

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5524084号
(P5524084)

(45) 発行日 平成26年6月18日(2014.6.18)

(24) 登録日 平成26年4月18日(2014.4.18)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	1 1 7 N
C07D 519/00	(2006.01)	C07D 519/00	C S P
A61K 31/519	(2006.01)	C07D 519/00	3 1 1
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/519	
A61P 9/00	(2006.01)	A61K 31/5377	

請求項の数 14 (全 270 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-545233 (P2010-545233)
(86) (22) 出願日	平成21年1月30日 (2009.1.30)
(65) 公表番号	特表2011-511003 (P2011-511003A)
(43) 公表日	平成23年4月7日 (2011.4.7)
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/032728
(87) 國際公開番号	W02009/097578
(87) 國際公開日	平成21年8月6日 (2009.8.6)
審査請求日	平成24年1月26日 (2012.1.26)
(31) 優先権主張番号	61/025,725
(32) 優先日	平成20年2月1日 (2008.2.1)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/101,595
(32) 優先日	平成20年9月30日 (2008.9.30)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宣
(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
(74) 代理人	100122688 弁理士 山本 健二
(74) 代理人	100117743 弁理士 村田 美由紀

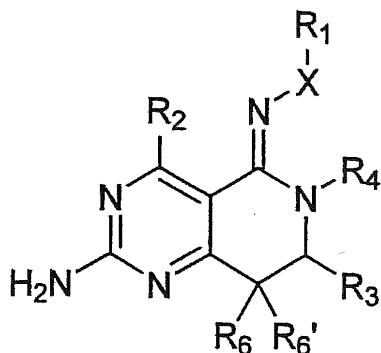
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HSP90阻害剤としてのオキシム誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式:

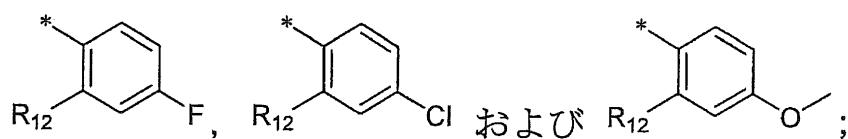


10

で表される化合物、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であって、式中、

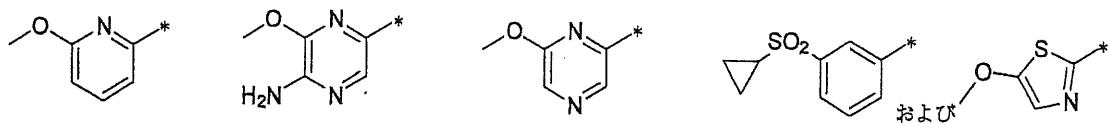
Xは、Oであり、

R₁は、-L-R₄～R₅であり、R₂は、水素、およびメチルからなる群から選択され、R₃は、



からなる群から選択され、

R₁₂ は、



10

からなる群から選択され、

R₄ は、水素であり、

R₆ および R_{6'} は、ともに水素であり、

R_{4~5} 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 (- C R_{4~6} R_{4~7} -)_n であり、

式中、

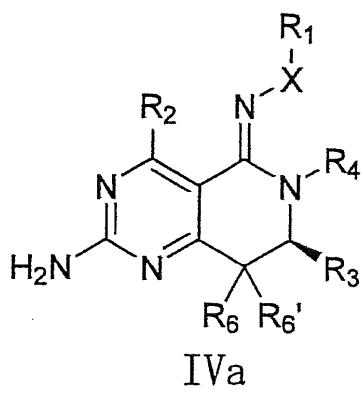
n は、1、2、3、4、または5であり、

R_{4~6} および R_{4~7} 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

IVa

からなる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

L は (- C R_{4~6} R_{4~7} -)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 (- C R_{4~6} R_{4~7} -)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 (- C R_{4~6} R_{4~7} -)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 (- C R_{4~6} R_{4~7} -)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 - C R_{4~6} R_{4~7} - である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

R₂ 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】

R₂ 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。

(R₁, 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 - フルオロビフェニル - 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 11】

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 12】

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 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 13 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】

10

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】

20

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。

30

【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ブ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}。

40

【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

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。10

【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。20

【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}。30

【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末端ス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。40

【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-AAG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-AAG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-AAG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-AAG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-AAGは、現在、黑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。50

【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 P 450 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 - AGH₂ 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 - デ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 - AGH₂ (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。

【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 - ディ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たらした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效能が低いことである²⁶。その後の試みは、PU3 の效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 の力値を示す²⁸。

【0014】

2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物 (国際公開第 WO 2006113498 A2 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 WO 2007041362 A1 号) およびキナゾリン - オキシム誘導体 (国際公開第 WO 2008142720 A2 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、十分な效能および薬らしさを有する。

【0015】

10

20

30

40

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 signalling 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. 10
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. 20
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. Schnurr, M.L. Corman, R.J. Gallashun, 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. 30
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-allylaminoo, 17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90, *J. Natl. Cancer Inst.* 91 (1999), pp. 1940 - 1949. 40
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-allyl amino, 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, 50

- F. Raynaud, M. Campbell, M. Walton, S. Lakhani, S. Kaye, P. Workman and I. Judson, Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of 17-allylaminoo, 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-allylaminoo-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.
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. Palomella, J. Adams and J. K. Tong, Development of 17-allylaminoo-17-demethoxygeldanamycin hydroquinone hydrochloride (IPI-504), an anti-cancer agent directed against Hsp90, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103 (2006), pp. 17408-17413.
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.
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.
24. B. W. Dymock, X. Barril, P. A. Brough, J. E. Canfield, 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. Cannsfield, 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 resorcinyllic pyrazole/イソキソゾール amide analogues, Mol. Cancer Ther. 6 (2007), pp. 1198 - 1211.

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.

27. M. Vilenchik, D. Solit, A. Bassi, H. Huezo, B. Lucas, H. He, N. Rosen, C. Spampinato, P. Modrich and G. Chiosis, Targeting wide-range oncogenic transformation via PU24FC1, 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. Gewirth and G. Chiosis, Identification of potent water soluble purine-scaffold inhibitor of the heat shock protein 90, J. Med. Chem. 49 (2006), pp. 381 - 390.

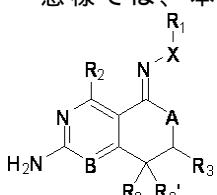
【発明の概要】

【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



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、

10

20

30

40

50

X は、O、NR₈ または CR₉R_{9'} 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、カルボニル(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ルキル、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(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)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)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、

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、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、(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、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、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、(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、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R_{6'}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CR₅R_{5'}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(C₁₋₁₀)アルキル、(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

R₈ は、水素、(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(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、(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、(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、置換であるか、もしくは非置換であり、

R₉ 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、(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、(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、(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、(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、置換であるか、もしくは非置換であり、

但し、A が C R₅ R₅' である場合、B は N であり、X は O であり、R₁ は、少なくとも 2 つのヒドロキシル基で置換される(C₁₋₆)アルキルである。

【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。

【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 HSP90 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、経頸的に、鼻腔内に、吸入経由、膣内に、眼内に、局所送達経由（例えば、カーテルまたはステントによる）、皮下に、脂肪内に（intraadiposalily）、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。

【0021】

別の態様では、本発明は、HSP90 に関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 HSP90 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 HSP90 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

10

20

30

40

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。

【0023】

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。

【0024】

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

【0025】

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、HSP90を阻害する。 。

【0026】

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、HSP90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。

【0027】

別の実施形態では、HSP90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

【0028】

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、HSP90を阻害する。

【0029】

別の実施形態では、HSP90を本発明に記載の化合物と接触させるステップを含む、HSP90を阻害する方法が提供される。

【0030】

別の実施形態では、HSP90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、HSP90を阻害する方法が提供される。

【0031】

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HSP90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HSP90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。 30

【0032】

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。

【0033】

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、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

【0034】

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。

【0035】

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、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の化合物であつ 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關係なく、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、有していないてもよい。

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(quarter-tert-ized)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、シクロペニタン、シクロペニテン、シクロペニタジエン、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=CRR-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-ブロペニル、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、プロパン-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、(C₁₋₆)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、(C₆₋₁₀)アリール(C₁₋₃)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、(C₁₋₂₀)アルキル、(C₁₋₁₅)アルキル、(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₅)アルキルまたは(C₁₋₃)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、(C₁)アルキル、(C₂)アルキルまたは(C₃)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、(C₁₋₆)アルキレンには、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、トリメチレン(-CH₂CH₂CH₂-)、テトラメチレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)2-ブテン(-CH₂CH=CHCH₂-)、2-メチルテトラメチレン(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-)、ペンタメチレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)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、(C₁₋₂₀)アルキレン、(C₁₋₁₅)アルキレン、(C₁₋₁₀)アルキレン、(C₁₋₅)アルキレンまたは(C₁₋₃)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、(C₁)アルキレン、(C₂)アルキレンまたは(C₃)アルキレンであり得る。
20

【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、(C₁₋₆)アルキリデンには、メチレン(=CH₂)、エチリデン(=CHCH₃)、イソブロピリデン(=C(CH₃)₂)、プロピリデン(=CHCH₂CH₃)、アリリデン(=CH-CH=CH₂)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、(C₁₋₂₀)アルキリデン、(C₁₋₁₅)アルキリデン、(C₁₋₁₀)アルキリデン、(C₁₋₅)アルキリデンまたは(C₁₋₃)アルキリデンであり得る。代替として、「アルキリデン」は、(C₁)アルキリデン、(C₂)アルキリデンまたは(C₃)アルキリデンであり得る。
30

【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=C-または-C≡C-R)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、(C₂₋₂₀)アルキニル、(C₂₋₁₅)アルキニル、(C₂₋₁₀)アルキニル、(C₂₋₅)アルキニルまたは(C₂₋₃)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、(C₂)アルキニル、(C₃)アルキニルまたは(C₄)アルキニルであり得る
40

。

【0055】

「アルキニレン」とは、1つ以上の炭素-炭素三重結合(-C R C R-)であり、式中、RおよびR₁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、ブロベン-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、(C₂₋₂₀)アルキニレン、(C₂₋₁₅)アルキニレン、(C₂₋₁₀)アルキニレン、(C₂₋₅)アルキニレンまたは(C₂₋₃)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、(C₂)アルキニレン、(C₃)アルキニレンまたは(C₄)アルキニレンであり得る。10

【0056】

「アミド」とは、ラジカル-C(=O)-NR-、-C(=O)-NRR₁、-NR-C(=O)-および/または-NR-C(=O)R₁(式中、RおよびR₁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。

【0057】

「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、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH((C₁₋₁₀)アルキル)、-N((C₁₋₁₀)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

【0058】

「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。

【0059】

「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s p²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

【0060】

「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、(C₃₋₁₄)アリール、(C₃₋₁₀)アリール、(C₃₋₇)アリール、(C₈₋₁₀)アリールまたは(C₅₋₇)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、(C₅)アリール、(C₆)アリール、(C₇)アリール、(C₈)アリール、(C₉)アリールまたは(C₁₀)アリールであり得る。40

【0061】

「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-NRR₁、式中、RおよびR₁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、(C₁₋₁₀)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。

【0062】

「ビシクロアルキル」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

る、「ビシクロアルキル」は、(C₄₋₁₅)ビシクロアルキル、(C₄₋₁₀)ビシクロアルキル、(C₆₋₁₀)ビシクロアルキルまたは(C₈₋₁₀)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、「ビシクロアルキル」は、(C₈)ビシクロアルキル、(C₉)ビシクロアルキルまたは(C₁₀)ビシクロアルキルであり得る。

【0063】

「ビシクロアリール」とは、縮合、スピロまたは架橋の二環式環集合であり、集合を成す環のうち少なくとも1つが芳香族であるものを意味する。一般的に、(C_X)ビシクロアリールおよび(C_{X-Y})ビシクロアリールを使用し、式中、XおよびYは、二環式環集合中の該環に直接付着している炭素原子数を示す。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、「ビシクロアリール」は、(C₄₋₁₅)ビシクロアリール、(C₄₋₁₀)ビシクロアリール、(C₆₋₁₀)ビシクロアリールまたは(C₈₋₁₀)ビシクロ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、「ビシクロアルキル」は、(C₈)ビシクロアリール、(C₉)ビシクロアリールまたは(C₁₀)ビシクロアリールであり得る。

10

【0064】

本明細書に使用される、「架橋環(bridiing ring)」および「架橋された環(bridged ring)」とは、別の環に結合して、両方の環に共通する2つの環原子が互いに直接結合していない二環式または多環式構造を有する化合物を形成する環を指す。架橋環を有する一般的な化合物の非限定的な例には、ボルネオール、ノルボルナン、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が含まれる。二環式系の一方または両方の環はまた、ヘテロ原子を含み得る。

20

【0065】

「カルバモイル」とは、ラジカル-O C(O)N R R'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。

【0066】

「炭素環」とは、炭素原子からなる環を意味する。

【0067】

「カルボニル」とは、ラジカル-C(=O)-および/または-C(=O)Rを意味し、式中、Rは水素またはさらなる置換基である。カルボニルラジカルを、さらに種々の置換基で置換して、酸、酸ハロゲン化物、アルデヒド、アミド、エステル、およびケトンを含む異なるカルボニル基を形成し得ることに留意されたい。

30

【0068】

「カルボキシ」とは、ラジカル-C(=O)-O-および/または-C(=O)-ORを意味し、式中、Rは水素またはさらなる置換基である。カルボキシ部分を含む本発明の化合物は、その保護誘導体（即ち、酸素が保護基で置換されている）を含み得ることに留意されたい。カルボキシ部分の好適な保護基には、ベンジル、tert-ブチル等が含まれる。

【0069】

「シアノ」とは、ラジカル-CNを意味する。

40

【0070】

「シクロアルキル」とは、非芳香族の飽和または部分的に不飽和の、単環式、縮合二環式または架橋多環式の環集合を意味する。一般的に、(C_X)シクロアルキルおよび(C_{X-Y})シクロアルキルを使用し、式中、XおよびYは、環集合中の炭素原子数を示す。例えば、(C₃₋₁₀)シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、2,5-シクロヘキサジエニル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、アダマンタン-1-イル、デカヒドロナフチル、オキソシクロヘキシリ、ジオキソシクロヘキシリ、チオシクロヘキシリ、2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプト-1-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、「シクロアルキル」は、(C₃₋₁₄)シクロアルキル、(C₃₋₁

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单環式、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、デカリソ、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、单環式、二環式または多環式芳香族基を意味する。单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

ロアリール基としては、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。「ヘテロアリール」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、ヘテロアリール環は、アリール環、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ー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ールには、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、ブテリジン、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(1H)-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ール環は、ヘテロアリール基自身、あるいは、それが縮合したアリール、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ール基は、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、「ヘテロアリール」は、ヘテロ(C₁₋₁₃)アリール、ヘテロ(C₂₋₁₃)アリール、ヘテロ(C₂₋₆)アリール、ヘテロ(C₃₋₉)アリールまたはヘテロ(C₅₋₉)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、「ヘテロアリール」は、ヘテロ(C₃)アリール、ヘテロ(C₄)アリール、ヘテロ(C₅)アリール、ヘテロ(C₆)アリール、ヘテロ(C₇)アリール、ヘテロ(C₈)アリールまたはヘテロ(C₉)アリールであり得る。

【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(C₉₋₁₂)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(C₁₋₁₄)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₄₋₁₄)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₄₋₉)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₄₋₉)

ビシクロアルキルまたはヘテロ(C₅ -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(C₅)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₆)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₇)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₈)ビシクロアルキルまたはヘテロ(C₉)ビシクロアルキルであり得る。

【0081】

「ヘテロビシクロアリール」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ールを意味する。例えば、本願で使用されるヘテロ(C₄ -₁₂)ビシクロアリールとしては、2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロブテリジン-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ール」は、ヘテロ(C₁ -₁₄)ビシクロアリール、ヘテロ(C₄ -₁₄)ビシクロアリール、ヘテロ(C₄ -₉)ビシクロアリールまたはヘテロ(C₅ -₉)ビシクロ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、「ヘテロビシクロアリール」は、ヘテロ(C₅)ビシクロアリール、ヘテロ(C₆)ビシクロアリール、ヘテロ(C₇)ビシクロアリール、ヘテロ(C₈)ビシクロアリールまたはヘテロ(C₉)ビシクロアリールであり得る。

【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-モルホリル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、パーキドロピロリジニル、1,4-ジアザパーキドロエピニル(1,4-diazaperhydroepinyl)、1,3-ジオキサン二ル、1,4-ジオキサン二ル等が含まれる。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(C₁ -₁₃)シクロアルキル、ヘテロ(C₁ -₉)シクロアルキル、ヘテロ(C₁ -₆)シクロアルキル、ヘテロ(C₅ -₉)シクロアルキルまたはヘテロ(C₂ -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(C₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃)シクロアルキル、ヘテロ(C₄)シクロアルキル、ヘテロ(C₅)シクロアルキル、ヘテロ(C₆)シクロアルキル、ヘテロ(C₇)シクロアルキル、ヘテロ(C₈)シクロアルキルまたはヘテロ(C₉)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(C₁ -₁₃)シクロアルキレン、ヘテロ(C₁ -₉)シクロアルキレン、ヘテロ(C₁ -₆)シクロアルキレン、ヘテロ(C₅ -₉)シクロアルキレンまたはヘテロ(C₂ -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(C₂)シクロアルキレン、ヘテロ(C₃)シクロアルキレン、ヘテロ(C₄)シクロアルキレン、ヘテロ(C₅)シクロアルキレン、ヘテロ(C₆)シクロアルキレン、ヘテロ(C₇)シクロアルキレン、ヘテロ(C₈)シクロアルキレンまたはヘテロ(C₉)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】

「IC₅₀」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。

10

20

30

40

50

【0087】

「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。

【0088】

「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）。

10

20

30

【0089】

「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、メシリオキシ、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リルオキシ）、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、アシリオキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0090】

「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、X₁ ~ X₂）として与えられる場合、原子の鎖は、少なくとも X₁ の長さであるが、X₂ 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、CR₁R₂、NR₁R₂、O、S、CO、CS、C=NR₁、SO、SO₂ 等からなる群から独立して選択され、R₁、R₂ 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。

40

【0091】

「ニトロ」とは、ラジカル - NO₂ を意味する。

【0092】

「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 (C₁ - C₁₀) アルキルは、1

50

~ 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】

「オキソアルキル」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、オキソ (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。¹⁰ 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(例えは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等)、有機酸(例えは、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロヘキサンプロピオン酸、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-エタンジスルホン酸、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-メチルビシクロ[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、ヒドロキシナフト工酸、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。²⁰

【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。⁴⁰

【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、マレイイン酸エステル、メチレン-ビス-b-ヒドロキシナフト工酸エステル、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。

[0 1 0 0]

「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。

[0 1 0 1]

「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。

[0 1 0 2]

「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。

[0 1 0 3]

「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、-CH₃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、(C₁-C₁₀)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、シクロアリケン、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、(C₁-C₁₀)アルコキシ、(C₄-C₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-C₁₀)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-C₁₀)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-C₁₀)アルキル、ハロ(C₁-C₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₁₀)アルキル、カルボニル(C₁-C₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁-C₁₀)アルキル、スルホニル(C₁-C₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₁₀)アザアルキル、イミノ(C₁-C₁₀)アルキル、(C₃-C₁₂)シクロアルキル(C₁-C₅)アルキル、ヘテロ(C₃-C₁₂)シクロアルキル(C₁-C₁₀)アルキル、アリール(C₁-C₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁-C₁₀)アリール(C₁-C₅)アルキル、(C₉-C₁₂)ビシクロアリール(C₁-C₅)アルキル、(C₃-C₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-C₁₂)シクロアルキル、(C₉-C₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-C₁₂)ビシクロアルキル、(C₄-C₁₂)アリール、ヘテロ(C₁-C₁₀)アリール、(C₉-C₁₂)ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄-C₁₂)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、(C₁-C₁₀)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、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロビシクロアルキル、ヘテロシクロアリール、カルボキシル、カルボニル基、シクロアルキル、シクロアリケン、エステル、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。

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。
【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】
【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】
【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】
【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】
【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(C_{1-10})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】
【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】
【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。
【0111】
【0111】

- (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】
【0111】

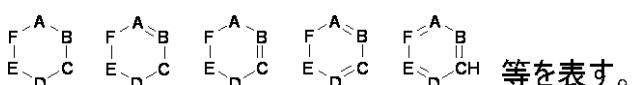
本明細書に示す定義の全てに関して、定義は、明記した置換基以外にさらなる置換基を含み得るという意味で、変更可能であるとして、解釈されるべきであることに留意されたい。したがって、C₁アルキルは、1個の炭素原子が存在するが、炭素原子上の置換基が何であるかを示していないことを表す。したがって、(C₁)アルキルは、メチル(即ち、-CH₃)ならびに-CRR'を含み、式中、R、R'およびR''は、各々独立して、水素、または炭素に結合する原子がヘテロ原子またはシアノであるさらなる置換基であり得る。したがって、CF₃、CH₂OHおよびCH₂CNは、例えば、全て(C₁)アルキルである。同様に、アルキルアミノ等の用語は、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。 10



は、



【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、¹³Cおよび¹⁴Cが含まれる。 20

【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。 30

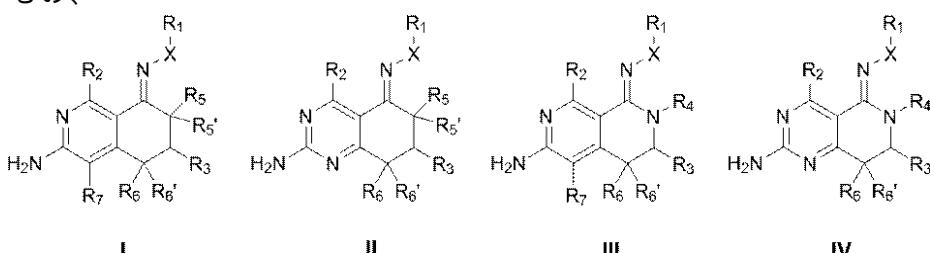
【0115】

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、 40



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CR₉R_{9'}であり、 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、ヒドロキシルカルボニル(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つて、

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、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、(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、

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、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つて、
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、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つて、
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つて、但し、Aが $C R_5 R_5'$ である場合、 R_6 は、不在であり、
30

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_{1-10})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つ
40

て、

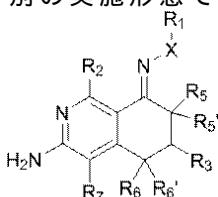
R₈ は、水素、(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(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

R₉ 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、(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、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、(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、(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

但し、式IIに関しては、XがOである場合、R₁は、少なくとも2個のヒドロキシリ基で置換される(C₁₋₆)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、



I

、
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 CR₉R_{9'} 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、(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、ヒドロキシリカルボニル(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、アリール(C₁₋₁₀)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(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロ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って。
40

30

40

50

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、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、(C_{1 - 1 0})アルコキシ、(C_{4 - 1 2})アリールオキシ、ヘテロ(C_{1 - 1 0})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 - 1 0})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 - 1 0})アルキル、ハロ(C_{1 - 1 0})アルキル、ヒドロキシ(C_{1 - 1 0})アルキル、カルボニル(C_{1 - 1 0})アルキル、チオカルボニル(C_{1 - 1 0})アルキル、スルホニル(C_{1 - 1 0})アルキル、ヘテロ(C_{1 - 1 0})アルキル、イミノ(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つて、

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、(C_{1 - 1 0})アルコキシ、(C_{4 - 1 2})アリールオキシ、ヘテロ(C_{1 - 1 0})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 - 1 0})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 - 1 0})アルキル、(C_{1 - 1 0})アルケニル、ハロ(C_{1 - 1 0})アルキル、ヒドロキシ(C_{1 - 1 0})アルキル、カルボニル(C_{1 - 1 0})アルキル、チオカルボニル(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、ヘテロ(C_{1 - 1 0})アルキル、イミノ(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、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、

R₅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 - 1 0})アルキル、ハロ(C_{1 - 1 0})アルキル、ヒドロキシ(C_{1 - 1 0})アルキル、カルボニル(C_{1 - 1 0})アルキル、チオカルボニル(C_{1 - 1 0})アルキル、スルホニル(C_{1 - 1 0})アルキル、ヘテロ(C_{1 - 1 0})アルキル、イミノ(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、(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_{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})ビシクロアリールからなる群から選択され、各々は、

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、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}) 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CR₅R₅'である場合、R₆'は、不在であり、

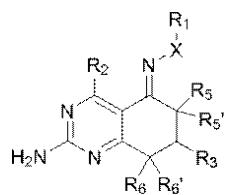
R_7 は、水素、シアノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) 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、 (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、 (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、 (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。

【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 CR₉R_{9'} 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、ヒドロキシルカルボニル(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、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、(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(C₃₋₁₂)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つて、

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 (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、置換または非置換環を形成し得、

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) ビシクロアリール、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CR₅R₅' である場合、R₆ は、不在であり、

R₈ は、水素、(C₁-1₀) アルキル、ヘテロ (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、(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、(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、置換であるか、もしくは非置換であって、

R₉ および R₉' 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、(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、

10

20

30

40

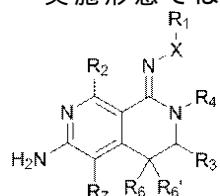
50

(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、XがOである場合、R₁は、少なくとも2個のヒドロキシリル基で置換される(C₁-6)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CR₉R_{9'}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、(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、

30

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、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、

40

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、

50

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、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、

R₆ および R_{6'} 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CR₅R_{5'} 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

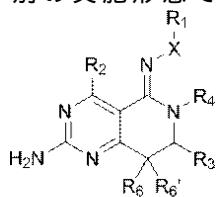
ロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂)シクロアルキル(C₁ - 1₀)アルキル、アリール(C₁ - 1₀)アルキル、ヘテロ(C₁ - 1₀)アリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 1₂)ビシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 1₂)ビシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₁ - 1₀)アルキル、(C₃ - 1₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂)シクロアルキル、(C₉ - 1₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂)ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂)アリール、ヘテロ(C₁ - 1₀)アリール、(C₉ - 1₂)ビシクロアリールおよびヘテロ(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つて、

R₈ は、水素、(C₁ - 1₀)アルキル、ヘテロ(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、(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(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、置換であるか、もしくは非置換であつて、

R₉ 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、(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、(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、(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、置換であるか、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つて、式中、

X は、O、N R₈ または C R₉ R_{9'} 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 (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
 10 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、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10})
 20 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、(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つて、

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、
 30 (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、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})
 40 アリール、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、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、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(C₁ - C₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁ - C₁₀)アリール(C₁ - C₅)アルキル、(C₉ - C₁₂)ビシクロアリール(C₁ - C₅)アルキル、ヘテロ(C₈ - C₁₂)ビシクロアリール(C₁ - C₅)アルキル、ヘテロ(C₁ - C₁₀)アルキル、(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、(C₉ - C₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂)ビシクロアルキル、(C₄ - C₁₂)アリール、ヘテロ(C₁ - C₁₀)アリール、(C₉ - C₁₂)ビシクロアリール、およびヘテロ(C₄ - C₁₂)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つて、

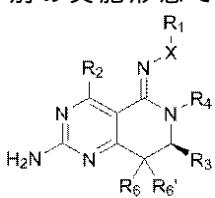
R₆ および R_{6'} は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、(C₁ - C₁₀)アルキル、スルホニル(C₁ - C₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁ - C₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁ - C₁₀)アルキル、(C₃ - C₁₂)シクロアルキル(C₁ - C₅)アルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂)シクロアルキル(C₁ - C₁₀)アルキル、アリール(C₁ - C₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁ - C₁₀)アリール(C₁ - C₅)アルキル、(C₉ - C₁₂)ビシクロアリール(C₁ - C₅)アルキル、ヘテロ(C₈ - C₁₂)ビシクロアリール(C₁ - C₅)アルキル、(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、(C₉ - C₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂)ビシクロアルキル、(C₄ - C₁₂)アリール、ヘテロ(C₁ - C₁₀)アリール、(C₉ - C₁₂)ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - C₁₂)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つて、但し、AがCR₅R_{5'}である場合、R₆ は、不在であり、

R₈ は、水素、(C₁ - C₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁ - C₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₁₀)アルキル、スルホニル(C₁ - C₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁ - C₁₀)アルキル、(C₃ - C₁₂)シクロアルキル(C₁ - C₅)アルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂)シクロアルキル(C₁ - C₁₀)アルキル、アリール(C₁ - C₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁ - C₁₀)アリール(C₁ - C₅)アルキル、(C₉ - C₁₂)ビシクロアリール(C₁ - C₅)アルキル、(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、(C₉ - C₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂)ビシクロアルキル、(C₄ - C₁₂)アリール、ヘテロ(C₁ - C₁₀)アリール、(C₉ - C₁₂)ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - C₁₂)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つて、

R₉ 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、(C₁ - C₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₁₀)アルキル、スルホニル(C₁ - C₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁ - C₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁ - C₁₀)アルキル、(C₃ - C₁₂)シクロアルキル(C₁ - C₅)アルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂)シクロアルキル(C₁ - C₁₀)アルキル、アリール(C₁ - C₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁ - C₁₀)アリール(C₁ - C₅)アルキル、(C₉ - C₁₂)ビシクロアリール(C₁ - C₅)アルキル、ヘテロ(C₈ - C₁₂)ビシクロアリール(C₁ - C₅)アルキル、(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂)シクロアルキル、(C₉ - C₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂)ビシクロアルキル、(C₄ - C₁₂)アリール、ヘテロ(C₁ - C₁₀)アリール、(C₉ - C₁₂)ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - C₁₂)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、



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つて、式中

10

20

30

40

50

、

Xは、O、NR₈またはCR₉R_{9'}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(C₁₋₁₀)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(C₁₋₁₀)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つて、

20

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、ヘテロ(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、

40

(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリ

50

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、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(C₁-1₅)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(C₁-1₅)アルキル、(C₉-1₂)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つて、

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つて、但し、AがCR₅R₅'である場合、R₆'は、不在であり、

R₈は、水素、(C₁-1₀)アルキル、ヘテロ(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、(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、(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つて、

R₉およびR₉'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、(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、(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。

X

$\overline{[0\ 1\ 2\ 2]}$

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。

[0 1 2 3]

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)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 2 4]

なお別の変形例では、XがNR₈であり、式中、R₈は、水素、ヒドロキシルアルキル、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。

[0 1 2 5]

さらに別の変形例では、 X が NR_8 であり、式中、 R_8 は、水素、ヒドロキシル、(C_{1-3}) アルキル、およびヒドロキシ (C_{1-3}) アルキルからなる群から選択される。

[0 1 2 6]

さらに別の変形例では、XがNHである。

【 0 1 2 7 】

さらに別の変形例では、XがC R₉ R₉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。

[0 1 2 8]

さらに別の変形例では、XがC₁R₉、R₉であり、式中、R₉およびR_{9'}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。

【0129】

さらに別の変形例では、 X が $C R_9 R_9$ であり、式中、 R_9 および R_9 のうちの一方は、独立して、水素である。

【01301】

さらに別の変形例では、XがCH₃である。

R 1

[0 1 3 1]

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、(C₂-₆)シクロアルキル(C₁-₆)アルキル、ヘテロアルキル(C₁-₆)アルキル、スルホニルアルキル(C₁-₆)アルキル、スルフィニルアルキル(C₁-₆)アルキル。

テロ(C₃ - 5)シクロアルキル(C₁ - 6)アルキル、(C₄ - 6)アリール(C₁ - 6)アルキル、およびヘテロ(C₁ - 5)アリール(C₁ - 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、R₁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、(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、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、(C₁ - 6)アルキルアミノ(C₁ - 6)アルキル、(C₃ - 6)シクロアルキル(C₁ - 6)アルキル、ヘテロ(C₃ - 5)シクロアルキル(C₁ - 6)アルキル、(C₄ - 6)アリール(C₁ - 6)アルキル、およびヘテロ(C₁ - 5)アリール(C₁ - 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、R₁は、水素、(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、カルボニルアミノ(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、(C₁ - 6)アルキルアミノ(C₁ - 6)アルキル、(C₃ - 6)シクロアルキル(C₁ - 6)アルキル、ヘテロ(C₃ - 5)シクロアルキル(C₁ - 6)アルキル、(C₄ - 6)アリール(C₁ - 6)アルキル、およびヘテロ(C₁ - 5)アリール(C₁ - 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、R₁が-L-R₄₅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、(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、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、(C₁ - 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、(C₁ - 1₀)アルキル、ヘテロ(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、(C₃ - 1₂)シクロアルキル(C₁ - 6)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、ヘテロアリール(C₁ - 1₀)アルキル、(C₃ - 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

【0135】

R₄₅は、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、カルボニルアミノ、アミノカルボニル、カルボニル、ヒドロキシルカルボニル、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。
40

【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、(C_{1～6})アルコキシ、(C_{4～6})アリールオキシ、ヘテロ(C_{1～5})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、(C_{1～10})アルキルアミノ、イミノ、(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、カルボニル(C_{1～6})アルキル、チオカルボニル(C_{1～6})アルキル、スルホニル(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_{3～6})シクロアルキル(C_{1～6})アルキル、アリール(C_{1～6})アルキル、ヘテロアリール(C_{1～6})アルキル、(C_{3～6})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3～6})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。

【0138】

他の変形例では、Lが(-CR_{4～6}R_{4～7}-)_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(-CR_{4～6}R_{4～7}-)₅である。さらに他の変形例では、Lが(-CR_{4～6}R_{4～7}-)₄である。さらに他の変形例では、Lが(-CR_{4～6}R_{4～7}-)₃である。さらに他の変形例では、Lが(-CR_{4～6}R_{4～7}-)₂である。さらに他の変形例では、Lが-(CR_{4～6}R_{4～7})-である。

【0139】

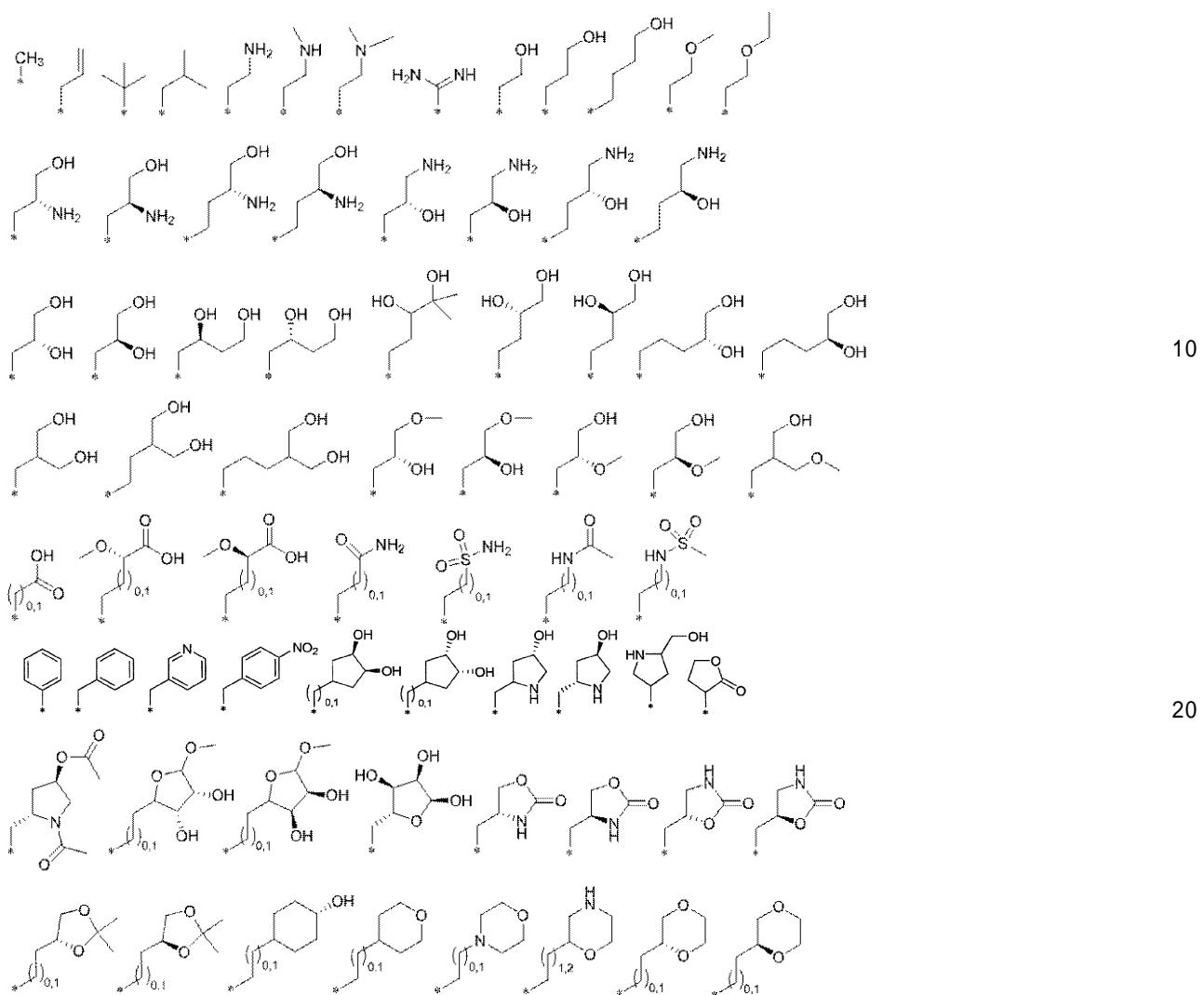
Lが(-CR_{4～6}R_{4～7}-)_nである上述の変形例では、R_{4～6}およびR_{4～7}は、各々独立して、水素、ヒドロキシ、オキソ、カルボニルオキシ、(C_{1～6})アルコキシ、(C_{4～6})アリールオキシ、ヘテロ(C_{1～5})アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、(C_{1～10})アルキルアミノ、イミノ、(C_{1～6})アルキル、ヘテロ(C_{1～6})アルキル、ヒドロキシ(C_{1～6})アルキル、カルボニル(C_{1～6})アルキル、チオカルボニル(C_{1～6})アルキル、スルホニル(C_{1～6})アルキル、(C_{3～6})シクロアルキル(C_{1～6})アルキル、アリール(C_{1～6})アルキル、ヘテロアリール(C_{1～6})アルキル、(C_{3～6})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3～6})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。

【0140】

他の変形例では、R_{4～6}およびR_{4～7}は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、ヒドロキシ(C_{1～6})アルキル、(C_{1～6})アルコキシ、オキソ、アミノ、イミノ、(C_{1～6})アルキル、(C_{4～6})アリール(C_{1～6})アルキル、ヘテロ(C_{1～5})アリール(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_{1～5})シクロアルキル(C_{1～6})アルキル、(C_{4～6})アリール、ヘテロ(C_{1～5})アリール、(C_{3～6})シクロアルキル、およびヘテロ(C_{1～5})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、R_{4～6}およびR_{4～7}は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、オキソ、(C_{1～6})アルキル、ヒドロキシ(C_{1～6})アルキル、(C_{1～6})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、R_{4～6}およびR_{4～7}は、両方とも水素である。

【0141】

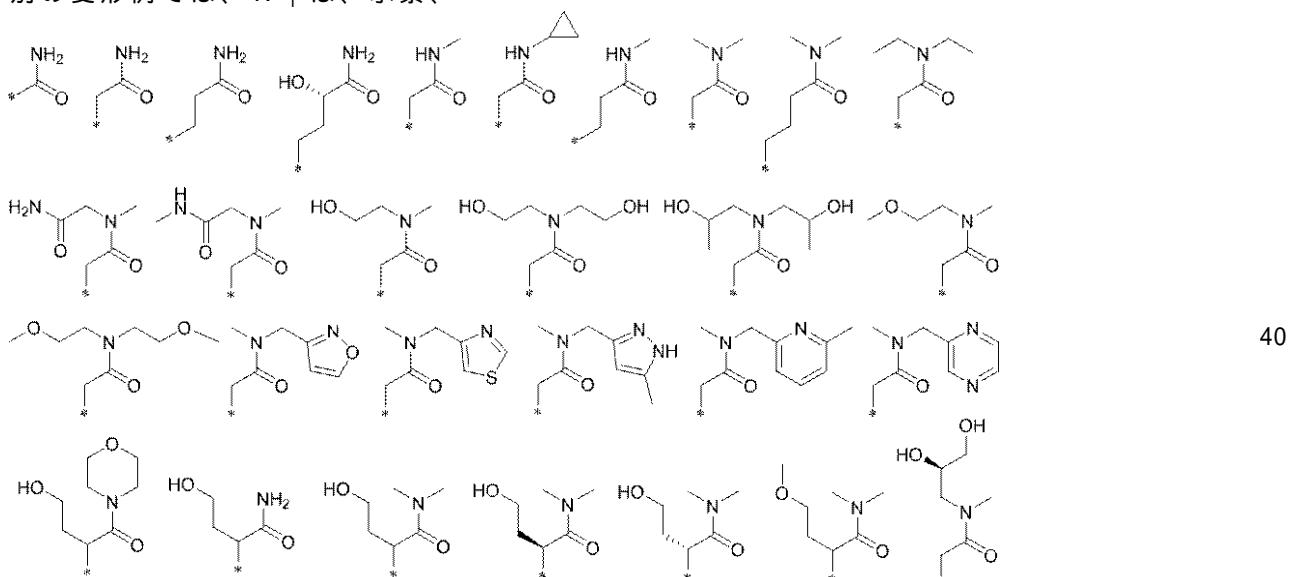
上述の実施形態の一変形例および変形例では、R₁は、水素、および

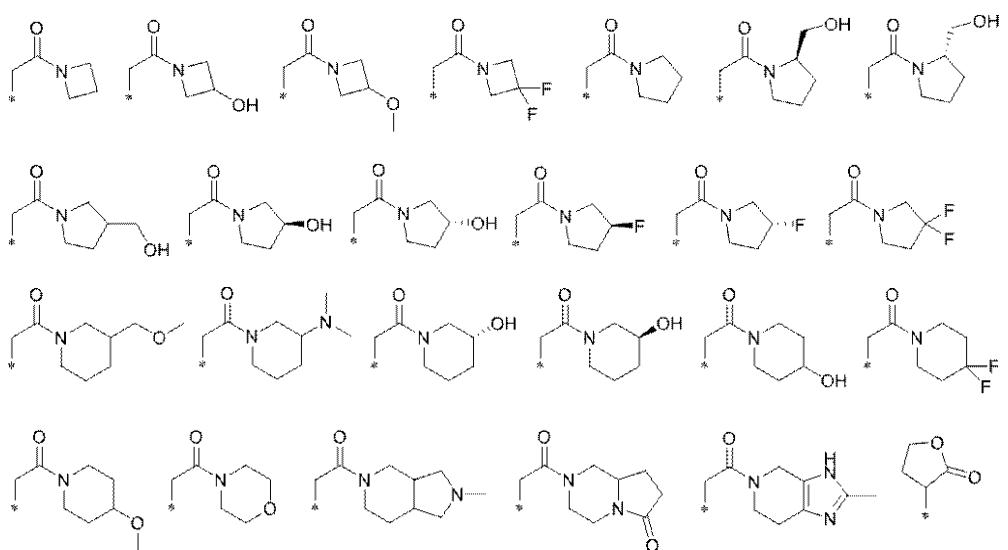


からなる群から選択される。

【0142】

別の変形例では、R₁は、水素、

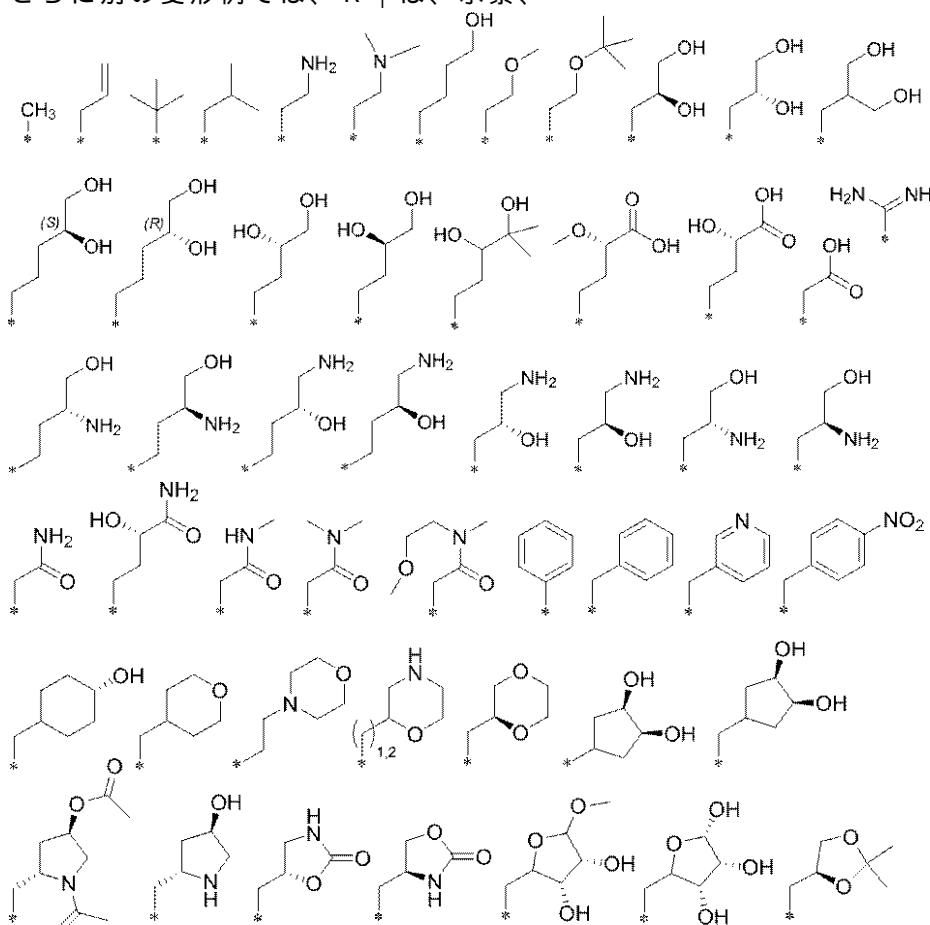




からなる群から選択される。

【 0 1 4 3 】

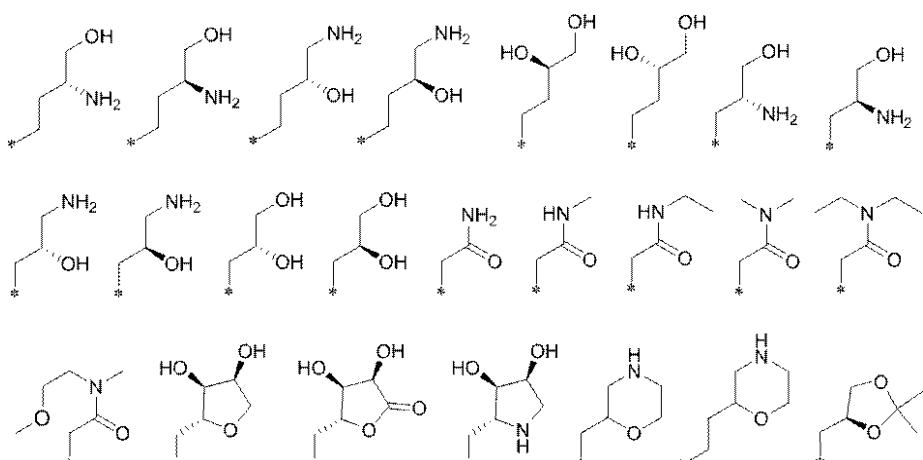
さらに別の変形例では、R₁は、水素、



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、 R_1 は、水素、

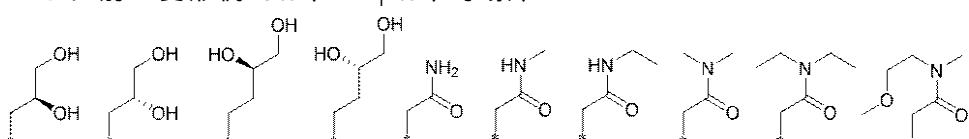


10

からなる群から選択される。

【0145】

さらに別の変形例では、R₁は、水素、

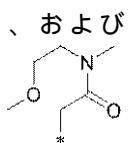
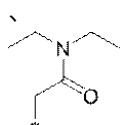
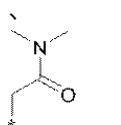
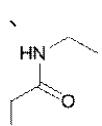
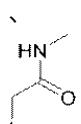
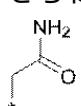


