の様々な技術の任意のものを用いて分離および精製され得る。例えば、キラル成分は、超臨界流体クロマトグラフィ(SFC)を用いて精製され得る

。特定の一変形例では、キラル解析的SFC/MS分析を、Berger FCM 1100/1200超臨界流体ポンプおよびFCM 1200調節(modifier)流体ポンプを備えたBerger SFC複式ポンプ流体調節モジュール、Berger TCM 2000オープン、ならびにAlcott 718オートサンプラーからなるBerger解析的SFCシステム(AutoChem, Newark, DE)を用いて行う。この統合システムは、BI-SFC Chemstationソフトウェアバージョン3.4によって制御され得る。検出は、ESIインターフェイスで、スキャン範囲が200~800Daで、0.5秒毎スキャンにて、ポジティブモードで作動するWaters ZQ 2000検出器によって達成され得る。クロマトグラフィ分離は、調節剤として10~40%メタノールを用い、酢酸アンモニウム(10mM)を用いて、又は用いず

10

【0430】

別の変形例では、分取キラル分離は、Berger MultiGram II SFC精製システムを用いて行われる。例えば、試料は、ChiralPak ADカラム(21×250mm、10μ)に載せることができる。特定の変形例では、分離の流速は、70mL/分であり得、2mLまでの注入体積であり得、入り口圧力は130barに設定することができる。効率を上げるために、スタック注入(Stacked injections)を適用することができる。

20

【0431】

上述の反応スキームおよびそれらの変形例に基づく本発明に記載の特定の化合物の合成の詳細は、実施例の項に説明される。

本発明の化合物の生物活性のアッセイ

【0432】

HSP90における本発明の化合物の阻害作用は、様々な結合アッセイおよび機能アッセイによって評価され得る。HSP90のN-末端ATP-結合ドメインへの結合は、ATP結合およびATP-依存シャペロン活性を阻害することが既知である、Roe et al. J. Med. Chem. 1999 42, 260-266を参照のこと。HSP90に対する本発明の化合物の親和性を評価ための、様々な体外および生体内の結合アッセイが、文献において見出される。例えば、Chiosis et al. Chemistry & Biology 2001 8:289-299、Carreras et al. Anal Biochem 2003 317(1):40-6、Kim et al. J. Biomol Screen 2004 9(5):375-81、およびZhou et al. Anal Biochem 2004 331(2):349-

30

40

【0433】

下の実施例A-1は、体外の競合蛍光偏光アッセイを提供し、ここで、試験化合物が、ヒト組換えHSP90の結合ドメインへの結合に対して蛍光プローブと競合する。反応は、蛍光(励起=485nm、放出=538nm)を用いて、速度論的に行われ得る。HSP90への試験化合物の結合親和性は、偏光蛍光の変化によって測定され、偏光蛍光の強度は、結合プローブ率に比例する。新規の小分子蛍光プローブである、(S,E)-5-(2-(2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-イリデンンアミノオキシ)エチルカルバモイル)-2-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-3H-キサンテ

50

ン - 9 - イル) 安息香酸 (TSD - FP プローブ) が、このアッセイのために特別に開発された。阻害定数 (IC_{50}) は、標準的な IC_{50} 式への、化合物濃度および蛍光強度の非線形曲線あてはめを行うことによって算出され得る。参照として、酵素で 1 時間インキュベート後の 2 つの既知の HSP90 阻害剤であるゲルダナマイシン (GM) および 17 - アリルアミノ - 17 - デメトキシゲルダナマイシン (17 - AAG) に対するこのアッセイによる IC_{50} 値および TSD - FP プローブは、それぞれ、90 nM および 400 nM であった。実施例 A - 1 で説明する手順を用いて、例示された化合物のいくつかは、10 μ M 未満の IC_{50} で、一部は、約 1 μ M 未満の IC_{50} で、HSP90 結合親和性を有し、ほとんどの他の化合物は、約 0.1 μ M 未満の IC_{50} 値を有することが示された。本発明の例示された化合物の IC_{50} 値を、表 1 に表す。

10

【0434】

生細胞内の HSP90 に対する本発明の化合物の阻害作用は、細胞の生存を測定することによって評価され得る。実施例 A - 2 は、対数的に増殖する腫瘍細胞が、様々な薬物濃度に曝露される細胞の生存アッセイを説明した。薬物療法後、細胞の生存率は、代謝的に活性な細胞によるテトラゾリウム塩 MTS (3 - [4, 5, ジメチルチアゾール - 2 - イル] - 5 - [3 - カルボキシメトキシ - フェニル] - 2 - [4 - スルホフェニル] - 2 H - テトラゾリウム、内塩)、(Promega, Madison, WI) の変換によって測定された。さらに、選択された癌細胞パネルは、BT - 474、HT - 29、K - 562、および MKN - 45 細胞を含み、これらの各々は、異なる癌型および十分理解された発癌性形質転換の経路を表す。

20

【0435】

HSP90 阻害の下方制御作用は、HSP70 の誘発に基づいて、および様々なステロイド受容体および例えば、HER2 / ERBB2 を含むシグナル伝達タンパク質の機能および安定性に基づいて評価することができる。HSP70 誘発は、HSP90 阻害の特質である。ATP 依存熱ショックタンパク質として HSP70 自体は、異常な折り畳み構造の、変性または凝集したタンパク質に反応して、転写的に上方制御される。HSP90 機能が損なわれると、HSP70 は、細胞内で HSP90 クライアントタンパク質の変化に直接反応して、誘発される。Guo et al. Cancer Res 2005 65 (22) 10536。実施例 A - 3 は、 β - ガラクトシダーゼの非赤外線の発光をモニタリングすることによって HSP70 誘発を定量化し、HSP70 / β - ガラクトシダーゼ誘発に対する試験化合物の EC_{50} 値を決定するための方法を提供する。

30

【0436】

HER - 2 / ERBB2 癌タンパク質の枯渇はまた、HSP90 阻害の特質である。Sain et al. Mol Cancer Ther 2006 5 (5) 1197、Sharp et al. Mol Cancer Ther 2007 6 (4) 1198 を参照のこと。HER - 2 は、成熟するために HSP90 を用い、HSP90 機能における摂動は、異常な折り畳み構造のタンパク質をもたらし、それは、最終的に、ユビキチン化およびプロテアソームによる分解のために送り出される。本発明の化合物は、これらの分子の分解を誘発し、これらは、免疫ブロット法、ラジオイムノアッセイ、ウエスタンブロット法、免疫沈降、酵素免疫測定法 (ELISA) 等の既知の抗体技術、および HER2 に対して向けられた抗体を利用する誘導体技術を用いて、測定することができる。実施例 A - 4 は、HER2 / ERBB2 の枯渇のために試験化合物の EC_{50} 値を決定するためのウエスタンブロット法の手順を提供する。

40

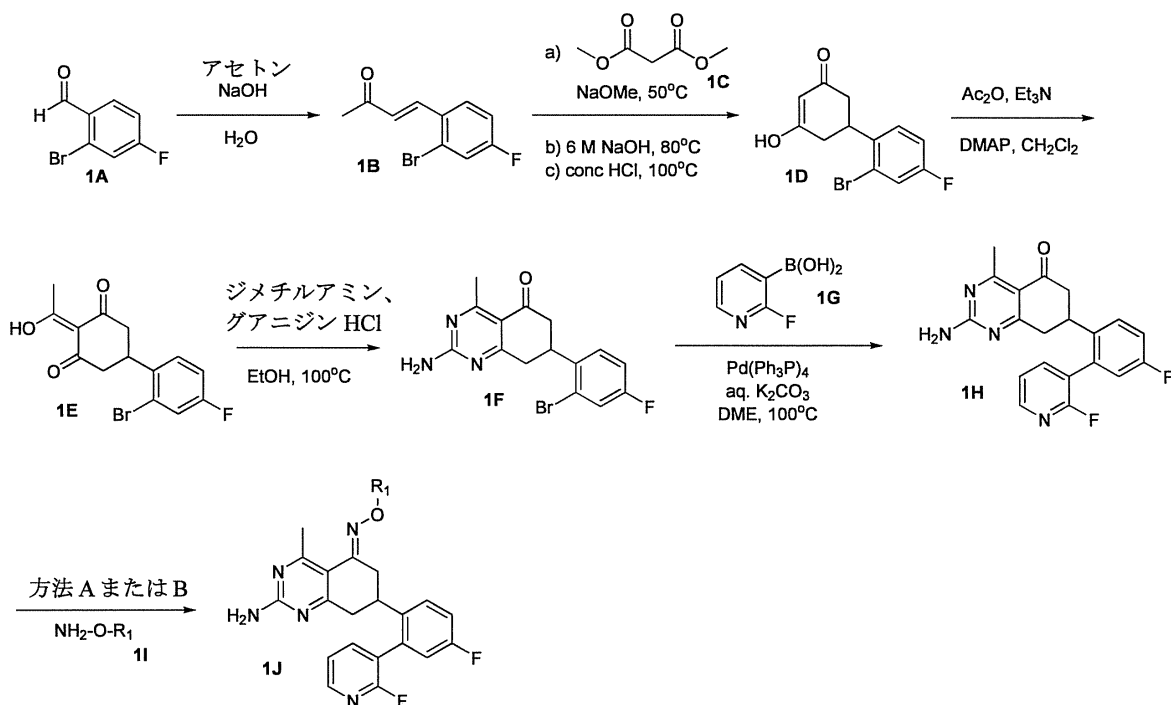
【0437】

当業者には、本発明の精神または範囲を逸脱することなく、本発明の化合物、組成物、キット、および方法において、様々な修正および変更がなされ得ることは明らかであろう。したがって、添付された特許請求の範囲およびそれらの同等物の範囲内であれば、本発明は本発明の修正および変形を包含することを意図する。

実施例

実施例 1 . オキシムエーテルおよび類似体の調製のための一般手順

50



10

A. (E)-4-(2-bromo-4-fluorophenyl)but-3-en-2-one (1B):

【0438】

500 mL のナスフラスコに、2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド (1A、10.0 g、49.3 mmol、1.0 当量) およびアセトン (22.9 g、394 mmol、8.0 当量) を添加した。混合物を、氷浴中で 0℃ まで冷却した。H₂O (200 mL) を添加し、混合物は、濃厚な懸濁液となった。固体 NaOH (2.16 g、54.2 mmol、1.1 当量) を添加し、反応を徐々に室温まで温め、一晩撹拌した。反応物を、1 N HCl で酸性化し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機相を混合し、NaCl 飽和水溶液で洗浄した。有機相を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、濃黄色油を得、さらに精製せずに、次のステップで使用した (11.9 g、99%)。ESI-MS: m/z 243.2 (M+H)⁺。

30

B. 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-3-hydroxycyclohex-2-enone (1D)

【0439】

500 mL のナスフラスコに、(E)-4-(2-bromo-4-fluorophenyl)but-3-en-2-one (1B、11.9 g、49.0 mmol、1.0 当量) および MeOH (200 mL) を添加した。ジメチルマロン酸エステル (1C、6.47 g、49.0 mmol、1.0 当量)、これに続いて、NaOMe (MeOH 中 30 重量%、9.6 mL、51.4 mmol、1.05 当量) を添加した。反応混合物を、一晩還流し、茶褐色固体まで濃縮した。残渣物を、1 N NaOH (150 mL) 中に入れ、1 時間還流し、その間に、反応中の色は、混濁した茶色から、透明な茶色、茶色の沈殿物を有する透明溶液となった。混合物が、pH 紙により酸性とされるまで、濃縮 HCl を慎重に添加した。反応混合物を、EtOAc (200 mL) で希釈し、NaCl 飽和水溶液で洗浄した。水相を、EtOAc (1 × 75 mL) で抽出した。有機相を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、泡沫状のオレンジ色の固体を得、さらに精製せずに、次のステップで使用した (14.3 g、100%)。ESI-MS: m/z 285.2 (M+H)⁺。

40

C. 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-2-(1-hydroxyethyliden)cyclohexan-1,3-dione (1E)

【0440】

50

500 mL のナスフラスコに、5 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシシクロヘキサ - 2 - エノン (1D) (14.3 g、50.1 mmol、1.0 当量)、CH₂Cl₂ (200 mL)、無水酢酸 (6.65 g、65.2 mmol、1.3 当量)、Et₃N (15.22 g、150 mmol、3.0 当量)、および DMAP (触媒量) を添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。LC/MS によるモニタリングにより、反応が完了したと判断した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィにより精製し (勾配 70% CH₂Cl₂ / Hex ~ 100% CH₂Cl₂)、淡黄色の発泡体として生成物を得、これは、後で油になった (3.55 g、22%)。粗物質は、さらに精製せずに次のステップに使用した。ESI-MS: m/z 327.2 (M+H)⁺。

10

D. 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン (1F)

【0441】

150 mL の圧力容器に、5 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ヒドロキシエチリデン) シクロヘキサ - 1, 3 - ジオン (1E, 1.12 g、3.42 mmol、1.0 当量)、EtOH (30 mL)、塩酸グアニジン (818 mg、8.56 mmol、2.5 当量)、およびジメチルアミン (THF 中 2.0 M、10 mL、20.5 mmol、6.0 当量) を添加した。該容器を、密閉し、100 °C で 72 時間加熱した。LC/MS により、反応が完了したと判断した。反応物を冷却し、濃縮して、ペースト状の灰色固体を得た。EtOH (約 10 mL) を、残渣物に添加し、超音波分解し、懸濁液を得た。該固体を、濾過により回収し、冷 EtOH ですすぎ、淡黄色固体を得た (288 mg、24%)。ESI-MS: m/z 350.2 (M+H)⁺。

20

E. 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン (1H)

【0442】

10 mL のナスフラスコに、2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン (33 mg、0.0942 mmol、1.0 当量)、2 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸 (27 mg、0.188 mmol、2.0 当量)、DME (2 mL)、炭酸カリウム (2.0 M 水溶液、94 μL、0.188 mmol、2.0 当量)、およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (5 mg、0.00471 mmol、0.05 当量) を添加した。反応物を一晩還流し、その時点で LC/MS 分析により、反応が完了したことを判断した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、残渣物が残るまで濃縮した。残渣物を、分取 HPLC により精製し、白色固体の生成物を得た (30 mg、96%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.67 (dd, J = 3.54, 1.77 Hz, 1H) 2.89 (br. s., 1H) 3.06 (t, J = 12.51 Hz, 2H) 3.18 (br. s., 1H) 7.18 (dd, J = 9.60, 2.78 Hz, 1H) 7.31 - 7.53 (m, 4H) 7.72 (dd, J = 8.84, 5.81 Hz, 1H) 7.98 (ddd, J = 9.79, 7.52, 1.89 Hz, 1H) 8.28 (d, J = 4.80 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 367.3 (M+H)⁺。

30

40

F. オキシムエーテルの形成

【0443】

以下の方法 A あるいは方法 B のいずれかによって、オキシムエーテルを形成し得る。

【0444】

方法 A、塩基性条件: 無水ピリジン (2 mL) 中の 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン (1H, 0.27 mmol、1.0 当量) および対応するヒドロキシルアミン 1I (0.54 mmol、2.0 当量) の溶液を、75 °C で一晩撹拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、得られた沈殿物を、濾過により回収した。粗固体を、高温エタノール中で再結晶し、白色固体として、収率 90% の純生成物 1J を得た。

50

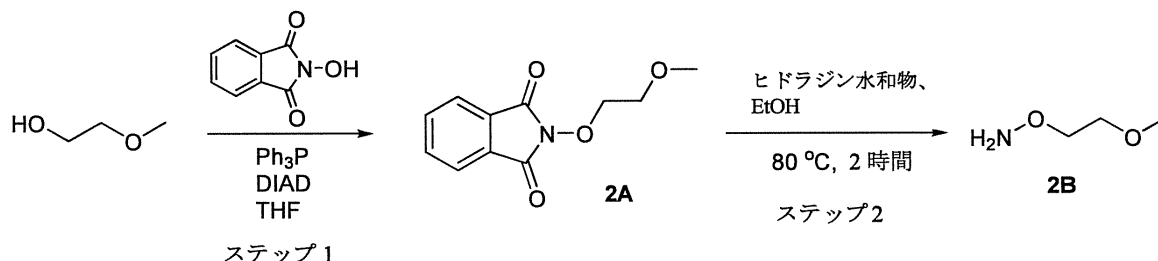
【0445】

方法B、酸性条件：EtOH（3 mL）中の2-アミノ-7-（4-フルオロ-2-（2-フルオロピリジン-3-イル）フェニル）-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5（6H）-オン（1H、0.27 mmol、1.0当量）の溶液を、窒素下で、撹拌した。対応するヒドロキシルアミン1I（0.35 mmol、1.3当量）およびHCl水溶液（5 M、0.48 mmol、1.8当量）を添加し、反応物を、4時間、加熱還流した。反応混合物を、室温まで冷却し、濃縮した。得られた残渣物を回収し、高温エタノール中で再結晶し、白色または淡白色の粉末として、収率約90%の純生成物1Jを得た。

実施例2. ヒドロキシルアミン試薬の調製

10

A. O-（2-メトキシエチル）ヒドロキシルアミン（2B）の合成



【0446】

20

ステップ1：2-メトキシエタノール（2.00 g、26.3 mmol）、N-ヒドロキシフタルイミド（4.72 g、28.9 mmol、1.1当量、およびトリフェニルホスフィン（7.58 g、28.9 mmol、1.1当量）を、85 mLの無水THFに溶解し、次いで、混合物を、氷浴中で冷却した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（6.91 g、34.2 mmol、1.3当量）を、15 mLの無水THFに溶解し、上述の混合物に徐々に添加した。反応物を、10分間、氷浴中で撹拌し、次いで、氷浴を除去した。反応物を、次いで、N₂下で、室温で、一晚撹拌させた。反応を、LC/MSにより終了し、油が残るまで濃縮した。次いで、ヘキサン/酢酸エチル（70/30）を用いて、フラッシュカラムクロマトグラフィにより精製し、2-（2-メトキシエトキシ）イソインドリン-1,3-ジオンを得た（2A、5.19 g、収率89.2%）。ESI-MS：m/z 222.3（M+H）⁺。

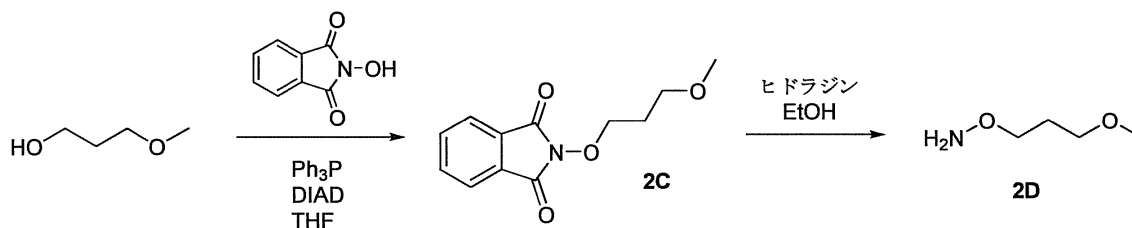
30

【0447】

ステップ2：2-（2-メトキシエトキシ）イソインドリン-1,3-ジオン（5.18 g、23.4 mmol）を、50 mLのエタノールおよびヒドラジン水和物（22.7 mL、468 mmol）に溶解した。溶液を、80 °Cの油浴中で、2時間加熱した。次いで、反応物を、室温まで冷却し、固体を沈殿させた。次いで、この固体を濾過し、濾液を濃縮し、クロロホルム/メタノール（98/2）を用いて、フラッシュカラムクロマトグラフィ上に精製し、O-（2-メトキシエチル）ヒドロキシルアミンを得た（2B、0.866 g、収率36.2%）。¹H NMR（400 MHz, MeOD）ppm 3.36（s, 3H）3.52-3.59（m, 2H）3.73-3.85（m, 2H）。

40

B. O-（3-メトキシプロピル）ヒドロキシルアミン（2D）の合成



【0448】

2-（3-メトキシプロポキシ）イソインドリン-1,3-ジオン（2C）を、実施例2

50

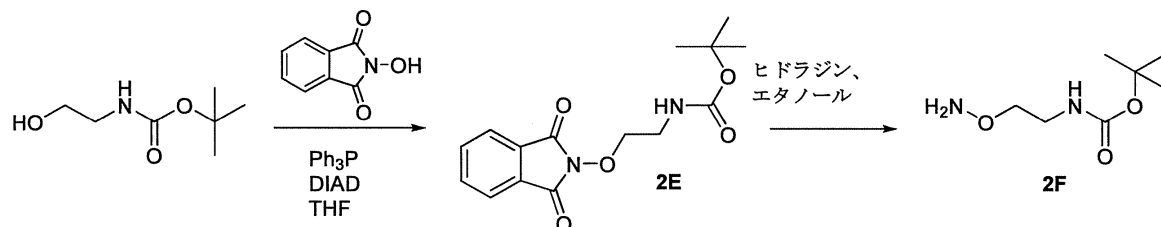
A、ステップ1と同様の手順によって、3-メトキシプロパン-1-オールおよびN-ヒドロキシフタルイミドから調製した(3.71 g、収率94.9%)。ESI-MS: m/z 236.3 ($M+H$)⁺。

【0449】

実施例2A、ステップ2で説明するように、2Cを脱保護し、O-(3-メトキシプロピル)ヒドロキシルアミンを得た(2D、0.633 g、収率38.1%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 1.81 (t, $J=6.32$ Hz, 2H) 3.31 (s, 3H) 3.45 (t, $J=6.32$ Hz, 2H) 3.70 (t, $J=6.32$ Hz, 2H)。ESI-MS: m/z 106.4 ($M+H$)⁺。

C. tert-ブチル 2-(アミノオキシ)エチルカルバメート(2F)の合成

10



【0450】

tert-ブチル 2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イルオキシ)エチルカルバメート2Eを、実施例2Aのステップ1と同様の手順によって、tert-ブチル 2-ヒドロキシエチルカルバメートおよびN-ヒドロキシフタルイミドから定量的収率で調製した。ESI-MS: m/z 329.3 ($M+Na$)⁺。

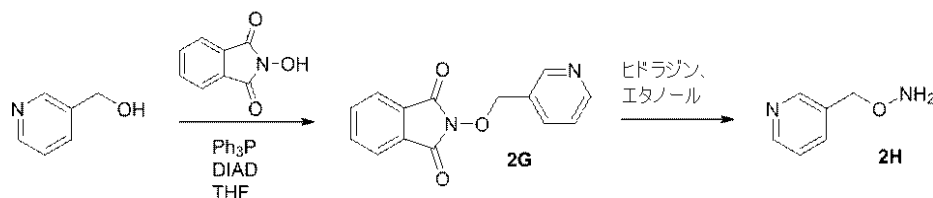
20

【0451】

2Aのステップ2で先に説明するように、2Eを脱保護し、tert-ブチル 2-(アミノオキシ)エチルカルバメートを得た(2F、1.26 g、収率58%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.45 (s, 9H) 3.37 (q, $J=5.31$ Hz, 2H) 3.62-3.85 (m, 2H) 4.90 (br. s., 1H) 5.47 (br. s., 2H)。

D. O-(ピリジン-3-イルメチル)ヒドロキシルアミン(2H)の合成

30



【0452】

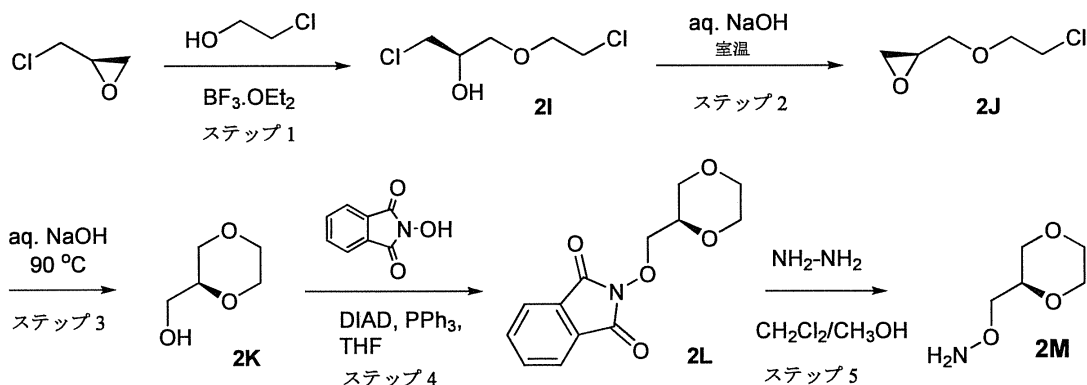
フタルイミド-保護された中間体2Gを、実施例2Aのステップ1と同様の手順によって、ピリジン-3-イルメタノールおよびN-ヒドロキシフタルイミドから調製した(3.22 g、収率81.3%)。ESI-MS: m/z 255.2 ($M+H$)⁺。

40

【0453】

実施例2Aのステップ2で先に説明するように、2Gを脱保護し、O-(ピリジン-3-イルメチル)ヒドロキシルアミンを得た(2H、0.734 g、収率69.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 4.71 (s, 2H) 7.44 (dd, $J=7.83, 5.05$ Hz, 1H) 7.85 (d, $J=7.83$ Hz, 1H) 8.47 (dd, $J=5.05, 1.26$ Hz, 1H) 8.53 (d, $J=2.27$ Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 125.3 ($M+H$)⁺。

2E. (R)-O-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)ヒドロキシルアミン(2M)の合成



10

【 0 4 5 4 】

ステップ 1 : 2 - クロロエタノール (3 4 . 8 g 、 4 3 . 2 m m o l) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (0 . 1 3 6 m L 、 1 . 0 8 m m o l) を、 2 0 m L の T H F に溶解し、氷浴中で冷却した。 1 0 m L の T H F 中の (R) - (-) - エピクロルヒドリン (1 0 . 0 g 、 1 0 . 8 m m o l) を、注射器を通してゆっくりと添加した。添加した後、氷浴を除去し、混合物を 4 5 の油浴中で 9 0 分間加熱し、その時点で、反応を完了した。反応物を真空濃縮し、油性粗生成物である (R) - 1 - クロロ - 3 - (2 - クロロエトキシ) プロパン - 2 - オールを得た (2 I 、 1 6 . 2 g 、 収率 8 6 . 6 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 3 . 5 6 - 3 . 7 1 (m , 6 H) 3 . 8 5 - 3 . 9 2 (m , 3 H) 。

20

【 0 4 5 5 】

ステップ 2 : 2 I (1 6 . 2 g 、 9 3 . 6 m m o l) を、 4 5 m L の T H F に溶解し、氷浴中で冷却した。 2 0 m L の水中の水酸化ナトリウム (9 . 3 6 g 、 2 3 4 m m o l) を滴下し、反応物を 1 5 分間氷浴中で、 6 時間室温で撹拌した。反応混合物を、酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム溶液で希釈した。生成物を、酢酸エチル層に 3 回抽出した。次いで、混合した有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、油性粗生成物である (S) - 2 - ((2 - クロロエトキシ) メチル) オキシランが残るまで濃縮した (2 J 、 1 1 . 1 g 、 収率 8 6 . 7 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 2 . 5 7 - 2 . 7 2 (m , 2 H) 2 . 7 6 - 2 . 8 9 (m , 2 H) 3 . 0 8 - 3 . 2 5 (m , 2 H) 3 . 4 5 (d d , J = 1 2 . 2 5 , 5 . 6 8 H z , 1 H) 3 . 5 1 - 3 . 7 0 (m , 2 H) 。

30

【 0 4 5 6 】

ステップ 3 : 2 J (1 1 . 1 g 、 8 1 . 3 m m o l) を、 5 0 m L の T H F に溶解した。 5 0 m L の水中の水酸化ナトリウム (1 6 . 3 g 、 4 0 6 m m o l) を添加し、反応物を、 9 0 の油浴中で 1 日間加熱した。TLCの反応は、半分しか完了していないことを示していたが、生成物を、酢酸エチル / T H F 、ジクロロメタン、n - ブタノールを有する水層から抽出した。初めの 2 つの抽出物は、生成物および出発物質を含有し、これは、後で、フラッシュカラム (酢酸エチル / ヘキサン 3 0 / 7 0) によって精製した。後者の抽出物は、純粋な (S) - (1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メタノールを含有した (2 K 、 1 . 9 8 g 、 収率 2 0 . 8 %) 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 3 . 4 7 (t , J = 9 . 9 8 H z , 1 H) 3 . 5 1 - 3 . 6 7 (m , 3 H) 3 . 6 7 - 3 . 8 7 (m , 5 H) 。

40

【 0 4 5 7 】

ステップ 4 : 2 K (1 . 3 3 g 、 1 1 . 2 m m o l) 、 N - ヒドロキシフタルイミド (2 . 0 2 g 、 1 2 . 4 m m o l) 、トリフェニルホスフィン (3 . 2 5 g 、 1 2 . 4 m m o l) を、 3 0 m L の無水 T H F に溶解し、混合物を氷浴中で冷却した。 5 m L の T H F 中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート (2 . 5 1 g 、 1 2 . 4 m m o l) を、上述の混合物に滴下した。添加が完了した後、氷浴を除去し、反応物を室温で一晩撹拌した。翌日、反応が完了した。それを油に真空濃縮し、次いで、酢酸エチル / ヘキサン (2 0 / 8

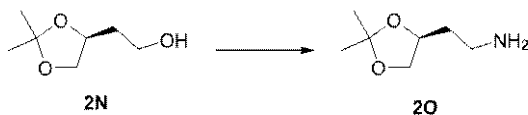
50

0) を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィ上で精製し、(R)-2-((1,4-ジオキサン-2-イル)メトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン(2L)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.56(t, J=10.74 Hz, 1H) 3.60-3.85(m, 4H) 3.92(dd, J=11.75, 2.40 Hz, 1H) 4.05(ddd, J=9.98, 3.03, 2.91 Hz, 1H) 4.11-4.19(m, 1H) 4.20-4.29(m, 1H) 7.71-7.80(m, 2H) 7.81-7.91(m, 2H)。

【0458】

ステップ5: 2L(4.30 g、12.4 mmol)を、90 mLのメタノール/ジクロロメタン(1/9比)に溶解した。ヒドラジン水和物(1.67 mL、22.4 mmol)を添加し、反応物を室温で2時間攪拌し、この時点で、脱保護を終了した。沈殿した副産物を濾過し、濾液を油が残るまで濃縮し、次いで、クロロホルム/メタノール(99/1比)を用いて、フラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、(R)-O-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)ヒドロキシルアミンを得た(2M、0.915 g、2ステップにわたる収率61.4%)。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.41(t, J=10.86 Hz, 1H) 3.57-3.71(m, 4H) 3.71-3.82(m, 3H) 3.83-3.92(m, 1H) 5.55(br.s., 2H)。

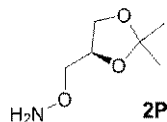
F. (S)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタンアミン(2O)の合成



【0459】

(S)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタンアミン(2O)を、文献手順を用いて、(S)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール(2N)から調製した(Tetrahedron Lett, 2005, 46, 5475-5478)。

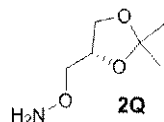
G. (R)-O-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル)ヒドロキシルアミン(2P)の合成



【0460】

表題化合物を、Bailey et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 51-65に従い調製した。

2H. (S)-O-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル)ヒドロキシルアミン(2Q)の合成

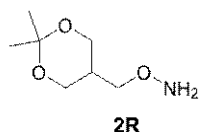


【0461】

表題化合物を、Bailey et al., J. Med. Chem., 1991, 34

, 51 - 65 に従い調製した。

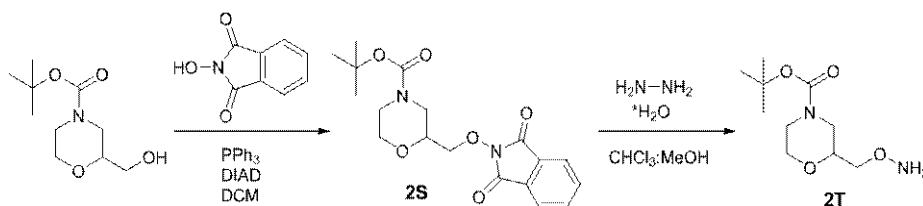
2I. *O*-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)メチル)ヒドロキシルアミン(2R)の合成



【0462】

表題化合物を、Harnden et al, J. Med. Chem., 1990, 33, 187 - 196 に従い調製した。

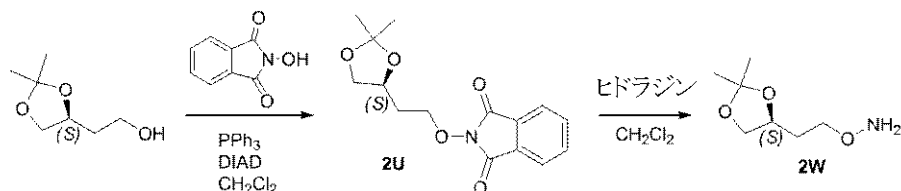
J. *tert*-ブチル2-(アミノオキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレート(2T)の合成



【0463】

CH₂Cl₂ (250 mL) 中の *tert*-ブチル2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレート (5 g, 23 mmol) の溶液に、2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン (5.6 g, 34.5 mmol) およびトリフェニルホスフィン (15 g, 57.5 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃ まで冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (11.1 mL, 57.5 mmol) を、N₂ 雰囲気下で、添加漏斗を用いてゆっくりと滴下した。反応混合物を、周囲温度で 48 時間撹拌した。反応混合物に H₂O (300 mL) を添加し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を食塩水で洗浄した。無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、透明な油を得、これを、フラッシュクロマトグラフィ (50% EtOAc - ヘキサン) によって精製した。得られた透明な油性化合物 2S を、CHCl₃ : CH₃OH (50 mL) に溶解した。ヒドラジン水和物 (25 mL, 0.25 mol) を添加した。反応混合物を、周囲温度で一晩撹拌した。得られた個体を濾別し、濾液を、減圧下で濃縮し、透明な油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ (10% CH₃OH - CH₂Cl₂) によって精製し、透明な油として、3 g (56%, 2 ステップにわたる) の *tert*-ブチル2-(アミノオキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレート (2T) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.47 (s, 9H) 3.46 - 3.62 (m, 2H) 3.61 - 3.79 (m, 4H) 3.79 - 4.04 (m, 3H)。[M+H]⁺ C₁₀H₂₀N₂O₄ に対して、計算値 233; 実測値、233。

K. (S)-*O*-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチル)ヒドロキシルアミン(2W)の合成



【0464】

10

20

30

40

50

CH_2Cl_2 (250 mL) 中の (S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール (14.2 mL、0.1 mol) の溶液に、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオン (16.3 g、0.1 mol) およびトリフェニルホスフィン (39.3 g、0.15 mol) を添加した。得られた混合物を 0 °C まで冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (29.5 mL、0.15 mol) を、 N_2 雰囲気下で、添加漏斗を用いてゆっくりと滴下した。反応混合物を、周囲温度で 48 時間撹拌した。反応混合物に H_2O (300 mL) を添加し、混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を食塩水で洗浄した。無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ (50% EtOAc - ヘキサン) によって精製し、淡黄色油として、2 U を得た。

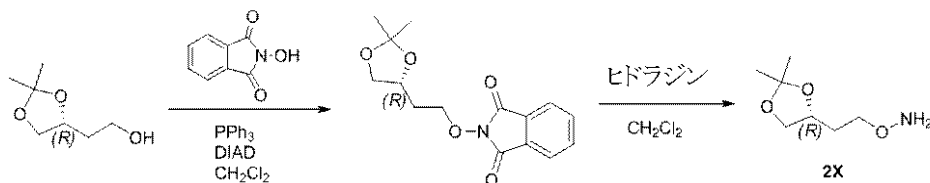
10

【0465】

2 U を、 CH_2Cl_2 (250 mL) に溶解し、0 °C まで冷却した。ヒドラジン水和物 (25 mL、0.25 mol) を、添加漏斗を通して滴下した。反応混合物を、周囲温度で一晩撹拌した。得られた固体を濾別し、濾液を、減圧下で濃縮し、黄色油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ (70% EtOAc - ヘキサン) によって精製し、黄白色油として、7.2 g (45%、2 ステップにわたる) の (S) - O - (2 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチル) ヒドロキシルアミン (2 W) を得た。
 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.13 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.53 - 1.71 (m, 2 H), 3.53 (q, J = 6.48 Hz, 2 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 1 H), 4.63 - 4.81 (m, 1 H)。MS (ES) [M + H] $^+$ $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_3$ に対して、計算値 162.11; 実測値 162.0。

20

2L. (R) - O - (2 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチル) ヒドロキシルアミン (2X) の合成



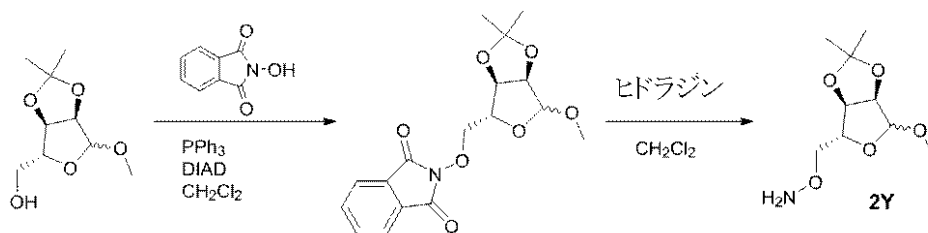
30

【0466】

表題化合物を、(R) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール (4.28 mL、30 mmol)、 CH_2Cl_2 (100 mL)、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオン (4.9 g、30 mmol)、トリフェニルホスフィン (11.8 g、45 mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (8.8 mL、45 mmol) およびヒドラジン水和物 (6.0 mL、60 mmol) を用いることによって、実施例 2 K で説明する手順を用いて調製し、黄白色油として、2.1 g (43%、2 ステップにわたる) の (R) - O - (2 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチル) ヒドロキシルアミン (2 X) を得た。
 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.13 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.53 - 1.71 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 1 H), 4.63 - 4.81 (m, 1 H)。MS (ES) [M + H] $^+$ $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_3$ に対して、計算値 162.11; 実測値 162.0。

40

2*M*. *O* - ((3*aR*, 4*R*, 6*aR*) - 6 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-*d*][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メチル)ヒドロキシルアミン(2*Y*)の合成



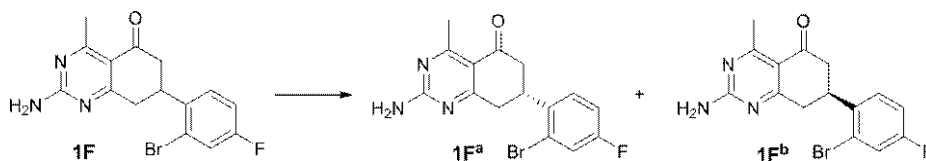
10

【0467】

表題化合物を、((3*aR*, 4*R*, 6*aR*) - 6 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-*d*][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メタノール(2.04 g、10 mmol)、CH₂Cl₂(25 mL)、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオン(2.0 g、12 mmol)、トリフェニルホスフィン(4.0 g、15 mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(3.0 mL、15 mmol)およびヒドラジン水和物(2.0 mL、20 mmol)を用いることによって、実施例2*K*で説明する手順を用いて調製し、黄白色油として、1.12 gの*O* - ((3*aR*, 4*R*, 6*aR*) - 6 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4-*d*][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メチル)ヒドロキシルアミン(2*Y*)を得た(50%、2ステップにわたる)。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-*d*) ppm 1.24(s, 3H) 1.26(s, 3H) 3.31(s, 3H) 3.59-3.75(m, 2H) 4.44(t, *J* = 7.20 Hz, 1H) 4.56(d, *J* = 5.81 Hz, 1H) 4.67(d, *J* = 6.06 Hz, 1H) 4.92-5.00(m, 1H)。MS(ESI)[*M* + *H*]⁺ C₉H₁₈NO₅に対して、計算値220.11; 実測値220.10。

20

実施例3. ラセミ混合物である2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5(6*H*) - オン(1*F*^aおよび1*F*^b)のキラル分離



30

【0468】

ジヒドロキナゾリン 1*F*(実施例1)を、以下の条件下で、超臨界流体クロマトグラフィ(SFC)によってそのエナンチオマーに分離した。

- ・ カラム: Chiralpak IA、250 × 10 mm、5 μm
- ・ 移動相:
 - ・ A: CO₂(1)
 - ・ B: MeOH
- ・ 勾配条件: 20% MeOH
- ・ 実行時間: 12分間
- ・ 流速: 20 mL/分
- ・ 注入体積: 800 μL

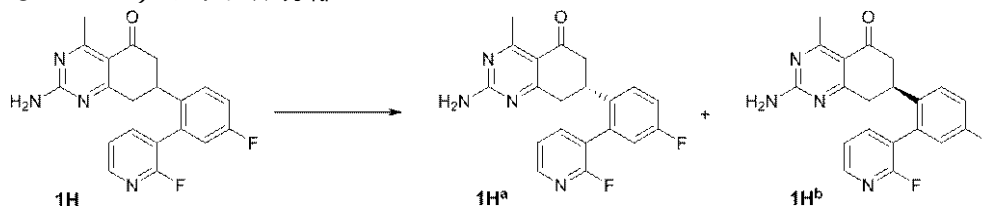
40

【0469】

2つのエナンチオマーに対する全収率は、ラセミ混合物の元の量の82%であった。(R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5(6*H*) - オン(1*F*^a)に対する収率は、45%であった。(S) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5(6*H*) - オン(1*F*^b)に対する収率は、37%であった。

50

実施例 4 . 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (1 H ^a および 1 H ^b) のキラル分離



【 0 4 7 0 】

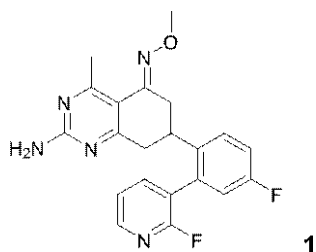
ジヒドロキナゾリノン 1 H (実施例 1) を、以下の条件下で、超臨界流体クロマトグラフィ (S F C) によってそのエナンチオマーの 1 H ^a および 1 H ^b に分離した。

- ・ カラム : C h i r a l P a k A D - H 、 2 5 0 x 2 m m 、 5 μ m
- ・ 移動相 :
 - ・ A : C O ₂ (1)
 - ・ B : M e O H
- ・ 勾配条件 : 3 0 % M e O H
- ・ 実行時間 : 1 0 分間
- ・ 流速 : 5 0 m L / 分
- ・ 注入体積 : 1 0 0 0 μ L

【 0 4 7 1 】

2 つのエナンチオマーに対する全収率は、ラセミ混合物の元の量の 6 8 % であった。(R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (1 H ^a) に対する収率は、3 6 % であった。(S) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (1 H ^b) に対する収率は、3 2 % であった。

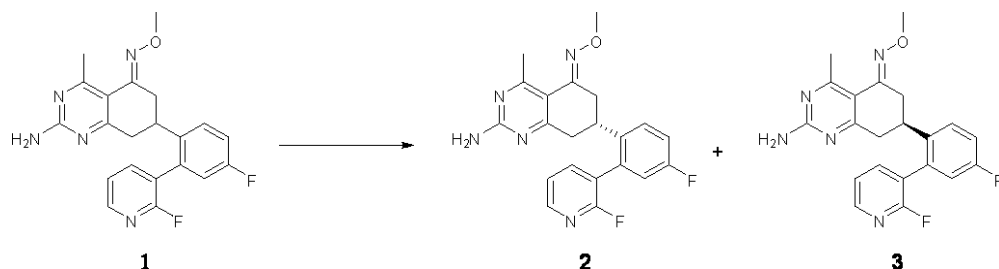
実施例 5 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシム (化合物 1) の調製



【 0 4 7 2 】

O - メチルヒドロキシルアミンを用いて、実施例 1 と同様の手順に従い、白色または淡白色の粉末 (9 0 %) として、化合物 1 を調製した。 ¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) p p m 2 . 5 8 - 2 . 6 8 (m , 5 H) , 2 . 7 8 - 2 . 8 8 (m , 3 H) , 5 . 0 2 (s , 2 H) , 6 . 9 2 (d d , 1 H) , 7 . 1 7 (t d , 1 H) , 7 . 2 9 (m , 1 H) , 7 . 4 0 (d d , 1 H) , 7 . 6 7 (t , 1 H) , 8 . 2 5 (d , 1 H) 。 E S I - M S : m / z 3 9 6 . 1 (M + H) ⁺ 。

実施例 6 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシムの R および S エナンチオマー (化合物 2 および化合物 3) のキラル分離



【 0 4 7 3 】

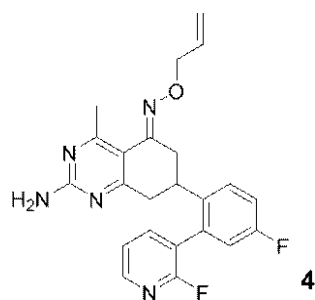
化合物 1 のラセミ混合物を、以下の条件下で、S F C によってその R および S エナンチオマーである、化合物 2 および化合物 3 に分離した。

- ・ カラム：Chiral Pak I A、250 × 21 mm、5 μm
- ・ 移動相：
 - ・ A：CO₂ (1)
 - ・ B：EtOH
- ・ 勾配条件：40% EtOH
- ・ 実行時間：8 分間
- ・ 流速：50 mL / 分
- ・ 注入体積：1000 μL

【 0 4 7 4 】

2 つのエナンチオマーに対する全収率は、45%であった。(R, E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - メチルオキシム (1) に対する収率は、23%であった。(S, E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (2) に対する収率は、22%であった。

実施例 7 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - アリルオキシム (化合物 4) の調製



【 0 4 7 5 】

O - アリルヒドロキシルアミンを用いて、実施例 1 で説明する手順に従い、白色または淡白色の粉末 (90%) として、化合物 4 を調製した。実施例 6 と同様の手順を用いて、S F C によって化合物 4 の R および S エナンチオマーを得てもよい。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 2.58 (m, 5 H), 2.82 (m, 3 H), 4.60 (s, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 5.19 - 5.23 (m, 2 H), 5.99 (s, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 7.17 (td, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H)。ESI - MS: m/z 422.1 (M + H)⁺。

実施例 8 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - tert - ブチルオキシム (化合物 5) の調製

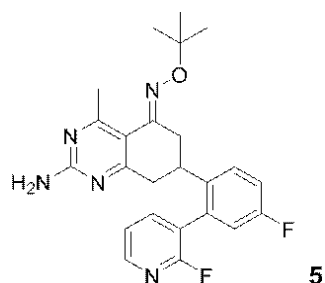
10

20

30

40

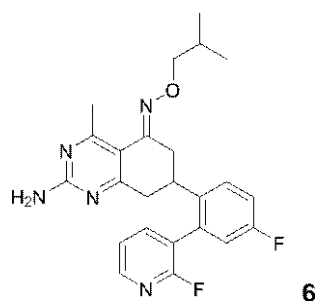
50



【 0 4 7 6 】

O - tert - ブチルヒドロキシルアミンを用いて、実施例 1 で説明する手順に従い、白色または淡白色の粉末 (9 0 %) として、化合物 5 を調製した。実施例 6 と同様の手順を用いて、SFC によって化合物 5 の R および S エナンチオマーを得てもよい。¹H NMR (3 0 0 MHz , CDCl₃) ppm 1 . 2 9 (s , 9 H) , 2 . 6 1 (m , 4 H) , 2 . 8 2 (m , 3 H) , 4 . 9 6 (s , 2 H) , 6 . 9 4 (dd , 1 H) , 7 . 1 8 (td , 1 H) , 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 4 3 (dd , 1 H) , 7 . 7 0 (m , 1 H) , 8 . 2 5 (s , 1 H) 。 ESI - MS : m / z 438 . 2 (M + H)⁺。

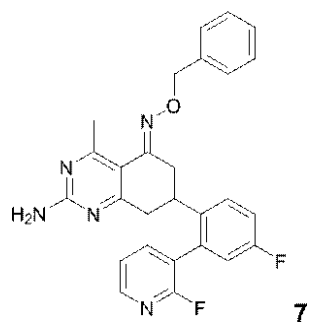
実施例 9 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - イソブチルオキシム (化合物 6) の調製



【 0 4 7 7 】

O - イソブチルヒドロキシルアミンを用いて、実施例 1 で説明する手順に従い、白色または淡白色の粉末 (9 0 %) として、化合物 6 を調製した。実施例 6 と同様の手順を用いて、SFC によって化合物 6 の R および S エナンチオマーを得てもよい。¹H NMR (3 0 0 MHz , CDCl₃) ppm 0 . 8 8 (m , 6 H) , 1 . 6 7 (m , 1 H) , 2 . 2 9 (m , 5 H) , 2 . 5 9 (s , 3 H) , 3 . 8 6 (m , 2 H) , 5 . 0 3 (m , 2 H) , 6 . 9 3 (dd , 1 H) , 7 . 1 9 (td , 1 H) , 7 . 2 7 (m , 1 H) , 7 . 4 1 (dd , 1 H) , 7 . 7 0 (m , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) 。 ESI - MS : m / z 438 . 2 (M + H)⁺。

実施例 1 0 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - ベンジルオキシム (化合物 7) の調製



【 0 4 7 8 】

10

20

30

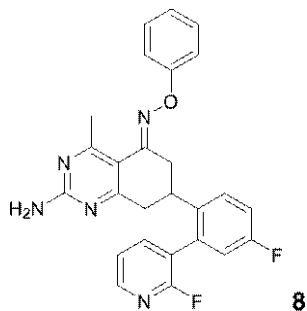
40

50

O - ベンジルヒドロキシルアミンを用いて、実施例 1 で説明する手順に従い、白色または淡白色の粉末 (90%) として、化合物 7 を調製した。実施例 6 と同様の手順を用いて、SFC によって化合物 7 の R および S エナンチオマーを得てもよい。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 2.51 (s, 3H), 2.60 - 2.81 (m, 4H), 4.97 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 7H), 7.65 (m, 1H), 8.25 (m, 1H)。ESI-MS: m/z 472.1 (M+H)⁺。

実施例 11 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン O - フェニルオキシム (化合物 8) の調製