からなる群から選択される。

20

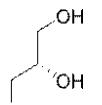
【0146】

さらに他の変形例では、R₁は、水素、



30

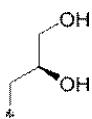
からなる群から選択される。なお他の変形例では、R₁は



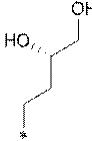
である。なお他の変形例では、R₁は

40

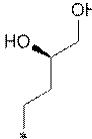
50



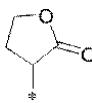
である。なお他の変形例では、R₁は



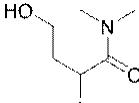
である。なお他の変形例では、R₁は



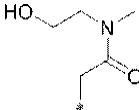
である。なおさらなる変形例では、R₁は



である。なおさらなる変形例では、R₁は



である。なおさらなる変形例では、R₁は

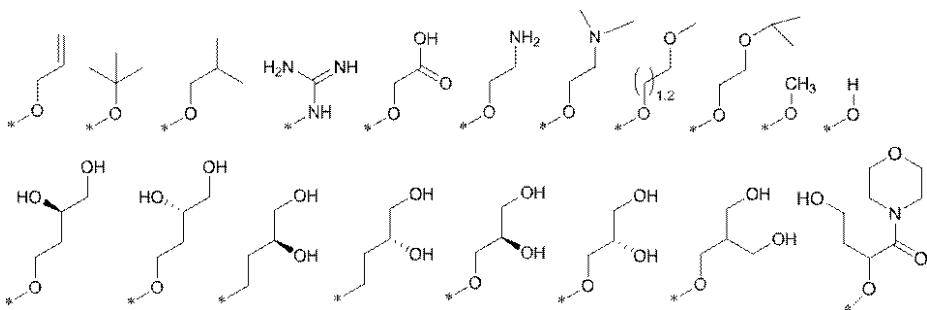


である。なおさらにさらなる変形例では、R₁は水素である。

X - R₁

【0147】

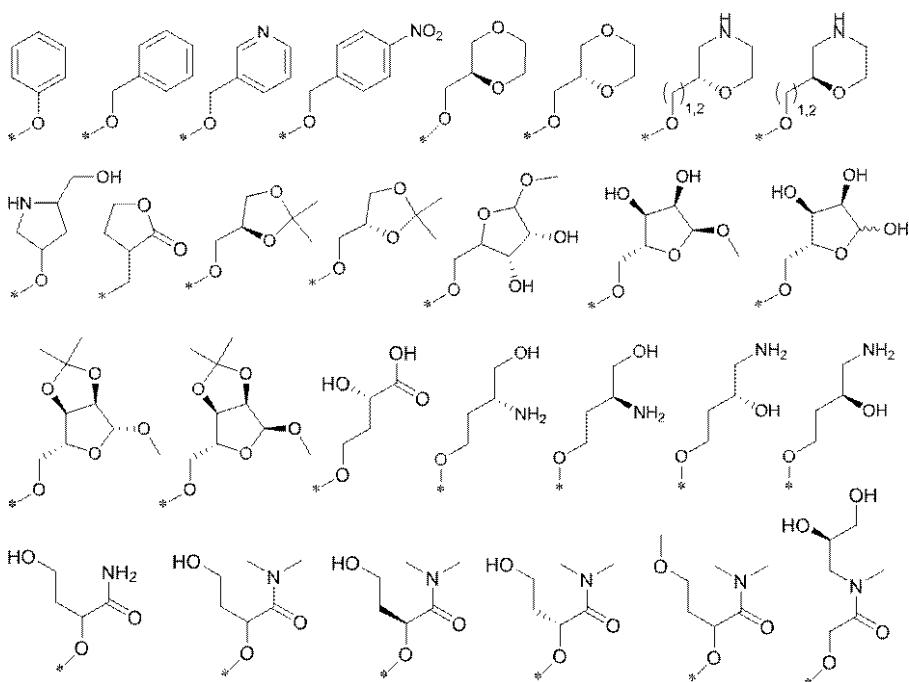
上述の実施形態の一変形例および本発明の化合物の変形例では、-X-R₁は、



10

20

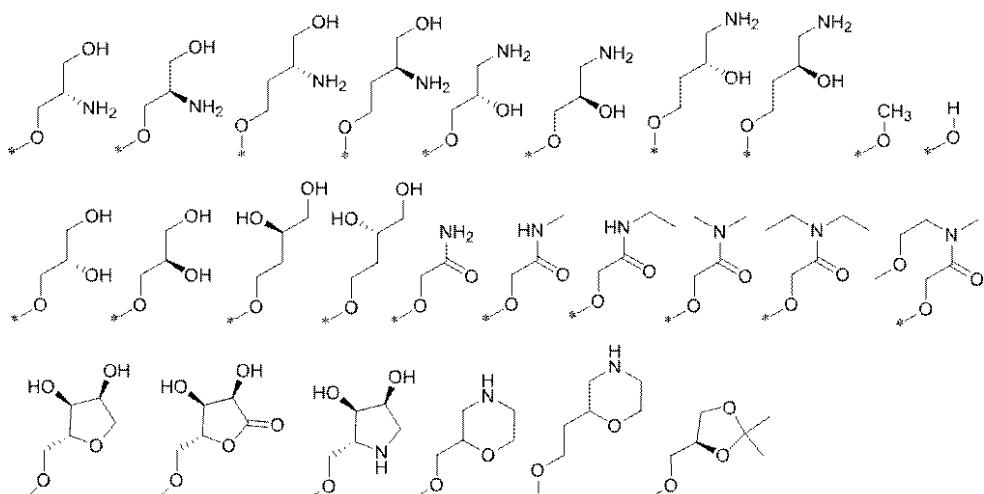
30



からなる群から選択される。

【0148】

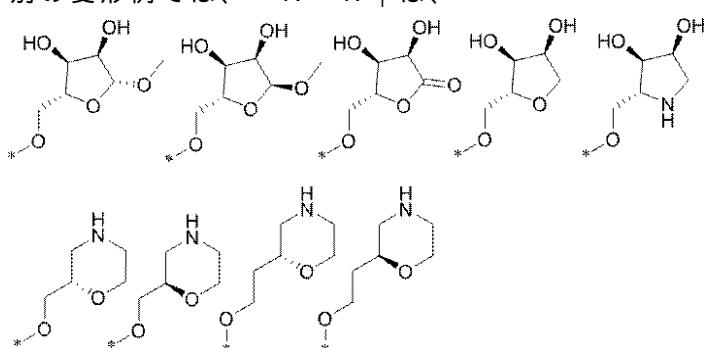
別の変形例では、-X-R₁は、



からなる群から選択される。

【0149】

別の変形例では、-X-R₁は、



からなる群から選択される。

【0150】

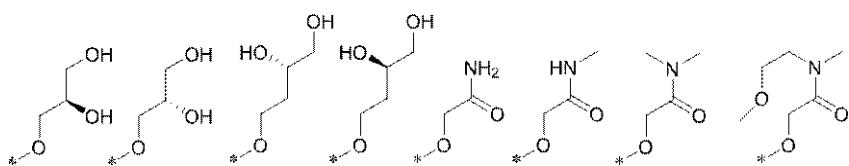
別の変形例では、-X-R₁は、ヒドロキシル、メトキシ、

10

20

30

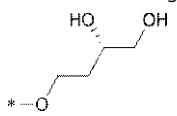
40



からなる群から選択される。

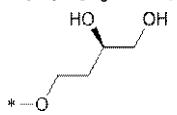
【0151】

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

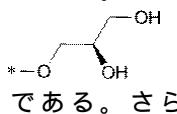


10

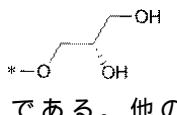
である。さらに他の変形例では、 $-X-R_1$ は



である。さらにさらなる変形例では、 $-X-R_1$ は

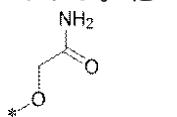


である。さらにさらなる変形例では、 $-X-R_1$ は

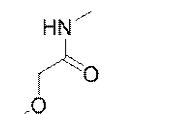


20

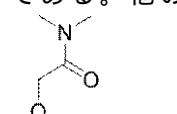
である。他のさらなる変形例では、 $-X-R_1$ は



である。なお他のさらなる変形例では、 $-X-R_1$ は

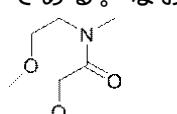


である。他のさらなる変形例では、 $-X-R_1$ は



30

である。なお他のさらなる変形例では、 $-X-R_1$ は



である。

【0152】 $\underline{R_2}$

40

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、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

50

(C_{1-2}) ピシクロアリール (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}) ピシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ピシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ピシクロアリール、およびヘテロ (C_{4-12}) ピ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。

【0153】

別の変形例では、 R_2 は、水素、ヒドロキシリル、ハロ、シアノ、チオール、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキルチオール、 (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{1-6}) アルキル、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-5}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{1-5}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{4-6}) アリール、 (C_{1-5}) ヘテロアリール、 (C_{1-6}) シクロアルキル、およびヘテロ (C_{1-5}) 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

【0154】

なお別の変形例では、 R_2 は、水素、ヒドロキシリル、ハロ、シアノ、チオール、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキルチオール、 (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{1-6}) アルキル、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-5}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{1-5}) シクロアルキル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{4-6}) アリール、 (C_{1-5}) ヘテロアリール、 (C_{1-6}) シクロアルキル、およびヘテロ (C_{1-5}) 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

【0155】

なお別の変形例では、 R_2 は、水素、ヒドロキシリル、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。

【0156】

さらに別の変形例では、 R_2 は、水素、 (C_{1-6}) アルキルまたはハロ (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。
30

【0157】

なお別の変形例では、 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。

【0158】

なお別の変形例では、 R_2 は水素である。

【0159】

なお別の変形例では、 R_2 はメチルである。

R_4

【0160】

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、 R_4 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、ヒドロキシリル (C_{1-6}) アルキル、アミノ (C_{1-6}) 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_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{5-7}) シクロアルケニル、およびヘテロ (C_{3-12}) 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

【0161】

別の変形例では、存在する場合、 R_4 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-(CH₂)₃NHC(O)O-C(CH₃)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、R₄は、水素、非置換(C₁₋₆)アルキル、および置換(C₁₋₆)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、R₄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、R₄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-アミノブロピル、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、R₄は水素である。

R₅ および R₅

【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、R₅およびR₅ 20
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、(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、およびヘテロ(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る。

【0167】

別の変形例では、存在する場合、R₅ および R₅ は、各々独立して、水素、ハロゲン、(C₁₋₆)アルキル、-OR₄₋₂、-SR₄₋₂、-N(R₄₋₂)₂、-OC(O)R₄₋₂、-NR₄₋₂C(O)R₄₋₂、および-N(R₄₋₂)S(O)₂R₄₋₂からなる群から選択され、式中、R₄₋₂は、水素、(C₁₋₆)アルキル、(C₂₋₆)アルケニル、(C₂₋₆)アルキニル、(C₃₋₇)シクロアルキル、(C₅₋₇)シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、および(C₃₋₇)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、R₅ および R₅ は、各々独立して、水素、非置換(C₁₋₆)アルキル、および置換(C₁₋₆)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、R₅ および R₅ は水素である。

【0170】

なお別の変形例では、存在する場合、R₅ および R₅ は、両方とも水素である。

R₆

【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、R₆ および R₆ 40
は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₁₀)アルキル、およびヘテロ(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る。

【0172】

別の変形例では、存在する場合、R₆ および R₆ は、各々独立して、水素、ハロゲン、シアノ、(C₁₋₆)アルキル、-OR₄₋₃、-SR₄₋₃、-N(R₄₋₃)₂、-OC(O)R₄₋₃、-NR₄₋₃C(O)R₄₋₃、および-N(R₄₋₃)S(O)₂R₄₋₃からなる群から選択され、式中、R₄₋₃は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C₁₋₅₀

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、ヒドロキシリアルキル、アルキル、アミノアルキル、およびアルコキシリ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、ハロゲン、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、ハロゲン (C_{1-1})

10

20

30

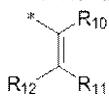
40

50

₀) アルキル、ヒドロキシ(C_{1 - 1 0}) アルキル、カルボニル(C_{1 - 1 0}) アルキル、チオカルボニル(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、ヘテロ(C_{1 - 1 0}) アルキル、イミノ(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、(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}) ビシクロアリール、(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、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、R₃は、式



のものであり、

式中、

R_{1 0} および R_{1 1} は、各々独立して、水素、(C_{1 - 1 0}) アルキル、ハロ(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、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、(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り、あるいはR_{1 0} およびR_{1 1} 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 - 1 0}) 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 - 1 0}) 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 - 1 0}) アルキル、ハロ(C_{1 - 1 0}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1 - 1 0}) アルキル、カルボニル(C_{1 - 1 0}) アルキル、チオカルボニル(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、ヘテロ(C_{1 - 1 0}) アルキル、イミノ(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_{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、 40

R_{1 2} は、(C_{4 - 1 2}) アリール、ヘテロ(C_{1 - 1 0}) アリール、(C_{9 - 1 2}) ビ 50

シクロアリール、ヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリール、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、およびヘテロ(C₂₋₁₁)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、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₁₋₁₀)ハロアルコキシ、(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、アルキルアミノカルボニル、アミノ、アミド、(C₁₋₁₀)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、(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、(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、非置換であるか、もしくは置換されるか、あるいは、R₁₂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。
10
20

【0185】

一変形例では、存在する場合、R₁₀は、水素、(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、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、およびヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル(C₁₋₅)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。
30

【0186】

別の変形例では、存在する場合、R₁₀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、R₁₀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、R₁₁は、水素、(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、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、およびヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル(C₁₋₅)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。
40

【0189】

別の変形例では、存在する場合、R₁₁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。

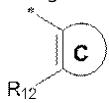
【0190】

さらに別の変形例では、存在する場合、R₁₁はメチルである。

R₁₀およびR₁₁は共に、環を形成する

【0191】

R_3 のある特定の変形例において、 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 - 1 2})アリール、(C_{1 - 1 1})ヘテロアリール、(C_{3 - 1 2})シクロアルキル、およびヘテロ(C_{1 - 1 1})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 - 1 0})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 - 1 0})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 - 1 0})アルキル、ハロ(C_{1 - 1 0})アルキル、ヒドロキシ(C_{1 - 1 0})アルキル、カルボニル(C_{1 - 1 0})アルキル、チオカルボニル(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、ヘテロ(C_{1 - 1 0})アルキル、イミノ(C_{1 - 1 0})アルキル、(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、ヘテロ(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、ペリジニル、ピロリジニル、チエニル、シクロヘキシリル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロベ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。

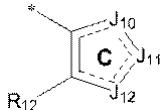
【0194】

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 - 1 0})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 - 1 0})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 - 1 0})アルキル、ハロ(C_{1 - 1 0})アルキル、ヒドロキシ(C_{1 - 1 0})アルキル、カルボニル(C_{1 - 1 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、(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、NR₂₋₆、およびCR₂₋₇R₂₋₇からなる群から選択され、
 J_{11} は、O、S、NR₂₋₈、およびCR₂₋₉R₂₋₉からなる群から選択され、
 J_{12} は、O、S、NR₃₋₀、およびCR₃₋₁R₃₋₁からなる群から選択され、
式中

R_{2-6} 、 R_{2-8} および R_{3-0} 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_{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、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (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_{2-6} 、 R_{2-8} 、および R_{3-0} 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

R_{2-7} 、 R_{2-7} 、 R_{2-9} 、 R_{2-9} 、 R_{3-1} 、および R_{3-1} 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})
40

50

₀) 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、(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か、あるいはR₂₇、R₂₉、R₃₁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、R₂₆、R₂₈およびR₃₀は、各々単独で、水素、(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、アザ (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、およびヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) 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R₂₆、R₂₈、およびR₃₀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、R₂₇、R₂₇、R₂₉、R₂₉、R₃₁、およびR₃₁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、(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R₂₇、R₂₉、R₃₁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

【0197】

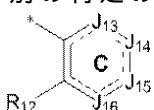
C環の上述の実施形態のなお別の変形例では、R₂₆、R₂₈およびR₃₀は、各々単独で、水素、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、およびアザ (C₁₋₁₀) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいはR₂₆、R₂₈、およびR₃₀は、各々独立して、それが結合する窒素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在である、あるいはR₂₇、R₂₇、R₂₉、R₂₉、R₃₁、およびR₃₁は、各々独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、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、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、アザ (C₁₋₁₀) アルキル、および(C₁₋₁₀) 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R₂₇、R₂₉、R₃₁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

【0198】

さらに別の変形例では、 R_{2-6} 、 R_{2-8} および R_{3-0} 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_{2-6} 、 R_{2-8} 、および R_{3-0} 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_{2-7} 、 R_{2-7} 、 R_{2-9} 、 R_{2-9} 、 R_{3-1} 、および R_{3-1} 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_{2-7} 、 R_{2-9} 、 R_{3-1} 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

【0199】

別の特定の変形例では、 R_3 は、式



のものであり、

式中、

J_{1-3} は、O、S、NR₃₋₂、およびCR₃₋₃R₃₋₃からなる群から選択され、
 J_{1-4} は、O、S、NR₃₋₄、およびCR₃₋₅R₃₋₅からなる群から選択され、
 J_{1-5} は、O、S、NR₃₋₆、およびCR₃₋₇R₃₋₇からなる群から選択され、
 J_{1-6} は、O、S、NR₃₋₈、およびCR₃₋₉R₃₋₉からなる群から選択され、
式中、

R_{3-2} 、 R_{3-4} 、 R_{3-6} 、および R_{3-8} 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_{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_{3-2} 、 R_{3-4} 、 R_{3-6} 、および R_{3-8} 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

R_{3-3} 、 R_{3-3} 、 R_{3-5} 、 R_{3-5} 、 R_{3-7} 、 R_{3-7} 、 R_{3-8} 、および R_{3-8} 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})
40

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、(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R₃₃、R₃₅、R₃₇、およびR₃₉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、

R₁₂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、R₃₂、R₃₄、R₃₆、およびR₃₈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R₃₂、R₃₄、R₃₆、およびR₃₈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、R₃₃、R₃₃、R₃₅、R₃₅、R₃₇、R₃₇、R₃₉、およびR₃₉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、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、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、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R₃₃、R₃₅、R₃₇、およびR₃₉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】

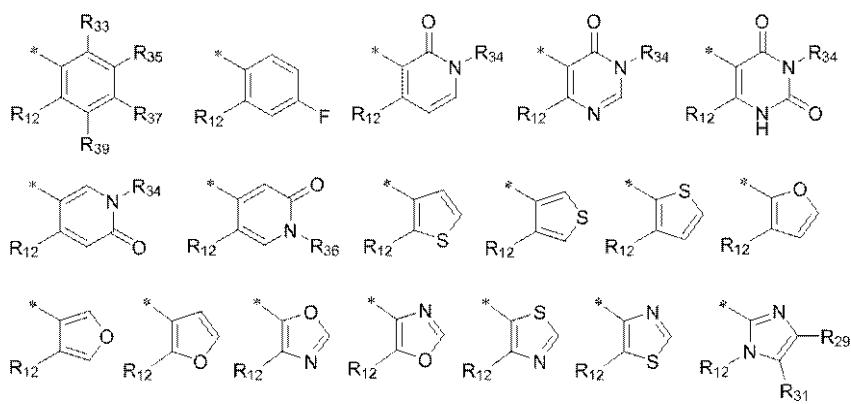
さらに別の変形例では、R₃₂、R₃₄、R₃₆、およびR₃₈は、各々独立して、水素、オキシ、ヒドロキシ、(C_{1 - 10}) アルキルアミノ、(C_{1 - 10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1 - 10}) アルキル、アザ (C_{1 - 10}) アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であるか、あるいはR₃₂、R₃₄、R₃₆、およびR₃₈は、各々独立して、それが結合する窒素原子が、二重結合の一部を形成する場合、不在であり、R₃₃、R₃₃、R₃₅、R₃₅、R₃₇、R₃₇、R₃₉、およびR₃₉は、各々独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1 - 10}) アルコキシ、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R₃₃、R₃₅、R₃₇、およびR₃₉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

【0202】

さらに別の変形例では、R₃は、

40



10

からなる群から選択され、

式中、

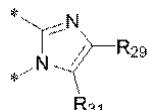
R_{29} および R_{31} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₄₋₁₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリールオキシ、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホニアミド、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキルからなる群から選択され、各々は、置換されるか、もしくは非置換であり、

R_{33} 、 R_{35} 、 R_{37} 、および R_{39} 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、

R_{34} および R_{36} は、各々独立して、アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、およびヒドロキシリル(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、 R_3 は、式



のものであり、

式中、

R_{29} および R_{31} 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、-OR₄₋₀、-SR₄₋₀、-C(O)R₄₋₀、-C(O)OR₄₋₀、-C(O)N(R₄₋₀)₂、-S(O)R₄₋₀、-S(O)₂R₄₋₀、-S(O)₂N(R₄₋₀)₂、-OC(O)R₄₋₀、-NR₄₋₀C(O)R₄₋₀、および-N(R₄₋₀)S(O)₂R₄₋₀ からなる群から選択され、

式中、

R_{40} は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、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。

【0204】

直上の変形例の一変形例では、 R_{40} 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、 R_{40} はメチルである。別の変形例では、 R_{40} はエチルである。別の変形例では、 R_{40} はイソプロピルである。別の変形例では、 R_{40} はシクロペンチルである。別の変形例では、 R_{40} は2-アミノエチルである。

【0205】

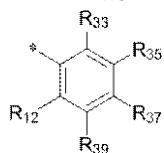
20

30

40

50

さらに別の変形例では、R₃は、式



のものであり、

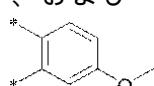
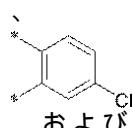
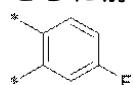
式中、

R₃₃、R₃₅、R₃₇、およびR₃₉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、R₃は、



からなる群から選択される。

20

R₁₂

【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、R₁₂は、(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、ヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリール、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、およびヘテロ(C₂₋₁₁)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、R₁₂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、ピリジル、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、ブリニル、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、ブテリジニル、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、R₁₂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、(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、アミド、(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、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(C₁₋₅)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、(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

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。
10

【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、プロモ、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。
20

【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
30

30

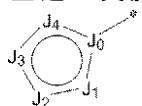
40

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 - 3H - イミダゾ [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 - 1H - 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 - 6 - メトキシ - 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 , 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。

【0212】

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_{1~2}は、存在する場合、式



の 5 員アリールもしくはヘテロアリールであり、

式中、

J₀は、NおよびCからなる群から選択され、

J₁は、O、S、N、NR_{1~3}およびCR_{1~4}からなる群から選択され、

J₂は、O、S、N、NR_{1~5}およびCR_{1~6}からなる群から選択され、

J₃は、O、S、N、NR_{1~7}およびCR_{1~8}からなる群から選択され、

J₄は、O、S、N、NR_{1~9}およびCR_{2~0}からなる群から選択され、

式中、

10

20

30

40

50

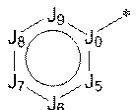
$R_{1\sim 3}$ 、 $R_{1\sim 5}$ 、 $R_{1\sim 7}$ 、および $R_{1\sim 9}$ は、各々単独で、水素、($C_{1\sim 10}$)アルキル、ハロ($C_{1\sim 10}$)アルキル、ヒドロキシ($C_{1\sim 10}$)アルキル、カルボニル($C_{1\sim 10}$)アルキル、チオカルボニル($C_{1\sim 10}$)アルキル、スルホニル($C_{1\sim 10}$)アルキル、スルフィニル($C_{1\sim 10}$)アルキル、アザ($C_{1\sim 10}$)アルキル、($C_{3\sim 12}$)シクロアルキル($C_{1\sim 5}$)アルキル、ヘテロ($C_{3\sim 12}$)シクロアルキル($C_{1\sim 10}$)アルキル、アリール($C_{1\sim 10}$)アルキル、ヘテロ($C_{1\sim 10}$)アルキル、ヘテロ($C_{1\sim 5}$)アルキル、ヘテロ($C_{8\sim 12}$)ビシクロアリール($C_{1\sim 5}$)アルキル、ヘテロ($C_{1\sim 10}$)アルキル、($C_{3\sim 12}$)シクロアルキル、ヘテロ($C_{3\sim 12}$)シクロアルキル、($C_{9\sim 12}$)ビシクロアルキル、ヘテロ($C_{3\sim 12}$)ビシクロアルキル、($C_{4\sim 12}$)アリール、ヘテロ($C_{1\sim 10}$)アリール、($C_{9\sim 12}$)ビシクロアリールおよびヘテロ($C_{4\sim 12}$)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

$R_{1\sim 4}$ 、 $R_{1\sim 6}$ 、 $R_{1\sim 8}$ 、および $R_{2\sim 0}$ 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、($C_{1\sim 10}$)アルコキシ、($C_{4\sim 12}$)アリールオキシ、ヘテロ($C_{1\sim 10}$)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、($C_{1\sim 10}$)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、($C_{1\sim 10}$)アルキル、ヒドロキシ($C_{1\sim 10}$)アルキル、カルボニル($C_{1\sim 10}$)アルキル、チオカルボニル($C_{1\sim 10}$)アルキル、スルホニル($C_{1\sim 10}$)アルキル、スルフィニル($C_{1\sim 10}$)アルキル、ヘテロ($C_{1\sim 10}$)アルキル、イミノ($C_{1\sim 10}$)アルキル、($C_{3\sim 12}$)シクロアルキル($C_{1\sim 5}$)アルキル、ヘテロ($C_{3\sim 12}$)シクロアルキル($C_{1\sim 10}$)アルキル、アリール($C_{1\sim 10}$)アルキル、ヘテロ($C_{1\sim 10}$)アリール($C_{1\sim 5}$)アルキル、($C_{9\sim 12}$)ビシクロアリール($C_{1\sim 5}$)アルキル、ヘテロ($C_{8\sim 12}$)ビシクロアリール($C_{1\sim 5}$)アルキル、($C_{3\sim 12}$)シクロアルキル、ヘテロ($C_{3\sim 12}$)ビシクロアルキル、($C_{9\sim 12}$)ビシクロアルキル、ヘテロ($C_{3\sim 12}$)ビシクロアルキル、($C_{4\sim 12}$)アリール、ヘテロ($C_{1\sim 10}$)アリール、($C_{9\sim 12}$)ビシクロアリールおよびヘテロ($C_{4\sim 12}$)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

$R_{1\sim 3}$ 、 $R_{1\sim 4}$ 、 $R_{1\sim 9}$ および $R_{2\sim 0}$ のうちの1つは、 $R_{1\sim 1}$ と共に一緒にあって、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、 $R_{1\sim 3}$ 、 $R_{1\sim 4}$ 、 $R_{1\sim 9}$ および $R_{2\sim 0}$ のうちの1つは、 $R_{1\sim 0}$ および $R_{1\sim 1}$ 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あって、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、 $R_{1\sim 2}$ 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、40

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_{2~1}、CR_{2~1}およびC(O)からなる群から選択され、

J_6 は、NR_{2~2}、CR_{2~2}およびC(O)からなる群から選択され、

J_7 は、NR_{2~3}、CR_{2~3}およびC(O)からなる群から選択され、

J_8 は、NR_{2~4}、CR_{2~4}およびC(O)からなる群から選択され、

J_9 は、NR_{2~5}、CR_{2~5}およびC(O)からなる群から選択され、

式中、

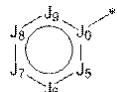
$R_{2~1}$ 、 $R_{2~1'}$ 、 $R_{2~2}$ 、 $R_{2~2'}$ 、 $R_{2~3}$ 、 $R_{2~3'}$ 、 $R_{2~4}$ 、 $R_{2~4'}$ 、 R 50

$R_{2\cdot 5}$ および $R_{2\cdot 5}\cdot$ 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、アルコキシカルボニル、アルコキシアミノカルボニル、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、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、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、アリールオ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_{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})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_{2·1}、R_{2·2}、R_{2·3}、R_{2·4}、およびR_{2·5}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_{2·1} および R_{2·5} のうちの一方は、R_{1·1} 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_{2·1} および R_{2·5} のうちの一方は、R_{1·0} および R_{1·1} 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】

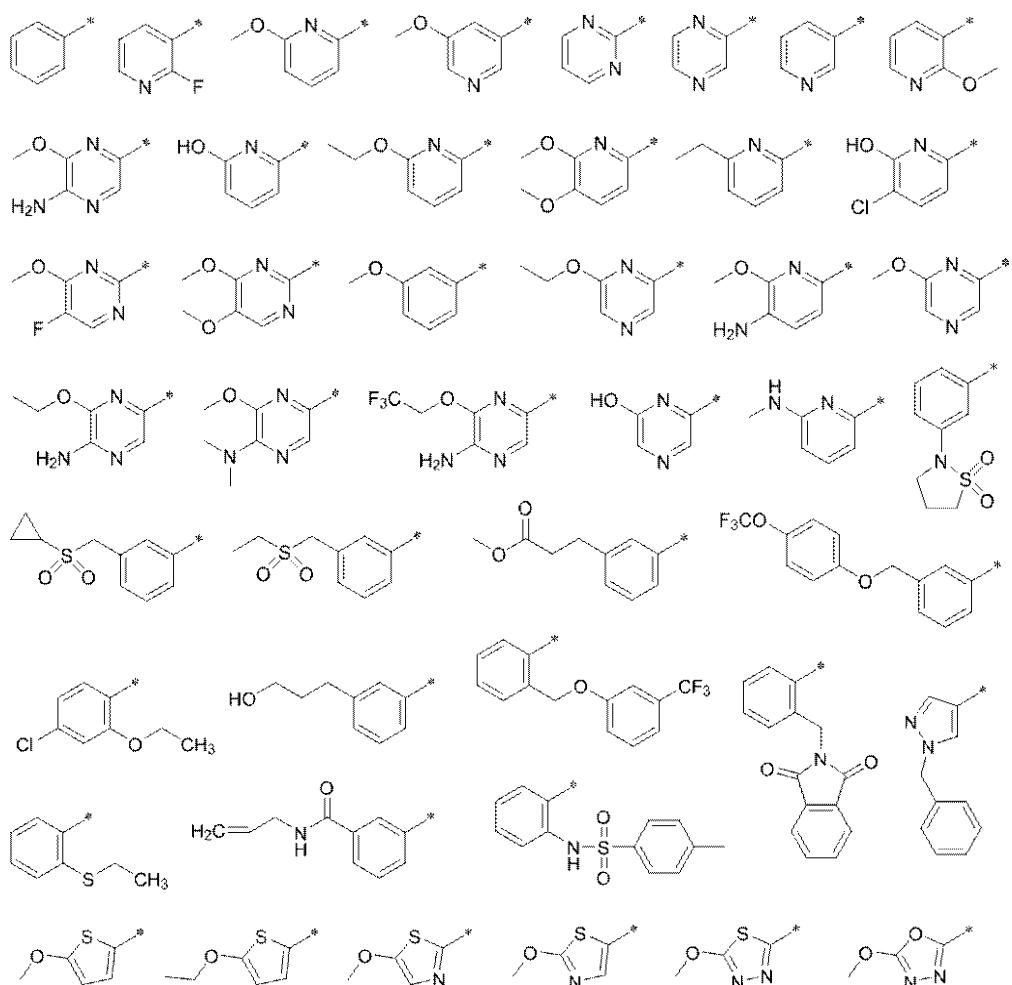
直上の実施形態の一変形例および変形例では、R_{1·2} は、存在する場合、式



の 6 員のアリールもしくはヘテロアリールであり、J₀ は、N および C からなる群から選択され、J₅ は、N もしくは CR_{2·1} であり、式中、R_{2·1} は、水素もしくはフルオロであり、J₆ は、N もしくは CR_{2·2} であり、式中、R_{2·2} 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、J₇ は、N もしくは CR_{2·3} であり、式中、R_{2·3} は、水素もしくはフルオロであり、J₈ は、N もしくは CR_{2·4} であり、式中、R_{2·4} は、水素もしくはフルオロであり、J₉ は、N もしくは CR_{2·5} であり、式中、R_{2·5} は、水素もしくはフルオロである。別の変形例では、J₀ は、N および C からなる群から選択され、J₅ は N であり、J₆ は、N もしくは C(OCH₃) であり、J₇ は CH であり、J₈ は CH であり、J₉ は、N もしくは CH である。
40

【0215】

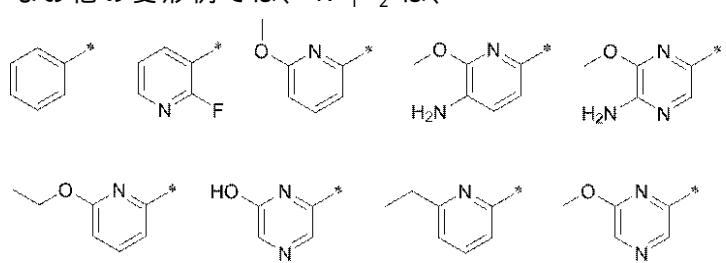
なお別の変形例では、R_{1·2} は、



からなる群から選択される。

【0216】

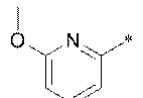
なお他の変形例では、 $R_{1\sim 2}$ は、



からなる群から選択される。

【0217】

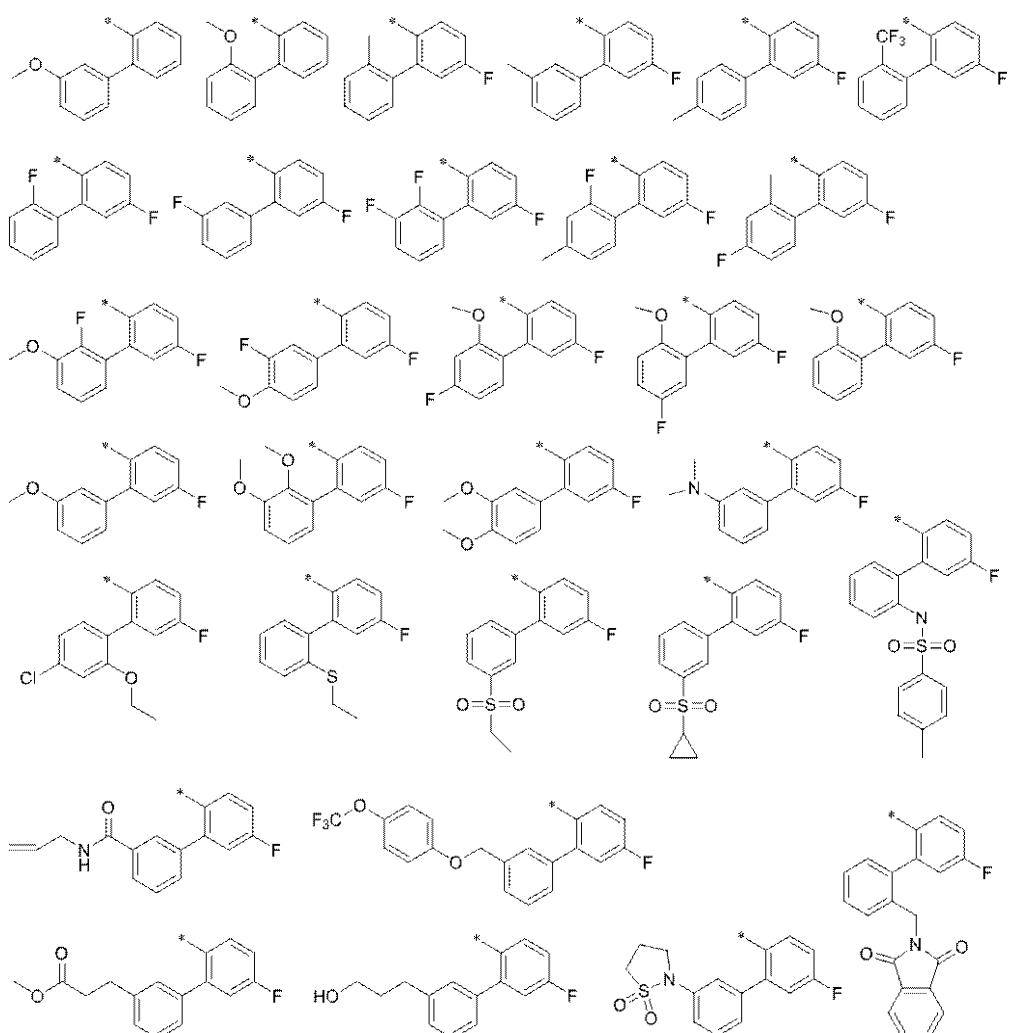
さらに他の変形例では、 $R_{1\sim 2}$ は、式



のものである。

【0218】

別の変形例では、存在する場合、 R_3 は、

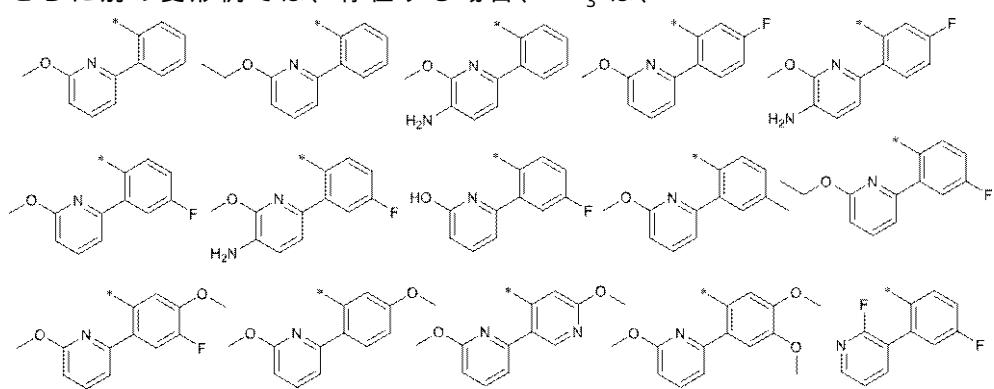


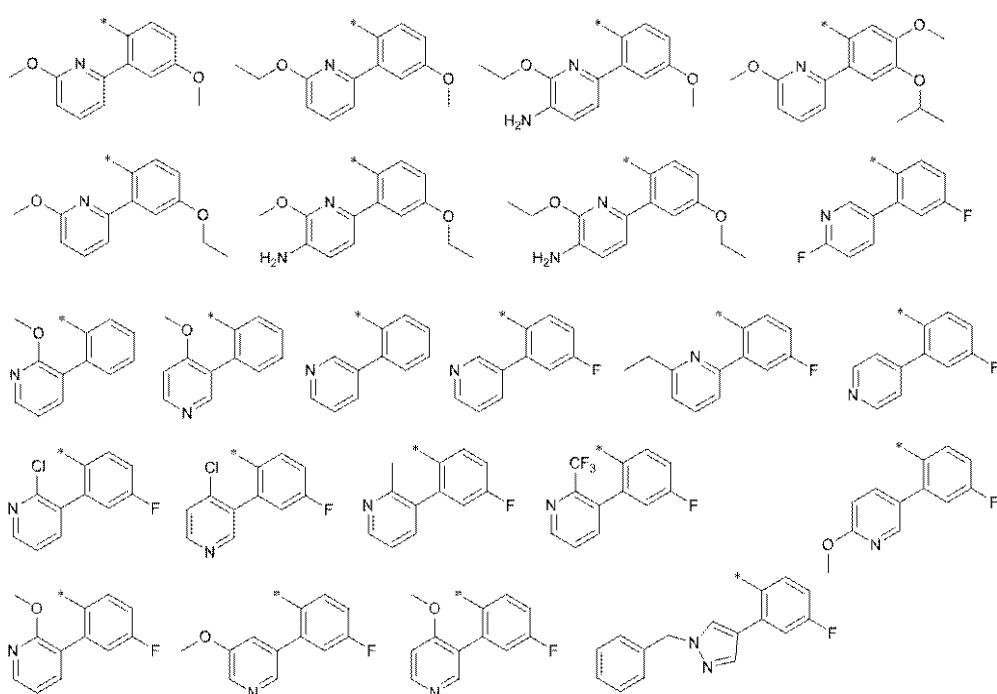
からなる群から選択される。

【 0 2 1 9 】

さらに別の変形例では、存在する場合、 R_3 は、

30

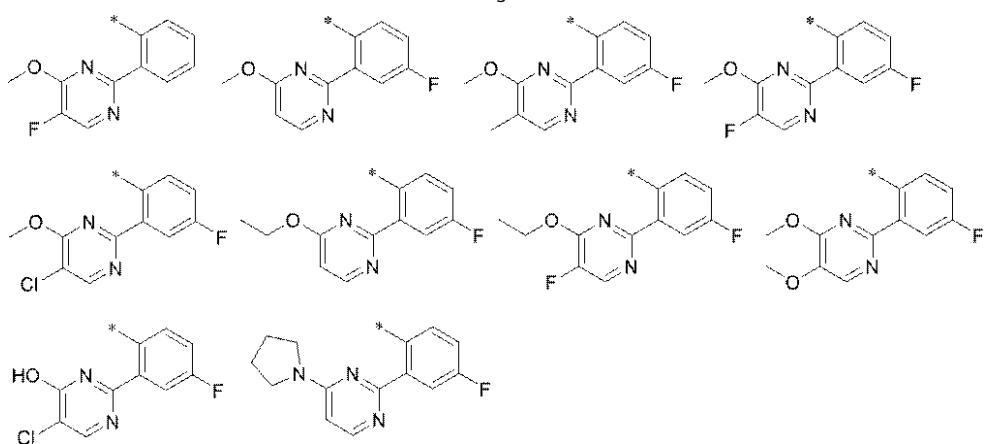




からなる群から選択される。

【0220】

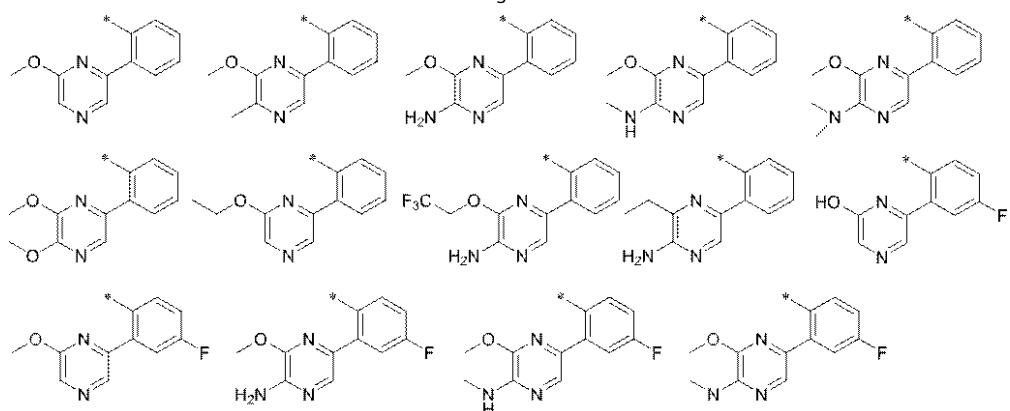
別の変形例では、存在する場合、R₃は、

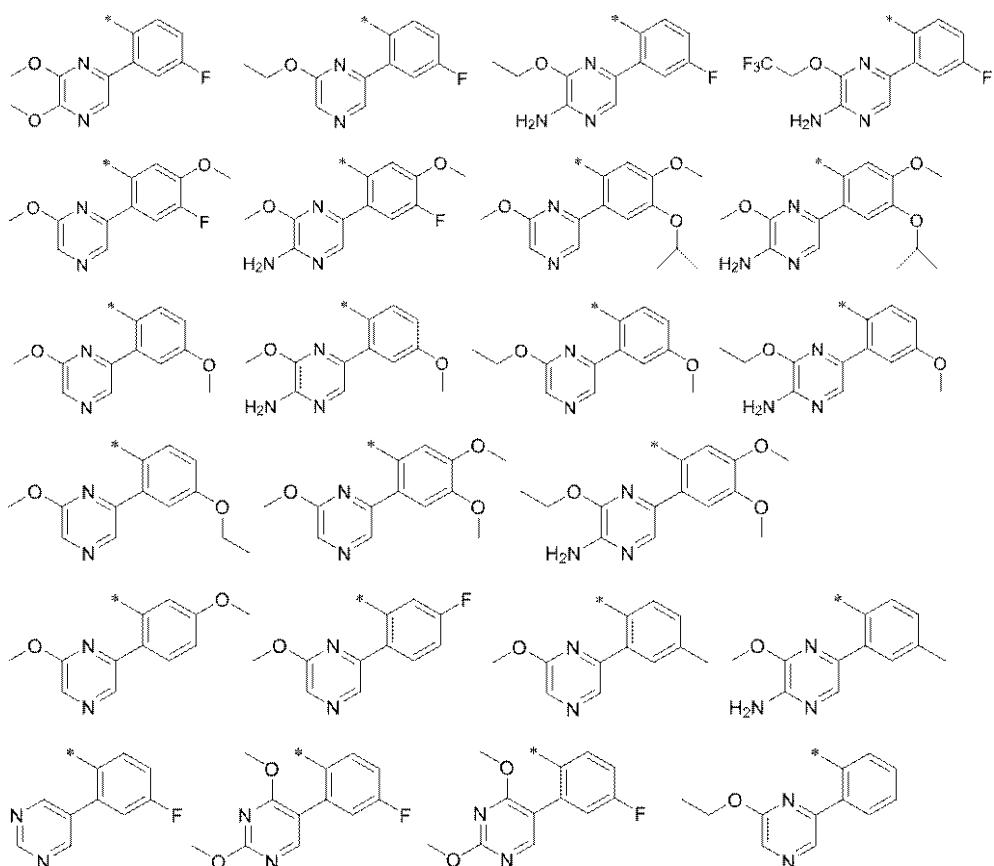


からなる群から選択される。

【0221】

別の変形例では、存在する場合、R₃は、

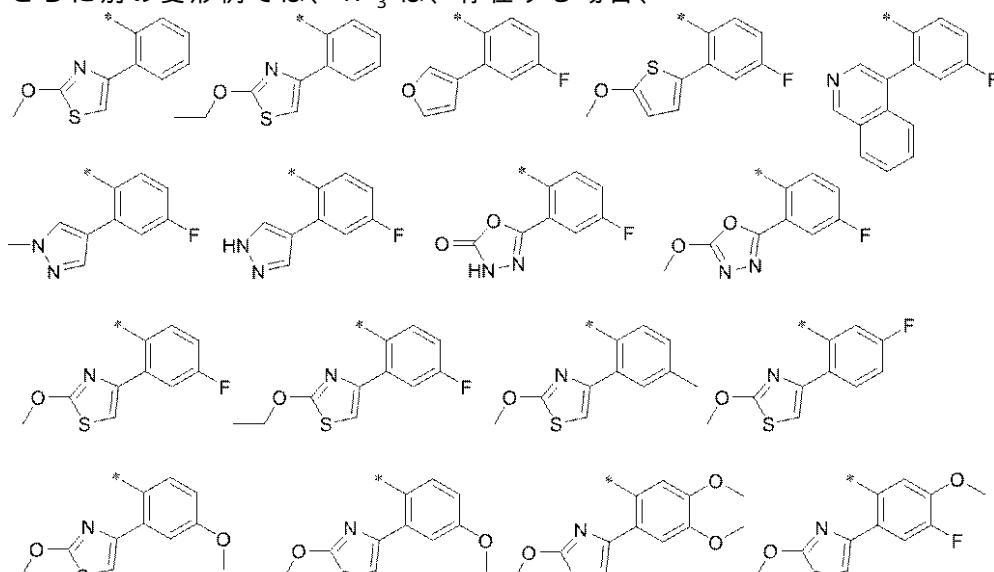




からなる群から選択される。

【0222】

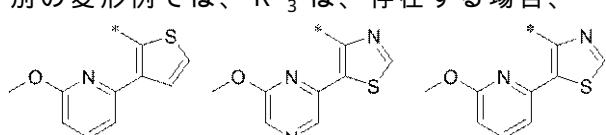
さらに別の変形例では、R₃は、存在する場合、



からなる群から選択される。

【0223】

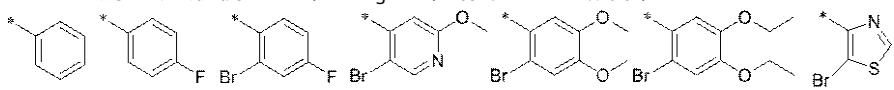
別の変形例では、R₃は、存在する場合、



からなる群から選択される。

【0224】

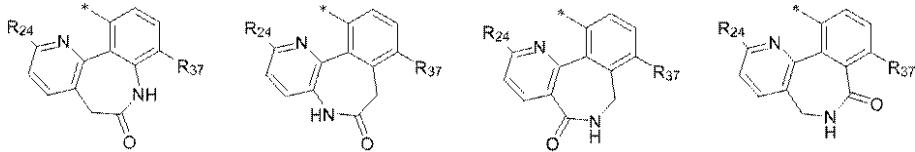
さらに別の変形例では、R₃は、存在する場合、



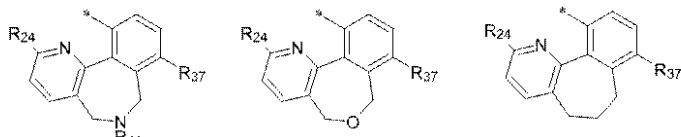
からなる群から選択される。

【0225】

さらに別の変形例では、R₃は、存在する場合、



10



からなる群から選択され、

式中、

R₂₄は、メトキシおよびエトキシからなる群から選択され、

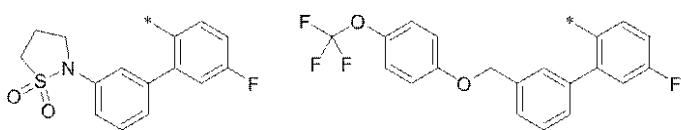
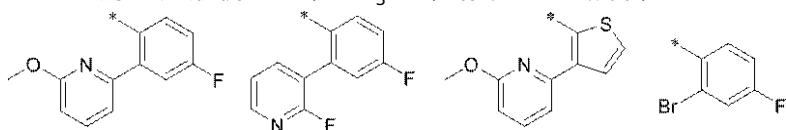
R₃₇は、ハロ、アルコキシおよびアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換され、

R₄₁は、水素、(C₁~6)オキサアルキルおよび(C₁~6)アルキルからなる群から選択される。

20

【0226】

さらに別の変形例では、R₃は、存在する場合、

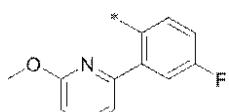


30

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、R₃は、存在する場合、



である。

40

【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)

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(6H)-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(6H)-オンO-tert-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(6H)-オンO-イソブチルオキシル

(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-ベンジルオキシル

(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(6H)-オンO-4-ニトロベンジルオキシム

(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 - メトキシカルボキシル

(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(6H)-オンO-2-メトキシエチルオキシド

(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ド

(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) - 3 - 3 - ジヒドロキシアプロピルオキシド

(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(6H)-オンO-(R)-2-ジヒドロキシプロピルオキシド、

(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-tert-ブリオシエチルオキシ!

(E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フエニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 3 - メトキシプロピペリオキシン

(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ド酸

(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(6H)-オンO-(S)-2-ジヒドロキナゾリン-4-オキシペルホネム。

(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 (6H) - 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 (6H) - 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 (6H) - 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 (6H) - 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 (6H) - 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 (6H) - 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 (6H) - 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 (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、
 (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 - 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 (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、
 (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)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 (6H) - オンO - (S) - 3, 4 - 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 (6H) - 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] 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、
 (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、
 (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、
 (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 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 - フルオロビフェニル - 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(6H)-オンO-((2R,3S,4S)-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(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、

(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、

(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、

(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、

(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、

(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、

(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-ジヒドロキシクロペンチルオキシム、

(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-((3R,4S)-3,4-ジヒドロキシクロペンチル)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-3,4-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(6H)-オンオキシム、

(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(6H)-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(6H)-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(6H)-オンO-2-モルホリノエチルオキシム、

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 - ((1 s , 4 S) - 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、
 (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 (10
 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
 キシピリジン - 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、
 (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
 - アミノ - 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 (30
 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 - ジヒドロキシベンチルオキシム、
 (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
 キシピリジン - 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 - 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、
 (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 (50
 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 - ジヒドロキシベンチルオキシム、
 (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 - 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 (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 - 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 (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 - 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 (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 - 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 (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、
 50

(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、

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 - ジヒドロキシプロピル) - 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 - ヒドロキシプロピル)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

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、

(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、

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、

(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、

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 - 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 - 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 - 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、

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、10

(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、20

(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-ヒドロキシピチルオキシム、

(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-ヒドロキシピチルオキシム、および40

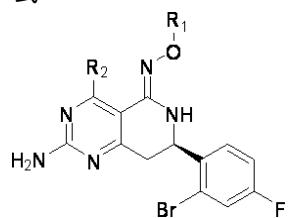
(7R, Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピルオキシム、および
(7R, Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピルオキシム。

【0229】

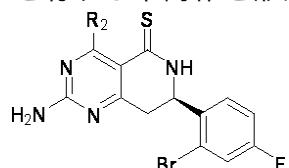
その態様の別のものでは、本発明は、HSP90阻害剤として有用な化合物を作製するプロセスに関する。

【0230】

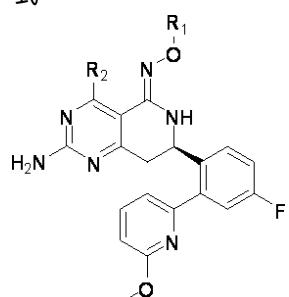
一実施形態では、該プロセスは、
式



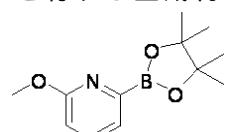
を有する中間体を形成する条件下で、式



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、(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

20

30

40

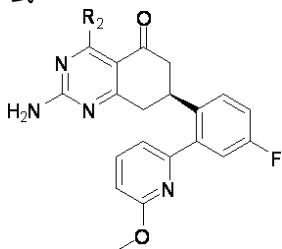
50

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、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、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、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。
。

【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、

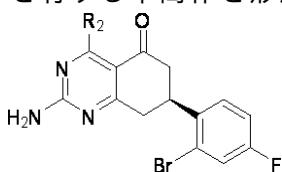
式



10

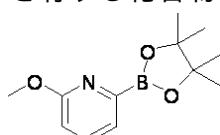
20

を有する中間体を形成する条件下で、式



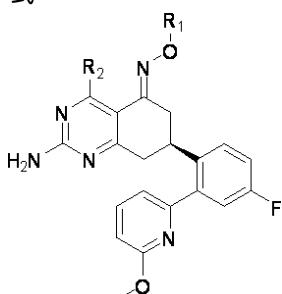
30

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 H₂N-O-R₁ を有する化合物と反応させるステップと、を含み、

式中、

50

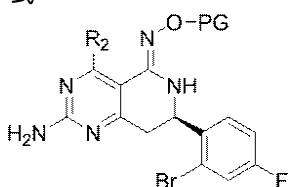
R₁は、水素、カルボニル、ヒドロキシカルボニルオキシカルボニル、アミノカルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、アルコキシ(C₁₋₁₀)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニルアミノ(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、アミノカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、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、(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、(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

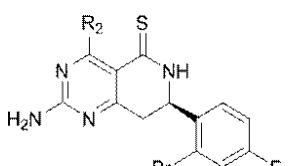
【0232】

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、

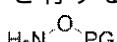
式



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



40

50

30

40

50

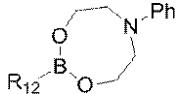
を有する出発材料 I と反応させるステップ、を含み、
式中、

P G は、((C_{1 - 6})₃ アルキル)シリル、(((C_{1 - 6}) 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、

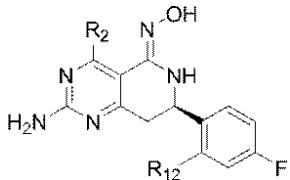
R₂ は、水素、(C_{1 - 6})アルキル、ハロ(C_{1 - 6})アルキル、アザ(C_{1 - 6})アルキル、(C_{1 - 6})オキサアルキルからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは置換される。

【0233】

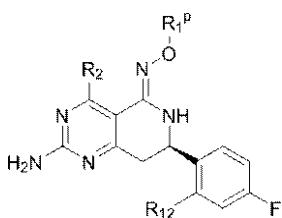
該プロセスの上述の実施形態では、本発明の化合物を調製するステップは、
式



を有する出発材料 II を前記中間体 F に連結して、式



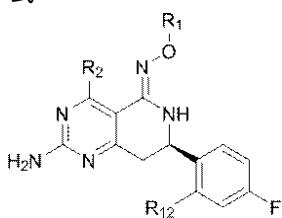
を有する中間体 G を形成するステップと、
式



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 III 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、

10

20

30

40

50

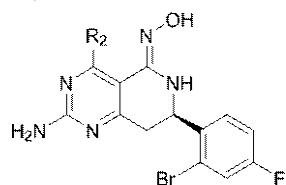
(C₄-1₂)アリール、およびヘテロ(C₁-1₀)アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくは1~3個の置換基で置換され、これらの置換基の各々は、独立して、ヒドロキシル、(C₁-1₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁-1₀)アルキル、アミノ、アミノ(C₁-1₀)アルキル、アミノカルボニル、(C₃-1₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂)シクロアルキル、(C₄-1₂)アリール、およびヘテロ(C₁-1₀)アリールからなる群から選択され、各々は、非置換であるか、もしくはさらに置換され、

R₁₂は、(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、ヘテロ(C₄-1₂)ビシクロアリール、(C₃-1₂)シクロアルキル、およびヘテロ(C₂-1₁)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

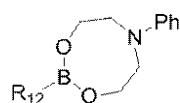
【0234】

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

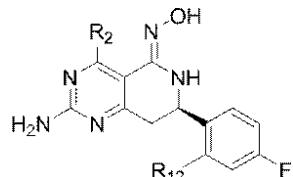


を有する中間体Fを形成する条件下で、中間体Fを脱保護するステップと、式

20

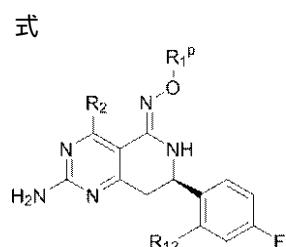


を有する出発材料IIを、前記中間体Fに連結して、式



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



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、

40

50

式中、

R_1^P は、 R_1 の保護された形態であり、

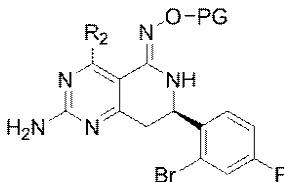
R_1 は、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、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、

(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、ヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリール、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、およびヘテロ(C₂₋₁₁)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。

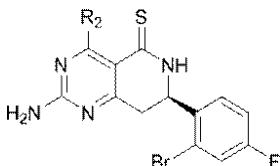
【0235】

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、

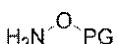
式



を有する中間体 F を形成する条件下で、式

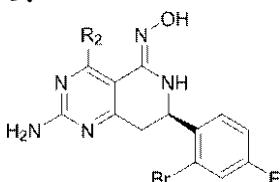


を有する化合物を、式



を有する出発材料 I と反応させるステップと、

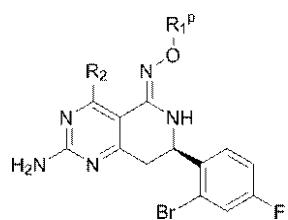
式



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

40



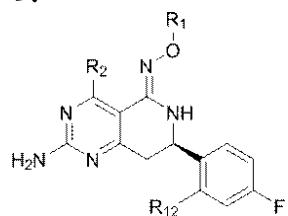
を有する中間体 J を形成する条件下で、該式



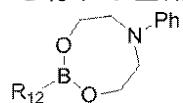
を有する出発材料 I II を、中間体 F' に連結するステップと、

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 II 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、(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、

R_2 は、水素、(C₁₋₆)アルキル、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、

R_{12} は、(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、ヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリール、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、およびヘテロ(C₂₋₁₁)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 - R₄₋₅ であり

、

式中、

L は (- C R₄₋₆ R₄₋₇ -)_n であり、式中、n は、1、2、3、4、または5 であり、

40

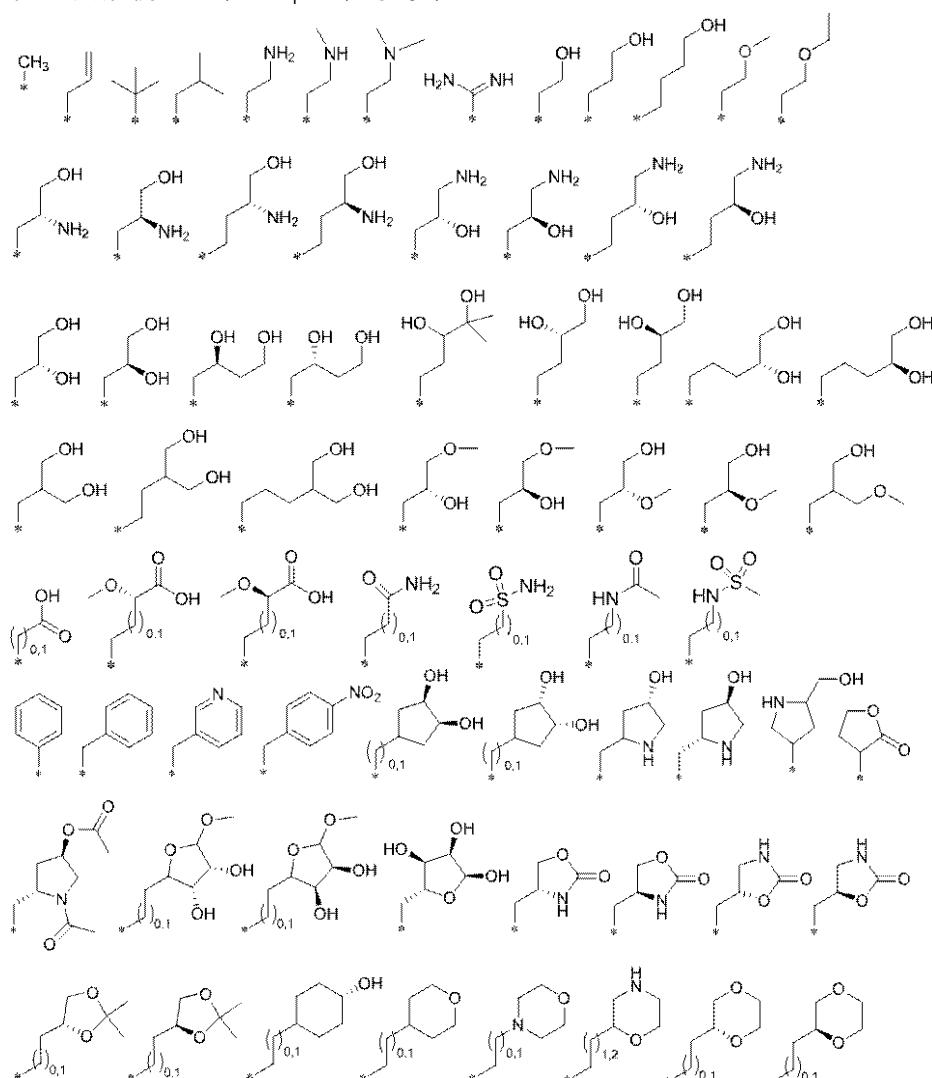
50

R_{4-6} および R_{4-7} は、各々独立して、水素、ヒドロキシル、ヒドロキシ(C_{1-6})アルキル、(C_{1-6})アルコキシ、オキソ、アミノ、イミノ、(C_{1-6})アルキル、(C_{4-6})アリール(C_{1-6})アルキル、ヘテロ(C_{1-5})アリール(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_{1-5})シクロアルキル(C_{1-6})アルキル、(C_{4-6})アリール、ヘテロ(C_{1-5})アリール、(C_{3-6})シクロアルキル、およびヘテロ(C_{1-5})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、

R_{4-5} は、独立して、水素、ヒドロキシル、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、ヒドロキシルカルボニル、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。

【0237】

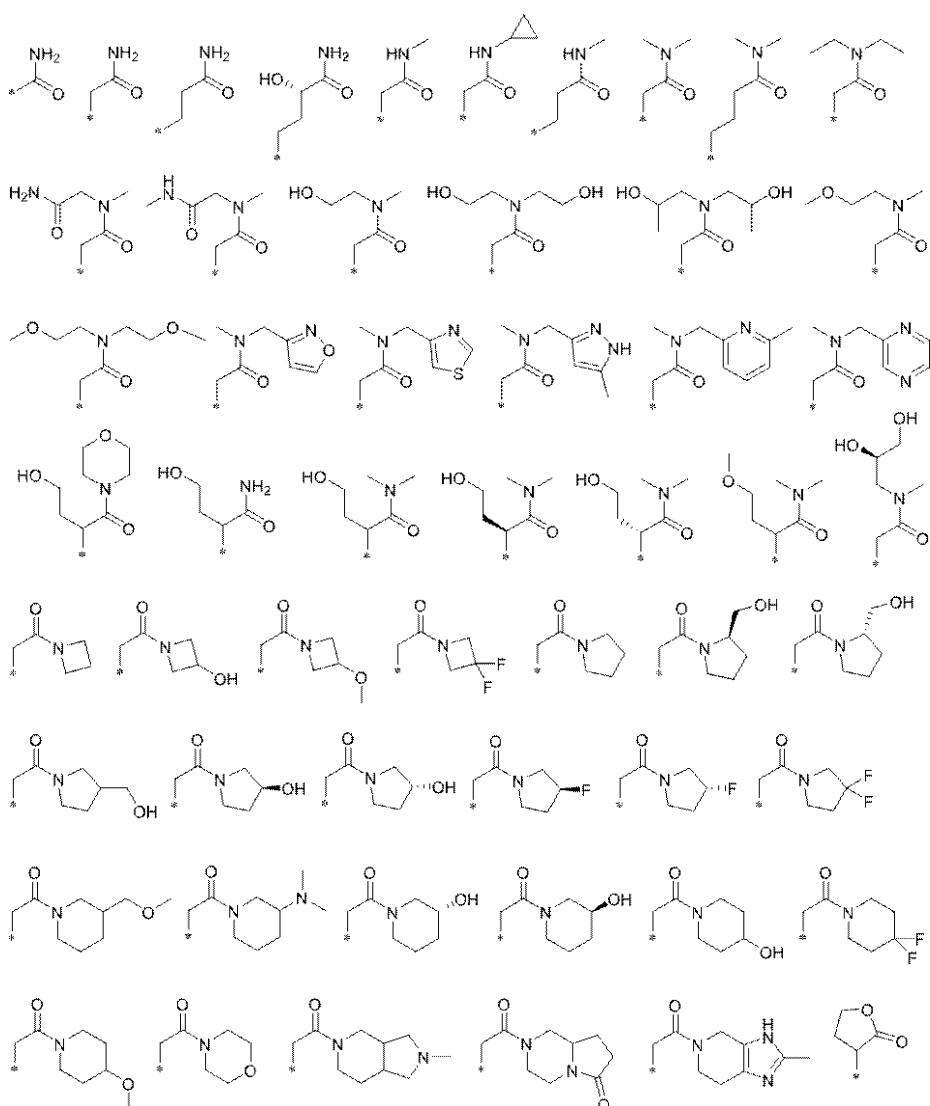
他の変形例では、 R_1 は、水素、



からなる群から選択される。

【0238】

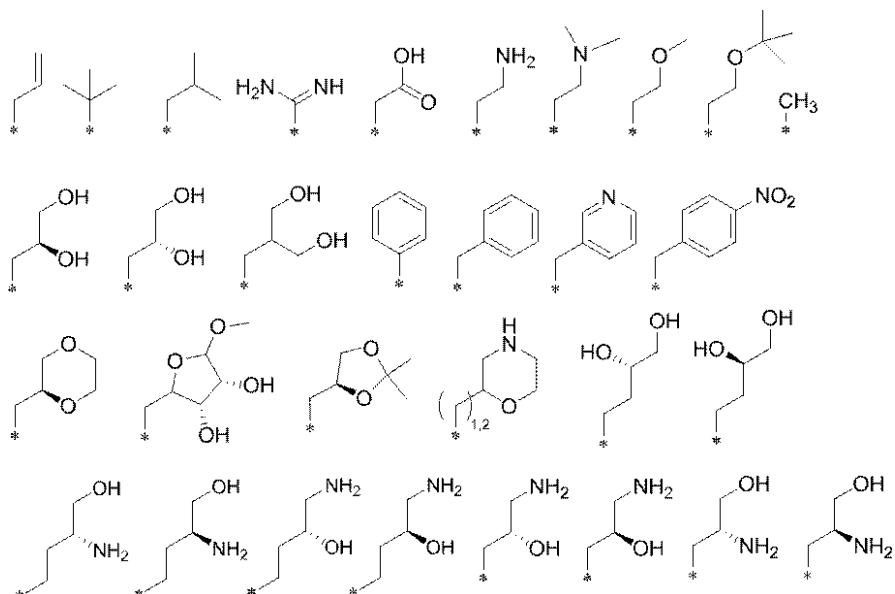
他の変形例では、 R_1 は、水素、



からなる群から選択される。

【0 2 3 9】

さらに他の変形例では、R₁は、

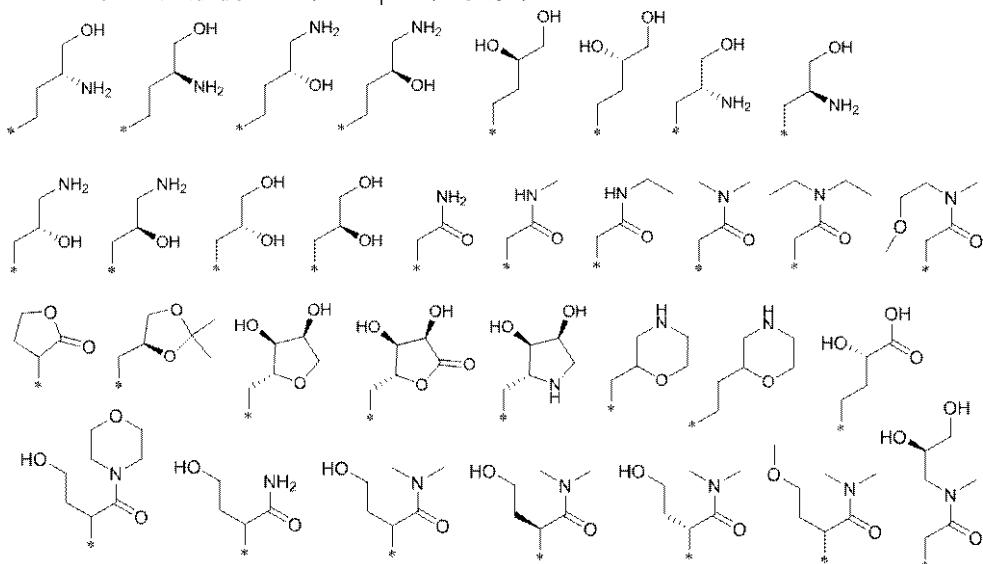


からなる群から選択される。

50

【0240】

さらに他の変形例では、R₁は、水素、

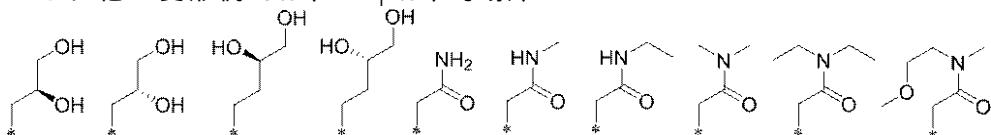


10

からなる群から選択される。

【0241】

さらに他の変形例では、R₁は、水素、



20

からなる群から選択される。

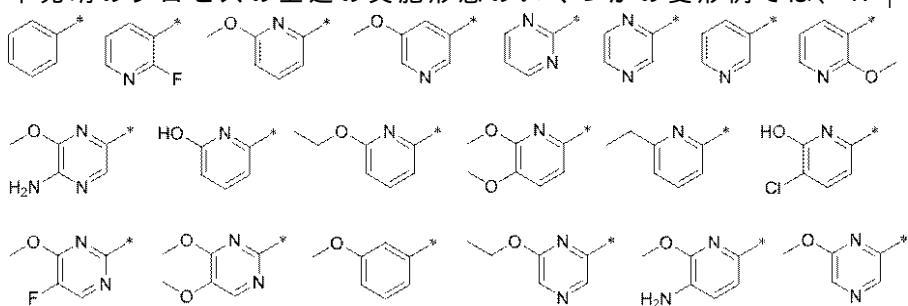
【0242】

本発明のプロセスのいくつかの変形例では、R₂は、水素、(C₁-₆)アルキル、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。他の変形例では、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。さらに他の変形例では、R₂はメチルである。なおさらに他の変形例では、R₂は水素である。

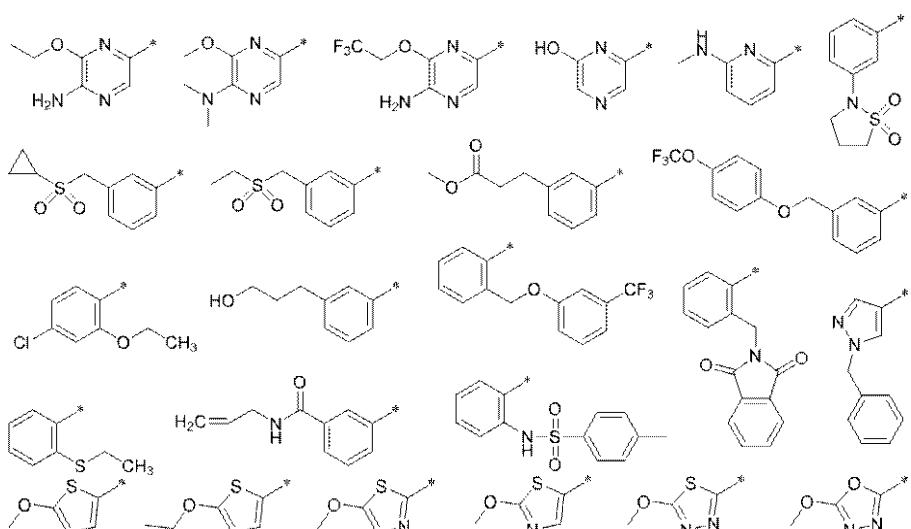
30

【0243】

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、R₁₋₂は、



40

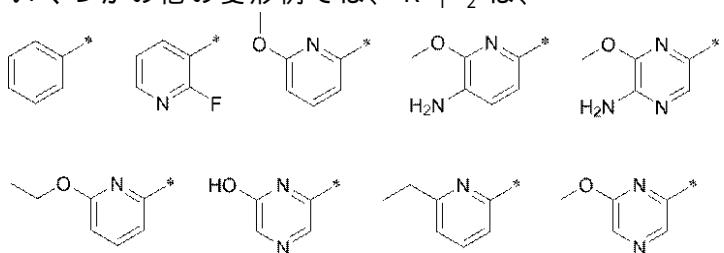


10

からなる群から選択される。

【0244】

いくつかの他の変形例では、R₁~₂は、

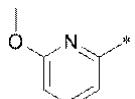


20

からなる群から選択される。

【0245】

さらに他の変形例では、R₁~₂は、式



30

のものである。

【0246】

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。

【0247】

一実施形態では、本発明の中間化合物は、式



40

からなり、

式中、

R₁は、水素、カルボニル、(C₁-C₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁-C₁₀)アルキル、ハロ(C₁-C₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₁₀)アルキル、カルボニル(C₁-C₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁-C₁₀)アルキル、スルホニル(C₁-C₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁-C₁₀)アルキル、イミノ(C₁-C₁₀)アルキル、(C₃-C₁₂)シクロアルキル(C₁-C₅)アルキル、ヘテロ(C₃-C₁₂)シクロアルキル(C₁-C₁₀)アルキル、アリール(C₁-C₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁-C₁₀)アリール(C₁-C₅)アルキル、(C₃-C₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-C₁₂)シクロ

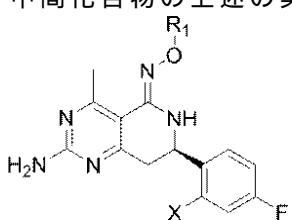
50

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、ヒドロキシリ、(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。

10

由開化合物の上述の実施形態のなお別の変形例では、式中、該由開化合物は、式



からなり、

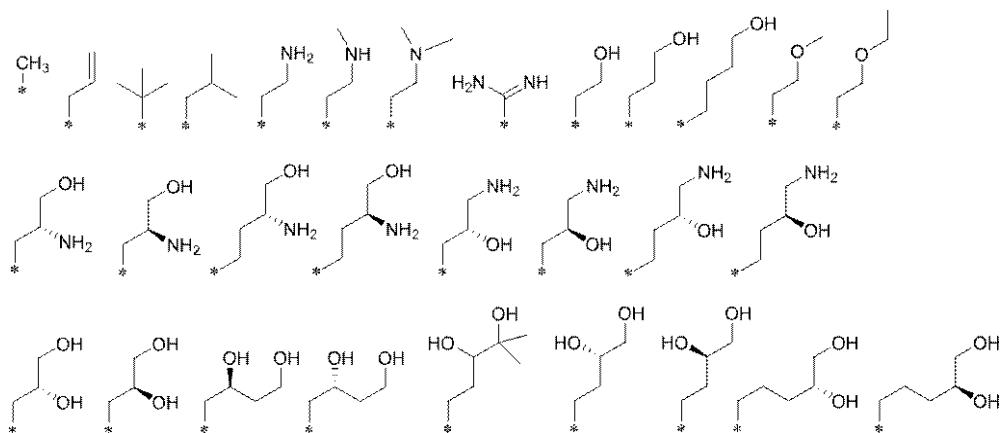
式中、

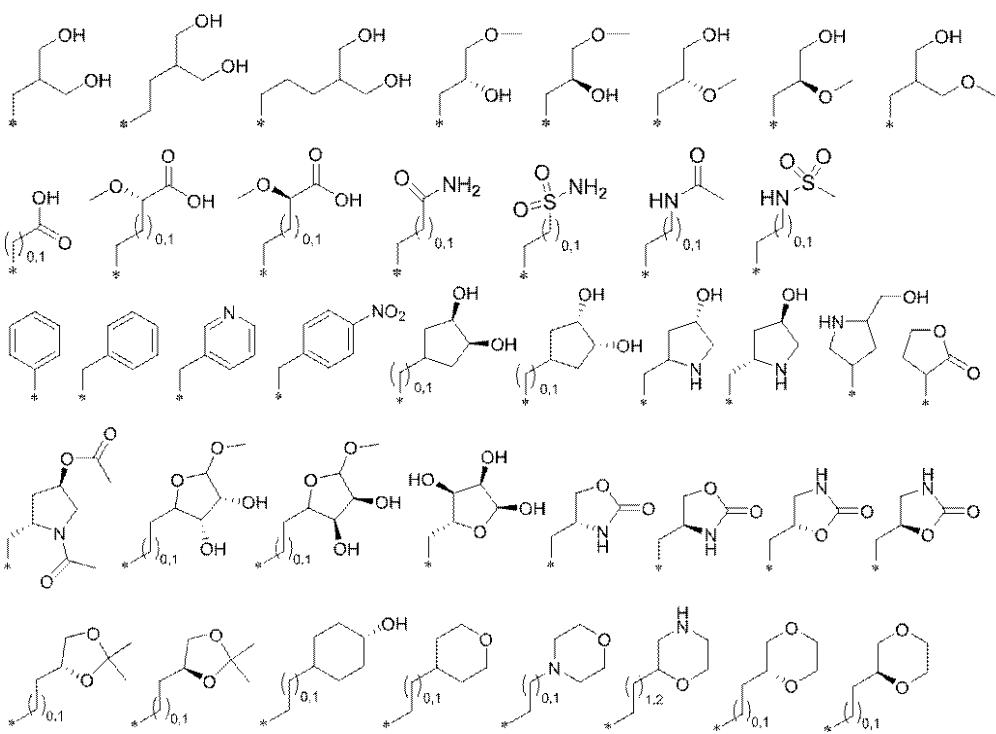
R₁ は、水素、カルボニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、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。

【 0 2 4 9 】

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、



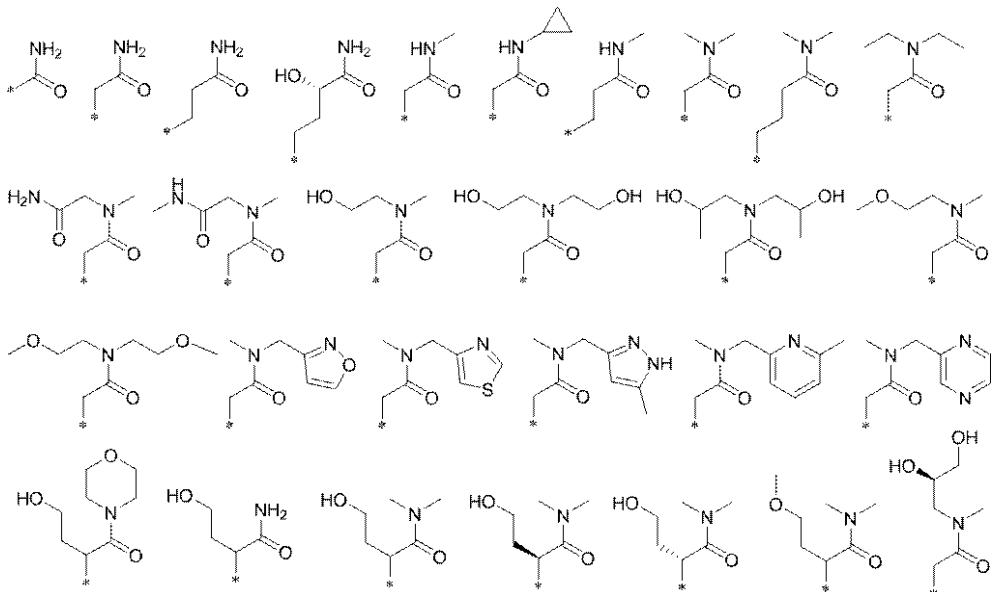


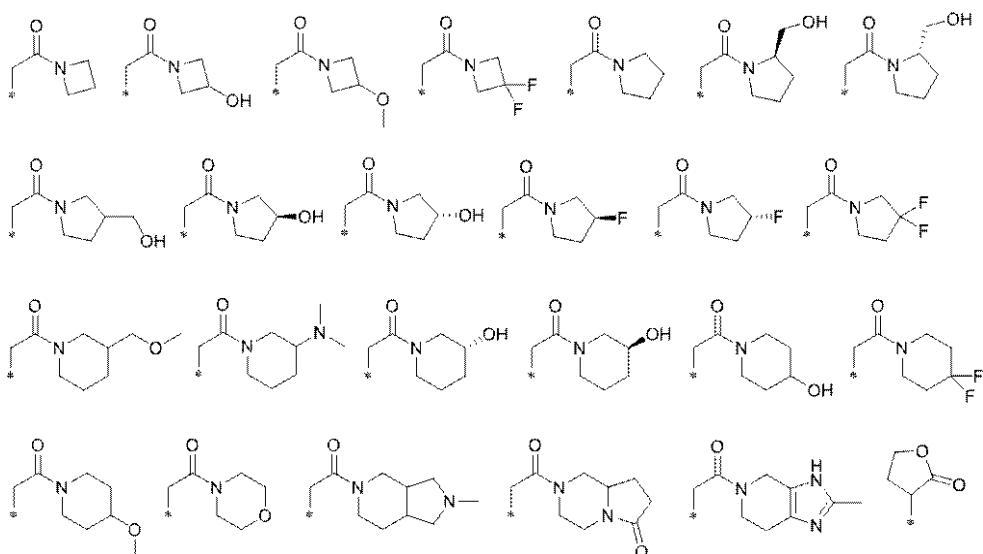
からなる群から選択される。

20

【0250】

いくつかの他の変形例では、R₁は、水素、

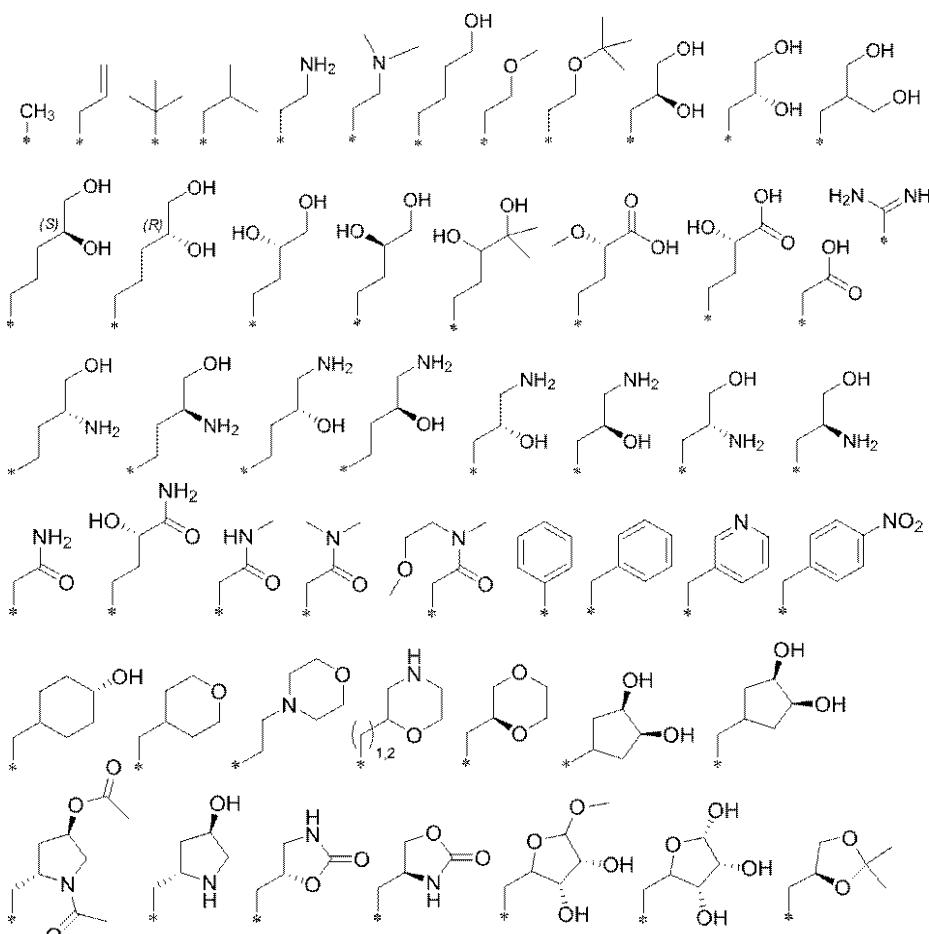




からなる群から選択される。

【0251】

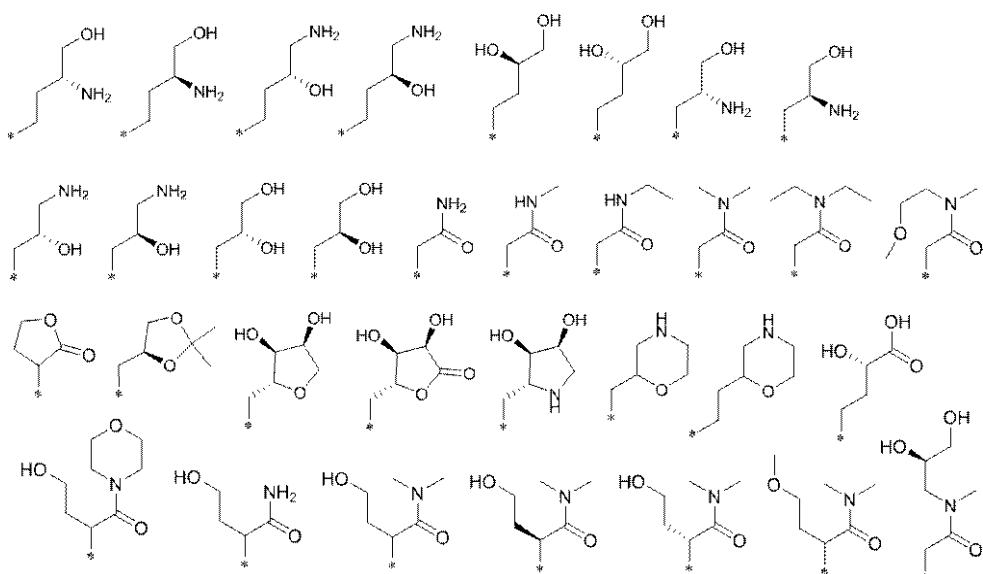
さらに他の変形例では、R₁は、水素、



からなる群から選択される。

【0252】

さらに他の変形例では、R₁は、水素、

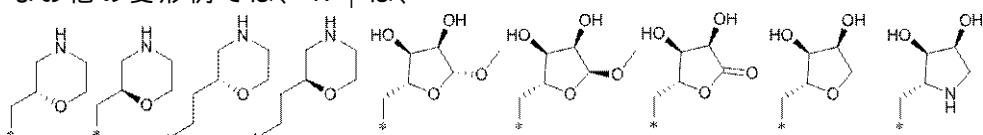


10

からなる群から選択される。

【0253】

なお他の変形例では、R₁は、

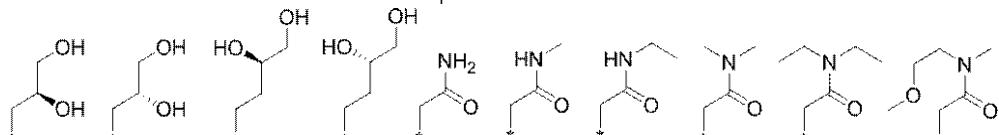


20

からなる群から選択される。

【0254】

なおさらに他の変形例では、R₁は、水素、

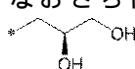


30

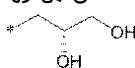
からなる群から選択される。

【0255】

なおさらに他の変形例では、R₁は、



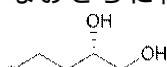
および



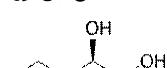
からなる群から選択される。

【0256】

なおさらに他の変形例では、R₁は、



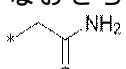
および



からなる群から選択される。

【0257】

なおさらに他の変形例では、R₁は



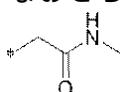
40

50

である。

【0258】

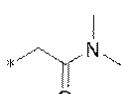
なおさらに他の変形例では、R₁は



である。

【0259】

なおさらに他の変形例では、R₁は

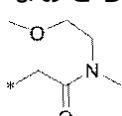


10

である。

【0260】

なおさらに他の変形例では、R₁は



である。

【0261】

20

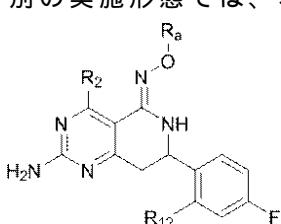
上述の実施形態のいくつかの変形例および本発明の化合物の変形例では、R_{1,2}は、ハロ、ならびに置換および非置換アルキルスルホン酸塩からなる群から選択される離脱基である。いくつかの変形例では、R_{1,2}はブロモである。他の変形例では、R_{1,2}はクロロである。

【0262】

さらに他の変形例では、R_{1,2}はヨードである。さらに他の変形例では、R_{1,2}はトリフルオロメタンスルホン酸塩である。

【0263】

別の実施形態では、本発明の中間化合物は、式



30

からなり、

式中、

R_aは、水素、(C₁₋₆)アルキル、および保護基からなる群から選択され、

R_{1,2}は、(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、もしくはハロ、ニトロ、シアノ、チオ、アルキルチ

40

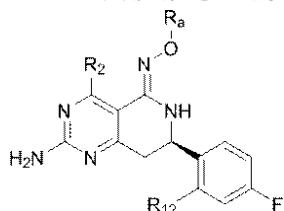
オ、(C₁₋₁₀)アルコキシ、(C₁₋₁₀)ハロアルコキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニルオキシ、カルボニル、アルキルアミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホニルアミノ、スルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀)アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、(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)アルキル、アリール(C

50

$C_1 - C_5$) アルキル、 $(C_9 - C_{12})$ ビシクロアリール $(C_1 - C_5)$ アルキル、ヘテロ $(C_8 - C_{12})$ ビシクロアリール $(C_1 - C_5)$ アルキル、 $(C_3 - C_{12})$ シクロアルキル、ヘテロ $(C_3 - C_{12})$ シクロアルキル、 $(C_9 - C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_3 - C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_4 - C_{12})$ アリール、ヘテロ $(C_1 - C_{10})$ アリール、 $(C_9 - C_{12})$ ビシクロアリールおよびヘテロ $(C_4 - C_{12})$ 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。

(0 2 6 4)

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。

[0 2 6 5]

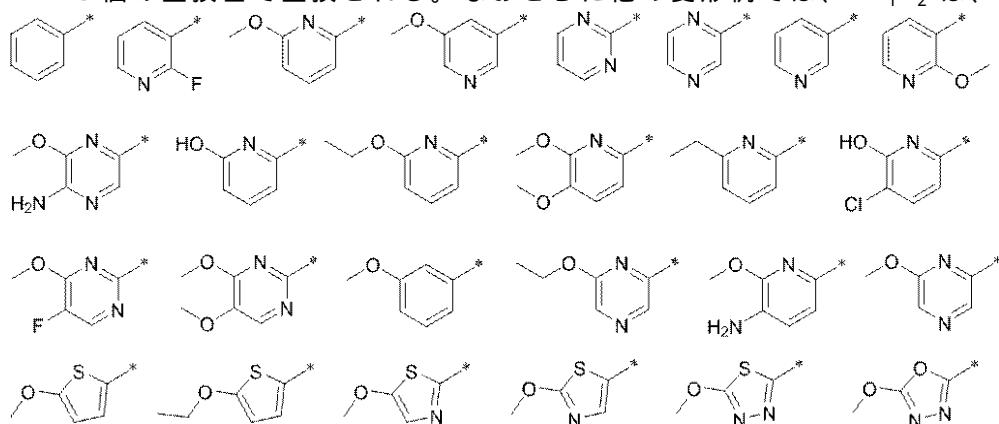
上述の実施形態のいくつかの変形例および本発明の化合物の変形例では、R_aは水素である。他の変形例では、R_aはメチルである。他の変形例では、R_aは、((C₁₋₆)₃アルキル)シリル、(((C₁₋₆)アルキル)_{3-n})フェニル_n)シリル(式中、nは0～3)、ベンジル、およびテトラヒドロピラニルからなる群から選択される。さらに他の変形例では、R_aは、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、およびtert-ブチルジフェニルシリルからなる群から選択される。さらに他の変形例では、R_aはtert-ブチルジメチルシリルである。さらに他の変形例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

30

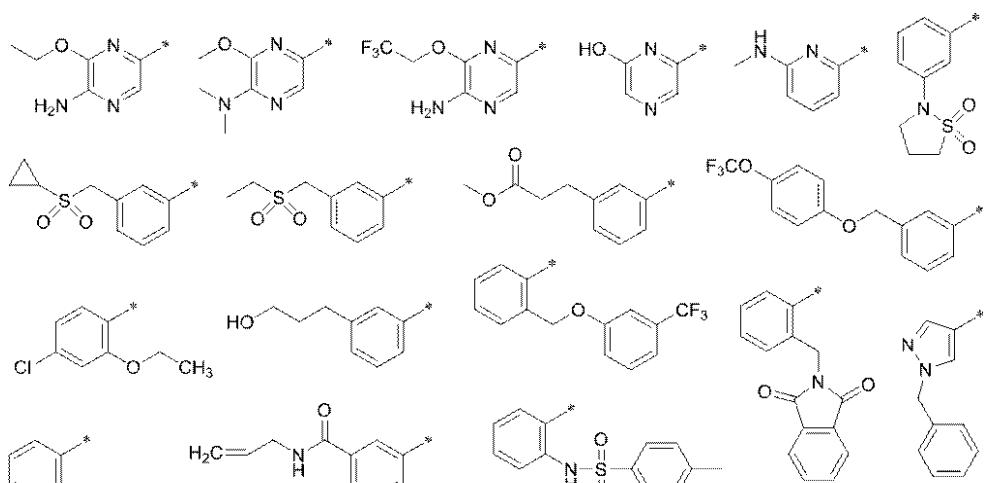
[0 2 6 6]

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、R₁~R₂は、フェニルまたはヘテロ(C₁~C₅)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。なおさらには他の変形例では、R₁~R₂は、ハロ、

30



40

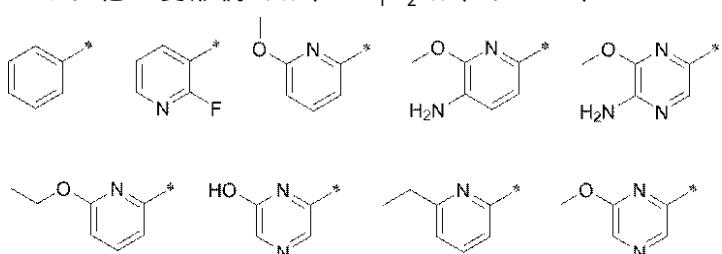


10

からなる群から選択される。

【0267】

さらに他の変形例では、R₁~₂は、プロモ、

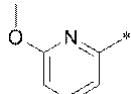


20

からなる群から選択される。

【0268】

さらに他の変形例では、R₁~₂は



30

である。

【0269】

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-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)-オンオキシム、

(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-tert-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(6H)-オンオキシム、

(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-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-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-(S)-3,4-ジヒドロキシブチルオキシム、

(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)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルオキシム、

40

50

(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)-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-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)-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-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)-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-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)-イリデンアミノオキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド。

【0270】

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。

【0271】

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。

10

20

【0272】

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。

【0273】

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、経頸的に、鼻腔内に、リポゾームで、吸入経由、膣内に、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（intradermally）、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。

30

【0274】

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。

【0275】

40

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

【0276】

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。

【0277】

50

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、カポジ肉腫、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、慢性骨髓性白血病、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（hydrohalide） 50

i d e s) (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リールスルホン酸塩(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、樟脑酸塩、カンファースルホン酸塩、カブリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、シクロペントンプロピオン酸塩、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、ガラクトル酸塩(粘液酸由来)、ガラクトロン酸塩、グルコヘプタオエート(glucoheptaoate)、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、ヘブタン酸塩、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るべきである。

【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(I II)(manganic)、マンガン(I 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(hydramine)、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、テオブロミン、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るべきである。

【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

(C₁ - 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；(C₁₀ - 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(C₁ - 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。

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方法のさらなる例は、Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985に記載されている。

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。

30

【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、ダイオキシン、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。

【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、以前は有していない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、生理学的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、胆管囊胞腺腫、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、トラン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じての拡散、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、脾臓癌、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、ユーディング肉腫、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、髓様癌、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（leiomyomatous 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、骨髄異形成症候群、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、巨細胞膠芽腫、白血病（急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、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れり得る。

【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、(多膿胞性卵巣症候群)、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・ウェッバー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、眼の小窓、スターガルツ疾患、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、弹性線維仮性黄色腫総頸動脈アボ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、トキソプラズマ症、外傷およびレーザー後合併症、ルベーシス(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(pterygium 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、天疱瘍(periphigo id)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病として生じるが、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。

10

【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、パンヌ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。

20

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效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。

30

【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。

40

【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、プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤1、プラスミノー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(s p - p g)、スタウロスボリン、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

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、c h 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 myc 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、ビサントレン、ロベンザリット二ナトリウム、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 Ang - 1 / Ang - 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。 Ferrara N. and Alitalo K. " Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors " (1999) Nature Medicine 5 : 1359 - 1364 .