10



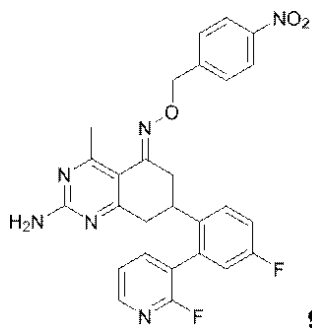
【0479】

20

O - フェニルヒドロキシルアミンを用いて、実施例 1 で説明する手順に従い、白色または淡白色の粉末 (90%) として、化合物 8 を調製した。実施例 6 と同様の手順を用いて、SFC によって化合物 8 の R および S エナンチオマーを得てもよい。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 2.65 - 3.07 (m, 7H), 6.04 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.11 - 7.25 (m, 3H), 7.26 - 7.35 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.25 (m, 1H)。ESI-MS: m/z 458.1 (M+H)⁺。

実施例 12 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン O - 4 - ニトロベンジルオキシム (化合物 9) の調製

30



【0480】

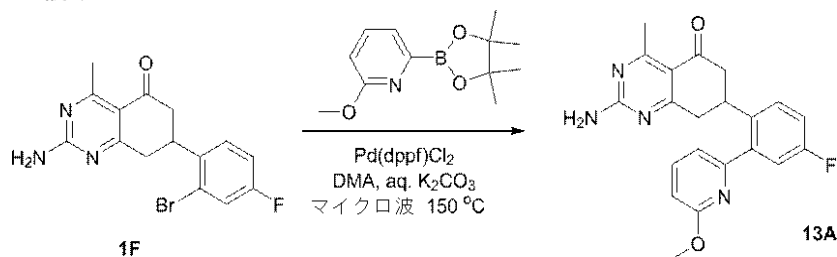
40

O - 4 - ニトロベンジルヒドロキシルアミンを用いて、実施例 1 で説明する手順に従い、白色または淡白色の粉末 (90%) として、化合物 9 を調製した。実施例 6 と同様の手順を用いて、SFC によって化合物 7 の R および S エナンチオマーを得てもよい。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.44 (s, 3H), 2.64 - 6.80 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.25 (m, 3H)。ESI-MS: m/z 517.2 (M+H)⁺。

実施例 13 . 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル

50

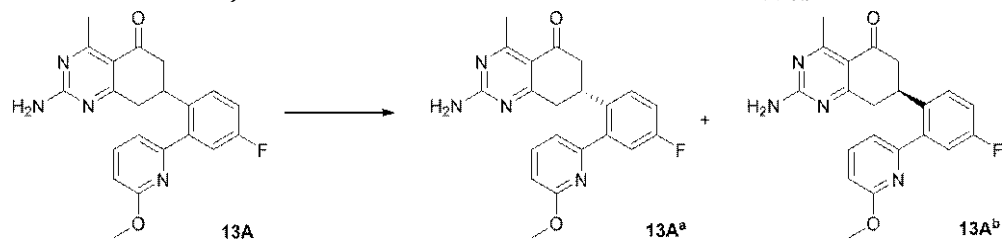
フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (1 3 A)
の調製



【 0 4 8 1 】

5 mL のマイクロ波バイアル (microwave vial) に、2 - アミノ - 7 - (2 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (1 F (実施例 1) 、 56 mg 、 0 . 163 mmol 、 1 . 0 当量) 、 2 - メトキシ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (77 mg 、 0 . 325 mmol 、 2 . 0 当量) 、 Pd (dppf) Cl₂ (11 mg 、 0 . 013 mmol 、 0 . 08 当量) 、 2 . 0 M K₂CO₃ 水溶液 (162 μL 、 0 . 325 mmol 、 2 . 0 当量) 、 およびジメチルアセトアミド (2 mL) を添加した。該バイアルを密閉し、150 にて、10 分間マイクロ波で加熱した。LC / MS 分析は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、分取 HPLC により精製し、白色固体として、生成物 13 A を得た (33 mg 、 55 %) 。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 2 . 54 (s , 3 H) 2 . 62 (ddd , J = 15 . 73 , 3 . 03 , 2 . 72 Hz , 1 H) 2 . 84 - 3 . 04 (m , 2 H) 3 . 15 - 3 . 31 (m , 1 H) 3 . 60 - 3 . 73 (m , 1 H) 3 . 78 (s , 3 H) 6 . 81 (d , J = 8 . 34 Hz , 1 H) 7 . 15 (d , J = 7 . 07 Hz , 1 H) 7 . 22 (dd , J = 9 . 60 , 2 . 78 Hz , 1 H) 7 . 33 (td , J = 8 . 59 , 2 . 78 Hz , 1 H) 7 . 55 (br . s . , 2 H) 7 . 71 (dd , J = 8 . 84 , 5 . 81 Hz , 1 H) 7 . 81 (dd , J = 8 . 34 , 7 . 33 Hz , 1 H) 。 ESI - MS : m / z 379 . 3 (M + H)⁺。

実施例 14 . 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (13 A^a および 13 A^b) の R および S エナンチオマーのキラル分離



【 0 4 8 2 】

化合物 13 A のラセミ混合物を、以下の条件下で、SFC によってその R および S エナンチオマーである、化合物 13 A^a および化合物 13 A^b に分離した。

- ・ カラム : Chiral Pak AD - H 、 150 × 2 . 1 mm 、 5 μm
- ・ 移動相 :
 - ・ A : CO₂ (1)
 - ・ B : MeOH
- ・ 勾配条件 : 30 % MeOH
- ・ 実行時間 : 10 分間
- ・ 流速 : 50 mL / 分
- ・ 注入体積 : 1000 μL

【 0 4 8 3 】

2 つのエナンチオマーに対する全収率は、20 % であった。(R) - 2 - アミノ - 7 - (

10

20

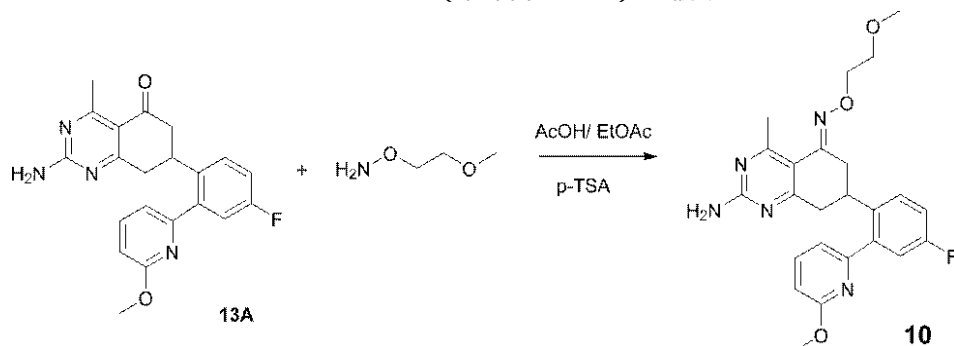
30

40

50

4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (13 A ^a) に対する収率は、10 % であった。(S) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (13 A ^b) に対する収率は、10 % であった。

実施例 15 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 2 - メトキシエチルオキシム (化合物 10) の調製



10

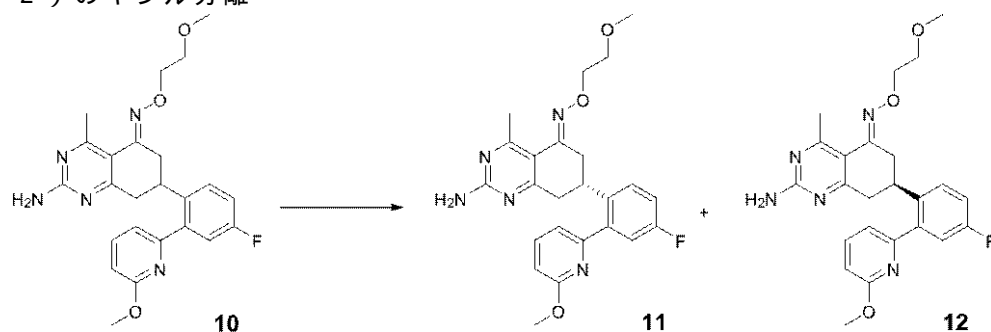
【 0 4 8 4 】

2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (13 A (実施例 13) 、 0 . 126 g 、 0 . 33 mmol) および O - (2 - メトキシエチル) ヒドロキシルアミン (0 . 121 g 、 1 . 33 mmol) を、少量の p - トルエンスルホン酸一和物 (0 . 0127 g 、 0 . 0666 mmol) とともに 2 . 2 mL の酢酸 / 酢酸エチル (20 / 80 モル / モル比) に溶解した。反応物を、80 ~ 85 の油浴中で一晩加熱した。生成物を、分取 LC / MS (H₂O 中の 35 ~ 50 % CH₃CN) によって精製し、TFA 塩として、(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 2 - メトキシエチルオキシム (10) を得た (0 . 067 g 、 収率 45 %) 。 ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 2 . 58 (s , 3 H) 2 . 60 - 2 . 69 (m , 1 H) 2 . 73 - 2 . 83 (m , 1 H) 3 . 17 - 3 . 22 (m , 1 H) 3 . 23 (s , 3 H) 3 . 36 (dd , J = 13 . 89 , 2 . 02 Hz , 2 H) 3 . 55 (t , J = 4 . 67 Hz , 2 H) 3 . 74 (s , 3 H) 4 . 17 (q , J = 4 . 29 Hz , 2 H) 6 . 79 (d , J = 8 . 34 Hz , 1 H) 7 . 15 (d , J = 7 . 33 Hz , 1 H) 7 . 22 (dd , J = 9 . 73 , 2 . 65 Hz , 1 H) 7 . 32 (td , J = 8 . 53 , 2 . 65 Hz , 1 H) 7 . 69 (dd , J = 8 . 59 , 5 . 81 Hz , 1 H) 7 . 78 (t , J = 7 . 83 Hz , 1 H) 。 ESI - MS : m / z 452 . 2 (M + H)⁺ 。

20

30

実施例 16 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 2 - メトキシエチルオキシムの R および S エナンチオマー (化合物 11 および化合物 12) のキラル分離



40

50

【0485】

化合物10のラセミ混合物を、以下の条件下で、SFCによってそのRおよびSエナンチオマーである、化合物11および化合物12に分離した。

- ・ カラム：Chiralpak AD-H、250×21.2mm、5μm
- ・ 移動相：
 - ・ A：CO₂ (1)
 - ・ B：EtOH
- ・ 勾配条件：30% B
- ・ 実行時間：15分間
- ・ 流速：50mL/分
- ・ 注入体積：1000μL

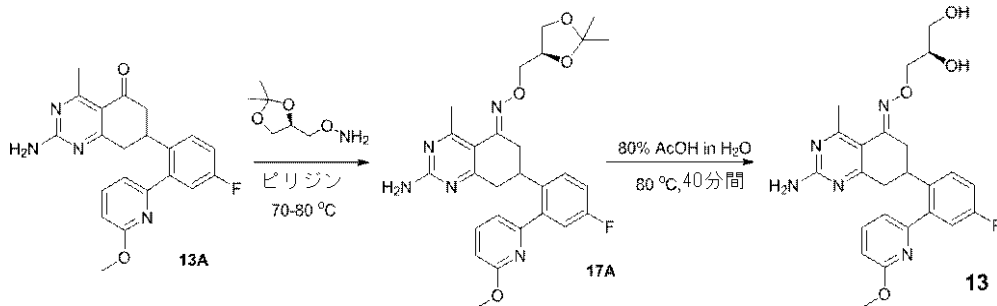
10

【0486】

2つのエナンチオマーに対する全収率は、68.1%であった。(R,E)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オンO-2-メトキシエチルオキシム(11)に対する収率は、33.6%であった。(S,E)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オンO-2-メトキシエチルオキシム(12)に対する収率は、34.5%であった。

20

実施例17。(E)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オンO-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシム(化合物13)の調製



30

【0487】

2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン(13A(実施例13)、0.097g、0.256mmol)およびR-O-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル-メチル)-ヒドロキシルアミン(0.113g、0.769mmol)を、2.0mLの無水ピリジンに溶解した。反応物を、70~80の油浴中で一晩加熱した。反応物を氷水の入ったビーカーに注ぎ入れ、生成物を沈殿させた。次いで、それを濾過し、H₂Oですすぎ、(E)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オンO-(R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチルオキシム(17A)を得、さらに精製せずに次のステップに持ち越した。ESI-MS：m/z 508.4 (M+H)⁺。

40

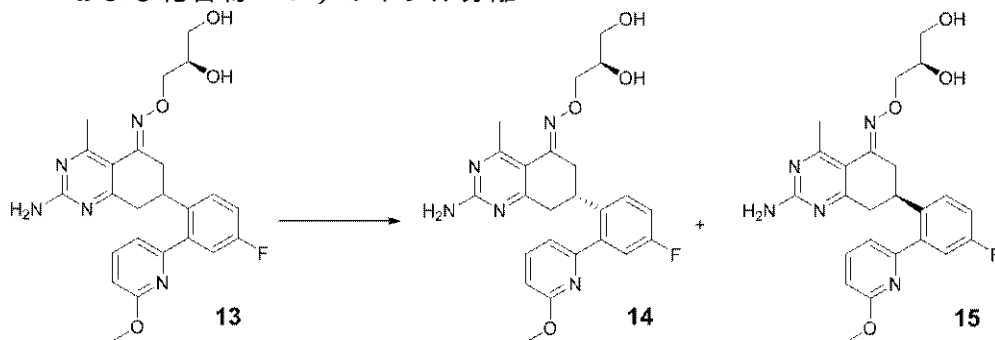
【0488】

水中の80% 酢酸で40分間、17Aを脱保護し、次いで、生成物を分取LC/MS(H₂O中の30~45% CH₃CN)によって精製し、TFA塩として、(E)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オンO-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシム(13)を得た(0.108g、収率89.7%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) ppm 2.69-2.81(m, 4H) 3.07(

50

b r . s . , 1 H) 3 . 1 5 - 3 . 2 5 (m , 2 H) 3 . 3 6 - 3 . 6 3 (m , 3 H) 3 . 8 1 - 3 . 8 6 (s , 3 H) 3 . 8 7 - 3 . 9 7 (m , 1 H) 4 . 2 1 (m , 2 H) 4 . 3 8 (m , 1 H) 4 . 4 2 - 4 . 5 4 (m , 1 H) 6 . 7 5 (d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H) 7 . 0 6 (d , J = 7 . 0 7 H z , 1 H) 7 . 0 9 - 7 . 1 7 (m , 1 H) 7 . 1 7 - 7 . 2 7 (m , 1 H) 7 . 5 7 (d , J = 2 . 2 7 H z , 1 H) 7 . 7 3 (t , J = 7 . 9 6 H z , 1 H) 。 E S I - M S : m / z 4 6 8 . 4 (M + H) ⁺ 。

実施例 18 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム の R および S エナンチオマー (化合物 14 および化合物 15) のキラル分離



【 0 4 8 9 】

化合物 13 のラセミ混合物を、以下の条件下で、SFCによってその R および S エナンチオマーである、化合物 14 および化合物 15 に分離した。

- ・ カラム : C h i r a l P a k A D - H 、 2 5 0 × 2 1 . 2 m m 、 5 μ m

- ・ 移動相 :

- ・ A : C O ₂ (1)

- ・ B : E t O H

- ・ 勾配条件 : 2 0 % B

- ・ 実行時間 : 2 5 分間

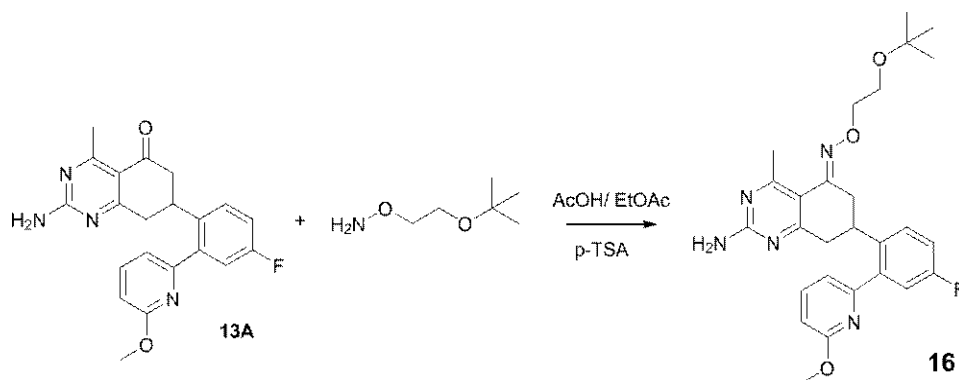
- ・ 流速 : 2 0 m L / 分

- ・ 注入体積 : 1 0 0 0 μ L

【 0 4 9 0 】

2 つのエナンチオマーに対する全収率は、16.2%であった。(R , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム (14) に対する収率は、9.0%であった。(S , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム (15) に対する収率は、7.2%であった。

実施例 19 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 2 - t e r t - プトキシエチルオキシム (化合物 16) の調製



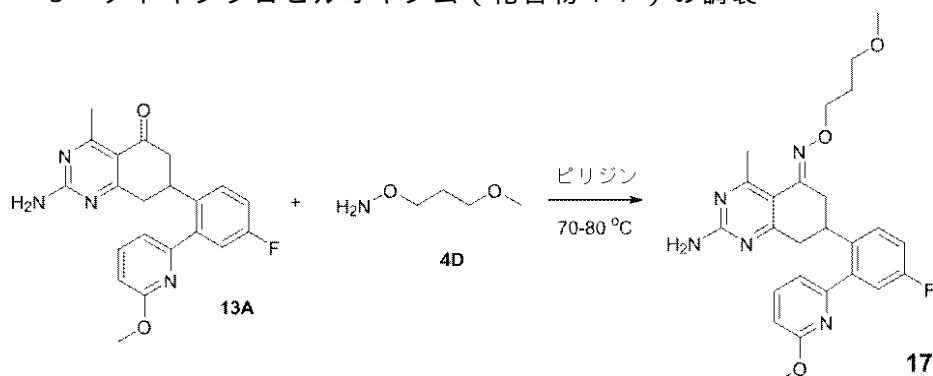
10

【0491】

O - (2 - t e r t - ブトキシエチル) ヒドロキシルアミンを用いて実施例 15 で説明するものと同様の手順に従い、化合物 16 を調製した。粗生成物を、分取 LC / MS (H₂O 中の 45 ~ 55 % C H₃ C N) によって精製し、T F A 塩として、化合物 16 を得た (0 . 0417 g、収率 51 %)。実施例 16 と同様の手順を用いて、S F C によって化合物 16 の R および S エナンチオマーを得てもよい。¹ H N M R (400 M H z , D M S O - d₆) p p m 1 . 07 (s , 9 H) 2 . 58 (s , 3 H) 2 . 60 - 2 . 69 (m , 1 H) 2 . 73 - 2 . 87 (m , 1 H) 3 . 20 (d d , J = 16 . 04 , 12 . 25 H z , 1 H) 3 . 28 - 3 . 44 (m , 2 H) 3 . 52 (t , J = 5 . 31 H z , 2 H) 3 . 75 (s , 3 H) 4 . 02 - 4 . 17 (m , 2 H) 6 . 79 (d , J = 8 . 08 H z , 1 H) 7 . 14 (d , J = 7 . 33 H z , 1 H) 7 . 22 (d d , J = 9 . 73 , 2 . 91 H z , 1 H) 7 . 32 (t d , J = 8 . 53 , 2 . 91 H z , 1 H) 7 . 68 (d d , J = 8 . 59 , 5 . 81 H z , 1 H) 7 . 74 - 7 . 83 (m , 1 H)。E S I - M S : m / z 494 . 3 (M + H)⁺。

20

実施例 20 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 3 - メトキシプロピルオキシム (化合物 17) の調製



30

【0492】

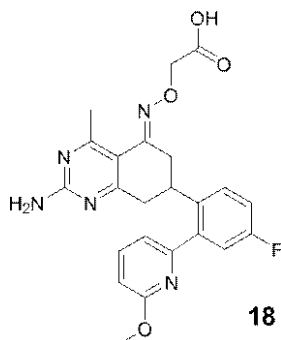
O - (3 - メトキシ - プロピル) ヒドロキシルアミンを使用することを除いては、実施例 15 で説明するものと同様の手順に従い、化合物 17 を調製した。粗生成物を、分取 LC / MS (H₂O 中の 50 ~ 65 % C H₃ C N) によって精製し、T F A 塩として、化合物 17 (0 . 0428 g、収率 55 . 4 %) を得た。実施例 16 と同様の手順を用いて、S F C によって化合物 17 の R および S エナンチオマーを得てもよい。¹ H N M R (400 M H z , D M S O - d₆) p p m 1 . 83 (t , J = 6 . 57 H z , 2 H) 2 . 51 (s , 3 H) 2 . 55 - 2 . 66 (m , 1 H) 2 . 67 - 2 . 79 (m , 1 H) 3 . 07 - 3 . 18 (m , 1 H) 3 . 20 (s , 3 H) 3 . 25 - 3 . 32 (m , 2 H) 3 . 35 (t , J = 6 . 32 H z , 2 H) 3 . 74 (s , 3 H) 4 . 08 (t d , J = 6 . 44 , 1 . 77 H z , 2 H) 6 . 79 (d , J = 8 . 08 H z , 1 H) 7 . 14 (d , J = 7 . 33 H z , 1 H) 7 . 21 (d d , J = 9 . 60 , 2 . 78 H z , 1 H) 7 . 31 (t d , J = 8 . 65 , 2 . 91 H z , 1 H) 7 . 68 (d

40

50

d, J = 8.84, 5.81 Hz, 1H) 7.74 - 7.84 (m, 1H)。ESI-MS: m/z 466.4 (M+H)⁺。

実施例 21. (E)-2-(2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-イリデンアミノオキシ)酢酸(化合物18)の調製



18

10

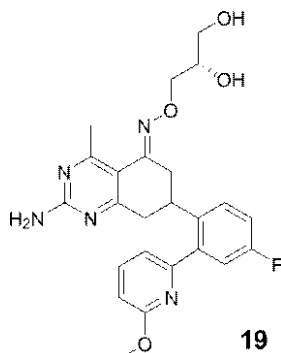
【0493】

2-(アミノオキシ)酢酸を使用することを除いては、実施例15で説明する同様の手順を用いて、化合物18を調製した。粗生成物を、分取LC/MS(H₂O中の40~60% CH₃CN)によって精製し、TFA塩として、化合物18を得た(0.0413g、収率70%)。実施例16と同様の手順を用いて、SFCによって化合物18のRおよびSエナンチオマーを得てもよい。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.42(s, 3H) 2.66-2.79(m, 3H) 3.08-3.12(m, 2H) 3.75(s, 3H) 4.56(d, J=1.77 Hz, 2H) 6.79(d, J=8.08 Hz, 1H) 7.14(d, J=7.07 Hz, 1H) 7.21(dd, J=9.73, 2.91 Hz, 1H) 7.26-7.36(m, 1H) 7.66-7.73(m, 1H) 7.74-7.83(m, 1H)。ESI-MS: m/z 452.3 (M+H)⁺。

20

実施例 22. (E)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オンO-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシム(化合物19)の調製

30



19

40

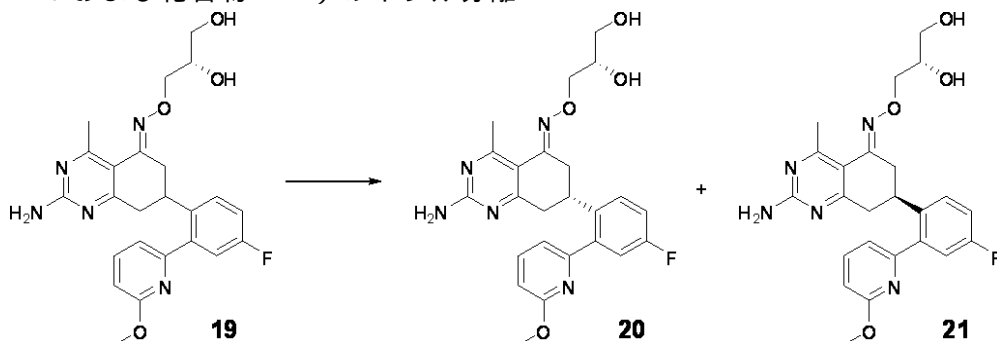
【0494】

S-O-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル-メチル)-ヒドロキシルアミンを使用することを除いては、実施例17で説明する同様の手順を用いて、化合物19を調製した。粗生成物を、分取LC/MS(H₂O中の30~40% CH₃CN)によって精製し、TFA塩として、化合物19(0.0818g、収率70.5%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.52(s, 3H) 2.62(dd, J=17.94, 14.15 Hz, 1H) 2.75(d, J=1.01 Hz, 1H) 3.07-3.19(m, 1H) 3.27-3.38(m, 5H) 3.68-3.73(m, 2H) 3.75(s, 3H) 3.89-3.99(m, 1H) 4.06(dd, J=10.86, 4.67, 3.16 Hz, 1H) 6.79

50

(d, J = 7.83 Hz, 1H) 7.14 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.21 (dd, J = 9.60, 2.78 Hz, 1H) 7.32 (td, J = 8.59, 2.78 Hz, 1H) 7.69 (dd, J = 8.72, 5.94 Hz, 1H) 7.75 - 7.82 (m, 1H)。ESI-MS: m/z 468.4 (M+H)⁺。

実施例 23. (E)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オンO-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシムのRおよびSエナンチオマー(化合物20および化合物21)のキラル分離



【0495】

化合物19のラセミ混合物を、以下の条件下で、SFCによってそのRおよびSエナンチオマーである、化合物20および化合物21に分離した。

・ カラム: Chiral Pak AD-H、250 x 10 mm、5 μm

・ 移動相:

・ A: CO₂ (1)

・ B: MeOH

・ 勾配条件: 25% B

・ 実行時間: 15分間

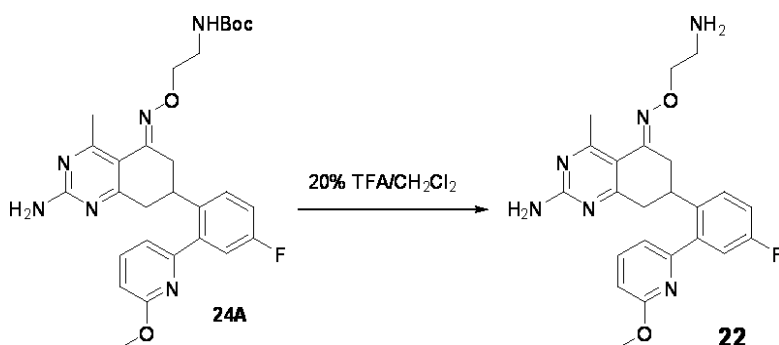
・ 流速: 20 mL / 分

・ 注入体積: 1000 μL

【0496】

2つのエナンチオマーに対する全収率は、34.7%であった。(R,E)-(E)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オンO-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシム(20)に対する収率は、14.1%であった。(S,E)-(E)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オンO-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシム(21)に対する収率は、20.6%であった。

実施例 24. (E)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オンO-2-アミノエチルオキシム(化合物22)の調製



10

20

30

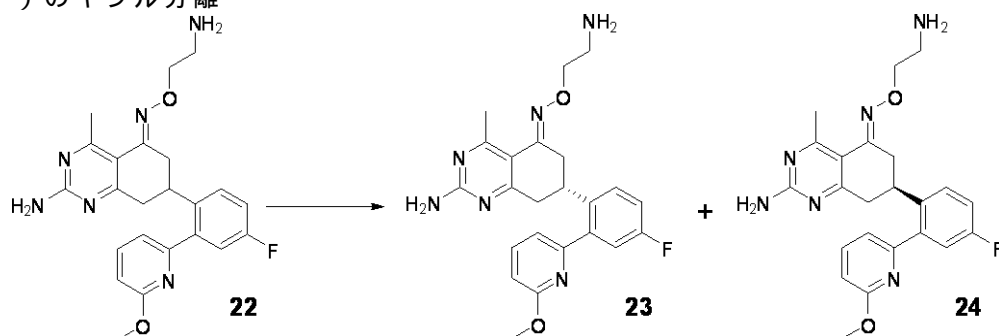
40

50

【0497】

tert - ブチル 2 - (アミノオキシ)エチルカルバメートを使用することを除いては、実施例 15 で説明する同様の手順を用いて、化合物 22 を調製した。20% TFA / CH₂Cl₂ による 10 分間の 24 A (0.180 g、0.019 mmol) の処理によって最終 Boc - 脱保護を達成した。LC / MS によって判断して、反応が完了した。反応物を真空濃縮し、残渣物を、分取 LC / MS (H₂O 中の 25 ~ 35% CH₃CN) によって精製し、TFA 塩として、生成物 22 を得た (0.0625 g、収率 75.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.52 (s, 3H) 2.62 - 2.74 (m, 1H) 2.76 - 2.90 (m, 1H) 2.99 - 3.18 (m, 3H) 3.32 (d, J = 12.38 Hz, 2H) 3.75 (s, 3H) 4.20 (t, J = 5.05 Hz, 2H) 6.80 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.14 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.23 (dd, J = 9.73, 2.91 Hz, 1H) 7.33 (td, J = 8.53, 2.91 Hz, 1H) 7.69 (dd, J = 8.84, 5.81 Hz, 1H) 7.74 - 7.86 (m, 1H)。ESI - MS: m/z 437.4 (M + H)⁺。

実施例 25 . (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン O - 2 - アミノエチルオキシムの R および S エナンチオマー (化合物 23 および化合物 24) のキラル分離



【0498】

化合物 22 のラセミ混合物を、以下の条件下で、SFC によってその R および S エナンチオマーである、化合物 23 および化合物 24 に分離した。

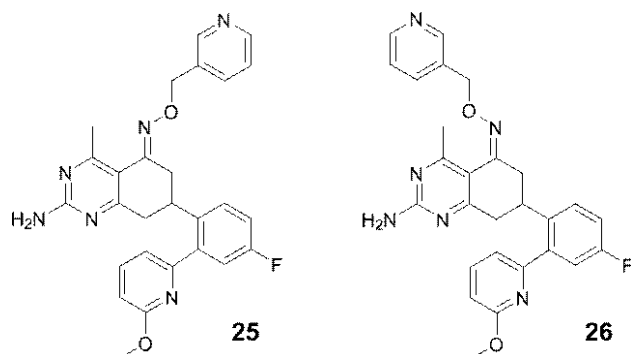
- ・ カラム: Chiral Pak AD - H、250 × 10 mm、5 μm
- ・ 移動相:
 - ・ A: CO₂ (1)
 - ・ B: MeOH + 10 mM NH₄OAc
- ・ 勾配条件: 30% B
- ・ 実行時間: 8 分間
- ・ 流速: 20 mL / 分
- ・ 注入体積: 75 μL

【0499】

2 つのエナンチオマーに対する全収率は、23%であった。(R, E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン O - 2 - アミノエチルオキシム (23) に対する収率は、9.2%であった。(S, E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン O - 2 - アミノエチルオキシム (24) に対する収率は、13.9%であった。

実施例 26 . 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン O - ピリジ

ン - 3 - イルメチルオキシムの (E) および (Z) 異性体 (化合物 25 および化合物 26) の調製



10

【0500】

O - (ピリジン - 3 - イルメチル) ヒドロキシルアミンを使用することを除いては、実施例 15 で説明するものと同様の手順によって、化合物 25 および 26 を含有するラセミ混合物を調製した。粗生成物を、分取 LC / MS (H₂O 中の 25 ~ 40 % CH₃CN) によって精製し、TFA 塩として、生成物を得た。E および Z 異性体を、分取 LC / MS (H₂O 中の 25 ~ 40 % CH₃CN) によって分離し、71.6 % の全収率であった。

【0501】

20

(E) 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン O - ピリジン - 3 - イルメチルオキシム (25) の収量は、0.0398 g、収率 50.2 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.37 (s, 3H) 2.58 - 2.83 (m, 2H) 3.12 (dd, J = 16.04, 12.25 Hz, 1H) 3.32 (dd, J = 13.26, 3.92 Hz, 2H) 3.67 (s, 3H) 5.20 (d, J = 3.03 Hz, 2H) 6.78 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.14 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.21 (dd, J = 9.60, 2.78 Hz, 1H) 7.31 (td, J = 8.53, 2.91 Hz, 1H) 7.63 - 7.73 (m, 2H) 7.78 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 8.11 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 8.68 (br. s., 1H) 8.74 (s, 1H)。ESI - MS: m/z 485.4 (M + H)⁺。

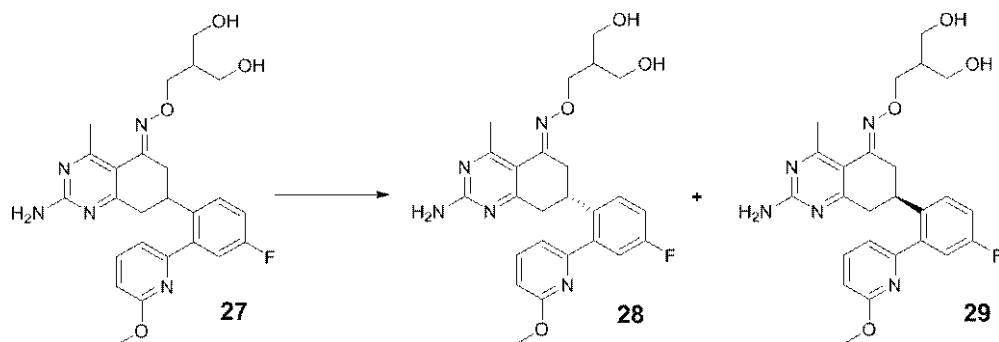
30

【0502】

(Z) 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン O - ピリジン - 3 - イルメチルオキシム (26) の収量は、0.017 g、収率 21.4 % であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.12 (s, 3H) 2.63 - 2.71 (m, 1H) 2.72 - 3.00 (m, 4H) 3.80 (s, 3H) 5.11 (s, 2H) 6.83 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.12 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.18 (dd, J = 9.73, 2.91 Hz, 1H) 7.26 (td, J = 8.53, 2.91 Hz, 1H) 7.57 (ddd, J = 13.71, 8.40, 5.43 Hz, 2H) 7.73 - 7.88 (m, 1H) 7.96 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 8.64 (s, 1H) 8.79 (br. s., 1H)。ESI - MS: m/z 485.4 (M + H)⁺。

40

実施例 27. (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン O - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピルオキシム (化合物 27) の調製およびエナンチオマーのキラル分離



【0503】

O - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサソ - 5 - イル) メチル) ヒドロキシルアミンを使用することを除いては、実施例 17 で説明するものと同様の手順によって、化合物 27 を調製した。粗生成物を、分取 LC / MS (H₂O 中の 35 ~ 40 % C H₃ C N) によって精製し、TFA 塩として、化合物 17 を得た (0 . 109 g、収率 42 . 9 %) 。¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 1 . 89 (m , 1 H) 2 . 47 (s , 3 H) 2 . 54 (m , 1 H) 2 . 67 (b r . s . , 2 H) 3 . 07 (d , J = 15 . 66 Hz , 1 H) 3 . 25 (m , 1 H) 3 . 41 (q , J = 5 . 31 Hz , 4 H) 3 . 75 (s , 3 H) 4 . 03 (d , J = 8 . 00 Hz , 2 H) 4 . 39 (q , J = 4 . 97 Hz , 2 H) 6 . 79 (d , J = 8 . 34 Hz , 1 H) 7 . 13 (d , J = 7 . 33 Hz , 1 H) 7 . 20 (d d , J = 9 . 60 , 2 . 53 Hz , 1 H) 7 . 25 - 7 . 35 (m , 1 H) 7 . 68 (d d , J = 8 . 59 , 5 . 81 Hz , 1 H) 7 . 74 - 7 . 83 (m , 1 H) 。 ESI - MS : m / z 482 . 4 (M + H)⁺。

【0504】

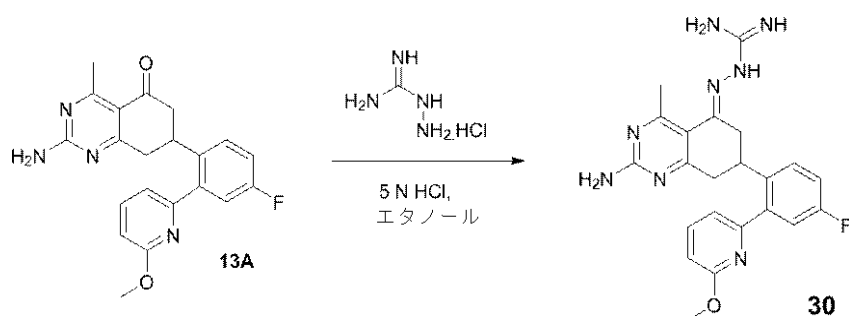
化合物 27 の R および S エナンチオマーを、以下の条件下で、SFC によって分離した。

- ・ カラム : Chiral Pak AD、250 × 10 mm、5 μm
- ・ 移動相 :
 - ・ A : CO₂ (1)
 - ・ B : IPOH
- ・ 勾配条件 : 40 % B
- ・ 実行時間 : 12 分間
- ・ 流速 : 15 mL / 分
- ・ 注入体積 : 500 μL

【0505】

2 つのエナンチオマーに対する全収率は、50 . 3 % であった。(R , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピルオキシム (28) に対する収率は、27 . 9 % であった。(S , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピルオキシム (29) に対する収率は、22 . 4 % であった。

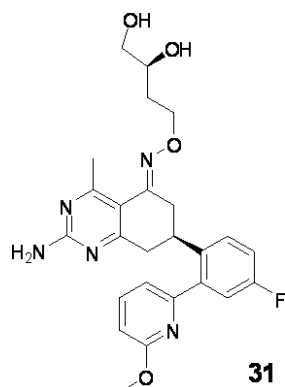
実施例 28 . (E) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - イリデン) ヒドラジンカルボキシミダミド (化合物 30) の調製



【 0 5 0 6 】

ケトン 13A ((実施例 13) 0 . 1 0 0 g) 、アミノグアニジン塩酸塩 (0 . 0 8 7 6 g 、 3 当量) および 5 N H C l (5 当量) を、エタノールに溶解し、90 の油浴中で 2 時間加熱した。次いで、粗生成物を、分取 L C / M S (H₂O 中の 40 ~ 45 % C H₃C N) によって精製し、T F A 塩として、(E) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - イリデン) ヒドラジンカルボキシミダミド (30) を得た (0 . 0 6 1 7 g 、収率 53 . 6 %) 。¹ H N M R (400 M H z , D M S O - d₆) p p m 2 . 6 4 (s , 3 H) 2 . 7 0 - 2 . 8 2 (m , 2 H) 3 . 1 5 - 3 . 3 3 (m , 2 H) 3 . 4 8 (b r . s . , 1 H) 3 . 7 3 (s , 3 H) 6 . 8 0 (d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H) 7 . 1 7 (d , J = 7 . 3 3 H z , 1 H) 7 . 2 5 (d d , J = 9 . 7 3 , 2 . 6 5 H z , 1 H) 7 . 3 3 - 7 . 4 0 (m , 1 H) 7 . 7 4 - 7 . 8 6 (m , 2 H) 10 . 7 4 (s , 1 H) 。 E S I - M S : m / z 435 . 4 (M + H)⁺。

実施例 29 . (S , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 31) の調製

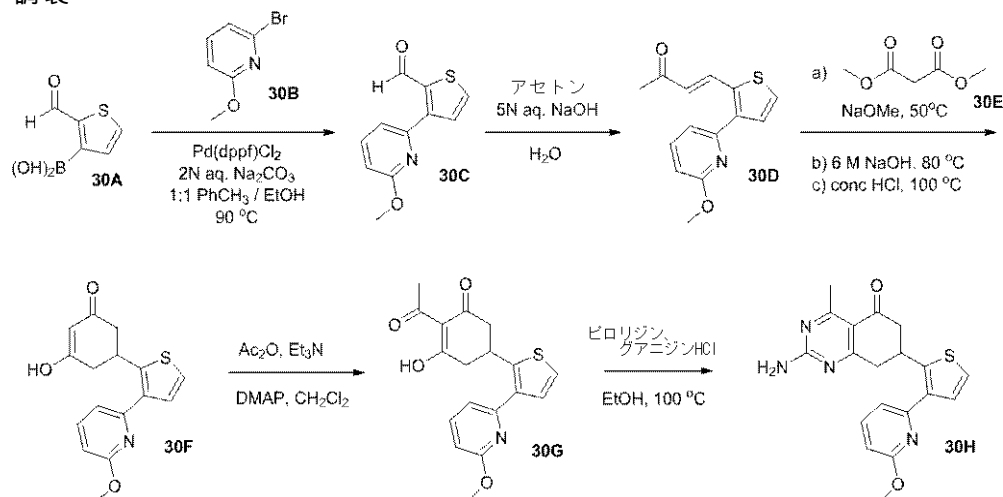


【 0 5 0 7 】

(S) - O - (2 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチル) ヒドロキシルアミンを使用することを除いては、実施例 17 で説明する同様の手順を用いて、化合物 31 を調製した。粗生成物を、分取 L C / M S (H₂O 中の C H₃C N) によって精製し、T F A 塩として、(S , E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシムを得た (31 、 4 . 5 m g 、収率 7 . 1 %) 。¹ H N M R (400 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 1 7 - 1 . 3 7 (m , 1 H) 2 . 4 6 - 2 . 6 4 (m , 4 H) 2 . 8 1 - 2 . 9 9 (m , 2 H) 3 . 2 5 - 3 . 5 3 (m , 3 H) 3 . 5 8 - 3 . 6 6 (m , 1 H) 3 . 7 7 - 3 . 9 6 (m , 4 H) 4 . 1 6 - 4 . 3 8 (m , 3 H) 5 . 1 8 (b r . s . , 2 H) 6 . 6 6 - 6 . 7 8 (m , 1 H) 6 . 9 5 (d d , J = 7 . 3 3 , 4 . 2 9 H z , 1 H) 7 . 0 2 - 7 . 2 2 (m , 2 H) 7 . 3 1 - 7 . 4 4 (m , 1 H) 7 . 5 5 - 7 . 6 8 (m , 1 H) 。 [M + H] C₂₅H₂₈FN₅O₄ に対して、計

算値 482 ; 実測値、482。

実施例 30 . 2 - アミノ - 7 - (3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (30 H) の調製



10

A . 3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) チオフェン - 2 - カルバルデヒド (30 C) の合成

20

【 0 5 0 8 】

500 mL のフラスコに、2 - ホルミルチオフェン - 3 - ボロン酸 (30 A、5.00 g、32.1 mmol、1.0 当量)、2 - ブロモ - 6 - メトキシピリジン (30 B、6.03 g、32.1 mmol、1.0 当量)、トルエン (100 mL)、EtOH (100 mL)、炭酸ナトリウム水溶液 (2 N、32 mL、64 mmol、2.0 当量)、および Pd (dppf) Cl₂ (1.17 g、1.6 mmol、0.05 当量) を添加した。反応物を 90 で一晩撹拌した。反応物を冷却し、NaCl 飽和水溶液 (100 mL) を添加し、混合物を 20 分間撹拌した。反応混合物を、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、得られた有機層を混合し、セライトパッドを通過させ、残留 Pd を除去した。有機相を、一連の H₂O (100 mL) および NaCl 飽和水溶液 (100 mL) で洗浄し、次いで、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、泡状の茶色固体を得、これをさらに精製せずに次のステップに使用した (6.2 g、88 %)。ESI - MS : m / z 220.2 (M + H)⁺。

30

B . (E) - 4 - (3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) but - 3 - エン - 2 - オン (30 D) の合成

【 0 5 0 9 】

500 mL のナスフラスコに、3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) チオフェン - 2 - カルバルデヒド (30 C、6.2 g、28.3 mmol、1.0 当量)、アセトン (16.6 mL、226 mmol、8.0 当量)、および H₂O (130 mL) を添加した。氷浴中で 0 まで冷却するとすぐに、NaOH 水溶液 (5 N、6.2 mL、31.1 mmol、1.1 当量) を添加した。反応混合物を、室温まで温めながら、一晩撹拌した。LC / MS モニタリングは、反応が約 60 % 完了したことを示したため、さらに NaOH 水溶液 (5 N、1 mL、5.0 mmol、0.18 当量) を添加した。さらに 6 時間撹拌した後、LC / MS によって反応を完了した。反応混合物を、3 N HCl 水溶液で pH が約 8 になるように中和した。混合物を、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機相を混合し、NaCl 飽和水溶液 (100 mL) で洗浄した。混合した水相を、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機相を混合し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黒色固体を得た。残渣物を、フラッシュクロマトグラフィ (60 % CH₂Cl₂ / Hex ~ 100 % CH₂Cl₂) をによって精製し、黄色固体 30 D を得た (4.8 g、67 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.29 (

40

50

s, 3H) 3.96 (s, 3H) 6.59 (d, J = 15.92 Hz, 1H) 6.84 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.41 (d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.60 (d, J = 5.31 Hz, 1H) 7.75 - 7.88 (m, 2H) 8.71 (d, J = 15.92 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 260.3 (M+H)⁺。

C. 3 - ヒドロキシ - 5 - (3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エノン (30F) の合成

【0510】

200 mL のナスフラスコに、(E) - 4 - (3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル)but - 3 - エン - 2 - オン (30D、4.81 g、18.6 mmol、1.0 当量)、MeOH (100 mL)、およびジメチルマロン酸エステル (30E、2.13 mL、18.6 mmol、1.0 当量) を添加した。NaOMe (MeOH 中の 30 重量%、3.66 mL、19.5 mmol、1.05 当量) を添加し、反応混合物を還流で一晩撹拌した。LC/MS 分析は、所望の中間体を示し、混合物を濃縮し、次いで、1N NaOH 水溶液 (100 mL) に入れ、1 時間還流した。次いで、反応物を、氷浴中で 0 まで冷却し、酸性になるまで 1N HCl で酸性化した。次いで、反応混合物を、80 で 1 時間撹拌した。室温まで冷却した後、EtOAc (200 mL) を添加し、有機相を NaCl 飽和水溶液 (100 mL) で洗浄した。混合した水相を、EtOAc (100 mL) で抽出した。混合した有機相を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、泡沫状茶色固体 30F を得、さらに精製せずに次のステップに持ち越した (4.9 g、88%)。1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.67 (m, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.54 - 4.70 (m, 1H) 5.30 (s, 1H) 6.73 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 7.31 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.39 - 7.54 (m, 2H) 7.76 (t, J = 7.83 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 302.3 (M+H)⁺。

D. 2 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - (3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エノン (30G) の合成

【0511】

200 mL のナスフラスコに、3 - ヒドロキシ - 5 - (3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エノン (30F、4.9 g、16.3 mmol、1.0 当量)、CH₂Cl₂ (100 mL)、無水酢酸 (2.15 g、21.1 mmol、1.3 当量)、Et₃N (6.8 mL、48.8 mmol、3.0 当量)、および DMAP (触媒) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、その時点で、LC/MS は、M+H = 344 に対応する 2 つのシグナルを示した。さらに無水酢酸 (0.5 mL、5.3 mmol、0.32 当量) を添加し、反応混合物を、40 で 6 時間加熱した。LC/MS 分析は、反応が完了したことを示し、その時点で、混合物を固体が残るまで濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (70% CH₂Cl₂ / Hex ~ 100% CH₂Cl₂) によって精製し、濃橙色固体 30G を得た (1.72 g、31%)。1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.52 - 2.57 (m, 3H) 2.83 (m, 2H) 3.09 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.68 (m, 1H) 6.74 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.32 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.41 - 7.47 (m, 1H) 7.51 (d, J = 5.31 Hz, 1H) 7.76 (t, J = 7.96 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 344.3 (M+H)⁺。

E. 2 - アミノ - 7 - (3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン (30H) の合成

【0512】

150 mL の圧力容器に、2 - アセチル - 3 - ヒドロキシ - 5 - (3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル)シクロヘキサ - 2 - エノン (30G、1.72 g、5.01 mmol、1.0 当量)、EtOH (50 mL)、ピロリジン (2.13

10

20

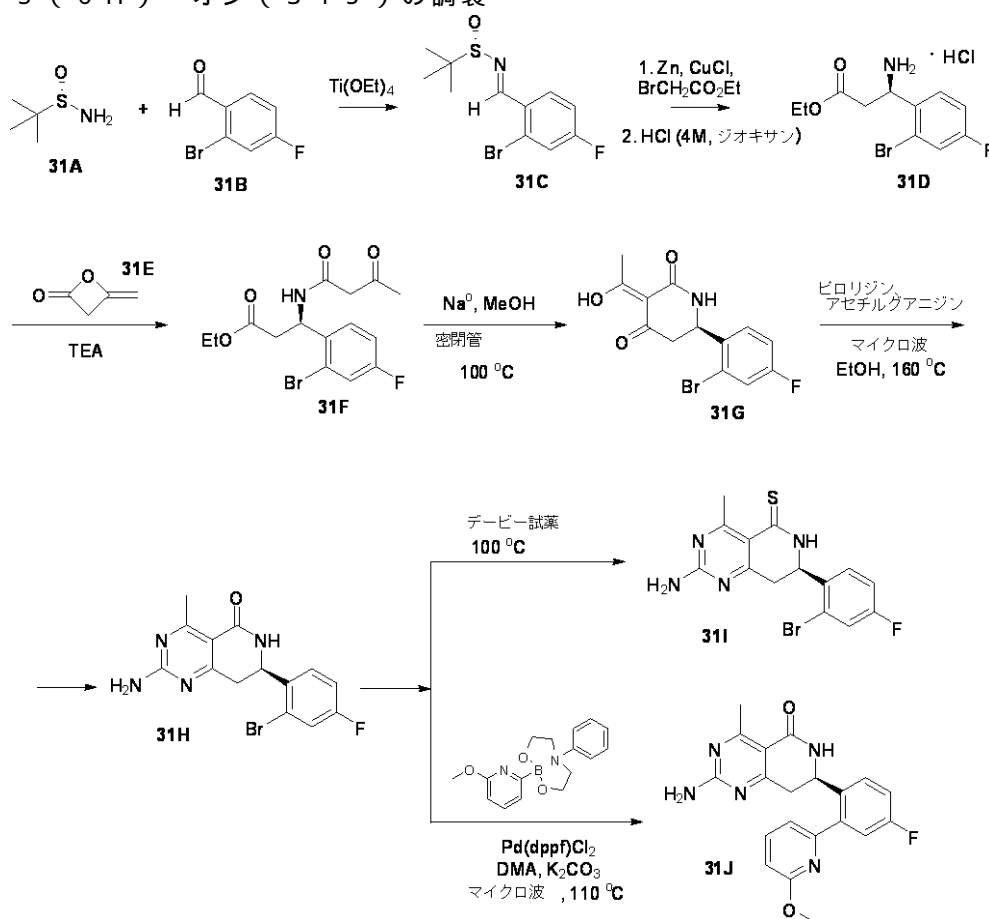
30

40

50

g、30.1 mmol、6.0 当量)、塩酸グアニジン(1.44 g、15 mmol、3.0 当量)に添加した。該容器を、密閉し、100 で一晩加熱した。LC/MS 分析は、反応が完了したことを示し、その時点で、反応混合物を濃縮し、残渣物を、20% EtOAc/CH₂Cl₂に入れた。生成物でないことが判明している不溶性固体を濾去した。残りの濾液を、カラムクロマトグラフィ(20% EtOAc/CH₂Cl₂ ~ 70% EtOAc/CH₂Cl₂)によって精製し、薄灰色固体として、生成物 30H を得た(270 mg、15%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.55(s, 3H) 2.76-2.95(m, 2H) 3.02-3.22(m, 2H) 3.70(s, 3H) 4.62-4.77(m, 1H) 6.72(d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.31(d, J = 7.58 Hz, 1H) 7.41-7.54(m, 4H) 7.75(t, J = 7.83 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 367.3 (M+H)⁺。

実施例 31. (R)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-チオン(31I)および(R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(31J)の調製



A. (S)-2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸 1-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-メチル-(E)-イリデンアミド(31C)の合成
【0513】

(S)-tert-ブタンスルフィンイミド(31A、9.9 g、81.6 mmol)、2-ブロモ-4-フルオロ-ベンズアルデヒド(31B、15.5 g、76 mmol)、およびチタンテトラエトキシド(34 mL)を、THF(乾燥、50 mL)を含有する500 mLの丸底フラスコに充填した。反応物を、周囲温度で2時間攪拌し、これは、LCMSによって完了したことを確認した。EtOAc(200 mL)、食塩水(150 mL)、およびセライトを添加し、1時間攪拌した。異種混合物を、セライトパッドを通して

濾過し、EtOAcで洗浄した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、次いで、真空濃縮し、粘性油として、生成物31Cを得た(23.3 g、収率99%)。31Cは、さらに精製せずに次のステップに使用した。

B. (R)-3-アミノ-3-(2-ブromo-4-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル(31D)の合成

【0514】

オーバーヘッド攪拌器(overhead stirrer)、150 mLの添加漏斗および還流冷却器を取り付けた500 mLの3口フラスコに、 N_2 雰囲気下で、THF(乾燥、150 mL)、Zn(74.5 g、1.14 mol、10 μm 粒径)および CuCl (11.3 g、114 mmol)を充填した。異種混合物を、激しく攪拌しながら、1時間還流した。周囲温度まで冷却した後、ブromo酢酸エチル(12.61 mL、114 mmol)を添加し、反応を50℃で1時間維持し、次いで、0℃まで冷却した。THF(乾燥、80 mL)中の31C(23.3 g、76 mmol)を、添加漏斗により10分間にわたって添加した。反応を0℃で4時間維持し、次いで、周囲温度まで温め、12時間攪拌した。異種混合物を、セライトパッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。有機層を、クエン酸(1 M)、 NaHCO_3 、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮し、24.3 gの薄黄色固体を得た。次いで、固体を、ジエチルエーテル(200 mL)、EtOH(5 mL)、およびHCl(38 mL、ジオキサン中の4 M)に入れた。30分間後、生成物31Dが沈殿し、それを濾過して、固体を過剰ジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させ、良好な収率で(15.6 g、47.7 mmol、63%) - アミノエステル塩酸塩を得た(15.6 g、47.7 mmol、63%)。母液は、中和およびカラムクロマトグラフィ(1~5%、DCM中のMeOH)後、さらに1.9 g(6.5 mmol、8.5%)の遊離塩基を含有した。ESI-MS: m/z 290.01 (MH^+)。

C. (R)-3-(2-ブromo-4-フルオロ-フェニル)-3-(3-オキソ-ブチリルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル(31F)の合成

【0515】

200 mLのDCMおよびTEA(22.8 mL、3当量)中の31D(13.3 g、41 mmol)を充填した500 mLの丸底フラスコに、ジケテン(31E、8.81 mL、DCM中の50%)を添加した。反応が完了するまで(2時間、LCMSによって判断される)、反応物を周囲温度で攪拌した。反応混合物を1 N NaHSO_4 、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濾過し、黄色固体として、化合物31Fを得た(15.3 g、99%)。ESI-MS: m/z 374.0 (MH^+)。

D. (R,E)-6-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-3-(1-ヒドロキシエチリデン)ピペリジン-2,4-ジオン(31G)の合成

【0516】

30 mLの乾燥MeOHを含有するフラスコに、金属ナトリウムを添加した(1.00 g、43.5 mmol、3.4当量)。ナトリウムが溶解されるまで、混合物を激しく攪拌した。MeOH(50 mL)中の31F(4.81 g、12.9 mmol、1.0当量)を含有する圧力容器に、新しく調製したNaOMe溶液を添加した。該圧力容器を、密閉し、100℃で一晩加熱した。LC/MS分析は、主要シグナルとして生成物を示した。反応混合物を濃縮し、次いで、塩化メチレン(500 mL)および1 N NH_4Cl 水溶液(100 mL)で希釈した。有機相を、1 N NH_4Cl 水溶液(100 mL)およびNaCl飽和水溶液(100 mL)でさらに洗浄した。混合した水相を、塩化メチレン(2 x 75 mL)で抽出した。混合した有機相を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、濃黄色固体31Gを得、さらに精製せずに次の反応に持ち越すのに十分純粋であることを確認した(2.05 g、49%)。ESI-MS: m/z 328.2 (M^+)。

E. (R)-2-アミノ-7-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(31H)の合成

【0517】

アセチルグアニジン (800 mg、7.9 mmol) を充填したマイクロ波バイアルに、ピロリジン (3.25 mL、39 mmol)、5 mL の EtOH および 31 G (1.3 g、3.9 mmol) を添加した。混合物を、160 にて、10 分間マイクロ波で加熱した。反応混合物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、1 M NaHSO₄ (40 mL × 2)、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空濃縮した。得られた固体を、カラムクロマトグラフィ (DCM 勾配中の 2 ~ 5 % MeOH) によって精製し、薄黄色結晶性固体として、生成物 31 H を得た (989 mg、72 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.61 (s, 3H) 2.83 (dd, J = 16.2, 9.5, 9.4 Hz, 1H) 3.22 (dd, J = 16.4, 2.6, 0.6 Hz, 1H) 4.84 - 5.06 (m, 1H) 7.11 (br. s., 2H) 7.19 - 7.40 (m, 2H) 7.61 (dd, J = 8.5, 2.5, 3 Hz, 1H) 7.98 (d, J = 3.2, 8 Hz, 4H)。ESI-MS: m/z 351.0 (MH⁺)。 10

F. (R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - チオン (31 I) の合成

【0518】

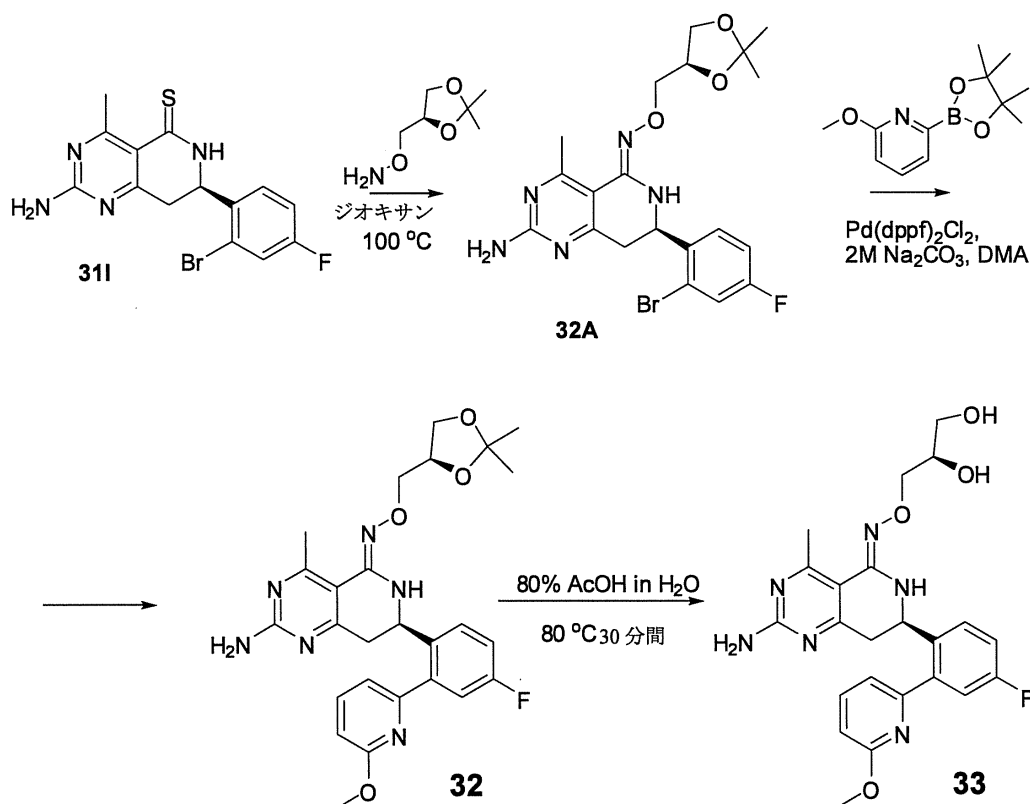
31 H を充填した 4 mL のバイアルおよび 2 mL の DME に、デービー試薬 (250 mg、0.71 mmol) を添加した。混合物を、100 で 20 分間加熱した。粗混合物を、12 g のシリカカラムに直接充填し、溶出し (DCM 中の 2 ~ 4 % MeOH)、中程度の収率でチオラクタム 31 I (134 mg、52 %) を得た。ESI-MS: m/z 367.0 (MH⁺)。 20

G. (R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン (31 J) の合成

【0519】

5 mL のマイクロ波バイアルに、31 H (700 mg、1.99 mmol、1.0 当量)、2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン (1.43 g、4.78 mmol、2.4 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (73 mg、0.0997 mmol、0.05 当量)、K₂CO₃ (826 mg、5.98 mmol、3.0 当量)、およびジメチルアセトアミド (10 mL) を添加した。該バイアルを密閉し、110 にて、30 分間マイクロ波で加熱した。LC/MS 分析は、反応が完了したことを示した。反応混合物をメタノールで希釈し、濾過し、分取 HPLC によって精製し、白色固体として、生成物 31 J を得た (618 mg、収率 81.7 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.58 (s, 3H) 2.80 - 2.95 (m, 1H) 3.08 - 3.22 (m, 1H) 3.86 (s, 3H) 5.15 (br. s., 1H) 6.86 (d, J = 7.5, 8 Hz, 1H) 7.18 (d, J = 6.8, 2 Hz, 1H) 7.23 - 7.33 (m, 2H) 7.55 (dd, J = 8.5, 9.5, 8.1 Hz, 1H) 7.84 (dd, J = 8.3, 4.7, 3.3 Hz, 2H)。ESI-MS: m/z 380.2 (M+H)⁺。 30 40

実施例 32. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((R) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル) メチルオキシム (化合物 32) および (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム (化合物 33) の調製



10

20

【0520】

(R)-2-アミノ-7-(2-ブromo-4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-チオン(31I(実施例31)、107mg、0.28mmol)、(R)-O-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)ヒドロキシルアミン(247mg、1.68mmol)、およびジオキサン(2mL)を充填した4mLのバイアルを、100 で12時間加熱した。粗混合物を、逆相分取HPLC(10~70% $\text{H}_2\text{O}-\text{AcCN}$ 、0.035% TFA)によって精製し、中程度の収率で生成物(R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチルオキシム(32A)(40mg、収率30%)を得た。ESI-MS: m/z 480.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

30

【0521】

32A(40mg、0.083mmol)、2-メトキシ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(58mg、0.25mmol)、 Na_2CO_3 (0.5mL、1.0mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (3.4mg、0.004mmol)およびDMA(0.5mL)を含有するバイアルに、130 にて、20分間マイクロ波で加熱した。得られた粗混合物をEtOAcで希釈し、 H_2O 、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮し、逆相分取HPLC(16mg、収率39%、10~70% $\text{H}_2\text{O}-\text{AcCN}$ 、0.035% TFA)後、(R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチルオキシム(32)を得た。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 1.35(s,3H) 1.41(s,3H) 2.85(s,3H) 3.15(dd, $J=17.05, 10.48\text{Hz}$, 1H) 3.46(dd, $J=17.18, 3.79\text{Hz}$, 1H) 3.70-3.80(m, 1H) 3.88(s, 3H) 3.99-4.17(m, 3H) 4.36-4.49(m, 1H) 4.90(dd, $J=10.$

40

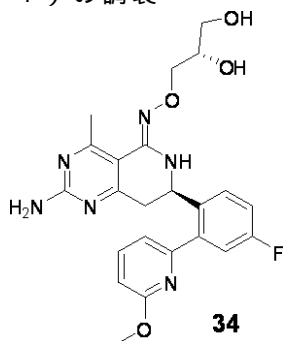
50

3.6, 3.54 Hz, 1H) 4.30 - 5.10 (br, 2H) 5.80 (br, 1H) 6.76 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.02 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.10 - 7.24 (m, 2H) 7.60 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1H) 7.68 (t, J = 7.83 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 509.4 (M+H)⁺。

【0522】

化合物32を、AcOH-H₂O (1 mL、5:1)に入れ、80℃で30分間加熱し、過剰AcOHを真空下で除去した。次いで、粗生成物を、逆相分取HPLCによって精製し、(R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5 (6H)-オンO-(R)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシム (33、12 mg、20~75% H₂O-AcCN、10 mM (NH₄)₂CO₂)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.48 (s, 3H) 2.81 (dd, J = 16.17, 7.83 Hz, 1H) 3.04 (dd, J = 16.17, 4.80 Hz, 1H) 3.28 - 3.41 (m, 2H) 3.66 - 3.76 (m, 1H) 3.78 - 3.84 (m, 1H) 3.9 (s, 3H) 3.89 - 3.97 (m, 1H) 4.51 (t, J = 5.68 Hz, 1H) 4.64 (d, J = 4.80 Hz, 1H) 4.94 - 5.05 (m, 1H) 6.48 (s, 1H) 6.79 (s, 2H) 6.85 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.18 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.23 - 7.35 (m, 2H) 7.53 (dd, J = 8.59, 5.81 Hz, 1H) 7.84 (t, J = 7.83 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 469.2 (M+H)⁺。

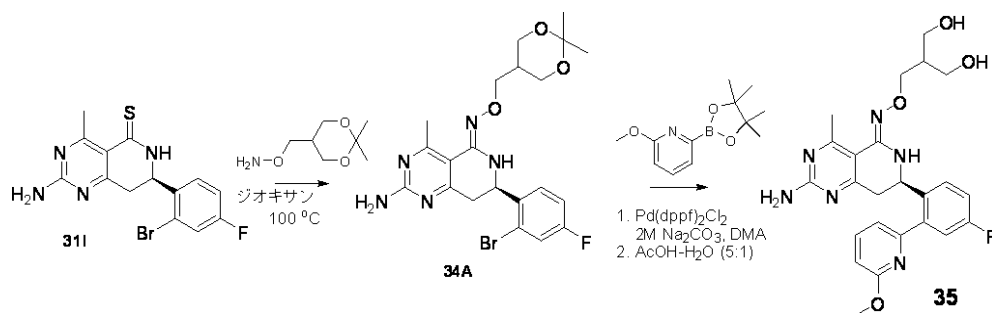
実施例33 (R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5 (6H)-オンO-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシム (化合物34) の調製



【0523】

(S)-O-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)ヒドロキシルアミンを使用することを除いては、実施例32の手順によって、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.63 (s, 3H) 2.97 - 3.14 (m, 1H) 3.16 - 3.28 (m, 1H) 3.55 - 3.68 (m, 1H) 3.68 - 3.76 (m, 3H) 3.90 (s, 3H) 3.97 - 4.20 (m, 3H) 4.90 (dd, J = 10.23, 3.92 Hz, 1H) 5.26 (br. s., 2H) 5.83 (s, 1H) 6.74 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.00 (d, J = 7.07 Hz, 1H) 7.07 - 7.22 (m, 2H) 7.52 - 7.76 (m, 2H)。ESI-MS: m/z 469.2 (M+H)⁺。

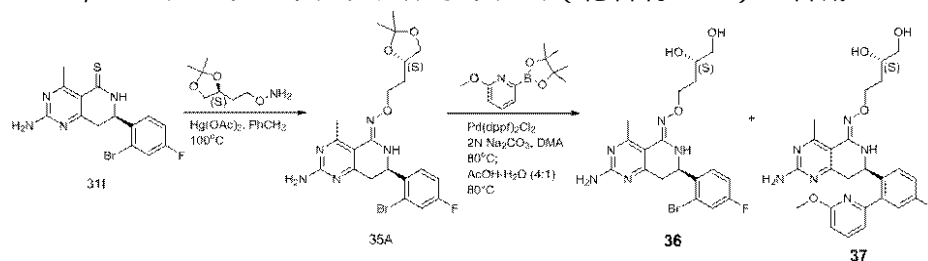
実施例34 (R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5 (6H)-オンO-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピルオキシム (化合物35) の合成



【 0 5 2 4 】

O - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル) メチル) ヒドロキシルアミンを使用することを除いては、実施例 3 2 で開示されるものと同様の手順によって、表題化合物 3 5 を調製した。粗生成物を、逆相 H P L C (5 m g 、 2 0 ~ 7 5 % H₂O - A c C N 、 1 0 m M (N H₄)₂ C O₂) によって精製し、(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピルオキシムを得た (3 3 、 5 m g 、 収率 2 . 9 %) 。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) p p m 1 . 8 8 - 2 . 0 5 (m , 1 H) 2 . 5 3 (s , 3 H) 2 . 8 1 (d d , J = 1 6 . 1 7 , 7 . 3 3 H z , 1 H) 3 . 0 3 (d d , J = 1 6 . 0 4 , 4 . 9 3 H z , 1 H) 3 . 4 2 - 3 . 5 0 (m , 4 H) 3 . 8 6 (s , 3 H) 3 . 9 3 (d d , J = 6 . 3 2 , 2 . 5 3 H z , 2 H) 4 . 2 9 - 4 . 3 9 (m , 2 H) 5 . 0 0 - 5 . 1 0 (m , 1 H) 6 . 3 1 (s , 1 H) 6 . 7 6 (s , 2 H) 6 . 8 5 (d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H) 7 . 1 9 (d , J = 7 . 3 3 H z , 1 H) 7 . 2 1 - 7 . 3 2 (m , 2 H) 7 . 4 9 (d d , J = 8 . 5 9 , 5 . 8 1 H z , 1 H) 7 . 8 4 (t , J = 7 . 8 3 H z , 1 H) 。 E S I - M S : m / z 4 8 3 . 3 (M + H⁺) 。

実施例 3 5 . (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 3 6) および (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 3 7) の合成



【 0 5 2 5 】

(R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - チオン (3 1 I 、 1 0 0 m g 、 0 . 3 m m o l) 、 (S) - O - (2 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチル) ヒドロキシルアミン (1 9 4 m g 、 1 . 2 m m o l) 、 H g (O A c)₂ (1 9 2 m g 、 0 . 6 m m o l) および無水トルエン (2 m L) の混合物を、100 で 1 時間加熱した。L C M S は、反応が完了したことを示す。混合物を冷却し、セライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、得られた油状残渣物を、分取 L C M S によって精製し、黄白色固体として、(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - 2 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチルオキシムを得た (3 5 A 、 8 7 m g 、 6 5 %) 。¹ H N M R (4 0

0 MHz, クロロホルム - d) 1.35 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 2.01 (qd, J = 6.32, 3.03 Hz, 2 H) 2.76 (s, 3 H) 2.95 (d, J = 16.42, 8.84 Hz, 1 H) 3.18 (dd, J = 17.18, 5.05 Hz, 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 1 H) 4.09 (dd, J = 7.96, 5.94 Hz, 1 H) 4.16 - 4.28 (m, 2 H) 4.98 (ddd, J = 8.78, 4.61, 1.52 Hz, 1 H) 7.07 (td, J = 8.21, 2.53 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J = 8.08, 2.53 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J = 12.00, 6.95 Hz, 1 H)。MS (ES) [M + H] C₂₁H₂₆BrFN₅O₃ に対して、計算値 494.11 ; 実測値 494.00。

【 0526 】

DMA (2 mL) 中の上述の化合物 (83.0 mg、0.17 mmol)、2 - メトキシ - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (80.0 mg、0.34 mmol)、Pd (dppf)₂Cl₂ (14 mg、0.017 mmol)、2 N Na₂CO₃ (0.42 mL、0.85 mmol) の混合物を、N₂ で脱気し、80 で 2.5 時間加熱した。LCMS は、1 : 1 の出発物質と生成物の混合物を示す。反応混合物を冷却し、セライトを通して濾過し、1 : 1 の MeOH - CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣物を 4 : 1 の AcOH - H₂O の混合物に溶解し、80 で 30 分間加熱した。溶媒を、減圧下で除去し、残渣物を分取 HPLC (塩基モード) によって精製し、化合物 36 および 37 を得た。

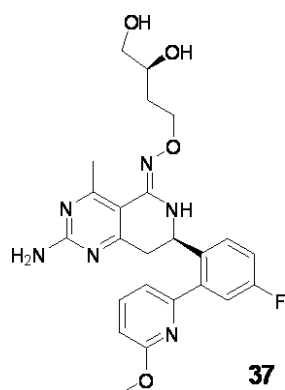
【 0527 】

化合物 36 : (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (36、8.0 mg)。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) d 1.68 - 1.80 (dddd, J = 14.31, 8.75, 5.65, 5.65 Hz, 1 H), 2.02 (dddd, J = 14.24, 7.74, 6.44, 3.92 Hz, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 3.18 (dd, J = 16.93, 6.57 Hz, 1 H), 3.37 (dd, J = 16.80, 5.43 Hz, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 2 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 4.18 - 4.31 (m, 2 H), 5.14 (t, J = 5.94 Hz, 1 H), 7.15 (td, J = 8.40, 2.65 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 8.34, 2.78 Hz, 1 H)。MS (ES) [M + H] C₁₈H₂₂BrFN₅O₃ に対して、計算値 454.29 ; 実測値 454.20。

【 0528 】

化合物 37 : (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (37、8.0 mg)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 1.53 - 1.58 (m, 1 H) 1.69 - 1.73 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.79 - 2.87 (m, 1 H) 2.93 - 2.98 (m, 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.35 - 3.38 (m, 1 H) 3.54 - 3.60 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 - 4.00 (m, 2 H) 4.69 (ddd, J = 10.23, 3.03, 2.91 Hz, 1 H) 6.55 (dd, J = 8.34, 2.53 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J = 7.33, 2.53 Hz, 1 H) 6.94 - 7.00 (m, 2 H) 7.43 - 7.52 (m, 2 H)。MS (ES) [M + H] C₂₄H₂₈FN₆O₄ に対して、計算値 483.50 ; 実測値 483.30。

実施例 36 . (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 37) の合成



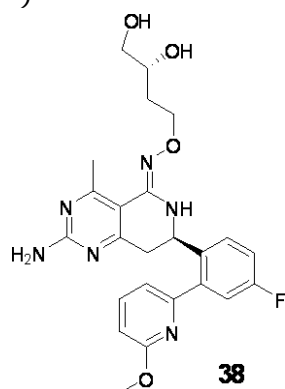
10

【 0 5 2 9 】

(S) - O - (2 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチル) ヒドロキシルアミンを使用することを除いては、実施例 39 で説明する同様の手順を用いて、化合物 37 を調製した。¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) 1 . 43 - 1 . 55 (m , 1 H) 1 . 66 (m , 1 H) 2 . 55 (s , 3 H) 2 . 83 - 2 . 95 (m , 2 H) 3 . 11 - 3 . 44 (m , 1 H) 3 . 17 - 3 . 24 (m , 1 H) 3 . 27 - 3 . 33 (m , 1 H) 3 . 48 - 3 . 56 (m , 1 H) 3 . 65 (s , 3 H) 3 . 89 - 4 . 01 (m , 2 H) 4 . 68 (d d d , J = 10 . 23 , 3 . 03 , 2 . 91 Hz , 1 H) 6 . 53 (d d , J = 8 . 34 , 2 . 53 Hz , 1 H) 6 . 81 (d d , J = 7 . 33 , 2 . 53 Hz , 1 H) 6 . 90 (d t , J = 9 . 28 , 2 . 68 Hz , 1 H) 6 . 96 (t d , J = 8 . 40 , 2 . 65 Hz , 1 H) 7 . 38 - 7 . 43 (m , 1 H) 7 . 44 - 7 . 51 (m , 1 H) 。 MS (ES) [M + H] ⁺ C₂₄H₂₈FN₆O₄ に対して、計算値 483 . 21 ; 実測値 483 . 00。

20

実施例 37 . (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 3 , 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 38)



30

【 0 5 3 0 】

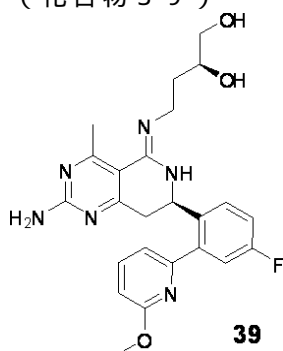
(R) - O - (2 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチル) ヒドロキシルアミンを使用することを除いては、実施例 39 で説明する同様の手順を用いて、化合物 38 を調製した。¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) p p m 1 . 74 - 1 . 93 (m , 1 H) 2 . 13 - 2 . 16 (m , 1 H) 2 . 66 (s , 3 H) 3 . 00 - 3 . 11 (m , 1 H) 3 . 14 - 3 . 24 (m , 1 H) 3 . 32 (d , J = 3 . 03 Hz , 1 H) 3 . 50 (d d d , J = 11 . 18 , 7 . 01 , 4 . 55 Hz , 1 H) 3 . 65 (d d d , J = 10 . 74 , 6 . 95 , 3 . 54 Hz , 1 H) 3 . 90 (s , 3 H) 4 . 13 - 4 . 28 (m , 2 H) 4 . 88 (d d , J = 10 . 61 , 4 . 04 Hz , 1 H) 5 . 11 (s , 2 H , OH) 5 . 72 (s , 1 H , NH) 6 . 74 (d , J = 8 . 84 Hz , 1 H) 7 . 00 (d , J = 7 . 83 Hz , 1 H) 7 . 10 - 7 . 22 (m , 2 H) 7 . 61 - 7 . 70 (m , 2 H) 。 MS (ES) [M + H] C₂₄H₂₈FN₆O₄ に対して、計算値 483 . 21 ; 実測値 4

40

50

83.30。

実施例 38. (S) - 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - イリデン) アミノ) ブタン - 1, 2 - ジオール (化合物 39)



10

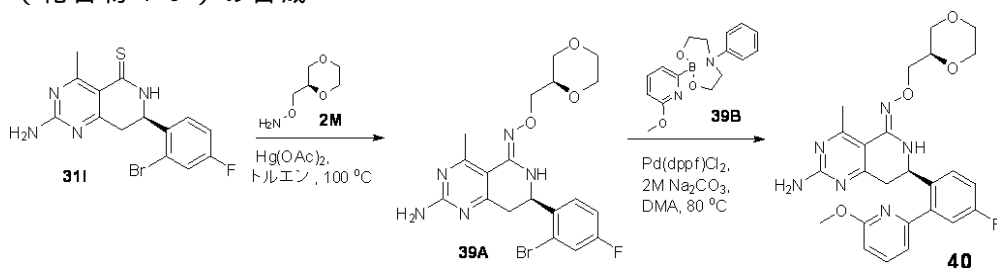
【0531】

(S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタンアミン (2O、実施例 2 - F) を使用することを除いては、実施例 39 で説明する同様の手順を用いて、化合物 39 を調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.55 - 1.68 (m, 2H) 2.57 (s, 3H) 2.66 - 2.78 (m, 2H) 3.16 (dd, J = 16.17, 3.54 Hz, 1H) 3.25 (ddd, J = 14.08, 4.29, 4.11 Hz, 1H) 3.41 - 3.49 (m, 1H) 3.52 - 3.59 (m, 1H) 3.65 - 3.78 (m, 1H) 3.88 (s, 3H) 4.83 (dd, J = 12.63, 3.03 Hz, 1H) 5.30 (br. s., 2H, OH) 6.70 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.01 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 9.47, 2.65 Hz, 1H) 7.17 (td, J = 8.27, 2.65 Hz, 1H) 7.62 (t, J = 7.83 Hz, 1H) 7.80 (dd, J = 8.59, 5.81 Hz, 1H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₄H₂₈FN₆O₃ に対して、計算値 467.21; 実測値 467.30。

20

実施例 39. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オンO - ((R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチルオキシム (化合物 40) の合成

30



【0532】

40

チオラクタム (31I (実施例 31)、0.087 g、0.0272 mmol)、(R) - O - ((1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル) ヒドロキシルアミン (2M (実施例 2 - E)、0.145 g、1.09 mmol)、および酢酸水銀 (II) (0.173 g、0.045 mmol) を、3.5 mL の乾燥トルエンに溶解し、100 °C の油浴中で 1 時間加熱した。LC/MS によって判断して、反応が終了した。粗混合物を、セライトを通して濾過し、メタノールですすぎ、次いで、濃縮し、分取 LC/MS (H₂O 中の 25 ~ 55% CH₃CN) によって精製し、(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オンO - ((R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチルオキシムを得た (39A、0.0405 g、収率 36.7%)。 ¹H NMR (400 MHz, クロ

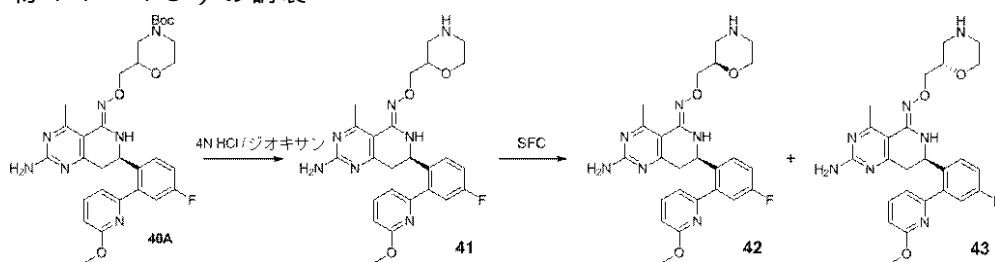
50

口ホルム - d) p p m 2 . 9 0 (s , 3 H) 3 . 0 4 (d d , J = 1 7 . 0 5 , 8 . 9 7 H z , 2 H) 3 . 2 8 (d d , J = 1 7 . 5 6 , 4 . 1 7 H z , 1 H) 3 . 4 3 (d d , J = 1 1 . 6 2 , 9 . 8 5 H z , 1 H) 3 . 5 8 - 3 . 6 8 (m , 1 H) 3 . 7 0 - 3 . 7 6 (m , 2 H) 3 . 7 7 - 3 . 8 8 (m , 2 H) 3 . 9 3 - 4 . 0 0 (m , 1 H) 4 . 0 1 - 4 . 0 8 (m , 1 H) 4 . 0 9 - 4 . 1 8 (m , 1 H) 5 . 0 1 (d , J = 5 . 0 5 H z , 1 H) 5 . 7 8 (s , 1 H) 7 . 1 1 (t d , J = 8 . 2 1 , 2 . 5 3 H z , 1 H) 7 . 3 7 (d d , J = 7 . 9 6 , 2 . 6 5 H z , 1 H) 7 . 4 1 (d d , J = 8 . 8 4 , 5 . 8 1 H z , 1 H) 。 E S I - M S : m / z 4 6 8 . 1 (M + H) ⁺ 。

【 0 5 3 3 】

実施例 3 1 の 3 1 H ~ 3 1 J のステップと同様の手順に従い、2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン (3 9 B) と 3 9 A を反応させ、(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((R) - 1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチルオキシムを得た (4 0 、収率 3 7 . 3 %) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 2 . 5 5 (s , 3 H) 2 . 8 5 (d d , J = 1 6 . 1 7 , 7 . 0 7 H z , 1 H) 3 . 1 0 (d d , J = 1 6 . 2 9 , 5 . 1 8 H z , 1 H) 3 . 2 4 - 3 . 3 5 (m , 1 H) 3 . 4 5 (d d , J = 1 0 . 9 9 , 2 . 6 5 H z , 1 H) 3 . 5 0 - 3 . 5 9 (m , 1 H) 3 . 5 9 - 3 . 7 4 (m , 2 H) 3 . 7 6 - 3 . 8 4 (m , 3 H) 3 . 8 6 (s , 3 H) 3 . 8 9 - 3 . 9 6 (m , 1 H) 5 . 1 0 (m , 1 H) 6 . 5 4 (b r . s . , 1 H) 6 . 8 5 (d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H) 7 . 1 9 (d , J = 7 . 0 7 H z , 1 H) 7 . 2 3 - 7 . 3 1 (m , 2 H) 7 . 4 5 (d d , J = 8 . 4 6 , 5 . 9 4 H z , 1 H) 7 . 7 8 - 7 . 9 2 (m , 1 H) 。 E S I - M S : m / z 4 9 5 . 3 (M + H) ⁺ 。

実施例 4 0 . (7 R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - モルホリン - 2 - イルメチルオキシムおよび異性体 (化合物 4 1 ~ 4 3) の調製



【 0 5 3 4 】

t e r t - ブチル 2 - (アミノオキシメチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートを使用することを除いては、実施例 3 9 で開示されるものと同様の手順によって、4 0 A を調製した。ジオキサン (0 . 7 m L) 中の 4 N H C l による 4 0 A (6 m g 、 0 . 0 1 m m o l) の処理によって、最終 B o c - 脱保護を達成した。反応物を真空乾燥させ、黄褐色油として、(7 R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - モルホリン - 2 - イルメチルオキシムを得た (4 1 、定量的収率) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , M e O D) p p m 2 . 8 4 (s , 3 H) 3 . 0 0 - 3 . 1 0 (m , 1 H) 3 . 1 1 - 3 . 2 1 (m , 1 H) 3 . 3 4 - 3 . 5 0 (m , 2 H) 3 . 5 3 - 3 . 7 7 (m , 2 H) 3 . 8 1 - 3 . 9 2 (m , 1 H) 4 . 0 6 (s , 3 H) 4 . 0 9 - 4 . 1 3 (m , 2 H) 4 . 1 3 - 4 . 2 1 (m , 2 H) 4 . 9 5 - 4 . 9 9 (m , 1 H) 7 . 1 1 - 7 . 1 8 (m , 1 H) 7 . 2 3 - 7 . 2 9 (m , 1 H) 7 . 2 9 - 7 . 3 8 (m , 2 H) 7 . 6 7 - 7 . 7 6 (m , 1 H)

) 8.04 - 8.12 (m, 1H)。[M+H]⁺ C₂₅H₂₈FN₇O₃ に対して、計算値 494；実測値 494。41のSFC分離により2つのエナンチオマーを得る。

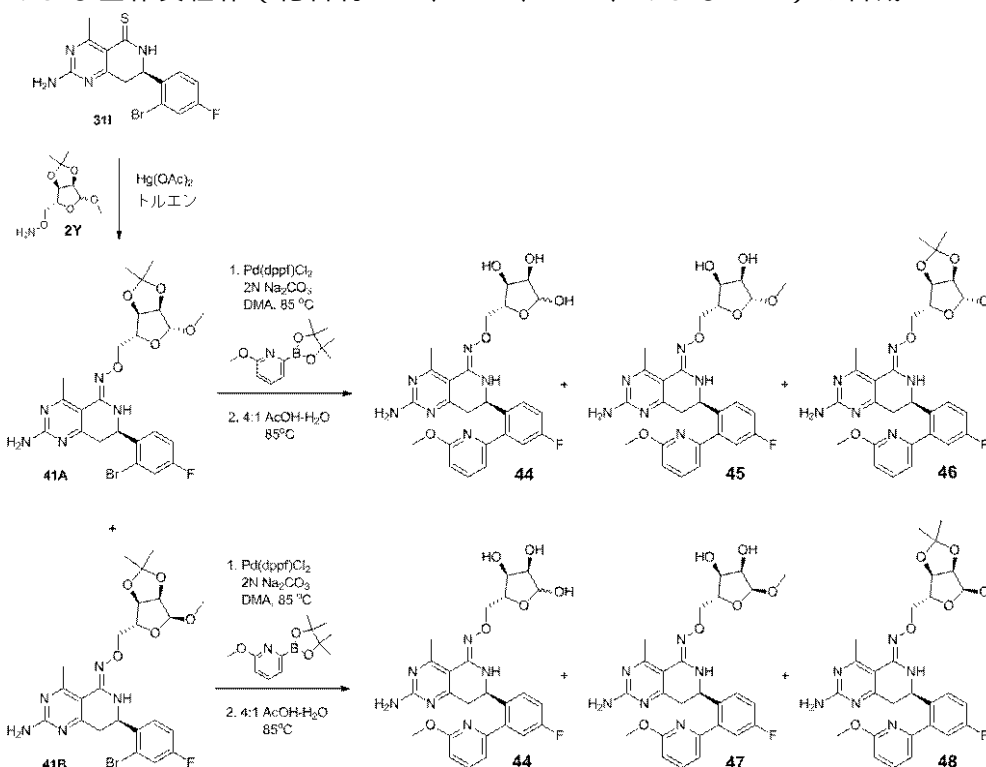
【0535】

(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - (R) - モルホリン - 2 - イルメチルオキシム(42)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 2.82 (s, 3H) 2.95 - 3.28 (m, 4H) 3.33 - 3.45 (m, 2H) 3.83 (td, J = 12.57, 2.40 Hz, 1H) 3.92 (s, 3H) 4.02 - 4.21 (m, 4H) 5.07 (dd, J = 8.84, 4.29 Hz, 1H) 6.81 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.13 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.17 - 7.29 (m, 2H) 7.63 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1H) 7.78 (t, J = 7.83 Hz, 1H)。[M+H]⁺ C₂₅H₂₈FN₇O₃ に対して、計算値 494；実測値 494。

【0536】

(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - (S) - モルホリン - 2 - イルメチルオキシム(43)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 2.82 (s, 3H) 2.95 - 3.28 (m, 4H) 3.33 - 3.45 (m, 2H) 3.83 (td, J = 12.57, 2.40 Hz, 1H) 3.92 (s, 3H) 4.02 - 4.21 (m, 4H) 5.07 (dd, J = 8.84, 4.29 Hz, 1H) 6.81 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 7.13 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 7.17 - 7.29 (m, 2H) 7.63 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1H) 7.78 (t, J = 7.83 Hz, 1H)。[M+H]⁺ C₂₅H₂₈FN₇O₃ に対して、計算値 494；実測値 494。

実施例 41. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - ((2R, 3S, 4R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル)メチルオキシム(44)ならびにその類似体(化合物44)および立体異性体(化合物45、46、47、および48)の合成



【0537】

10

20

30

40

50

実施例 39 と同様の手順に従い、31 I と O - ((3 a R , 4 R , 6 a R) - 6 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メチル) ヒドロキシルアミン (2 Y) の反応により、ラセミ混合物の (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((3 a R , 4 R , 6 a R) - 6 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メチルオキシムを得た。分取 LC / MS (40 ~ 85 % NH₄OAc - H₂O - AcCN) 分離により、ジアステレオマー 41 A および 41 B を得た。

【 0538 】

実施例 39 で説明する手順に従い、ジアステレオマーである 41 A および 41 B は、各々、別個に、2 - メトキシ - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジンに連結した。脱保護および反応混合物の各々の分取 LC / MS (40 ~ 85 % NH₄OAc - H₂O - AcCN) 分離により、ヒドロキシル類似体および 2 つの立体異性体を得た。

【 0539 】

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((2 R , 3 S , 4 R) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシム (44) 。 ¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) ppm 2 . 35 (s , 3 H) 2 . 67 - 2 . 72 (m , 1 H) 2 . 78 - 2 . 90 (m , 1 H) 3 . 29 (dt , J = 11 . 94 , 2 . 87 Hz , 1 H) 3 . 39 - 3 . 48 (m , 1 H) 3 . 59 (s , 3 H) 3 . 65 - 3 . 77 (m , 1 H) 3 . 82 - 3 . 90 (m , 1 H) 3 . 91 - 4 . 01 (m , 1 H) 4 . 57 - 4 . 69 (m , 1 H) 4 . 83 - 4 . 97 (m , 1 H) 6 . 37 - 6 . 50 (m , 1 H) 6 . 75 (d , J = 7 . 33 Hz , 1 H) 6 . 79 - 6 . 91 (m , 2 H) 7 . 32 - 7 . 44 (m , 2 H) 。 MS (ES) [M + H] C₂₅H₂₈FN₆O₆ に対して、計算値 527 . 20 ; 実測値 527 . 20 。

【 0540 】

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシテトラヒドロフラン 2 - イル) メチルオキシム (45) 。 ¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) ppm 2 . 44 (s , 3 H) 2 . 72 - 2 . 84 (m , 1 H) 2 . 88 - 2 . 97 (m , 1 H) 3 . 05 (s , 3 H) 3 . 68 (s , 3 H) 3 . 70 (d , J = 2 . 27 Hz , 1 H) 3 . 81 - 3 . 94 (m , 2 H) 3 . 95 - 4 . 03 (m , 2 H) 4 . 56 (s , 1 H) 4 . 69 (dd , J = 9 . 98 , 3 . 16 Hz , 1 H) 6 . 53 (d , J = 8 . 34 Hz , 1 H) 6 . 82 (d , J = 7 . 33 Hz , 1 H) 6 . 88 - 7 . 00 (m , 2 H) 7 . 39 - 7 . 52 (m , 2 H) 。 MS (ES) [M + H] C₂₆H₃₀FN₆O₆ に対して、計算値 541 . 21 ; 実測値 541 . 20 。

【 0541 】

(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((3 a R , 4 R , 6 R , 6 a R) - 6 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロフロ [3 , 4 - d] [1 , 3] ジオキソール - 4 - イル) メチルオキシム (46) 。 ¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) ppm 1 . 10 (s , 3 H) 1 . 27 (s , 3 H) 2 . 46 (s , 3 H) 2 . 79 - 2 . 88 (m , 1 H) 2 . 92 - 3 . 01 (m , 1 H) 3 . 08 (s , 3 H) 3 . 69 (s , 3 H) 3 . 78 - 3 . 91 (m , 2 H) 4 . 32 (t , J = 6 . 44 Hz , 1 H) 4 . 37 (d , J = 5 . 81 Hz , 1 H) 4 . 57 (d , J = 6 . 06 Hz , 1 H) 4 . 72 (d

10

20

30

40

50

d, J = 10.74, 3.66 Hz, 1H) 4.75 (s, 1H) 6.56 (d, J = 9.85 Hz, 1H) 6.84 (d, J = 6.32 Hz, 1H) 6.90 - 7.04 (m, 2H) 7.44 - 7.54 (m, 2H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₉H₃₄FN₆O₆ に対して、計算値 581.24; 実測値 581.30。

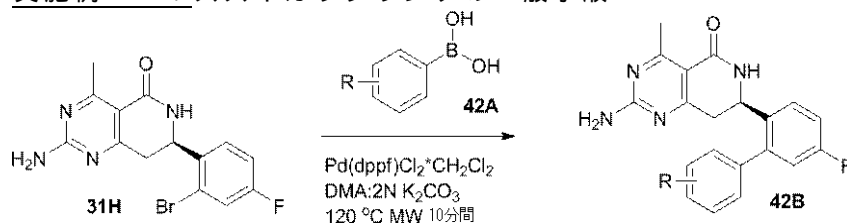
【0542】

(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシテトラヒドロフラン2 - イル)メチルオキシム(47)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 2.51 (s, 3H) 2.81 - 2.91 (m, 1H) 2.96 - 3.04 (m, 1H) 3.12 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.77 (d, J = 4.80 Hz, 1H) 3.92 - 4.00 (m, 2H) 4.01 - 4.07 (m, 2H) 4.63 (s, 1H) 4.74 (dd, J = 10.36, 4.04 Hz, 1H) 6.59 (d, J = 8.08 Hz, 1H) 6.88 (d, J = 7.07 Hz, 1H) 6.94 - 7.07 (m, 2H) 7.52 (t, J = 7.83 Hz, 2H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₆H₃₀FN₆O₆ に対して、計算値 541.21; 実測値 541.20。

【0543】

(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - ((3aR, 4R, 6S, 6aR) - 6 - メトキシ - 2, 2 - ジメチルテトラヒドロフロ[3, 4 - d][1, 3]ジオキソール - 4 - イル)メチルオキシム(48)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.04 (s, 3H) 1.20 (s, 3H) 2.40 (s, 3H) 2.72 - 2.81 (m, 1H) 2.86 - 2.94 (m, 1H) 3.02 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 3.64 - 3.79 (m, 3H) 4.26 (t, J = 6.69 Hz, 1H) 4.51 (d, J = 4.55 Hz, 1H) 4.62 - 4.70 (m, 2H) 6.50 (d, J = 8.59 Hz, 1H) 6.79 (d, J = 7.33 Hz, 1H) 6.85 - 6.95 (m, 2H) 7.39 - 7.47 (m, 2H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₉H₃₄FN₆O₆ に対して、計算値 581.24; 実測値 581.30。

実施例 42 . スズキカップリングの一般手順

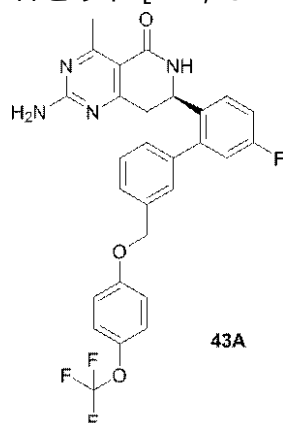


【0544】

5 mL のマイクロ波バイアルに、(R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オン(31H (実施例 31)、100 mg、0.28 mmol、1 当量)、ボロン酸 42A (4 当量)、および Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (93 mg、0.11 mmol、0.4 当量) を充填した。これらの化合物を、DMA (3 mL) と 2M K₂CO₃ (1 mL、8 当量) の混合物に溶解し、バイアルを密閉した。反応混合物を、120 °C にて、10 分間マイクロ波反応器で加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を DCM で希釈し、H₂O (×3) および飽和食塩水で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、粗生成物を得た。粗物質を、分取 HPLC によって精製し、淡白色固体として生成物 42B の純粋な TFA 塩を得た。

実施例 43 . (R) - 2 - アミノ - 7 - (5 - フルオロ - 3 - ((4 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)ピフェニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒド

ロピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(43A)の調製



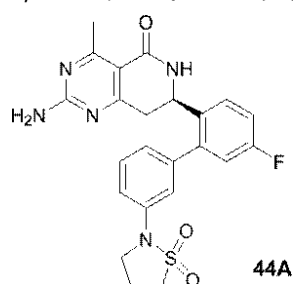
10

【0545】

3-((4-((トリフルオロメトキシ)フェノキシ)メチル)フェニル)ボロン酸を用いて、実施例42で概説する方法によって化合物43Aを調製した。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.79(s, 3H) 2.86-2.93(m, 1H) 3.08(dd, J=16.80, 11.75 Hz, 1H) 4.83(dd, J=11.49, 4.42 Hz, 1H) 5.07(s, 2H) 6.91-6.97(m, 3H) 6.98-7.05(m, 2H) 7.17-7.24(m, 2H) 7.45-7.48(m, 1H) 7.51-7.62(m, 2H) 7.66-7.75(m, 1H)。ESI-MS: m/z 539(MH⁺)。

20

実施例44 . (R)-2-アミノ-7-(5-フルオロ-2-((3-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)メチル)ピフェニル-2-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(41A)の調製



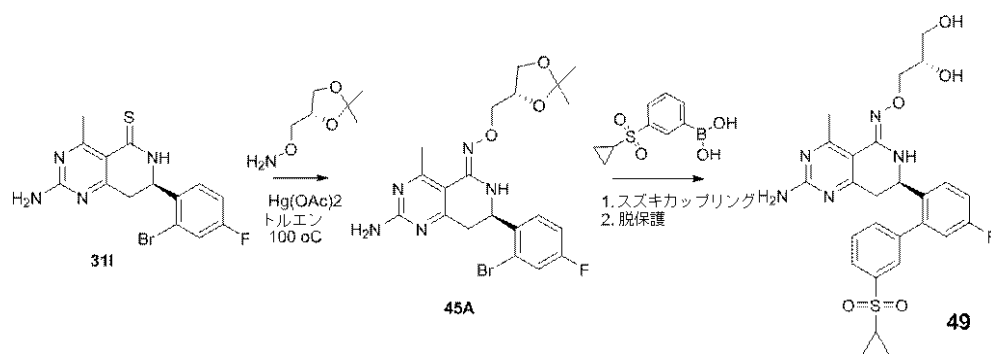
30

【0546】

3-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニルボロン酸を用いて、実施例42で概説する方法によって、表題化合物44Aを調製した。¹H NMR(400 MHz, MeOD) ppm 2.50(5重線, J=6.88 Hz, 2H) 2.80(s, 3H) 3.00(dd, J=17.05, 4.17 Hz, 1H) 3.23-3.29(m, 1H) 3.43(t, J=7.45 Hz, 2H) 3.80(t, J=6.44 Hz, 2H) 4.90-4.93(m, 1H) 7.06(dd, J=9.22, 2.40 Hz, 1H) 7.12(d, J=7.58 Hz, 1H) 7.19-7.28(m, 3H) 7.45(t, J=7.83 Hz, 1H) 7.69(dd, J=8.84, 5.56 Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 468(MH⁺)。

40

実施例45 . (R,Z)-2-アミノ-7-(3-(シクロプロピルスフホニル)-5-フルオロピフェニル-2-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-(S)-2,3-ジヒドロキシプロピルオキシム(化合物49)