【 0310 】

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 (ナイトロジエンマスター) 、例えばクロラムブシリ、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) 、アジリジン (例えばチオテバ) 、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ニ) 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、ヒドロキシリ、スルフィドリル、カルボキシリ、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帶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。

【 0311 】

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ョン) 、マイトマイシン C 、ブレオマイシン、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 鎮切断を導く。ブレオマイシンは、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、鎮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。

【 0312 】

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

10

20

30

40

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-FU）、フロクスウリジン（5-FUDR）、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-TG）、メルカブトプリン（6-MP）、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-CDA）、アスパラギナーゼ、およびゲムシタビンが挙げられるが、これらに限定されない。HSP90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。

【0313】

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、およびプロゲスティン）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（diethylstibestrol）、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）およびラロキシフェン）、抗アンドロゲン（ビカルタミド、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ブリスタンである。HSP90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。

10

【0314】

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、ピンプラスチン、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（例えばパ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。HSP90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。

20

【0315】

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。HSP90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。

30

【0316】

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。いくら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。HSP90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。

40

【0317】

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、

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(フィルグラストム(filgrastim))、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・ゲラン菌(*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、より侵攻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関する。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-2は、神経系統の、神経線維腫および褐色細胞腫、ならびに骨髓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(inactivation)は、広範囲の癌で見受けられる。WT1は、腎臓のウイ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

癌に関係する。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、¹⁰ 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)により產生される)、黒色腫関連抗原(MART-1、gp100、MAGE1, 3チロシナーゼ)、パピローマウイルスE6およびE7フラグメント、自己(cantous)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。

【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、キーホールリンペットヘモシアニン(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、経頸的に、リポゾームで、鼻腔内に、吸入経由、膣内に、眼内に、局所送達経由(例えば、カーテルまたはステントによる)、皮下に、脂肪内に(intraadiposally)、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】

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（E D T A）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度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

【 0 3 3 0 】

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（D M S O）のような共溶媒の使用、T W E E N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。

【 0 3 3 1 】

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

【 0 3 3 2 】

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单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ペ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

【 0 3 3 3 】

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；およびデンブン、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（polvinylpyrrolidone）、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、上記の活性化合物および任意の医薬的アジュvant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種以上的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、他の活性化合物をさらに含み得る。

A. 経口投与用の製剤

【0336】

30

経口医薬的投与形態は、固体、ゲルまたは液体としてあり得る。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。

【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、デンブングリコール酸ナトリウム(sodium starch glycolate)、アルギン酸、コーンスターーチ、ポテトスターーチ、ペントナイト、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、チューアンガム等の成分として投与され得る。シロップは、活性化合物に加えて、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

ツカ－、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、および湿润剤が挙げられるが、これに限定されない。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、甘味料および湿润剤が含まれる。

【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。40

【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。

【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、トラガカント、ビーガム (Veegum) 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（P B S）、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、チメロサール、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 (T W E E N 8 0) が含まれる。金属イオンの封鎖剤またはキレート剤には、E D T A 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p H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、所望の薬理学的效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HSP90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た場合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り得ることも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。

【0383】

HSP90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。

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、HSP90阻害剤を、好ましくは、室温より上、より好ましくは、約30～35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。

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、泡沢、エアロゾル、灌注剤（irrigation）、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。

【0387】

HSP90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、

10

20

30

40

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（nebulizer）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、 $50\text{ }\mu\text{m}$ 未満、好ましくは、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 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、基剤またはビヒクリ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、鯨蠅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 $2\sim 3\text{ g}$ 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

【 0 3 9 1 】

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。

【 0 3 9 2 】

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。10

HSP90阻害剤を含むキットおよび製品**【 0 3 9 3 】**

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。

【 0 3 9 4 】

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。20

【 0 3 9 5 】

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。30

【 0 3 9 6 】

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ルパケット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プリスター・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つより多い容器を单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（titration）が処方する医師に望まれる場合に、特に有利である。40

【 0 3 9 7 】

本発明に記載のキットの一具体例は、いわゆるプリスター・パックである。プリスター・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。プリスター・パックは、一般に、好ましくは透明なプラス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、凹部に手動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、ブリスト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。

【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

【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も留意されたい。

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】

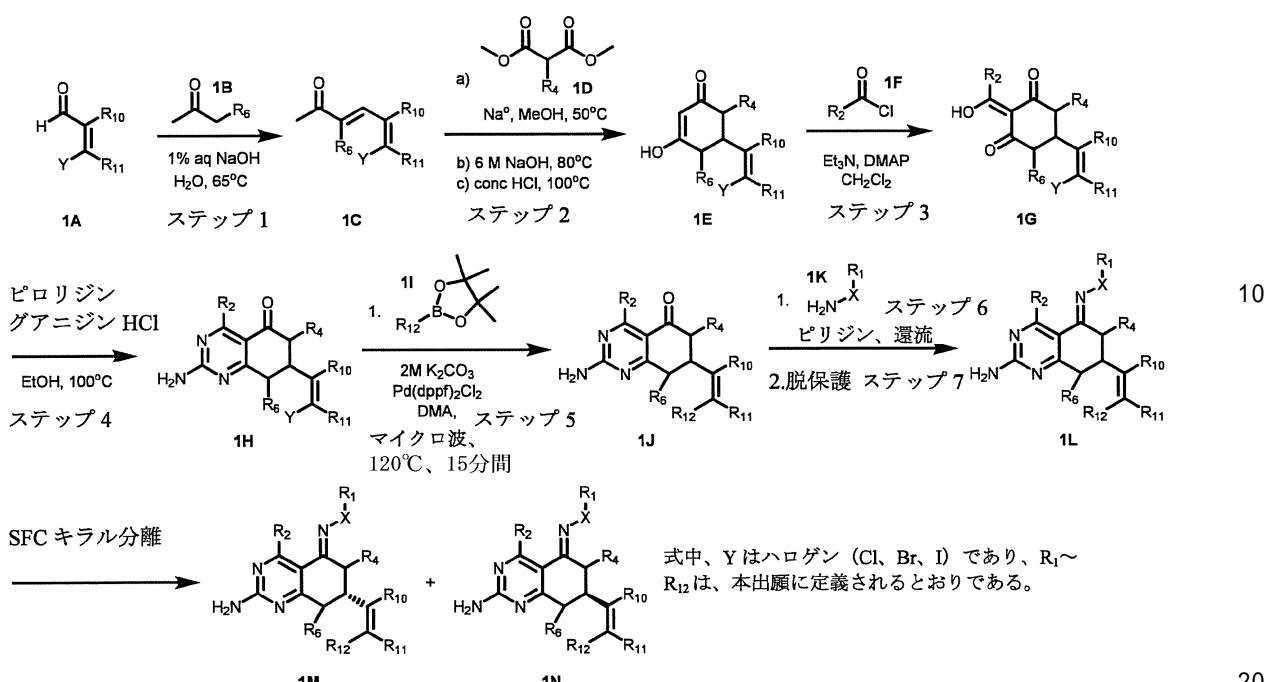
後述の反応において、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオまたはカルボキシ基といった反応性官能基（これらは、最終生成物において望まれる）を、反応におけるそれらの不要な関与を避けるために保護することが必要であり得る。従来の保護基が、標準の実行に従って用いられ得る、例えば、P. G. M. Wuts and T. W. Greene in "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" 4th edition, John Wiley and Sons, 2007を参照のこと。

10

20

30

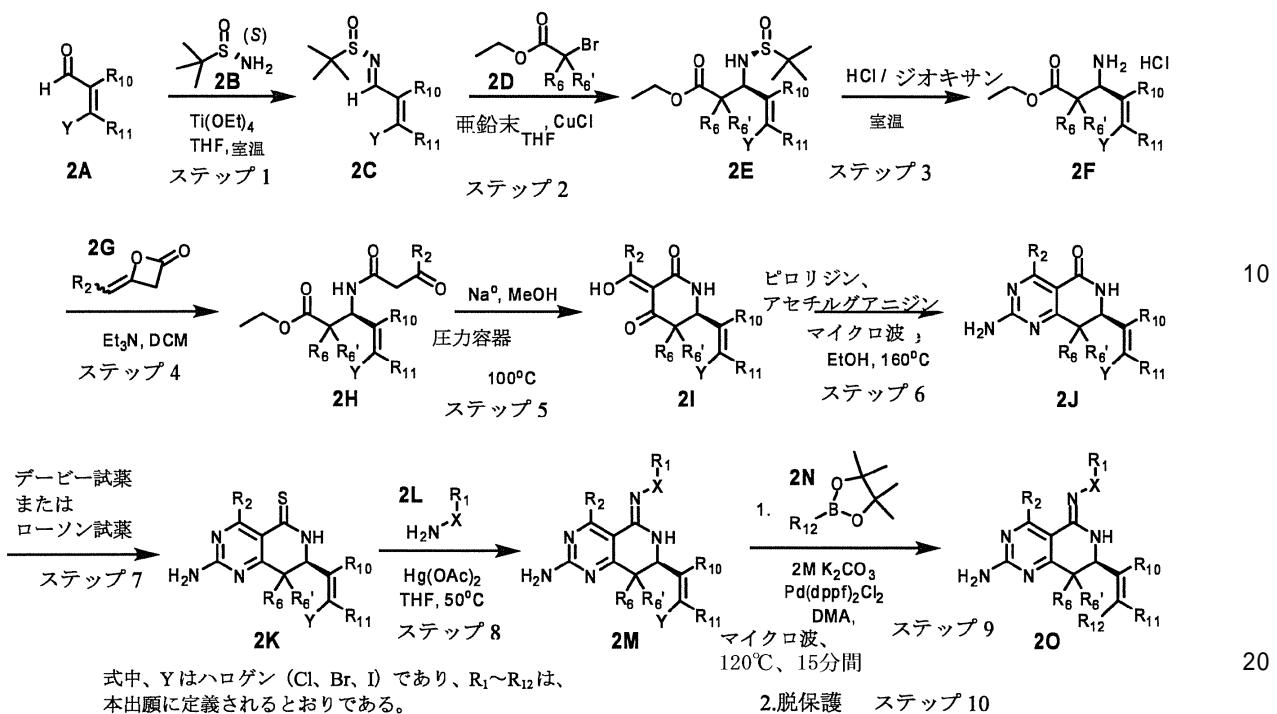
スキーム1：ジヒドロキナゾリノンオキシムエーテルの調製



【0402】

アセトン誘導体 1B とアルデヒド 1A の反応により、エノン 1C を得る（ステップ 1）。マロン酸誘導体 1D によるエノン 1C の処理、これに続いて、鹼化および脱炭酸により、ビニログ酸 1E を得る（ステップ 2）。酸塩化物 1F による C - アシル化により、トリオニン 1G 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 1G の処理により、ジヒドロキナゾリノン 1H を得る（ステップ 4）。ボロン酸エステル 1I を用いたスズキカップリング（ステップ 5）により、化合物 1J を得る。還流ピリジンでの、アルコキシアミン 1K 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 1L 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、1M および 1N の両方を得る。

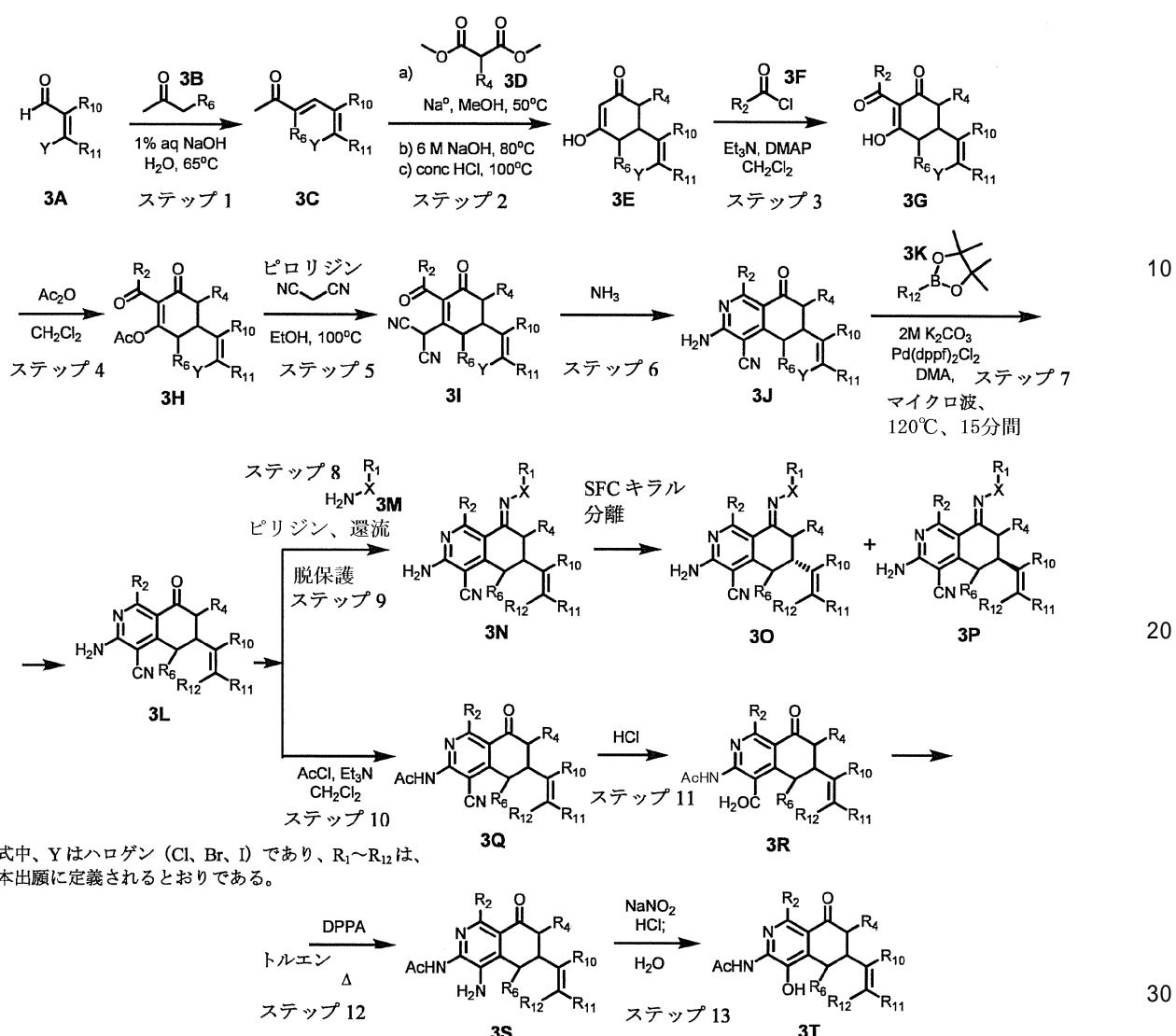
スキーム2. ジヒドロピリドピリミジノンオキシムエーテルの調製



〔 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 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エキス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ビニログ酸 2 J の反応により、縮合生成物 2 K を得る（ステップ 6）。チオラクタム 2 L 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す（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 N 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 O 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 P を得る。

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



【0404】

アセトン誘導体3Bとアルデヒド3Aの反応により、エノン3Cを得る(ステップ1)。マロン酸エステル誘導体3Dによるエノン3Cの処理、これに続いて、鹼化および脱炭酸により、ビニログ酸3Eを得る(ステップ2)。酸塩化物3FによるC-アシル化により、トリオン3Gを得る(ステップ3)。ビニログ酸のアセチル化により、3Hを得(ステップ4)、これは、次いで、塩基性条件下で、マロノニトリルに曝し、3Iを得る(ステップ5)。アンモニアによるビスニトリル3Iの処理により、アミノピリジン3Jを得る(ステップ6)。ボロン酸エステル3Kを用いたスズキカップリング(ステップ7)により、化合物3Lを得る。還流ピリジンでの、アルコキシアミン3M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3N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、3Oおよび3Pの両方を得る。

【0405】

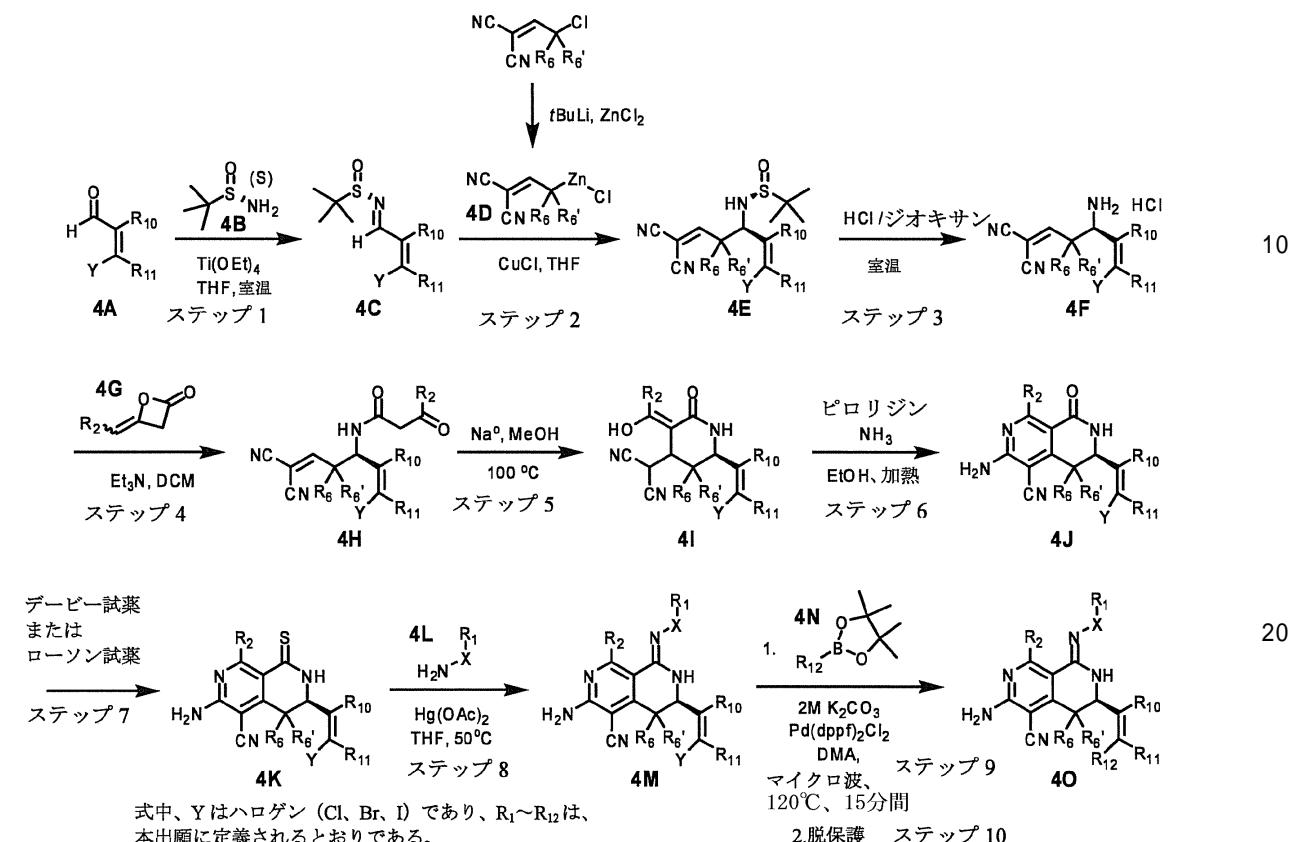
さらに、3Lを、以下の一連の変換で操作し、様々なR₇部分にアクセスし得る。アミノピリジン3Lは、そのアセチル誘導体3Qとして保護される(ステップ10)。HClによるニトリル3Qの処理により、酸3Rを得る(ステップ11)。ジフェニルホスホリルアジドによって誘発されたクルチウス転位(ステップ12)により、アニリン3Sを得る。最終的に、アニリン3Sは、ザンドマイヤー化学によりフェノール3Tに変換され得る。中間体3Q、3R、3S、および3Tのうちのいずれかを、ステップ8および9におけるように、官能化し得、対応するオキシムエーテルを得、次いで、SFCによるキラル分

40

50

離を行う。

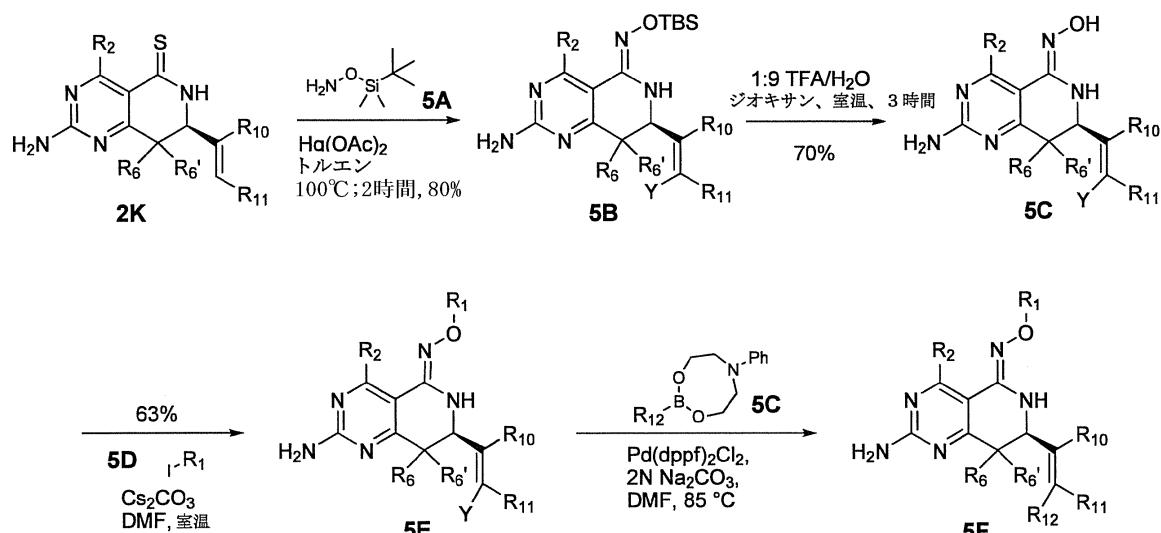
スキーム4：ジヒドロナフチリジノンオキシムエーテルの調製



【0406】

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4Bとアルデヒド4Aの反応により、イミン4Cを得る(ステップ1)。レフォルマトスキー試薬4D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ォンアミド4E(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4Fを得る(ステップ3)。官能化ジケテン4Gとアミンの反応により、アミド4H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4Iを得る(ステップ5)。酸化後、アンモニアとビスニトリル4Iの反応により、縮合生成物4Jを得る(ステップ6)。チオラクタム4Kへのラクタム4J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4Mへのチオラクタム4Kの変換を、置換アルコキシアミン4Lによって達成する(ステップ8)。最後に、ボロン酸エステル4N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4Oを得る。

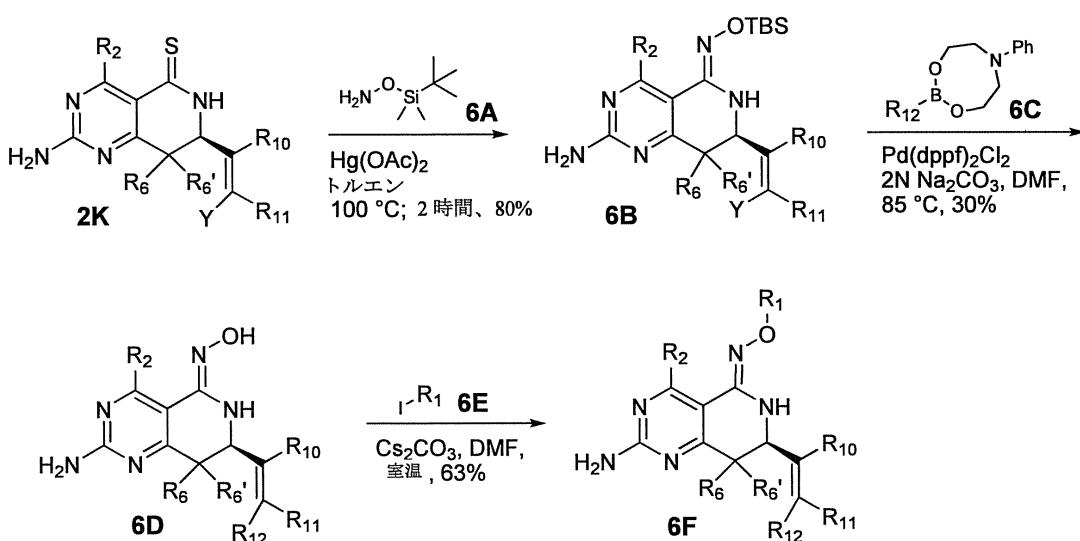
スキーム5：ジヒドロピリドピリミジノンオキシムエーテルの調製



【0407】

酢酸第2水銀の存在下で、保護されたヒドロキシリルアミン5 Aとチオラクタム2 Kの反応（例えば、TBS保護）により、アミジン5 Bを得、これに続いて、酸触媒脱保護により、ヒドロキシリル誘導体5 Cを得る。塩基（例えばCs₂CO₃）中の適切なハロアルキル5 Dを用いたアルキル化により、オキシムエーテル5 Eを得、これに続いて、ボロン酸5 C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5 F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



【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リルアミン6 Aとチオラクタム2 Kの反応（例えば、TBS保護）により、アミジン6 Bを得る。ボロン酸エステル6 C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、ヒドロキシリル誘導体6 Dを得る。塩基（例えばCs₂CO₃）中の適切なハロアルキル6 Dを用いたアルキル化により、生成物6 Fを得る。

【0409】

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0~80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、パーキマレイン酸、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), *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985を参照のこと）。例えば、非誘導体化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（acyl oxyalkyl carbonochloride）、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】

10

20

30

40

50

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。

10

【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(cry stallize)」、「結晶化する(cry stallizing)」、および「結晶化(cry stallization)」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。

20

【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、40kVおよび30mAで操作される。X線粉末回折データは、0.02～0.04°(2)のステップ幅を用いて、3°～120°(2)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タヘッドも搭載する。X線回折ピークの相対強度は、好みの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、場合によつては、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。

30

40

50

【0421】

結晶形Aはまた、熱分析、一般的に、示差走査熱量測定(DSC)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DSCおよび熱重量分析のサーモグラムを示す。DSCサーモグラムは、128で単一の吸熱事象を示し、これは、融点と一致する。

【0422】

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)

10

20

30

40

HPLC (高圧液体クロマトグラフィ)	Hz (ヘルツ)
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)
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-n-ブチルアンモニウムフルオライド)
TBS (t-ブチルジメチルシリル)	tBu (t e r t-ブチル)
TEA (トリエチルアミン)	TFA (トリフルオロ酢酸)
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 $E_{t_2}O$ 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254 nm)、および蒸発性光散乱検出器 (

10

20

30

40

50

E L S D) を備えたW a t e r s Z Q L C / M S 単四極子システムで得た。薄層クロマトグラフィは0 . 2 5 mmのE . M e r c kシリカゲルプレート(6 0 F - 2 5 4)上で行い、U V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。フラッショカラムクロマトグラフィは、シリカゲル(2 3 0 - 4 0 0 メッシュ, M e r c k) 上で行った。

【 0 4 2 6 】

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、A l d r i c h C h e m i c a l C o m p a n y (M i l w a u k e e , W I) 、B a c h e m (T o r r a n c e , C A) 、S i g m a (S t . L o u i s , M O) のような商業的供給元から入手可能であるか、または、F i e s e r and F i e s e r ' s R e a g e n t s 10 f o r O r g a n i c S y n t h e s i s , v o l s . 1 - 2 3 , J o h n W i l e y a n d S o n s , N e w Y o r k , N Y , 2 0 0 6 、R o d d ' s C h e m i s t r y o f C a r b o n C o m p o u n d s , v o l s . 1 - 5 a n d s u p p s . 、E l s e v i e r S c i e n c e P u b l i s h e r s , 1 9 9 8 、O r g a n i c R e a c t i o n s , v o l s . 1 - 6 8 , J o h n W i l e y a n d S o n s , N e w Y o r k , N Y , 2 0 0 7 、M a r c h J . : A d v a n c e d O r g a n i c C h e m i s t r y , 5 t h e d . , 2 0 0 1 , J o h n W i l e y a n d S o n s , N e w Y o r k , N Y 、お y び L a r o c k : C o m p r e h e n s i v e O r g a n i c T r a n s f o r m a t i o n s , 2 n d e d i t i o n , J o h n W i l e y a n d S o n s , N e w Y o r k , 1 9 9 9 20 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。

【 0 4 2 7 】

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(r e s o l v i n g a g e n t) 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(例えは、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(例えは、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。例えは、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、J e a n J a c q u e s , A n d r e C o l l e t , a n d S a m u e l H . W i l e n , E n a n t i o m e r s , R a c e m a t e s a n d R e s o l u t i o n s , J o h n W i l e y & S o n s , I n c . (1 9 8 1) 30 に見受けられる。

【 0 4 2 8 】

ジアステレオマーは、異なる物理的特性(例えは、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、J e a n J a c q u e s , A n d r e C o l l e t , a n d S a m u e l H . W i l e n , E n a n t i o m e r s , R a c e m a t e s a n d R e s o l u t i o n s , J o h n W i l e y & S o n s , I n c . (1 9 8 1) 40 に見受けられる。

【 0 4 2 9 】

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。例えは、キラル成分は、超臨界流体クロマトグラフィ(S F C) を用いて精製され得る 50

。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、ChiralPak AD-H、ChiralPak AS-H、ChiralCel OD-H、またはChiralCel OJ-Hカラム(5μ 、 $4.6 \times 250\text{ mm}$; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA)上で実施することができる。様々な流速のうちいずれを利用してもよく、例えば、1.5または $3.5\text{ mL}/\text{分}$ で、入り口圧力(inlet pressure)が100barに設定されたものが含まれる。さらに、種々の試料注入条件を使用することができ、例えば、メタノール $5\mu\text{L}$ または $10\mu\text{L}$ のうちいずれかを 0.1 mg/mL の濃度で試料注入することが含まれる。

【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($21 \times 250\text{ mm}$ 、 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、 $70\text{ mL}/\text{分}$ であり得、 2 mL 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、スタッカ注入(Stacked injections)を適用することができる。

【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): 349-57を参照のこと。

【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 $\lambda = 485\text{ nm}$ 、放出 $\lambda = 538\text{ nm}$)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

ン - 9 - イル) 安息香酸 (T S D - F P 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 (I C₅₀) は、標準的な I C₅₀ 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 H S P 9 0 阻害剤であるゲルダナマイシン (G M) 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 - A A G) に対するこのアッセイによる I C₅₀ 値および T S D - F P プローブは、それぞれ、9 0 nM および 4 0 0 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 10 μM 未満の I C₅₀ で、一部は、約 1 μM 未満の I C₅₀ で、H S P 9 0 結合親和性を有し、ほとんどの他の化合物は、約 0 . 1 μM 未満の I C₅₀ 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 I C₅₀ 値を、表 1 に表す。

10

【 0 4 3 4 】

生細胞内の H S P 9 0 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 M T S (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、B T - 4 7 4、H T - 2 9、K - 5 6 2 20 、および M K N - 4 5 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

【 0 4 3 5 】

H S P 9 0 阻害の下方制御作用は、H S P 7 0 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、H E R 2 / E R B B 2 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。H S P 7 0 誘発は、H S P 9 0 阻害の特質である。A T P 依存熱ショックタンパク質として H S P 7 0 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。H S P 9 0 機能が損なわれると、H S P 7 0 は、細胞内で H S P 9 0 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、- 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 H S P 7 0 誘発を定量化し、H S P 7 0 / - ガラクトシダーゼ誘発に対する試験化合物の E C₅₀ 値を決定するための方法を提供する。

30

【 0 4 3 6 】

H E R - 2 / E R B B 2 癌タンパク質の枯渇はまた、H S P 9 0 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。H E R - 2 は、成熟するために H S P 9 0 を用い、H S P 9 0 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、免疫プロット法、ラジオイムノアッセイ、ウエスタンプロット法、免疫沈降、酵素免疫測定法 (E L I S A) 等の既知の抗体技術、および H E R 2 40 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、H E R 2 / E R B B 2 の枯渇のために試験化合物の E C₅₀ 値を決定するためのウエスタンプロット法の手順を提供する。

40

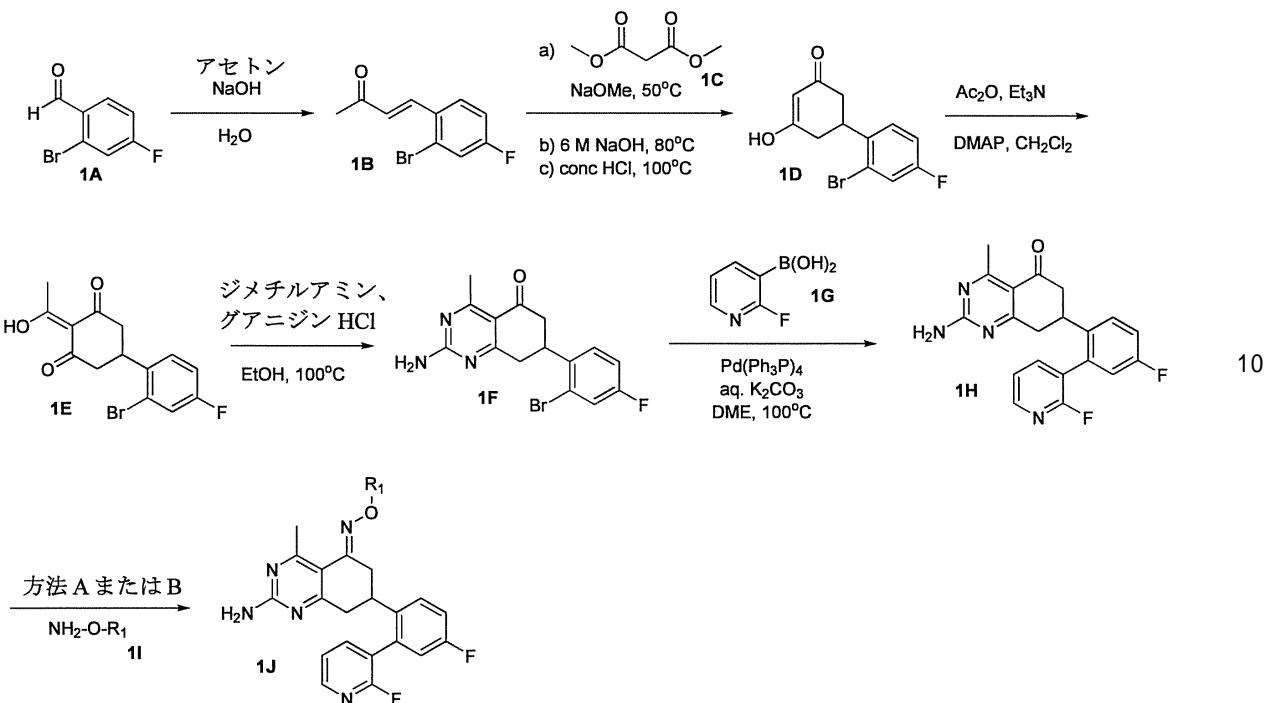
【 0 4 3 7 】

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



A . (E) - 4 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) b u t - 3 - エン - 2 - オン (1 B) :

【 0 4 3 8 】

5 0 0 m L 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 (1 A、1 0 . 0 g、4 9 . 3 m m o l、1 . 0 当量) およびアセトン (2 2 . 9 g、3 9 4 m m o l、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 (2 0 0 m L) を添加し、混合物は、濃厚な懸濁液となった。固体 NaOH (2 . 1 6 g、5 4 . 2 m m o l、1 . 1 当量) を添加し、反応を徐々に室温まで温め、一晩攪拌した。反応物を、1 N HCl で酸性化し、EtOAc (3 × 1 0 0 m L) 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 (1 1 . 9 g、9 9 %)。ESI - MS : m / z 2 4 3 . 2 (M + H)⁺。

B . 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 (1 D)

【 0 4 3 9 】

5 0 0 m L のナシフラスコに、(E) - 4 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) b u t - 3 - エン - 2 - オン (1 B、1 1 . 9 g、4 9 . 0 m m o l、1 . 0 当量) および MeOH (2 0 0 m L) を添加した。ジメチルマロン酸エステル (1 C、6 . 4 7 g、4 9 . 0 m m o l、1 . 0 当量) 、これに続いて、NaOMe (MeOH 中 3 0 重量%、9 . 6 m L、5 1 . 4 m m o l、1 . 0 5 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 (1 5 0 m L) 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 (2 0 0 m L) で希釈し、NaCl 飽和水溶液で洗浄した。水相を、EtOAc (1 × 7 5 m L) 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 (1 4 . 3 g、1 0 0 %)。ESI - MS : m / z 2 8 5 . 2 (M + H)⁺。

C . 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) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (1 E)

【 0 4 4 0 】

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)(14.3g、50.1mmol、1.0当量)、CH₂Cl₂(200mL)、無水酢酸(6.65g、65.2mmol、1.3当量)、Et₃N(15.22g、150mmol、3.0当量)、およびDMAp(触媒量)を添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。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(3.55g、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】

150mL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)シクロヘキサン-1,3-ジオン(1E、1.12g、3.42mmol、1.0当量)、EtOH(30mL)、塩酸グアニジン(818mg、8.56mmol、2.5当量)、およびジメチルアミン(THF中2.0M、10mL、20.5mmol、6.0当量)を添加した。該容器を、密閉し、100°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10mL)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(288mg、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】

10mL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(33mg、0.0942mmol、1.0当量)、2-フルオロピリジン-3-ボロン酸(27mg、0.188mmol、2.0当量)、DME(2mL)、炭酸カリウム(2.0M水溶液、94μL、0.188mmol、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ァイン(5mg、0.00471mmol、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(30mg、96%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.67(dd, J=3.54, 1.77Hz, 1H) 2.89(br.s., 1H) 3.06(t, J=12.51Hz, 2H) 3.18(br.s., 1H) 7.18(dd, J=9.60, 2.78Hz, 1H) 7.31-7.53(m, 4H) 7.72(dd, J=8.84, 5.81Hz, 1H) 7.98(dd, J=9.79, 7.52, 1.89Hz, 1H) 8.28(d, J=4.80Hz, 1H)。ESI-MS: m/z 367.3 (M+H)⁺。

30

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(2mL)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、0.27mmol、1.0当量)および対応するヒドロキシリルアミン1I(0.54mmol、2.0当量)の溶液を、75°で一晩攪拌した。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。

40

50

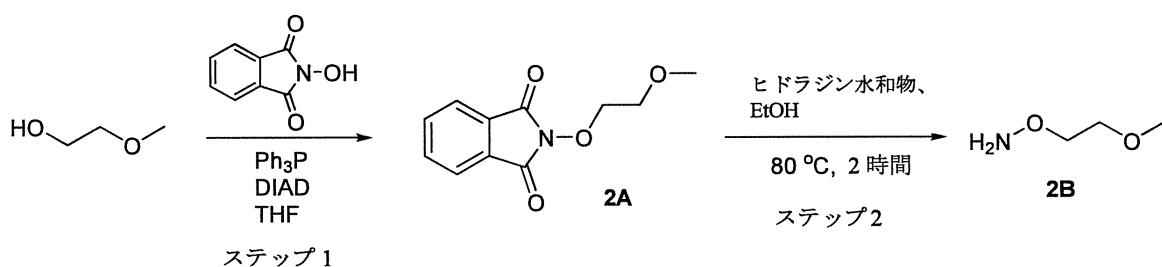
【0445】

方法B、酸性条件：EtOH(3mL)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、0.27mmol、1.0当量)の溶液を、窒素下で、攪拌した。対応するヒドロキシルアミン1I(0.35mmol、1.3当量)およびHCl水溶液(5M、0.48mmol、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(2.00g、26.3mmol)、N-ヒドロキシフルタルイミド(4.72g、28.9mmol、1.1当量、およびトリフェニルホスフィン(7.58g、28.9mmol、1.1当量)を、85mL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(6.91g、34.2mmol、1.3当量)を、15mL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、氷浴中で攪拌し、次いで、氷浴を除去した。反応物を、次いで、N₂下で、室温で、一晩攪拌させた。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、5.19g、収率89.2%)。ESI-MS : m/z 222.3(M+H)⁺。

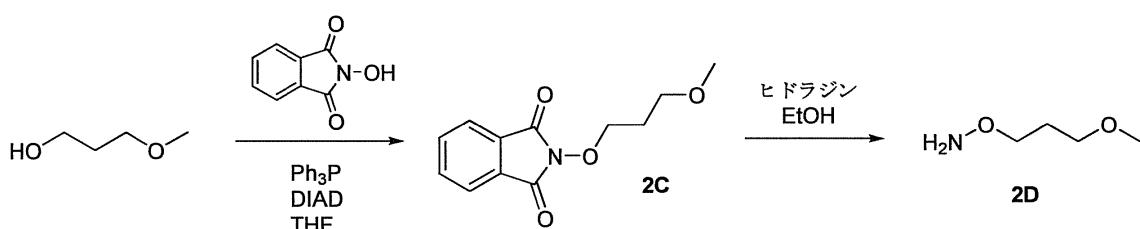
30

【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(5.18g、23.4mmol)を、50mLのエタノールおよびヒドラジン水和物(22.7mL、46.8mmol)に溶解した。溶液を、80 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、0.866g、収率36.2%)。¹H NMR(400MHz, 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

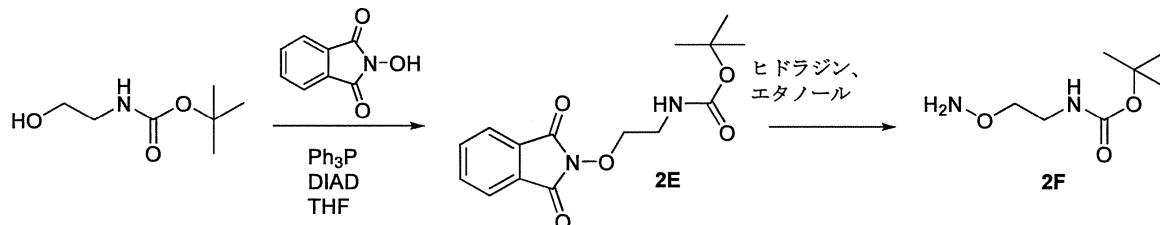
A、ステップ1と同様の手順によって、3 - メトキシプロパン - 1 - オールおよびN - ヒドロキシフタルイミドから調製した(3.71g、収率94.9%)。ESI - MS : m/z 236.3 ($M + H$)⁺。

【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、0.633g、収率38.1%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) ppm 1.81(t, J = 6.32Hz, 2H) 3.31(s, 3H) 3.45(t, J = 6.32Hz, 2H) 3.70(t, J = 6.32Hz, 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 ($M + Na$)⁺。

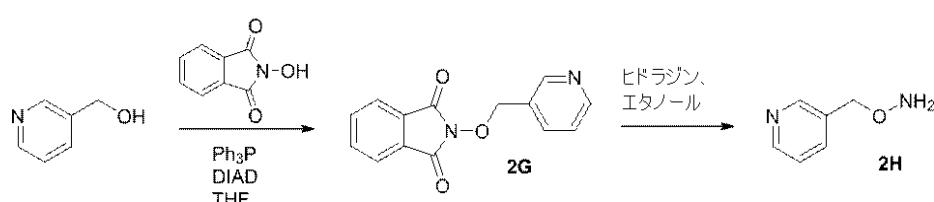
20

【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、1.26g、収率58%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 1.45(s, 9H) 3.37(q, J = 5.31Hz, 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】

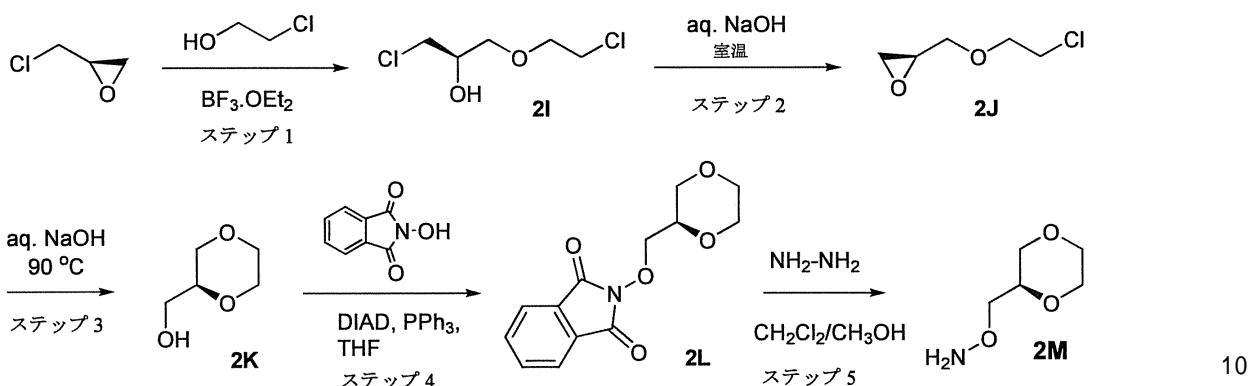
フタルイミド - 保護された中間体2Gを、実施例2Aのステップ1と同様の手順によって、ピリジン - 3 - イルメタノールおよびN - ヒドロキシフタルイミドから調製した(3.22g、収率81.3%)。ESI - MS : m/z 255.2 ($M + H$)⁺。

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、0.734g、収率69.2%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 4.71(s, 2H) 7.44(dd, J = 7.83, 5.05Hz, 1H) 7.85(d, J = 7.83Hz, 1H) 8.47(dd, J = 5.05, 1.26Hz, 1H) 8.53(d, J = 2.27Hz, 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



【0454】

ステップ1：2-クロロエタノール（34.8 g、43.2 mmol）および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル（0.136 mL、1.08 mmol）を、20 mLのTHFに溶解し、氷浴中で冷却した。10 mLのTHF中の（R）-（-）-エピクロロヒドリン（10.0 g、10.8 mmol）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45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（2I、16.2 g、収率86.6%）。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.56-3.71 (m, 6 H) 3.85-3.92 (m, 3 H)。

【0455】

ステップ2：2I（16.2 g、93.6 mmol）を、45 mLのTHFに溶解し、氷浴中で冷却した。20 mLの水中の水酸化ナトリウム（9.36 g、234 mmol）を滴下し、反応物を15分間氷浴中で、6時間室温で攪拌した。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（2J、11.1 g、収率86.7%）。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.57-2.72 (m, 2 H) 2.76-2.89 (m, 2 H) 3.08-3.25 (m, 2 H) 3.45 (dd, J = 12.25, 5.68 Hz, 1 H) 3.51-3.70 (m, 2 H)。

【0456】

ステップ3：2J（11.1 g、81.3 mmol）を、50 mLのTHFに溶解した。50 mLの水中の水酸化ナトリウム（16.3 g、406 mmol）を添加し、反応物を、90分の油浴中で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/THF、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 30/70）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（2K、1.98 g、収率20.8%）。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.47 (t, J = 9.98 Hz, 1 H) 3.51-3.67 (m, 3 H) 3.67-3.87 (m, 5 H)。

【0457】

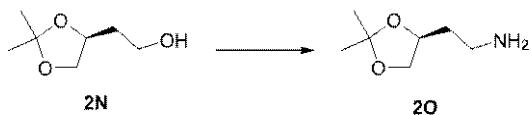
ステップ4：2K（1.33 g、11.2 mmol）、N-ヒドロキシフルイミド（2.02 g、12.4 mmol）、トリフェニルホスフィン（3.25 g、12.4 mmol）を、30 mLの無水THFに溶解し、混合物を氷浴中で冷却した。5 mLのTHF中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート（2.51 g、12.4 mmol）を、上述の混合物に滴下した。添加が完了した後、氷浴を除去し、反応物を室温で一晩攪拌した。翌日、反応が完了した。それを油に真空濃縮し、次いで、酢酸エチル/ヘキサン（20/80）

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。¹
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.56 (t, J = 10.7 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)ヒドロキシリルアミンを得た(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)。

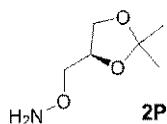
F. (S)-2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタンアミン(2O)の合成



【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)。

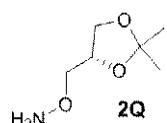
G. (R)-O-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル)ヒドロキシリルアミン(2P)の合成



【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)ヒドロキシリルアミン(2Q)の合成



【0461】

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

10

20

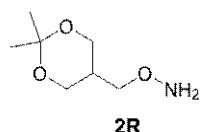
30

40

50

, 51 - 65 に従い調製した。

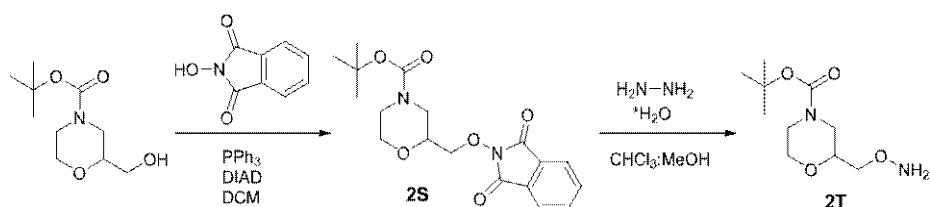
2I. O-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-5-イ
ル)メチル)ヒドロキシルアミン(2R)の合成



【0462】

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

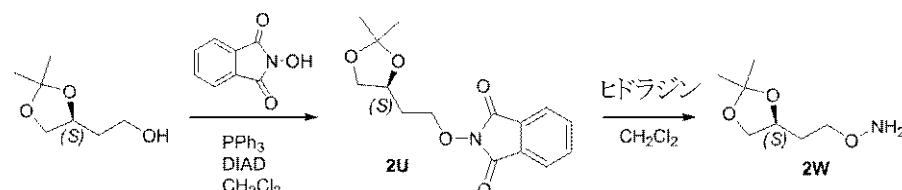
J. *tert*-ブチル2-(アミノオキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレート(2T)
の合成



【0463】

CH_2Cl_2 (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、 N_2 霧囲気下で、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。反応混合物に H_2O (300 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 MgSO_4 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、 $\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH}$ (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、周囲温度で一晩攪拌した。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% $\text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$) 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, 9 H) 3.46-3.62(m, 2 H) 3.61-3.79(m, 4 H) 3.79-4.04(m, 3 H)。[M+H] $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ に対して、計算値233；実測値、233。

K. (S)-O-(2-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-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 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 霧囲気下で、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、2Uを得た。

10

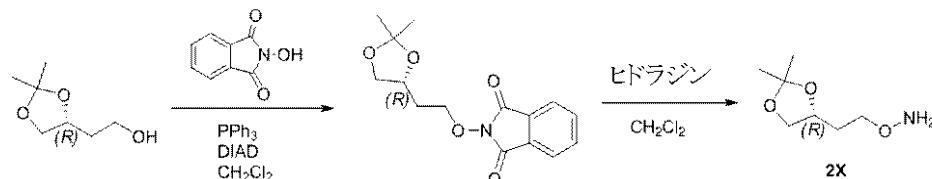
【0465】

2U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 (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、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)ヒドロキシリルアミン (2W)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.13 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.53-1.71 (m, 2H), 3.53 (q, $J = 6.48\text{ Hz}$, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.89-4.01 (m, 1H), 4.63-4.81 (m, 1H)。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)ヒドロキシリルアミン(2X)の合成



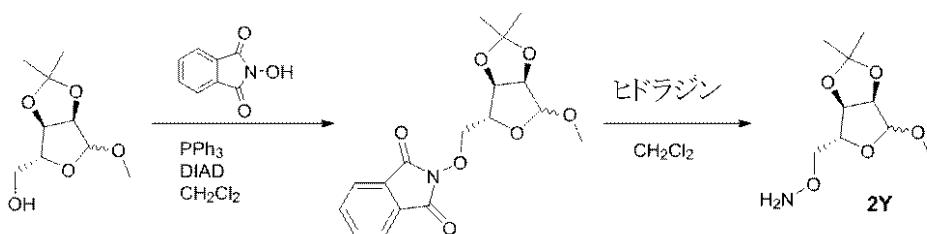
30

【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 2K 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)ヒドロキシリルアミン (2X)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.13 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.53-1.71 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.89-4.01 (m, 1H), 4.63-4.81 (m, 1H)。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

2M. O-(((3aR, 4R, 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)ヒドロキシリアミン(2Y)の合成