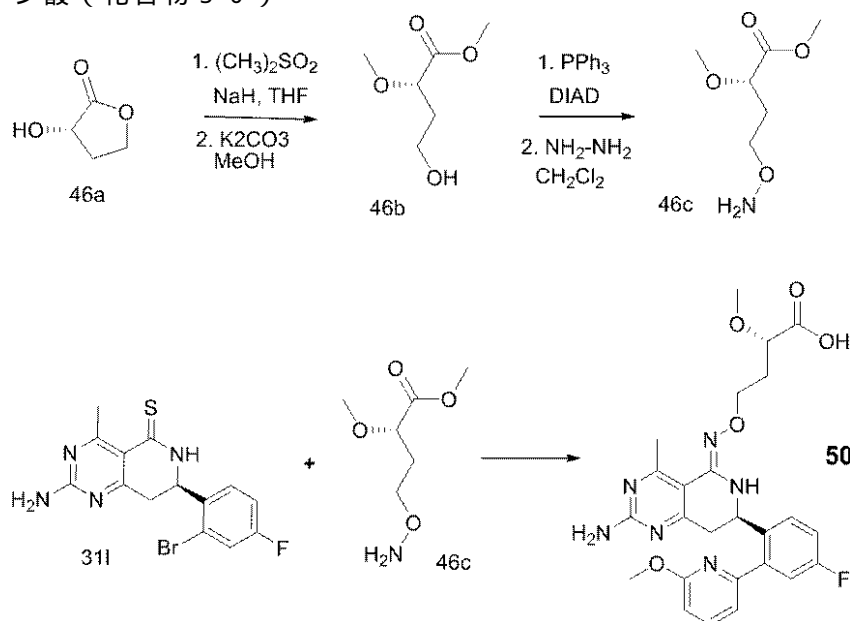
【 0 5 4 7 】

10

(S)-O-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)ヒドロキシルアミンを用いて、実施例39の手順に従い、化合物45Aを合成した。次いで、実施例42のスズキカップリング反応に従い、45Aに3-(シクロプロピルスルホニル)フェニルボロン酸を連結し、表題化合物49を得た。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 0.76-0.88(m,1H) 0.99-1.11(m,1H) 2.29-2.38(m,1H) 2.45(s,3H) 2.60(dd,J=16.55,3.66Hz,1H) 2.81(dd,J=16.42,10.86Hz,1H) 3.28-3.43(m,1H) 3.70-3.76(m,1H) 3.77-3.85(m,1H) 3.85-3.92(m,1H) 4.21(dd,J=10.86,3.28Hz,1H) 6.78(dd,J=9.09,2.53Hz,1H) 6.98(td,J=8.27,2.40Hz,1H) 7.37-7.48(m,3H) 7.62(s,1H) 7.68(dt,1H)。MS(ES)[M+H]⁺ C₂₆H₂₉FN₅O₅Sに対して、計算値542.18;実測値542.20。

20

実施例46. (S)-4-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)-2-メトキシブタン酸(化合物50)



30

40

A. (S)-メチル4-(アミノオキシ)-2-メトキシブタン酸の合成

【 0 5 4 8 】

THF(5mL)中のNaH(鉱油中の60%、552mg、12.0mmol)の懸濁液に、N₂雰囲気下で、THF(5mL)中の(S)-3-ヒドロキシジヒドロフラン-2(3H)-オン(46a、1.02g、10.0mmol)の溶液を0℃でゆっくりと滴下した。反応混合物を30分間攪拌し、硫酸ジメチル(1.4mL、15.0mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、TLCは、反応が完了したことを示す。

50

冷水 (25 mL) を反応混合物に添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濃縮して、黄色油として、(S) - 3 - ヒドロキシヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (46 a) を得、これを MeOH に溶解した。触媒量の K_2CO_3 (50 mg) を 0 で添加し、反応混合物を 1 時間攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示す。冷水 (25 mL) を反応混合物に添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濃縮して、黄色油として、(S) - メチル 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシブタノアートを得た (46 b、1.5 g、99%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 2.07 - 2.28 (m, 1 H) 2.36 - 2.58 (m, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 3.85 - 4.07 (m, 1 H) 4.29 - 4.42 (m, 2 H)。

10

【 0549 】

CH_2Cl_2 (25.0 mL) 中の (S) - メチル 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシブタノアート (46 b、1.48 g、10.0 mmol) の溶液に、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.63 g、10.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (3.93 g、15.0 mmol) を添加した。得られた混合物を 0 まで冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (2.95 mL、15.0 mmol) を、 N_2 雰囲気下で、ゆっくりと滴下した。反応混合物を、周囲温度で 48 時間攪拌した。反応混合物に H_2O (100 mL) を添加し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を食塩水で洗浄した。無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ (50% EtOAc - ヘキサン) によって精製し、淡黄色油として、(S) - メチル 4 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イルオキシ) - 2 - メトキシブタノアートを得た (46 c、1.25 g、42%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.98 - 2.10 (m, 1 H) 2.23 - 2.37 (m, 1 H) 3.51 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 4.24 (dd, $J = 9.47, 3.66$ Hz, 1 H) 4.31 - 4.40 (m, 2 H) 7.74 - 7.82 (m, 2 H) 7.81 - 7.90 (m, 2 H)。

20

【 0550 】

CH_2Cl_2 (5.0 mL) 中の (S) - メチル 4 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イルオキシ) - 2 - メトキシブタノアート (1.2 g、4.0 mmol) の溶液に、0 でヒドラジン水和物 (0.98 mL、10.0 mmol) を滴下した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。得られた固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮し、黄色油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ (70% EtOAc - ヘキサン) によって精製し、黄白色油として、(S) - メチル 4 - (アミノオキシ) - 2 - メトキシブタノアートを得た (46 c、0.552 g、84%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.75 - 2.23 (m, 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 3.65 - 3.86 (m, 2 H) 4.96 (dt, $J = 12.57, 6.22$ Hz, 1 H)。

30

B. 化合物 50 の調製

【 0551 】

(R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - チオン (31 I、146 mg、0.4 mmol)、(S) - メチル 4 - (アミノオキシ) - 2 - メトキシブタノアート (46 c、260 mg、1.6 mmol)、 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (257 mg、0.8 mmol) およびトルエン (2 mL) の混合物を、100 で 2 時間加熱した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、精製し、淡白色固体として、(S) - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - メトキシブタノアートを得た (23 mg、12%)。MS (ES) [M + H] $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrFN}_5\text{O}_4$ に対して、計算値 496.09；実測値 496.20。

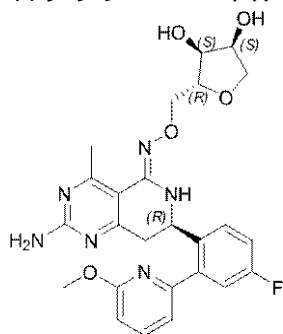
40

50

【 0 5 5 2 】

得られた化合物 (2 3 m g 、 0 . 0 5 m m o l) 、 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン (7 4 . 5 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (4 . 0 m g 、 0 . 0 0 5 m m o l) 、 2 N Na_2CO_3 水溶液 (0 . 2 5 m L 、 0 . 5 m m o l) および DMA (2 m L) の混合物を N_2 で脱気し、85 で4時間加熱した。反応中、メチルエステルを、原位置で鹸化した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、精製し、淡白色固体として、(S) - 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - メトキシブタン酸を得た (4 . 6 m g 、 2 0 %) 。 1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 9 1 - 2 . 0 3 (m , 1 H) 2 . 1 0 - 2 . 2 4 (m , 1 H) 2 . 7 4 (s , 3 H) 2 . 8 4 - 2 . 9 8 (m , 1 H) 3 . 0 0 - 3 . 1 0 (m , 1 H) 3 . 3 1 (b r . s . , 3 H) 3 . 7 5 - 3 . 7 9 (m , 1 H) 3 . 8 1 (s , 3 H) 4 . 0 2 - 4 . 1 6 (m , 2 H) 4 . 8 2 (d d d , J = 1 0 . 2 3 , 2 . 9 1 , 2 . 7 8 H z , 1 H) 6 . 6 9 (d d , J = 8 . 3 4 , 2 . 0 2 H z , 1 H) 6 . 9 5 (d d , J = 7 . 2 0 , 1 . 8 9 H z , 1 H) 7 . 0 6 (d d d , J = 9 . 1 6 , 2 . 4 6 , 2 . 2 7 H z , 1 H) 7 . 0 9 - 7 . 1 6 (m , 1 H) 7 . 6 0 (d d d d , J = 1 5 . 7 3 , 8 . 1 5 , 7 . 9 6 , 2 . 2 7 H z , 2 H) 。 MS (ES) [M + H] $C_{25}H_{28}FN_6O_5$ に対して、計算値 5 1 1 . 2 0 ; 実測値 5 1 1 . 4 0 。

実施例 4 7 . (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((2 R , 3 S , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチルオキシム (化合物 5 1)

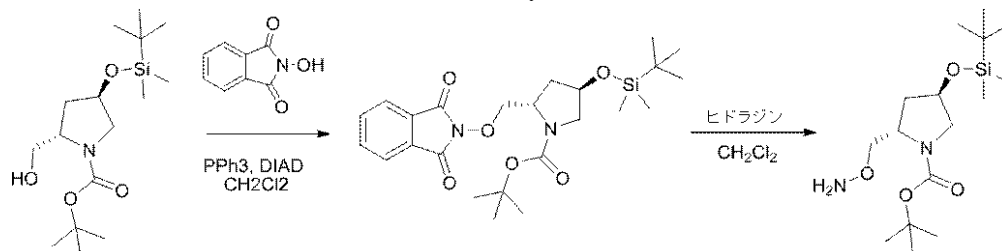


51

【 0 5 5 3 】

CH_2Cl_2 (1 m L) 中の (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((2 R , 3 S , 4 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシテトラヒドロフラン 2 - イル) メチルオキシム (1 0 . 5 m g 、 0 . 0 2 m m o l) の溶液に、 N_2 雰囲気下で、 Et_3SiH (1 6 μ L 、 0 . 0 5 m m o l) および $BF_3 \cdot Et_2O$ (8 . 0 μ L 、 0 . 0 5 m m o l) を添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌し、破碎した氷上に注いだ。得られたスラリーを CH_2Cl_2 で抽出し、食塩水で洗浄した。後処理、および分取 LCMS による精製により、薄茶色固体として、表題化合物を得た (3 . 0 m g 、 3 0 %) 。 1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 2 . 5 0 (s , 3 H) 2 . 7 7 (d d , J = 1 6 . 0 4 , 6 . 9 5 H z , 1 H) 3 . 0 0 (d d , J = 1 6 . 0 4 , 5 . 1 8 H z , 1 H) 3 . 1 5 - 3 . 2 6 (m , 2 H) 3 . 3 5 - 3 . 4 2 (m , 2 H) 3 . 8 3 (s , 3 H) 3 . 8 5 - 3 . 9 4 (m , 2 H) 4 . 3 8 - 4 . 4 1 (m , 1 H) 4 . 9 3 - 5 . 1 3 (m , 1 H) 6 . 8 2 (d , J = 9 . 0 9 H z , 1 H) 7 . 1 6 (d , J = 7 . 0 7 H z , 1 H) 7 . 2 1 - 7 . 3 0 (m , 2 H) 7 . 4 5 (d d , J = 8 . 4 6 , 5 . 9 4 H z , 1 H) 7 . 8 6 (d d , J = 8 . 3 4 , 7 . 3 3 H z , 1 H) 。 MS (ES) [M

+ H] $C_{25}H_{28}FN_6O_5$ に対して、計算値 511.51；実測値 511.20。
実施例 48. (2S, 4R) - tert - ブチル 2 - (アミノオキシメチル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート



10

【0554】

CH_2Cl_2 (15.0 mL) 中の (2S, 4R) - tert - ブチル 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.0 g, 6.0 mmol) の溶液に、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオン (978 mg, 6.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.36 g, 9.0 mmol) を添加した。得られた混合物を 0 まで冷却し、ジイソプロピルアゾカルボキシレート (1.78 mL, 9.0 mmol) を、 N_2 雰囲気下で、ゆっくりと滴下した。反応混合物を、周囲温度で 48 時間撹拌した。反応混合物に H_2O (100 mL) を添加し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を食塩水で洗浄した。無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ (50% $EtOAc$ - ヘキサン) によって精製し、淡黄色油として、(2S, 4R) - tert - ブチル 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イルオキシ)メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た。

20

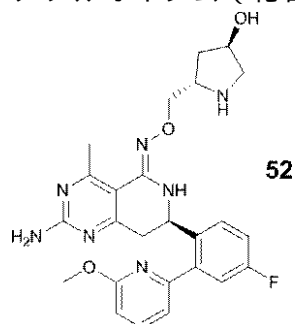
【0555】

得られた油性化合物を CH_2Cl_2 (250 mL) に溶解し、0 まで冷却した。ヒドラジン水和物 (1.2 mL, 12.0 mmol) を滴下した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。得られた固体を濾去し、濾液を減圧下で、濃縮し、黄色油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ (70% $EtOAc$ - ヘキサン) によって精製し、1.2 g (60%、2 ステップにわたる) の (2S, 4R) - tert - ブチル 2 - (アミノオキシメチル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 0.24 (s, 3H) 0.26 (s, 3H) 0.87 (s, 9H) 1.26 (s, 9H) 1.67 - 1.76 (m, 1H) 1.81 - 1.94 (m, 1H) 3.18 (dd, $J = 12.25, 4.93$ Hz, 1H) 3.22 - 3.31 (m, 1H) 3.70 - 3.81 (m, 1H) 3.88 - 3.96 (m, 1H) 3.98 - 4.09 (m, 1H) 4.12 - 4.21 (m, 1H)。MS (ES) [M + H] $C_{16}H_{35}N_2O_4Si$ に対して、計算値 347.23；実測値 347.22。

30

実施例 49. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オン O - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル)メチルオキシム (化合物 52)

40



52

50

【0556】

(R)-2-アミノ-7-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-チオン(183mg、0.5mmol)、(2S,4R)-tert-ブチル2-(アミノオキシメチル)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(692mg、2.0mmol)、Hg(OAc)₂(320mg、1.0mmol)およびトルエン(2mL)の混合物を、100℃で2時間加熱した。

室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、精製し、淡白色固体として、(2S,4R)-tert-ブチル2-(((Z)-((R)-2-アミノ-7-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)メチル)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(200mg、50%)を得た。MS(ES)[M+H]⁺ C₃₀H₄₅BrFN₆O₄Si に対して、計算値679.24;実測値679.20。

10

【0557】

得られた化合物(200mg、0.3mmol)、2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-6-フェニル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン(447mg、1.5mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(25mg、0.03mmol)、2N Na₂CO₃水溶液(1.5mL、3.0mmol)およびDMA(2mL)の混合物を、N₂で脱気し、85℃で4時間加熱した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、精製し、粘性油として、(2S,4R)-tert-ブチル2-(((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートを得た(94mg、53%)。MS(ES)[M+H]⁺ C₃₀H₃₇FN₇O₅ に対して、計算値594.28;実測値594.30。

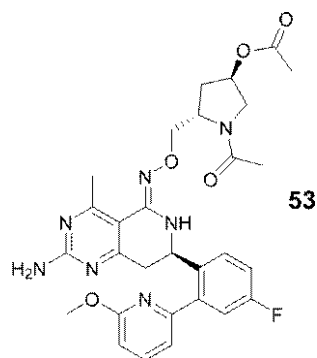
20

得られた油性化合物をジオキサン(1.0mL)に溶解し、0℃まで冷却した。ジオキサン(0.1mL、0.375mmol)中の4N HClを添加し、反応混合物を周囲温度で2時間撹拌した。得られた固体を濾別し、乾燥させ、白色固体の塩酸塩(56mg、76%)として化合物52を得た。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 1.64(ddd, J=13.64, 8.08, 5.56Hz, 1H) 1.88(ddd, J=13.64, 7.07Hz, 1H) 2.65(s, 3H) 2.90(d, J=11.62Hz, 1H) 3.00-3.09(m, 2H) 3.13-3.27(m, 1H) 3.68-3.82(m, 1H) 3.84-3.94(m, 4H) 3.95-4.02(m, 1H) 4.40(t, J=4.67Hz, 1H) 4.87(ddd, J=10.48, 3.92Hz, 1H) 5.18(s, 2H) 5.72(s, 1H) 6.73(d, J=8.34Hz, 1H) 7.00(d, J=7.07Hz, 1H) 7.07-7.24(m, 2H) 7.57-7.77(m, 2H)。MS(ES)[M+H]⁺ C₂₅H₂₉FN₇O₃ に対して、計算値494.22;実測値494.20。

30

40

実施例50 (3R,5S)-1-アセチル-5-(((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)メチル)ピロリジン-3-イルアセテート(化合物53)

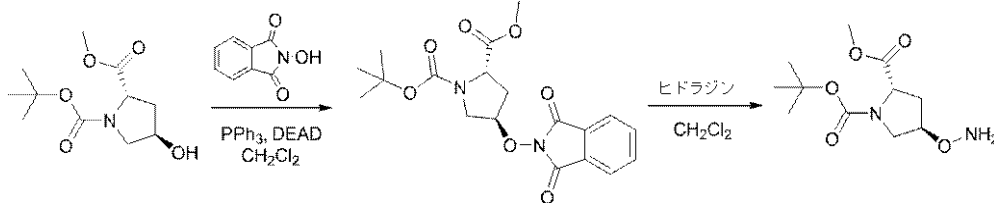


53

【0558】

触媒量のDMA Pを含有する CH_2Cl_2 (1 mL) 中の(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル)メチルオキシム (20 mg、0.05 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下で、 Et_3N (20.86 μL 、0.15 mmol) および塩化アセチル (10.0 μL 、0.1 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で2時間撹拌した。 NH_4Cl 飽和溶液で反応停止させ、 CH_2Cl_2 で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。得られた残渣物を、分取LCMSによって精製し、白色固体として、表題化合物を得た (5 mg、25%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 2.00 (s, 3H) 2.04 (s, 3H) 2.09 - 2.23 (m, 1H) 2.29 - 2.41 (m, 1H) 2.64 (s, 3H) 2.95 - 3.11 (m, 1H) 3.15 - 3.29 (m, 1H), 3.66 (dd, $J = 11.37, 5.56$ Hz, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.04 (dd, $J = 11.87, 5.31$ Hz, 1H) 4.13 - 4.30 (m, 1H) 4.32 - 4.49 (m, 1H) 4.77 - 4.95 (m, 1H), 5.06 - 5.16 (m, 1H) 5.20 - 5.32 (m, 1H) 6.74 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H) 7.01 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H) 7.10 - 7.22 (m, 2H) 7.57 - 7.74 (m, 2H)。MS (ES) [M + H] $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{FN}_7\text{O}_5$ に対して、計算値 578.60; 実測値 578.30。

実施例 51. (2S, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (アミノオキシ) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

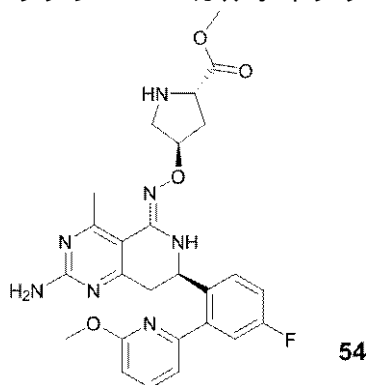


【0559】

CH_2Cl_2 (50.0 mL) 中の(2S, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (4.9 g、20.0 mmol) の溶液に、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオン (3.26 g、20.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (7.86 g、30.0 mmol) を添加した。得られた混合物を0℃まで冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (5.90 mL、30.0 mmol) を、 N_2 雰囲気下で、ゆっくりと滴下した。反応混合物を周囲温度で48時間撹拌した。実施例 2 A、ステップ 1 で説明する後処理および精製により、粘性油として、(2S, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イルオキシ) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートを得た。得られた油性化合物を CH_2Cl_2 (100 mL) に溶解し、0℃まで冷却した。ヒドラジン水和物 (4.0 mL、40.0 mmol) を滴下した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。実施例 2 A のステップ 2 で説明する後処理および精製により、黄白色油として

、(2.8 g、53%、2ステップにわたる)の(2S, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (アミノオキシ)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.42 (s, 9H) 2.13 - 2.29 (m, 1H) 2.34 - 2.48 (m, 1H) 3.48 - 3.68 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 4.23 - 4.30 (m, 1H) 4.30 - 4.49 (m, 1H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₁₁H₂₁N₂O₅ に対して、計算値 261.14; 実測値 261.22。

実施例 52. (2S, 4R) - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - イリデン)アミノオキシ)ピロリジン - 2 - カルボキシレート (化合物 54)



【0560】

((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - チオン (150 mg、0.4 mmol)、(2S, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (アミノオキシ)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (416 mg、1.6 mmol)、Hg(OAc)₂ (256 mg、0.8 mmol) およびトルエン (2 mL) の混合物を、100 で 2 時間加熱した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、精製し、淡白色固体として、(2S, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - イリデン)アミノオキシ)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (172 mg、570%) を得た。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₅H₃₁BrFN₆O₅ に対して、計算値 593.14; 実測値 593.10。

【0561】

((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - チオン (150 mg、0.4 mmol)、(2S, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (アミノオキシ)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (416 mg、1.6 mmol)、Hg(OAc)₂ (256 mg、0.8 mmol) およびトルエン (2 mL) の混合物を、100 で 2 時間加熱した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、精製し、淡白色固体として、(2S, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - イリデン)アミノオキシ)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (172 mg、570%) を得た。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₅H₃₁BrFN₆O₅ に対して、計算値 593.14; 実測値 593.10。

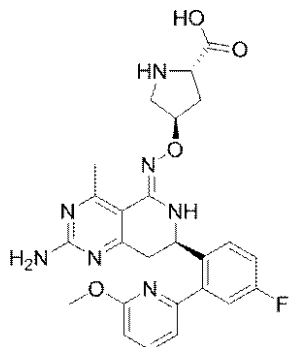
【0562】

得られた油性化合物をジオキサン (1.0 mL) に溶解し、0 まで冷却した。ジオキサン (62.0 μL、0.25 mmol) 中の 4N HCl を添加し、反応混合物を周囲温度で 2 時間撹拌した。得られた固体を濾別し、乾燥させ、白色固体の塩酸塩 (45.0 mg、82%) として化合物 54 を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d

) ppm 2.32 - 2.46 (m, 2H) 2.53 (s, 3H) 2.87 (dd, J = 16.80, 10.74 Hz, 2H) 3.12 (d, J = 4.04 Hz, 1H) 3.30 (dd, J = 12.63, 3.54 Hz, 1H) 3.47 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 4.38 (dd, J = 9.98, 2.65 Hz, 1H) 4.67 (t, J = 3.79 Hz, 1H) 4.73 (dd, J = 10.23, 3.66 Hz, 1H) 6.60 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 6.87 (d, J = 7.07 Hz, 1H) 6.97 (dd, J = 9.22, 2.65 Hz, 1H) 7.03 (td, J = 8.46, 2.02 Hz, 1H) 7.46 (dd, J = 9.09, 4.80 Hz, 1H) 7.53 (t, J = 7.71 Hz, 1H)。MS (ES) [M+H]⁺ C₂₆H₂₉FN₇O₄ に対して、計算値 522.542；実測値 522.24。

10

実施例 53. (2S, 4R) - 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン - 5(6H) - イリデン)アミノオキシ)ピロリジン - 2 - カルボン酸 (化合物 55)



55

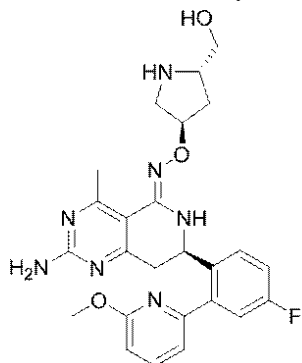
20

【0563】

実施例 52 で説明する手順と同様に、表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 2.23 - 2.36 (m, 1H) 2.39 - 2.49 (m, 1H) 2.69 (s, 3H) 3.14 - 3.26 (m, 2H) 3.43 - 3.54 (m, 2H) 3.76 (s, 3H) 4.14 - 4.26 (m, 1H) 4.53 (dd, J = 9.09, 3.79 Hz, 1H) 4.60 (d, J = 2.27 Hz, 1H) 6.82 - 6.91 (m, 1H) 6.93 - 7.09 (m, 2H) 7.20 - 7.32 (m, 1H) 7.44 (dd, J = 8.84, 5.31 Hz, 1H) 7.68 - 7.90 (m, 1H)。MS (ES) [M+H]⁺ C₂₅H₂₇FN₇O₄ に対して、計算値 507.51；実測値 508.20。

30

実施例 54. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - (3R, 5S) - 5 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 3 - イルオキシム (化合物 56)



56

40

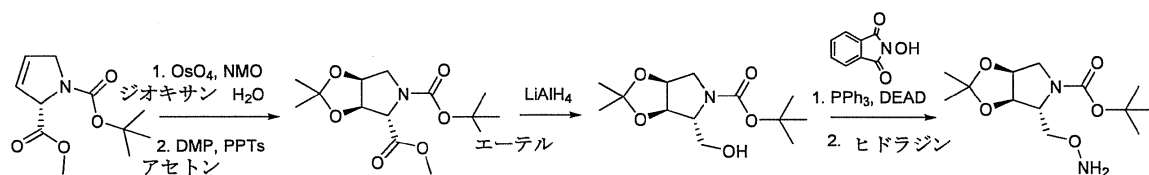
【0564】

無水エーテル (1 mL) 中の (2S, 4R) - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メ

50

チル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (25.0 mg、0.04 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下で、 $LiAlH_4$ (0.1 mL、0.01 mmol、エーテル中の 1 M 溶液) を 0 で添加した。1 時間攪拌し、1 N $NaOH$ (0.1 mL) 溶液で反応停止させた。無水 $MgSO_4$ を添加し、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、分取 $LCMS$ によって精製し、白色固体として、表題化合物 (6.0 mg、32%) を得た。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.67 - 1.95 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.58 (d, $J = 3.03$ Hz, 1 H) 2.71 (d, $J = 3.28$ Hz, 1 H) 2.94 - 3.00 (m, 2 H) 3.13 - 3.19 (m, 1 H) 3.22 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 (dd, $J = 11.12, 6.32$ Hz, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 4.65 - 4.73 (m, 1 H) 6.47 (dd, $J = 8.46, 2.91$ Hz, 1 H) 6.76 (dd, $J = 7.20, 2.65$ Hz, 1 H) 6.84 (ddd, $J = 9.73, 2.78, 2.65$ Hz, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.41 (t, $J = 7.83$ Hz, 1 H)。MS (ES) [$M + H$] $C_{25}H_{29}FN_7O_3$ に対して、計算値 494.53 ; 実測値 494.20。

実施例 55 . (3 a R , 4 R , 6 a S) - tert - ブチル 4 - (アミノオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロール - 5 (4 H) - カルボキシレート



【 0 5 6 5 】

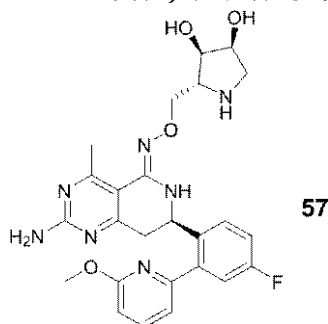
ジオキサン - H_2O (4 : 1) 中の (S) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 1 H - ピロール - 1 , 2 (2 H , 5 H) - ジカルボキシレート (1.0 g、4.5 mmol) の溶液に、 NMO (580 mg、4.95 mmol) および OsO_4 (114 mg、0.45 mmol、 H_2O 中の 2.5 重量%) を添加し、反応混合物を、室温で 24 時間攪拌した。10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。得られた残渣物を、アセトン (5 mL) に溶解し、触媒量の $PPTS$ およびジメトキシプロパン (1.5 mL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和 $NaHCO_3$ および食塩水で洗浄した。無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣物をエーテル (5.0 mL) に溶解し、 $LiAlH_4$ (3.0 mL、3.0 mmol、エーテル中の 1 M 溶液) を、 N_2 雰囲気下で、0 で添加した。1 時間攪拌し、1 N $NaOH$ (0.1 mL) 溶液で反応停止させた。無水 $MgSO_4$ を添加し、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (5% $MeOH - CH_2Cl_2$) によって精製し、(3 a R , 4 R , 6 a S) - tert - ブチル 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロール - 5 (4 H) - カルボキシレートを得た (550 mg、45%、3 ステップにわたる)。 1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.32 (s, 6 H) 1.47 (s, 9 H) 3.33 - 3.38 (m, 1 H) 3.50 (dd, $J = 13.14, 6.06$ Hz, 2 H) 4.54 (d, $J = 3.79$ Hz, 1 H) 4.59 - 4.61 (m, 1 H) 4.66 - 4.73 (m, 2 H)。

【 0 5 6 6 】

得られた油性化合物 (550 mg、2.0 mmol) を、ミツノブカップリングに曝し、次いで、実施例 2 で説明する手順と同様に、フタルイミド脱保護により、粘性油として、(3 a R , 4 R , 6 a S) - tert - ブチル 4 - (アミノオキシメチル) - 2 , 2 - ジメチルジヒドロ - 3 a H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - c] ピロール - 5 (4 H) -

カルボキシレート (340 mg、59%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.31 (s, 3H) 1.45 (s, 3H) 1.47 (s, 9H) 3.26 - 3.47 (m, 1H) 3.59 - 3.80 (m, 2H) 4.07 - 4.38 (m, 1H) 4.51 - 4.67 (m, 1H) 5.41 - 5.71 (m, 2H)。MS (ES) [M+H] $^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ に対して、計算値 289.17; 実測値 289.20。

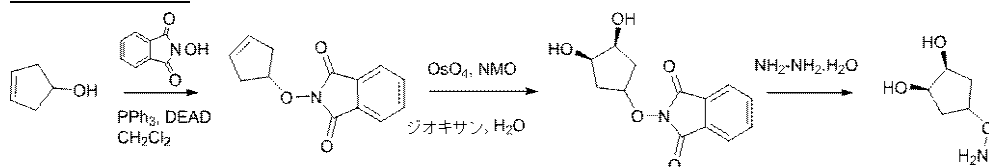
実施例 56. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オン O - ((2R, 3R, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル) メチルオキシム (化合物 57)



【0567】

(R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - チオン (150 mg、0.4 mmol) および (3aR, 4R, 6aS) - tert - ブチル 4 - (アミノオキシメチル) - 2, 2 - ジメチルジヒドロ - 3aH - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピロール - 5 (4H) - カルボキシレート (340 mg、1.2 mmol) を用いて、実施例 # を説明する手順に従い、表題化合物を調製した。スズカップリング、次いで、脱保護により、白色固体として、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.53 (s, 3H) 2.85 - 2.99 (m, 1H) 3.02 - 3.15 (m, 1H) 3.18 - 3.25 (m, 1H) 3.26 - 3.31 (m, 2H) 3.81 (s, 3H) 3.83 - 3.95 (m, 1H) 3.97 - 4.04 (m, 1H) 4.10 (brs, 1H) 4.20 - 4.29 (m, 1H) 4.37 (d, J = 4.80 Hz, 1H) 4.60 (brs, 1H) 4.81 (dd, J = 9.47, 3.41 Hz, 1H) 6.68 (d, J = 8.34 Hz, 1H) 6.95 (d, J = 7.07 Hz, 2H) 7.01 - 7.14 (m, 1H) 7.48 - 7.57 (m, 1H) 7.61 (t, J = 7.71 Hz, 1H)。MS (ES) [M+H] $^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_4$ に対して、計算値 510.53; 実測値 510.40。

実施例 57. (1R, 2S) - 4 - (アミノオキシ) シクロペンタン - 1, 2 - ジオール



【0568】

CH_2Cl_2 (25.0 mL) 中のシクロペンタ - 3 - エノール (840 mg、10.0 mmol) の溶液に、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.96 g、12.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン (3.93 g、15.0 mmol) を添加した。得られた混合物を、0 まで冷却し、ジイソプロピルアゾカルボキシレート (2.95 mL、15.0 mmol) を、 N_2 雰囲気下で、ゆっくりと滴下した。反応混合物を、周囲温度で 48 時間撹拌した。反応混合物に H_2O (100 mL) を添加し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を食塩水で洗浄した。無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し

、濃縮し、黄色油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ（50% EtOAc - ヘキサン）によって精製し、淡黄色油として、2 - （シクロペント - 3 - エニルオキシ）イソインドリン - 1, 3 - ジオン（740 mg、32%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム - d）ppm 2.57 - 2.87（m, 4H）5.12（t, J = 6.19 Hz, 1H）5.75（s, 2H）7.74（dd, J = 5.68, 3.16 Hz, 2H）7.79 - 7.87（m, 2H）。MS（ES）[M + H]⁺ C₁₃H₁₂NO₃ に対して、計算値 230.07；実測値 230.20。

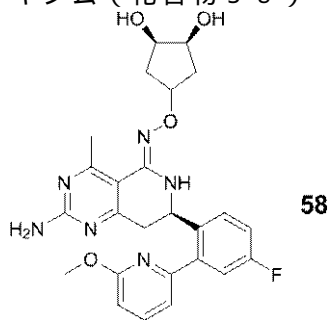
【0569】

ジオキサン - H₂O（5.0 mL、4 : 1）中の 2 - （シクロペント - 3 - エニルオキシ）イソインドリン - 1, 3 - ジオン（736 mg、3.2 mmol）の溶液に、NMO（421 mg、3.60 mmol）および OsO₄（1.0 mL、0.32 mmol、H₂O 中の 2.5 重量%）を添加し、反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。10% Na₂S₂O₃ 水溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過し、濃縮し、黄色油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ（80% EtOAc - ヘキサン）によって精製し、淡黄色油として、2 - （（3R, 4S）- 3, 4 - ジヒドロキシシクロペンチルオキシ）イソインドリン - 1, 3 - ジオン（650 mg、77%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム - d）ppm 1.94 - 2.12（m, 2H）2.14 - 2.35（m, 2H）4.22 - 4.88（m, 2H）4.75 - 5.11（m, 1H）7.67 - 7.78（m, 2H）7.79 - 7.86（m, 2H）。MS（ES）[M + H]⁺ C₁₃H₁₄NO₅ に対して、計算値 264.08；実測値 264.20。

【0570】

得られた油性化合物（650 mg、2.47 mmol）を CH₂Cl₂（5 mL）に溶解し、0℃まで冷却した。ヒドラジン水和物（0.3 mL、6.17 mmol）を滴下した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。得られた固体を濾去し、濾液を減圧下で濃縮し、黄白色油として、（1R, 2S）- 4 - （アミノオキシ）シクロペンタン - 1, 2 - ジオール（248 mg、71%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム - d）ppm 1.67 - 1.87（m, 4H）3.86 - 3.96（m, 2H）4.00 - 4.21（m, 1H）。MS（ES）[M + H]⁺ C₆H₁₂NO₃ に対して、計算値 134.07；実測値 134.21。

実施例 58 . （7R, Z）- 2 - アミノ - 7 - （4 - フルオロ - 2 - （6 - メトキシピリジン - 2 - イル）フェニル）- 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5（6H）- オンO - （3R, 4S）- 3, 4 - ジヒドロキシシクロペンチルオキシム（化合物 58）



58

【0571】

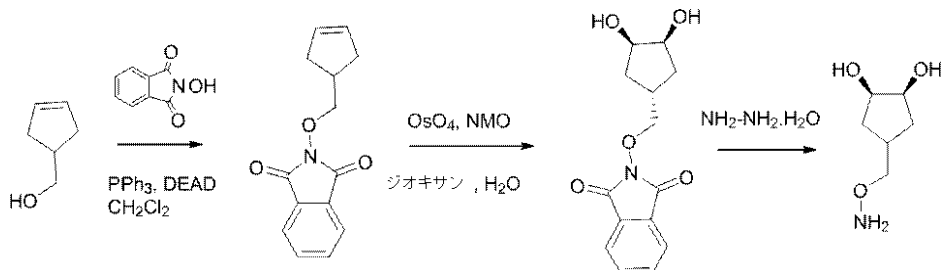
（R）- 2 - アミノ - 7 - （2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル）- 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5（6H）- チオン（146 mg、0.4 mmol）、（1R, 2S）- 4 - （アミノオキシ）シクロペンタン - 1, 2 - ジオール（212 mg、1.6 mmol）、Hg（OAc）₂（256 mg、0.8 mmol）およびトルエン（2 mL）の混合物を、100℃で 2 時間加熱した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、精製し、淡白色固体として、（7R, Z）- 2 - アミノ - 7 - （2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル）- 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]

]ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (3 R , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシシクロペンチルオキシム (7 8 m g , 4 3 %) を得た。MS (ES) [M + H] $C_{19}H_{22}BrFFN_5O_3$ に対して、計算値 4 6 6 . 0 8 ; 実測値 4 6 7 . 3 0 。

【 0 5 7 2 】

得られた化合物 (7 5 m g , 0 . 1 6 m m o l) 、 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン (2 3 8 m g , 0 . 8 m m o l) 、 Pd (d p p f) $_2$ Cl $_2$ (1 3 m g , 0 . 0 1 6 m m o l) 、 2 N Na $_2$ CO $_3$ 水溶液 (0 . 4 m L , 0 . 8 m m o l) および DMA (2 m L) の混合物を、N $_2$ で脱気し、8 5 で 4 時間加熱した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、精製し、白色固体として、(7 R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (3 R , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシシクロペンチルオキシム (8 . 4 m g , 1 2 %) を得た。 1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 7 5 - 2 . 0 3 (m , 4 H) 2 . 5 1 (s , 3 H) 2 . 7 1 - 2 . 8 9 (m , 1 H) 2 . 9 5 - 3 . 1 0 (m , 1 H) 3 . 8 6 (s , 3 H) 4 . 3 6 (d , J = 3 . 2 8 H z , 2 H) 4 . 4 9 - 4 . 6 3 (m , 1 H) 4 . 9 4 (m , 1 H) 6 . 8 5 (d , J = 7 . 8 3 H z , 1 H) 7 . 1 9 (d , J = 7 . 3 3 H z , 1 H) 7 . 2 2 - 7 . 3 2 (m , 2 H) 7 . 4 2 - 7 . 5 4 (m , 1 H) 7 . 8 4 (t , J = 7 . 5 8 H z , 1 H) 。 MS (ES) [M + H] $C_{25}H_{28}FN_6O_4$ に対して、計算値 4 9 5 . 5 2 ; 実測値 4 9 5 . 4 0 。

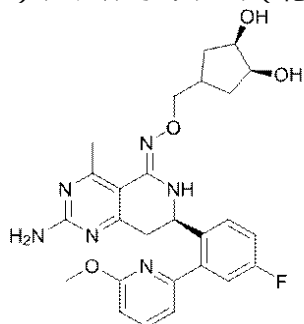
実施例 5 9 . (1 R , 2 S) - 4 - (アミノオキシメチル) シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール



【 0 5 7 3 】

実施例 5 7 で説明する手順と同様に、表題化合物を調製した。 1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 1 . 2 1 - 1 . 3 8 (m , 2 H) 1 . 5 0 - 1 . 6 4 (m , 2 H) 1 . 6 9 - 1 . 8 4 (m , 1 H) 3 . 8 6 - 3 . 9 6 (m , 2 H) 4 . 1 1 (d d , J = 7 . 3 3 , 1 . 5 2 H z , 2 H) 。 MS (ES) [M + H] $C_6H_{14}NO_3$ に対して、計算値 1 4 8 . 0 9 ; 実測値 1 4 8 . 0 7 。

実施例 6 0 . (7 R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((3 R , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシシクロペンチル) メチルオキシム (化合物 5 9)



【 0 5 7 4 】

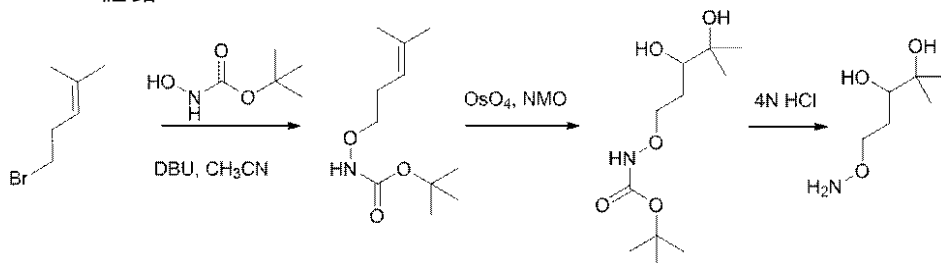
実施例 5 8 で説明する手順と同様に、表題化合物を調製した。 1H NMR (4 0 0 M H

z, MeOD) 1.54 - 1.69 (m, 2H), 1.73 - 1.88 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.64 - 2.75 (m, 1H), 2.90 - 3.03 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 16.29, 4.42 Hz, 1H), 3.80 - 3.88 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 - 4.05 (m, 2H), 5.00 (dd, J = 8.46, 4.42 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.13 - 7.24 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.08, 5.81 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.83 Hz, 1H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₆H₃₀FN₆O₄ に対して、計算値 509.22; 実測値 509.20。

実施例 6 1. 5 - (アミノオキシ) - 2 - メチルペンタン - 2, 3 - ジオール

10

経路 A



【0575】

CH₃CN (25 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - メチルペンタ - 2 - エン (1.33 mL、10.0 mmol) の溶液に、tert - ブチルヒドロキシカルバメート (2.0 g、15.0 mmol) および DBU (4.5 mL、30 mmol) を 0℃ で添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。NH₄Cl 飽和溶液で反応停止させ、食塩水で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ (50% EtOAc - ヘキサン) によって精製し、粘性油として、tert - ブチル 4 - メチルペンタ - 3 - エニルオキシカルバメート (750 mg、70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.40 (s, 9H) 1.54 (s, 3H) 1.61 (s, 3H) 2.21 - 2.31 (m, 2H) 3.70 - 3.78 (m, 2H) 5.02 - 5.10 (m, 1H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₁₁H₂₂NO₃ に対して、計算値 216.15; 実測値 216.10。

20

【0576】

得られた油性化合物 (750 mg、3.5 mmol) を、4 : 1 のジオキサン - H₂O に溶解し、NMO (409 mg、3.85 mmol) および OsO₄ (0.2 mL、0.35 mmol、H₂O 中の 2.5 重量%) を添加した。反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。実施例 58 で説明する手順と同様の後処理により、粘性油として、tert - ブチル 3, 4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルペンチルオキシカルバメート (510 mg、58%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 1.14 (s, 3H) 1.20 (s, 3H) 1.46 (s, 9H) 1.57 - 1.70 (m, 1H) 1.72 - 1.88 (m, 1H) 3.62 - 3.76 (m, 1H) 3.92 - 4.15 (m, 2H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₁₁H₂₄NO₅ に対して、計算値 250.15; 実測値 250.20。

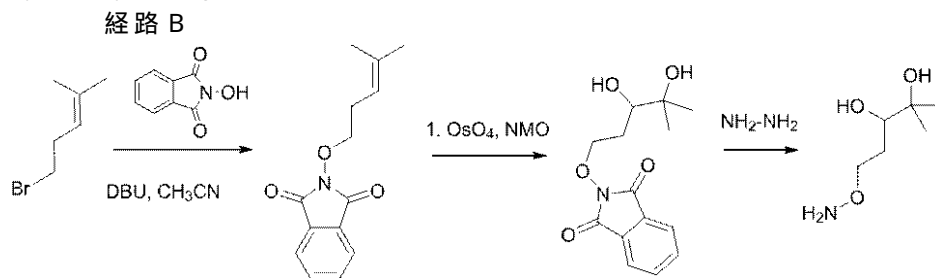
40

【0577】

得られた油性化合物 (498 mg、2.0 mmol) をジオキサン (2.0 mL) に溶解し、0℃ まで冷却した。ジオキサン (1.25 mL、5.0 mmol) 中の 4N HCl を添加し、反応混合物を周囲温度で 2 時間撹拌した。得られた固体を濾別し、乾燥させ、白色固体として、表題化合物の塩酸塩 (260 mg、70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 1.16 (s, 3H) 1.19 (s, 3H) 1.63 - 1.71 (m, 1H) 1.98 - 2.06 (m, 1H) 3.45 (d, J = 12.88 Hz, 1H) 4.14 - 4.33 (m, 2H)。MS (ES) [M + H]⁺ C

50

$6 \text{ H } 16 \text{ N O } 3$ に対して、計算値 150.11；実測値 150.10。



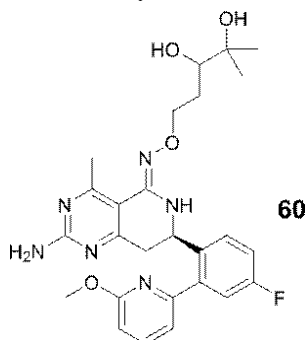
【0578】

CH_3CN (15 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - メチルペン - 2 - エン (0.66 mL、5.0 mmol) の混合物に、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1,3 - ジオン (3.33 g、6.0 mmol) に添加し、DBU (4.5 mL、30 mmol) を 100 で 4 時間加熱した。実施例 58 で説明する手順と同様の後処理により、粘性油として、2 - (4 - メチルペン - 3 - エニルオキシ) イソインドリン - 1,3 - ジオン (1.14 g、90%) を得た。

【0579】

得られた化合物を、ジヒドロキシル化に曝し、次いで、先述 (実施例 57) で説明する手順と同様のフタルイミド脱保護により、表題化合物を得た。

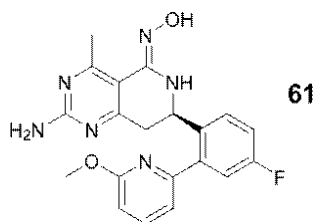
実施例 62. (7R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7,8 - ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン - 5 (6H) - オン O - 3,4 - ジヒドロキシ - 4 - メチルペンチルオキシム (化合物 60)



【0580】

実施例 58 で説明する手順と同様に、表題化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 0.99 (d, $J = 5.31 \text{ Hz}$, 3H) 1.04 (d, $J = 5.31 \text{ Hz}$, 3H) 1.34 - 1.51 (m, 1H) 1.92 - 2.07 (m, 1H) 2.53 (d, $J = 1.77 \text{ Hz}$, 3H) 2.73 - 2.89 (m, 1H) 3.03 (dd, $J = 16.17, 5.05 \text{ Hz}$, 1H) 3.16 - 3.30 (m, 1H) 3.86 (d, $J = 3.03 \text{ Hz}$, 3H) 3.95 - 4.06 (m, 2H) 4.93 - 5.13 (m, 1H) 6.86 (d, $J = 8.34 \text{ Hz}$, 1H) 7.19 (d, $J = 7.33 \text{ Hz}$, 1H) 7.22 - 7.34 (m, 2H) 7.41 - 7.56 (m, 1H) 7.78 - 7.91 (m, 1H)。MS (ES) $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_4$ に対して、計算値 511.56；実測値 511.40。

実施例 63. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7,8 - ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン - 5 (6H) - オンオキシム (化合物 61)



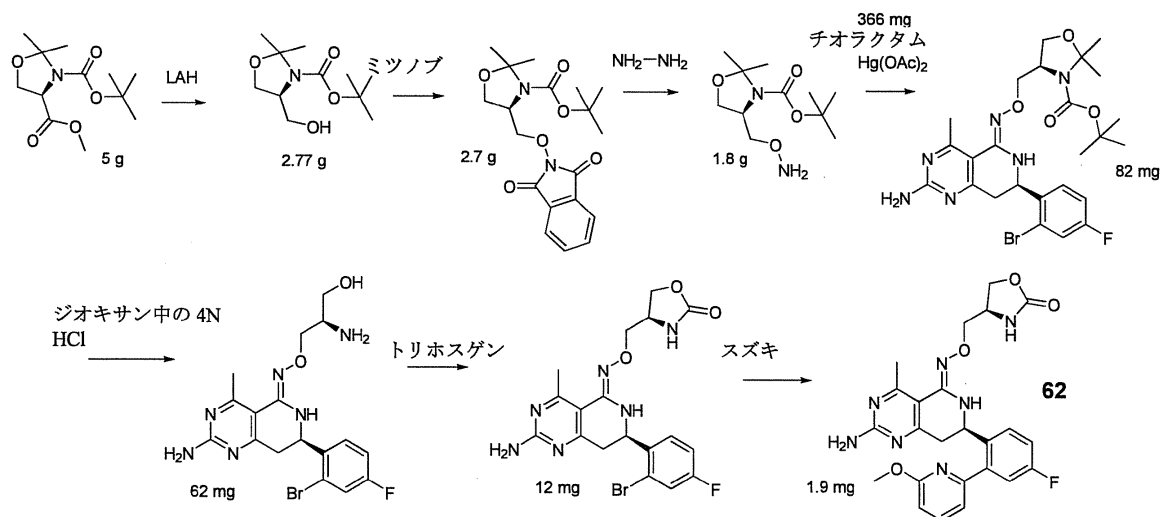
【0581】

(R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - チオン (366 mg、1.0 mmol)、O - (tert - ブチルジメチルシリル) ヒドロキシルアミン (588 mg、4.0 mmol)、Hg (OAc)₂ (640 mg、2.0 mmol) およびトルエン (5 mL) の混合物を、100 で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、得られた油性残渣物を無水メタノールと共に粉碎し、黄白色固体を得た。濾過し、乾燥させ、黄白色固体として、((R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - tert - ブチルジメチルシリルオキシム (384 mg、80 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 0.22 (s , 3 H) , 0.23 (s , 3 H) 0.97 (s , 9 H) 2.70 (s , 3 H) 2.91 (dd , J = 16.42 , 8.08 Hz , 1 H) 3.19 (ddd , J = 16.36 , 4.86 , 1.26 Hz , 1 H) 4.99 (ddd , J = 7.77 , 5.12 , 2.02 Hz , 1 H) 7.05 (td , J = 8.27 , 2.65 Hz , 1 H) 7.33 (dd , J = 8.08 , 2.78 Hz , 1 H) 7.39 (dd , J = 8.72 , 5.94 Hz , 1 H)。MS (ES) [M + H] C₂₀H₂₈BrFN₅O Si に対して、計算値 480.12 ; 実測値 480.30。

【0582】

DMA (3 mL) 中の上述の化合物 (47.9 mg、0.1 mmol)、2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン (149 mg、0.5 mmol)、Pd (dppf)₂ Cl₂ (8.12 mg、0.01 mmol)、2 N Na₂CO₃ (0.25 mL、0.5 mmol) の混合物を、N₂で脱気し、85 で一晩加熱した。LCMSは、(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - tert - ブチルジメチルシリルオキシム ([M + H] C₂₆H₃₄BrFN₆O₂ Si に対して、計算値 509.24 ; 実測値 509.40) を示す。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、茶色油を得、これを分取 LCMS によって精製し、白色固体として、(R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オンオキシム (11.8 mg、30 %) を得た。

実施例 64 . (R) - 4 - (((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) メチル) オキサゾリジン - 2 - オン (化合物 62)



10

【0583】

無水ジエチルエーテル中の(R)-3-tert-ブチル4-メチル2,2-ジメチルオキサゾリジン-3,4-ジカルボキシレート(5g、19.3mmol)の溶液を、氷浴中で冷やし、ジエチルエーテル(38mL、38.6mmol)中の1MLiAlH₄を、N₂雰囲気下で、滴下した。反応物を、一晚撹拌しながら、室温まで温めた。Na₂SO₄飽和水溶液(5mL)をゆっくりと添加することによって、反応物を反応停止させた。スラリーを、セライトパッドを通して濾過した。該セライトパッドをEtOAcですすぎ、溶液を真空乾燥させ、透明油として、(S)-tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレート(2.77g、12mmol)を得た。[M+H]⁺ C₁₁H₂₁NO₄に対して、計算値232；実測値232。

20

【0584】

実施例2で説明する、標準的な Mitsunobu および アルコキシアミンへのヒドラジン脱保護経路を使用した。[M+H]⁺ C₁₁H₂₂N₂O₄に対して、計算値247；実測値247。

【0585】

実施例39で説明する、Hg(OAc)₂によるチオアクトム足場への標準的なカップリングを使用した。[M+H]⁺ C₂₅H₃₂BrFN₆O₄に対して、計算値580；実測値580。

30

【0586】

ジオキサン中の(R)-tert-ブチル4-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)メチル)-2,2-ジメチルオキサゾリジン-3-カルボキシレートの溶液に、ジオキサン中の4N HClを添加した。反応物を、N₂雰囲気下で、室温で90分間撹拌させた。反応物を乾燥するまで凍結乾燥し、(R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-((R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピルオキシ)シム(65mg、0.13mmol)を得た。[M+H]⁺ C₁₇H₂₀BrFN₆O₂に対して、計算値440；実測値440。

40

【0587】

無水ジクロロメタン(3mL)中の(R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-((R)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピルオキシ)シム(65mg、0.13mmol)の溶液に、トリエチルアミン(400μL、2.2当量)およびトリホスゲン(94mg、0.33mmol)を添加した。反応物を、N₂雰囲気下で、室温で一晩撹拌した。反応物を、H₂O(1回)で洗浄し、有機相を無水Na₂SO₄で乾燥さ

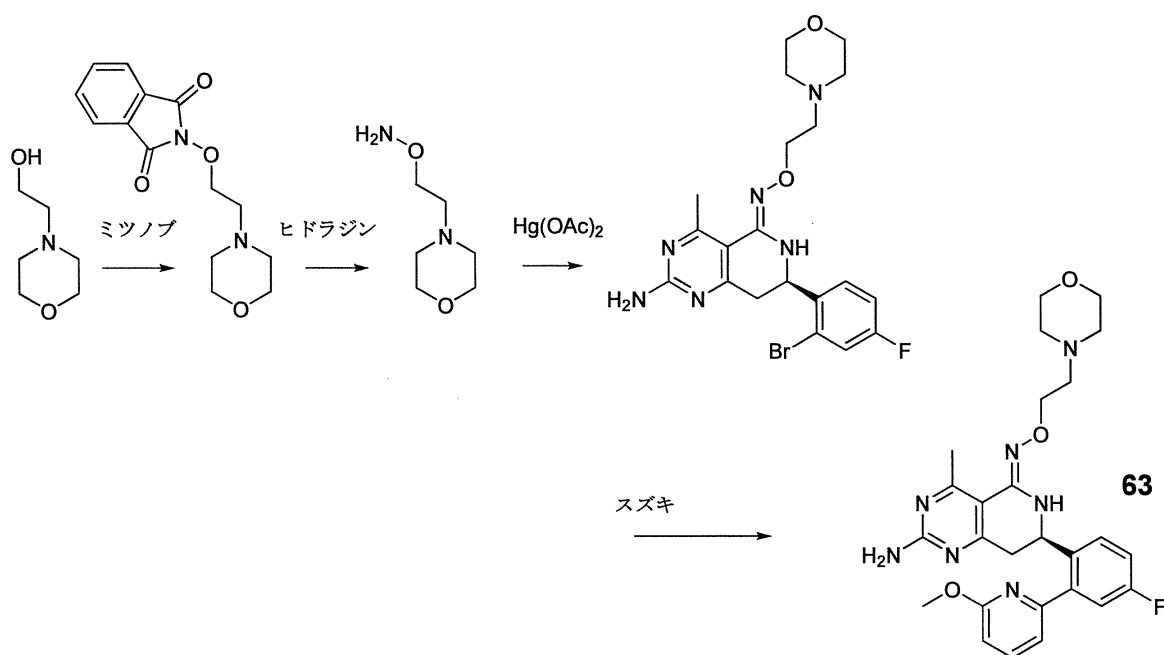
50

せた。溶媒を真空除去し、TFA/ACN/H₂Oで溶出する残渣物を分取HPLCによって精製し、(R)-4-((Z)-(R)-2-アミノ-7-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)メチル)オキサゾリジン-2-オン(12mg、0.026mmol)を得た。[M+H]⁺ C₁₈H₁₈BrFN₆O₃に対して、計算値466；実測値466。

【0588】

実施例39で説明する、ピリジル環を付着させる標準的なスズキ条件を使用した。¹H NMR(400MHz, MeOD) 2.76(s, 3H), 3.03-3.19(m, 1H), 3.33-3.53(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.97-4.08(m, 1H), 4.07-4.24(m, 2H), 4.29(dd, J=8.72, 4.67Hz, 1H), 4.42-4.55(m, 1H), 5.05(dd, J=8.97, 4.17Hz, 1H), 6.79(d, J=8.34Hz, 1H), 7.12(d, J=7.33Hz, 1H), 7.14-7.29(m, 2H), 7.66(dd, J=8.59, 5.56Hz, 1H), 7.77(t, J=7.83Hz, 1H)。[M+H]⁺ C₂₄H₂₄FN₇O₄に対して、計算値494；実測値494。

実施例65。(R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-2-モルホリノエチルオキシム(化合物63)



【0589】

CH₂Cl₂(250mL)中の2-モルホリノエタノール(5g、38mmol)の溶液に、2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(9.3g、57mmol)およびトリフェニルホスフィン(15g、57mmol)を添加した。得られた混合物を0℃まで冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(11mL、57mmol)を、N₂雰囲気下で、添加漏斗を用いてゆっくりと滴下した。反応混合物を周囲温度で48時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、透明油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ(50% EtOAc-ヘキサン)によって精製した。得られた透明油性化合物をCH₂Cl₂(50mL)に溶解した。ヒドラジン水和物(5.8mL、76mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で8時間攪拌した。得られた固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮し、透明油のO-(2-モルホリノエチル)ヒドロキシシルアミン(3.5g、24mmol)を得た。[M+H]⁺ C₆H₁₄N₂O₂に対して、計算値147；実測値147。

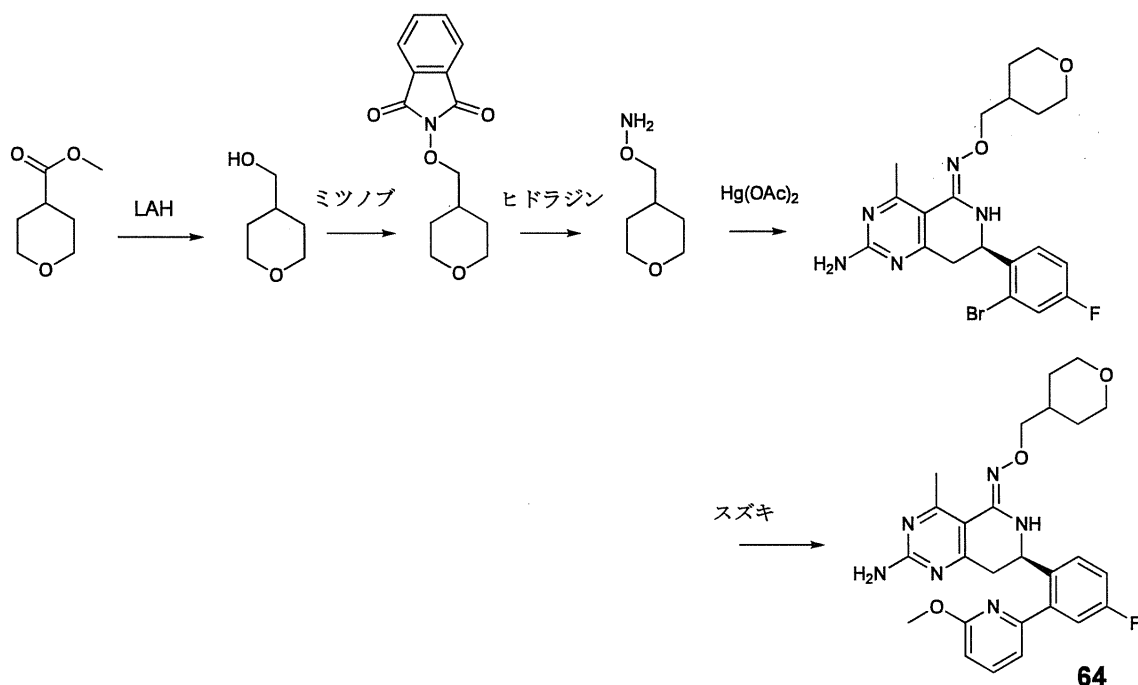
【0590】

無水トルエン (6 mL) 中の O - (2 - モルホリノエチル) ヒドロキシルアミン (600 mg、4.1 mmol) の溶液に、(R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - チオン (0.150 g、0.41 mmol) および酢酸第2水銀 (262 mg、0.82 mmol) を添加した。得られた混合物を 100 で 1 時間加熱した。反応物を室温まで冷却させ、セライトパッドを通して濾過し、EtOAc および CH₃OH ですすいだ。濾液を濃縮し、黄緑色油を得、TFA / ACN / H₂O で溶出する濾液を、分取 HPLC によって精製した。画分を濃縮し、(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オン O - 2 - モルホリノエチルオキシム (196 mg、0.41 mmol) を得た。[M + H]⁺ C₂₀H₂₄BrFN₆O₂ に対して、計算値 480 ; 実測値 480。

【0591】

DMA 中の (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オン O - 2 - モルホリノエチルオキシム (100 mg、0.21 mmol) の溶液に、6 - メトキシピリジン - 2 - ボロン酸 N - フェニルジエタノールアミンエステル (250 mg、0.84 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (17 mg、0.02 mmol)、および 2 N Na₂CO₃ (522 μL、1.05 mmol) を添加した。得られた混合物を、N₂ で 5 分間脱気し、次いで、85 にて、14 時間密閉管中で加熱した。反応物を室温まで冷却させ、無水 Na₂SO₄ で覆ったセライトパッドを通して濾過し、EtOAc および CH₃OH ですすいだ。濾液を濃縮し、茶色の残渣物を得、TFA / ACN / H₂O で溶出する濾液を、分取 HPLC によって精製した。溶媒を、ロータリーエバポレータ上で除去し、試料を高真空下で乾燥させ、(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オン O - 2 - モルホリノエチルオキシム (67.4 mg、0.13 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 2.81 (s, 3H), 2.95 (td, J = 11.87, 3.79 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 17.18, 9.60 Hz, 1H), 3.34 - 3.56 (m, 3H), 3.70 (dd, J = 11.75, 3.41 Hz, 2H), 3.84 - 4.06 (m, 7H), 4.39 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 4.94 (dd, J = 9.60, 4.04 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.08 - 7.21 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.59, 5.31 Hz, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 1H)。[M + H]⁺ C₂₆H₃₀FN₇O₃ に対して、計算値 508 ; 実測値 508。

実施例 66 . (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オン O - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチルオキシム (化合物 64)



10

【0592】

無水ジエチルエーテル中のメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボキシレート (5 g、34.6 mmol) の溶液を氷浴中で冷やし、ジエチルエーテル (52 mL、51.9 mmol) 中の 1 M LiAlH₄ を、N₂ 雰囲気下で滴下した。反応物を、一晩攪拌しながら、室温まで温めた。1 N 飽和 NaOH (3 mL) をゆっくりと添加することによって、反応物を反応停止させた。スラリーを、セライトパッドを通して濾過した。該セライトパッドをジエチルエーテル、次いでメタノールですすぎ、溶液を真空乾燥させ、透明油として、(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (4 g、34.6 mmol) を得た。[M + H] C₆H₁₂O₂ に対して、計算値 117 ; 実測値 117 。

20

【0593】

実施例 2 で説明する、標準的な Mitsunobu / アルコキシアミンへのヒドラジン脱保護経路を使用した。[M + H] C₆H₁₃NO₂ に対して、計算値 132 ; 実測値 132 。

30

【0594】

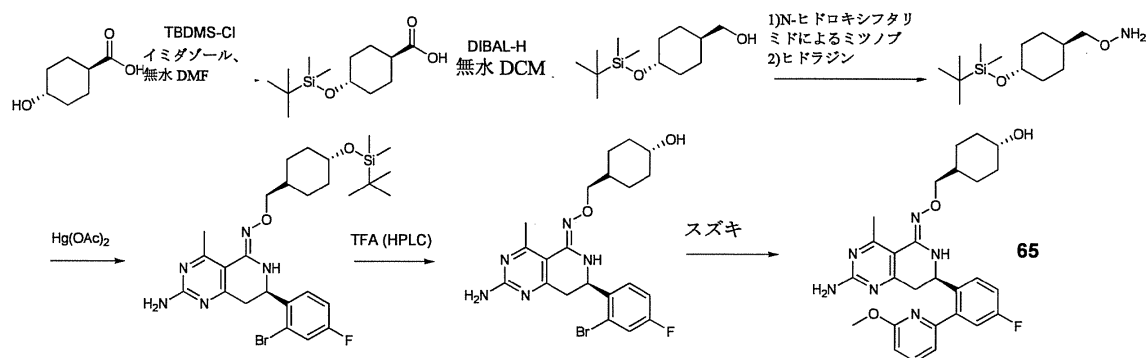
実施例 39 で説明する、Hg (OAc)₂ によるチオアクタム足場への標準的なカップリングを使用した。[M + H] C₂₀H₂₃BrFN₅O₂ に対して、計算値 465 ; 実測値 465 。

【0595】

実施例 39 で説明する、ピリジル環を付着させる標準的なスズキ条件を使用した。¹ H NMR (400 MHz, MeOD) 1.19 - 1.41 (m, 2 H), 1.64 (d, J = 12.88 Hz, 2 H), 1.96 - 2.13 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 3.19 (dd, J = 16.93, 8.59 Hz, 1 H), 3.33 - 3.47 (m, 3 H), 3.84 - 4.00 (m, 7 H), 5.03 - 5.13 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 7.15 - 7.27 (m, 2 H), 7.60 (dd, J = 8.34, 5.56 Hz, 1 H), 7.77 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)。[M + H] C₂₆H₂₉FN₆O₃ に対して、計算値 493 ; 実測値 493 。

40

実施例 67 . (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7,8 - ジヒドロピリド [4,3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((1 s, 4 S) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチルオキシム (化合物 65)



10

【0596】

無水DMF (35 mL) 中の (1r, 4r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 (5 g、34.7 mmol) の溶液に、イミダゾール (4.72 g、69.4 mmol) および TBDMS-Cl (5.75 g、38.2 mmol) を添加した。反応物を、N₂ 雰囲気下で、室温で一晩撹拌した。反応物をジエチルエーテルで希釈し、1N HCl 水溶液 (2回)、次いで、食塩水 (1回) で洗浄した。有機相を、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を真空除去し、透明油として、(1r, 4r) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (8.9 g、34.7 mmol) を得た。

【0597】

無水ジクロロメタン (80 mL) 中の (1r, 4r) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) シクロヘキサンカルボン酸 (8.9 g、34.7 mmol) の溶液を、ドライアイス / アセトン浴で冷やし、トルエン (57 mL、69.4 mmol) 中の DIBAL - H の 20 重量 % 溶液を N₂ 雰囲気下で滴下した。反応物を、1時間以上撹拌しながら -30℃ まで温めた。低温の反応混合物を、冷やした 1N HCl 水溶液 (150 mL) にゆっくりと注ぎ入れた。水相を DCM (2回) で洗浄し、混合した有機相を食塩水 (1回) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を真空除去し、(1r, 4r) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) シクロヘキシル) メタノール (4.5 g、18.4 mmol) を得た。

【0598】

CH₂Cl₂ (150 mL) 中の ((1r, 4r) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) シクロヘキシル) メタノール (4.5 g、18.4 mmol) の溶液に、2 - ヒドロキシイソインドリン - 1, 3 - ジオン (4.5 g、27.6 mmol) およびトリフェニルホスフィン (7.25 g、27.6 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃ まで冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (5.35 mL、27.6 mmol) を、N₂ 雰囲気下で、添加漏斗を用いてゆっくりと滴下した。反応混合物を周囲温度で 48 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、透明油を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (50% EtOAc - ヘキサン) によって精製した。得られた透明油性化合物を CH₂Cl₂ (50 mL) に溶解した。ヒドラジン水和物 (1.47 mL、19.3 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 8 時間撹拌した。得られた固体を濾去し、濾液を減圧下で濃縮し、透明油の O - ((1r, 4r) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) シクロヘキシル) メチル) ヒドロキシルアミン (2.5 g、9.66 mmol) を得た。[M + H]⁺ C₁₃H₂₉NO₂Si に対して、計算値 260; 実測値 260。

【0599】

無水トルエン (8 mL) 中の O - ((1r, 4r) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) シクロヘキシル) メチル) ヒドロキシルアミン (530 mg、2.05 mmol) の溶液に、(R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - チオン (0.150 g、0.41 mmol) および酢酸第 2 水銀 (262 mg、0.82 mmol)

50

を添加した。得られた混合物を100で1時間加熱した。反応物を室温まで冷却させ、セライトパッドを通して濾過し、EtOAcおよびCH₃OHですすいだ。濾液を濃縮し、黄緑色油を得、TFA/ACN/H₂Oで溶出する濾液を、分取HPLCによって精製した。ロータリーエバポレータ上で50にて、分取HPLC画分を凍結乾燥させると、清浄にアルコールを形成し、(R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-((1s,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチルオキシム(63mg、0.13mmol)を得た。[M+H]⁺ C₂₁H₂₅BrFN₅O₂に対して、計算値479;実測値479。

【0600】

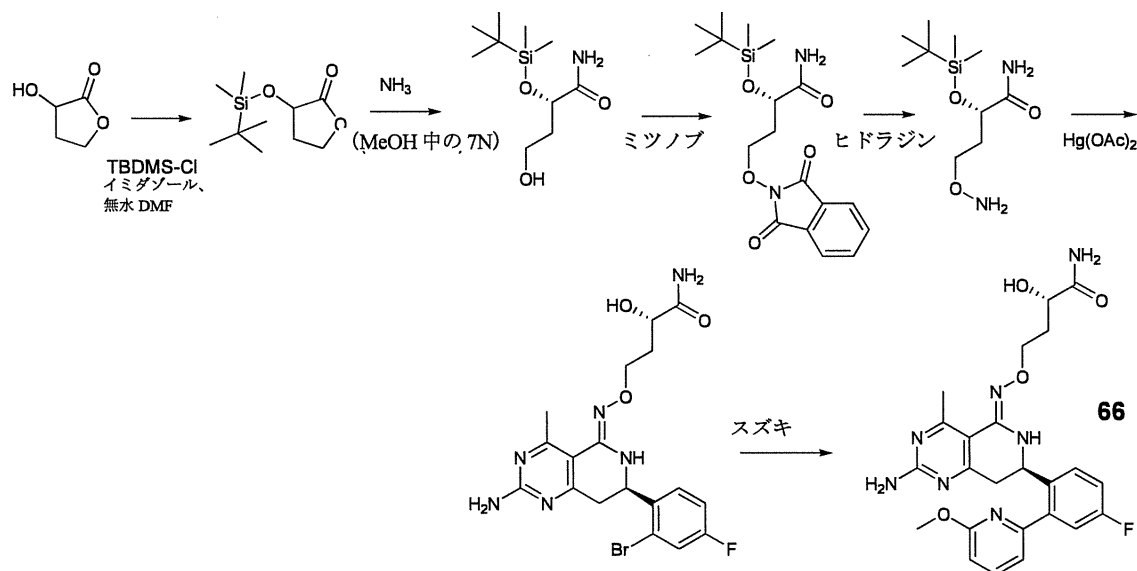
DMA中の(R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-((1s,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチルオキシム(63mg、0.13mmol)の溶液に、6-メトキシピリジン-2-ボロン酸 N-フェニルジエタノールアミンエステル(157mg、0.52mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(10.6mg、0.013mmol)、および2N Na₂CO₃(329μL、0.65mmol)を添加した。得られた混合物を、N₂で5分間脱気し、次いで、85にて、14時間密閉管中で加熱した。反応物を室温まで冷却させ、無水Na₂SO₄で覆ったセライトパッドを通して濾過し、EtOAcおよびCH₃OHですすいだ。濾液を濃縮し、茶色の残渣物を得、TFA/ACN/H₂Oで溶出する濾液を、分取HPLCによって精製した。溶媒を、ロータリーエバポレータ上で除去し、試料を高真空下で乾燥させ、(R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-((1s,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチルオキシム(10mg、0.02mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) 1.40-1.60(m, 6H), 1.69(dd, J=8.08, 4.55Hz, 2H), 1.77-1.92(m, 1H), 2.73(s, 3H), 3.05-3.18(m, 1H), 3.21-3.28(m, 1H), 3.83-3.96(m, 6H), 5.09(dd, J=8.34, 4.55Hz, 1H), 6.80(d, J=8.34Hz, 1H), 7.12(d, J=7.07Hz, 1H), 7.15-7.25(m, 2H), 7.58(dd, J=8.34, 5.81Hz, 1H), 7.71-7.82(m, 1H)。[M+H]⁺ C₂₇H₃₁FN₆O₃に対して、計算値507;実測値507。

実施例68。(S)-4-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)-2-ヒドロキシブタンアミド(化合物66)

10

20

30



10

【0601】

無水DMF (50 mL) 中の3-ヒドロキシジヒドロフラン-2(3H)-オン(5 g、49 mmol)の溶液に、イミダゾール(6.7 g、98 mmol)およびTBDMSクロリド(8.1 g、54 mmol)を添加した。反応物を、N₂雰囲気下で、室温で一晩攪拌した。反応物をジエチルエーテルで希釈し、1N HCl水溶液(2回)および食塩水(1回)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、溶媒を真空除去し、透明油として、3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(11 g、49 mmol)を得た。[M+H]⁺ C₁₀H₂₀O₃Siに対して、計算値217; 実測値217。

20

【0602】

メタノール中の3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(11 g、49 mmol)の溶液に、メタノール中の7N アンモニア(20 mL、140 mmol)を添加した。反応物を、密閉管中で2日間攪拌した。溶媒を真空除去し、白色固体として、(S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-ヒドロキシブタンアミド(4.85 g、20.8 mmol)を得た。[M+H]⁺ C₁₀H₂₃NO₃Siに対して、計算値234; 実測値234。

30

【0603】

CH₂Cl₂ (150 mL) 中の(S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-ヒドロキシブタンアミド(4.85 g、20.8 mmol)の溶液に、2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(5.1 g、31.2 mmol)およびトリフェニルホスフィン(8.2 g、31.2 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃まで冷却し、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(6.0 mL、31.2 mmol)を、N₂雰囲気下で、添加漏斗を用いてゆっくりと滴下した。反応混合物を周囲温度で48時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、透明油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ(60% EtOAc-ヘキサン)によって精製した。得られた黄白色化合物を、CH₂Cl₂ (60 mL)に溶解した。ヒドラジン水和物(670 μL、8.8 mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で8時間攪拌した。得られた固体を濾去し、濾液を減圧下で濃縮し、透明油の(S)-4-(アミノオキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタンアミド(1.1 g、4.4 mmol)を得た。[M+H]⁺ C₁₀H₂₄N₂O₃Siに対して、計算値249; 実測値249。

40

【0604】

無水トルエン(10 mL)中の(S)-4-(アミノオキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブタンアミド(1 g、4.1 mmol)の溶液に、(R)-2-アミノ-7-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-チオン(0.300 g、0.82 mmol)

50

）および酢酸第2水銀（523 mg、1.64 mmol）を添加した。得られた混合物を100 で2時間加熱した。反応物を室温まで冷却させ、セライトパッドを通して濾過し、EtOAcおよびCH₃OHですすいだ。濾液を濃縮し、黄緑色油を得、TFA/ACN/H₂Oで溶出する濾液を、分取HPLCによって精製した。ロータリーエバポレータ上で50 にて、分取HPLC画分を凍結乾燥させると、清浄にアルコールを形成し、（S）-4-（（Z）-（（R）-2-アミノ-7-（2-ブromo-4-フルオロフェニル）-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5（6H）-イリデン）アミノオキシ）-2-ヒドロキシブタンアミド（51 mg、0.11 mmol）を得た。[M+H]⁺ C₁₈H₂₀BrFN₆O₃ に対して、計算値477；実測値477。

10

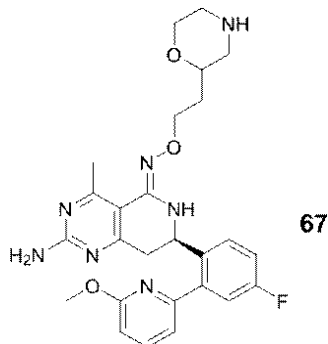
【0605】

DMA中の（S）-4-（（Z）-（（R）-2-アミノ-7-（2-ブromo-4-フルオロフェニル）-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5（6H）-イリデン）アミノオキシ）-2-ヒドロキシブタンアミド（51 mg、0.11 mmol）の溶液に、6-メトキシピリジン-2-ボロン酸 N-フェニルジエタノールアミンエステル（130 mg、0.44 mmol）、Pd(dppf)₂Cl₂（9 mg、0.011 mmol）、および2N Na₂CO₃（273 μL、0.55 mmol）を添加した。得られた混合物を、N₂で5分間脱気し、次いで、85 にて、14時間密閉管中で加熱した。反応物を室温まで冷却させ、無水Na₂SO₄で覆ったセライトパッドを通して濾過し、EtOAcおよびCH₃OHですすいだ。濾液を濃縮し、茶色の残渣物を得、TFA/ACN/H₂Oで溶出する濾液を、分取HPLCによって精製した。溶媒をロータリーエバポレータ上で除去し、試料を高真空下で乾燥させ、（S）-4-（（Z）-（（R）-2-アミノ-7-（4-フルオロ-2-（6-メトキシピリジン-2-イル）フェニル）-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5（6H）-イリデン）アミノオキシ）-2-ヒドロキシブタンアミド（12.6 mg、0.025 mmol）を得た。¹H NMR（400 MHz, MeOD） 1.76-1.93（m, 1H）, 2.16-2.35（m, 1H）, 2.80（s, 3H）, 3.18（dd, J = 16.80, 9.22 Hz, 1H）, 3.32-3.42（m, 1H）, 3.90（s, 3H）, 4.10（dd, J = 8.72, 3.16 Hz, 1H）, 4.13-4.31（m, 2H）, 5.07（dd, J = 9.09, 4.04 Hz, 1H）, 6.79（d, J = 8.08 Hz, 1H）, 7.12（d, J = 7.33 Hz, 1H）, 7.15-7.28（m, 2H）, 7.66（dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1H）, 7.71-7.83（m, 1H）。[M+H]⁺ C₂₄H₂₆FN₇O₄ に対して、計算値496；実測値496。

20

30

実施例 69.（7R,Z）-2-アミノ-7-（4-フルオロ-2-（6-メトキシピリジン-2-イル）フェニル）-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5（6H）-オンO-2-（モルホリン-2-イル）エチルオキシム（化合物67）



40

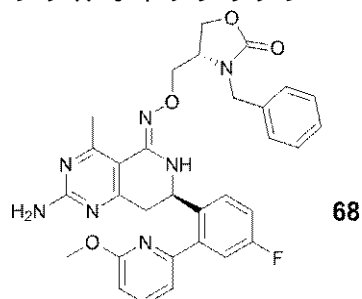
【0606】

¹H NMR（400 MHz, MeOD） 1.75-1.92（m, 1H）, 1.91-2.08（m, 1H）, 2.78（s, 3H）, 2.90（t, J = 11.87 Hz,

50

1 H), 3.03 - 3.18 (m, 1 H), 3.18 - 3.28 (m, 2 H), 3.32 - 3.42 (m, 2 H), 3.68 - 3.85 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.02 (d, J = 12.88 Hz, 1 H), 4.07 - 4.28 (m, 2 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 6.81 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 7.16 - 7.35 (m, 2 H), 7.56 - 7.69 (m, 1 H), 7.78 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)。[M + H]⁺ C₂₆H₃₀FN₇O₃ に対して、計算値 508；実測値 508。

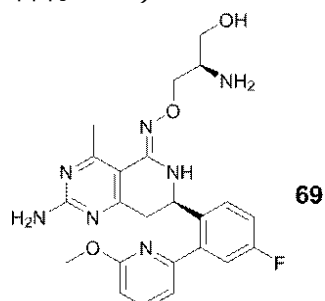
実施例 70. (S) - 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) メチル) - 3 - ベンジルオキサゾリジン - 2 - オン (化合物 68)



【0607】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 2.48 - 2.65 (m, 3 H), 2.97 - 3.16 (m, 1 H), 3.19 - 3.35 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.90 - 3.99 (m, 1 H), 4.00 - 4.16 (m, 2 H), 4.15 - 4.27 (m, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 1 H), 4.72 - 4.86 (m, 1 H), 4.90 (dd, J = 10.23, 3.41 Hz, 1 H), 5.47 - 5.63 (m, 1 H), 6.74 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 7.10 - 7.21 (m, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 5 H), 7.57 - 7.71 (m, 2 H)。[M + H]⁺ C₃₁H₃₀FN₇O₄ に対して、計算値 584；実測値 584。

実施例 71. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - ((R) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロピルオキシム (化合物 69)

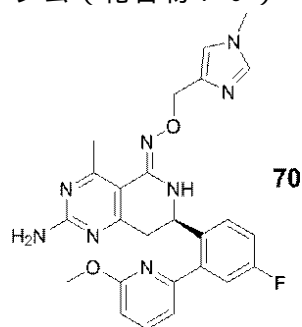


【0608】

¹H NMR (400 MHz, MeOD) 2.81 (s, 3 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 3.02 - 3.16 (m, 1 H), 3.69 - 3.78 (m, 1 H), 3.82 (dd, J = 11.37, 3.54 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.13 - 4.34 (m, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 1 H), 6.72 - 6.92 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 7.16 - 7.34 (m, 2 H), 7.63 - 7.75 (m, 1 H), 7.79 (t, J = 7.71 Hz, 1 H)。[M + H]⁺ C₂₃H₂₆FN₇O₃ に対して、計算値 468；実測値 468。

実施例 72. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジ

ン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - オンO - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチルオキシム (化合物 70)



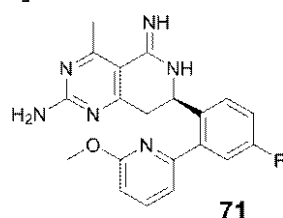
10

【0609】

^1H NMR (400 MHz, MeOD) 2.71 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 16.80, 9.22$ Hz, 1H), 3.34 - 3.43 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.06 - 5.11 (m, 3H), 6.80 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 2H), 7.53 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.85 (m, 1H), 8.85 (br. s., 1H)。[M + H] $^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_8\text{O}_2$ に対して、計算値 489; 実測値 489。

20

実施例 73. (R) - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 5 - イミノ - 4 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 2 - アミン (化合物 71)



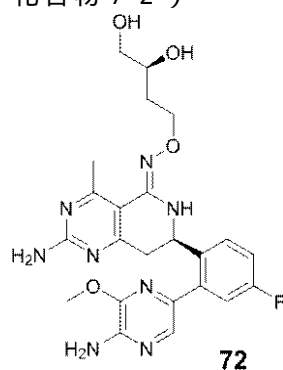
【0610】

^1H NMR (400 MHz, MeOD) 2.56 - 2.66 (m, 3H), 3.28 (d, $J = 7.83$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.32 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H), 6.75 - 6.86 (m, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 1H), 7.23 - 7.36 (m, 2H), 7.72 (t, $J = 6.82$ Hz, 1H), 7.74 - 7.84 (m, 1H)。[M + H] $^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}$ に対して、計算値 379; 実測値 379。

30

実施例 74. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - オンO - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 72)

40



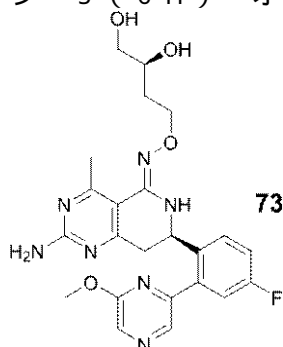
50

【 0 6 1 1 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.44 - 1.61 (m, 1H), 1.78 - 1.95 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.86 (dd, $J = 16.04$, 7.45 Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 15.92$, 4.80 Hz, 1H), 3.20 - 3.30 (m, 2H), 3.47 - 3.58 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.96 - 4.07 (m, 2H), 4.40 - 4.51 (m, 2H), 4.95 - 5.06 (m, 1H), 6.22 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 7.13 - 7.29 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.46$, 5.94 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H)。[M+H] $^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_8\text{O}_4$ に対して、計算値 499；実測値 499。

10

実施例 75. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピラジン 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 73)



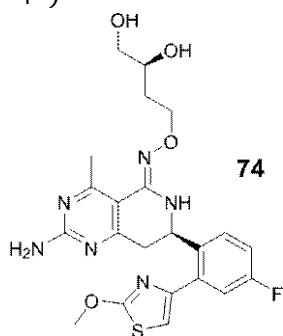
20

【 0 6 1 2 】

^1H NMR (400 MHz, MeOD) 1.59 - 1.74 (m, 1H), 1.88 - 2.06 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.02 (dd, $J = 16.29$, 9.22 Hz, 1H), 3.13 - 3.25 (m, 1H), 3.39 - 3.53 (m, 2H), 3.67 - 3.78 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.06 - 4.24 (m, 2H), 4.89 - 4.94 (m, 1H), 7.20 - 7.33 (m, 2H), 7.63 - 7.74 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)。[M+H] $^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_4$ に対して、計算値 484；実測値 484。

30

実施例 76. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - メトキシチアゾール - 4 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 74)



40

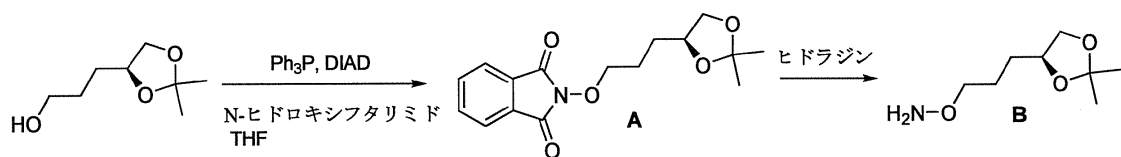
【 0 6 1 3 】

^1H NMR (400 MHz, MeOD) 1.61 - 1.75 (m, 1H), 1.91 - 2.06 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.95 (dd, $J = 16.17$, 8.08 Hz, 1H), 3.21 (dd, $J = 16.17$, 4.80 Hz, 1H), 3.40 - 3.53 (m, 2H), 3.69 - 3.79 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.11 - 4.22 (m, 2H), 5.06 (dd, $J = 7.71$, 4.93 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.10 (td, $J = 8.46$, 2.78 Hz, 1H), 7

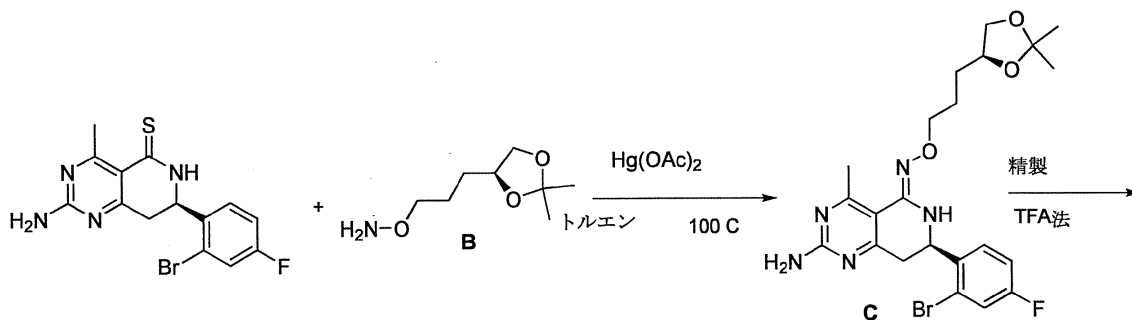
50

. 22 (dd, $J = 9.60$, 2.78 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.72$, 5.68 Hz, 1H)。[M+H]⁺ C₂₂H₂₅FN₆O₄S に対して、計算値 489；実測値 489。

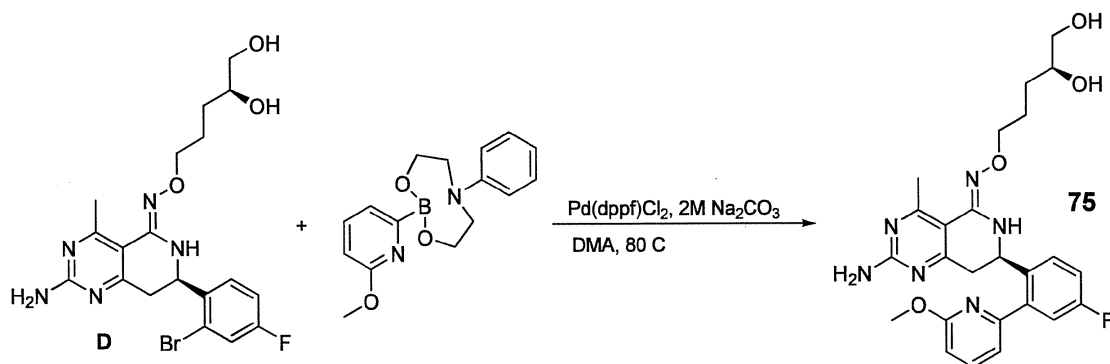
実施例 77. (R, Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン-O-(S)-4,5-ジヒドロキシペンチルオキシム(化合物 75)の合成



10



20



30

【0614】

前に報告されたように、化合物 A を合成した(収率 70.7%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 1.36 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.71 - 2.01 (m, 4H), 3.43 - 3.67 (m, 1H), 4.05 - 4.10 (m, 1H), 4.16 - 4.31 (m, 3H), 7.70 - 7.79 (m, 2H), 7.80 - 7.91 (m, 2H)。

【0615】

化合物 B (O-(3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)プロピル)ヒドロキシルアミン)を、同様の化学反応について前に報告されているように、定量的収率で合成した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 1.36 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.57 - 1.76 (m, 4H), 3.50 - 3.55 (m, 1H), 3.69 (td, $J = 6.13$, 2.65 Hz, 2H), 4.02 - 4.07 (m, 1H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 5.36 (s, 2H)。

40

【0616】

前に説明されたように、化合物 C も調製した。ESI-MS: m/z 508.2 (M+H)⁺。分取 TFA 方法による精製によって、アセトニド基を脱保護し、化合物 D (収率 55.1%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.21 - 1.37 (m, 1H), 1.47 - 1.60 (m, 1H), 1.68 (ddd, $J = 13.01$, 10.11 , 5.94 Hz, 1H), 1.73 - 1.91 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.87 (dd, $J = 16.17$, 4.29 Hz, 1H), 3.16 - 3.

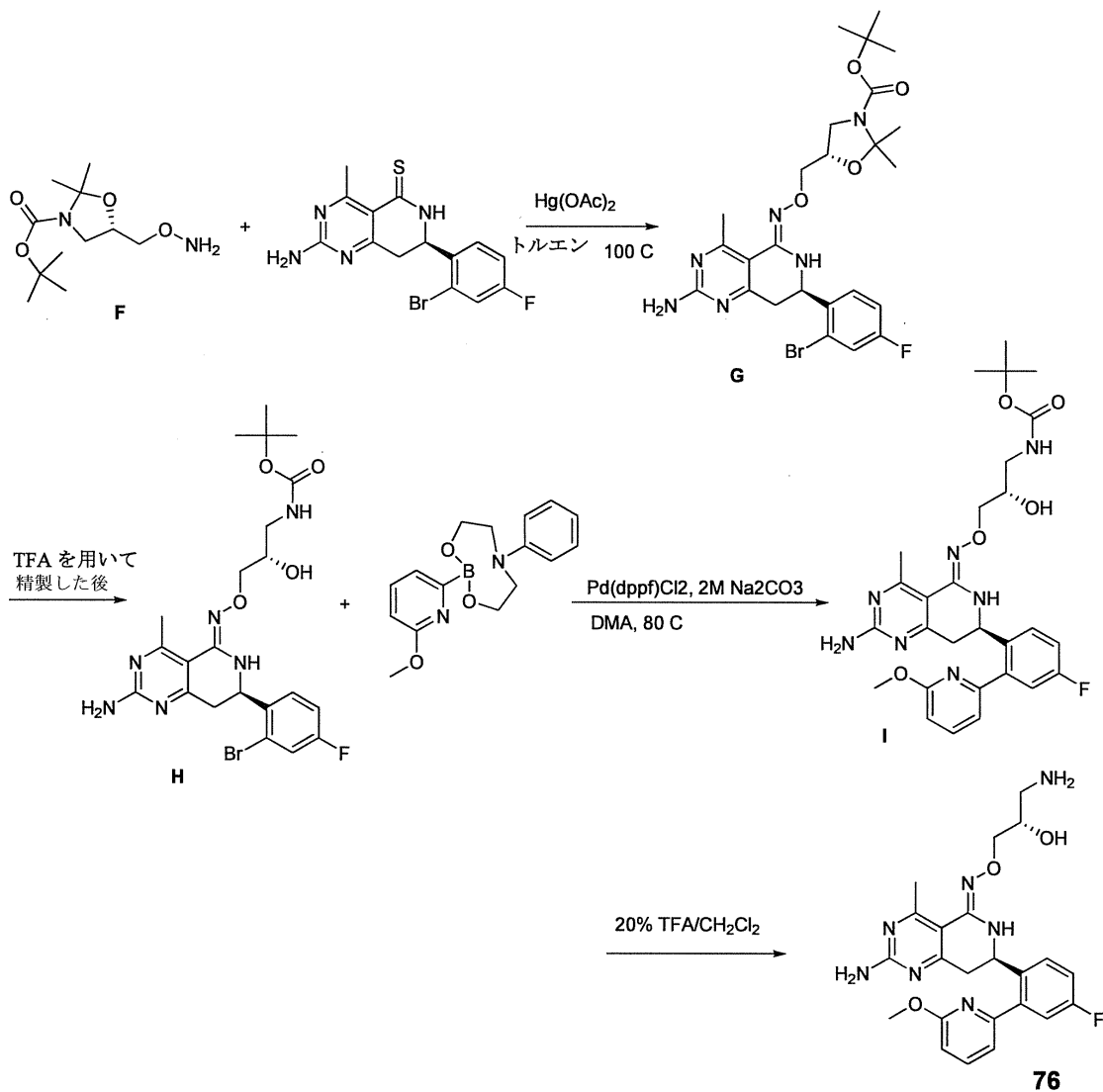
50

3.3 (m, 3H), 3.35 - 3.50 (m, 1H), 3.87 - 4.07 (m, 3H), 4.89 - 5.00 (m, 2H), 6.91 (br. s., 1H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 8.46, 2.40 Hz, 1H)。

【0617】

通常の手順による化合物Dのスズキカップリングにより化合物75 (収率19.3%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.16 - 1.33 (m, 2H), 1.48 (d, J = 4.55 Hz, 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.76 (d, J = 10.36 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.80 (dd, J = 16.04, 6.95 Hz, 1H), 2.97 - 3.07 (m, 1H), 3.18 - 3.29 (m, 2H), 3.41 (br. s., 2H), 3.86 (s, 3H), 3.87 - 3.98 (m, 2H), 4.40 (br. s., 2H), 4.97 - 5.15 (m, 1H), 6.19 - 6.39 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.85 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 7.21 - 7.30 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.46, 5.94 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.34, 7.33 Hz, 1H)。

実施例78. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - (S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピルオキシム (化合物76)



【0618】

化合物F: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 1.26 (s, 9H),

10

20

30

40

50

1.28 (s, 6H), 3.65 - 3.74 (m, 2H), 3.89 - 3.93 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.28 - 4.41 (m, 1H), 5.58 (br. s., 2H)。

【0619】

上で説明するように、化合物Gを合成した。ESI-MS: m/z 579.1 (M+H)⁺。

【0620】

蒸発ステップ後、LC/MS(TFA系とのH₂O中のACN35~60%との勾配)によるGの精製によりアセトニド基を脱保護して、化合物Hを得た。ESI-MS: m/z 539.2 (M+H)⁺、2ステップにわたる収率20.8%

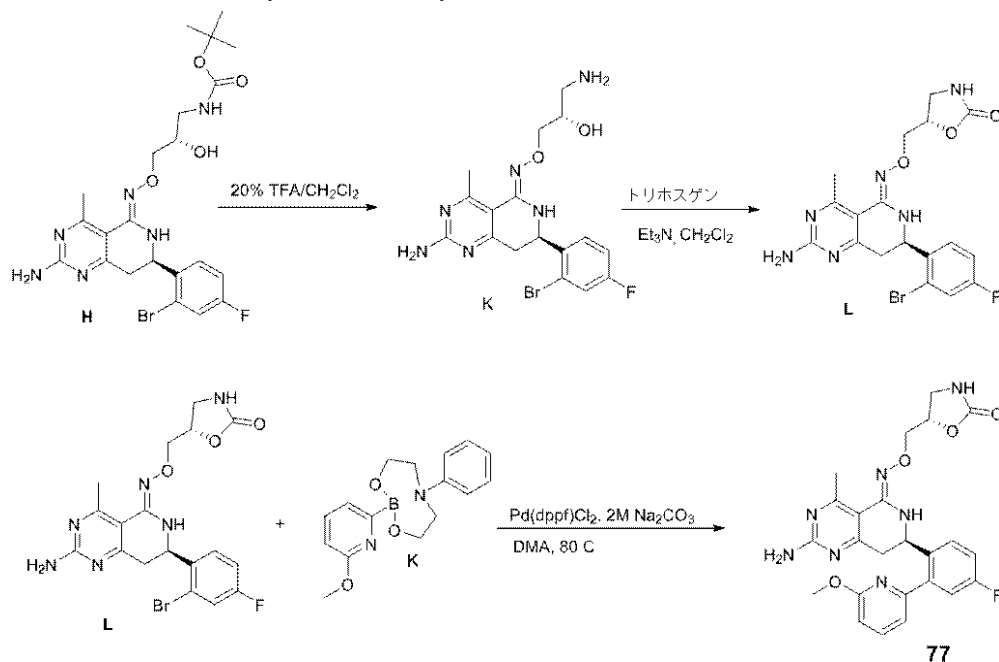
【0621】

Hのスズキカップリングにより、化合物Iを得た。ESI-MS: m/z 568.3 (M+H)⁺、次いで、これをジクロロメタン中の20%TFAで45分間脱保護し、生成化合物76を得た。

【0622】

塩基モード、H₂O中の25~50% ACNの勾配、収率46.1%によって化合物76を精製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 2.52 (s, 3H), 2.69 - 2.86 (m, 2H), 3.05 (d, J = 4.55 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (dd, J = 5.81, 3.79 Hz, 2H), 3.98 (br. s., 2H), 5.02 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 2H), 6.59 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 5.68, 2.78, 2.65 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.59, 5.81 Hz, 1H), 7.75 (br. s., 2H), 7.84 (dd, J = 8.34, 7.33 Hz, 1H)。

実施例79. (S)-5-(((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)メチル)オキサゾリジン-2-オン(化合物77)



【0623】

化合物Hを、ジクロロメタン中の20% TFAで10分間脱保護し、化合物Kを得た、ESI-MS: m/z 439.1 (M+H)⁺。

【0624】

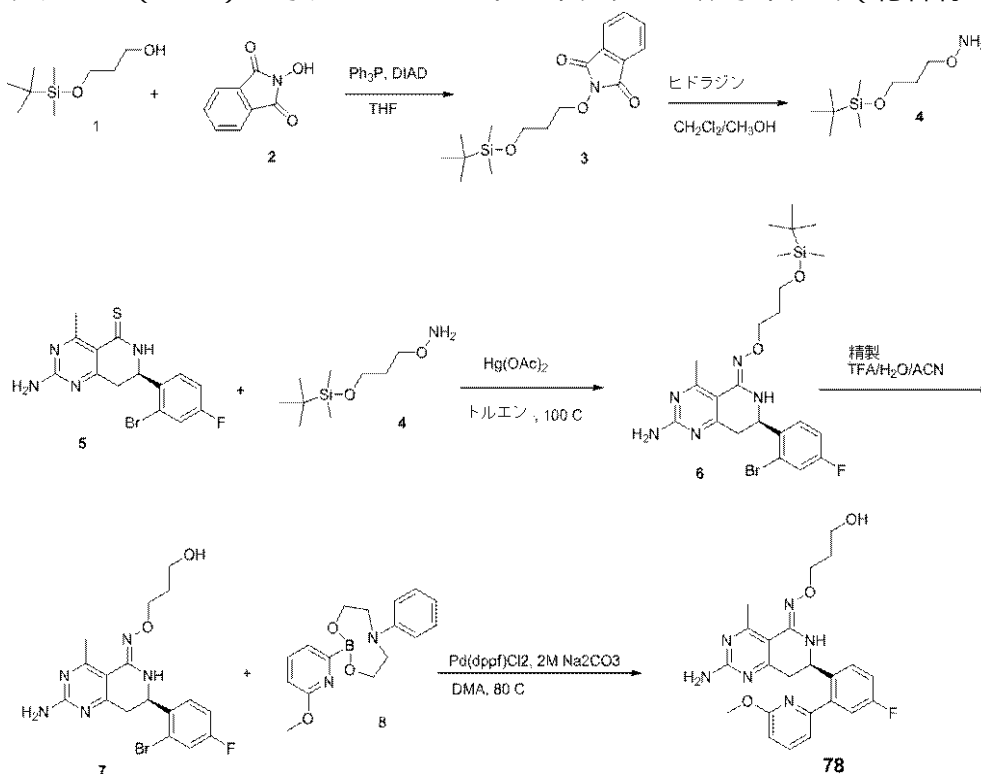
前に説明されたように、ジクロロメタン中のトリホスゲン、トリエチルアミンで化合物K