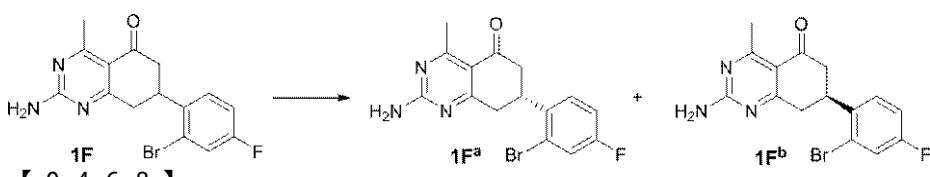


10

【0467】

表題化合物を、((3aR, 4R, 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)メタノール(2.04g、10mmol)、CH₂Cl₂(25mL)、2-ヒドロキシイソインドリン-1, 3-ジオン(2.0g、12mmol)、トリフェニルホスфин(4.0g、15mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(3.0mL、15mmol)およびヒドラジン水和物(2.0mL、20mmol)を用いることによって、実施例2Kで説明する手順を用いて調製し、黃白色油として、1.12gのO-(((3aR, 4R, 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)ヒドロキシリアミン(2Y)を得た(50%、2ステップにわたる)。¹H NMR(400MHz, 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=7.20Hz, 1H) 4.56(d, J=5.81Hz, 1H) 4.67(d, J=6.06Hz, 1H) 4.92-5.00(m, 1H)。MS(ES) [M+H]⁺ C₉H₁₈NO₅に対して、計算値220.11；実測値220.10。

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(6H)-オン(1F^a および1F^b)のキラル分離



【0468】

ジヒドロキナゾリノン1F(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、250×10mm、5μm
- ・移動相:

- ・A: CO₂(1)
- ・B: MeOH

- ・勾配条件: 20% MeOH
- ・実行時間: 12分間
- ・流速: 20mL/分
- ・注入体積: 800μL

30

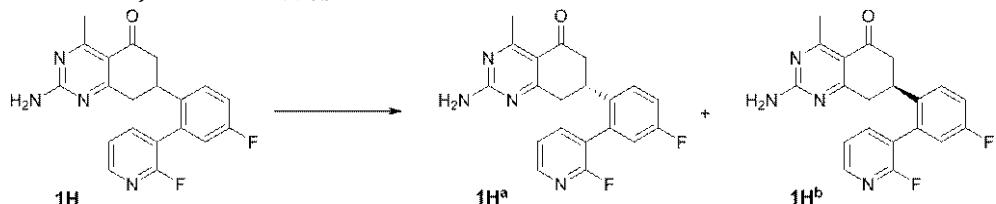
【0469】

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(6H)-オン(1F^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(6H)-オン(1F^b)に対する収率は、37%であった。

40

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



【0470】

10

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 (SFC) 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 : ChiralPak AD - H, 250 × 2 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

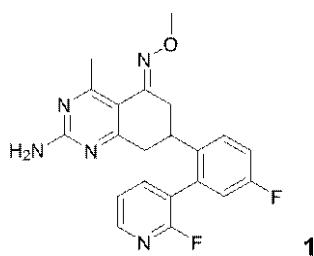
20

【0471】

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 68 % 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、36 % 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、32 % 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

30

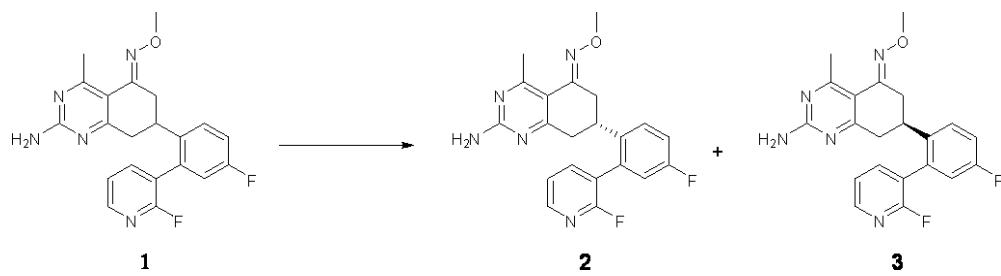


【0472】

40

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 (90 %) として、化合物 1 を調製した。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 2.58 - 2.68 (m , 5 H) , 2.78 - 2.88 (m , 3 H) , 5.02 (s , 2 H) , 6.92 (dd , 1 H) , 7.17 (td , 1 H) , 7.29 (m , 1 H) , 7.40 (dd , 1 H) , 7.67 (t , 1 H) , 8.25 (d , 1 H) 。 ESI - MS : m/z 396.1 (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



【0473】

化合物1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2および化合物3に分離した。

10

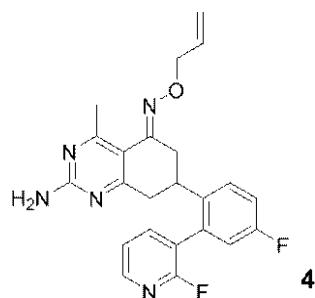
- ・カラム: ChiralPak IA、 $250 \times 21\text{ mm}$ 、 $5\text{ }\mu\text{m}$
- ・移動相:
 - ・A: CO_2 (1)
 - ・B: EtOH
- ・勾配条件: 40% EtOH
- ・実行時間: 8分間
- ・流速: 50 mL / 分
- ・注入体積: 1000 μL

【0474】

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(6H)-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(6H)-オン(2)に対する収率は、22%であった。

20

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(6H)-オンO-アリルオキシム(化合物4)の調製



【0475】

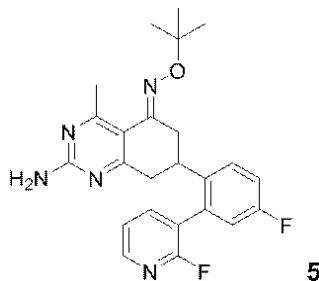
O-アリルヒドロキシルアミンを用いて、実施例1で説明する手順に従い、白色または淡白色の粉末(90%)として、化合物4を調製した。実施例6と同様の手順を用いて、SFCによって化合物4のRおよびSエナンチオマーを得てもよい。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) ppm 2.58 (m, 5H), 2.82 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.19-5.23 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.17 (td, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.69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

30

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(6H)-オンO-tert-ブチルオキシム(化合物5)の調製

40

50

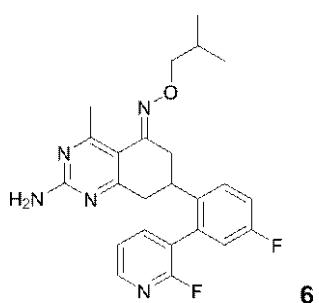


【0476】

O - t e r t - 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（90%）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。¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.29 (s, 9 H), 2.61 (m, 4 H), 2.82 (m, 3 H), 4.96 (s, 2 H), 6.94 (dd, 1 H), 7.18 (td, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 8.25 (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

10

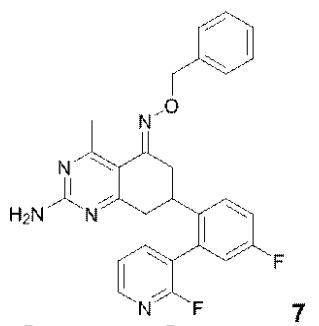


【0477】

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（90%）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。¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 0.88 (m, 6 H), 1.67 (m, 1 H), 2.29 (m, 5 H), 2.59 (s, 3 H), 3.86 (m, 2 H), 5.03 (m, 2 H), 6.93 (dd, 1 H), 7.19 (td, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H)。ESI-MS: m/z 438.2 (M+H)⁺。

実施例 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（化合物 7）の調製

30



【0478】

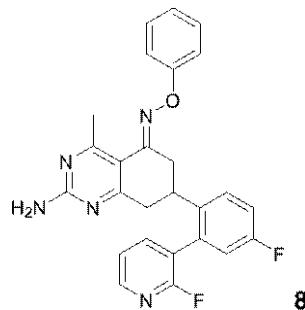
40

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



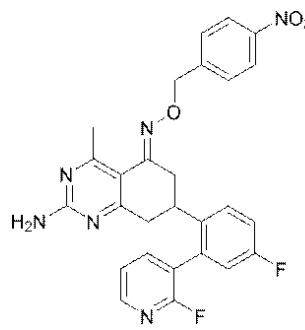
【0479】

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】

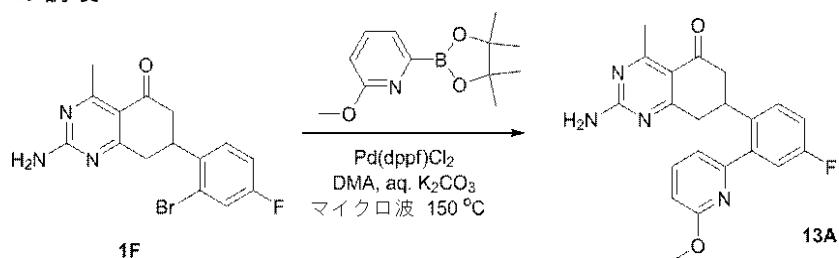
40

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

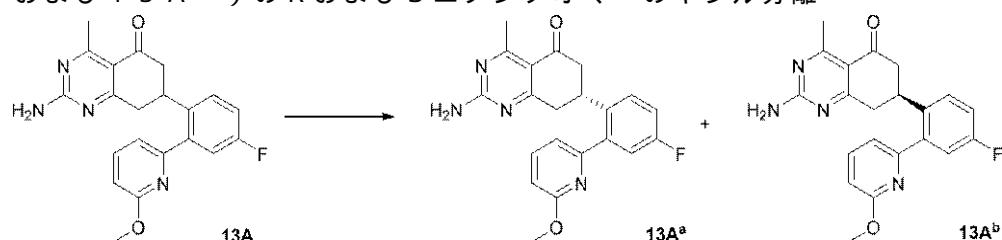
) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (13 A) の調製



【 0481】

5 mL のマイクロ波バイアル (m i c r o w a v e v i a l) 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) 、 P d (d p p f) C l 2 (11 mg 、 0 . 013 mmol 、 0 . 08 当量) 、 2 . 0 M K 2 C O 3 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 , D M S O - d 6) ppm 2 . 54 (s , 3 H) 2 . 62 (d d d , 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 (d d , J = 9 . 60 , 2 . 78 Hz , 1 H) 7 . 33 (t d , J = 8 . 59 , 2 . 78 Hz , 1 H) 7 . 55 (b r . s . , 2 H) 7 . 71 (d d , J = 8 . 84 , 5 . 81 Hz , 1 H) 7 . 81 (d d , J = 8 . 34 , 7 . 33 Hz , 1 H) 。 E S I - M S : 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



【 0482】

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 : C O 2 (1)
 - B : M e O H
- 勾配条件 : 30 % M e O H
- 実行時間 : 10 分間
- 流速 : 50 mL / 分
- 注入体積 : 1000 μL

【 0483】

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

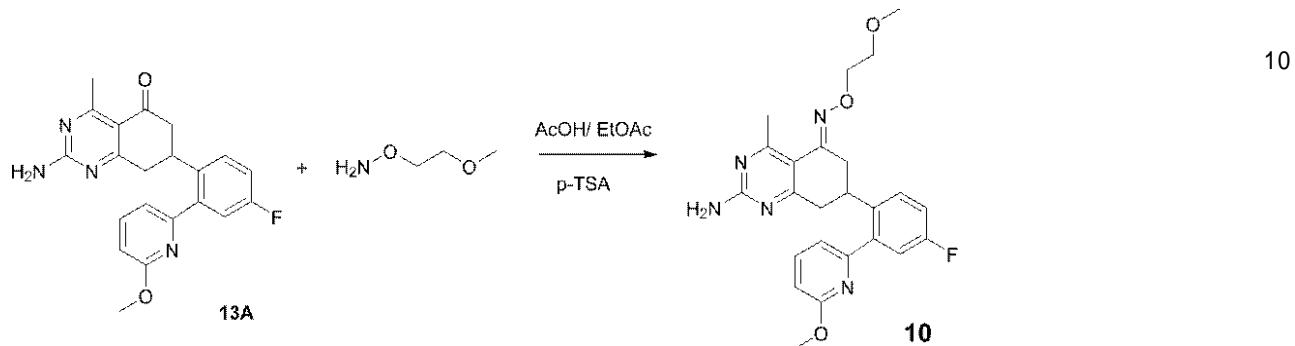
30

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。

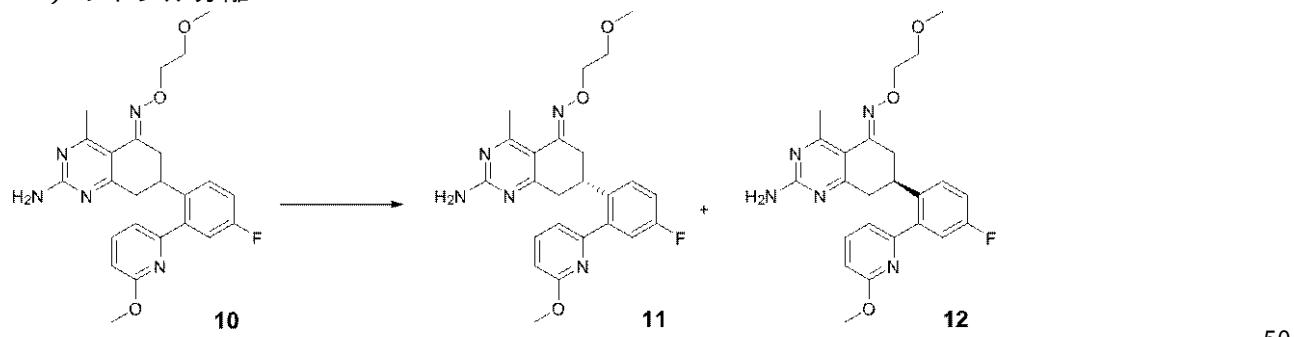
実施例 15. (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン O - 2 - メトキシエチルオキシム (化合物 10) の調製



【 0484 】

2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 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) ヒドロキシリアルミン (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 °C 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)⁺ 。

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



【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、 $250 \times 21.2\text{ mm}$ 、 $5\mu\text{m}$

・移動相：

- ・A: CO₂ (1)
- ・B: EtOH

・勾配条件：30% B

・実行時間：15分間

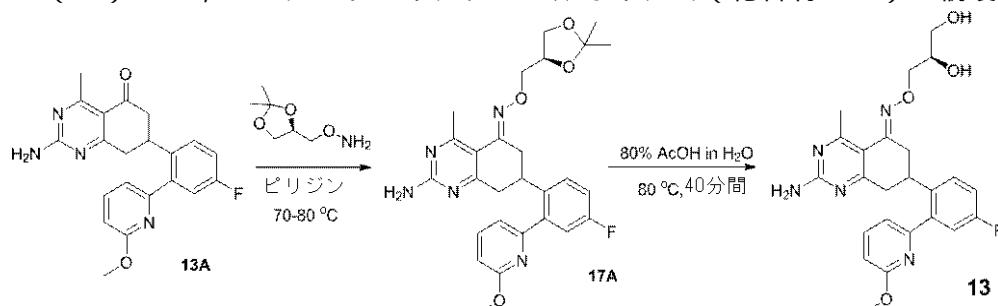
・流速：50 mL / 分

・注入体積：1000 μL

【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。

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



【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-ジオキソラン-4-イル-メチル)-ヒドロキシリルアミン(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-ジオキソラン-4-イルを得、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)⁺。

【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~

10

20

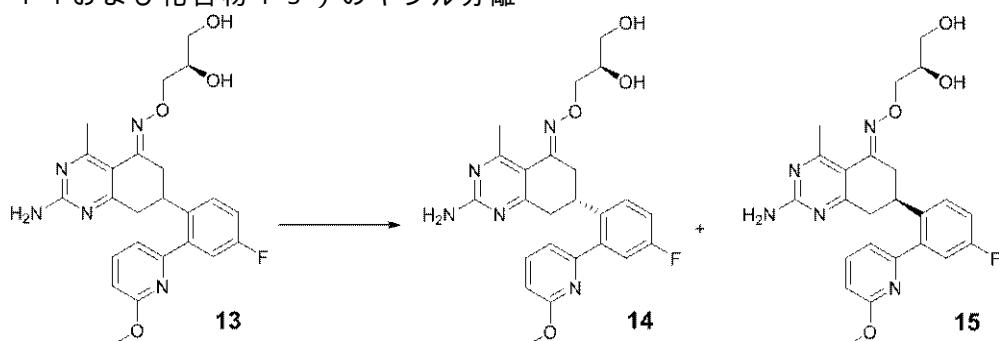
30

40

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



10

20

【 0 4 8 9 】

化合物 13 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 14 および化合物 15 に分離した。

- カラム : Chiral Pak AD - H , 2 5 0 × 2 1 . 2 m m , 5 μ m
- 移動相 :
 - A : CO₂ (1)
 - B : EtOH
- 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

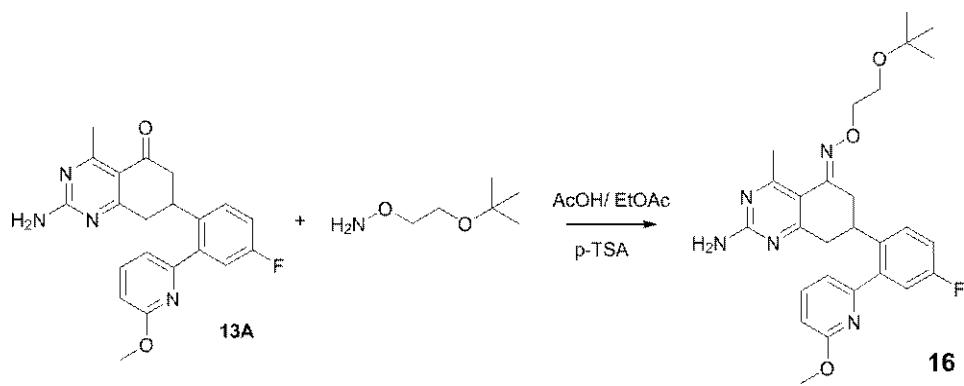
30

【 0 4 9 0 】

2 つのエナンチオマーに対する全収率は、 1 6 . 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。

40

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 - ブトキシエチルオキシム (化合物 16) の調製

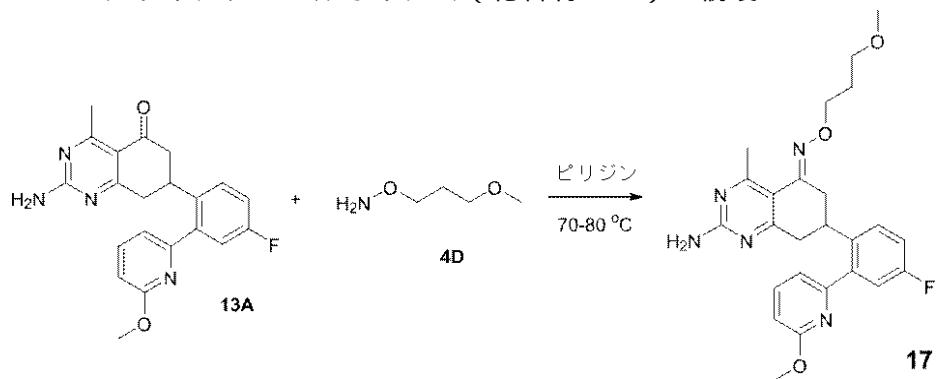


10

【0491】

O-(2-tert-butylsilyl)ヒドロキシリ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%CH₃CN)によって精製し、TFA塩として、化合物16を得た(0.0417g、収率51%)。実施例16と同様の手順を用いて、SFC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。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.07(s, 9H) 2.58(s, 3H) 2.60-2.69(m, 1H) 2.73-2.87(m, 1H) 3.20(dd, J=16.04, 12.25Hz, 1H) 3.28-3.44(m, 2H) 3.52(t, J=5.31Hz, 2H) 3.75(s, 3H) 4.02-4.17(m, 2H) 6.79(d, J=8.08Hz, 1H) 7.14(d, J=7.33Hz, 1H) 7.22(dd, J=9.73, 2.91Hz, 1H) 7.32(td, J=8.53, 2.91Hz, 1H) 7.68(dd, J=8.59, 5.81Hz, 1H) 7.74-7.83(m, 1H)。ESI-MS: m/z 494.3(M+H)⁺。

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(6H)-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】

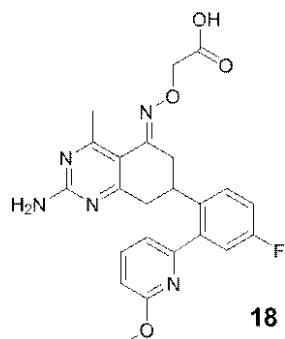
O-(3-メトキシ-プロピル)ヒドロキシリルアミンを使用することを除いては、実施例15で説明するものと同様の手順に従い、化合物17を調製した。粗生成物を、分取LC/MS(H₂O中の50~65%CH₃CN)によって精製し、TFA塩として、化合物17(0.0428g、収率55.4%)を得た。実施例16と同様の手順を用いて、SFCによって化合物17のRおよびSエナンチオマーを得てもよい。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 1.83(t, J=6.57Hz, 2H) 2.51(s, 3H) 2.55-2.66(m, 1H) 2.67-2.79(m, 1H) 3.07-3.18(m, 1H) 3.20(s, 3H) 3.25-3.32(m, 2H) 3.35(t, J=6.32Hz, 2H) 3.74(s, 3H) 4.08(td, J=6.44, 1.77Hz, 2H) 6.79(d, J=8.08Hz, 1H) 7.14(d, J=7.33Hz, 1H) 7.21(dd, J=9.60, 2.78Hz, 1H) 7.31(td, J=8.65, 2.91Hz, 1H) 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)-イリデンシアミノオキシ)酢酸(化合物18)の調製



10

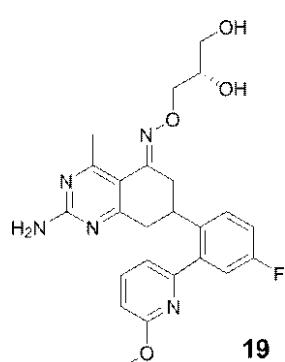
【0493】

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(400MHz, 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 = 1.77Hz, 2H) 6.79(d, J = 8.08Hz, 1H) 7.14(d, J = 7.07Hz, 1H) 7.21(dd, J = 9.73, 2.91Hz, 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)⁺。

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

20

30



40

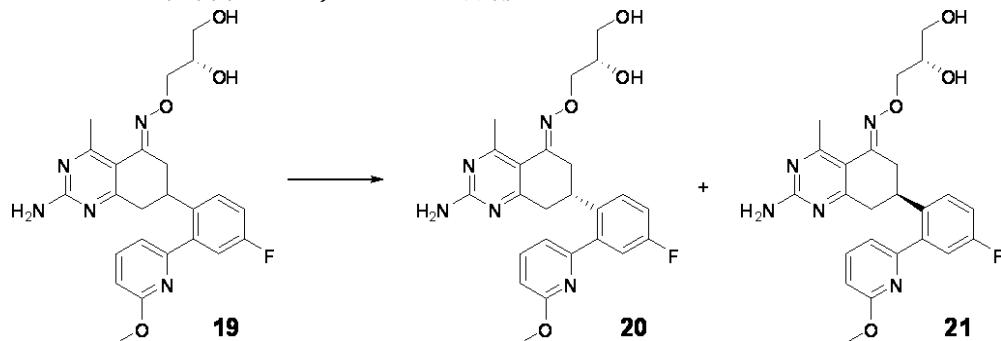
【0494】

S-O-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル-メチル)-ヒドロキシリ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(400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.52(s, 3H) 2.62(dd, J = 17.94, 14.15Hz, 1H) 2.75(d, J = 1.01Hz, 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) 4.06ddd, J = 10.86, 4.67, 3.16Hz, 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】

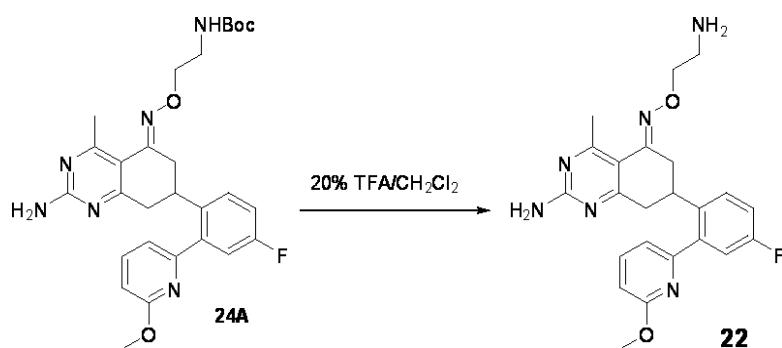
化合物19のラセミ混合物を、以下の条件下で、SFCによってそのRおよびSエナンチオマーである、化合物20および化合物21に分離した。

- カラム: Chiral Pak AD-H, 250 × 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/min
 - 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)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-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)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-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

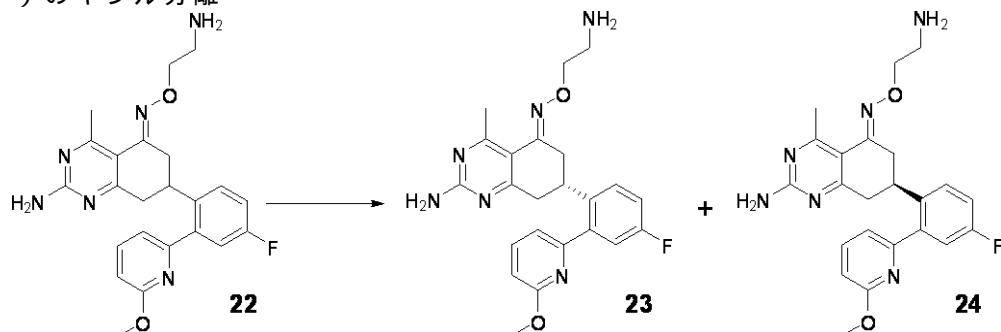


【0497】

t e r t - 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 / C H₂C l₂による10分間の24A(0.180g, 0.019mmol)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(0.0625g、収率75.3%)。

¹H NMR(400MHz, 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=12.38Hz, 2H) 3.75(s, 3H) 4.20(t, J=5.05Hz, 2H) 6.80(d, J=8.08Hz, 1H) 7.14(d, J=7.33Hz, 1H) 7.23(dd, J=9.73, 2.91Hz, 1H) 7.33(td, J=8.53, 2.91Hz, 1H) 7.69(dd, J=8.84, 5.81Hz, 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/min
 - 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

10

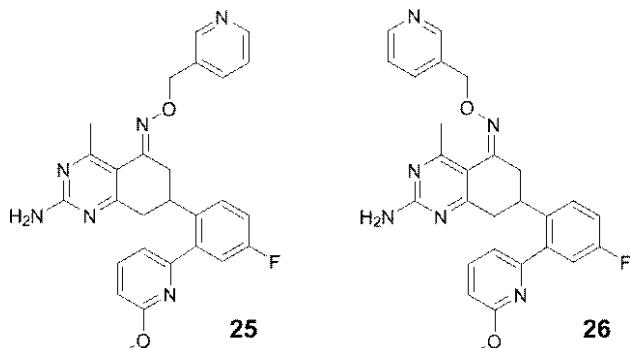
20

30

40

50

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



【0500】

O - (ピリジン - 3 - イルメチル) ヒドロキシリ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 (H_2O 中の 25 ~ 40 % CH_3CN) 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 (H_2O 中の 25 ~ 40 % CH_3CN) によって分離し、71.6 % の全収率であった。

【0501】

(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。¹
 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)⁺。

【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。¹
 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)⁺。

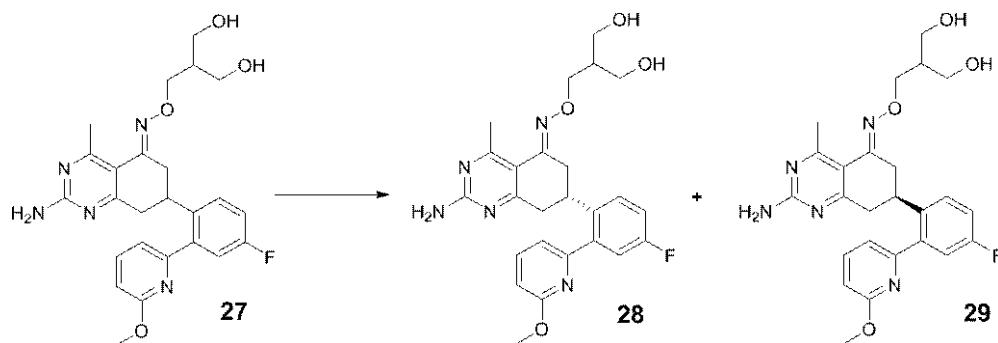
実施例 27. (E) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6H) - オン O - 3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピルオキシム (化合物 27) の調製およびエナンチオマーのキラル分離

10

20

30

40



【0503】

0 - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル) メチル) ヒドロキシリ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 L C / M S (H₂O 中の 35 ~ 40 % C H₃C N) によって精製し、T F A 塩として、化合物 17 を得た (0.109 g, 収率 42.9 %) 。
¹H N M R (400 MHz, D M S O - d₆) p p m 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) 。 E S I - M S : 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、S F C によって分離した。

- カラム : ChiralPak AD, 250 × 10 mm, 5 μm
- 移動相 :

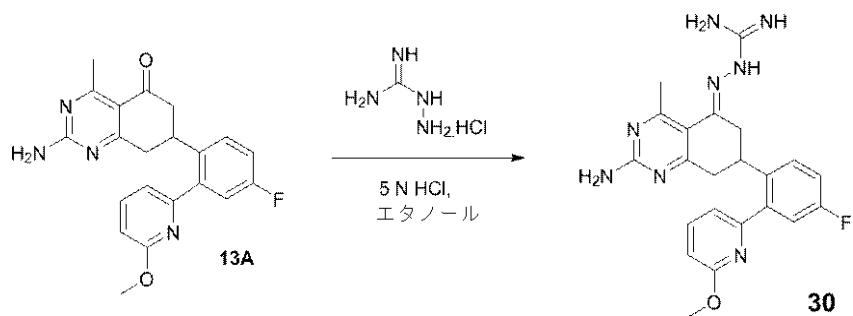
 - A : C O₂ (1)
 - B : I P O H

- 勾配条件 : 40 % B
- 実行時間 : 12 分間
- 流速 : 1.5 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。

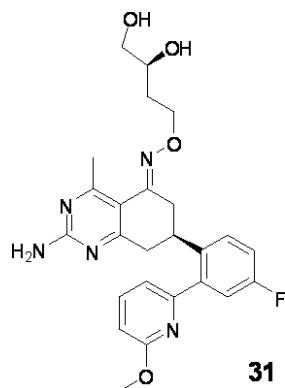
実施例 28 . (E) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - イリデン) ヒドラジンカルボキシミダミド (化合物 30) の調製



【0506】

ケトン 13A ((実施例 13) 0.100 g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.0876 g、3 当量) および 5 N HCl (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 LC / MS (H_2O 中の 40 ~ 45% CH_3CN) によって精製し、TFA 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 (0.0617 g、収率 53.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 2.70 - 2.82 (m, 2 H) 3.15 - 3.33 (m, 2 H) 3.48 (br. s., 1 H) 3.73 (s, 3 H) 6.80 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.17 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.25 (d d, J = 9.73, 2.65 Hz, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H) 7.74 - 7.86 (m, 2 H) 10.74 (s, 1 H)。ESI-MS: 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

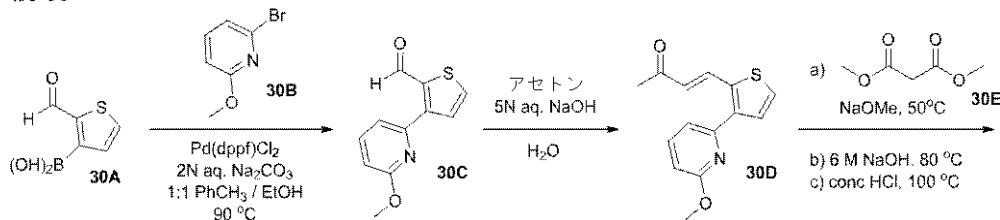


【0507】

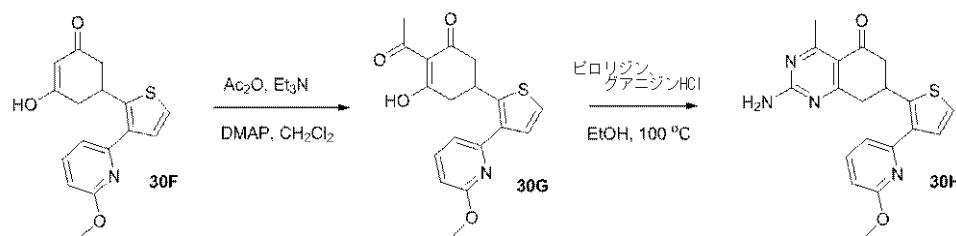
(S)-O-(2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチル)ヒドロキシリルアミンを使用することを除いては、実施例 17 で説明する同様の手順を用いて、化合物 31 を調製した。粗生成物を、分取 LC / MS (H_2O 中の CH_3CN) によって精製し、TFA 塩として、(S, E)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5 (6 H) - オン O - (S)-3,4-ジヒドロキシブチルオキシムを得た (31, 4.5 mg、収率 7.1%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ ppm 1.17 - 1.37 (m, 1 H) 2.46 - 2.64 (m, 4 H) 2.81 - 2.99 (m, 2 H) 3.25 - 3.53 (m, 3 H) 3.58 - 3.66 (m, 1 H) 3.77 - 3.96 (m, 4 H) 4.16 - 4.38 (m, 3 H) 5.18 (br. s., 2 H) 6.66 - 6.78 (m, 1 H) 6.95 (dd, J = 7.33, 4.29 Hz, 1 H) 7.02 - 7.22 (m, 2 H) 7.31 - 7.44 (m, 1 H) 7.55 - 7.68 (m, 1 H)。[$M + H$] $C_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_4$ に対して、計 50

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 (30H) 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 (30C) の合成

20

【0508】

500 mL のフラスコに、2 - ホルミルチオフェン - 3 - ボロン酸 (30A 、 5.00 g 、 32.1 mmol 、 1.0 当量) 、 2 - ブロモ - 6 - メトキシピリジン (30B 、 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 (d p p f) Cl₂ (1.17 g 、 1.6 mmol 、 0.05 当量) を添加した。反応物を 90° で一晩攪拌した。反応物を冷却し、NaCl 飽和水溶液 (100 mL) を添加し、混合物を 20 分間攪拌した。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 (30D) の合成

【0509】

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 (30C 、 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、一晩攪拌した。 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 時間攪拌した後、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 30D を得た (4.8 g 、 67%) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.29 (

40

50

s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.59 (d, J = 15.92 Hz, 1 H) 6.84 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.41 (d, J = 7.58 Hz, 1 H) 7.60 (d, J = 5.31 Hz, 1 H) 7.75 - 7.88 (m, 2 H) 8.71 (d, J = 15.92 Hz, 1 H)。 E S I - M S : 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 (30 F) 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 (30 D、4.81 g、18.6 mol、1.0 当量)、MeOH (100 mL)、およびジメチルマロン酸エステル (30 E、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攪拌した。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 時間攪拌した。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 30 F 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, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 4.54 - 4.70 (m, 1 H) 5.30 (s, 1 H) 6.73 (d, J = 8.08 Hz, 1 H) 7.31 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.39 - 7.54 (m, 2 H) 7.76 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)。 E S I - M S : 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 (30 G) 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 (30 F、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攪拌し、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 30 G を得た (1.72 g、31%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.52 - 2.57 (m, 3 H) 2.83 (m, 2 H) 3.09 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.68 (m, 1 H) 6.74 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.32 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.51 (d, J = 5.31 Hz, 1 H) 7.76 (t, J = 7.96 Hz, 1 H)。 E S I - M S : m/z 344.3 (M + H)⁺。

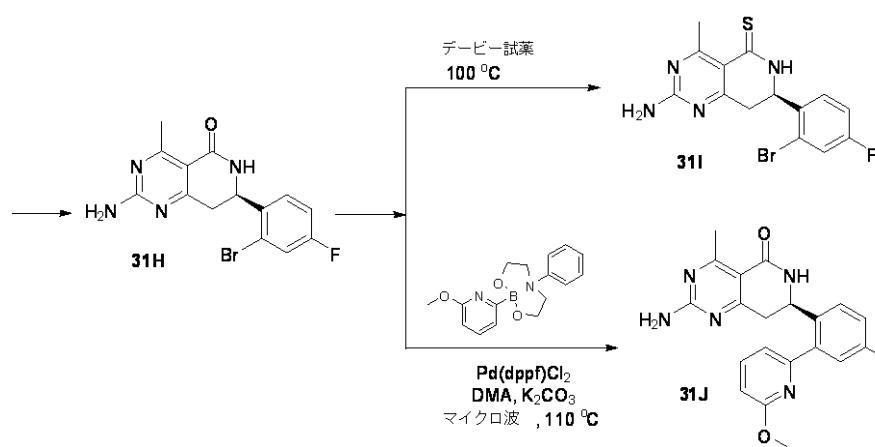
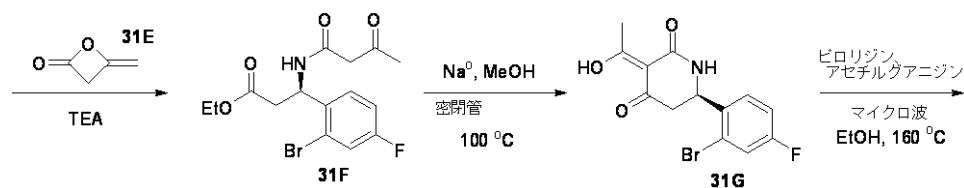
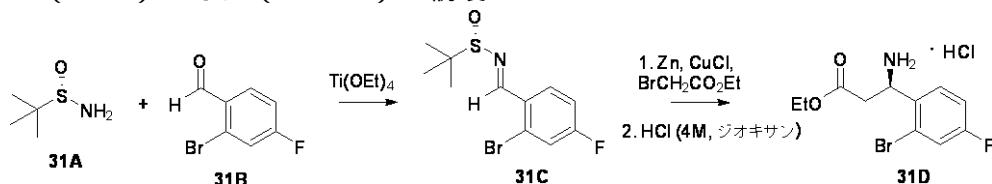
E. 2 - アミノ - 7 - (3 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) - 4 - メチル - 7,8 - ジヒドロキナゾリン - 5 (6 H) - オン (30 H) の合成

【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 (30 G、1.72 g、5.01 mmol、1.0 当量)、EtOH (50 mL)、ピロリジン (2.13 mol、100 g) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、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 30 H を得た (1.72 g、31%)。E S I - M S : m/z 344.3 (M + H)⁺。

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)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фин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、LC/MS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

10

20

30

40

50

濾過し、*E t O A c*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(23.3g、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-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-ブ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)、150mLの添加漏斗および還流冷却器を取り付けた500mLの3口フラスコに、 N_2 雰囲気下で、THF(乾燥、150mL)、Zn(74.5g、1.14mol、10μm粒径)およびCuCl(11.3g、114mmol)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、ブロモ酢酸エチル(12.61mL、114mmol)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、80mL)中の31C(23.3g、76mmol)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、*E t O A c*で洗浄した。有機層を、クエン酸(1M)、 NaHCO_3 、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮し、24.3gの薄黄色固体を得た。次いで、固体を、ジエチルエーテル(200mL)、*E t O H*(5mL)、およびHCl(38mL、ジオキサン中の4M)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、高真空中で乾燥させ、良好な収率で-アミノエステル塩酸塩を得た(15.6g、47.7mmol、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1.9g(6.5mmol、8.5%)の遊離塩基を含有した。ESI-MS: m/z 290.01 (MH^+)。

C. (R)-3-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-3-(3-オキソ-ブチリルアミノ)-ブロピオン酸エチルエステル(31F)の合成

【0515】

200mLのDCMおよびTEA(22.8mL、3当量)中の31D(13.3g、41mmol)を充填した500mLの丸底フラスコに、ジケテン(31E、8.81mL、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1N 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(15.3g、99%)。ESI-MS: m/z 374.0 (MH^+)。

D. (R, E)-6-(2-ブロモ-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】

30mL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(1.00g、43.5mmol、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(50mL)中の31F(4.81g、12.9mmol、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(500mL)および1N NH_4Cl 水溶液(100mL)で希釈した。有機相を、1N NH_4Cl 水溶液(100mL)およびNaCl飽和水溶液(100mL)でさらに洗浄した。混合した水相を、塩化メチレン(2×75mL)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(2.05g、49%)。ESI-MS: m/z 328.2 ($\text{M}+\text{H})^+$ 。

E. (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)の合成

10

20

30

40

50

【0517】

アセチルグアニジン(800mg、7.9mmol)を充填したマイクロ波バイアルに、ピロリジン(3.25mL、39mmol)、5mLのEtOHおよび31G(1.3g、3.9mmol)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(50mL)で希釈し、1M NaHSO₄(40mL×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31Hを得た(989mg、72%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.61(s, 3H) 2.83(dd, J=16.29, 5.94Hz, 1H) 3.22(dd, J=16.42, 6.06Hz, 1H) 4.84-5.06(m, 1H) 7.11(br.s., 2H) 7.19-7.40(m, 2H) 7.61(dd, J=8.59, 2.53Hz, 1H) 7.98(d, J=3.28Hz, 4H)。ESI-MS: m/z 351.0(MH⁺)。

F.(R)-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-6H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-5-チオン(31I)の合成

【0518】

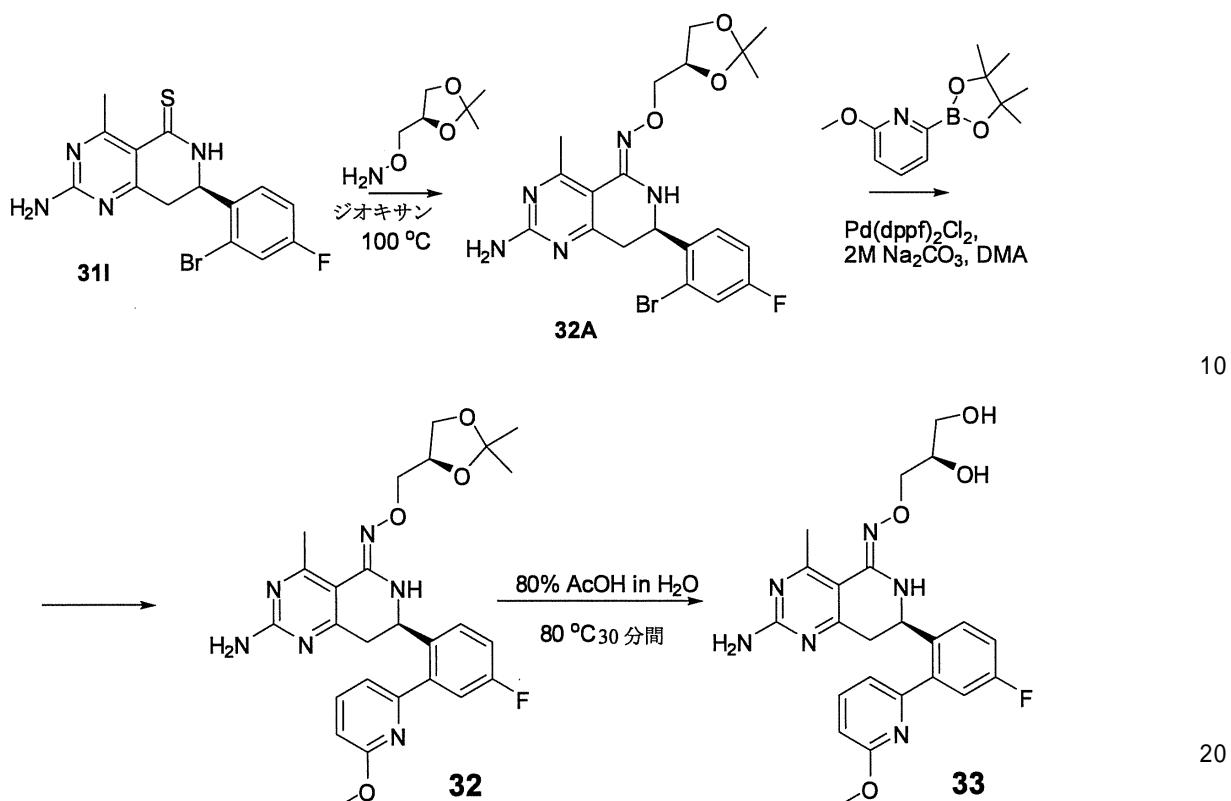
31Hを充填した4mLのバイアルおよび2mLのDMEに、デービー試薬(250mg、0.71mmol)を添加した。混合物を、100で20分間加熱した。粗混合物を、12gのシリカカラムに直接充填し、溶出し(DCM中の2~4% MeOH)、中程度の収率でチオラクタム31I(134mg、52%)を得た。ESI-MS: m/z 367.0(MH⁺)。

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(6H)-オン(31J)の合成

【0519】

5mLのマイクロ波バイアルに、31H(700mg、1.99mmol、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(1.43g、4.78mmol、2.4当量)、Pd(dppf)Cl₂(73mg、0.0997mmol、0.05当量)、K₂CO₃(826mg、5.98mmol、3.0当量)、およびジメチルアセトアミド(10mL)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31Jを得た(618mg、収率81.7%)。¹H NMR(400MHz, 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=7.58Hz, 1H) 7.18(d, J=6.82Hz, 1H) 7.23-7.33(m, 2H) 7.55(dd, J=8.59, 5.81Hz, 1H) 7.84(dd, J=8.34, 7.33Hz, 2H)。ESI-MS: m/z 380.2(M+H)⁺。

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(6H)-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(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(6H)-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



【0520】

(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(実施例31)、107mg、0.28mmol)、(R)-O-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル)ヒドロキシリルアミン(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% H₂O-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)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチルオキシム(32A)(40mg、収率30%)を得た。ESI-MS: m/z 480.1(M+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)、Na₂CO₃(0.5mL、1.0mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(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、H₂O、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮し、逆相分取HPLC(16mg、収率39%、10~70% H₂O-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-ジオキソラン-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, 10.48Hz, 1H) 3.46(dd, J=17.18, 3.79Hz, 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=10.50Hz, 1H)

40

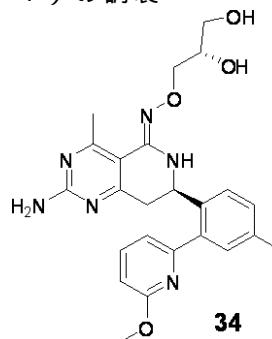
50

3.6, 3.5 (4 Hz, 1 H) 4.30 - 5.10 (br, 2 H) 5.80 (br, 1 H) 6.76 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.02 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.10 - 7.24 (m, 2 H) 7.60 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1 H) 7.68 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)。 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を真空中で除去した。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)₂CO₃)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.48 (s, 3 H) 2.81 (dd, J = 16.17, 7.83 Hz, 1 H) 3.04 (dd, J = 16.17, 4.80 Hz, 1 H) 3.28 - 3.41 (m, 2 H) 3.66 - 3.76 (m, 1 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 3.89 - 3.97 (m, 1 H) 4.51 (t, J = 5.68 Hz, 1 H) 4.64 (d, J = 4.80 Hz, 1 H) 4.94 - 5.05 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 6.79 (s, 2 H) 6.85 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.18 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 2 H) 7.53 (dd, J = 8.59, 5.81 Hz, 1 H) 7.84 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)。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-ジオキソラン-4-イル)メチル)ヒドロキシリアル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, 3 H) 2.97 - 3.14 (m, 1 H) 3.16 - 3.28 (m, 1 H) 3.55 - 3.68 (m, 1 H) 3.68 - 3.76 (m, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 3.97 - 4.20 (m, 3 H) 4.90 (dd, J = 10.23, 3.92 Hz, 1 H) 5.26 (br. s., 2 H) 5.83 (s, 1 H) 6.74 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.00 (d, J = 7.07 Hz, 1 H) 7.07 - 7.22 (m, 2 H) 7.52 - 7.76 (m, 2 H)。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

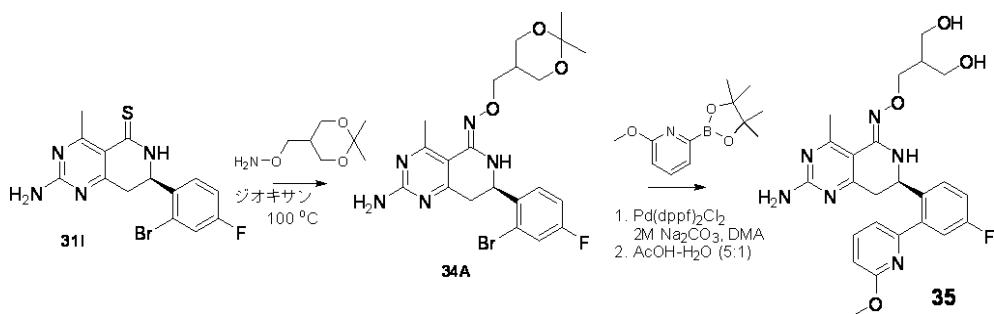
10

20

30

40

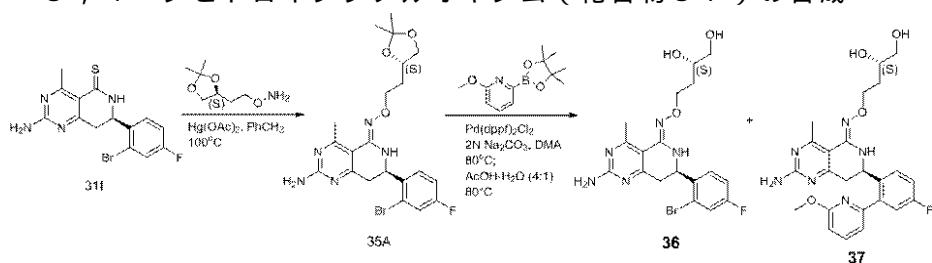
50



【0524】

O - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル) メチル) ヒドロキシリアルミンを使用することを除いては、実施例 32 で開示されるものと同様の手順によって、表題化合物 35 を調製した。粗生成物を、逆相 HPLC (5 mg、20 ~ 75% H₂O - AcCN、10 mM (NH₄)₂CO₂) 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 (33、5 mg、収率 2.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 1.88 - 2.05 (m, 1 H) 2.53 (s, 3 H) 2.81 (dd, J = 16.17, 7.33 Hz, 1 H) 3.03 (dd, J = 16.04, 4.93 Hz, 1 H) 3.42 - 3.50 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 3.93 (dd, J = 6.32, 2.53 Hz, 2 H) 4.29 - 4.39 (m, 2 H) 5.00 - 5.10 (m, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 6.76 (s, 2 H) 6.85 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.19 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.49 (dd, J = 8.59, 5.81 Hz, 1 H) 7.84 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)。ESI-MS : m/z 483.3 (M + H⁺)。

実施例 35 . (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 (6 H) - オン O - (S) - 3, 4 - ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 36) 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 37) の合成³⁰



【0525】

(R) - 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 (6 H) - チオン (31I、100 mg、0.3 mmol)、(S) - O - (2 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エチル) ヒドロキシリアルミン (194 mg、1.2 mmol)、Hg(OAc)₂ (192 mg、0.6 mmol) および無水トルエン (2 mL) の混合物を、100 °C で 1 時間加熱した。LCMS 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 LCMS によって精製し、黄白色固体として、(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 (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 (35A、87 mg、65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.88 - 2.05 (m, 1 H) 2.53 (s, 3 H) 2.81 (dd, J = 16.17, 7.33 Hz, 1 H) 3.03 (dd, J = 16.04, 4.93 Hz, 1 H) 3.42 - 3.50 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 3.93 (dd, J = 6.32, 2.53 Hz, 2 H) 4.29 - 4.39 (m, 2 H) 5.00 - 5.10 (m, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 6.76 (s, 2 H) 6.85 (d, J = 8.34 Hz, 1 H) 7.19 (d, J = 7.33 Hz, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.49 (dd, J = 8.59, 5.81 Hz, 1 H) 7.84 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)。ESI-MS : m/z 483.3 (M + H⁺)。

0 MHz, クロロホルム-d) 1.35 (s, 3H) 1.40 (s, 3H) 2.0
 1 (qd, J = 6.32, 3.03 Hz, 2H) 2.76 (s, 3H) 2.95 (d
 d, J = 16.42, 8.84 Hz, 1H) 3.18 (dd, J = 17.18, 5.0
 5 Hz, 1H) 3.56 - 3.62 (m, 1H) 4.09 (dd, J = 7.96, 5
 .94 Hz, 1H) 4.16 - 4.28 (m, 2H) 4.98 (ddd, J = 8.7
 8, 4.61, 1.52 Hz, 1H) 7.07 (td, J = 8.21, 2.53 Hz,
 1H) 7.34 (dd, J = 8.08, 2.53 Hz, 1H) 7.68 (dd, J =
 12.00, 6.95 Hz, 1H)。MS (ES) [M+H] C₂₁H₂₆BrFN₅
 O₃ に対して、計算値 494.11；実測値 494.00。

【0526】

10

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)₂C₁₂ (14 mg、0.017 mmol)、2N Na₂CO₃ (0.42 mL、0.85 mmol) の混合物を、N₂ で脱気し、80 °C 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-C₂H₂C₁₂ 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 °C 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】

20

化合物 36: (R, Z)-2-アミノ-7-(2-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 (36.80 mg)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 1.68 - 1.80 (ddd, J = 14.31, 8.75, 5.65, 5.65 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 14.24, 7.74, 6.44, 3.92 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 16.80, 5.43 Hz, 1H), 3.43 - 3.55 (m, 2H), 3.72 - 3.82 (m, 1H), 4.18 - 4.31 (m, 2H), 5.14 (t, J = 5.94 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.40, 2.65 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.84, 5.81 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.34, 2.78 Hz, 1H)。MS (ES) [M+H] C₁₈H₂₂BrFN₅O₃ に対して、計算値 454.29；実測値 454.20。

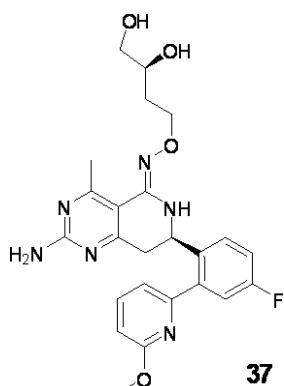
【0528】

30

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 (6H)-オンO-(S)-3,4-ジヒドロキシブチルオキシム (37.80 mg)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 1.53 - 1.58 (m, 1H) 1.69 - 1.73 (m, 1H) 2.46 (s, 3H) 2.79 - 2.87 (m, 1H) 2.93 - 2.98 (m, 1H) 3.22 - 3.28 (m, 1H) 3.35 - 3.38 (m, 1H) 3.54 - 3.60 (m, 1H) 3.70 (s, 3H) 3.94 - 4.00 (m, 2H) 4.69 (ddd, J = 10.23, 3.03, 2.91 Hz, 1H) 6.55 (dd, J = 8.34, 2.53 Hz, 1H) 6.84 (dd, J = 7.33, 2.53 Hz, 1H) 6.94 - 7.00 (m, 2H) 7.43 - 7.52 (m, 2H)。MS (ES) [M+H] C₂₄H₂₈FN₆O₄ に対して、計算値 483.50；実測値 483.30。

40

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 (6H)-オンO-(S)-3,4-ジヒドロキシブチルオキシム (化合物 37) の合成

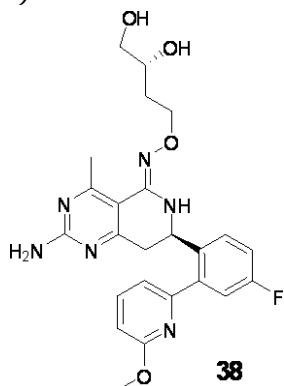


10

【0529】

(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, 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 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.34, 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(6H)-オンO-(R)-3,4-ジヒドロキシブチルオキシム（化合物38）



30

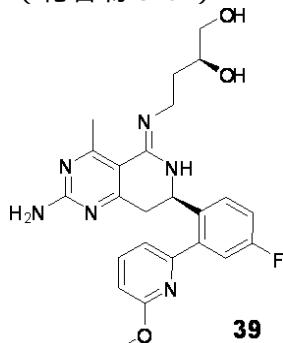
【0530】

(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) ppm 1.74 - 1.93 (m, 1H), 2.13 - 2.16 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.00 - 3.11 (m, 1H), 3.14 - 3.24 (m, 1H), 3.32 (d, J = 3.03 Hz, 1H), 3.50 (ddd, J = 11.18, 7.01, 4.55 Hz, 1H), 3.65 (ddd, J = 10.74, 6.95, 3.54 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.13 - 4.28 (m, 2H), 4.88 (dd, J = 10.61, 4.04 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H, OH), 5.72 (s, 1H, NH), 6.74 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.10 - 7.22 (m, 2H), 7.61 - 7.70 (m, 2H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₄H₂₈FN₆O₄に対して、計算値483.21；実測値483.00。

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

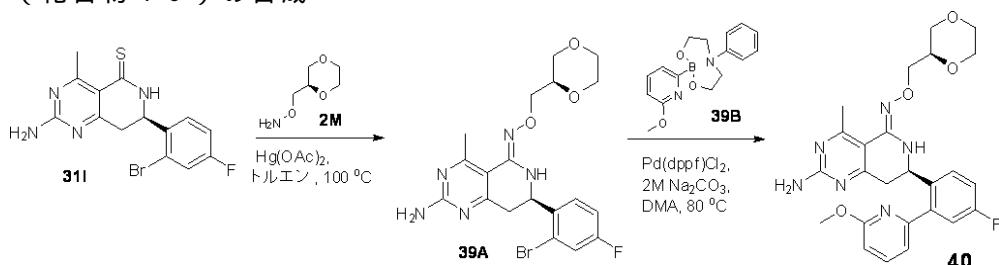
【0531】

(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(400MHz, 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, 3.54Hz, 1H) 3.25(ddd, J=14.08, 4.29, 4.11Hz, 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, 3.03Hz, 1H) 5.30(br.s., 2H, OH) 6.70(d, J=8.34Hz, 1H) 7.01(d, J=7.33Hz, 1H) 7.10(dd, J=9.47, 2.65Hz, 1H) 7.17(t d, J=8.27, 2.65Hz, 1H) 7.62(t, J=7.83Hz, 1H) 7.80(dd, J=8.59, 5.81Hz, 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)-オノ-((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



40

【0532】

チオラクタム(31I(実施例31)、0.087g、0.0272mmol)、(R)-O-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)ヒドロキシリルアミン(2M(実施例2-E)、0.145g、1.09mmol)、および酢酸水銀(I I)(0.173g、0.045mmol)を、3.5mLの乾燥トルエンに溶解し、100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-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)-オノ-((R)-1,4-ジオキサン-2-イル)メチルオキシムを得た(39A、0.0405g、収率36.7%)。¹H NMR(400MHz, クロ

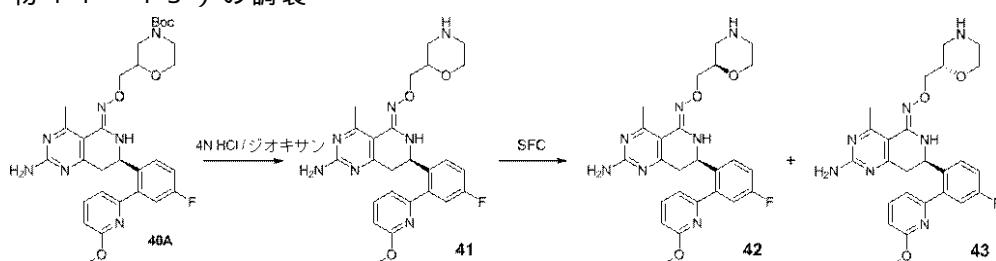
50

口ホルム - d) ppm 2.90 (s , 3 H) 3.04 (dd , J = 17.05 , 8 . 97 Hz , 2 H) 3.28 (dd , J = 17.56 , 4.17 Hz , 1 H) 3.43 (dd , J = 11.62 , 9.85 Hz , 1 H) 3.58 - 3.68 (m , 1 H) 3.70 - 3.76 (m , 2 H) 3.77 - 3.88 (m , 2 H) 3.93 - 4.00 (m , 1 H) 4.01 - 4.08 (m , 1 H) 4.09 - 4.18 (m , 1 H) 5.01 (d , J = 5.05 Hz , 1 H) 5.78 (s , 1 H) 7.11 (td , J = 8.21 , 2.53 Hz , 1 H) 7.37 (dd , J = 7.96 , 2.65 Hz , 1 H) 7.41 (dd , J = 8.84 , 5.81 Hz , 1 H) 。 E S I - M S : m / z 468.1 (M + H) ⁺ 。

【 0533】

実施例 31 の 31H ~ 31J 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 (39B) と 39A 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 (40 、収率 37.3 %) 。 ¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d ₆) ppm 2.55 (s , 3 H) 2.85 (dd , J = 16.17 , 7.07 Hz , 1 H) 3.10 (dd , J = 16.29 , 5.18 Hz , 1 H) 3.24 - 3.35 (m , 1 H) 3.45 (dd , J = 10.99 , 2.65 Hz , 1 H) 3.50 - 3.59 (m , 1 H) 3.59 - 3.74 (m , 2 H) 3.76 - 3.84 (m , 3 H) 3.86 (s , 3 H) 3.89 - 3.96 (m , 1 H) 5.10 (m , 1 H) 6.54 (br . s . , 1 H) 6.85 (d , J = 8.34 Hz , 1 H) 7.19 (d , J = 7.07 Hz , 1 H) 7.23 - 7.31 (m , 2 H) 7.45 (dd , J = 8.46 , 5.94 Hz , 1 H) 7.78 - 7.92 (m , 1 H) 。 E S I - M S : m / z 495.3 (M + H) ⁺ 。

実施例 40 . (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 - モルホリン - 2 - イルメチルオキシムおよび異性体 (化合物 41 ~ 43) の調製



【 0534】

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 39 で開示されるものと同様の手順によって、40A を調製した。ジオキサン (0.7 mL) 中の 4N HCl による 40A (6 mg 、 0.01 mmol) の処理によって、最終 BOC - 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、(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 - モルホリン - 2 - イルメチルオキシムを得た (41 、定量的収率) 。 ¹ H NMR (400 MHz , MeOD) ppm 2.84 (s , 3 H) 3.00 - 3.10 (m , 1 H) 3.11 - 3.21 (m , 1 H) 3.34 - 3.50 (m , 2 H) 3.53 - 3.77 (m , 2 H) 3.81 - 3.92 (m , 1 H) 4.06 (s , 3 H) 4.09 - 4.13 (m , 2 H) 4.13 - 4.21 (m , 2 H) 4.95 - 4.99 (m , 1 H) 7.11 - 7.18 (m , 1 H) 7.23 - 7.29 (m , 1 H) 7.29 - 7.38 (m , 2 H) 7.67 - 7.76 (m , 1 H) 。

10

20

30

40

50

) 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。

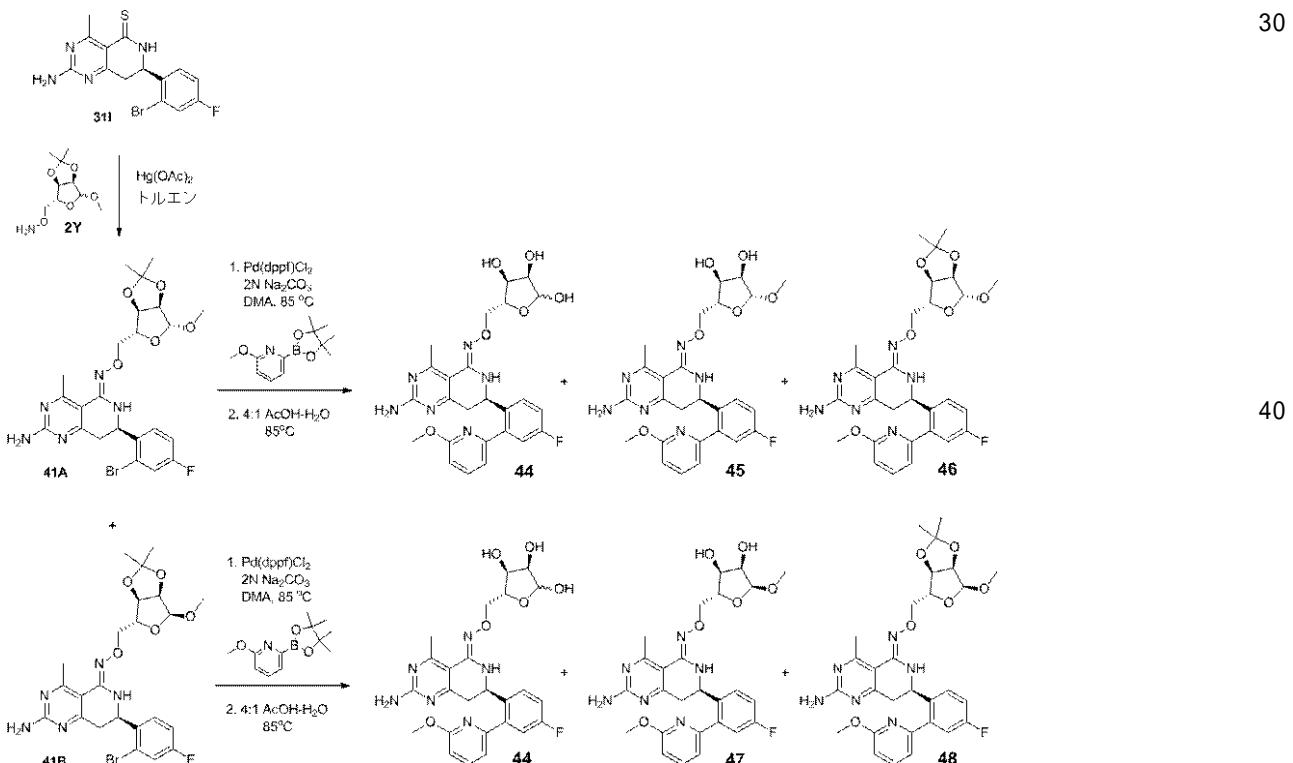
【0535】

(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 (d d, 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 (d d, 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】

実施例39と同様の手順に従い、31IとO-(((3aR,4R,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)ヒドロキシリアルミン(2Y)の反応により、ラセミ混合物の(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-(((3aR,4R,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-41Aおよび41B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41Aおよび41B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、ヒドロキシリル類似体および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(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)。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 2.35(s,3H) 2.67-2.72(m,1H) 2.78-2.90(m,1H) 3.29(dt,J=11.94,2.87Hz,1H) 3.39-3.48(m,1H) 3.59(s,3H) 3.65-3.77(m,1H) 3.82-3.90(m,1H) 3.91-4.01(m,1H) 4.57-4.69(m,1H) 4.83-4.97(m,1H) 6.37-6.50(m,1H) 6.75(d,J=7.33Hz,1H) 6.79-6.91(m,2H) 7.32-7.44(m,2H)。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(6H)-オンO-((2R,3S,4R,5R)-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(400MHz,クロロホルム-d) ppm 2.44(s,3H) 2.72-2.84(m,1H) 2.88-2.97(m,1H) 3.05(s,3H) 3.68(s,3H) 3.70(d,J=2.27Hz,1H) 3.81-3.94(m,2H) 3.95-4.03(m,2H) 4.56(s,1H) 4.69(dd,J=9.98,3.16Hz,1H) 6.53(d,J=8.34Hz,1H) 6.82(d,J=7.33Hz,1H) 6.88-7.00(m,2H) 7.39-7.52(m,2H)。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(6H)-オンO-((3aR,4R,6R,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(46)。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 1.10(s,3H) 1.27(s,3H) 2.46(s,3H) 2.79-2.88(m,1H) 2.92-3.01(m,1H) 3.08(s,3H) 3.69(s,3H) 3.78-3.91(m,2H) 4.32(t,J=6.44Hz,1H) 4.37(d,J=5.81Hz,1H) 4.57(d,J=6.06Hz,1H) 4.72(d,

10

20

30

40

50

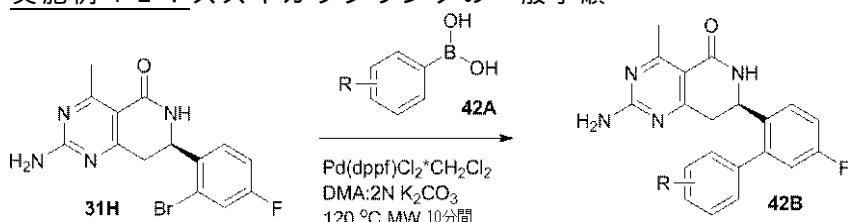
d, J = 10.74, 3.66 Hz, 1H) 4.75 (s, 1H) 6.56 (d, J = 9.85 Hz, 1H) 6.84 (d, J = 6.32 Hz, 1H) 6.90 - 7.04 (m, 2H) 7.44 - 7.54 (m, 2H)。MS (ES) [M + H] C₂₉H₃₄FN₆O₆ に対して、計算値 581.24；実測値 581.30。

【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-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(31H(実施例31)、100mg、0.28mmol、1当量)、ボロン酸42A(4当量)、およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(93mg、0.11mmol、0.4当量)を充填した。これらの化合物を、DMA(3mL)と2M K₂CO₃(1mL、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(x3)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)ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7,8-ジヒド

10

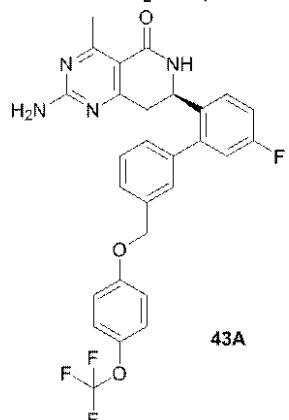
20

30

40

50

ロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン (43A) の調製

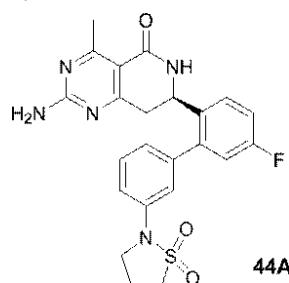


10

【 0545】

3 - ((4 - (トリフォルオロメトキシ) フエノキシ) 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。¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 2.79 (s , 3 H) 2.86 - 2.93 (m , 1 H) 3.08 (dd , J = 16.80 , 11.75 Hz , 1 H) 4.83 (dd , J = 11.49 , 4.42 Hz , 1 H) 5.07 (s , 2 H) 6.91 - 6.97 (m , 3 H) 6.98 - 7.05 (m , 2 H) 7.17 - 7.24 (m , 2 H) 7.45 - 7.48 (m , 1 H) 7.51 - 7.62 (m , 2 H) 7.66 - 7.75 (m , 1 H) 。 ESI - MS : m / z 539 (MH⁺) 。

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) ビフェニル - 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 (41A) の調製

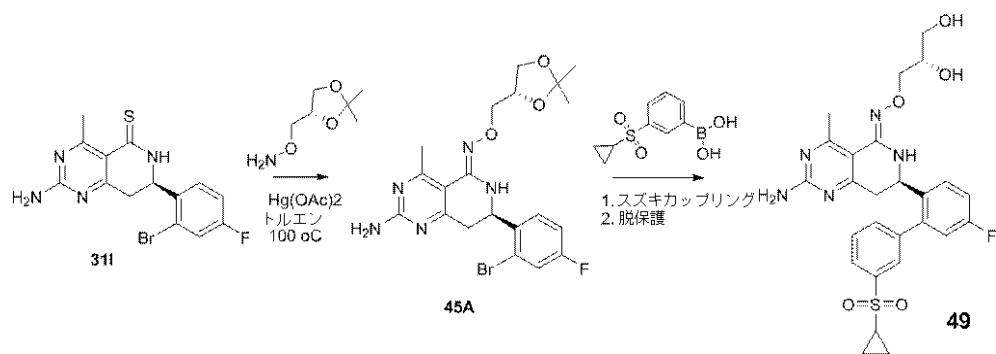


30

【 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。¹ H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 2.50 (5 重線 , J = 6.88 Hz , 2 H) 2.80 (s , 3 H) 3.00 (dd , J = 17.05 , 4.17 Hz , 1 H) 3.23 - 3.29 (m , 1 H) 3.43 (t , J = 7.45 Hz , 2 H) 3.80 (t , J = 6.44 Hz , 2 H) 4.90 - 4.93 (m , 1 H) 7.06 (dd , J = 9.22 , 2.40 Hz , 1 H) 7.12 (d , J = 7.58 Hz , 1 H) 7.19 - 7.28 (m , 3 H) 7.45 (t , J = 7.83 Hz , 1 H) 7.69 (dd , J = 8.84 , 5.56 Hz , 1 H) 。 ESI - MS : m / z 468 (MH⁺) 。

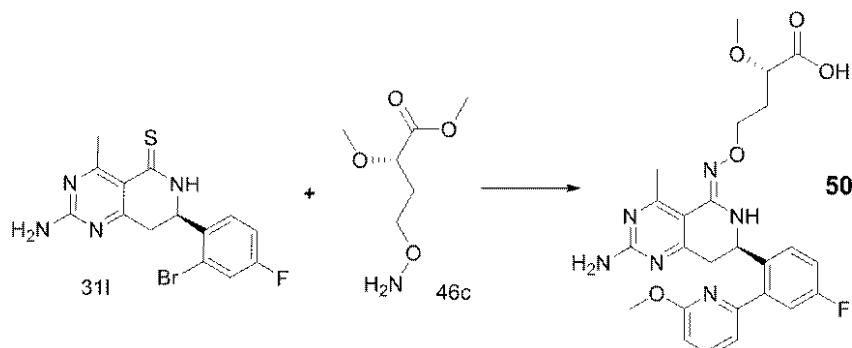
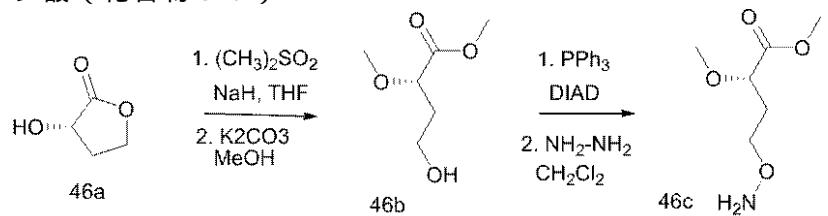
実施例 45 . (R , Z) - 2 - アミノ - 7 - (3 - (シクロプロピルスフホニル) - 5 - フルオロビフェニル - 2 - イル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オン O - (S) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピルオキシム (化合物 49)



【0547】

(S)-O-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル)ヒドロキシリルアミンを用いて、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-(シクロプロピルボリスルホニル)フェニルボロン酸を連結し、表題化合物49を得た。¹H NMR (400 MHz, 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, 3.66 Hz, 1H) 2.81 (dd, J = 16.42, 10.86 Hz, 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, 3.28 Hz, 1H) 6.78 (dd, J = 9.09, 2.53 Hz, 1H) 6.98 (td, J = 8.27, 2.40 Hz, 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。

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-メトキシブタノ酸(化合物50)



A. (S)-メチル4-(アミノオキシ)-2-メトキシブタノアートの合成

【0548】

THF (5 mL) 中の NaH (鉛油中の 60%、552 mg、12.0 mmol) の懸濁液に、N₂ 霧囲気下で、THF (5 mL) 中の (S)-3-ヒドロキシジヒドロフラン-2(3H)-オン (46a、1.02 g、10.0 mmol) 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 (1.4 mL、15.0 mmol) 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。

10

20

30

40

50

冷水(25mL)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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濃縮して、黄色油として、(S)-3-ヒドロキシジヒドロフラン-2(3H)-オン(46a)を得、これをMeOHに溶解した。触媒量のK₂CO₃(50mg)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(25mL)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Na₂SO₄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(46b、1.5g、99%)。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 2.07-2.28(m, 1H) 2.36-2.58(m, 1H) 3.36(s, 3H) 3.49(s, 3H) 3.85-4.07(m, 1H) 4.29-4.42(m, 2H)。

【0549】

CH₂Cl₂(25.0mL)中の(S)-メチル4-ヒドロキシ-2-メトキシブタノアート(46b、1.48g、10.0mmol)の溶液に、2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(1.63g、10.0mmol)およびトリフェニルホスフィン(3.93g、15.0mmol)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(2.95mL、15.0mmol)を、N₂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H₂O(100mL)を添加し、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を食塩水で洗浄した。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、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(46c、1.25g、42%)。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 1.98-2.10(m, 1H) 2.23-2.37(m, 1H) 3.51(s, 3H) 3.79(s, 3H) 4.24(dd, J=9.47, 3.66Hz, 1H) 4.31-4.40(m, 2H) 7.74-7.82(m, 2H) 7.81-7.90(m, 2H)。

【0550】

CH₂Cl₂(5.0mL)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(1.2g、4.0mmol)の溶液に、0でヒドラジン水和物(0.98mL、10.0mmol)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(46c、0.552g、84%)。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 1.75-2.23(m, 2H) 3.40(s, 3H) 3.46(s, 3H) 3.65-3.86(m, 2H) 4.96(dt, J=12.57, 6.22Hz, 1H)。

B. 化合物50の調製

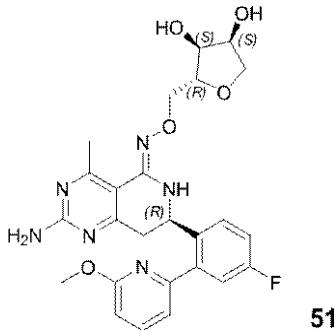
【0551】

(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(6H)-チオン(31I、146mg、0.4mmol)、(S)-メチル4-(アミノオキシ)-2-メトキシブタノアート(46c、260mg、1.6mmol)、Hg(OAc)₂(257mg、0.8mmol)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、(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-メトキシブタノアートを得た(23mg、12%)。MS(ES)[M+H]⁺ C₂₀H₂₄BrFN₅O₄に対して、計算値496.09；実測値496.20。

【0552】

得られた化合物(23mg、0.05mmol)、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(74.5mg、0.25mmol)、Pd(dppf)₂C₁₂(4.0mg、0.005mmol)、2N Na₂CO₃水溶液(0.25mL、0.5mmol)およびDMA(2mL)の混合物をN₂で脱気し、85°で4時間加熱した。反応中、メチルエステルを、原位置で酸化した。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(6H)-イリデン)アミノオキシ)-2-メトキシブタン酸を得た(4.6mg、20%)。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 1.91-2.03(m, 1H) 2.10-2.24(m, 1H) 2.74(s, 3H) 2.84-2.98(m, 1H) 3.00-3.10(m, 1H) 3.31(br.s., 3H) 3.75-3.79(m, 1H) 3.81(s, 3H) 4.02-4.16(m, 2H) 4.82(dd, J=10.23, 2.91, 2.78Hz, 1H) 6.69(dd, J=8.34, 2.02Hz, 1H) 6.95(dd, J=7.20, 1.89Hz, 1H) 7.06(dd, J=9.16, 2.46, 2.27Hz, 1H) 7.09-7.16(m, 1H) 7.60(dd, J=15.73, 8.15, 7.96, 2.27Hz, 2H)。MS(ES)[M+H]⁺ C₂₅H₂₈FN₆O₅に対して、計算値511.20；実測値511.40。

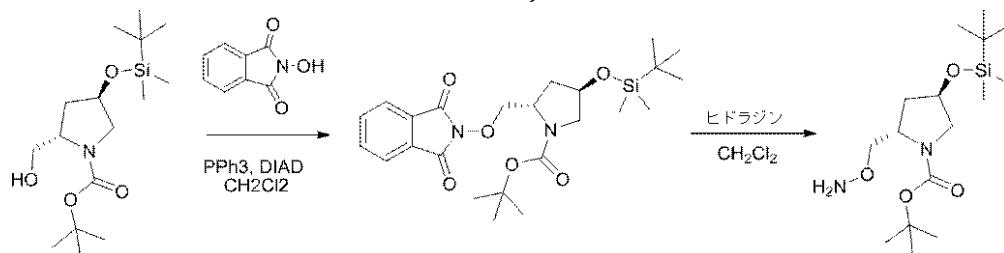
実施例47. (R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-((2R,3S,4S)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチルオキシム(化合物51)



【0553】

CH₂C₁₂(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O-((2R,3S,4R)-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(10.5mg、0.02mmol)の溶液に、N₂雰囲気下で、Et₃SiH(16μL、0.05mmol)およびBF₃Et₂O(8.0μL、0.05mmol)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CH₂C₁₂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(3.0mg、30%)。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 2.50(s, 3H) 2.77(dd, J=16.04, 6.95Hz, 1H) 3.00(dd, J=16.04, 5.18Hz, 1H) 3.15-3.26(m, 2H) 3.35-3.42(m, 2H) 3.83(s, 3H) 3.85-3.94(m, 2H) 4.38-4.41(m, 1H) 4.93-5.13(m, 1H) 6.82(d, J=9.09Hz, 1H) 7.16(d, J=7.07Hz, 1H) 7.21-7.30(m, 2H) 7.45(dd, J=8.46, 5.94Hz, 1H) 7.86(dd, J=8.34, 7.33Hz, 1H)。MS(ES)[M+H]⁺

+ H] C₂₅H₂₈FN₆O₅ 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】

C₂H₂C₁₂ (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ジカルボキシレート (1.78 mL, 9.0 mmol) を、N₂ 霧囲気下で、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 H₂O (100 mL) を添加し、C₂H₂C₁₂ で抽出した。有機層を食塩水で洗浄した。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、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

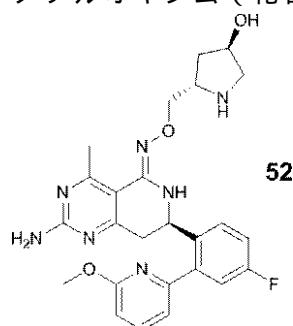
【0555】

得られた油性化合物を C₂H₂C₁₂ (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攪拌した。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] C₁₆H₃₅N₂O₄S 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 (6 H) - 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



50

【0556】

(R)-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)-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。

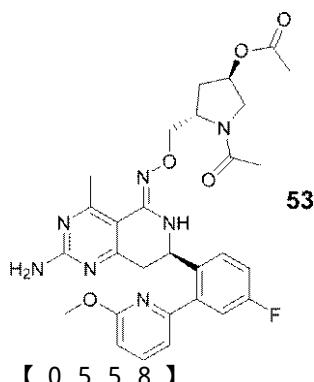
室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、精製し、淡白色固体として、(2S,4R)-tert-ブチル2-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(2-プロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5-(6H)-イリデン)アミノオキシ)メチル)-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(200mg、50%)を得た。MS(ES)[M+H]₊ C₃₀H₄₅BrFN₆O₄Siに対して、計算値679.24；実測値679.20。

【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)₂C₁₂(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。

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時間攪拌した。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(d, d, J = 13.64, 8.08, 5.56Hz, 1H) 1.88(dd, 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(dd, 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。

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)

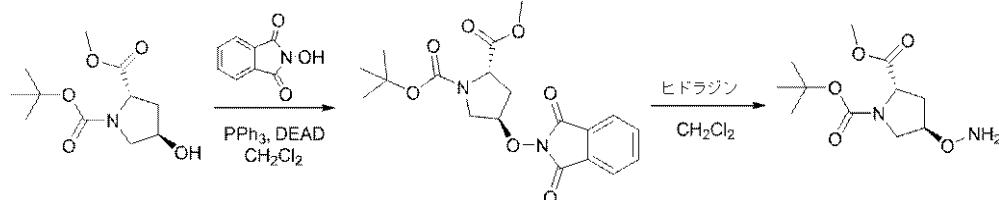


【0558】

10

触媒量の D M A P を含有する C H₂ C l₂ (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 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル) メチルオキシム (2 0 m g , 0 . 0 5 m m o l) の溶液に、 N₂ 霧囲気下で、 E t₃ N (2 0 . 8 6 μ L , 0 . 1 5 m m o l) および 塩化アセチル (1 0 . 0 μ L , 0 . 1 m m o l) を添加した。反応混合物を、 室温で 2 時間攪拌した。 N H₄ C l 飽和溶液で反応停止させ、 C H₂ C l₂ で抽出した。混合した有機層を食塩水で洗浄し、 無水 N a₂ S O₄ で乾燥させた。得られた残渣物を、 分取 L C M S によって精製し、 白色固体として、 表題化合物を得た (5 m g , 2 5 %) 。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) p p m 2 . 0 0 (s , 3 H) 2 . 0 4 (s , 3 H) 2 . 0 9 - 2 . 2 3 (m , 1 H) 2 . 2 9 - 2 . 4 1 (m , 1 H) 2 . 6 4 (s , 3 H) 2 . 9 5 - 3 . 1 1 (m , 1 H) 3 . 1 5 - 3 . 2 9 (m , 1 H) , 3 . 6 6 (d d , J = 1 1 . 3 7 , 5 . 5 6 H z , 1 H) 3 . 9 0 (s , 3 H) 4 . 0 4 (d d , J = 1 1 . 8 7 , 5 . 3 1 H z , 1 H) 4 . 1 3 - 4 . 3 0 (m , 1 H) 4 . 3 2 - 4 . 4 9 (m , 1 H) 4 . 7 7 - 4 . 9 5 (m , 1 H) , 5 . 0 6 - 5 . 1 6 (m , 1 H) 5 . 2 0 - 5 . 3 2 (m , 1 H) 6 . 7 4 (d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H) 7 . 0 1 (d , J = 8 . 3 4 H z , 1 H) 7 . 1 0 - 7 . 2 2 (m , 2 H) 7 . 5 7 - 7 . 7 4 (m , 2 H) 。 M S (E S) [M + H] C₂₉H₃₃FN₇O₅ に対して、 計算値 5 7 8 . 6 0 ; 実測値 5 7 8 . 3 0 。

実施例 5 1 . (2 S , 4 R) - 1 - t e r t - 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】

C H₂ C l₂ (5 0 . 0 m L) 中の (2 S , 4 R) - 1 - t e r t - 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 , 2 0 . 0 m m o l) の溶液に、 2 - ヒドロキシイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (3 . 2 6 g , 2 0 . 0 m m o l) および トリフェニルホスフィン (7 . 8 6 g , 3 0 . 0 m m o l) 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 . 9 0 m L , 3 0 . 0 m m o l) を、 N₂ 霧囲気下で、 ゆっくりと滴下した。反応混合物を周囲温度で 4 8 時間攪拌した。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、 (2 S , 4 R) - 1 - t e r t - 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。

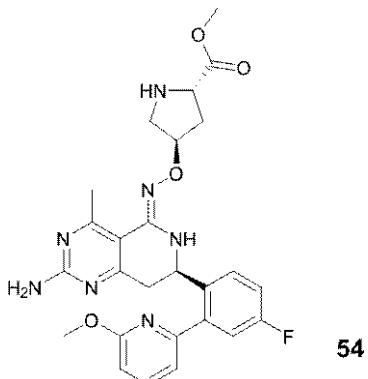
得られた油性化合物を C H₂ C l₂ (1 0 0 m L) に溶解し、 0 まで冷却した。ヒドログリジン水和物 (4 . 0 m L , 4 0 . 0 m m o l) を滴下した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。実施例 2 A のステップ 2 で説明する後処理および精製により、 黄白色油として

40

50

、(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)



10

20

【0560】

(R)-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)-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-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)-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、57.0%)を得た。MS (ES) [M+H]⁺ C₂₅H₃₁BrFN₆O₅ に対して、計算値 593.14；実測値 593.10。

30

【0561】

(R)-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)-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-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)-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、57.0%)を得た。MS (ES) [M+H]⁺ C₂₅H₃₁BrFN₆O₅ に対して、計算値 593.14；実測値 593.10。

40

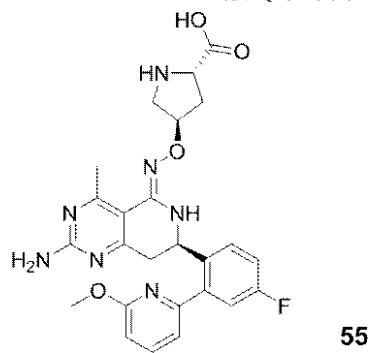
【0562】

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 時間攪拌した。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)

50

) 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 10
に対して、計算値 522.542；実測値 522.24。

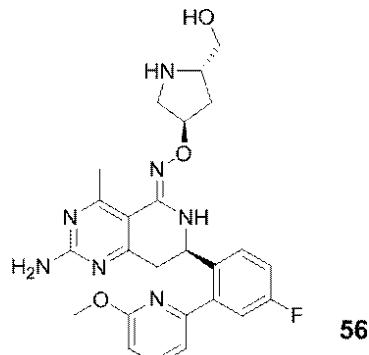
実施例 53 (2S, 4R)-4-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)ピロリジン-2-カルボン酸（化合物 55）



【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 20
に対して、計算値 507.51；実測値 508.20。

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）



【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

10

20

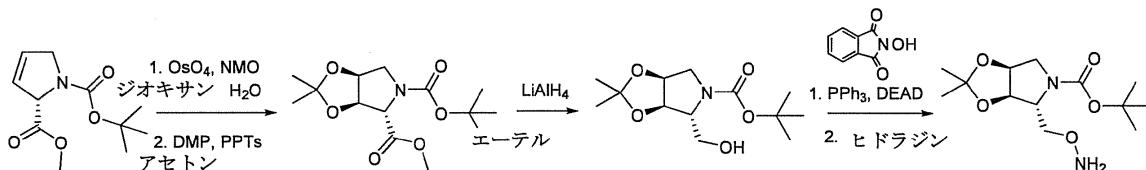
30

40

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、N₂ 霧囲気下で、LiAlH₄ (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 MgSO₄ 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 (ESI) [M + H] C₂₅H₂₉FN₇O₃ に対して、計算値 494.53 ; 実測値 494.20 。

実施例 55 . (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 (4 H) - カルボキシレート



【 0565 】

ジオキサン - H₂O (4 : 1) 中の (S) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 1H - 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 OsO₄ (114 mg、0.45 mmol 、H₂O 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% 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。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 NaHCO₃ および食塩水で洗浄した。無水 Na₂SO₄ 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、LiAlH₄ (3.0 mL、3.0 mmol 、エーテル中の 1 M 溶液) を、N₂ 霧囲気下で、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 MgSO₄ 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 - CH₂Cl₂) によって精製し、(3aR , 4R , 6aS) - tert - ブチル 4 - (ヒドロキシメチル) - 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 (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) 。

【 0566 】

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、(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 (4 H) -

20

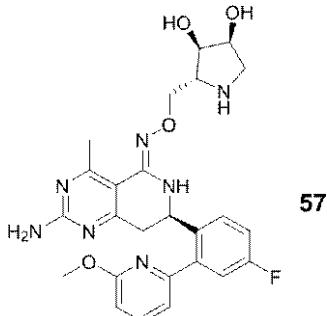
30

40

50

カルボキシレート(340mg、59%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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]⁺ C₁₃H₂₅N₂O₅ に対して、計算値289.17；実測値289.20。

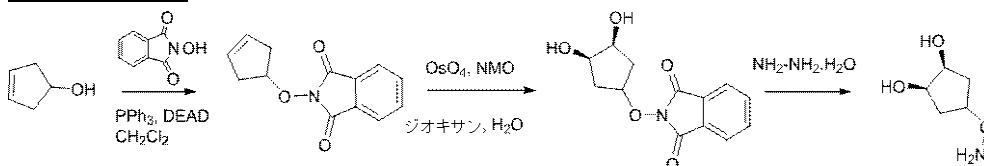
実施例56. (R, Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-((2R,3R,4S)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-2-イル)メチルオキシム(化合物57)



【0567】

(R)-2-アミノ-7-(2-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)-チオン(150mg、0.4mmol)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(340mg、1.2mmol)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。スズキカップリング、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(400MHz, 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=4.80Hz, 1H) 4.60(brs, 1H) 4.81(dd, J=9.47, 3.41Hz, 1H) 6.68(d, J=8.34Hz, 1H) 6.95(d, J=7.07Hz, 2H) 7.01-7.14(m, 1H) 7.48-7.57(m, 1H) 7.61(t, J=7.71Hz, 1H)。MS(ES) [M+H]⁺ C₂₅H₂₉FN₇O₄ 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)シクロヘキサン-1,2-ジオール



【0568】

C₆H₁₂C₁₂(25.0mL)中のシクロヘキント-3-エノール(840mg、10.0mmol)の溶液に、2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(1.96g、12.0mmol)およびトリフェニルホスフィン(3.93g、15.0mmol)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(2.95mL、15.0mmol)を、N₂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H₂O(100mL)を添加し、C₆H₁₂C₁₂で抽出した。有機層を食塩水で洗浄した。無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し

10

20

30

40

50

、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(740mg、32%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 2.57-2.87(m, 4H) 5.12(t, J=6.19Hz, 1H) 5.75(s, 2H) 7.74(dd, J=5.68, 3.16Hz, 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。

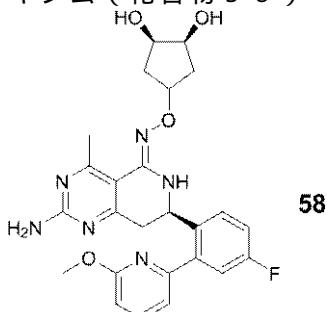
【0569】

ジオキサン-H₂O(5.0mL、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(736mg、3.2mmol)の溶液に、NMO(421mg、3.60mmol)およびOsO₄(1.0mL、0.32mmol、H₂O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% 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(650mg、77%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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(650mg、2.47mmol)をCH₂Cl₂(5mL)に溶解し、0まで冷却した。ヒドラジン水和物(0.3mL、6.17mmol)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(248mg、71%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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)



【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(146mg、0.4mmol)、(1R,2S)-4-(アミノオキシ)シクロペンタン-1,2-ジオール(212mg、1.6mmol)、Hg(OAc)₂(256mg、0.8mmol)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]

10

20

30

40

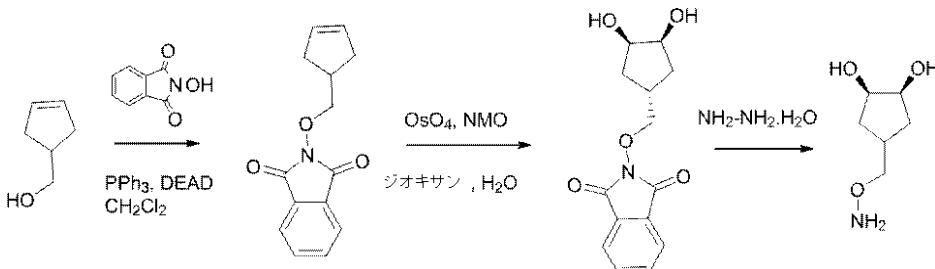
50

] 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 mg , 4.3 %) を得た。MS (ESI) [M + H] C₁₉H₂₂BrFN₅O₃ に対して、計算値 466.08 ; 実測値 467.30。

【 0572 】

得られた化合物 (7.5 mg , 0.16 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 (23.8 mg , 0.8 mmol) 、 Pd (dppf)₂C₁₂ (1.3 mg , 0.016 mmol) 、 2N Na₂CO₃ 水溶液 (0.4 mL , 0.8 mmol) および DMA (2 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、精製し、白色固体として、 (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 - (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 mg , 12 %) を得た。¹H NMR (400 MHz , クロロホルム - d) ppm 1.75 - 2.03 (m , 4H) 2.51 (s , 3H) 2.71 - 2.89 (m , 1H) 2.95 - 3.10 (m , 1H) 3.86 (s , 3H) 4.36 (d , J = 3.28 Hz , 2H) 4.49 - 4.63 (m , 1H) 4.94 (m , 1H) 6.85 (d , J = 7.83 Hz , 1H) 7.19 (d , J = 7.33 Hz , 1H) 7.22 - 7.32 (m , 2H) 7.42 - 7.54 (m , 1H) 7.84 (t , J = 7.58 Hz , 1H) 。 MS (ESI) [M + H] C₂₅H₂₈FN₆O₄ に対して、計算値 495.52 ; 実測値 495.40。

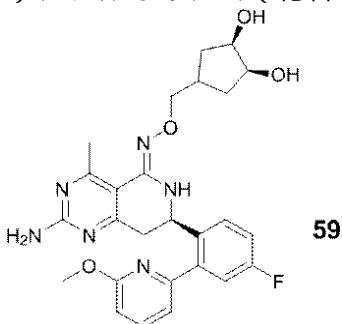
実施例 59 . (1R , 2S) - 4 - (アミノオキシメチル) シクロ pentan - 1 , 2 - ジオール



【 0573 】

実施例 57 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 , クロロホルム - d) ppm 1.21 - 1.38 (m , 2H) 1.50 - 1.64 (m , 2H) 1.69 - 1.84 (m , 1H) 3.86 - 3.96 (m , 2H) 4.11 (dd , J = 7.33 , 1.52 Hz , 2H) 。 MS (ESI) [M + H] C₆H₁₄NO₃ に対して、計算値 148.09 ; 実測値 148.07 。

実施例 60 . (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 - ((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 59)



【 0574 】

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 ,

10

20

30

40

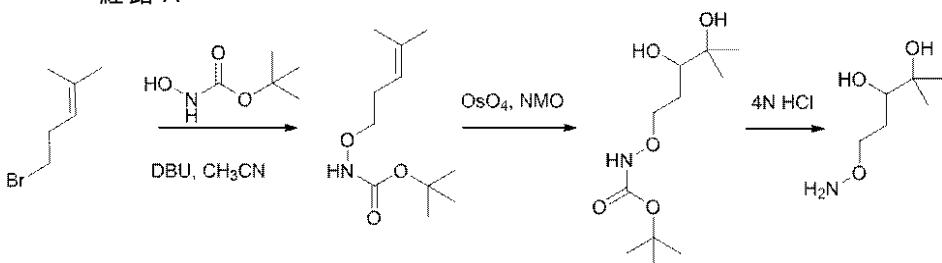
50

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, $J = 16.29, 4.42\text{ Hz}$, 1H), 3.80 - 3.88 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 - 4.05 (m, 2H), 5.00 (dd, $J = 8.46, 4.42\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.34\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 7.33\text{ Hz}$, 1H), 7.13 - 7.24 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 8.08, 5.81\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (t, $J = 7.83\text{ Hz}$, 1H)。MS (ES) [M+H] $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_4$ に対して、計算値 509.22；実測値 509.20。

実施例 61.5 - (アミノオキシ)-2-メチル pentan-2,3-ジオール

10

経路 A



【0575】

CH_3CN (25 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - メチル pentan - 2 - エン (1.33 mL, 10.0 mmol) の溶液に、*tert* - プチルヒドロキカルバメート (2.0 g, 15.0 mmol) および DBU (4.5 mL, 30 mmol) を 0 度で添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。 NH_4Cl 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 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、粘性油として、*tert* - プチル 4 - メチル pentan - 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) δ 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] $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ 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 - H_2O に溶解し、NMO (409 mg, 3.85 mmol) および OsO_4 (0.2 mL, 0.35 mmol、 H_2O 中の 2.5 重量%) を添加した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。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* - プチル 3,4 - ジヒドロキシ - 4 - メチル pentan - 2 - 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) δ ppm 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] $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ に対して、計算値 250.15；実測値 250.20。

30

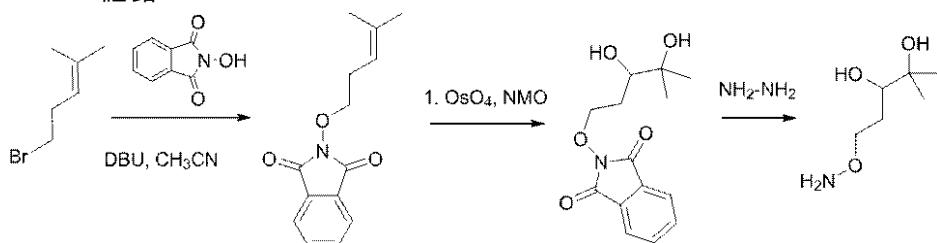
【0577】

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 度まで冷却した。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 時間攪拌した。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) δ ppm 1.16 (s, 3H) 1.19 (s, 3H) 1.63 - 1.71 (m, 1H) 1.98 - 2.06 (m, 1H) 3.45 (d, $J = 1.2.88\text{ Hz}$, 1H) 4.14 - 4.33 (m, 2H)。MS (ES) [M+H] $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ に対して、計算値 50