を反応させ、化合物 L を得た。分取 LC / MS、H₂O 中の 25 ~ 50 % ACN の勾配、収率 10.6 % によって精製された、ESI - MS : m / z 439.2 (M + H)⁺。

【0625】

通常の手順による化合物 K のスズキカップリングにより、化合物 77、収率 32.7 % を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 2.92 (s, 3H), 3.35 - 3.40 (m, 1H), 3.44 - 3.52 (m, 1H), 3.55 - 3.59 (m, 1H), 3.63 - 3.66 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.20 (dd, J = 6.44, 4.67 Hz, 2H), 4.95 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 7.14 - 7.25 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 8.46, 7.20 Hz, 1H)。

実施例 80. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オン O - 3 - ヒドロキシプロピルオキシム (化合物 78)



【0626】

上で説明する手順によって、化合物 3 (収率 78.7 %) を調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 0.08 (s, 6H), 0.84 - 0.93 (m, 9H), 1.99 (s, 2H), 3.76 - 3.90 (m, 2H), 4.27 - 4.39 (m, 2H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 7.80 - 7.88 (m, 2H)。

【0627】

上で説明する手順によって、化合物 4 (収率 93.2 %) を調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 0.05 - 0.09 (m, 6H), 0.84 - 0.95 (m, 9H), 1.73 - 1.86 (m, 2H), 3.69 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H)。

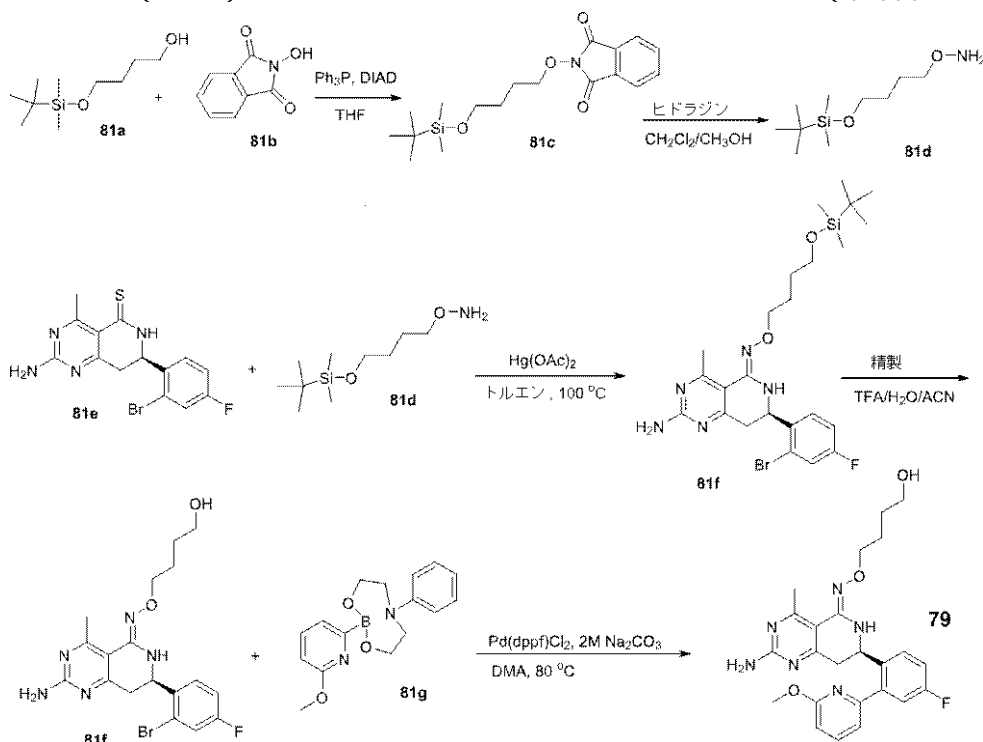
【0628】

化合物 6 : ESI - MS : m / z 538.3 (M + H)⁺。TFA 系とともに H₂O 中の 50 ~ 85 % ACN の勾配を用いて、分取 LC / MS によって精製を行った。蒸発させた後、化合物 7 (2 ステップにわたる収率 42.5 %) を得た、ESI - MS : m / z 424.2 (M + H)⁺。

【0629】

塩基モード、 H_2O 中の40～60% ACNの勾配を用いて、LC/MS精製により化合物78(収率45.9%)を得た。 1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) 1.77(5重線, $J=6.44$ Hz, 2H), 2.53(s, 3H), 2.82(dd, $J=16.29$, 7.20 Hz, 1H), 3.04(dd, $J=16.17$, 5.05 Hz, 1H), 3.42-3.54(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.91-4.04(m, 2H), 4.97-5.13(m, 1H), 6.37(br. s., 1H), 6.85(d, $J=7.58$ Hz, 1H), 6.90(br. s., 2H), 7.19(d, $J=6.82$ Hz, 1H), 7.21-7.33(m, 2H), 7.47(dd, $J=8.46$, 5.94 Hz, 1H), 7.84(dd, $J=8.34$, 7.33 Hz, 1H)。

実施例81. (R, Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-4-ヒドロキシブチルオキシム(化合物79)



【0630】

上で説明する手順によって、化合物81c(収率88.0%)を調製した。 1H NMR(400 MHz, クロロホルム- d) 0.03-0.07(m, 6H), 0.82-0.96(m, 9H), 1.74(d, $J=8.84$ Hz, 2H), 1.86(d, $J=8.34$ Hz, 2H), 3.69(t, $J=6.19$ Hz, 2H), 4.24(t, $J=6.57$ Hz, 2H), 7.75(dd, $J=5.56$, 3.03 Hz, 2H), 7.80-7.87(m, 2H)。

【0631】

上で説明する手順によって、化合物81d(収率94.5%)を調製した。 1H NMR(400 MHz, クロロホルム- d) 0.060(s, 6H), 0.85-0.94(m, 9H), 1.51-1.59(m, 3H), 1.59-1.69(m, 2H), 3.63(t, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.65-3.72(m, 2H), 5.35(s, 2H)。

【0632】

上で説明する手順によって、化合物81fを調製した。ESI-MS: m/z 554.3 ($M+H$) $^+$ 。TFA系とともに60～90% ACN/ H_2O の勾配を用いたLC/MSによる精製により、TBDMs基を脱保護して、化合物15(2ステップにわたる収

10

20

30

40

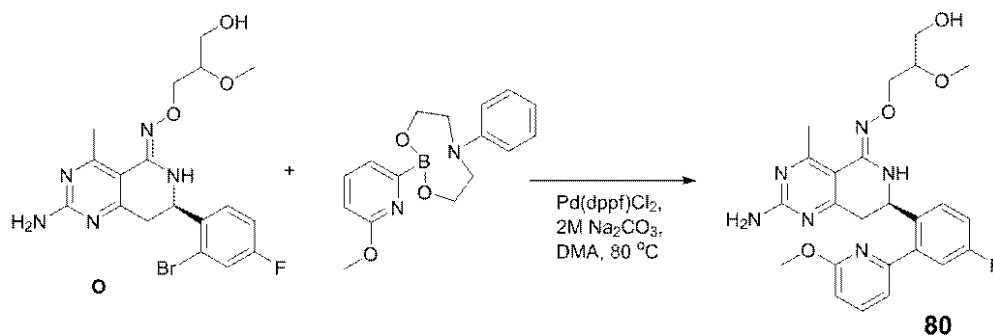
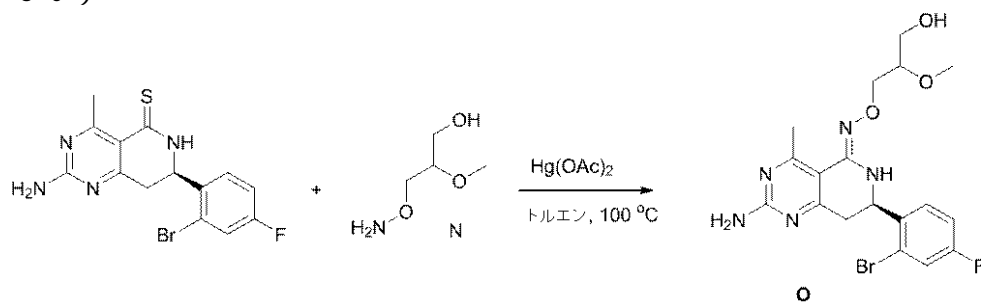
50

率 22.2%)を得た。ESI-MS: m/z 438.1 ($M+H$)⁺。

【0633】

上で説明する手順によって、化合物79を調製した。塩基モード、35~65% ACN / H₂Oの勾配、収率19.2%によって生成物を精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.37-1.56 (m, 2H), 1.56-1.74 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.81 (dd, $J=16.04, 7.20$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J=16.17, 5.05$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J=6.44$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 2H), 5.05 (br.s., 1H), 6.31 (br.s., 1H), 6.85 (d, $J=8.34$ Hz, 3H), 7.19 (d, $J=6.57$ Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.47 (dd, $J=8.46, 5.94$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=8.34, 7.33$ Hz, 1H)。

実施例 82. (7R, Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-3-ヒドロキシ-2-メトキシプロピルオキシム(化合物80)



【0634】

化合物N: ESI-MS: m/z 122.0 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 3.33 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 3H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.75-3.83 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 5.52 (br.s., 2H)。

【0635】

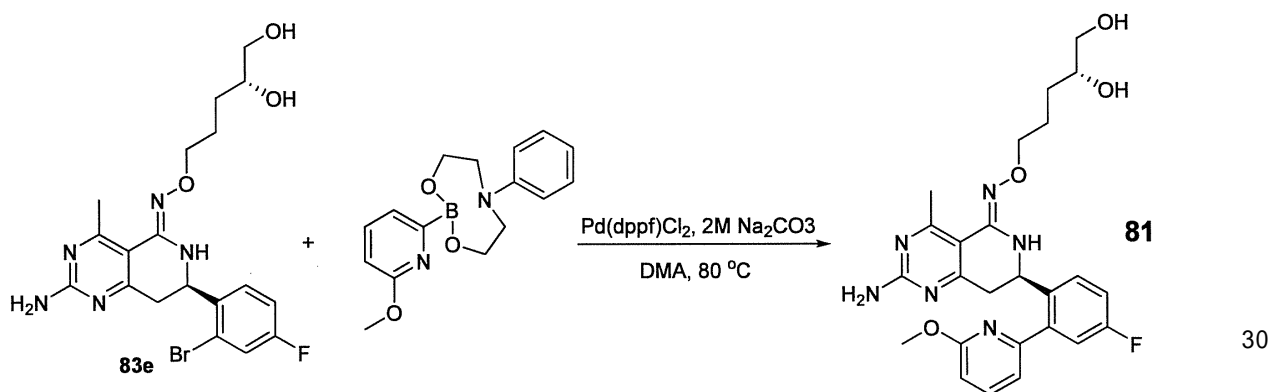
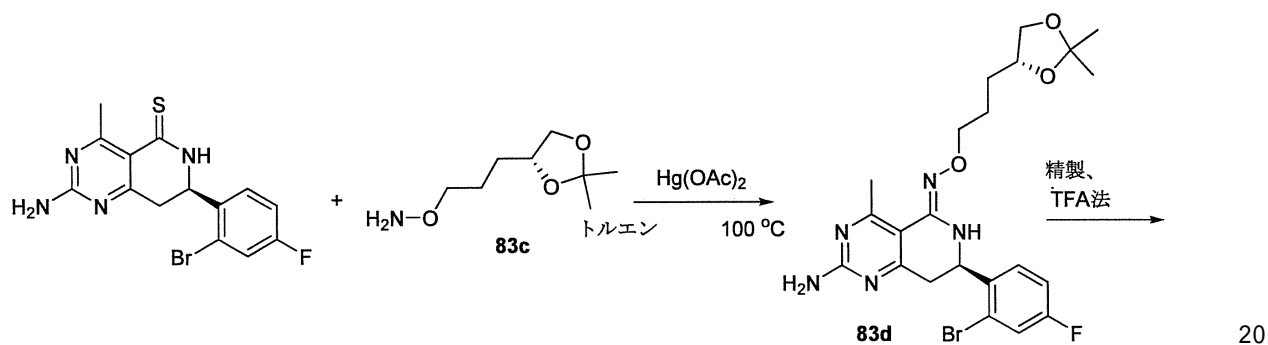
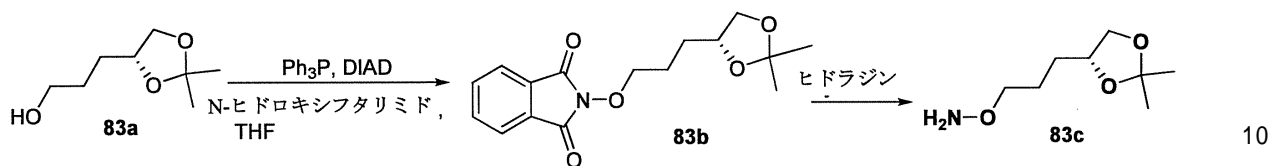
化合物O: 分取LC/MS、H₂O中の25~55% ACNの勾配、収率4.9%によって精製した、ESI-MS: m/z 454.3 ($M+H$)⁺。

【0636】

化合物80: 分取LC/MS、塩基モード、H₂O中の30~70% ACNの勾配、収率16.1%によって精製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 2.61 (s, 3H), 2.89-3.05 (m, 1H), 3.07-3.21 (m, 1H), 3.34 (d, $J=2.02$ Hz, 3H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.61-3.75 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 2H), 4.93-5.03 (m, 1H), 6.78 (d, $J=8.34$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.07$ Hz, 1H), 7.13-7.25 (m

, 2 H), 7.64 (dd, $J = 8.46, 5.68$ Hz, 1 H), 7.75 (t, $J = 7.83$ Hz, 1 H)。

実施例 83. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (R) - 4, 5 - ジヒドロキシベンチルオキシム (化合物 81)



【0637】

上で説明する手順によって、化合物 83b を調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 1.36 (s, 3 H), 1.39 - 1.45 (s, 3 H), 1.73 - 2.00 (m, 4 H), 2.05 (s, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 4.04 - 4.14 (m, 1 H), 4.14 - 4.21 (m, 1 H), 4.21 - 4.33 (m, 2 H), 7.72 - 7.79 (m, 2 H), 7.81 - 7.87 (m, 2 H)。

【0638】

上で説明する手順によって、化合物 83c (2 ステップにわたる収率 88.2%) を調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.59 - 1.78 (m, 4 H), 3.50 - 3.55 (m, 1 H), 3.69 (td, $J = 6.25, 2.40$ Hz, 2 H), 4.01 - 4.07 (m, 1 H), 4.11 (dd, $J = 7.07, 5.56$ Hz, 1 H), 5.36 (s, 2 H)。

【0639】

化合物 83d: ESI-MS: m/z 508.3 ($M+H$)⁺。H₂O 中の 40 ~ 60% ACN の勾配を用いた LC/MS 精製 (TFA 方法) により、化合物 5 を得た、ESI-MS: m/z 468.1 ($M+H$)⁺、2 ステップにわたる収率 24.1%。

【0640】

塩基モードおよび酸性モードの両方によって化合物 81 (収率 21.6%) の精製を行っ

10

20

30

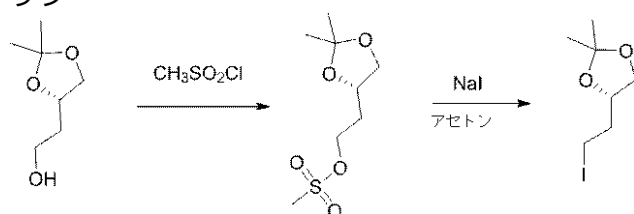
40

50

た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 1.35 - 1.52 (m, 1H), 1.59 (dt, $J = 10.04, 4.07$ Hz, 1H), 1.74 (ddd, $J = 13.71, 10.04, 6.06$ Hz, 1H), 1.82 - 2.08 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 16.67, 8.84$ Hz, 1H), 3.28 - 3.35 (m, $J = 4.55$ Hz, 1H), 3.38 - 3.49 (m, 2H), 3.54 - 3.68 (m, 1H), 3.84 - 3.97 (s, 3H), 4.06 (t, $J = 6.44$ Hz, 2H), 5.08 (dd, $J = 8.84, 4.29$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 6.57$ Hz, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.62 (dd, $J = 8.59, 5.56$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.34, 7.33$ Hz, 1H)。

10

実施例 84. (S) - 4 - (2 - ヨードエチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン



【0641】

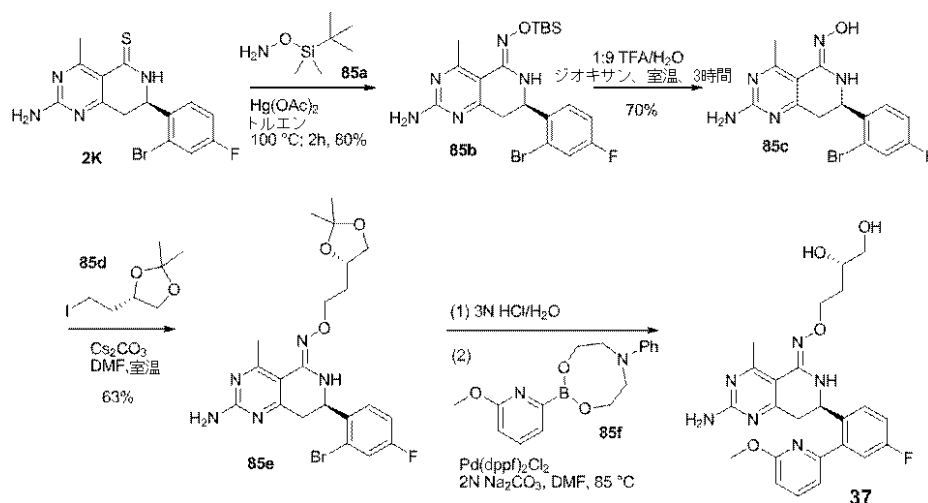
CH_2Cl_2 (25 mL) 中の (S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタノール (1.58 mL, 10.0 mmol) の溶液に、DMAP (120 mg, 1.0 mmol) およびトリエチルアミン (2.08 mL, 15.0 mmol) を添加した。反応混合物を 0 まで冷却し、塩化メタンスルホン (12.0 mmol, 0.928 mL) を、 N_2 雰囲気下で、ゆっくりと滴下した。(TLC、1:2 EtOAc - ヘキサンによって監視された) 反応混合物を 2 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 溶液 (20 mL) を添加し、混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色油を得、これを、無水アセトン (25 mL) に溶解し、次いで、 NaI (7.5 g, 50 mmol) を添加した。(TLC、1:4 EtOAc - ヘキサンによって監視された) 反応混合物を 2 時間還流し、室温まで冷却し、水 (50 mL) を添加した。酢酸エチルで抽出し、混合した有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、黄色油を得、これをフラッシュクロマトグラフィ (25% EtOAc - ヘキサン) によって精製し、透明油として、表題化合物である (S) - 4 - (2 - ヨードエチル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン (0.82 g, 2 ステップにわたる 32%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 1.36 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.99 - 1.16 (m, 2H), 3.25 (dd, $J = 18.19, 8.84$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 7.20$ Hz, 1H), 4.03 - 4.13 (m, 1H), 4.13 - 4.24 (m, 1H)。MS (ES) [M + H] $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{IO}_2$ に対して、計算値 257.00; 実測値 257.08。

20

30

実施例 85. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オン O - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 37) の別途合成

40



10

【0642】

前に説明されたように、化合物 2 K を調製した。(R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - チオン (2 K、366 mg、1.0 mmol)、O - (tert - ブチルジメチルシリル) ヒドロキシルアミン (85a、588 mg、4.0 mmol)、Hg(OAc)₂ (640 mg、2.0 mmol) およびトルエン (5 mL) の混合物を、100 で 2 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、得られた油性残渣物を、無水メタノールと共に粉砕し、濾過および乾燥した後、黄白色固体として、(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - tert - ブチルジメチルシリルオキシム (384 mg、80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 0.22 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 2.70 (s, 3H), 2.91 (dd, J = 16.42, 8.08 Hz, 1H), 3.19 (ddd, J = 16.36, 4.86, 1.26 Hz, 1H), 4.99 (ddd, J = 7.77, 5.12, 2.02 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.27, 2.65 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.08, 2.78 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.72, 5.94 Hz, 1H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₀H₂₈BrFN₅O Si に対して、計算値 480.12; 実測値 480.30。

20

30

【0643】

ジオキサン (2 mL) 中の (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - tert - ブチルジメチルシリルオキシム (85b、384 mg、0.8 mmol) の溶液に、1:9 の TFA - H₂O を添加し、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。得られた固体を濾過し、ジオキサンで洗浄し、次いで、乾燥させ、黄白色固体として、(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - オンオキシム (85c、206 mg、70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.56 (s, 3H), 2.83 (dd, J = 15.92, 4.55 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 16.04, 5.94 Hz, 1H), 4.90 (q, J = 4.97 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.21 - 7.23 (m, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.34, 1.64, 1.39 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₁₄H₁₄BrFN₅O に対して、計算値 366.03; 実測値 366.20。

40

【0644】

無水 DMF (1 mL) 中の (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H)

50

- オンオキシム (85c、9.2mg、0.025mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (12.2mg、0.0375mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で30分間撹拌した。次いで、(S)-4-(2-ヨードエチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン (85d、7.68mg、0.03mmol) を添加し、反応混合物を一晩撹拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を破碎した氷上に注ぎ、得られた固体を濾過し、冷水ですすいだ。乾燥させ、薄茶色固体として、(R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-2-(S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)エチルオキシム (7.8mg、63%) を得た。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.35 (s, 3H) 1.41 (s, 3H) 2.02 (qd, $J=6.32, 3.03\text{Hz}$, 2H) 2.75 (s, 3H) 2.94 (dd, $J=16.42, 8.84\text{Hz}$, 1H) 3.17 (dd, $J=16.42, 4.55\text{Hz}$, 1H) 3.59 (dd, $J=8.08, 7.07\text{Hz}$, 1H) 4.09 (dd, $J=8.08, 6.06\text{Hz}$, 1H) 4.17-4.28 (m, 3H) 4.98 (ddd, $J=8.72, 4.55, 1.64\text{Hz}$, 1H) 7.07 (td, $J=8.27, 2.65\text{Hz}$, 1H) 7.34 (dd, $J=8.08, 2.78\text{Hz}$, 1H) 7.43 (dd, $J=8.72, 5.94\text{Hz}$, 1H)。MS (ES) [M+H] $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{BrFN}_5\text{O}_3$ に対して、計算値495.11; 実測値495.30。

10

【0645】

20

3N HCl 水溶液 (10mL) 中の (R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-2-(S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)エチルオキシム (85e、1g、2mmol) の溶液に、添加し、反応混合物を周囲温度で1時間撹拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示す。得られた固体を濾過し、低温の1N HClで洗浄し、乾燥させ、淡白色固体として、(R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-(S)-3,4-ジヒドロキシブチルオキシム (脱保護された85e、603mg、65%) を得た。MS (ES) [M+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrFN}_5\text{O}_3$ に対して、計算値454.08; 実測値454.02。

30

【0646】

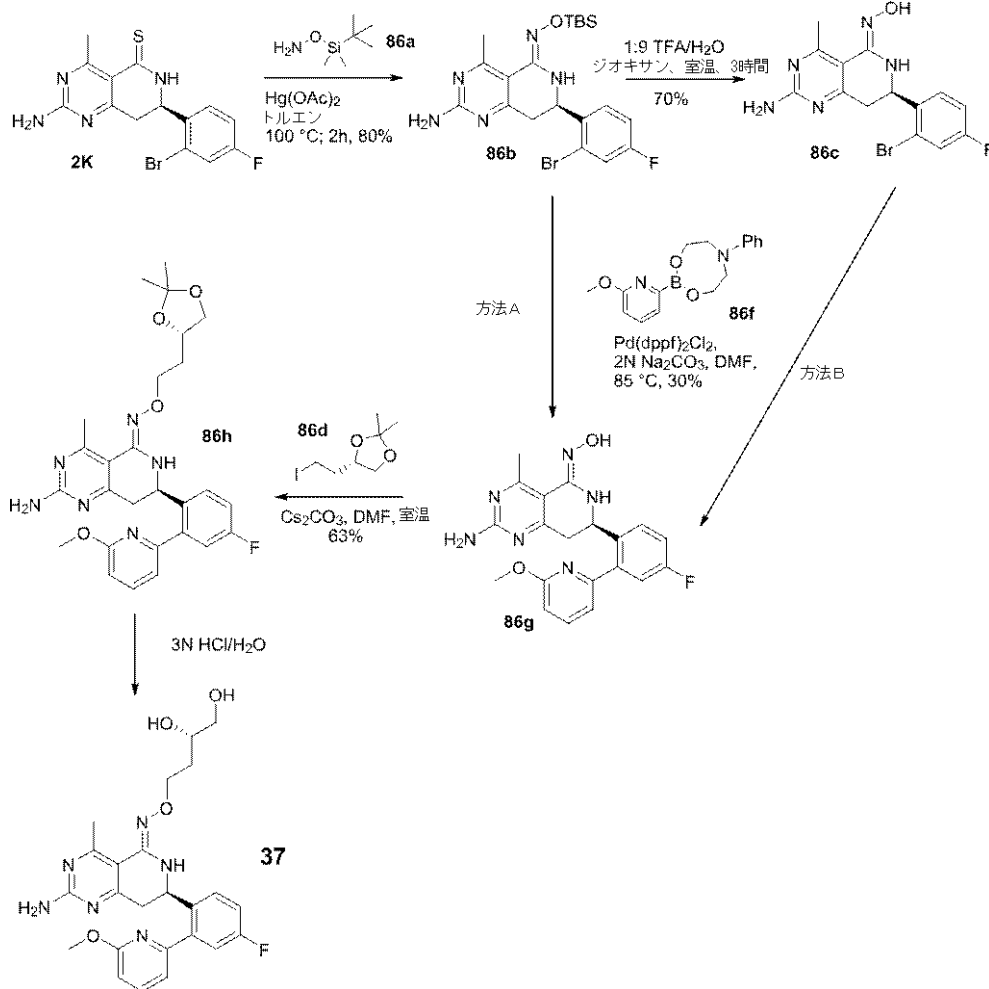
DMAc (5mL) 中の (R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-(S)-3,4-ジヒドロキシブチルオキシム (脱保護された85e、480mg、1.05mmol)、2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-6-フェニル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン (1.57g、5.25mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0.086g、0.1mmol)、および2N Na_2CO_3 (2.64mL、5.25mmol) の混合物を、 N_2 で脱気し、85℃で一晩加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、茶色油を得、これを分取LCMS (NH_4HCO_3 / ACN / H_2O) によって精製し、薄茶色固体として、(R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-(S)-3,4-ジヒドロキシブチルオキシム (化合物37、375mg、73%) を得た。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.43-1.55 (m, 1H) 1.66 (m, 1H) 2.55 (s, 3H) 2.83-2.95 (m, 2H) 3.11-3.44 (m, 1H) 3.17-3.24 (m, 1H) 3.27-3.33 (m, 1H) 3.48-3.56 (m, 1H) 3.65 (s, 3H) 3.89-4.01 (m, 2H) 4.68 (ddd, $J=10.23, 3.03, 2.91\text{Hz}$, 1H) 6.53 (dd, $J=8.34$,

40

50

2.53 Hz, 1H) 6.81 (dd, J = 7.33, 2.53 Hz, 1H) 6.90 (dt, J = 9.28, 2.68 Hz, 1H) 6.96 (td, J = 8.40, 2.65 Hz, 1H) 7.38 - 7.43 (m, 1H) 7.44 - 7.51 (m, 1H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₄H₂₈FN₆O₄ に対して、計算値 483.21; 実測値 483.00。

実施例 86. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 37) の第 2 の別途合成



【0647】

上の実施例 85 で説明するように、化合物 86b を調製した。方法 A および方法 B の両方によって、86b への 86f のカップリングを調製した。

【0648】

方法 A: DMA (3 mL) 中の (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - tert - ブチルジメチルシリルオキシム (86b、47.9 mg、0.1 mmol)、2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン (86f、149 mg、0.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (8.12 mg、0.01 mmol)、および 2N Na₂CO₃ (0.25 mL、0.5 mmol) の混合物を、N₂ で脱気し、85 °C で一晩加熱した。LCMS は、出発物質の消費および (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - オンO - tert - ブチルジメチルシリルオキシム (86g または 61) の形成を示した。([M + H]⁺ C₂₆H₃₄BrFN₆O₂Si に対して、計

10

20

30

40

50

算値 509.24 ; 実測値 509.40)。

【0649】

反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、茶色油を得、これを分取 HPLC によって精製した。この精製中、tert-ブチルジメチルシリル保護基を、切断もし、これにより、白色固体として、(R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンオキシム(37、11.8mg、30%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 2.78(s, 3H) 3.14-3.31(m, 1H) 3.43-3.46(m, 1H) 3.89(s, 3H) 5.08(d, J=7.58Hz, 1H) 6.78(d, J=8.34Hz, 1H) 7.05(d, J=7.07Hz, 2H) 7.18(d, J=8.84, 2H) 7.70(t, J=7.71, 1H)。MS(ES)[M+H] C₂₀H₂₀FN₆O₂ に対して、計算値 395.16 ; 実測値 395.20。

【0650】

方法 B : 上の実施例 85 で説明するように、(R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンオキシム(化合物 86c)を調製した。DMA(3mL)中の 86c(36.5mg、0.1mmol)および 2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-6-フェニル-1,3,6,2-ジオキサザボロカン(86f、149mg、0.5mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(8.12mg、0.01mmol)、および 2N Na₂CO₃(0.25mL、0.5mmol)の混合物を、N₂で脱気し、85で一晩加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、茶色油を得、これを分取 HPLC によって精製し、白色固体として、(R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンオキシム(86gまたは61)、13.2mg、33%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 2.78(s, 3H) 3.14-3.31(m, 1H) 3.43-3.46(m, 1H) 3.89(s, 3H) 5.08(d, J=7.58Hz, 1H) 6.78(d, J=8.34Hz, 1H) 7.05(d, J=7.07Hz, 2H) 7.18(d, J=8.84, 2H) 7.70(t, J=7.71, 1H)。MS(ES)[M+H] C₂₀H₂₀FN₆O₂ に対して、計算値 395.16 ; 実測値 395.20。

【0651】

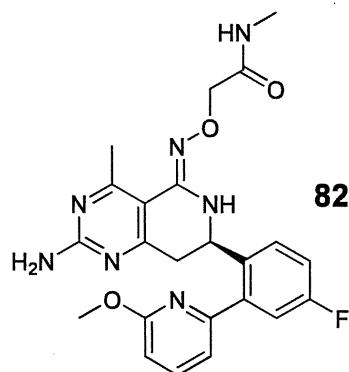
無水 DMF(1mL)中の(R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンオキシム(86gまたは化合物 61、10.0mg、0.025mmol)の溶液に、Cs₂CO₃(12.2mg、0.0375mmol)を添加し、反応混合物を周囲温度で30分間撹拌した。次いで、(S)-4-(2-ヨードエチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン(86d、7.68mg、0.03mmol)を添加し、反応混合物を一晩撹拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を破砕した氷上に注ぎ、得られた固体を濾過し、冷水ですすぎ、乾燥させ、薄茶色固体として、(R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-2-(S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)エチルオキシム(86h、8.2mg、63%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 1.33(s, 3H) 1.39(s, 3H) 1.91-2.01(m, 4H) 2.72(s, 3H) 3.07(dd, J=16.55, 10.48Hz, 1H) 3.26(dd, J=17.05, 4.93Hz, 1H) 3.55(dd, J=7.96, 7.20Hz, 1H) 3.90(s, 3H) 4.05(dd, J=7.96, 5.94Hz, 1H) 4

. 10 - 4 . 21 (m, 3H) 4 . 89 (dd, J = 10 . 61, 3 . 79 Hz, 1H)
) 6 . 74 (d, J = 8 . 84 Hz, 1H) 7 . 01 (d, J = 8 . 08 Hz, 1H)
) 7 . 11 - 7 . 22 (m, 2H) 7 . 61 - 7 . 69 (m, 2H) MS (ES) [M + H]
 C₂₇H₃₂FN₆O₄ に対して、計算値 523 . 24 ; 実測値 523 . 50
 。

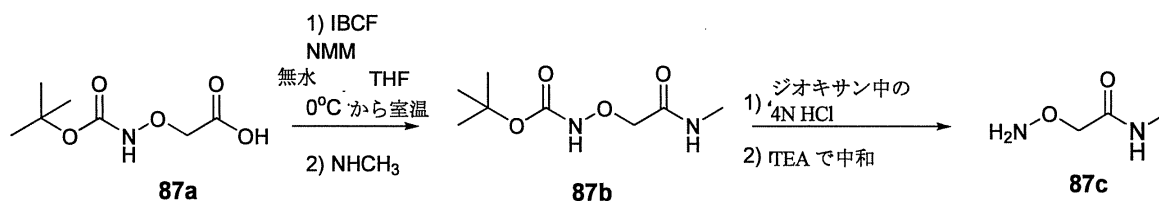
【0652】

実施例 85 で説明するように、希釈された HCl による処置によって 86 h の脱保護を達成し、化合物 37 を得た。

実施例 87 . (R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシ
 ピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]
 ピリミジン - 5 (6H) - イリデンアミノオキシ) - N - メチルアセトアミド (化合物 8
 2)



A . 2 - (アミノオキシ) - N - メチルアセトアミド (87c) の合成



【0653】

無水 THF 中の 2 - (tert - but オキシカルボニルアミノオキシ) 酢酸 (87a、
 1 g、5 . 23 mmol) の溶液を、氷浴中で冷やし、N - メチルモルホリン (863 μ
 L、7 . 85 mmol) およびクロロギ酸イソブチル (746 μL、5 . 75 mmol)
 を逐次に添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下で、20 分間攪拌した。エタノール (1 . 3
 mL、10 . 46 mmol) 中のメタンアミンの 33 重量% 溶液を反応物に添加し、次い
 で、これを一晩攪拌しながら、室温まで温めた。THF を真空除去し、残渣物を酢酸エチ
 ルと水とに分けた。有機相を H₂O (2 回) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。
 酢酸エチルを真空除去し、tert - ブチル 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエトキシ
 カルバメート (87b、775 mg、3 . 80 mmol) を得た。

【0654】

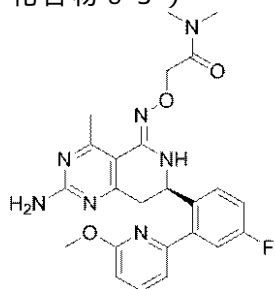
無水ジオキサン中の tert - ブチル 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエトキシカルバ
 メート (87c、775 mg、3 . 80 mmol) のスラリーに、ジオキサン (3 mL、
 12 mmol) 中の 4N HCl に添加した。反応物を、N₂ 雰囲気下で、室温で 5 時間
 攪拌した。反応物を凍結乾燥させ、酢酸エチル中の 20% トリエチルアミンに残渣物を入
 れ、塩酸塩を中和させた。該スラリーを 1 時間攪拌し、溶媒を真空除去し、2 - (アミ
 ノオキシ) - N - メチルアセトアミド (87c) とトリエチルアンモニウムクロリド塩の
 混合物を得た。

B . 化合物 82 の調製

【0655】

実施例 68 と同様の手順によって表題化合物 82 を調製し、2 - (アミノオキシ) - N - メチルアセトアミド (87c) のカップリングは、 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ によるものであった。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 2.75 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.19 (dd, $J = 16.67, 9.35$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 16.80, 4.17$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 5.06 (dd, $J = 9.35, 4.04$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.16 - 7.29 (m, 2H), 7.71 (dd, $J = 8.84, 5.56$ Hz, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 1H)。[M + H] $^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FN}_7\text{O}_3$ に対して、計算値 466; 実測値 466。

実施例 88. (R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - イリデンンアミノオキシ) - N, N - ジメチルアセトアミド (化合物 83)

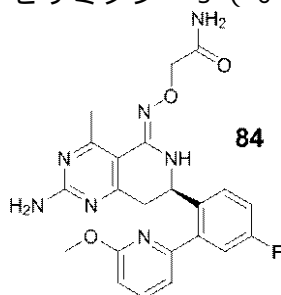


83

【0656】

ジメチルアミンを使用することを除いては、実施例 87 と同様の手順によって、表題化合物 83 を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) 2.74 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.10 - 3.24 (m, 1H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.69 - 4.81 (m, 2H), 5.06 (dd, $J = 9.35, 4.04$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.07$ Hz, 1H), 7.16 - 7.29 (m, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.72, 5.68$ Hz, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 1H)。[M + H] $^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_3$ に対して、計算値 480; 実測値 480。

実施例 89. (R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - イリデンンアミノオキシ) アセトアミド (化合物 84)

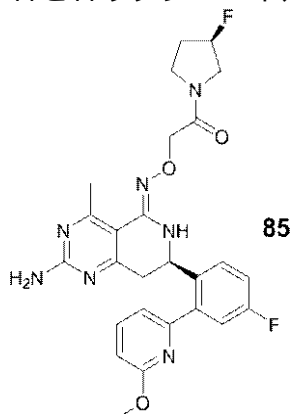


84

【0657】

ジメチルアミンを使用することを除いては、実施例 87 と同様の手順によって、表題化合物 84 を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 2.73 (s, 3H), 3.09 - 3.23 (m, 1H), 3.34 - 3.43 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 5.01 - 5.12 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.07$ Hz, 1H), 7.16 - 7.28 (m, 2H), 7.64 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 1H)。[M + H] $^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_7\text{O}_3$ に対して、計算値 452; 実測値 452。

実施例 90 . 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - ((R) - 3 - フルオロピロリジン 1 - イル) エタノン (化合物 85)



10

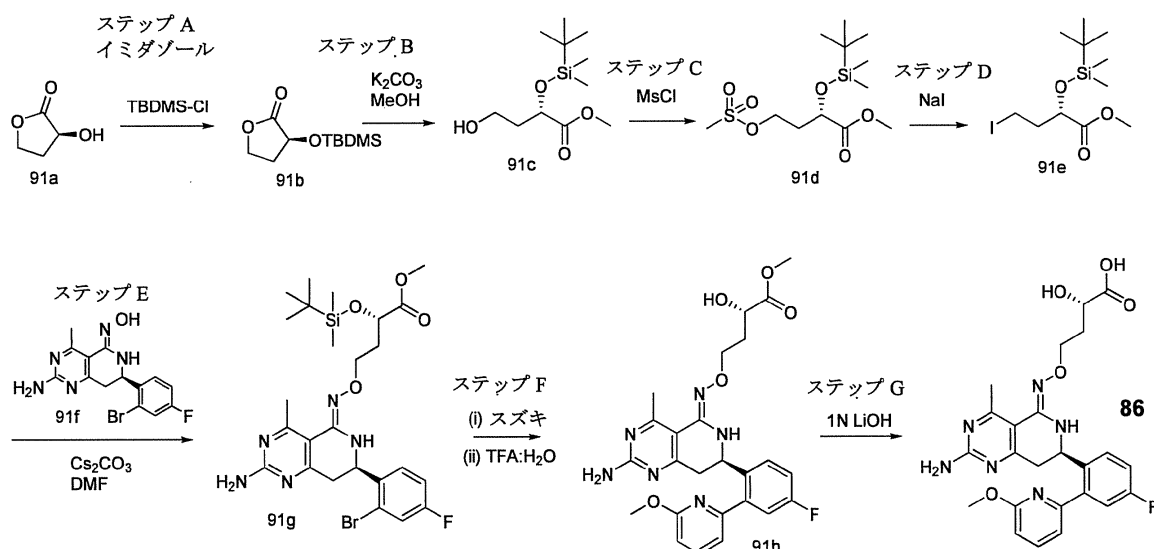
【 0 6 5 8 】

DMF (0 . 5 m L) 中の (R、Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) 酢酸 (0 . 0 5 m m o l、22 . 6 m g) の溶液に、HBTU (0 . 0 7 5 m m o l、28 m g)、Et₃N (0 . 1 2 5 m m o l、17 μ L) および (R) - 3 - フルオロピロリジン (0 . 0 6 m m o l、7 . 5 m g) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、LCMSは、反応が完了したことを示す。分取LCMSによって精製し、薄茶色固体として、表題化合物 (化合物 85、13 . 0 m g、50 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) ppm 2 . 0 5 - 2 . 4 0 (m, 2 H) 2 . 7 2 (s, 3 H) 3 . 0 6 (d d, J = 16 . 9 3, 10 . 3 6 H z, 1 H) 3 . 2 7 - 3 . 3 8 (m, 1 H) 3 . 3 9 - 3 . 6 2 (m, 4 H) 3 . 6 3 - 3 . 7 8 (m, 2 H) 3 . 8 2 (s, 3 H) 4 . 4 7 - 4 . 6 7 (m, 2 H) 4 . 8 7 (d d, J = 10 . 3 6, 3 . 0 3 H z, 1 H) 5 . 1 1 - 5 . 3 6 (m, 1 H) 6 . 6 9 (d, J = 8 . 3 4 H z, 1 H) 6 . 9 7 (d, J = 7 . 3 3 H z, 1 H) 7 . 0 6 (d d, J = 9 . 3 5, 2 . 5 3 H z, 1 H) 7 . 1 3 (t, J = 8 . 3 4 H z, 1 H) 7 . 5 0 - 7 . 7 0 (m, 2 H) 。MS (ES) [M + H] C₂₆H₂₈F₂N₇O₃ に対して、計算値 524 . 53 ; 実測値 524 . 50。

20

30

実施例 91 . (S) - 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - ヒドロキシブタン酸 (化合物 86)



10

ステップ A .

【 0 6 5 9 】

無水 DMF (4 0 m L) 中の (S) - 3 - ヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (9 1 a 、 5 g 、 4 9 m m o l) の溶液に、イミダゾール (6 . 7 g 、 9 8 m m o l) および TBDMSCl (8 . 1 g 、 5 4 m m o l) を添加し、反応物を 3 時間撹拌した。反応物をジエチルエーテルで希釈し、1 N H C l (3 回) 洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空除去し、透明油として、(S) - 3 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (9 1 b) (1 0 . 6 g 、 4 9 m m o l) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 0 . 1 5 (s , 3 H) , 0 . 1 8 (s , 3 H) , 0 . 8 6 - 0 . 9 9 (m , 9 H) , 2 . 2 3 (d q , J = 1 2 . 6 3 , 8 . 6 7 H z , 1 H) , 2 . 4 6 (d d d d , J = 1 2 . 6 3 , 7 . 5 8 , 6 . 5 7 , 3 . 2 8 H z , 1 H) , 2 . 8 4 - 3 . 0 1 (m , 1 H) , 4 . 2 0 (t d , J = 9 . 1 6 , 6 . 4 4 H z , 1 H) , 4 . 3 3 - 4 . 4 7 (m , 2 H) 。

20

ステップ B .

【 0 6 6 0 】

メタノール (4 0 m L) 中の (S) - 3 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (9 1 b 、 6 g 、 2 7 . 8 m m o l) の溶液に、炭酸カリウム (5 0 0 m g 、 3 . 6 m m o l) を添加した。反応物を一晩還流した。メタノールを真空除去し、残渣物を酢酸エチルと水とに分けた。有機相を H₂O (2 回) 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空除去し、透明油として、(S) - メチル 2 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - ヒドロキシブタノエート (9 1 c 、 3 . 9 g 、 1 5 . 7 m m o l) を得た。[M + H] C₁₁H₂₄O₄Si に対して、計算値 2 4 9 ; 実測値 2 4 9 。

30

ステップ C .

【 0 6 6 1 】

無水ジクロロメタン中の (S) - メチル 2 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - ヒドロキシブタノエート (9 1 c 、 3 . 9 g 、 1 5 . 7 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン、DMA P、および塩化メシルを添加した。反応物を 1 . 5 時間撹拌した。反応物を NH₄ C l 飽和水溶液で反応停止させた。水相を、ジクロロメタンで抽出し、混合した有機相を食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空除去し、黄色油として、(S) - メチル 2 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - メシルブタノエート (9 1 d 、 4 . 9 g 、 1 5 m m o l) を得た。[M + H] C₁₂H₂₆O₆SSi に対して、計算値 3 2 7 ; 実測値 3 2 7 。

40

ステップ D .

【 0 6 6 2 】

50

無水アセトン中の (S) - メチル 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - メシルブタノエート (91d、4.9 g、15 mmol) の溶液に、ヨウ化ナトリウム (11.5 g、75 mmol) を添加した。反応物を 1.5 時間加熱還流した。反応物を水で反応停止させ、EtOAc (3 回) に抽出した。混合した有機相を食塩水で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空除去し、黄色油として、(S) - メチル 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - ヨードブタノエート (91e、4.33 g、12 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 0.07 - 0.13 (m, 6H), 0.82 - 0.99 (m, 9H), 2.09 - 2.32 (m, 2H), 3.17 - 3.36 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.29 (dd, J = 8.08, 4.04 Hz, 1H)。

10

ステップ E .

【0663】

無水 DMF (2 mL) 中の (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オンオキシム (91e、150 mg、0.41 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (200 mg、0.62 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、この時点で、(S) - メチル 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 4 - メシルブタノエート (91f、220 mg、0.62 mmol) を添加した。反応物を、窒素雰囲気下で、一晩攪拌した。反応物を氷上に注ぎ、濃黄色沈殿物として、(S) - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ブタノエート (91g、244 mg、0.41 mmol) を析出させた。[M + H]⁺ C₂₅H₃₅BrFN₅O₄Si に対して、計算値 596; 実測値 596。

20

ステップ F .

【0664】

DMA 中の (S) - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ブタノエート (91g、244 mg、0.41 mmol) の溶液に、6 - メトキシピリジン - 2 - ボロン酸 N - フェニルジエタノールアミンエステル (488 mg、1.64 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (66 mg、0.08 mmol)、および 2 N Na₂CO₃ (2 mL、4.1 mmol) を添加した。得られた混合物を、N₂ で 5 分間脱気し、次いで、85 °C にて、14 時間密閉管中で加熱した。反応物を室温まで冷却し、無水 Na₂SO₄ で覆ったセライトパッドを通して濾過し、EtOAc および CH₃OH ですすいだ。濾液を濃縮し、黒色の残渣物を得、TFA/ACN/H₂O で溶出する、分取 HPLC によって精製した。画分を真空凍結乾燥させ、(S) - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ブタノエートを得た。この物質を、ジオキサン (700 μL) 中に直接入れ、1:9 の TFA:H₂O (1 mL) により 3 時間処理した。溶媒を真空除去し、(S) - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - ヒドロキシブタノエート (91h、15 mg、0.03 mmol) を得た。[M + H]⁺ C₂₅H₂₇FN₆O₅ に対して、計算値 511; 実測値 511。

30

40

ステップ G .