40

$C_6H_{11}NO_3$ に対して、計算値 150.11；実測値 150.10。

経路 B



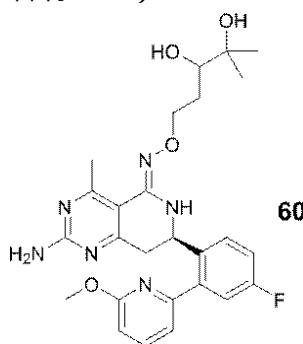
【0578】

$C_6H_{11}NO_3$ (15 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - メチルペント - 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 °C 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 - メチルペント - 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、ジヒドロキシリ化に曝し、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 (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（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, $J = 5.31$ Hz, 3H) 1.04 (d, $J = 5.31$ Hz, 3H) 1.34 - 1.51 (m, 1H) 1.92 - 2.07 (m, 1H) 2.53 (d, $J = 1.77$ Hz, 3H) 2.73 - 2.89 (m, 1H) 3.03 (dd, $J = 16.17, 5.05$ Hz, 1H) 3.16 - 3.30 (m, 1H) 3.86 (d, $J = 3.03$ Hz, 3H) 3.95 - 4.06 (m, 2H) 4.93 - 5.13 (m, 1H) 6.86 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H) 7.19 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H) 7.22 - 7.34 (m, 2H) 7.41 - 7.56 (m, 1H) 7.78 - 7.91 (m, 1H)。MS (ES) [M + H] $C_{26}H_{32}F_N_6O_4$ に対して、計算値 511.56；実測値 511.40。

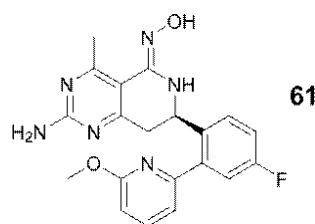
実施例 63. (R, Z) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - オンオキシム（化合物 61）

10

20

30

40



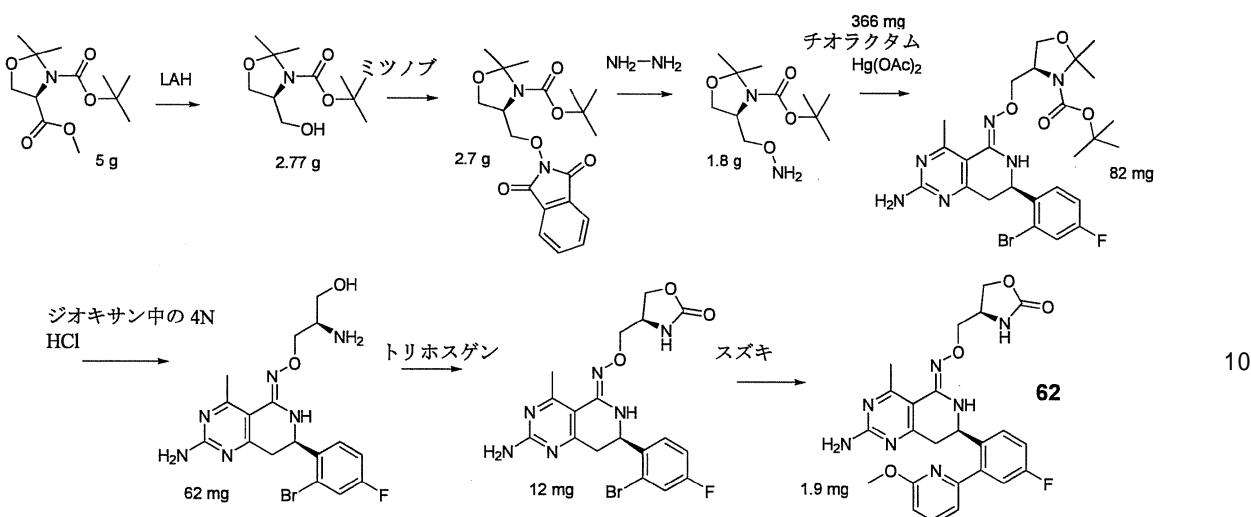
【0581】

(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(6H)-チオン(366mg、1.0mmol)、O-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシリアルアミン(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(6H)-オンO-tert-ブチルジメチルシリルオキシム(384mg、80%)を得た。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(dd,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。

【0582】

DMA(3mL)中の上述の化合物(47.9mg、0.1mmol)、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(149mg、0.5mmol)、Pd(dppf)₂C₁₂(8.12mg、0.01mmol)、2N Na₂CO₃(0.25mL、0.5mmol)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(6H)-オンO-tert-ブチルジメチルシリルオキシム([M+H]⁺ C₂₆H₃₄BrFN₆O₂Si)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(6H)-オンオキシム(11.8mg、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(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62)



【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(5 g、19.3 mmol)の溶液を、氷浴中で冷やし、ジエチルエーテル(38 mL、38.6 mmol)中の1M 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。Na₂SO₄飽和水溶液(5 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 EtOAc 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(2.77 g、12 mmol)を得た。[M+H] C₁₁H₂₁NO₄に対して、計算値232；実測値232。

【0584】

実施例2で説明する、標準的なミツノブ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によるチオアクタ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。

【0586】

ジオキサン中の(R)-tert-ブチル4-(((Z)-((R)-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)-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分間攪拌させた。反応物を乾燥するまで凍結乾燥し、(R,Z)-2-アミノ-7-(2-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)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピルオキシム(65 mg、0.13 mmol)を得た。[M+H] C₁₇H₂₀BrFN₆O₂に対して、計算値440；実測値440。

【0587】

無水ジクロロメタン(3 mL)中の(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)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロピルオキシム(65 mg、0.13 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(400 μL、22当量)およびトリホスゲン(94 mg、0.33 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、H₂O(1回)で洗浄し、有機相を無水Na₂SO₄で乾燥さ

10

20

30

40

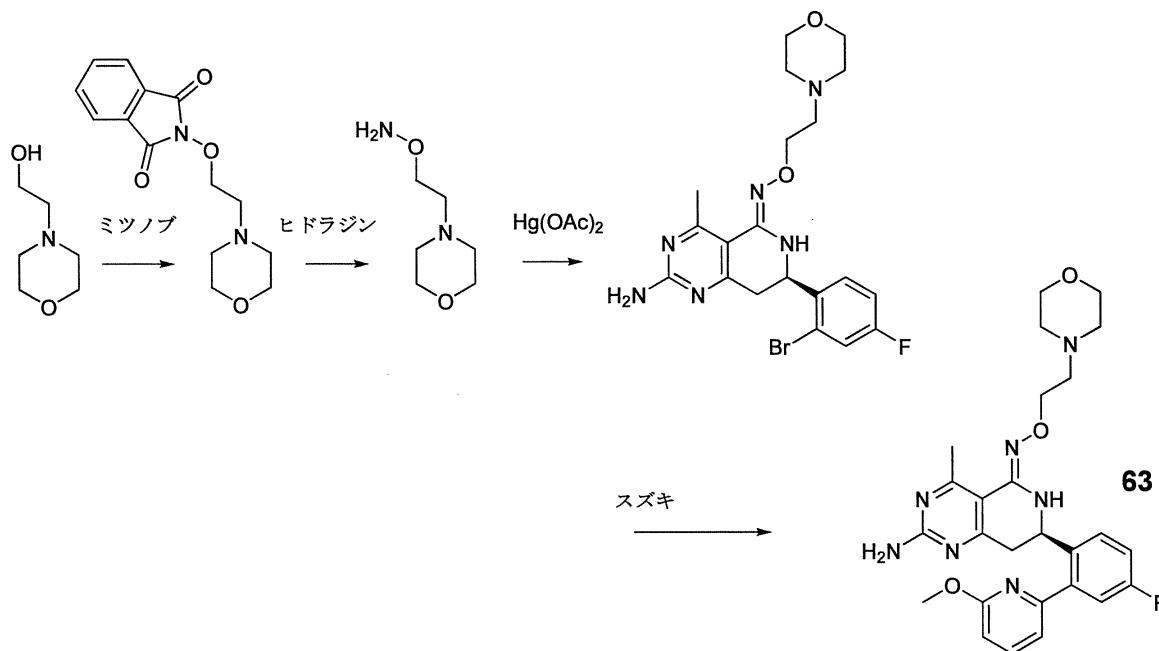
50

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)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】

CH₂C₁₂(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霧囲気下で、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CH₂C₁₂(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)ヒドロキシリアルアミン(3.5g、24mmol)を得た。[M+H]⁺ C₆H₁₄N₂O₂に対して、計算値147；実測値147。

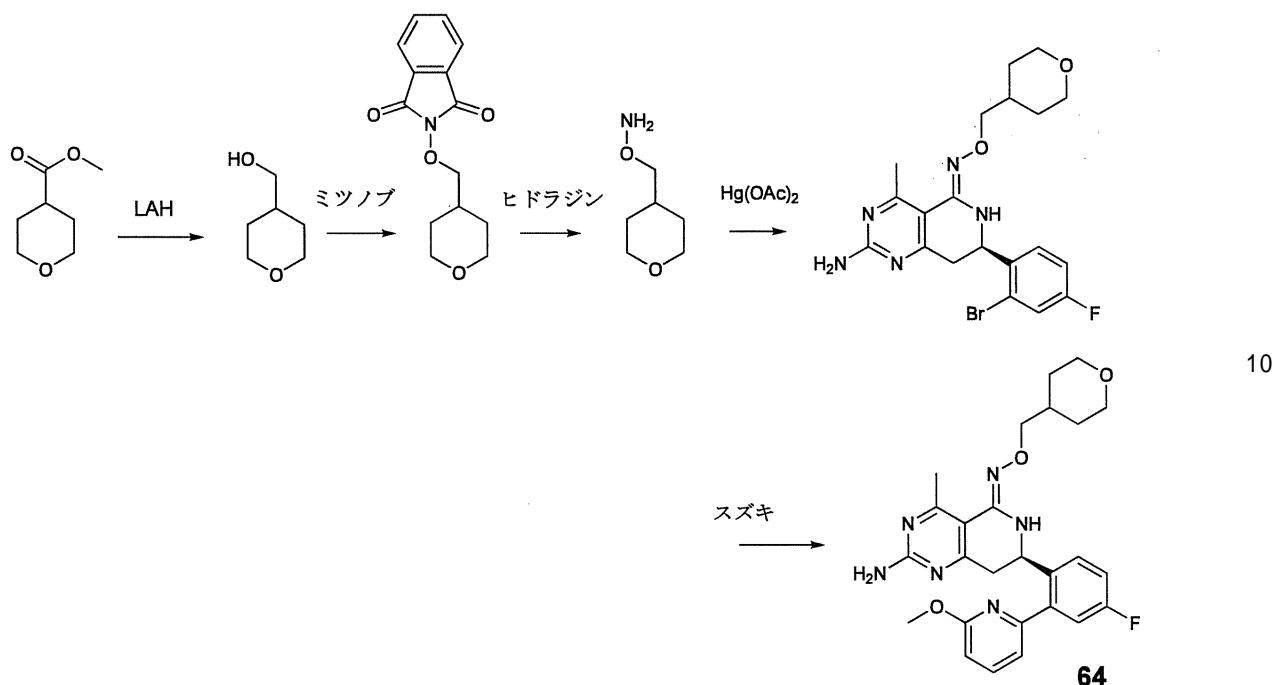
【0590】

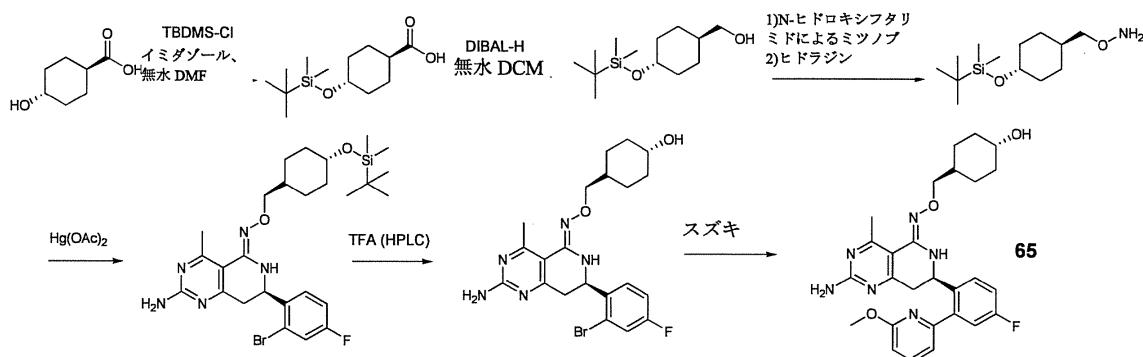
無水トルエン(6 mL)中のO-(2-モルホリノエチル)ヒドロキシルアミン(600 mg、4.1 mmol)の溶液に、(R)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6 H)-チオン(0.150 g、0.41 mmol)および酢酸第2水銀(262 mg、0.82 mmol)を添加した。得られた混合物を100 °Cで1時間加熱した。反応物を室温まで冷却させ、セライトパッドを通して濾過し、EtOAcおよびCH₃OHですすいだ。濾液を濃縮し、黄緑色油を得、TFA/ACN/H₂Oで溶出する濾液を、分取HPLCによって精製した。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(6 H)-オンO-2-モルホリノエチルオキシム(196 mg、0.41 mmol)を得た。¹⁰ [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(6 H)-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)₂C₁₂(17 mg、0.02 mmol)、および2Na₂CO₃(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 °Cにて、14時間密閉管中で加熱した。²⁰ 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、試料を高真空中で乾燥させ、(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(6 H)-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) δ 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。³⁰

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(6 H)-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

【0596】

無水DMF(35mL)中の(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸(5g、34.7mmol)の溶液に、イミダゾール(4.72g、69.4mmol)およびTBDSMクロリド(5.75g、38.2mmol)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)、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(8.9g、34.7mmol)を得た。

【0597】

20

無水ジクロロメタン(80mL)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(8.9g、34.7mmol)の溶液を、ドライアイス/アセトン浴で冷やし、トルエン(57mL、69.4mmol)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時間以上攪拌しながら-30まで温めた。低温の反応混合物を、冷やした1N HCl水溶液(150mL)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(4.5g、18.4mmol)を得た。

【0598】

30

CH₂Cl₂(150mL)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(4.5g、18.4mmol)の溶液に、2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(4.5g、27.6mmol)およびトリフェニルホスフィン(7.25g、27.6mmol)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(5.35mL、27.6mmol)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(1.47mL、19.3mmol)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(2.5g、9.66mmol)を得た。[M+H]⁺ C₁₃H₂₉NO₂Siに対して、計算値260；実測値260。

40

【0599】

無水トルエン(8mL)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(530mg、2.05mmol)の溶液に、(R)-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)-チオン(0.150g、0.41mmol)および酢酸第2水銀(262mg、0.82mmol)

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-((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】

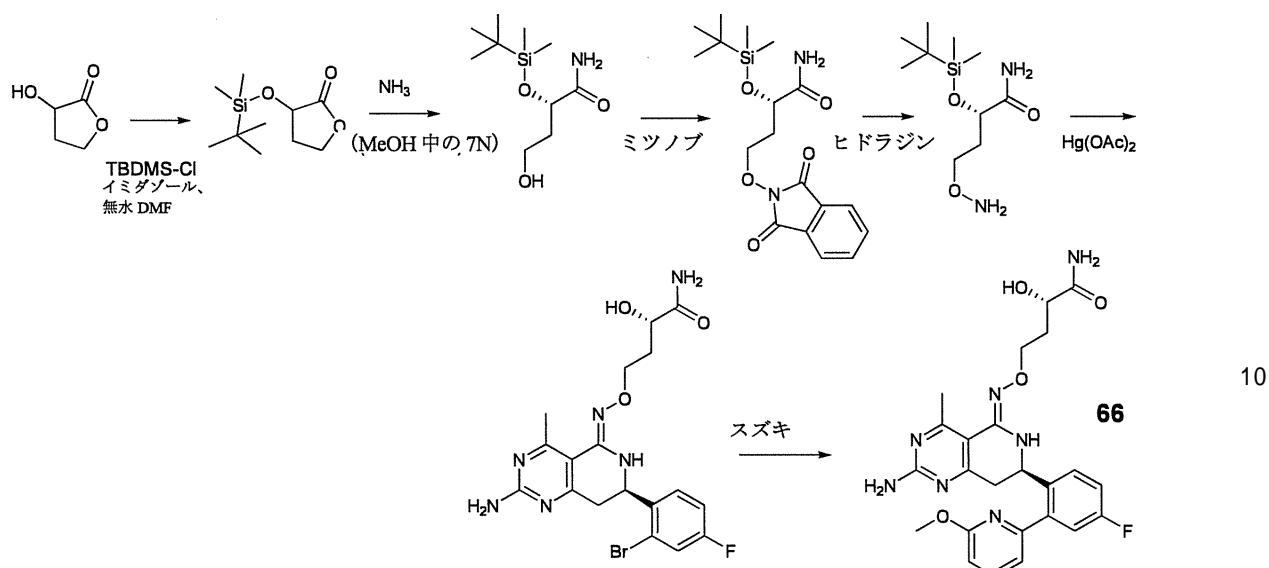
DMA中の(R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンO-((1s,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチルオキシム(63mg、0.13mmol)の溶液に、6-メトキシピリジン-2-ボロン酸N-フェニルジエタノールアミンエステル(157mg、0.52mmol)、Pd(dppf)₂C₁₂(10.6mg、0.013mmol)、および2N Na₂CO₃(329μL、0.65mmol)を添加した。得られた混合物を、N₂で5分間脱気し、次いで、85にて、14時間密閉管中で加熱した。反応物を室温まで冷却させ、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



【0601】

無水 D M F (5 0 m L) 中の 3 - ヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (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 T B D M S クロリド (8 . 1 g 、 5 4 m m o l) 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、 1 N H C l 水溶液 (2 回) および食塩水 (1 回) で洗浄した。有機相を N a₂ S O₄ で乾燥させ、溶媒を真空除去し、透明油として、 3 - (t e r t - プチルジメチルシリルオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (1 1 g 、 4 9 m m o l) を得た。 [M + H] C₁₀H₂₀O₃Si に対して、計算値 2 1 7 ; 実測値 2 1 7 。

【0602】

メタノール中の 3 - (t e r t - プチルジメチルシリルオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (1 1 g 、 4 9 m m o l) の溶液に、メタノール中の 7 N アンモニア (2 0 m L 、 1 4 0 m m o l) 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 - (t e r t - プ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 . 8 5 g 、 2 0 . 8 m m o l) を得た。 [M + H] C₁₀H₂₃N₂O₃Si に対して、計算値 2 3 4 ; 実測値 2 3 4 。

【0603】

C H₂C l₂ (1 5 0 m L) 中の (S) - 2 - (t e r t - プ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 . 8 5 g 、 2 0 . 8 m m o l) 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 、 3 1 . 2 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (8 . 2 g 、 3 1 . 2 m m o l) 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 m l 、 3 1 . 2 m m o l) 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 4 8 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 (6 0 % E t O A c - ヘキサン) によって精製した。得られた黄白色化合物を、 C H₂C l₂ (6 0 m L) に溶解した。ヒドラジン水和物 (6 7 0 μL 、 8 . 8 m m o l) 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 - (t e r t - プチルジメチルシリルオキシ) ブタンアミド (1 . 1 g 、 4 . 4 m m o l) を得た。 [M + H] C₁₀H₂₄N₂O₃Si に対して、計算値 2 4 9 ; 実測値 2 4 9 。

【0604】

無水トルエン (1 0 m L) 中の (S) - 4 - (アミノオキシ) - 2 - (t e r t - プチルジメチルシリルオキシ) ブタンアミド (1 g 、 4 . 1 m m o l) の溶液に、 (R) - 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 (6 H) - チオン (0 . 3 0 0 g 、 0 . 8 2 m m o l)

) および酢酸第2水銀(523mg、1.64mmol)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ー上で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-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)-イリデン)アミノオキシ)-2-ヒドロキシブタノアミド(51mg、0.11mmol)を得た。[M+H]⁺ C₁₈H₂₀BrFN₆O₃に対して、計算値477；実測値477。

10

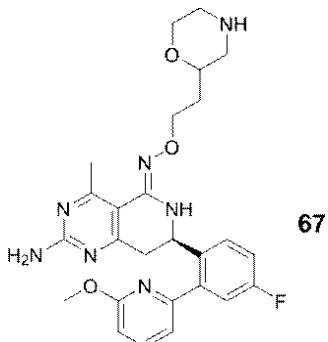
【0605】

DMA中の(S)-4-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(2-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)-イリデン)アミノオキシ)-2-ヒドロキシブタノアミド(51mg、0.11mmol)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(130mg、0.44mmol)、Pd(dppf)₂C₁₂(9mg、0.011mmol)、および2N Na₂CO₃(273μL、0.55mmol)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ー上で除去し、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-ヒドロキシブタノアミド(12.6mg、0.025mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, MeOD) 1.76-1.93(m, 1H), 2.16-2.35(m, 1H), 2.80(s, 3H), 3.18(dd, J=16.80, 9.22Hz, 1H), 3.32-3.42(m, 1H), 3.90(s, 3H), 4.10(dd, J=8.72, 3.16Hz, 1H), 4.13-4.31(m, 2H), 5.07(dd, J=9.09, 4.04Hz, 1H), 6.79(d, J=8.08Hz, 1H), 7.12(d, J=7.33Hz, 1H), 7.15-7.28(m, 2H), 7.66(dd, J=8.59, 5.56Hz, 1H), 7.71-7.83(m, 1H)。[M+H]⁺ C₂₄H₂₆FN₇O₄に対して、計算値496；実測値496。

20

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)

30



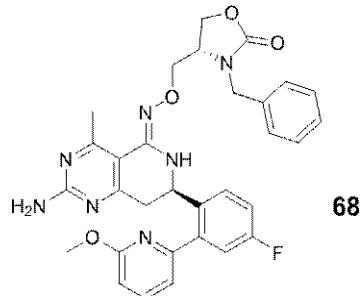
【0606】

¹H NMR(400MHz, MeOD) 1.75-1.92(m, 1H), 1.91-2.08(m, 1H), 2.78(s, 3H), 2.90(t, J=11.87Hz,

40

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。

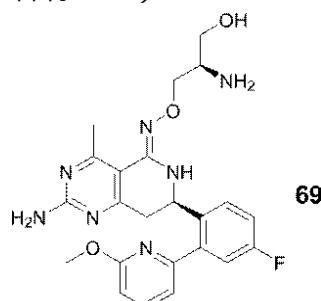
実施例 70. (S)-4-(((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)メチル)-3-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(化合物 68) 10



【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(6H)-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) 30



【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

10

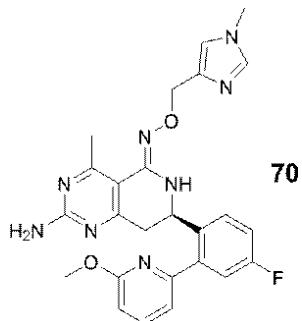
20

30

40

50

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)



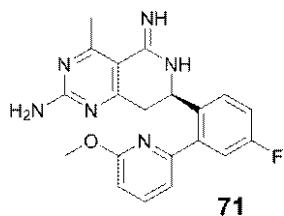
10

【 0609 】

¹ H NMR (400 MHz , MeOD) 2.71 (s , 3 H) , 3.18 (dd , J = 16.80 , 9.22 Hz , 1 H) , 3.34 - 3.43 (m , 1 H) , 3.87 (s , 3 H) , 3.92 (s , 3 H) , 5.06 - 5.11 (m , 3 H) , 6.80 (d , J = 8.34 Hz , 1 H) , 7.12 (d , J = 7.33 Hz , 1 H) , 7.15 - 7.29 (m , 2 H) , 7.53 - 7.67 (m , 2 H) , 7.67 - 7.85 (m , 1 H) , 8.85 (br . s . , 1 H) 。 [M + H] C₂₅H₂₅FN₈O₂ 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)



20

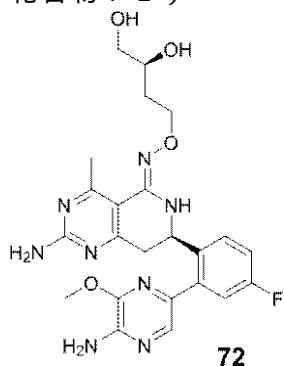
【 0610 】

30

¹ H NMR (400 MHz , MeOD) 2.56 - 2.66 (m , 3 H) , 3.28 (d , J = 7.83 Hz , 2 H) , 3.88 (s , 3 H) , 5.32 (t , J = 7.83 Hz , 1 H) , 6.75 - 6.86 (m , 1 H) , 7.11 - 7.22 (m , 1 H) , 7.23 - 7.36 (m , 2 H) , 7.72 (t , J = 6.82 Hz , 1 H) , 7.74 - 7.84 (m , 1 H) 。 [M + H] C₂₀H₁₉FN₆O に対して、計算値 379 ; 実測値 379 。

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



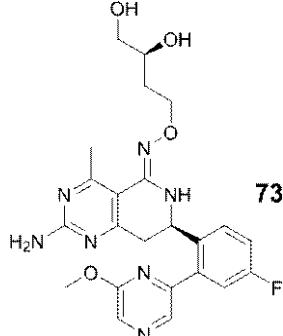
50

【0611】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.44 - 1.61 (m, 1H), 1.78 - 1.95 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 16.0 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] C₂₃H₂₇FN₈O₄ 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)



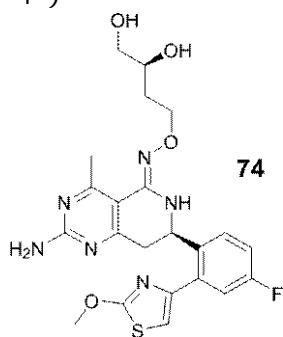
20

【0612】

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] C₂₃H₂₆FN₇O₄ 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

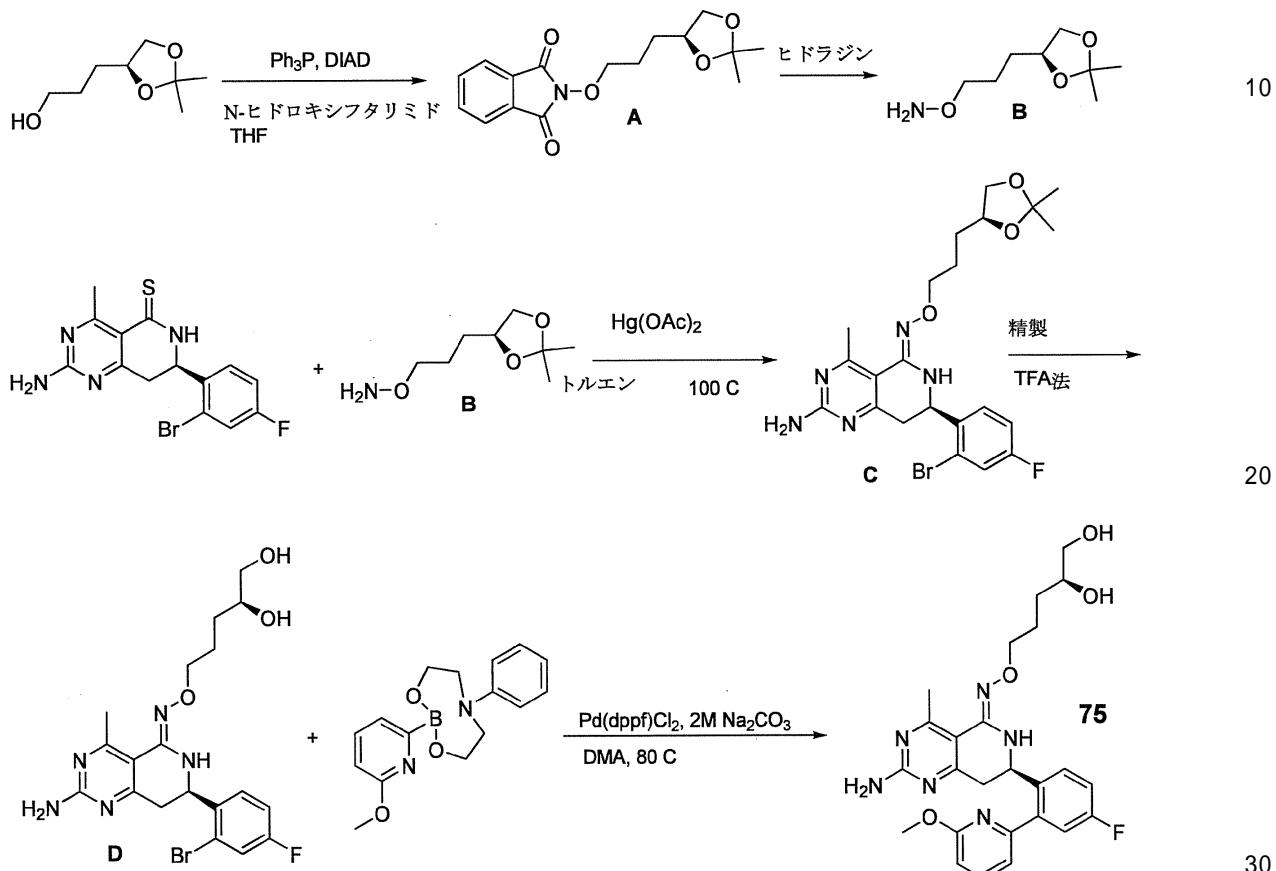
【0613】

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

. 2 . 2 (d d , J = 9 . 6 0 , 2 . 7 8 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (d d , J = 8 . 7 2 , 5 . 6 8 H z , 1 H) 。 [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1[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



【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 ((S)-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)。

【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 = 13.0, 1.10, 1.11, 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.

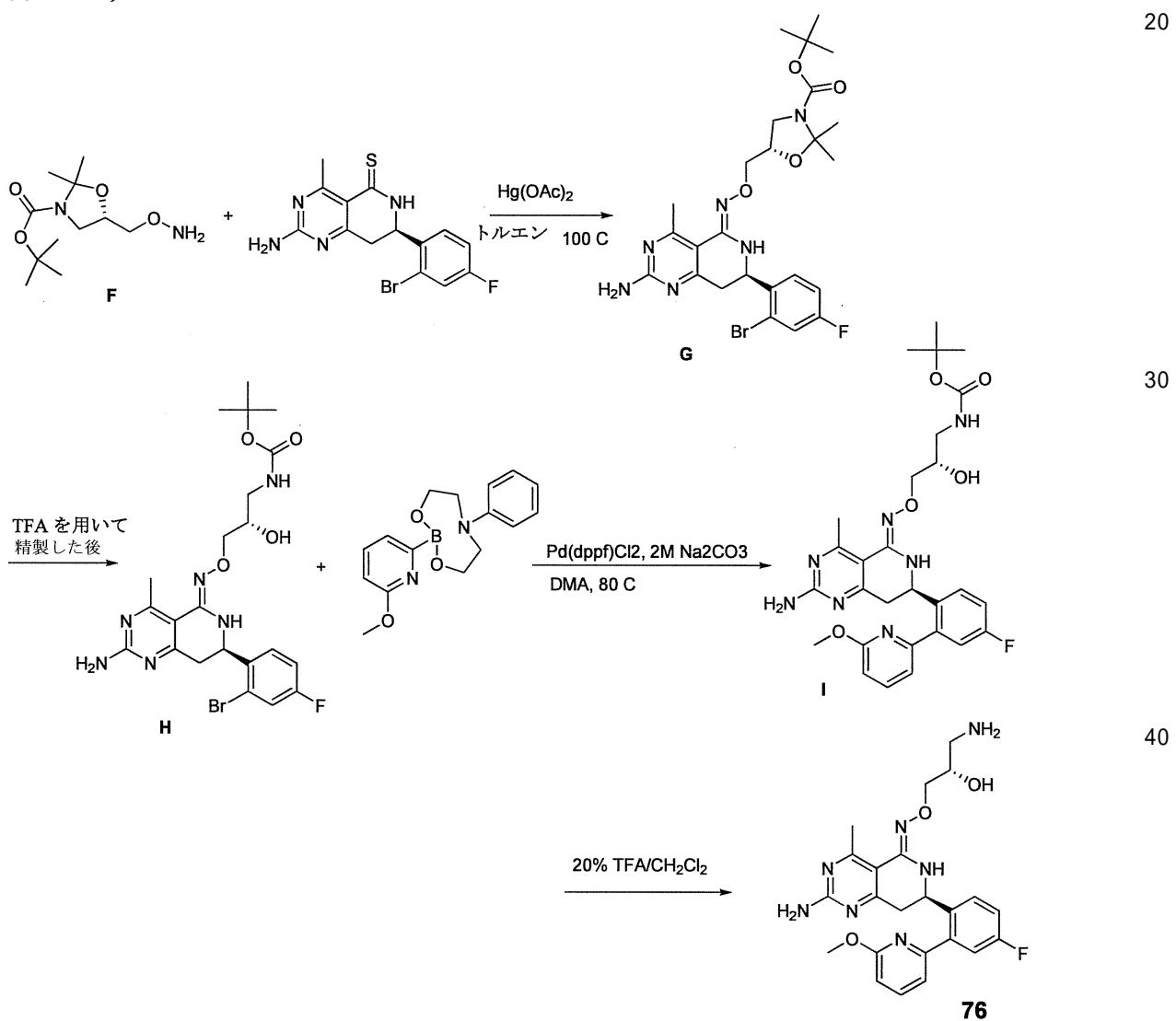
3.3 (m, 3H), 3.35 - 3.50 (m, 1H), 3.87 - 4.07 (m, 3H), 4.89 - 5.00 (m, 2H), 6.91 (br. s., 1H), 7.14 - 7.26 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 8.46, 2.40 Hz, 1H)。

【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)。 10

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)

20



【0618】

化合物F: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 1.26 (s, 9H), 50

1.28 (s, 6 H), 3.65 - 3.74 (m, 2 H), 3.89 - 3.93 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 4.28 - 4.41 (m, 1 H), 5.58 (br. s., 2 H)。

【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 ACN 35 ~ 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% 10

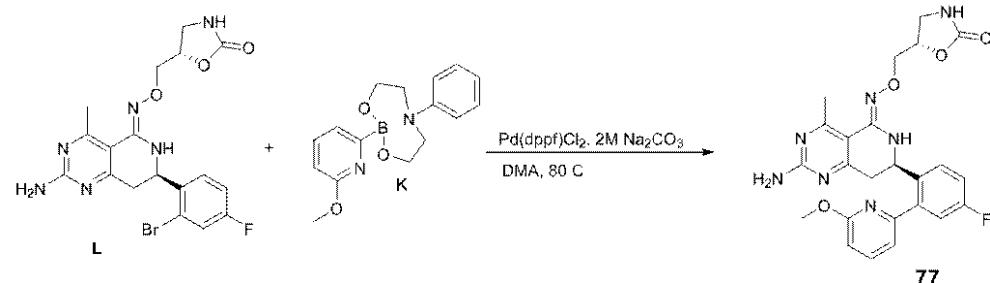
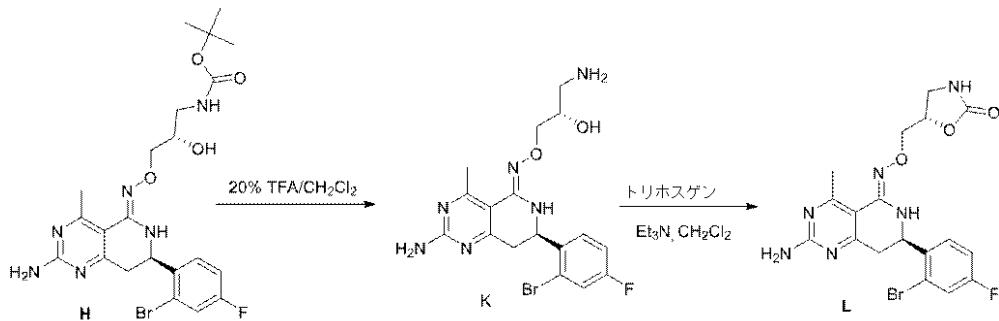
【0621】

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 (400 MHz, DMSO-d₆) 2.52 (s, 3 H), 2.69 - 2.86 (m, 2 H), 3.05 (d, J = 4.55 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.88 (dd, J = 5.81, 3.79 Hz, 2 H), 3.98 (br. s., 2 H), 5.02 (br. s., 1 H), 5.05 (br. s., 2 H), 6.59 (d, J = 1.77 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.28 (ddd, J = 5.68, 2.78, 2.65 Hz, 2 H), 7.52 (dd, J = 8.59, 5.81 Hz, 1 H), 7.75 (br. s., 2 H), 7.84 (dd, J = 8.34, 7.33 Hz, 1 H)。 20

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(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 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】

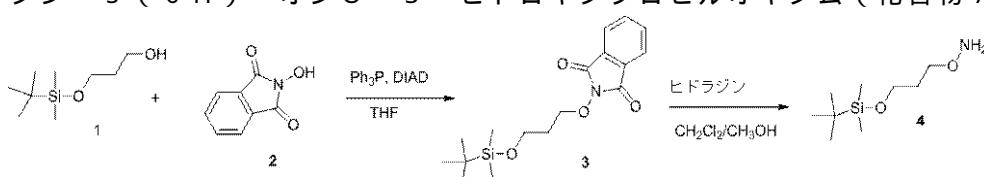
前に説明されたように、ジクロロメタン中のトリホスゲン、トリエチルアミンで化合物 K 50

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】

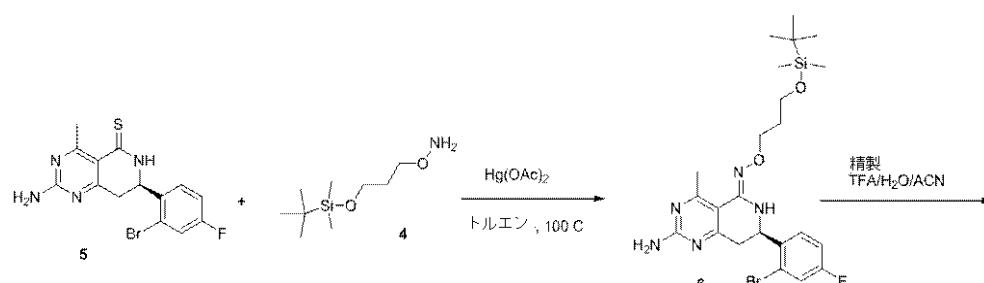
通常の手順による化合物 K のスズキカップリングにより、化合物 77、収率32.7%を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 2.92 (s, 3H), 3.35~3.40 (m, 1H), 3.44~3.52 (m, 1H), 3.55~3.59 (m, 1H), 3.63~3.66 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.20 (dd, J=6.44, 4.67 Hz, 2H), 4.95 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.11 (d, J=6.57 Hz, 1H), 7.14~7.25 (m, 2H), 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)

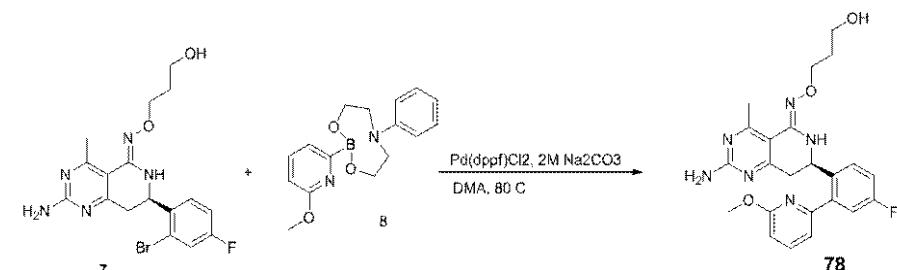


10

20



30



【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)。

40

【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】

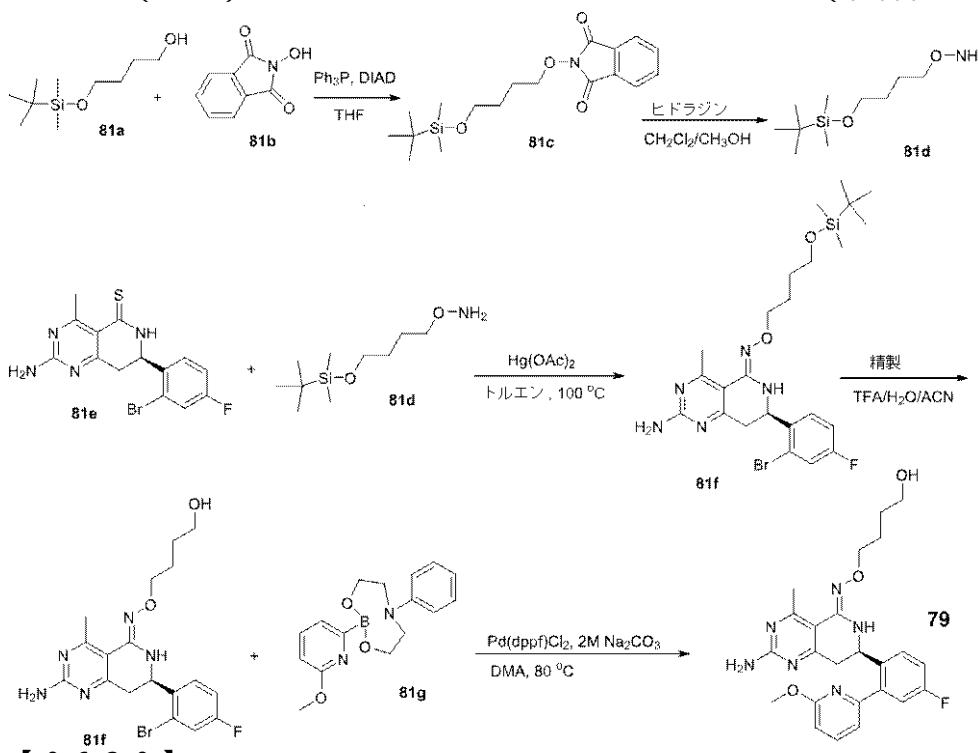
化合物 6: ESI-MS: m/z 538.3 (M+H)⁺。TFA系とともにH₂O中の50~85% ACNの勾配を用いて、分取LC / MSによって精製を行った。蒸発させた後、化合物 7 (2ステップにわたる収率42.5%)を得た、ESI-MS: m/z 424.2 (M+H)⁺。

50

【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(400MHz, DMSO-d₆) 1.77(5重線, J=6.44Hz, 2H), 2.53(s, 3H), 2.82(dd, J=16.29, 7.20Hz, 1H), 3.04(dd, J=16.17, 5.05Hz, 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=7.58Hz, 1H), 6.90(br.s., 2H), 7.19(d, J=6.82Hz, 1H), 7.21-7.33(m, 2H), 7.47(dd, J=8.46, 5.94Hz, 1H), 7.84(dd, J=8.34, 7.33Hz, 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(400MHz, クロロホルム-d) 0.03-0.07(m, 6H), 0.82-0.96(m, 9H), 1.74(d, J=8.84Hz, 2H), 1.86(d, J=8.34Hz, 2H), 3.69(t, J=6.19Hz, 2H), 4.24(t, J=6.57Hz, 2H), 7.75(dd, J=5.56, 3.03Hz, 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(400MHz, 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=6.32Hz, 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/H₂O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

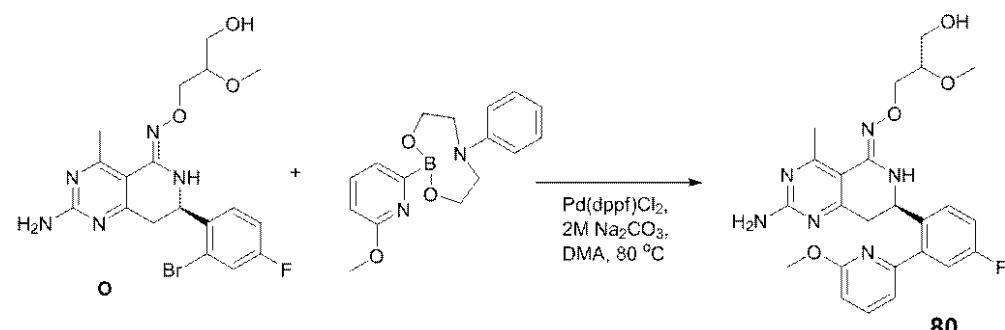
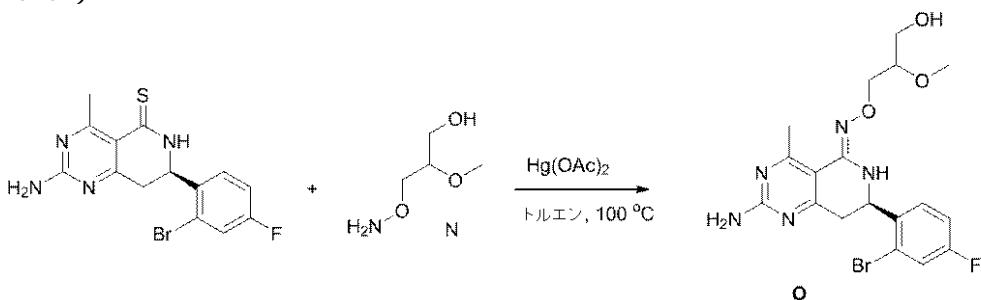
50

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 (400MHz, 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)。 10

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 (400MHz, CDCl₃) 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)。 20

【0635】

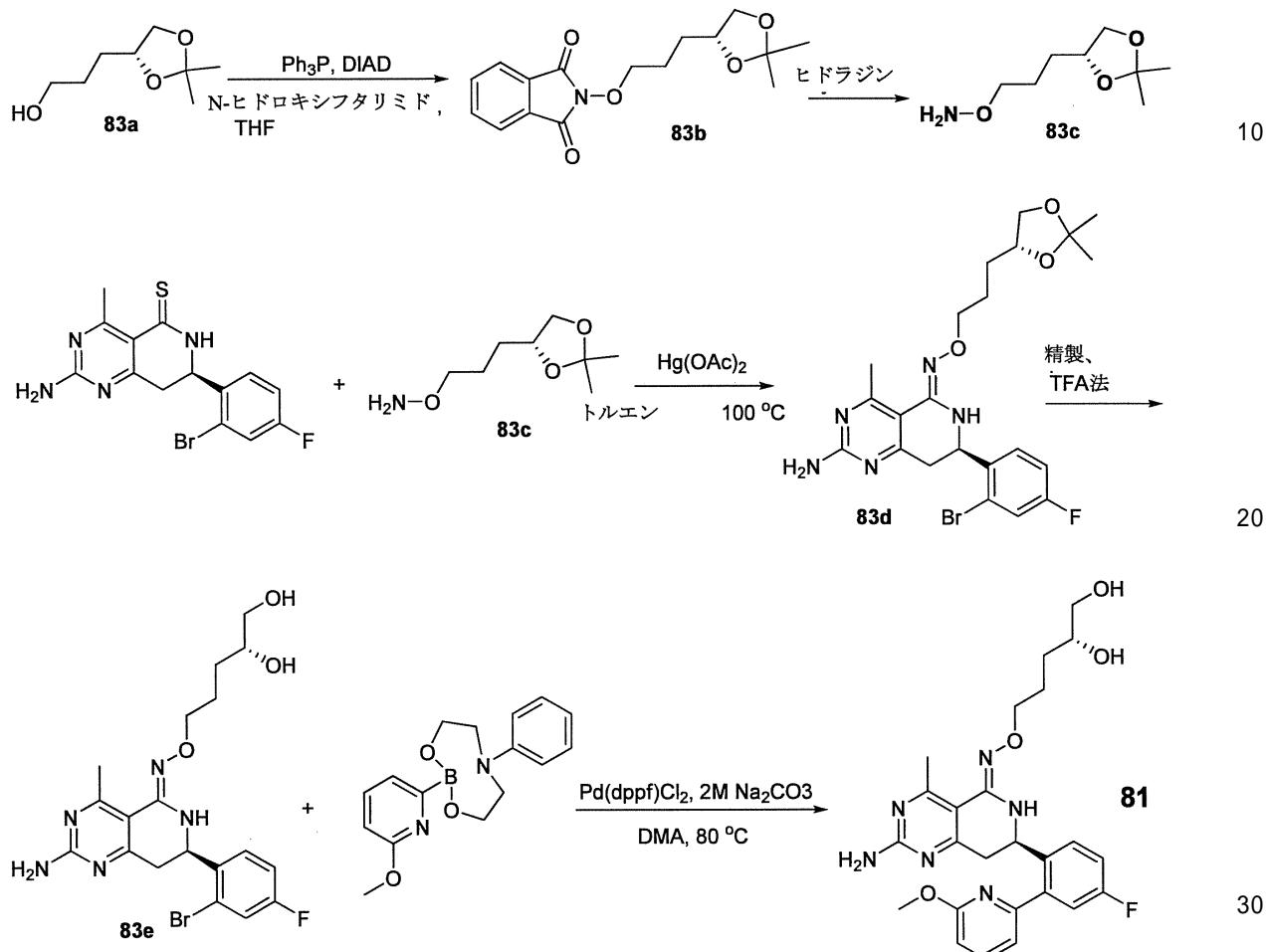
化合物O: 分取LC/MS、H₂O中の25~55%ACNの勾配、収率4.9%によって精製した、ESI-MS: m/z 454.3 (M+H)⁺。 40

【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 (400MHz, 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, 5H)。 50