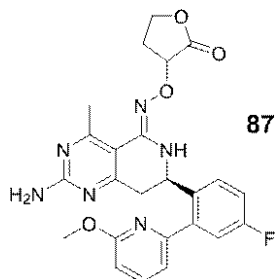
【0665】

ジオキサン (500 μL) 中の (S) - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7

50

- (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - ヒドロキシブタノエート (91 h, 15 mg, 0.03 mmol) の溶液に、1 N LiOH (74 μ L, 0.08 mmol) を添加した。反応物を 3 時間攪拌し、この時点で、1 : 1 DMSO : MeOH で希釈し、TFA / ACN / H₂O で溶出する分取 HPLC によって精製した。画分を真空凍結乾燥させ、黄色油として、(S) - 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - ヒドロキシブタン酸 (化合物 86, 7.1 mg, 0.014 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 1.86 - 2.08 (m, 1 H), 2.18 - 2.35 (m, 1 H), 2.70 - 2.87 (m, 3 H), 3.18 (dd, J = 16.80, 9.22 Hz, 1 H), 3.31 - 3.44 (m, 1 H), 3.84 - 3.97 (m, 3 H), 4.10 - 4.32 (m, 3 H), 5.08 (dd, J = 9.09, 4.04 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.14 - 7.31 (m, 2 H), 7.66 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1 H), 7.76 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)。[M + H]⁺ C₂₄H₂₅FN₆O₅ に対して、計算値 497 ; 実測値 497。

実施例 92. 3 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (化合物 87)



【0666】

DMF (2.0 mL) 中の (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オンオキシム (0.3 mmol, 109 mg) の溶液に、Cs₂CO₃ (0.45 mmol, 146 mg) および 3 - ブロモジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (0.36 mmol, 33.6 μ L) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、LCMS は、反応が完了したことを示す。反応混合物を破砕した氷上に注ぎ、得られた固体を濾過し、乾燥させ、淡白色固体として、3 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (105 mg, 78%) を得た。MS (ES) [M + H]⁺ C₁₈H₁₈BrFN₅O₃ に対して、計算値 450.05 ; 実測値 450.30。

【0667】

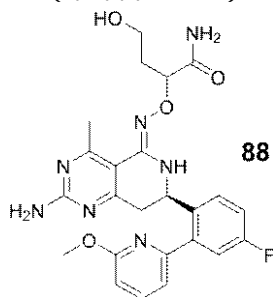
得られた化合物 (0.2 mmol, 92 mg)、2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン (0.5 mmol, 150 mg)、Pd(dppf)₂Cl₂ (0.02 mmol, 16 mg)、2 N Na₂CO₃ 水溶液 (1.0 mmol, 0.5 mL) および DMA (2.0 mL) の混合物を、N₂ で脱気し、85 °C で 4 時間加熱した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、分取 LCMS によって精製し、茶色固体として、2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 -

ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)-4-
-ヒドロキシブタン酸(29mg、29%)を得た。MS(ES)[M+H]⁺ C₂₄H₂₆FN₆O₅ に対して、計算値497.19；実測値497.00。

【0668】

得られた化合物を、THF(1.0mL)に溶解し、0℃まで冷却した。N-メチルモル
ホリン(0.15mmol、16.5μL)およびクロロギ酸イソブチル(0.1mmol、
15.5μL)を添加し、反応混合物を周囲温度で2時間撹拌した。分取LCMSに
よって精製し、白色固体として、表題化合物である、3-((Z)-((R)-2-アミ
ノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メ
チル-7,8-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミ
ノオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)オン(5mg、21%)を得た。¹H NMR(
400MHz, クロロホルム-d) 2.52(d, J=3.54Hz, 1H) 2.6
6(br.s., 3H) 2.95-3.11(m, 1H) 3.27(br.s., 2
H) 3.79(s, 3H) 4.19-4.29(m, 1H) 4.34-4.45(
m, 1H) 4.73-4.91(m, 2H) 6.67(d, J=8.34Hz, 1H)
) 6.94(d, J=6.57Hz, 1H) 7.00-7.15(m, 2H) 7.
49-7.66(m, 2H)。MS(ES)[M+H]⁺ C₂₄H₂₄FN₆O₄ に対し
て、計算値479.47；実測値479.40。

実施例93. 2-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メ
トキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4, 3
-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)-4-ヒドロキシブタンアミ
ド(化合物88)

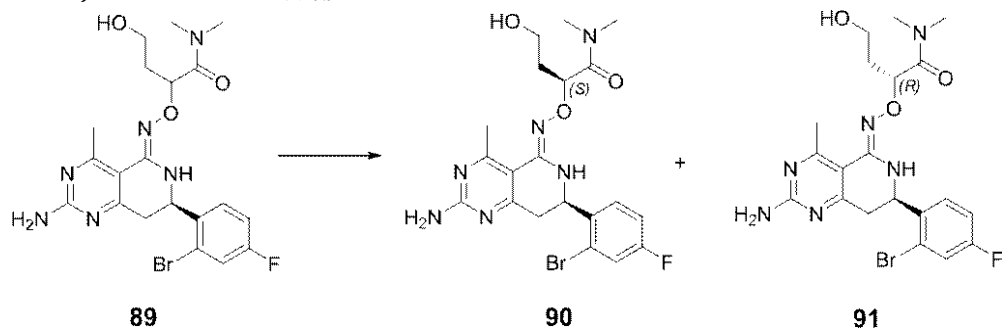


【0669】

3-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジ
ン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミ
ジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)オン(14.
3mg、0.03mmol)を、7N NH₃-MeOH溶液に溶解し、密閉管中で一晩
撹拌した。溶媒を除去し、残渣物を乾燥させ、白色固体として、表題化合物である2-
(Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2
-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-
5(6H)-イリデン)アミノオキシ)-4-ヒドロキシブタンアミド(13.2mg、
89%)を得た。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 1.83-2.1
6(m, 2H) 2.58(d, J=6.06Hz, 3H) 2.85-3.03(m,
1H) 3.07-3.25(m, 1H) 3.70(q, J=7.24Hz, 2H)
3.90(d, J=11.37Hz, 3H) 4.54(td, J=7.83, 5.05
Hz, 1H) 4.97-5.17(m, 1H) 6.69-6.85(m, 1H) 7
.11(dd, J=7.71, 2.40Hz, 1H) 7.14-7.26(m, 2H)
7.57-7.72(m, 1H) 7.76(dd, J=15.03, 6.69Hz,
1H)。MS(ES)[M+H]⁺ C₂₄H₂₇FN₇O₄ に対して、計算値496.5
0；実測値496.40。

実施例94. 2-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(2-ブromo-4-フルオロフ
ェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)

- イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルブタンアミド (化合物 89) およびキラル分離



10

【0670】

THF (2 mL) 中の 3 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - イリデン) アミノオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (310 mg、0.668 mg) の溶液に、N, N - ジメチルアミン (MeOH 中の 2.0 M 溶液、0.86 mL、1.72 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、LCMS によって精製し、白色固体として、表題化合物である 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルブタンアミド (89、80 mg、24%) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 2.63 (d, J = 2.78 Hz, 3H) 2.84 - 2.99 (m, 1H) 3.01 (d, J = 3.28 Hz, 3H) 3.08 - 3.25 (m, 4H) 3.61 - 3.93 (m, 2H) 4.99 (dddd, J = 15.03, 4.86, 2.59, 2.27 Hz, 1H) 5.09 - 5.23 (m, 3H) 5.91 (d, J = 9.09 Hz, 1H) 6.98 - 7.14 (m, 1H) 7.33 (ddd, J = 7.89, 4.99, 2.53 Hz, 1H) 7.38 - 7.48 (m, 1H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₀H₂₅BrFN₆O₃ に対して、計算値 495.34; 実測値 495.30。

20

【0671】

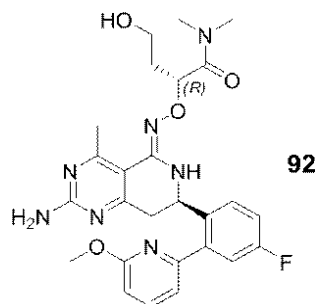
2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルブタンアミド (89) を、以下の条件下で、超臨界流体クロマトグラフィ (SFC) によってそのエナンチオマーに分離した。

30

- ・ カラム: Chiral Pak AS - H (250 × 21 mm、5 μm)
- ・ 移動相:
 - ・ A: CO₂ (1)
 - ・ B: i - PrOH
- ・ 勾配条件: 25% i - PrOH
- ・ 実行時間: 8 分間
- ・ 流速: 50 mL / 分
- ・ 注入体積: 2000 μL

40

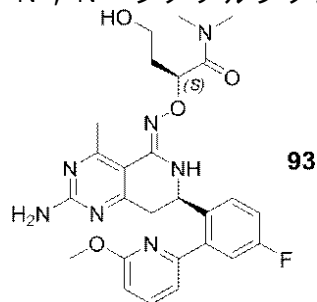
実施例 95 . (R) - 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N, N - ジメチルブタンアミド (化合物 92) の合成



【 0 6 7 2 】

(R) - 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミド (3 1 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) 、 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン (9 3 m g 、 0 . 3 1 3 m m o l) 、 P d (d p p f)₂ C l₂ (9 . 1 6 m g 、 0 . 0 1 3 m m o l) 、 2 N Na₂ C O₃ 水溶液 (0 . 1 5 6 m L 、 0 . 3 1 3 m m o l) および D M A (2 . 0 m L) の混合物を、 N₂ で脱気し、 8 5 ° で 4 時間加熱した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、分取 L C M S によって精製し、淡白色固体として、(R) - 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミド (9 2 、 1 4 . 4 m g 、 4 3 . 9 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 2 . 0 8 - 2 . 1 6 (m , 2 H) 2 . 6 0 (s , 3 H) 2 . 9 8 (s , 3 H) 3 . 0 2 (d , J = 9 . 8 5 H z , 1 H) 3 . 1 0 (s , 3 H) 3 . 1 6 - 3 . 3 3 (m , 1 H) 3 . 6 2 - 3 . 8 1 (m , 2 H) 3 . 8 9 (s , 3 H) 4 . 9 4 (d d d , J = 1 0 . 0 4 , 3 . 9 8 , 0 . 8 8 H z , 1 H) 5 . 0 3 (t , J = 6 . 1 9 H z , 1 H) 5 . 2 7 (b r . s . , 2 H) 5 . 7 9 (s , 1 H) 6 . 7 4 (d d , J = 8 . 3 4 , 0 . 7 6 H z , 1 H) 7 . 0 1 (d d , J = 7 . 3 3 , 0 . 7 6 H z , 1 H) 7 . 0 7 - 7 . 2 3 (m , 2 H) 7 . 6 5 (d d , J = 8 . 3 4 , 7 . 3 3 H z , 2 H) 。 M S (E S) [M + H] C₂₆ H₃₁ F N₇ O₄ に対して、計算値 5 2 4 . 5 6 ; 実測値 5 2 4 . 4 0 。

実施例 9 6 . (S) - 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミド (化合物 9 3)

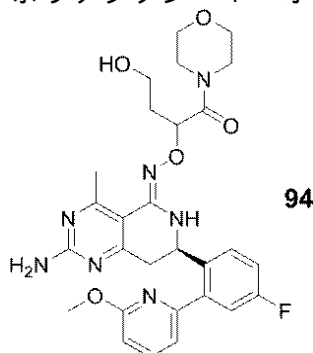


【 0 6 7 3 】

(S) - 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミド (2 6 m g 、 0 . 0 5 2 m m o l) 、 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1 , 3 , 6 , 2 - ジオキサザボロカン (7 8 m g 、 0 . 2 6 2 m m o l) 、 P d (d p p f)₂ C l₂ (7 . 6 8 m g 、 0 . 0 1 m m o l) 、 2 N Na₂ C O₃ 水溶液 (0 . 1 3 1

mL、0.262 mmol) およびDMA (2.0 mL) の混合物を、N₂ で脱気し、85 で4時間加熱した。室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、分取LCMSによって精製し、淡白色固体として、(S)-2-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)-4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルブタンアミド(93、10.3 mg、37%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 2.04-2.15 (m, 2H) 2.60 (s, 3H) 2.97 (s, 3H) 3.01-3.07 (m, 1H) 3.13 (s, 3H) 3.30 (ddd, J = 16.42, 3.79, 1.52 Hz, 1H) 3.70-3.84 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 4.90 (dd, J = 10.74, 3.66 Hz, 1H) 5.12 (t, J = 6.32 Hz, 1H) 5.26 (br. s., 1H) 5.78 (s, 1H) 6.74 (dd, J = 8.34, 0.76 Hz, 1H) 7.02 (dd, J = 7.20, 0.88 Hz, 1H) 7.11-7.21 (m, 2H) 7.65 (dd, J = 8.34, 7.07 Hz, 2H)。MS (ES) [M+H]⁺ C₂₆H₃₁FN₇O₄ に対して、計算値524.56; 実測値524.40。

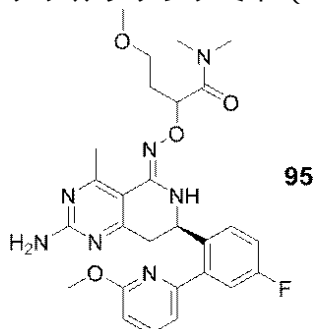
実施例 97. 2-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)-4-ヒドロキシ-1-モルホリノブタン-1-オン(化合物94)



【0674】

THF (1.0 mL) 中の3-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(12.0 mg、0.025 mmol)の溶液に、モルホリン(5.52 μL、0.063 mmol)を添加し、反応混合物を一晩撹拌した。溶媒を除去し、分取LCMSによって精製し、白色固体として、表題化合物である2-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)-4-ヒドロキシ-1-モルホリノブタン-1-オン(94、5.7 mg、40%)を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 1.79-2.03 (m, 2H) 2.57 (d, J = 7.07 Hz, 3H) 2.99 (ddd, J = 16.86, 8.72, 8.53 Hz, 1H) 3.10-3.18 (m, 1H) 3.22-3.29 (m, 4H) 3.46-3.55 (m, 4H) 3.57-3.62 (m, 2H) 3.81 (d, J = 5.81 Hz, 3H) 4.95 (ddd, J = 19.45, 8.84, 4.80 Hz, 1H) 5.00-5.06 (m, 1H) 6.70 (dd, J = 7.58, 6.06 Hz, 1H) 7.03 (d, J = 6.57 Hz, 1H) 7.06-7.16 (m, 2H) 7.54 (ddd, J = 19.20, 8.34, 5.81 Hz, 1H) 7.67 (td, J = 7.83, 4.80 Hz, 1H)。MS (ES) [M+H]⁺ C₂₈H₃₃FN₇O₅ に対して、計算値566.59; 実測値566.50。

実施例 98 . 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - メトキシ - N , N - ジメチルブタンアミド (化合物 95)



95

10

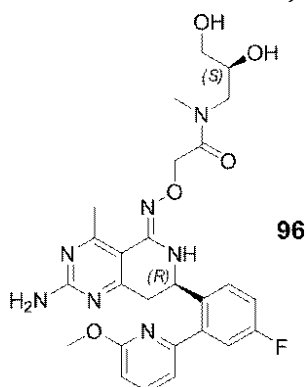
【 0 6 7 5 】

THF (2 mL) 中の 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミド (0 . 03 mmol , 16 mg) の溶液に、N₂ 雰囲気下で、0 で 50 % NaH (0 . 034 mmol , 1 . 65 mg) を添加した。反応混合物を 15 分間攪拌し、硫酸ジメチル (4 . 08 μL , 0 . 043 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で 3 時間攪拌した。MeOH (1 mL) で反応停止させ、LCMS によって精製し、淡白色固体として、表題化合物である 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - メトキシ - N , N - ジメチルブタンアミド (95、3 . 6 mg、25 %) を得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 1 . 81 - 2 . 06 (m , 2 H) 2 . 47 (s , 3 H) 2 . 70 - 2 . 80 (m , 1 H) 2 . 83 (d , J = 10 . 61 Hz , 3 H) 3 . 05 (d , J = 7 . 58 Hz , 3 H) 3 . 07 - 3 . 17 (m , 1 H) 3 . 20 (d , J = 4 . 80 Hz , 3 H) 3 . 31 - 3 . 39 (m , 2 H) 3 . 40 - 3 . 49 (m , 2 H) 3 . 87 (d , J = 3 . 79 Hz , 3 H) 4 . 80 - 4 . 93 (m , 1 H) 5 . 06 - 5 . 22 (m , 1 H) 6 . 83 - 6 . 90 (m , 1 H) 7 . 20 (d , J = 8 . 84 Hz , 1 H) 7 . 23 - 7 . 32 (m , 2 H) 7 . 44 (ddd , J = 14 . 34 , 8 . 91 , 5 . 81 Hz , 1 H) 7 . 85 (td , J = 7 . 83 , 3 . 28 Hz , 1 H) 。 MS (ES) [M + H] C₂₇H₃₃FN₇O₄ に対して、計算値 538 . 58 ; 実測値 538 . 40。

20

30

実施例 99 . 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - N - ((S) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - メチルアセトアミド (化合物 96) の合成



96

40

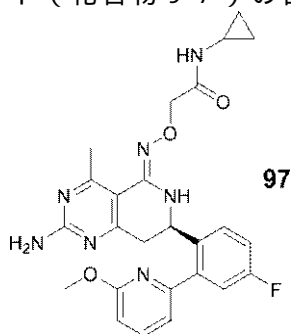
【 0 6 7 6 】

50

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) 2.57 (d, $J = 5.31$ Hz, 3H), 2.89 - 3.21 (m, 5H), 3.34 - 3.65 (m, 4H), 3.75 - 3.88 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.55 - 4.77 (m, 4H), 5.01 (dt, $J = 9.16$, 4.64 Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.13 - 7.25 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 8.21$, 5.68 Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.83$ Hz, 1H)。

[M + H] $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_5$ に対して、計算値 540；実測値 540。

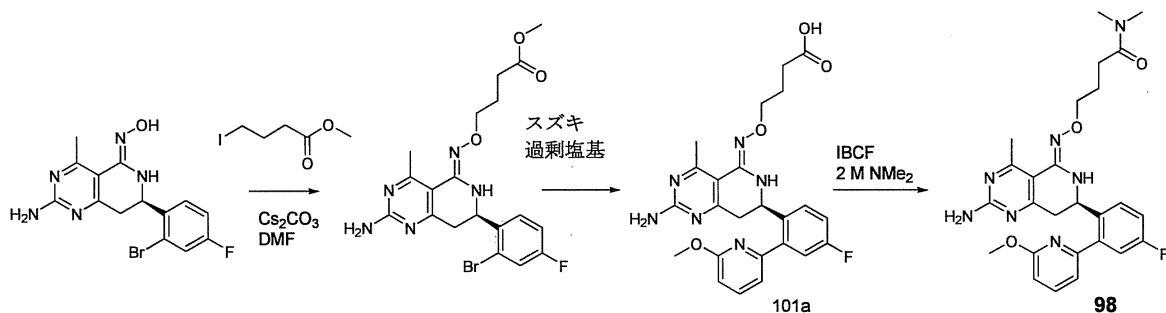
実施例 100. (R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - イリデンンアミノオキシ) - N - シクロプロピルアセトアミド (化合物 97) の合成



【0677】

シクロプロパンアミンを使用することを除いては、実施例 87 と同様の手順によって、表題化合物 97 を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 0.43 - 0.53 (m, 2H), 0.68 - 0.79 (m, 2H), 2.67 (dt, $J = 7.33$, 3.41 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 3.09 - 3.21 (m, 1H), 3.37 - 3.52 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.06 (dd, $J = 9.35$, 4.29 Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.07$ Hz, 1H), 7.15 - 7.29 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 8.84$, 5.56 Hz, 1H), 7.72 - 7.83 (m, 1H)。[M + H] $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_3$ に対して、計算値 492；実測値 492。

実施例 101. (R, Z) - 4 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - イリデンンアミノオキシ) - N, N - ジメチルブタンアミド (化合物 98) の合成



【0678】

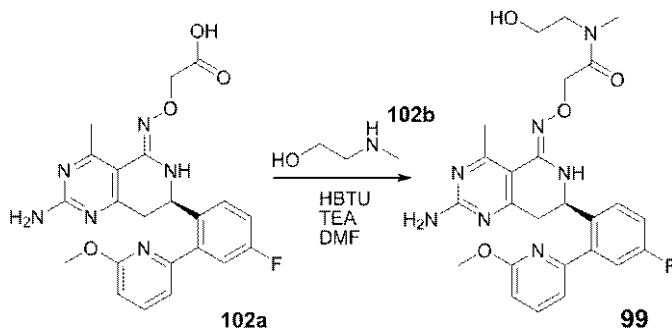
無水 THF 中の (R, Z) - 4 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6H) - イリデンンアミノオキシ)ブタン酸 (101a, 26 mg, 0.054 mmol) の溶液を、氷浴中で冷やし、N - メチルモルホリン (9 μL , 0.081 mmol) およびクロロギ酸イソブチル (7.7 μL , 0.060 mmol) を逐

次に添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下で、20 分間撹拌した。メタノール (54 μ L、0.11 mmol) 中の 33 重量% 溶液を反応物に添加し、次いで、これを一晩撹拌しながら、室温まで温めた。THF を真空除去し、残渣物を酢酸エチルと水とに分けた。有機相を H_2O (2 回) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。酢酸エチルを真空除去し、残渣物を分取 HPLC によって精製し、(R, Z) - 4 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - イリデンンアミノオキシ) - N, N - ジメチルブタンアミド (98、6.4 mg、0.0126 mmol) を得た。

【0679】

1H NMR (400 MHz, MeOD) 1.91 - 2.05 (m, 2H), 2.46 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.02 - 3.16 (m, 1H), 3.25 (dd, $J = 16.55$, 4.67 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.00 - 4.12 (m, 2H), 5.05 (dd, $J = 8.59$, 4.55 Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 8.46$, 5.68 Hz, 1H), 7.71 - 7.82 (m, 1H)。[M + H] $^+$ $C_{26}H_{30}FN_7O_3$ に対して、計算値 508; 実測値 508。

実施例 102. (R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - イリデンンアミノオキシ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルアセトアミド (化合物 99) の合成

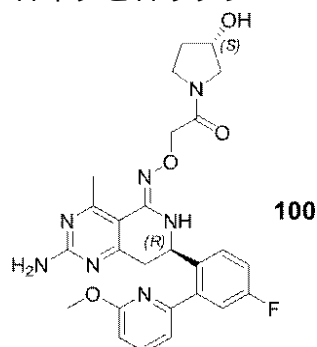


【0680】

無水 DMF (1 mL) 中の (R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - イリデンンアミノオキシ) 酢酸 (102a、43 mg、0.095 mmol) の溶液に、2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (72 mg、0.19 mmol)、トリエチルアミン (53 μ L、0.39 mmol)、および最後に 2 - (メチルアミノ) エタノール (102b、16 μ L、0.19 mmol) を添加した。反応物を、窒素雰囲気下で、一晩撹拌した。反応混合物を 1 : 1 の DMSO : MeOH で希釈し、 NH_4HCO_3 / ACN / H_2O で溶出する分取 HPLC によって精製した。白色固体として、HPLC 画分から表題化合物 (化合物 99、11 mg、0.022 mmol) を、析出させた。 1H NMR (400 MHz, メタノール - d_4) 2.57 (d, $J = 4.04$ Hz, 3H), 2.86 - 3.21 (m, 5H), 3.44 - 3.55 (m, 2H), 3.66 - 3.73 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.69 - 4.82 (m, 2H), 5.01 (dt, $J = 9.09$, 4.29 Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 2H), 7.60 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.80 (m, 1H)。[M + H] $^+$ $C_{25}H_{28}FN_7O_4$ に対して、計算値 510; 実測値 510。

実施例 103. 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4,

3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エタノン (化合物 1 0 0) の合成



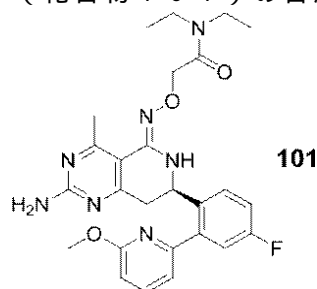
10

【 0 6 8 1 】

(S) - ピロリジン - 3 - オールを使用することを除いては、実施例 1 0 2 と同様の手順によって、表題化合物 1 0 0 を調製した。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , メタノール - d_4) 1 . 8 2 - 2 . 1 3 (m , 2 H) , 2 . 5 7 (d , J = 3 . 0 3 Hz , 3 H) , 2 . 9 5 (d d d , J = 1 6 . 2 3 , 8 . 9 1 , 3 . 9 2 Hz , 1 H) , 3 . 0 9 - 3 . 2 2 (m , 2 H) , 3 . 3 8 - 3 . 5 4 (m , 2 H) , 3 . 5 4 - 3 . 7 4 (m , 2 H) , 3 . 9 0 (s , 3 H) , 4 . 4 1 (d , J = 9 . 3 5 Hz , 1 H) , 4 . 5 5 - 4 . 7 3 (m , 2 H) , 4 . 9 6 - 5 . 0 8 (m , 1 H) , 6 . 7 8 (d , J = 8 . 3 4 Hz , 1 H) , 7 . 1 2 (d , J = 7 . 0 7 Hz , 1 H) , 7 . 1 3 - 7 . 2 4 (m , 2 H) , 7 . 6 4 (d t , J = 8 . 5 3 , 5 . 8 4 Hz , 1 H) , 7 . 7 5 (t , J = 7 . 8 3 Hz , 1 H) 。 [M + H] $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_7\text{O}_4$ に対して、計算値 5 2 2 ; 実測値 5 2 2 。

20

実施例 1 0 4 . (R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - N , N - ジエチルアセトアミド (化合物 1 0 1) の合成



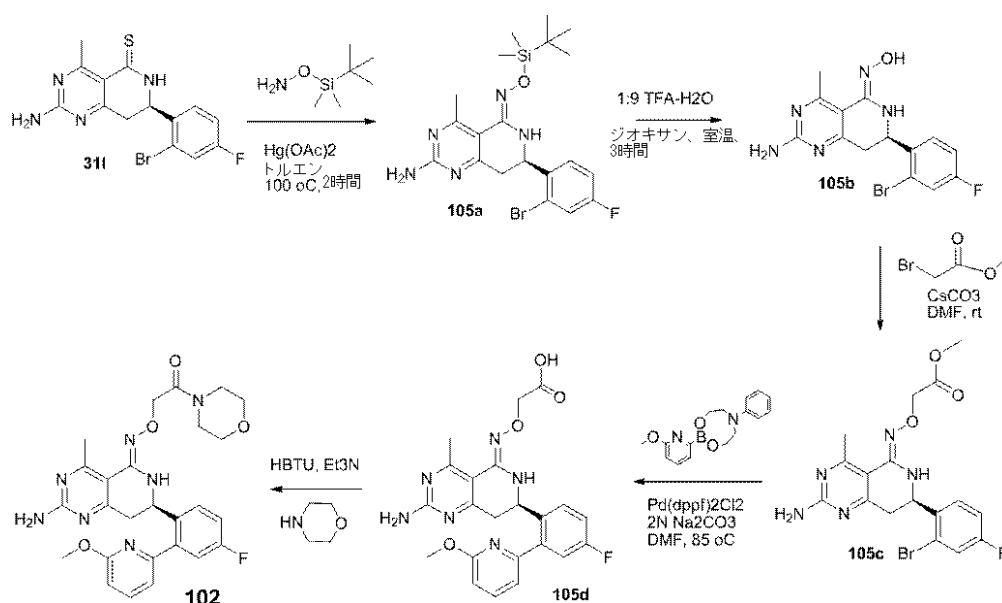
30

【 0 6 8 2 】

実施例 1 0 2 と同様の手順によって、表題化合物 1 0 1 を調製した。 ^1H NMR (4 0 0 MHz , メタノール - d_4) 1 . 1 2 (t , J = 7 . 0 7 Hz , 3 H) , 1 . 1 5 - 1 . 2 6 (m , 3 H) , 2 . 7 1 (s , 3 H) , 3 . 1 7 (d d , J = 1 6 . 8 0 , 9 . 4 7 Hz , 1 H) , 3 . 3 2 - 3 . 4 6 (m , 5 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 4 . 6 5 - 4 . 8 1 (m , 2 H) , 5 . 0 5 (d d , J = 9 . 4 7 , 4 . 1 7 Hz , 1 H) , 6 . 7 9 (d , J = 8 . 3 4 Hz , 1 H) , 7 . 1 3 (d , J = 7 . 3 3 Hz , 1 H) , 7 . 1 5 - 7 . 2 9 (m , 2 H) , 7 . 7 0 (d d , J = 8 . 5 9 , 5 . 5 6 Hz , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 8 3 (m , 1 H) 。 [M + H] $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_3$ に対して、計算値 5 0 8 ; 実測値 5 0 8 。

40

実施例 1 0 5 . (R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - モルホリノエタノン (化合物 1 0 2) の合成



10

A. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - tert - ブチルジメチルシリルオキシム(105a)

【0683】

20

(R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - チオン(31I、366mg、1.0mmol)、O - (tert - ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミン(588mg、4.0mmol)、Hg(OAc)₂(640mg、2.0mmol)およびトルエン(5mL)の混合物を、100 で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、得られた油性残渣物を乾燥メタノールと共に粉砕し、黄白色固体を得た。濾過し、乾燥させ、黄白色固体として、((R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - tert - ブチルジメチルシリルオキシム(105a、384mg、80%)を得る。¹H NMR(400MHz, クロロホルム - d) ppm 0.22(s, 3H), 0.23(s, 3H), 0.97(s, 9H), 2.70(s, 3H), 2.91(dd, J = 16.42, 8.08Hz, 1H), 3.19(ddd, J = 16.36, 4.86, 1.26Hz, 1H), 4.99(ddd, J = 7.77, 5.12, 2.02Hz, 1H), 7.05(td, J = 8.27, 2.65Hz, 1H), 7.33(dd, J = 8.08, 2.78Hz, 1H), 7.39(dd, J = 8.72, 5.94Hz, 1H)。MS(ES)[M+H]⁺ C₂₀H₂₈BrFN₅O₂Siに対して、計算値480.12; 実測値480.30。

30

B. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンオキシム(105b)

40

【0684】

ジオキサン(2mL)中の((R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンO - tert - ブチルジメチルシリルオキシム(105a、384mg、0.8mmol)の溶液に、1:9のTFA - H₂Oを添加し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。得られた固体を濾過し、ジオキサンで洗浄した。得られた固体を乾燥させ、黄白色固体として、(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンオキシム(105b、206mg、70%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO - d₆) ppm 2.56(s, 3H), 2.83(dd, J = 15.92, 4.55H

50

z, 1 H) 3.17 (dd, J = 16.04, 5.94 Hz, 1 H) 4.90 (q, J = 4.97 Hz, 1 H) 7.20 (d, J = 1.52 Hz, 1 H) 7.21 - 7.23 (m, 1 H) 7.57 (ddd, J = 8.34, 1.64, 1.39 Hz, 1 H) 9.82 (s, 1 H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₁₄H₁₄BrFN₅O に対して、計算値 366.03；実測値 366.20。

C. (R, Z) - メチル 2 - (2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) 酢酸塩 (105 c)

【0685】

無水 DMF (1 mL) 中の (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - オンオキシム (105 c、150 mg、0.4 mmol) の溶液に、CsCO₃ (195 mg、0.6 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で 30 分間撹拌した。次いで、メチル 2 - ブロモ酢酸 (45 μL、0.48 mmol) を添加し、反応混合物を一晩撹拌した。LCMS は、出発物質が完了したことを示す。反応混合物を破碎した氷上に注ぎ、得られた固体を濾過し、冷水で洗浄した。得られた固体を乾燥させ、薄茶色固体として、(R, Z) - メチル 2 - (2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) 酢酸塩 (105 c、172 mg、99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 2.66 (s, 3 H) 3.12 - 3.18 (m, 1 H) 3.24 - 3.32 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 4.57 (s, 2 H) 4.96 (ddd, J = 8.40, 4.48, 1.77 Hz, 1 H) 7.01 (td, J = 8.27, 2.65 Hz, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 7.39 (dd, J = 8.84, 5.81 Hz, 0 H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₁₇H₁₈BrFN₅O₃ に対して、計算値 438.05；実測値 438.00。

D. (R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) 酢酸 (105 d)

【0686】

DMA (3 mL) 中の (R, Z) - メチル 2 - (2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) 酢酸塩 (105 c、175 mg、0.4 mmol)、2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン (298 mg、1.0 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (32.5 mg、0.04 mmol)、2 N Na₂CO₃ (1.0 mL、2.0 mmol) の混合物を、N₂ で脱気し、85 °C で一晩加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、茶色油を得、これを分取 LCMS によって精製し、白色固体として、(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) 酢酸 (105 d、56 mg、31%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 2.79 (s, 3 H) 3.16 (dd, J = 17.05, 10.48 Hz, 1 H) 3.45 (dd, J = 17.05, 3.92 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 4.59 (d, J = 3.03 Hz, 2 H) 4.96 (dd, J = 10.36, 3.79 Hz, 1 H) 5.90 (br s, 1 H) 6.76 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.02 (d, J = 6.82 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J = 9.09, 2.78 Hz, 1 H) 7.19 (td, J = 8.34, 2.78 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J = 8.34, 7.33 Hz, 1 H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₂H₂₂FN₆O₄ に対して、計算値 453.16；実測値 453.30。

10

20

30

40

50

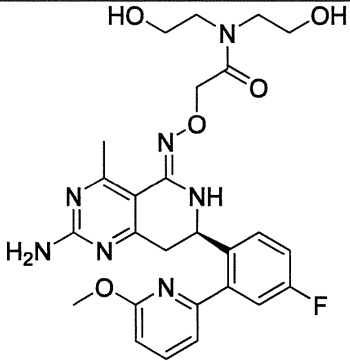
E . (R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) - 1 - モルホリノエタノン (化合物 102)

【 0687 】

DMF (0 . 5 mL) 中の (R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) 酢酸 (105 d、0 . 05 mmol、22 . 6 mg) の溶液に、HBTU (0 . 075 mmol、28 mg)、Et₃N (0 . 125 mmol、17 μ L) およびモルホリン (0 . 1 mmol、8 . 3 μ L) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、LCMSは、反応が完了したことを示す。分取LCMSによって精製し、淡白色固体として、表題化合物である (R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) - 1 - モルホリノエタノン (102、5 . 7 mg、22 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) ppm 2 . 83 (s、3 H) 3 . 15 (dd、J = 17 . 31、10 . 23 Hz、2 H) 3 . 43 - 3 . 51 (m、2 H) 3 . 63 (d、J = 5 . 31 Hz、2 H) 3 . 65 - 3 . 71 (m、4 H) 3 . 89 (s、3 H) 4 . 71 (s、2 H) 4 . 97 (dd、J = 10 . 36、3 . 79 Hz、1 H) 5 . 96 (br . s .、1 H) 6 . 77 (d、J = 8 . 34 Hz、1 H) 7 . 03 (d、J = 7 . 07 Hz、1 H) 7 . 14 (dd、J = 9 . 35、2 . 78 Hz、1 H) 7 . 19 (td、J = 8 . 40、2 . 65 Hz、1 H) 7 . 63 (dd、J = 8 . 84、5 . 56 Hz、1 H) 7 . 68 (dd、J = 8 . 34、7 . 33 Hz、1 H)。MS (ES) [M + H] C₂₆H₂₈FN₇O₄ に対して、計算値 522 . 22 ; 実測値 522 . 00。

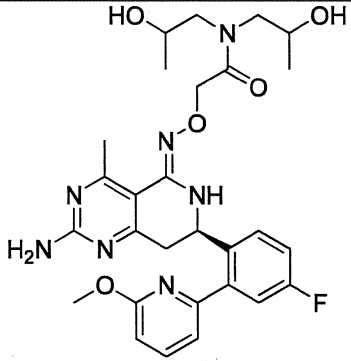
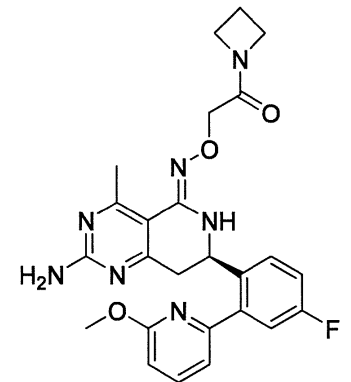
【 0688 】

上述の実施例で開示される反応スキームを用いて、以下の表に列挙される化合物を調製した。

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
103	 <p>(<i>R, Z</i>) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - <i>d</i>] ピリミジン - 5 (6 <i>H</i>) - イリデンンアミノオキシ) - <i>N, N</i> - ビス (2 - ヒドロキシエチル) アセトアミ ド</p>	539.6	540

10

20

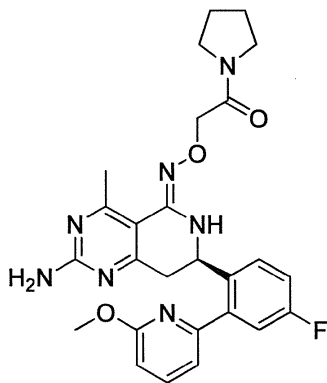
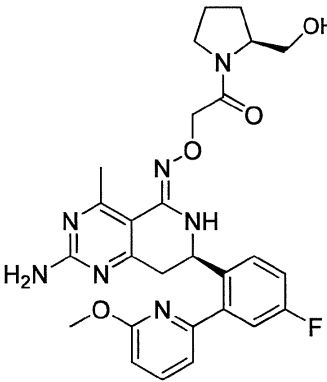
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
104	 <p>2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フ ルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノ オキシ) - N , N - ビス (2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド</p>	539.6567.6	568
105	 <p>(R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d]</p>	491.5	492

10

20

30

40

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) -イリデンンアミノオキシ) - 1 - (アゼチジン-1-イル) エタノン		
106	 <p>(<i>R</i>, <i>Z</i>) - 2 - (2-アミノ-7- (4-フルオロ - 2 - (6-メトキシピリジン-2-イル) フェニル) - 4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6<i>H</i>) -イリデンンアミノオキシ) - 1 - (ピロリジン-1-イル) エタノン</p>	505.5	506
107	 <p>2 - ((<i>Z</i>) - ((<i>R</i>) - 2-アミノ-7- (4-フ ルオロ-2 - (6-メトキシピリジン-2-イル) フ ェニル) - 4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[4,</p>	535.6	536

10

20

30

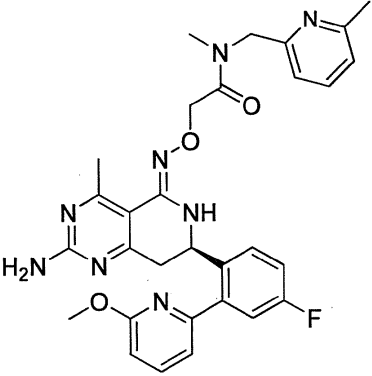
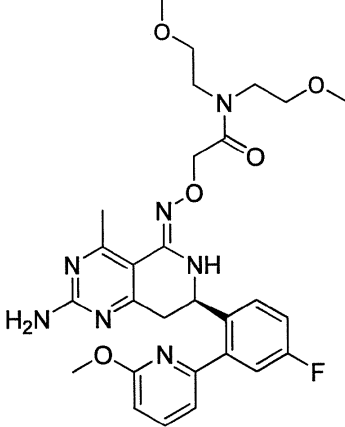
40

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	<p>3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6<i>H</i>) -イリデン) アミノ オキシ) -1- ((<i>S</i>) -2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) エタノン</p>		
108	<div data-bbox="555 593 877 1030"> </div> <p>(<i>R</i>, <i>Z</i>) -2- (2-アミノ-7- (4-フルオロ -2- (6-メトキシピリジン-2-イル) フェニル) -4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6<i>H</i>) -イリデン)アミノオキシ) -1- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) エタ ノン</p>	535.6	536

10

20

30

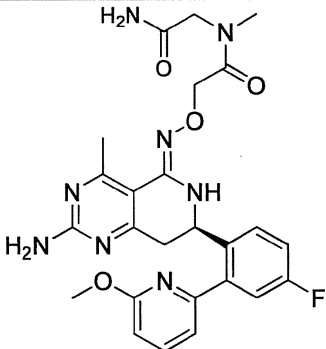
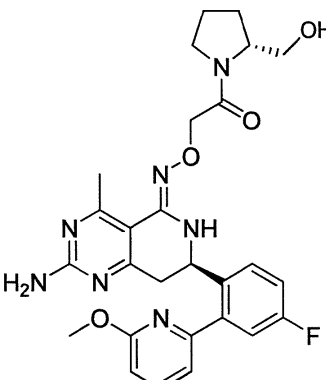
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
109	 <p data-bbox="395 734 1038 1099">(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) - N - メチル - N - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) アセトアミド</p>	570.6	571
110	 <p data-bbox="395 1592 1038 1756">(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) - N - メチル - N - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) アセトアミド</p>	567.6	568

10

20

30

40

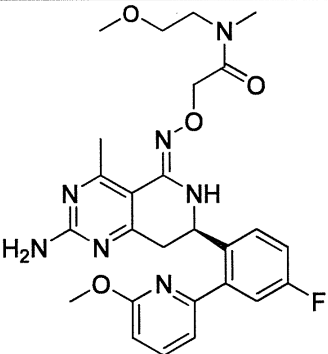
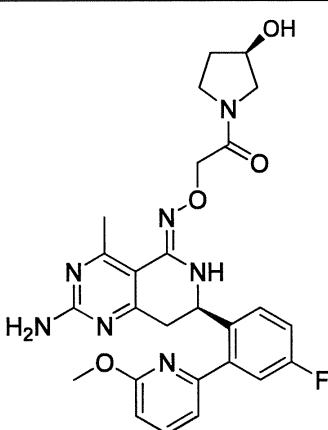
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) -イリデンンアミノオキシ) - <i>N</i> , <i>N</i> -ビス (2-メトキシエチル) アセトアミド		
111	 <p>(<i>R</i>, <i>Z</i>) -<i>N</i>- (2-アミノ-2-オキシエチル) -2- (2-アミノ-7- (4-フルオロ-2- (6- メトキシピリジン-2-イル) フェニル) -4-メ チル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミ ジン-5 (6<i>H</i>) -イリデンンアミノオキシ) -<i>N</i>- メチルアセトアミド</p>	522.5	523
112	 <p>2- ((<i>Z</i>) - ((<i>R</i>) -2-アミノ-7- (4-フ ルオロ-2- (6-メトキシピリジン-2-イル) フ</p>	535.6	536

10

20

30

40

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	エニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノ オキシ) - 1 - ((R) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) エタノン		
113	 (R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノ オキシ) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセトア ミド	523.6	524
114		521.5	522

10

20

30

40

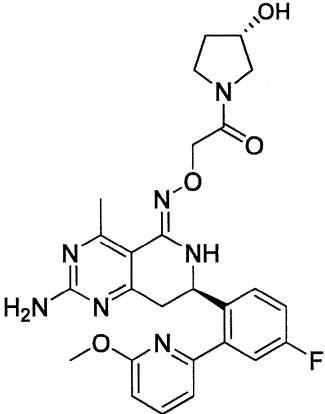
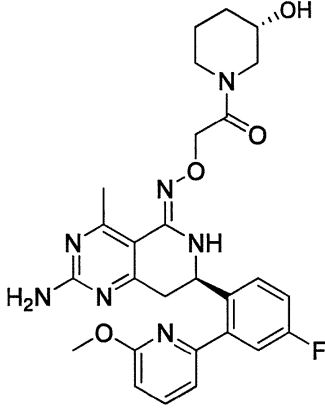
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	<p>2 - ((Z) - ((R) - 2-アミノ-7 - (4-フルオロ-2 - (6-メトキシピリジン-2-イル) フェニル) - 4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -イリデン) アミノオキシ) - 1 - ((R) - 3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) エタノン</p>		
115	<div data-bbox="555 801 880 1205" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>2 - ((Z) - ((R) - 2-アミノ-7 - (4-フルオロ-2 - (6-メトキシピリジン-2-イル) フェニル) - 4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -イリデン) アミノオキシ) - 1 - ((R) - 3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) エタノン</p>	535.6	536

10

20

30

40

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
116	 <p>2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フ ルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ ェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノ オキシ) - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エタノン</p>	521.5	522
117	 <p>2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フ ルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ</p>	535.6	536

10

20

30

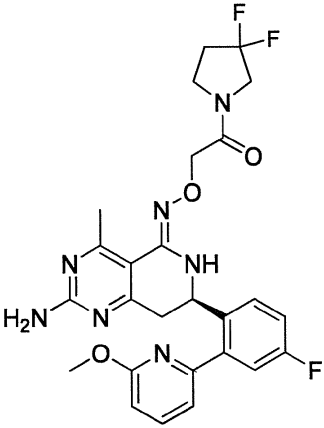
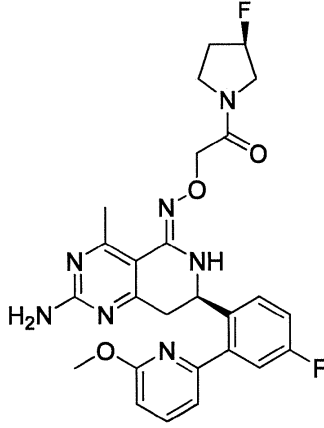
40

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	エニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノ オキシ) - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エタノン		
118	<div data-bbox="555 667 880 1079" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) - 1 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) エタ ノン</p>	507.5	508

10

20

30

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
119	 <p data-bbox="395 779 1038 1144">(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) - 1 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン 1 - イル) エタノン</p>	541.5	542
120	 <p data-bbox="395 1630 1038 1736">2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ</p>	523.5	524

10

20

30

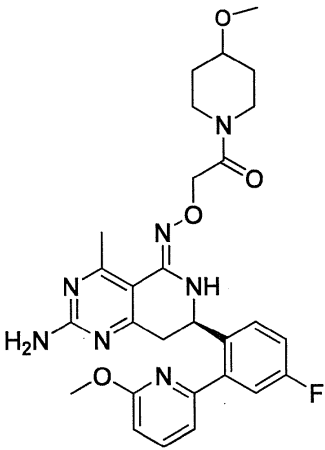
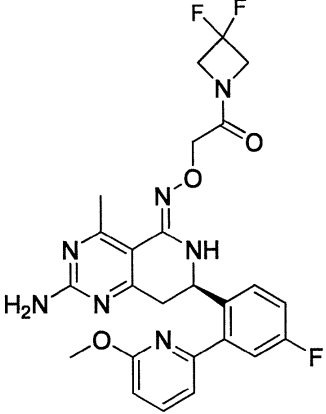
40

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	エニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノ オキシ) - 1 - ((R) - 3 - フルオロピロリジン 1 - イル) エタノン		
121	<div data-bbox="555 658 880 1079" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フ ルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ ェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノ オキシ) - 1 - ((S) - 3 - フルオロピロリジン 1 - イル) エタノン</p>	523.5	524

10

20

30

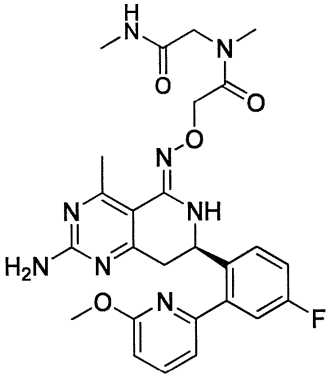
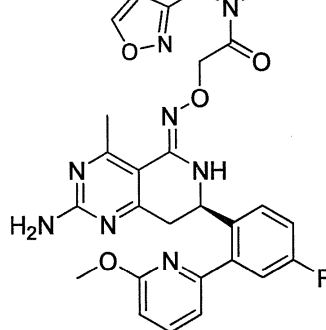
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
122	 <p data-bbox="395 817 1040 1182">(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) - 1 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) エタノン</p>	549.6	550
123	 <p data-bbox="395 1668 1040 1765">(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) - 1 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) エタノン</p>	527.5	528

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3- <i>d</i>] ピリミジン-5(6 <i>H</i>)-イリデンアミノオキシ -1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) エタノン		
124	<div data-bbox="544 600 887 999" data-label="Chemical-Block"> </div> 2-((<i>Z</i>)-((<i>R</i>)-2-アミノ-7-(4-フル オロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フ ェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4, 3- <i>d</i>]ピリミジン-5(6 <i>H</i>)-イリデン)アミノ オキシ)-1-(3-(メトキシメチル)ピペリジン -1-イル)エタノン	563.6	564

10

20

30

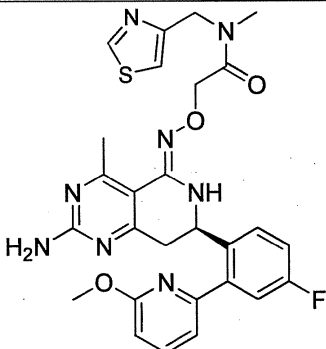
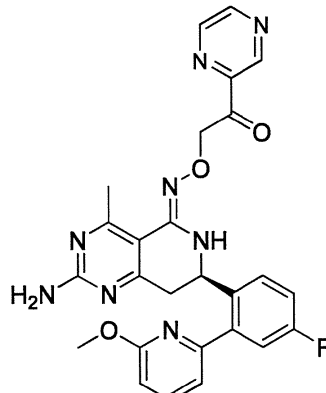
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
125	 <p data-bbox="391 734 1045 1108">(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) - N - メチル - N - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) アセトアミド</p>	536.6	537
126	 <p data-bbox="391 1507 1045 1742">(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ)</p>	546.6	547

10

20

30

40

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	<p>— <i>N</i>— (イソキソゾール—3—イルメチル)— <i>N</i>—メ チルアセトアミド</p>		
127	 <p>(<i>R</i>, <i>Z</i>)—2—(2—アミノ—7—(4—フルオロ —2—(6—メトキシピリジン—2—イル)フェニル) —4—メチル—7,8—ジヒドロピリド[4,3—<i>d</i>] ピリミジン—5(6<i>H</i>)—イリデンンアミノオキシ) —<i>N</i>—メチル—<i>N</i>—(チアゾール—4—イルメチル) アセトアミド</p>	562.6	563
128	 <p>(<i>R</i>, <i>Z</i>)—2—(2—アミノ—7—(4—フルオロ —2—(6—メトキシピリジン—2—イル)フェニル)</p>	557.6	558

10

20

30

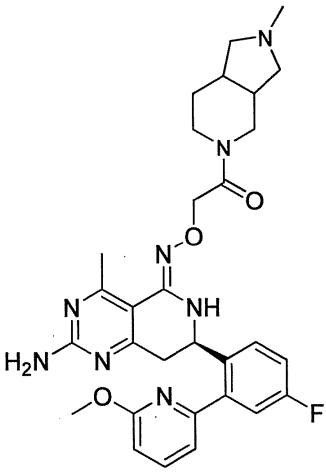
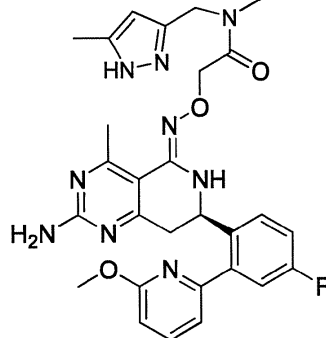
40

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d] ピリミジン-5(6H)-イリデンアミノオキシ) -1-(ピラジン-2-イル)エタノン		
129	<div data-bbox="555 526 880 958" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>2-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)-1-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エタノン</p>	562.6	563

10

20

30

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
130	 <p>2 - ((Z) - (R) - 2-アミノ-7- (4-フルオロ-2- (6-メトキシピリジン-2-イル) フェニル) -4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6H) -イリデン) アミノオキシ) -1- (2-メチルトetraヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-5 (6H, 7H, 7aH) -イル) エタノン</p>	574.6	575
131	 <p>(R, Z) - 2 - (2-アミノ-7- (4-フルオロ-2- (6-メトキシピリジン-2-イル) フェニル)</p>	559.6	560

10

20

30

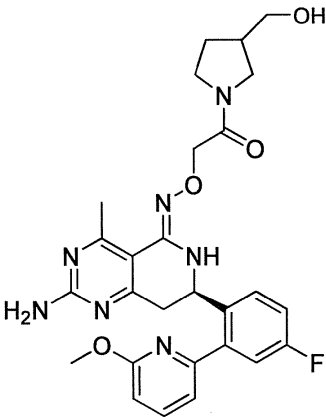
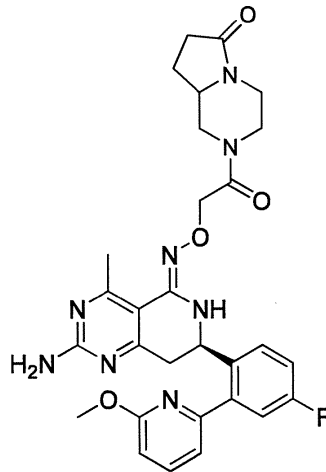
40

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d] ピリミジン-5 (6H) -イリデンンアミノオキシ) -N-メチル-N- ((5-メチル-1H-ピラゾー ル-3-イル) メチル) アセトアミド		
132	<div data-bbox="555 600 880 1057" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>(R, Z) - 2 - (2-アミノ-7- (4-フルオロ -2- (6-メトキシピリジン-2-イル) フェニル) -4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d] ピリミジン-5 (6H) -イリデンンアミノオキシ) -1- (2-メチル-6,7-ジヒドロ-3H-イミ ダゾ [4,5-c] ピリジン-5 (4H) -イル) エ タノン</p>	571.6	572

10

20

30

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
133	 <p>2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フ ルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ ェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノ オキシ) - 1 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジ ン - 1 - イル) エタノン</p>	535.6	536
134	 <p>2 - (2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4</p>	574.6	575

10

20

30

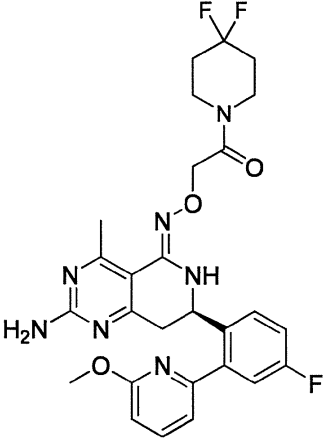
40

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	ーフルオロー2ー(6ーメトキシピリジンー2ーイル)フェニル)ー4ーメチルー7,8ージヒドロピリド[4,3- <i>d</i>]ピリミジンー5(6 <i>H</i>)ーイリデン)アミノオキシ)アセチル)ヘキサヒドロピロロ[1,2- <i>a</i>]ピラジンー6(7 <i>H</i>)ーオン		
135	<div data-bbox="555 660 880 1086" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>(<i>R, Z</i>)ー2ー(2ーアミノー7ー(4ーフルオロー2ー(6ーメトキシピリジンー2ーイル)フェニル)ー4ーメチルー7,8ージヒドロピリド[4,3-<i>d</i>]ピリミジンー5(6<i>H</i>)ーイリデンンアミノオキシ)ー1ー(3ーメトキシアゼチジンー1ーイル)エタノン</p>	521.5	522

10

20

30

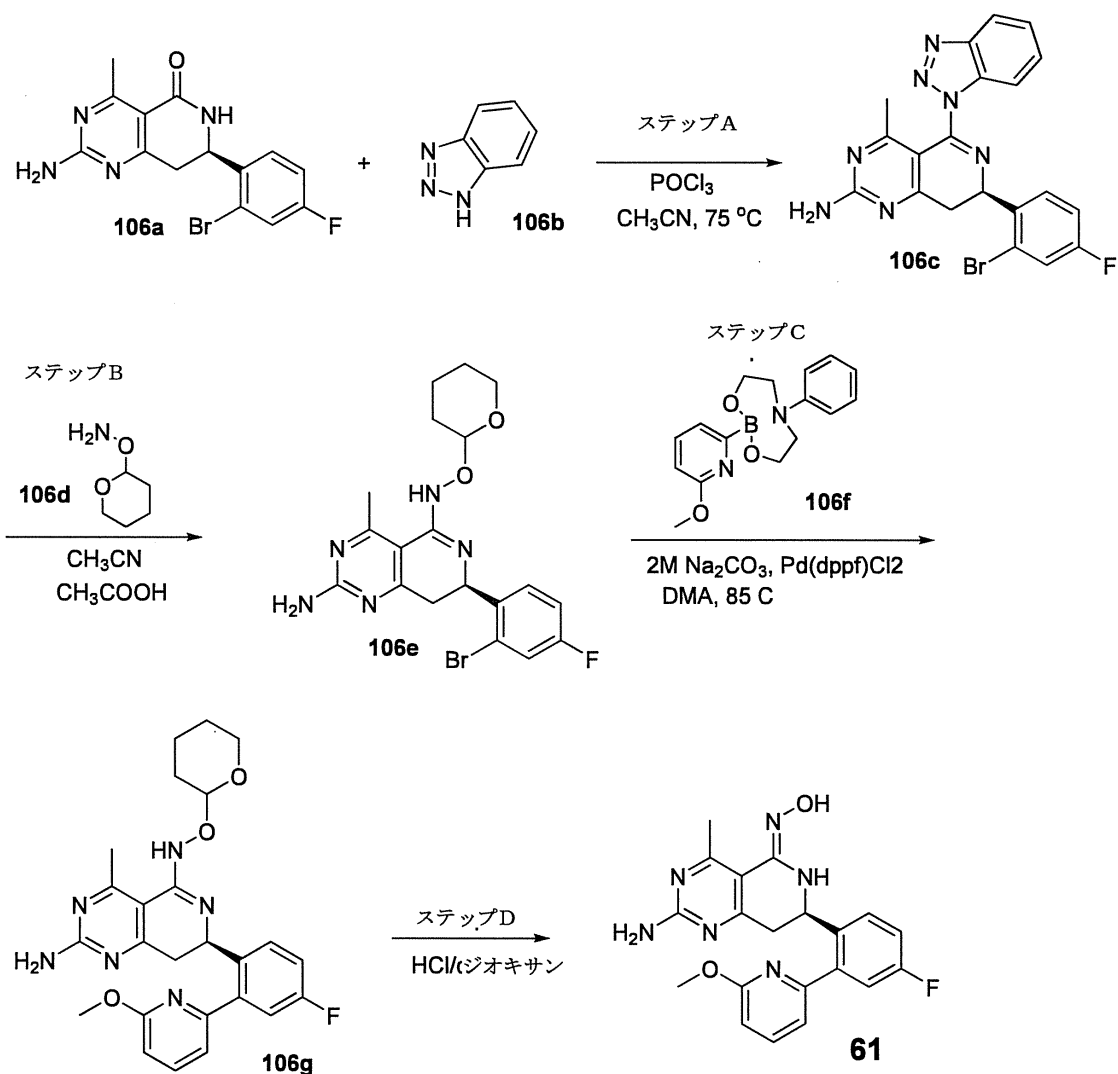
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
136	 <p data-bbox="391 786 1040 1155">(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンンアミノオキシ) - 1 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) エタノン</p>	555.6	556

実施例 106 . (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オンオキシム (化合物 61) の別途合成

10

20

30



10

20

ステップA . (R) - 5 - (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 2 - アミン (化合物 1 0 6 c) の合成
【 0 6 8 9 】

30

2 口丸底フラスコ内に、窒素ブランケット下で、(R) - 2 - アミノ - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン (1 0 6 a 、 1 . 0 0 g 、 2 . 8 5 m m o l) 、 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール (1 0 6 b 、 0 . 6 7 8 g 、 5 . 7 0 m m o l) および無水アセトニトリル (1 4 m L) を添加した。三塩化ホスホリル (0 . 7 9 6 m L 、 8 . 5 4 m m o l) を、混合物にゆっくりと添加し、反応物を 7 5 の油浴中で 1 8 時間加熱した。LC / MS によると、化合物 1 の約 7 ~ 1 0 % が未反応の状態であった。反応混合物を濃縮し、次いで、8 0 m L の酢酸エチルで希釈し、得られた混合物を、4 0 m L の飽和重炭酸ナトリウムにゆっくりと添加した。層を分けた。水層を、4 0 m L の酢酸エチルでもう 1 回洗浄した。有機層を混合し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、黄色 ~ 薄茶色固体 (1 . 7 2 g) まで濃縮し、これには約 0 . 3 7 g の過剰ベンゾトリアゾールを含有した。残渣物質を、精製せずに次のステップに持ち越した。MS (ES) [M + H] C₂₀H₁₅BrFN₇ に対して、計算値 4 5 2 ; 実測値 4 5 2 . 3 ~ 4 5 4 . 3 。¹H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 1 . 9 6 (s , 3 H) , 2 . 7 4 (d d , J = 1 6 . 4 2 , 1 4 . 9 1 H z , 1 H) , 3 . 1 3 (d d , J = 1 6 . 5 5 , 4 . 1 7 H z , 1 H) , 5 . 2 0 (d d , J = 1 4 . 9 1 , 4 . 0 4 H z , 1 H) , 5 . 6 9 (s , 2 H) , 7 . 0 3 - 7 . 1 2 (m , 1 H) , 7 . 3 8 (d d , J = 8 . 2 1

40

50

, 2.65 Hz, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.84, 6.06 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.35 Hz, 2H)。

ステップB. (7R) - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 2 - アミン(化合物106e)の合成

【0690】

(R) - 5 - (1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル) - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 2 - アミン(1.13 g、2.50 mmol)およびO - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)ヒドロキシルアミン(0.322 g、2.75 mmol)を、15 mLのアセトニトリル中で混合した。次いで、酢酸(0.858 mL、15.0 mmol)を添加し、反応混合物を室温で18時間撹拌した。翌日、反応が完了し、真空濃縮し、次いで、フラッシュカラムクロマトグラフィ、SiO₂、勾配30 ~ 100% 酢酸エチル/ヘキサンによって精製した。0.838 gの化合物5(収率74.5%)を得た。MS(ES)[M+H]⁺ C₁₉H₂₁BrFN₅O₂に対して、計算値450; 実測値450.3 ~ 452.3。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 1.45 - 1.97 (m, 6H), 2.72 (s, 3H), 2.91 (ddd, J = 16.17, 10.86, 7.83 Hz, 1H), 3.05 - 3.26 (m, 1H), 3.58 - 3.71 (m, 1H), 3.86 - 4.08 (m, 1H), 4.92 - 5.06 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 5.81, 2.27 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 4.04 Hz, 2H), 5.79 - 5.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.93 - 7.11 (m, J = 16.07, 8.19, 8.19, 2.65 Hz, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 7.35 - 7.44 (ddd, J = 3.6 Hz, 1H)。

ステップC. (7R) - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 5 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 2 - アミン(化合物106g)の合成

【0691】

(7R) - 7 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 2 - アミン(0.838 g、1.86 mmol)、2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 6 - フェニル - 1, 3, 6, 2 - ジオキサザボロカン(1.33 g、4.47 mmol)、炭酸ナトリウム2M溶液(3.72 mL、7.44 mmol)を、N, N - ジメチルアセトアミド(12 mL)中で混合し、次いで、混合物を窒素で5分間バージした。次いで、1, 1 - ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(0.136 g、0.186 mmol)を添加し、反応物を、85 の油浴中で一晩加熱した。翌日、反応物を酢酸エチル(80 mL)で希釈し、食塩水(80 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、粗生成物が残るまで濃縮し、次いで、これをフラッシュカラムクロマトグラフィ、SiO₂、勾配20 ~ 100% 酢酸エチル/ヘキサンによって精製し、白色固体である1.11 gの生成物を得、質量182の不純物(ボロン酸エステルからの副生成物、化合物6)で汚染されていた。MS(ES)[M+H]⁺ C₂₅H₂₇FN₆O₃に対して、計算値479; 実測値479.4。

ステップD. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 5(6H) - オンオキシム(化合物61)の合成

(7R) - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)フェニル) - 4 - メチル - 5 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド[4, 3 - d]ピリミジン - 2 - アミン(0.891 g、1.86 mmol)

を、10 mL のジオキサンに溶解した。次いで、ジオキサン (1.86 mL、7.45 mmol) 中の 4 M HCl を、上述の攪拌溶液にゆっくりと添加した。全ての HCl を添加した後、反応フラスコの底で、黄色固体を形成した。脱保護を 30 分間行い、次いで、上澄みを静かに移した。ジクロロメタンを添加して、固体を洗浄し、次いで、それを静かに移した。このプロセスを数回繰り返した。洗浄したジオキサンおよびジクロロメタン中には、生成物は見出されなかった。次いで、固体生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ、SiO₂、勾配 2 ~ 15 % メタノール/クロロホルムによって精製し、0.404 g の生成物 (2 ステップにわたる収率 63.5 %) を得た。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₀H₁₉FN₆O₂ に対して、計算値 395 ; 実測値 395.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 2.60 (s, 3H), 3.09 - 3.19 (m, 1H), 3.29 - 3.34 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 5.45 (br. s., 1H), 6.82 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.57 Hz, 1H), 7.19 - 7.30 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.34, 7.33 Hz, 1H)。

10

実施例 107. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オン O - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム安息香酸エステルの結晶形 A の調製

【0692】

磁気攪拌バーを備えた反応槽中で、(R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6H) - オン O - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 37、20 mg、白色粉末) を測った。1, 4 - ジオキサン (340 μL、0.124 mol/L) 中のクロロホルム (5 mL) および安息香酸を添加し、反応混合物を 5 で冷却した。窒素の緩流で、溶媒を蒸発させ、ペーストを得た。

20

【0693】

アセトン (2.5 mL) を残渣物に添加した。溶液を得るまで、混合物を室温で超音波分解した。ヘプタン (1 mL) を添加し、反応混合物を 5 で冷却した。窒素の緩流で、溶媒を蒸発させ、固体を得た。

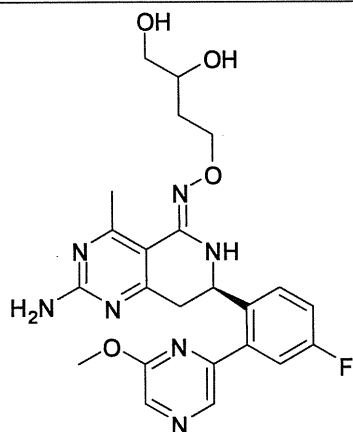
【0694】

粉末 X 線回折、示差走査熱量測定 (DSC) および熱重量分析によって、残存する固体の特性を得た。図 2 は、粉末 X 線回折図を示し、これには、結晶性生成物の異なる線特徴を含む。図 3 は、DSC サーマグラムを示し、128 で開始する吸熱を示す。固体は、128 の融点を有する。

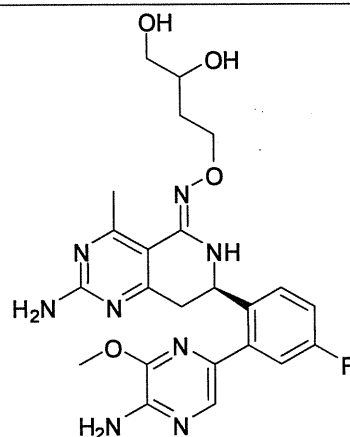
30

【0695】

加えて、上述の反応スキームおよびその変形例を用いて、以下の化合物を調製することができる。化合物の列記は、異なる可能な全ての立体異性体を包含することを意図していることを理解されたい。



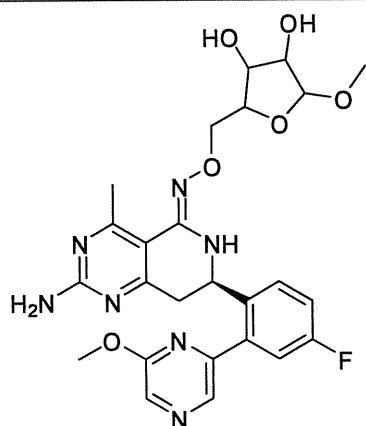
(7 *R*, *Z*) - 2 - アミノ - 7 - (4 -
フルオロ - 2 - (6 - メトキシピラジン
2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7,
8 - ジヒドロピリド [4, 3 - *d*] ピリ
ミジン - 5 (6 *H*) - オン *O* - 3, 4 -
ジヒドロキシブチルオキシム



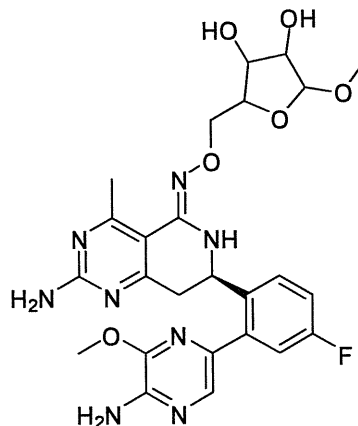
(7 *R*, *Z*) - 2 - アミノ - 7 - (2 -
(5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン 2
- イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4
- メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4,
3 - *d*] ピリミジン - 5 (6 *H*) - オン
O - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシ
ム

10

20



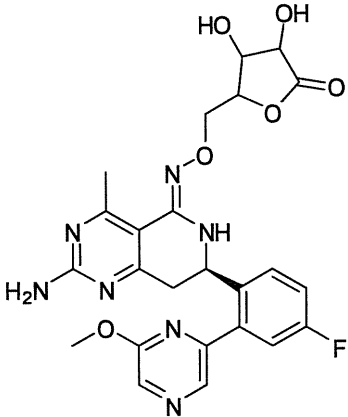
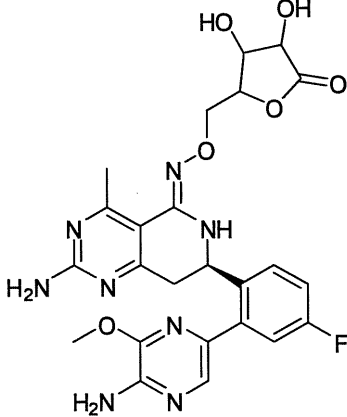
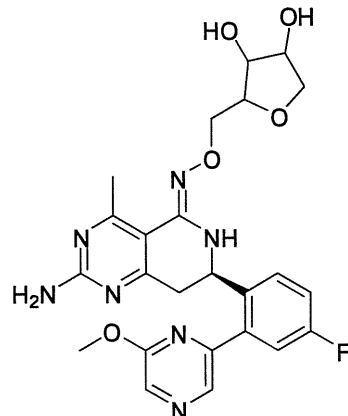
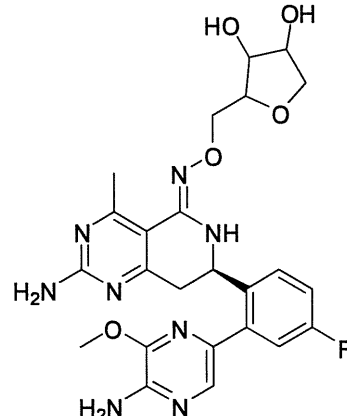
(7 *R*, *Z*) - 2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピラジン2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-5(6 *H*)-オン *O*-(3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシテトラヒドロフラン2-イル)メチルオキシム



(7 *R*, *Z*) - 2-アミノ-7-(2-(5-アミノ-6-メチルピラジン2-イル)-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-*d*]ピリミジン-5(6 *H*)-オン *O*-(3,4-ジヒドロキシ-5-メチルオキシム

10

20

 <p>5 - (((Z) - ((R) - 2-アミノ - 7 - (4-フルオロ-2- (6-メト キシピラジン 2-イル) フェニル) - 4 -メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) -イリ デン) アミノオキシ) メチル) - 3, 4 -ジヒドロキシジヒドロフラン-2 (3 <i>H</i>) -オン</p>	 <p>5 - (((Z) - ((R) - 2-アミノ - 7 - (2- (5-アミノ-6-メトキシ ピラジン 2-イル) - 4-フルオロフ ェニル) - 4-メチル-7, 8-ジヒド ロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) -イリデン) アミノオキシ) メ チル) - 3, 4-ジヒドロキシジヒドロ フラン-2 (3 <i>H</i>) -オン</p>
 <p>(7 <i>R</i>, <i>Z</i>) - 2-アミノ-7- (4- フルオロ-2- (6-メトキシピラジン 2-イル) フェニル) - 4-メチル-7,</p>	 <p>(7 <i>R</i>, <i>Z</i>) - 2-アミノ-7- (2- (5-アミノ-6-メトキシピラジン 2 -イル) - 4-フルオロフェニル) - 4</p>

10

20

30

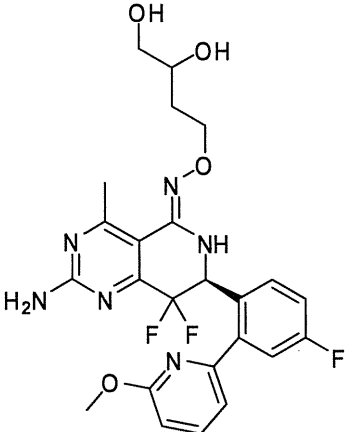
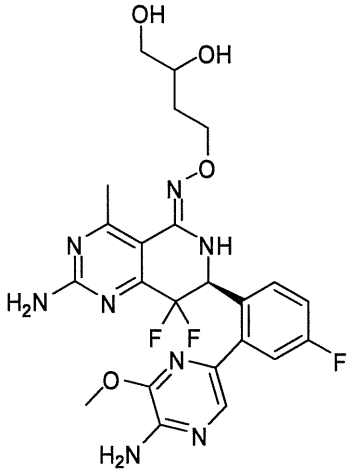
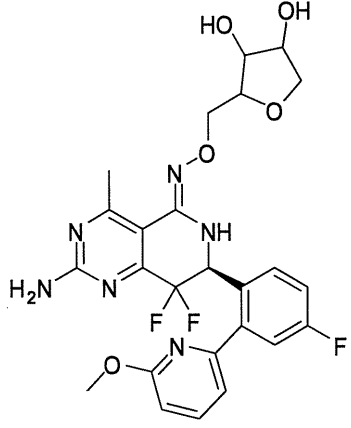
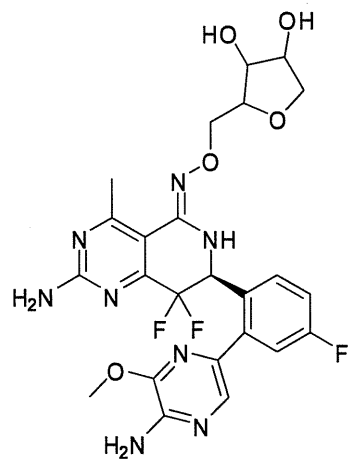
40

<p>8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリ ミジン-5 (6 <i>H</i>) -オン <i>O</i>- (3, 4 -ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2 -イル) メチルオキシム</p>	<p>-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) -オン <i>O</i>- (3, 4-ジヒドロキシテトラヒド ロフラン-2-イル) メチルオキシム</p>
<div data-bbox="322 477 667 891" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>(7 <i>R</i>, <i>Z</i>) -2-アミノ-7- (4- フルオロ-2- (6-メトキシピラジン 2-イル) フェニル) -4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリ ミジン-5 (6 <i>H</i>) -オン <i>O</i>- (3, 4 -ジヒドロキシピロリジン-2-イル) メチルオキシム</p>	<div data-bbox="893 477 1238 891" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>(7 <i>R</i>, <i>Z</i>) -2-アミノ-7- (2- (5-アミノ-6-メトキシピラジン 2 -イル) -4-フルオロフェニル) -4 -メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) -オン <i>O</i>- (3, 4-ジヒドロキシピロリジン -2-イル) メチルオキシム</p>

10

20

30

 <p>(7 <i>S</i>, <i>Z</i>) - 2-アミノ-8, 8-ジフルオロ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル) フェニル) - 4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) - オン <i>O</i>-3, 4-ジヒドロキシブチルオキシム</p>	 <p>(7 <i>S</i>, <i>Z</i>) - 2-アミノ-7-(2-(5-アミノ-6-メトキシピラジン2-イル) - 4-フルオロフェニル) - 8, 8-ジフルオロ-4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) - オン <i>O</i>-3, 4-ジヒドロキシブチルオキシム</p>
 <p>(7 <i>S</i>, <i>Z</i>) - 2-アミノ-8, 8-ジフルオロ-7-(4-フルオロ-2-(6</p>	 <p>(7 <i>S</i>, <i>Z</i>) - 2-アミノ-7-(2-(5-アミノ-6-メトキシピラジン2</p>

10

20

30

40

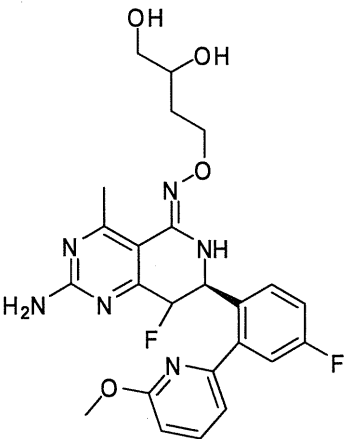
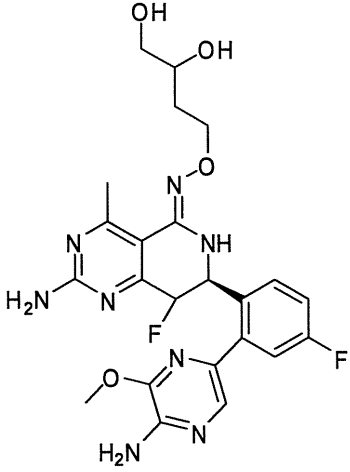
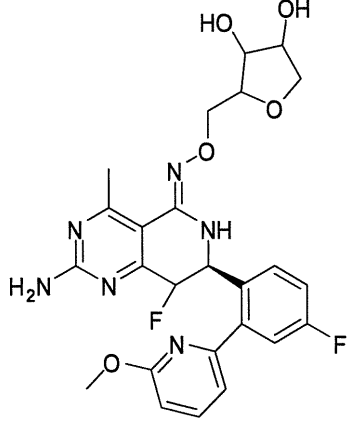
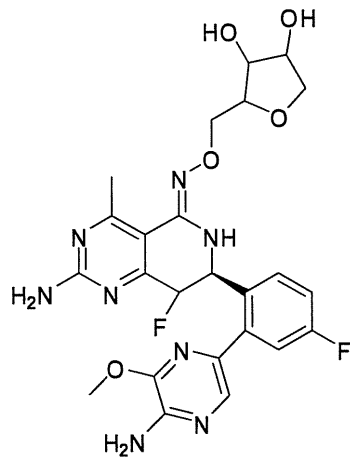
<p>ーメトキシピリジンー2ーイル) フェニ ル) ー4ーメチルー7, 8ージヒドロピ リド [4, 3ー<i>d</i>] ピリミジンー5 (6 <i>H</i>) ーオン <i>O</i>ー (3, 4ージヒドロキシ テトラヒドロフランー2ーイル) メチル オキシム</p>	<p>ーイル) ー4ーフルオロフェニル) ー8, 8ージフルオロー4ーメチルー7, 8ー ジヒドロピリド [4, 3ー<i>d</i>] ピリミジ ンー5 (6 <i>H</i>) ーオン <i>O</i>ー (3, 4ージ ヒドロキシテトラヒドロフランー2ーイ ル) メチルオキシム</p>
<div data-bbox="327 622 678 1041" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>(7 <i>S</i>, <i>Z</i>) ー2ーアミノー8, 8ージ フルオロー7ー(4ーフルオロー2ー(6 ーメトキシピリジンー2ーイル) フェニ ル) ー4ーメチルー7, 8ージヒドロピ リド [4, 3ー<i>d</i>] ピリミジンー5 (6 <i>H</i>) ーオン <i>O</i>ー (3, 4ージヒドロキシ ピロリジンー2ーイル) メチルオキシム</p>	<div data-bbox="893 622 1244 1086" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>(7 <i>S</i>, <i>Z</i>) ー2ーアミノー7ー(2ー (5ーアミノー6ーメトキシピラジン2 ーイル) ー4ーフルオロフェニル) ー8, 8ージフルオロー4ーメチルー7, 8ー ジヒドロピリド [4, 3ー<i>d</i>] ピリミジ ンー5 (6 <i>H</i>) ーオン <i>O</i>ー (3, 4ージ ヒドロキシピロリジンー2ーイル) メチ ルオキシム</p>

10

20

30

40

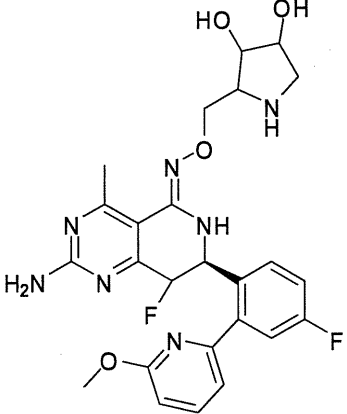
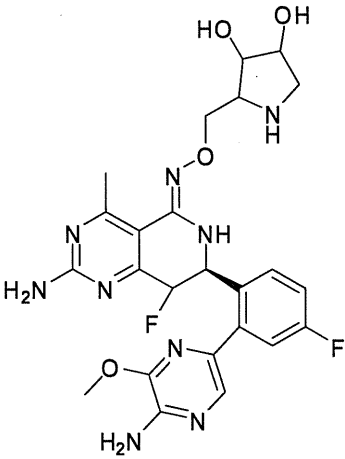
 <p>(7 <i>S</i>, <i>Z</i>) - 2-アミノ-8-フルオロ-7- (4-フルオロ-2- (6-メトキシピリジン-2-イル) フェニル) -4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) -オン <i>O</i>-3, 4-ジヒドロキシブチルオキシム</p>	 <p>(7 <i>S</i>, <i>Z</i>) - 2-アミノ-7- (2- (5-アミノ-6-メトキシピラジン2-イル) -4-フルオロフェニル) -8-フルオロ-4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) -オン <i>O</i>-3, 4-ジヒドロキシブチルオキシム</p>
 <p>(7 <i>S</i>, <i>Z</i>) - 2-アミノ-8-フルオロ-7- (4-フルオロ-2- (6-メ</p>	 <p>(7 <i>S</i>, <i>Z</i>) - 2-アミノ-7- (2- (5-アミノ-6-メトキシピラジン2</p>

10

20

30

40

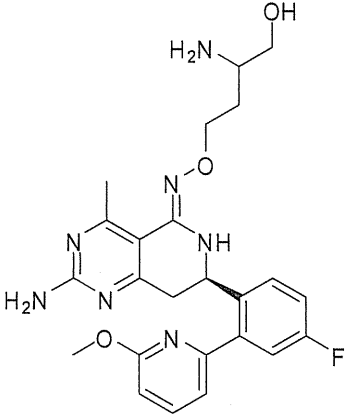
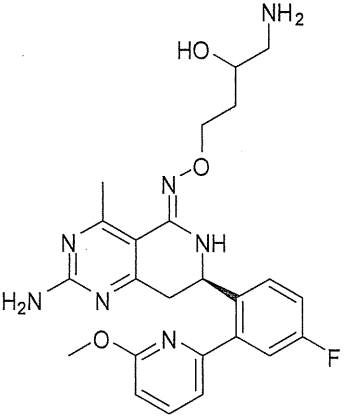
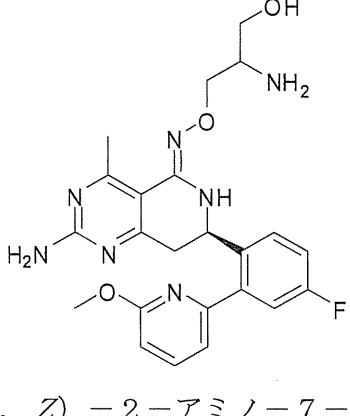
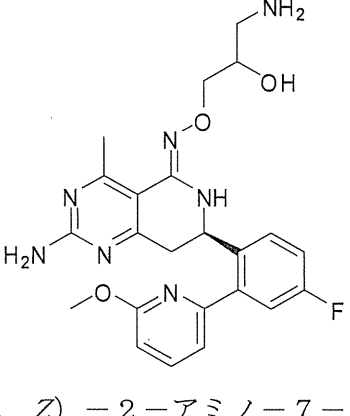
<p>トキシピリジン-2-イル) フェニル) -4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) -オン <i>O</i>- (3, 4-ジヒドロキシテト ラヒドロフラン-2-イル) メチルオキ シム</p>	<p>-イル) -4-フルオロフェニル) -8 -フルオロ-4-メチル-7, 8-ジヒ ドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン- 5 (6 <i>H</i>) -オン <i>O</i>- (3, 4-ジヒド ロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メチルオキシム</p>
 <p>(7 <i>S</i>, <i>Z</i>) -2-アミノ-8-フルオ ロ-7- (4-フルオロ-2- (6-メ トキシピリジン-2-イル) フェニル) -4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) -オン <i>O</i>- (3, 4-ジヒドロキシピロ リジン-2-イル) メチルオキシム</p>	 <p>(7 <i>S</i>, <i>Z</i>) -2-アミノ-7- (2- (5-アミノ-6-メトキシピラジン2 -イル) -4-フルオロフェニル) -8 -フルオロ-4-メチル-7, 8-ジヒ ドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン- 5 (6 <i>H</i>) -オン <i>O</i>- (3, 4-ジヒド ロキシピロリジン-2-イル) メチルオ キシム</p>

10

20

30

40

 <p>(7 <i>R</i>, <i>Z</i>) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - <i>d</i>] ピリミジン - 5 (6 <i>H</i>) - オン <i>O</i> - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシブチルオキシム</p>	 <p>(7 <i>R</i>, <i>Z</i>) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - <i>d</i>] ピリミジン - 5 (6 <i>H</i>) - オン <i>O</i> - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブチルオキシム</p>
 <p>(7 <i>R</i>, <i>Z</i>) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - <i>d</i>] ピリミジン - 5 (6 <i>H</i>) - オン <i>O</i> - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロピルオキシム</p> <p style="text-align: center;">ム</p>	 <p>(7 <i>R</i>, <i>Z</i>) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - <i>d</i>] ピリミジン - 5 (6 <i>H</i>) - オン <i>O</i> - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピルオキシム</p> <p style="text-align: center;">ム</p>

10

20

30

40

実施例 A . 生物学的アッセイ

1 . H S P 9 0 阻害剤に対する酵素結合 (蛍光偏光) アッセイ

a . H S P 9 0 タンパク質の調製

50

【0696】

この実施例は、HSP90 のN末端ドメインを含む、タンパク質のクローニング、発現および精製を説明する。様々な他の発現系および宿主も、当業者に容易に理解されるように、このようなタンパク質の発現に適合していることに留意されたい。

【0697】

ヒト野生型HSP90 の配列は、当技術分野において既知である、例えば、Chen B. et al. Genomics 2005 86:627-637を参照のこと。HSP90 をコードする遺伝子を、RNA、cDNAまたはcDNAライブラリーから単離することができる。この例では、HSP90 (ATCC)のイメージクローン5270926の残基9~236をコードする遺伝子を、単離した。ヒトHSP90 のN末端ヌクレオチド結合ドメインを含むヒトHSP90 の一部をコードする遺伝子のこの部分は、pET28aベクター(Novagen)にクローニングされた。ベクターのDNA配列を、配列番号1に示す。このベクターからの発現は、N末端で開裂可能な6x-ヒスチジンタグおよび切断部位を有するHSP90 の組換えN末端ヌクレオチド結合ドメインからなるタンパク質を産生した。この組換えタンパク質のアミノ酸配列を、配列番号2に示す。

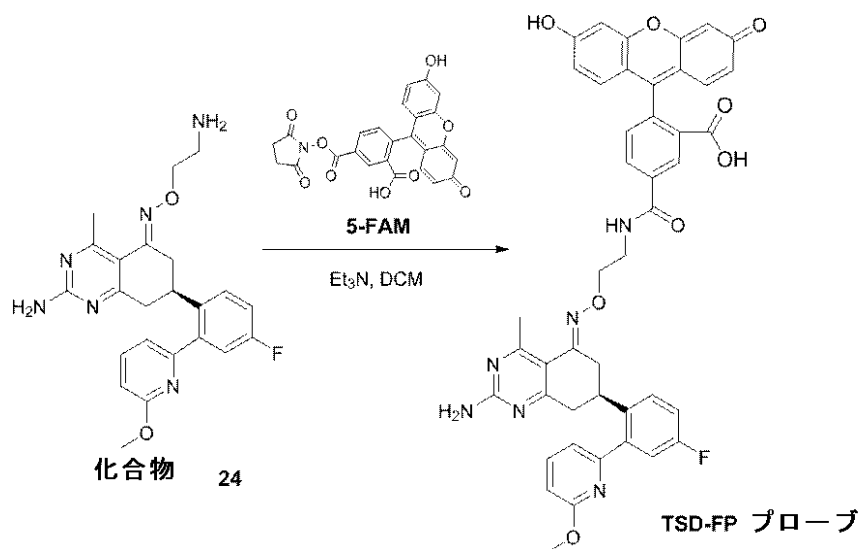
【0698】

組換えヒトN末端切断されたHis₆-HSP90 を、IPTG誘導して大腸菌(BL21)細胞内に発現させた。24x60mL管からの細胞ペーストを(多管式エアリフト型発酵槽(multi-tube airlift fermentor)内で増殖された)、自動試料溶解器(automated sample lyser)を用いて溶解した。簡潔に述べると、各管内のペレットを、50mM トリス pH7.9、50mM NaCl、1mM MgCl₂、0.6g/L Lysozyme(Sigma)、100μL/L ベンゾナーゼ(Novagen)からなる21mLの溶解緩衝液中で懸濁した。溶解した後、緩衝液を添加し、該管を75秒間、超音波分解し、次いで、20分間インキュベートした。インキュベートした後、5M NaClを添加し、最終塩濃度が400mMになるようにした。該管を50秒間、超音波分解し、次いで、50分間、3400rpmで遠心分離を行った。上澄みをプールし、4mLのProBond Ni樹脂(Invitrogen)を添加した。少なくとも30分間後、該樹脂を沈降させ、25mM トリス pH7.6、400mM NaCl、20mM イミダゾールで洗浄し、カラムに注ぎ入れ、10カラム体積の同一の緩衝液で洗浄した。3カラム体積の25mM Tris pH7.6、400mM NaCl、400mM イミダゾールを用いて、カラムからタンパク質を溶出した。溶出液を、25mM Tris pH7.6、250mM NaCl、0.25mM TCEP、1mM EDTAで平衡を保ったSuperdex 200カラム(GE Healthcare)に充填し、ピーク画分をプールし、10kDA MWCO遠心濃縮器(Millipore)を用いて約6mg/mLが残るまで濃縮した。アリコートをし、液体窒素中で急速凍結し、-80℃で貯蔵した。全ての精製は、4℃で行った。

b. 蛍光偏光プローブの調製

【0699】

HSP90タンパク質への試験化合物の結合親和性を判断するためのプローブ(TSD-FPプローブ)としてフルオレセイン標識小分子を設計し、合成した。小分子、(S,E)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オンO-2-アミノエチルオキシム(化合物24)の合成は、上述の実施例24および25で説明した。以下の手順に従い、該TSD-FPプローブを調製した。



10

【0700】

ジクロロメタン (0.6 mL) およびトリエチルアミン (6.3 μ L、0.0454 mmol) 中の化合物 24 (5 mg、0.00908 mmol、1.0 当量) の溶液を含有する 4 mL のバイアルに、ジクロロメタン (0.4 mL) 中の (5 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イルオキシ) カルボニル) - 2 - (6 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 H - キサンテン - 9 - イル) 安息香酸 (5 - FAM、4.7 mg、0.01 mmol、1.1 当量) の溶液を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。LC/MS によって判断して、反応が完了した時、反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC によって直接精製し、白色固体として、TSD-FP プローブ (6.8 mg、75%) を得た。ESI-MS: m/z 795.4 (M+H)⁺。

20

c. HSP90 阻害剤の体外酵素活性のアッセイ

【0701】

HSP90 に対する本発明の化合物の阻害作用を、蛍光偏光アッセイによって測定した。黒色 384 - ウェルプレート内で、25 mM Hepes pH 7.3、150 mM NaCl、0.1 mM EDTA、0.01% Brij 35、1 mM DTT を含むアッセイ緩衝液中でアッセイを行った。

30

【0702】

各試験ウェルに、1 アリコートの緩衝液、10% DMSO 中の 2 μ L の試験化合物、4 μ L の 6.25 nM の TSD-FP プローブ、4 μ L の 12.5 nM の精製された HSP90 タンパク質を添加した。陽性対照には、試験化合物の代わりに 1 μ M ゲルダナマイシン (GM) を使用した (GM は、HSP90 の N 末端 ATP 結合ポケットに結合し、ATP 結合および ATP 依存シャペロン活性を阻害することで知られている天然ベンゾキノアンサマイシンである)。陰性対照には、阻害剤を添加しなかった。アッセイ混合物を、室温で 60 分間および一晩 (960 分間) インキュベートした。485 nm の励起波長および 535 nm の発光波長にて、Analyst HT (Molecular Devices) を用いて、アッセイ混合物 (60 分間と一晩のインキュベーションの両方) の蛍光強度を得た。

40

d. IC₅₀ 値の算出

【0703】

IC₅₀ 値は、標準的な IC₅₀ 式に対する化合物濃度および FP シグナルの非線形曲線あてはめによって算出され得る。例えば、J. Kim et al. "Development of a Fluorescence Polarization Assay for the Molecular Chaperone Hsp90" J. Biomolecular Screening 2004 9(5) を参照のこと。

【0704】

ある化合物濃度における、HSP90 の % 阻害を以下のように定義する。

50

$$100\% \times [1 - (FP \text{ 化合物} / FP \text{ ブランク})]$$

式中、FP化合物は、試験化合物のある濃度にて、観察される偏光蛍光であり、FPブランクは、ビヒクルのみの存在下で、観察される偏光蛍光である。

【0705】

試験化合物の pIC_{50} 値（50%阻害を生じる化合物のモル濃度の負の対数）は、阻害率対化合物濃度に対して、以下の等式の非線形最小二乗曲線あてはめによって算出される。

$$\text{阻害\%} = 100\% / (1 + (10 - pIC_{50} / 10 \log[I]))$$

試験化合物の50%阻害濃度（ IC_{50} ）は、負の pIC_{50} で10を累乗すること（ $10 - pIC_{50}$ ）によって算出する。

10

【0706】

参照として、既知のHSP90阻害剤である、ゲルダナマイシン（GM）および17アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン（17-AAG）をアッセイし、結果を表1にまとめた。これらの2つの阻害剤は、本発明の小分子阻害剤では一般的ではない、HSP90結合の時間依存挙動を示すことに留意されたい。

表1. 既知のHSP90阻害剤の IC_{50} 値

標準化合物	1時間のインキュベート した後の $IC_{50}(nM)$	一晚インキュベーションし た後の $IC_{50}(nM)$
ゲルダナマイシン	90	10
17-AAG	400	110

20

2. 細胞生存率アッセイ

【0707】

供給元（American Type Culture Collection, Rockville, MD or Human Science Research Resources Bank, Osaka, Japan）に従い、BT-474、HT-29、K-562およびMKN-45腫瘍細胞株を、維持した。細胞を、1ウェルあたり5,000~25,000細胞にて、96-ウェル組織マイクロプレート内で播種し、化合物またはDMSO（ジメチルスルホキシド）ビヒクルを添加する前に、24時間培養した。DMSOでのみ細胞を処理した試料を陰性対照に使用し、17-AAGで細胞を処置した試料を陽性対照に使用した。試験化合物を処理してから72時間後、代謝的に活性な細胞によるテトラゾリウム塩MTS（Promega, Madison, WI）の変換を、Spectramaxマイクロプレートリーダー（Molecular Devices, San Diego, CA）を用いて OD_{490nm} を測定することにより決定した。濃度反応曲線を作成するために、連続的な化合物の希釈の範囲内で（最終DMSO濃度は、0.5%であった）、細胞を二重に処理した。1ウェルあたりの生存細胞の割合は、DMSO処理された細胞に対するバックグラウンドを修正し、正規化することによって決定された。細胞の生存の阻害に対する EC_{50} 値は、XLfit4 Microsoft Excel曲線適合ソフトウェアを用いて算出した。

30

40

3. HSP70 誘発アッセイ

【0708】

HSP70 / - ガラクトシダーゼ受容体を、Stressgen Bioreagents Corporation（Victoria, BC Canada）から購入した。脂質ベースのトランスフェクション試薬HeLaMONSTER（Mirus Bio Corporation, Madison, WI）を用いて、Stressgenによって提供されたプロトコルに従い、 $10cm^2$ 皿あたり200万のHeLa細胞に、こ

50

のベクターを一過的にトランスフェクトした。続いて、20,000細胞/ウェルにて、試験化合物を10時間投与されて回復してから24時間後、96ウェルプレート中で細胞をプレートした。濃度反応曲線を作成するために、連続的な化合物の希釈の範囲内で（最終DMSO濃度は、0.5%であった）、細胞を二重に処理した。 - ガラクトシダーゼ活性を測定するために、Galacto-Star System (Applied Biosystems, Bedford, MA) を用いて溶解物を調製した。全非赤外線発光を、EnVisionプレートリーダー (Perkin Elmer, Turku, Finland) 上で読み込んだ。HSP70 / - ガラクトシダーゼ誘発に対するEC₅₀値は、XLfit4 Microsoft Excel 曲線適合ソフトウェアを用いて算出された。DMSOでのみ細胞を処理した試料を陰性対照に使用し、17-AAGの試料を陽性対照として使用した。

10

4. HSP90クライアントタンパク質HER-2のウエスタンブロット法

【0709】

100万のSKOV3細胞 (American Type Culture Collection, Rockville, MD) を、10% ウシ胎仔血清を含有するマッコイ5A培地中、35mm²ウェル内で播種した。播種してから24時間後、DMSO中で連続的に2.5倍に希釈された化合物（最終DMSO濃度は、0.5%であった）で細胞を処理した。試験化合物をインキュベートしてから16時間後、62.5mM トリス-HCl、pH7、1% SDS、10% グリセロール中で細胞を溶解することによって、全細胞溶解物を調製した。SDS-PAGEによってタンパク質を分解し、PVDF膜に転写した。適切な一次抗体、次いで、二次IRDye 680 - または800CW - 共役された抗体 (Li-Cor, Lincoln, NE) を用いたインキュベーションによって、膜をプローブした。モノクローナル抗体 (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA) を用いて、HER-2/ERBB2も分析した。マウスモノクローナル抗体 (Stressgen, Ann Arbor, MI) を用いて、全HSP70レベルも分析した。PCNAは、タンパク質負荷に対する対照として使用され、モノクローナル抗体 (Calbiochem, San Diego, CA) によって、検出された。プロットを、Odyssey (Li-Cor, Lincoln, NE) 上で走査し、PCNA、HER-2/ERBB2に対応するシグナルを、Li-Corソフトウェアを用いて定量化した。XLfit4 Microsoft Excel 曲線適合ソフトウェアを用いて、全HER-2/ERBB2シグナル対PCNAタンパク質シグナルの比を曲線あてはめすることによって、全HER-2/ERBB2タンパク質EC₅₀の損失を得た。

20

30

実施例B. 本発明の化合物の体外HSP90結合親和性

【0710】

実施例A-1に開示される方法を用いて、HSP90に対する本発明の化合物の酵素活性を決定した。本発明の化合物は、HSP90の阻害剤であり、例示された化合物のIC₅₀値は、一般には、1μM未満で、さらに典型的には100nM未満である。選択された化合物のIC₅₀値を表2に報告する。

表 2 : H S P 9 0 に対する例示された化合物の I C ₅₀

化合物番号	結合親和性
	IC ₅₀ (nM)
33	4
35	13
37	6
40	10
45	10
58	5
59	8
61	3
65	10
75	10
78	4
79	6
83	8
85	4
93	8
96	13
99	8

10

20

30

【図 1】

ヒトHSP90 α の残基9～236をコードするヒトcDNA配列
(開始および終止コドンを含む)
[配列番号1]

```

ATGGACCAAC CGATGGAGGA GGAGGAGGTT GAGAGCTTCG CTTTCAGGC AGAAATTGCC    60
CAGTTGATGT CATTGATCAT CAATACCTTC TACTOGAACA AAGAGATCTT TCTGAGAGAG    120
CTCATTTCAA ATTCAATCAGA TGCATTGGAC AAAATCCGGT ATGAAAGCTT GACAGATCCC    180
AGTAAATTAG ACTCTGGGAA AGAGCTGCAT ATTACCTTA TACCGAACAA ACAAGATCGA    240
ACTCTCACTA TTGTGGATAC TGGAAATTGA ATGACCAAGG CTGACTTGGT CAATAACCTT    300
GGTACTATCG CCAAGTCTGG GACCAAGCG TTCATGGAAG CTTTGCAGGC TGGTGCAGAT    360
ATCTCTATGA TTGCCAGIT CGGTGTTGGT TTTTATTCTG CTTATTGGT TGGTGAGAAA    420
GTAACCTGTA TCACCAARCA TAACGATGAT GAGCAGTAGC CTTGGGAGTC CTCAGCAGGG    480
GGATCATTCA CAGTGAGGAC AGACACAGGT GAACCTATGG GTCGTGGAAC AAAAGTTATC    540
CTACACCTGA AAGAAGACCA AACTGAGTAC TTGGAGGAAC GAAGATTAAG GGAGATTGTG    600
AAGAAACATT CTCAGTTTAT TGGATATCCC ATTACTCTTT TTGTGGAGAA GGAACGTGAT    660
AAGAAGTAA GCGATGATGA GGCTGAATAA    690

```

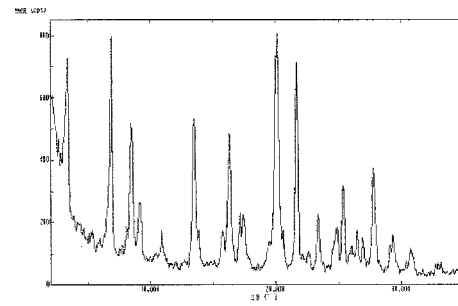
N-末端6 x-ヒスチジンタグおよび切断部位 (下線) を有するヒトHSP90 α
の残基9～236におけるアミノ酸配列
[配列番号2]

```

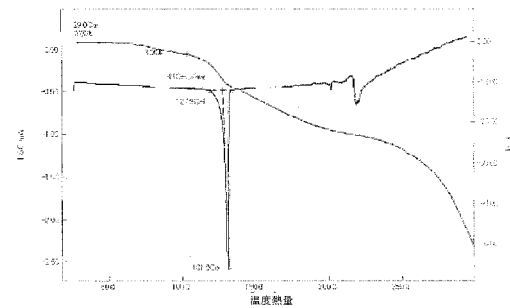
MSSSHHHHHH SSGLVPRGSH MDQPMEEZEV ETFATQAEIA QLMSLIINTF YSNKEIFLRE    60
LISNSSDALD KIRYESLTPD SKLDGKELH INLIPIKQDR TLTIVDTGIG MTKADLVNHL    120
GTIAKSGTKA FMEALQAGAD ISMIGQFGVG PYSAYLVAEK VTVITKHNDQ EGYAWESSAG    180
GSFTVVRTDTG EPMGRGTEKVI LALKEDQTSY LEERRIKEIV KHHSQFVGYP ITLFVEKERD    240
KEVSDDEAE

```

【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	31/20	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
C 0 7 D	401/10	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
C 0 7 D	409/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/10	
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
			C 0 7 D	409/14	
			A 6 1 K	31/517	

(72)発明者 チェン、ヤング、ケー、

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 2、サン ディエゴ、ジュディシャル ドライヴ
ナンバー 3 3 2 8 9 1 3 5

(72)発明者 コー、エリック ワン

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、ヴォイジャー サークル 3
5 0 9

(72)発明者 ゲントゥパッリ、プラスナ

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、オレアンダー ウェイ 6 3
2 3

(72)発明者 ローソン、ジョン デイビッド

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 0 0 9、カールズバッド、ザナ ウェイ 6 7 5 5

(72)発明者 ノッツ、ウォルフガング ラインハルト ルートヴィヒ

- アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 0 4、サン ディエゴ、アイダホ ストリート ナン
バー 1 4 3 8 6
- (72)発明者 スタッフォード、ジェフリー エー .
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、サンディ クレスト コート
1 2 7 5 2
- (72)発明者 トン - ヌー、フォーン - トゥ
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 1、サン ディエゴ、ペPPERビュー テラス 1
1 2 5 8

審査官 富永 保

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)