, 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%。

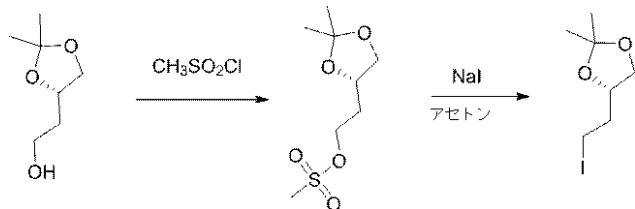
【0640】

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%) の精製を行つ

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】

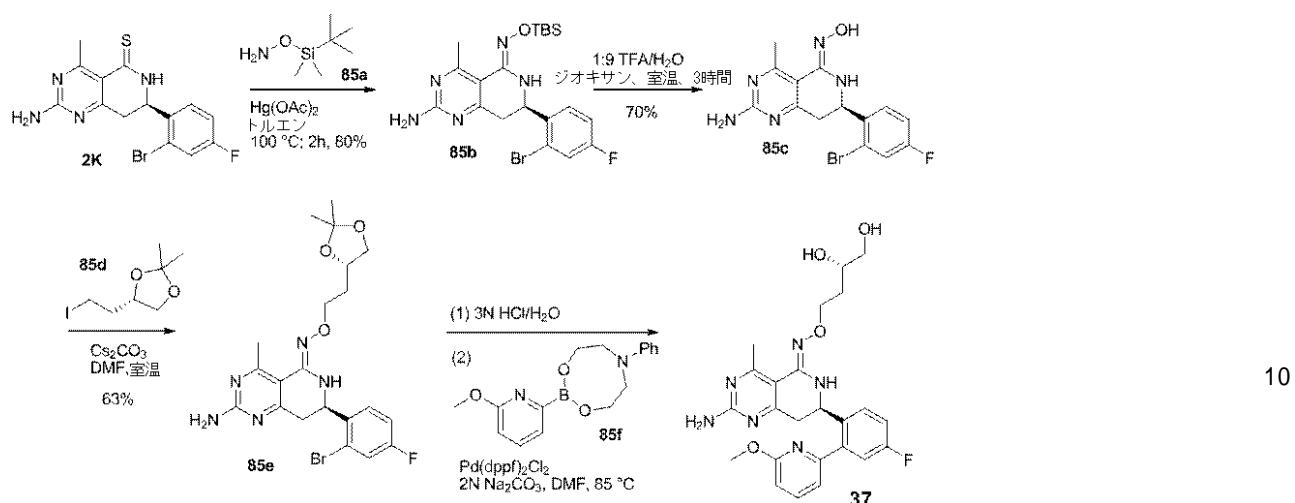
CH₂Cl₂ (25 mL) 中の (S)-2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタノール (1.58 mL、10.0 mmol) の溶液に、DMAP (120 mg、1.0 mmol) およびトリエチルアミン (2.08 mL、15.0 mmol) を添加した。反応混合物を 0 ℃まで冷却し、塩化メタンスルホニル (12.0 mmol、0.928 mL) を、N₂ 雰囲気下で、ゆっくりと滴下した。(TLC、1:2 EtOAc - ヘキサンによって監視された) 反応混合物を 2 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 溶液 (20 mL) を添加し、混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。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、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 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 (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]⁺ C₇H₁₄I O₂ に対して、計算値 257.00；実測値 257.08。

20

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

30

40



【0642】

前に説明されたように、化合物 2K 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(6H)-チオン(2K、366mg、1.0mmol)、O-(tert-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミン(85a、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、無水メタノールと共に粉碎し、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(6H)-オンO-tert-ブチルジメチルシリルオキシム(384mg、80%)を得た。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]⁺ C₂₀H₂₈BrFN₅OSiに対して、計算値 480.12；実測値 480.30。

【0643】

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(85b、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時間攪拌した。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(6H)-オンオキシム(85c、206mg、70%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 2.56(s, 3H) 2.83(dd, J=15.92, 4.55Hz, 1H) 3.17(dd, J=16.04, 5.94Hz, 1H) 4.90(q, J=4.97Hz, 1H) 7.20(d, J=1.52Hz, 1H) 7.21-7.23(m, 1H) 7.57(ddd, J=8.34, 1.64, 1.39Hz, 1H) 9.82(s, 1H)。MS(ES)[M+H]⁺ C₁₄H₁₄BrFN₅Oに対して、計算値 366.03；実測値 366.20。

【0644】

無水DMF(1mL)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 (85c、9.2mg、0.025mmol) の溶液に、 $C_{52}CO_3$ (12.2mg、0.0375mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。次いで、(S)-4-(2-ヨードエチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン (85d、7.68mg、0.03mmol) を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。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-ジオキソラン-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, 3.03Hz, 2H) 2.75 (s, 3H) 2.94 (dd, J = 16.42, 8.84Hz, 1H) 3.17 (dd, J = 16.42, 4.55Hz, 1H) 3.59 (dd, J = 8.08, 7.07Hz, 1H) 4.09 (dd, J = 8.08, 6.06Hz, 1H) 4.17-4.28 (m, 3H) 4.98 (ddd, J = 8.72, 4.55, 1.64Hz, 1H) 7.07 (td, J = 8.27, 2.65Hz, 1H) 7.34 (dd, J = 8.08, 2.78Hz, 1H) 7.43 (dd, J = 8.72, 5.94Hz, 1H)。MS (ES) [M+H]⁺ $C_{21}H_{27}BrFN_5O_3$ に対して、計算値495.11；実測値495.30。

【0645】

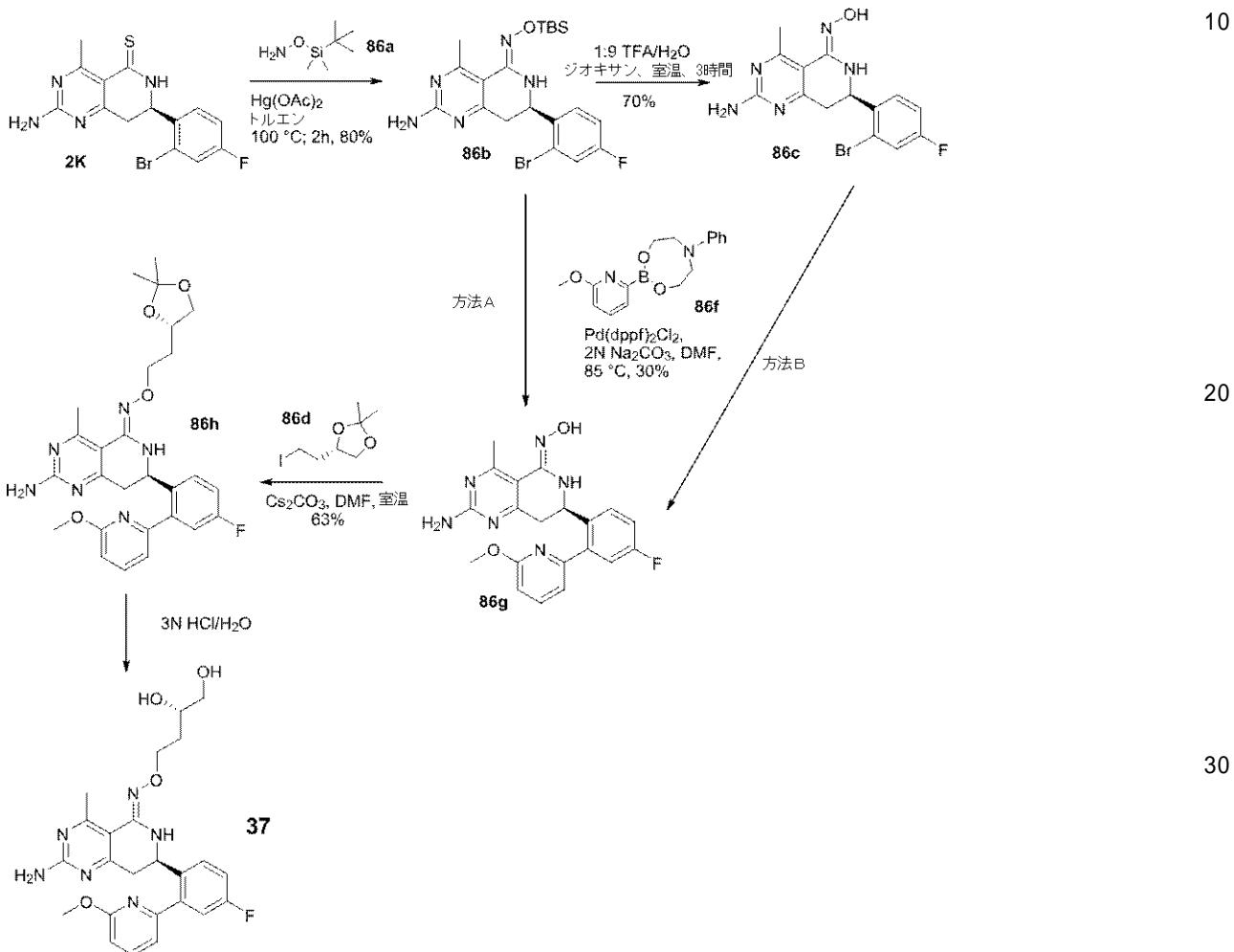
3N HCl 水溶液 (10mL) 中の (R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド [4,3-d] ピリミジン-5 (6H)-オンO-2-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル) エチルオキシム (85e、1g、2mmol) の溶液に、添加し、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示す。得られた固体を濾過し、低温の1N HCl で洗浄し、乾燥させ、淡白色固体として、(R,Z)-2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド [4,3-d] 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]⁺ $C_{18}H_{22}BrFN_5O_3$ に対して、計算値454.08；実測値454.02。

【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)、Pd (dpbf)₂Cl₂ (0.086g、0.1mmol)、および2N Na₂CO₃ (2.64mL、5.25mmol) 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LCMS (NH₄HCO₃ / ACN / H₂O) 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, 2.91Hz, 1H) 6.53 (dd, J = 8.34,

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(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-tert-ブチルジメチルシリルオキシム(86b、47.9mg、0.1mmol)、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)Cl₂(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。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

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-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)₂C₁₂(8.12mg、0.01mmol)、および2Na₂CO₃(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】

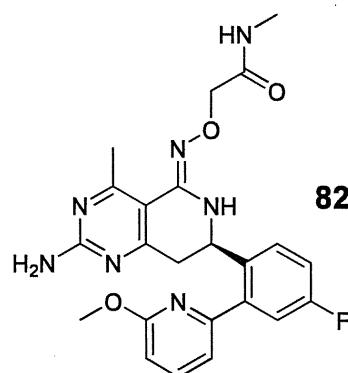
無水DMF(1mL)中の(R,Z)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンオキシム(86gまたは化合物61、10.0mg、0.025mmol)の溶液に、Cs₂CO₃(12.2mg、0.0375mmol)を添加し、反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。次いで、(S)-4-(2-ヨードエチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン(86d、7.68mg、0.03mmol)を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。LCMSは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合物を破碎した氷上に注ぎ、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-ジオキソラン-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) 40

. 1 0 - 4 . 2 1 (m , 3 H) 4 . 8 9 (d d , J = 1 0 . 6 1 , 3 . 7 9 H z , 1 H) 6 . 7 4 (d , J = 8 . 8 4 H z , 1 H) 7 . 0 1 (d , J = 8 . 0 8 H z , 1 H) 7 . 1 1 - 7 . 2 2 (m , 2 H) 7 . 6 1 - 7 . 6 9 (m , 2 H) M S (E S) [M + H] C₂₇H₃₂FN₆O₄ に対して、計算値 523.24；実測値 523.50。

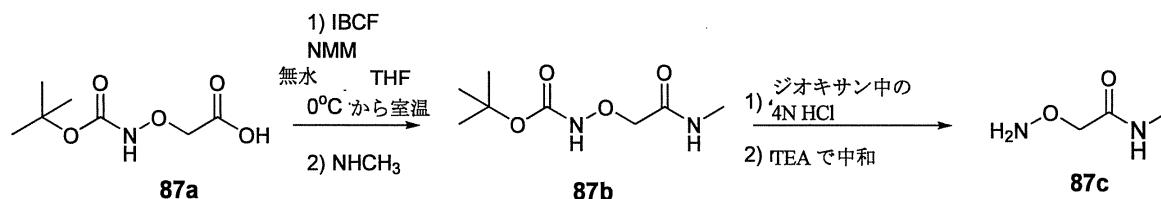
【0652】

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 82）



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-butylcarbamoyl)aminooxyacetic acid (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 μL、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 霧囲気下で、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-オキソ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-オキソ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 霧囲気下で、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】

10

20

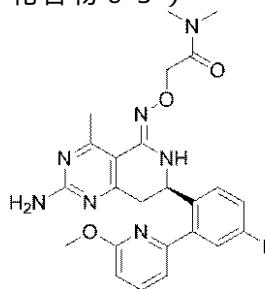
30

40

50

実施例 6 8 と同様の手順によって表題化合物 8 2 を調製し、2 - (アミノオキシ) - N - メチルアセトアミド (8 7 c) のカップリングは、Hg(OAc)₂によるものであった。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 2.75 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 3.19 (dd, J = 16.67, 9.35 Hz, 1 H), 3.41 (dd, J = 16.80, 4.17 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.47 (s, 2 H), 5.06 (dd, J = 9.35, 4.04 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 2 H), 7.71 (dd, J = 8.84, 5.56 Hz, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 1 H)。[M + H] C₂₃H₂₄FN₇O₃に対して、計算値 466；実測値 466。

実施例 8 8. (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 (化合物 8 3)



83

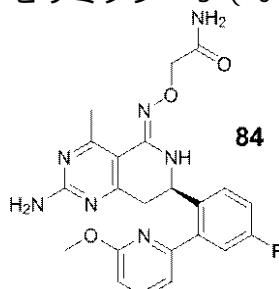
10

20

【0656】

ジメチルアミンを使用することを除いては、実施例 8 7 と同様の手順によって、表題化合物 8 3 を調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 2.74 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 3.10 - 3.24 (m, 1 H), 3.35 - 3.45 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.69 - 4.81 (m, 2 H), 5.06 (dd, J = 9.35, 4.04 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.08 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 2 H), 7.70 (dd, J = 8.72, 5.68 Hz, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 1 H)。[M + H] C₂₄H₂₆FN₇O₃に対して、計算値 480；実測値 480。

実施例 8 9. (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)アセトアミド (化合物 8 4)



84

30

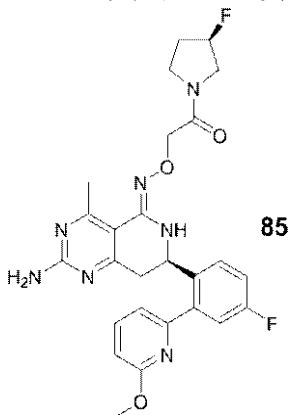
40

【0657】

ジメチルアミンを使用することを除いては、実施例 8 7 と同様の手順によって、表題化合物 8 4 を調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD) 2.73 (s, 3 H), 3.09 - 3.23 (m, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 2 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 1 H)。[M + H] C₂₂H₂₂FN₇O₃に対して、計算値 452；実測値 452。

50

実施例 9 0 . 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 8 5)



10

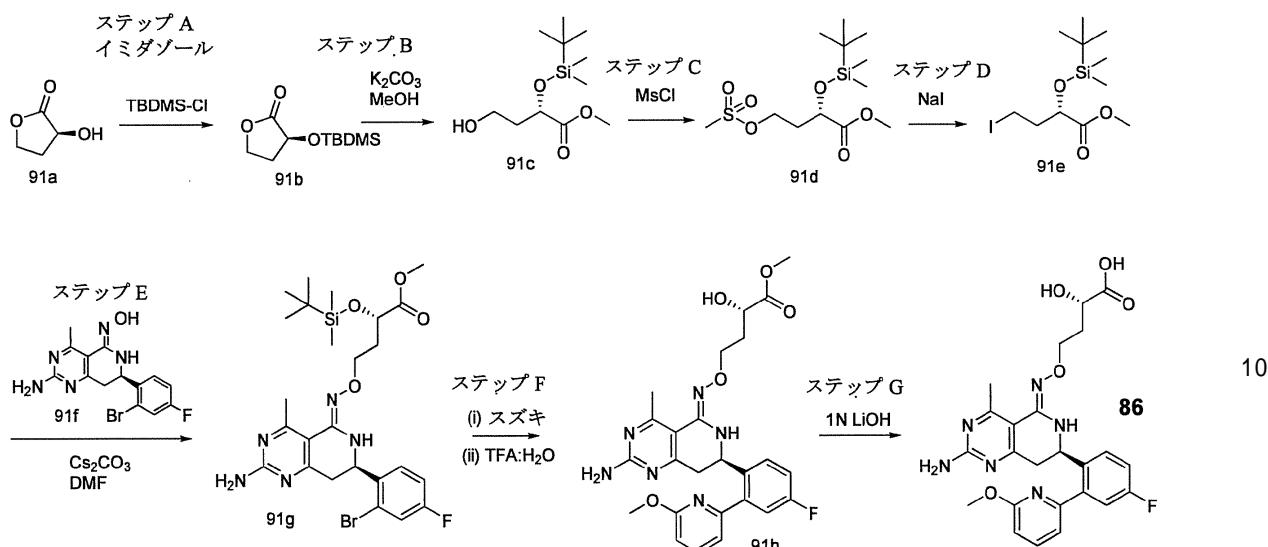
【 0 6 5 8 】

D M F (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 1 、 2 2 . 6 m g) の溶液に、 H B T U (0 . 0 7 5 m m o 1 、 2 8 m g) 、 E t₃N (0 . 1 2 5 m m o 1 、 1 7 μ L) および (R) - 3 - フルオロピロリジン (0 . 0 6 m m o 1 、 7 . 5 m g) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、 L C M S は、反応が完了したことを示す。分取 L C M S によって精製し、薄茶色固体として、表題化合物 (化合物 8 5 、 1 3 . 0 m g 、 5 0 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d₄) p p m 2 . 0 5 - 2 . 4 0 (m , 2 H) 2 . 7 2 (s , 3 H) 3 . 0 6 (d d , J = 1 6 . 9 3 , 1 0 . 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 = 1 0 . 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) 。 M S (E S) [M + H] C₂₆H₂₈F₂N₇O₃ に対して、計算値 5 2 4 . 5 3 ; 実測値 5 2 4 . 5 0 。

実施例 9 1 . (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 8 6)

20

30



ステップA.

【0659】

無水DMF(40mL)中の(S)-3-ヒドロキシジヒドロフラン-2(3H)-オン(91a、5g、49mmol)の溶液に、イミダゾール(6.7g、98mmol)およびTBDMSC-クロリド(8.1g、54mmol)を添加し、反応物を3時間攪拌した。反応物をジエチルエーテルで希釈し、1N HCl(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-(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(91b)(10.6g、49mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 0.15(s, 3H), 0.18(s, 3H), 0.86-0.99(m, 9H), 2.23(dq, J=12.63, 8.67Hz, 1H), 2.46(dddd, J=12.63, 7.58, 6.57, 3.28Hz, 1H), 2.84-3.01(m, 1H), 4.20(td, J=9.16, 6.44Hz, 1H), 4.33-4.47(m, 2H)。

ステップB.

【0660】

メタノール(40mL)中の(S)-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(91b、6g、27.8mmol)の溶液に、炭酸カリウム(500mg、3.6mmol)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-(tert-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(91c、3.9g、15.7mmol)を得た。[M+H]⁺ C₁₁H₂₄O₄Siに対して、計算値249；実測値249。

ステップC.

【0661】

無水ジクロロメタン中の(S)-メチル2-(tert-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(91c、3.9g、15.7mmol)の溶液に、トリエチルアミン、DMAp、および塩化メシルを添加した。反応物を1.5時間攪拌した。反応物をNH₄C1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-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-メシリブタノエート(91d、4.9g、15mmol)を得た。[M+H]⁺ C₁₂H₂₆O₆SSiに対して、計算値327；実測値327。

ステップD.

【0662】

10

20

30

40

50

無水アセトン中の(S) - メチル 2 - (t e r t - プチルジメチルシリルオキシ) - 4 - メシルブタノエート(91 d、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、E t O A c (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 - (t e r t - プチルジメチルシリルオキシ) - 4 - ヨードブタノエート(91 e、4.33 g、12 mmol)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 0.07 - 0.13 (m, 6 H), 0.82 - 0.99 (m, 9 H), 2.09 - 2.32 (m, 2 H), 3.17 - 3.36 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.29 (dd, J = 8.08, 4.04 Hz, 1 H)。

10

ステップ E .

【 0 6 6 3 】

無水DMF (2 mL)中の(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 (6 H) - オンオキシム(91 e、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 - (t e r t - プチルジメチルシリルオキシ) - 4 - メシルブタノエート(91 f、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 - 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 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - (t e r t - プチルジメチルシリルオキシ) ブタノエート(91 g、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 .

【 0 6 6 4 】

DMA 中の(S) - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 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 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - (t e r t - プチルジメチルシリルオキシ) ブタノエート(91 g、244 mg、0.41 mmol)の溶液に、6 - メトキシピリジン - 2 - ポロン酸 N - フェニルジエタノールアミンエステル(488 mg、1.64 mmol)、Pd (d p p f)₂C₁₂(66 mg、0.08 mmol)、および 2N 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、E t O A c およびCH₃OHですすいだ。濾液を濃縮し、黒色の残渣を得、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 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 2 - (t e r t - プ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 (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)を得た。[M + H] C₂₅H₂₇FN₆O₅に対して、計算値 511；実測値 511。

30

ステップ G .

【 0 6 6 5 】

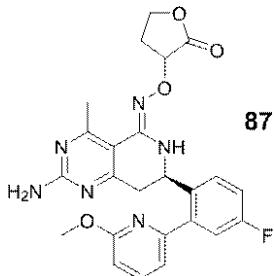
ジオキサン(500 μL)中の(S) - メチル 4 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7

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、15mg、0.03mmol)の溶液に、1N LiOH(74μL、0.08mmol)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(6H)-イリデン)アミノオキシ)-2-ヒドロキシブタン酸(化合物86、7.1mg、0.014mmol)を得た。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) 1.86-2.08(m,1H), 2.18-2.35(m,1H), 2.70-2.87(m,3H), 3.18(dd,J=16.80,9.22Hz,1H), 3.31-3.44(m,1H), 3.84-3.97(m,3H), 4.10-4.32(m,3H), 5.08(dd,J=9.09,4.04Hz,1H), 6.79(d,J=8.34Hz,1H), 7.12(d,J=7.33Hz,1H), 7.14-7.31(m,2H), 7.66(dd,J=8.59,5.56Hz,1H), 7.76(t,J=7.83Hz,1H)。[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(6H)-イリデン)アミノオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(化合物87)



【0666】
DMF(2.0mL)中の(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)-オンオキシム(0.3mmol、109mg)の溶液に、Cs₂CO₃(0.45mmol、146mg)および3-プロモジヒドロフラン-2(3H)-オン(0.36mmol、33.6μL)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。反応混合物を破碎した氷上に注ぎ、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-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)-イリデン)アミノオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(105mg、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(0.2mmol、92mg)、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(0.5mmol、150mg)、Pd(dppf)₂C₁₂(0.02mmol、16mg)、2N Na₂CO₃水溶液(1.0mmol、0.5mL)およびDMA(2.0mL)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、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-

10

20

30

40

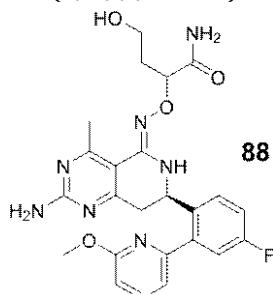
50

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 - ヒドロキシブタン酸 (29 mg、 29 %) を得た。 MS (E S) [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 (1.0 mL) に溶解し、 0 °C まで冷却した。 N - メチルモルホリン (0.15 mmol、 16.5 μL) およびクロロギ酸イソブチル (0.1 mmol、 15.5 μL) を添加し、 反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。 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 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3 H) オン (5 mg、 21 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 2.52 (d, J = 3.54 Hz, 1H) 2.66 (br. s . , 3H) 2.95 - 3.11 (m, 1H) 3.27 (br. s . , 2H) 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 = 8.34 Hz, 1H) 6.94 (d, J = 6.57 Hz, 1H) 7.00 - 7.15 (m, 2H) 7.49 - 7.66 (m, 2H) 。 MS (E S) [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 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシブタノアミド (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 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3 H) オン (14.3 mg、 0.03 mmol) を、 7N NH₃ - MeOH 溶液に溶解し、 密閉管中で一晩攪拌した。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 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシブタノアミド (13.2 mg、 89 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 1.83 - 2.16 (m, 2H) 2.58 (d, J = 6.06 Hz, 3H) 2.85 - 3.03 (m, 1H) 3.07 - 3.25 (m, 1H) 3.70 (q, J = 7.24 Hz, 2H) 3.90 (d, J = 11.37 Hz, 3H) 4.54 (t d, 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, 2.40 Hz, 1H) 7.14 - 7.26 (m, 2H) 7.57 - 7.72 (m, 1H) 7.76 (dd, J = 15.03, 6.69 Hz, 1H) 。 MS (E S) [M + H] C₂₄H₂₇FN₇O₄ に対して、 計算値 496.50；実測値 496.40。

実施例 94. 2 - ((Z) - ((R) - 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 (6 H)

10

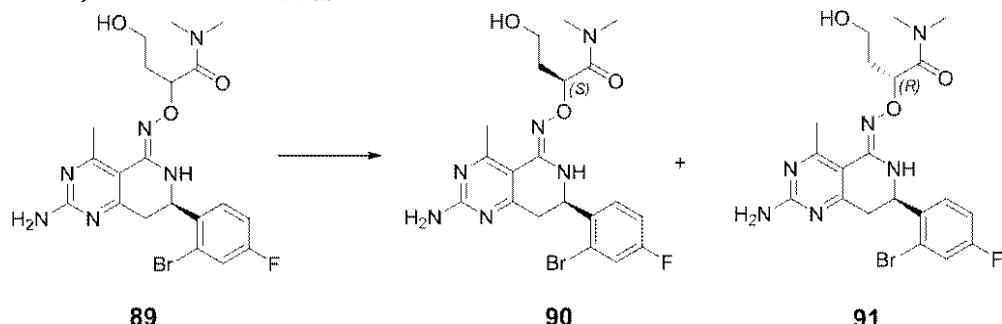
20

30

40

50

- 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



【 0 6 7 0 】

T H F (2 m L) 中の 3 - ((Z) - ((R) - 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 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) ジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (3 1 0 m g 、 0 . 6 6 8 m g) の溶液に、 N , N - ジメチルアミン (M e O H 中の 2 . 0 M 溶液、 0 . 8 6 m L 、 1 . 7 2 m m o l) を添加し、 反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、 L C M S 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 - 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 (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 (89 、 8 0 m g 、 2 4 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d ₄) 2 . 6 3 (d , J = 2 . 7 8 H z , 3 H) 2 . 8 4 - 2 . 9 9 (m , 1 H) 3 . 0 1 (d , J = 3 . 2 8 H z , 3 H) 3 . 0 8 - 3 . 2 5 (m , 4 H) 3 . 6 1 - 3 . 9 3 (m , 2 H) 4 . 9 9 (d d d d , J = 1 5 . 0 3 , 4 . 8 6 , 2 . 5 9 , 2 . 2 7 H z , 1 H) 5 . 0 9 - 5 . 2 3 (m , 3 H) 5 . 9 1 (d , J = 9 . 0 9 H z , 1 H) 6 . 9 8 - 7 . 1 4 (m , 1 H) 7 . 3 3 (d d d , J = 7 . 8 9 , 4 . 9 9 , 2 . 5 3 H z , 1 H) 7 . 3 8 - 7 . 4 8 (m , 1 H) 。 M S (E S) [M + H] C ₂ 0 H ₂ 5 B r F N ₆ O ₃ に対して、 計算値 4 9 5 . 3 4 ; 実測値 4 9 5 . 3 0 。

【 0 6 7 1 】

2 - ((Z) - ((R) - 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 (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 (89) 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に分離した。

・カラム : Chiral Pak AS - H (2 5 0 × 2 1 m m 、 5 μ m)

・移動相 :

・ A : C O ₂ (1)

・ B : i - P r O H

・勾配条件 : 2 5 % i - P r O H

・実行時間 : 8 分間

・流速 : 5 0 m L / 分

・注入体積 : 2 0 0 0 μ L

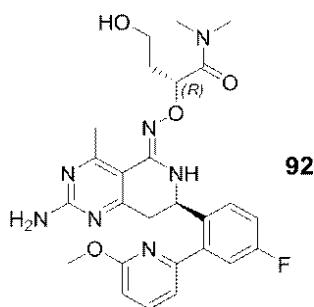
実施例 9 5 . (R) - 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルブタンアミド (化合物 9 2) の合成

10

20

30

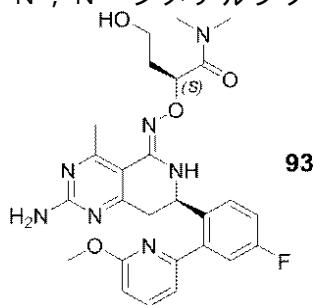
40



【0672】

(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(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(31mg、0.063mmol)、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(93mg、0.313mmol)、Pd(dppf)₂C₁₂(9.16mg、0.013mmol)、2N Na₂CO₃水溶液(0.156mL、0.313mmol)およびDMA(2.0mL)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、(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(92、14.4mg、43.9%)を得た。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) 2.08-2.16(m,2H) 2.60(s,3H) 2.98(s,3H) 3.02(d,J=9.85Hz,1H) 3.10(s,3H) 3.16-3.33(m,1H) 3.62-3.81(m,2H) 3.89(s,3H) 4.94(dd,J=10.04,3.98,0.88Hz,1H) 5.03(t,J=6.19Hz,1H) 5.27(br,s.,2H) 5.79(s,1H) 6.74(dd,J=8.34,0.76Hz,1H) 7.01(dd,J=7.33,0.76Hz,1H) 7.07-7.23(m,2H) 7.65(dd,J=8.34,7.33Hz,2H)。MS(ES)[M+H]⁺ C₂₆H₃₁FN₇O₄に対して、計算値524.56；実測値524.40。

実施例96. (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(化合物93)

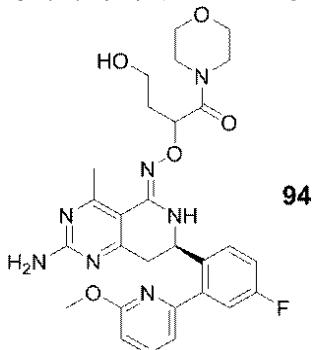


【0673】

(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(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(26mg、0.052mmol)、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(78mg、0.262mmol)、Pd(dppf)₂C₁₂(7.68mg、0.01mmol)、2N Na₂CO₃水溶液(0.131mL、0.313mmol)およびDMA(2.0mL)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、14.4mg、43.9%)を得た。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) 2.08-2.16(m,2H) 2.60(s,3H) 2.98(s,3H) 3.02(d,J=9.85Hz,1H) 3.10(s,3H) 3.16-3.33(m,1H) 3.62-3.81(m,2H) 3.89(s,3H) 4.94(dd,J=10.04,3.98,0.88Hz,1H) 5.03(t,J=6.19Hz,1H) 5.27(br,s.,2H) 5.79(s,1H) 6.74(dd,J=8.34,0.76Hz,1H) 7.01(dd,J=7.33,0.76Hz,1H) 7.07-7.23(m,2H) 7.65(dd,J=8.34,7.33Hz,2H)。MS(ES)[M+H]⁺ C₂₆H₃₁FN₇O₄に対して、計算値524.56；実測値524.40。

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、10.3mg、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。

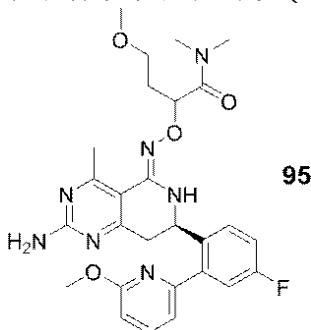
実施例 97. 2-((Z)-((R)-2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)アミノオキシ)-4-ヒドロキシ-1-モルホリノブタン-1-オン(化合物 94)



【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、反応混合物を一晩攪拌した。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 (dd, 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。

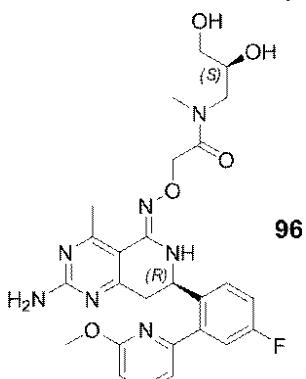
実施例 98. 2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 4 - メトキシ - N , N - ジメチルブタンアミド (化合物 95)



10

【0675】
T H F (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 . 0 3 mmol、1 6 mg) の溶液に、N₂ 霧囲気下で、0 度 50 % NaH (0 . 0 3 4 mmol、1 . 6 5 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 . 0 8 μL、0 . 0 4 3 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、2 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 1 . 8 1 - 2 . 0 6 (m, 2 H) 2 . 4 7 (s, 3 H) 2 . 7 0 - 2 . 8 0 (m, 1 H) 2 . 8 3 (d, J = 1 0 . 6 1 Hz, 3 H) 3 . 0 5 (d, J = 7 . 5 8 Hz, 3 H) 3 . 0 7 - 3 . 1 7 (m, 1 H) 3 . 2 0 (d, J = 4 . 8 0 Hz, 3 H) 3 . 3 1 - 3 . 3 9 (m, 2 H) 3 . 4 0 - 3 . 4 9 (m, 2 H) 3 . 8 7 (d, J = 3 . 7 9 Hz, 3 H) 4 . 8 0 - 4 . 9 3 (m, 1 H) 5 . 0 6 - 5 . 2 2 (m, 1 H) 6 . 8 3 - 6 . 9 0 (m, 1 H) 7 . 2 0 (d, J = 8 . 8 4 Hz, 1 H) 7 . 2 3 - 7 . 3 2 (m, 2 H) 7 . 4 4 (ddd, J = 1 4 . 3 4 , 8 . 9 1 , 5 . 8 1 Hz, 1 H) 7 . 8 5 (td, J = 7 . 8 3 , 3 . 2 8 Hz, 1 H)。MS (ES) [M + H]⁺ C₂₇H₃₃F₁N₇O₄ に対して、計算値 538 . 58 ; 実測値 538 . 40。

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



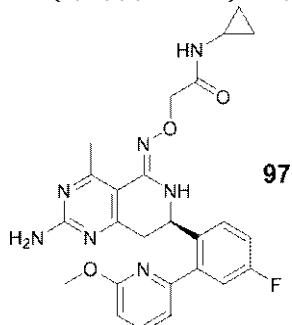
40

【0676】
50

¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 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] C₂₆H₃₀FN₇O₅に対して、計算値 540；実測値 540。

実施例 1 0 0 . (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) - イリデンニアミノオキシ) - N - シクロプロビルアセトアミド (化合物 9 7) の合成



10

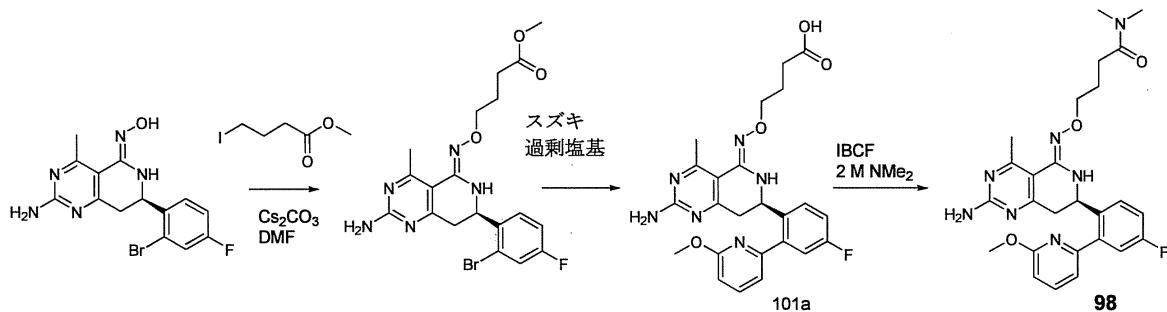
20

〔 0 6 7 7 〕

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) δ 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]⁺ C₂₅H₂₆FN₇O₃ に対して、計算値 492；実測値 492。

30

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)-イリデンニアミノオキシ)-N,N-ジメチルブタンアミド(化合物98)の合成



40

【 0 6 7 8 】

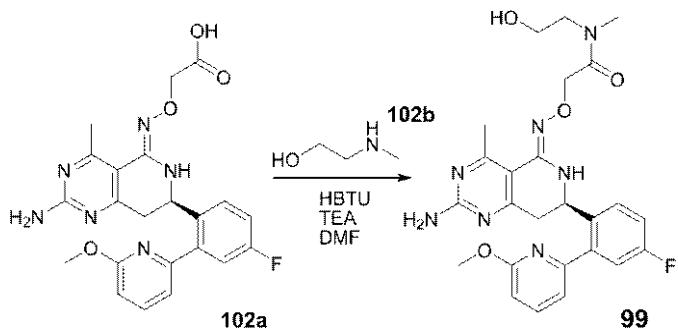
無水 THF 中の (R, Z)-4-(2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデンニアミノオキシ)ブタン酸(101a, 26mg, 0.054mmol)の溶液を、氷浴中で冷やし、N-メチルモルホリン(9μL, 0.081mmol)およびクロロギ酸イソブチル(7.7μL, 0.060mmol)を逐

次に添加した。混合物を、N₂雰囲気下で、20分間攪拌した。メタノール(54 μL、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、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)-イリデンアミノオキシ)-N,N-ジメチルブタンアミド(98、6.4mg、0.0126mmol)を得た。

【0679】

¹H NMR(400MHz, MeOD) 1.91-2.05(m, 2H), 2.46-10(t, J=7.33Hz, 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, 4.67Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 4.00-4.12(m, 2H), 5.05(dd, J=8.59, 4.55Hz, 1H), 6.79(d, J=8.34Hz, 1H), 7.12(d, J=7.33Hz, 1H), 7.15-7.25(m, 2H), 7.59(dd, J=8.46, 5.68Hz, 1H), 7.71-7.82(m, 1H)。[M+H]₊ C₂₆H₃₀FN₇O₃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 20



30

【0680】

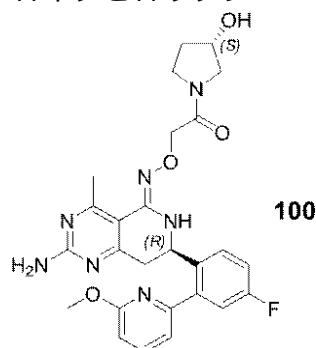
無水DMF(1mL)中の(R,Z)-2-(2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデンアミノオキシ)酢酸(102a、43mg、0.095mmol)の溶液に、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(72mg、0.19mmol)、トリエチルアミン(53μL、0.39mmol)、および最後に2-(メチルアミノ)エタノール(102b、16μL、0.19mmol)を添加した。反応物を、窒素雰囲気下で、一晩攪拌した。反応混合物を1:1のDMSO:MeOHで希釈し、NH₄HCO₃/ACN/H₂O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、11mg、0.022mmol)を、析出させた。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) 2.57(d, J=4.04Hz, 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, 4.29Hz, 1H), 6.77(d, J=8.34Hz, 1H), 7.12(d, J=7.33Hz, 1H), 7.14-7.24(m, 2H), 7.60-7.70(m, 1H), 7.70-7.80(m, 1H)。[M+H]₊ C₂₅H₂₈FN₇O₄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,

40

50

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 100) の合成

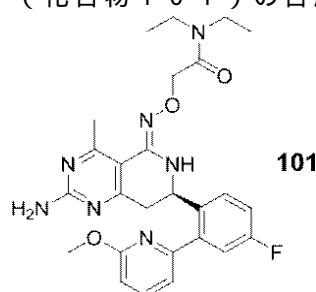


10

【 0681 】

(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 102 と同様の手順によって、表題化合物 100 を調製した。¹ H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 1.82 - 2.13 (m, 2 H), 2.57 (d, J = 3.03 Hz, 3 H), 2.95 (ddd, J = 16.23, 8.91, 3.92 Hz, 1 H), 3.09 - 3.22 (m, 2 H), 3.38 - 3.54 (m, 2 H), 3.54 - 3.74 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.41 (d, J = 9.35 Hz, 1 H), 4.55 - 4.73 (m, 2 H), 4.96 - 5.08 (m, 1 H), 6.78 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 7.07 Hz, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 7.64 (dt, J = 8.53, 5.84 Hz, 1 H), 7.75 (t, J = 7.83 Hz, 1 H)。 [M + H] C₂₆H₂₈FN₇O₄ に対して、計算値 522；実測値 522。

実施例 104 . (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 101) の合成

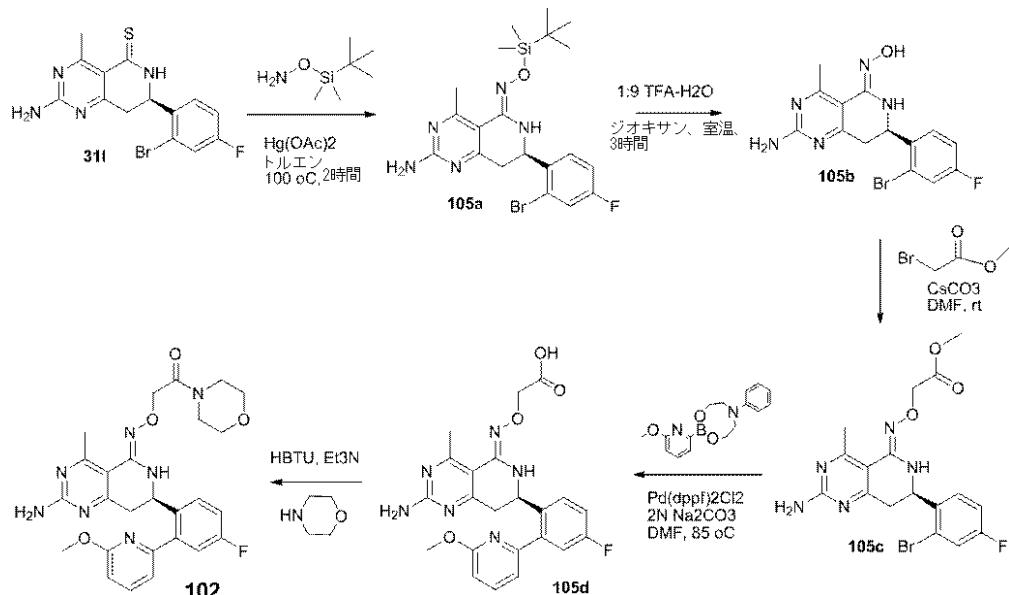


30

【 0682 】

実施例 102 と同様の手順によって、表題化合物 101 を調製した。¹ H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 1.12 (t, J = 7.07 Hz, 3 H), 1.15 - 1.26 (m, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.17 (dd, J = 16.80, 9.47 Hz, 1 H), 3.32 - 3.46 (m, 5 H), 3.89 (s, 3 H), 4.65 - 4.81 (m, 2 H), 5.05 (dd, J = 9.47, 4.17 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.33 Hz, 1 H), 7.15 - 7.29 (m, 2 H), 7.70 (dd, J = 8.59, 5.56 Hz, 1 H), 7.72 - 7.83 (m, 1 H)。 [M + H] C₂₆H₃₀FN₇O₃ に対して、計算値 508；実測値 508。

実施例 105 . (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 102) の合成



10

A. (R, Z)-2-Amino-7-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-methyl-7,8-dihydro[4,3-d]pyrimidin-5(6H)-one-O-tert-butylsilyl ether (105a)

【0683】

20

(R)-2-Amino-7-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-methyl-7,8-dihydro[4,3-d]pyrimidin-5(6H)-one (31I, 366 mg, 1.0 mmol), O-(tert-butylsilyl)hydrosilylamine (588 mg, 4.0 mmol), Hg(OAc)₂ (640 mg, 2.0 mmol) and toluene (5 mL) were mixed and heated at 100°C for 2 h. After cooling to room temperature, the mixture was filtered through a column packed with Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was dried over a column packed with silica gel. The product was purified by column chromatography (hexane/ethyl acetate = 1/1) to give (R, Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-methyl-7,8-dihydro[4,3-d]pyrimidin-5(6H)-one-O-tert-butylsilyl ether (105a, 384 mg, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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]⁺ C₂₀H₂₈BrFN₅OSi. Calculated value: 480.12; measured value: 480.30.

30

B. (R, Z)-2-Amino-7-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-methyl-7,8-dihydro[4,3-d]pyrimidin-5(6H)-one-O-alkyl ether (105b)

40

【0684】

Diisopropylethylamine (2 mL) was added to a solution of (R, Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-methyl-7,8-dihydro[4,3-d]pyrimidin-5(6H)-one-O-tert-butylsilyl ether (105a, 384 mg, 0.8 mmol) in 1:9 TFA-H₂O. The mixture was stirred at room temperature for 2 h. The precipitated solid was collected by filtration, washed with diisopropylethylamine, and dried to give (R, Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-methyl-7,8-dihydro[4,3-d]pyrimidin-5(6H)-one (105b, 206 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.56 (s, 3H), 2.83 (dd, J = 15.92, 4.55 Hz,

50

z , 1 H) 3.17 (dd, $J = 16.04, 5.94\text{ Hz}$, 1 H) 4.90 (q, $J = 4.97\text{ Hz}$, 1 H) 7.20 (d, $J = 1.52\text{ Hz}$, 1 H) 7.21 - 7.23 (m, 1 H) 7.57 (ddd, $J = 8.34, 1.64, 1.39\text{ Hz}$, 1 H) 9.82 (s, 1 H)。MS (ES) [M+H] $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrFN}_5\text{O}$ 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-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)-イリデンアミノオキシ)酢酸塩(105c)

【0685】

無水DMF(1mL)中の(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)-オノオキシム(105c、150mg、0.4mmol)の溶液に、 CsCO_3 (195mg、0.6mmol)を添加し、反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。次いで、メチル2-プロモ酢酸(45 μL 、0.48mmol)を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。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-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)-イリデンアミノオキシ)酢酸塩(105c、172mg、99%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, クロロホルム-d) ppm 2.66(s, 3H) 3.12 - 3.18(m, 1H) 3.24 - 3.32(m, 1H) 3.71(s, 3H) 4.57(s, 2H) 4.96(ddd, $J = 8.40, 4.48, 1.77\text{ Hz}$, 1H) 7.01(t d, $J = 8.27, 2.65\text{ Hz}$, 1H) 7.23 - 7.29(m, 1H) 7.39(dd, $J = 8.84, 5.81\text{ Hz}$, 0H)。MS (ES) [M+H] $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrFN}_5\text{O}_3$ 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(6H)-イリデンアミノオキシ)酢酸(105d)

【0686】

DMA(3mL)中の(R, Z)-メチル2-(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)-イリデンアミノオキシ)酢酸塩(105c、175mg、0.4mmol)、2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-6-フェニル-1,3,6,2-ジオキザボロカン(298mg、1,0mmol)、Pd(dppf)₂C₁₂(32.5mg、0.04mmol)、2N Na₂CO₃(1.0mL、2.0mmol)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(6H)-イリデンアミノオキシ)酢酸(105d、56mg、31%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, クロロホルム-d) ppm 2.79(s, 3H) 3.16(dd, $J = 17.05, 10.48\text{ Hz}$, 1H) 3.45(dd, $J = 17.05, 3.92\text{ Hz}$, 1H) 3.88(s, 3H) 4.59(d, $J = 3.03\text{ Hz}$, 2H) 4.96(dd, $J = 10.36, 3.79\text{ Hz}$, 1H) 5.90(br s, 1H) 6.76(d, $J = 8.34\text{ Hz}$, 1H) 7.02(d, $J = 6.82\text{ Hz}$, 1H) 7.14(dd, $J = 9.09, 2.78\text{ Hz}$, 1H) 7.19(td, $J = 8.34, 2.78\text{ Hz}$, 1H) 7.62(dd, $J = 8.59, 5.56\text{ Hz}$, 1H) 7.68(dd, $J = 8.34, 7.33\text{ Hz}$, 1H)。MS (ES) [M+H] $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{O}_4$ に対して、計算値 453.16；実測値 453.30。

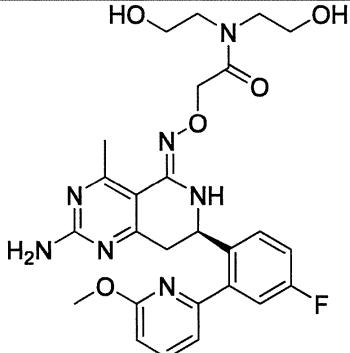
E . (R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) - 1 - モルホリノエタノン (化合物 102)

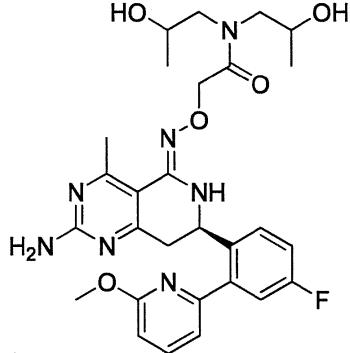
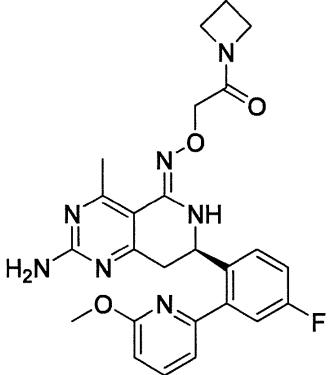
【 0687 】

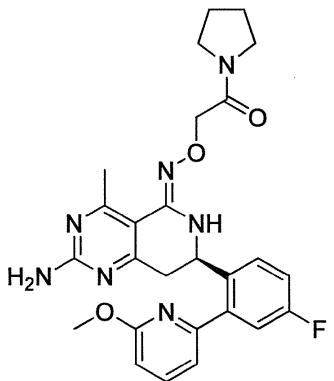
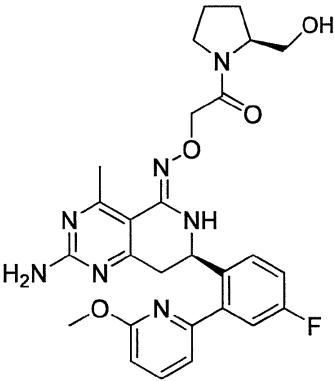
D M F (0 . 5 m L) 中の (R , Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデンアミノオキシ) 酢酸 (105 d , 0 . 05 mmol , 22 . 6 mg) の溶液に、 H B T U (0 . 075 mmol , 28 mg) 、 E t₃ N (0 . 125 mmol , 17 μL) およびモルホリン (0 . 1 mmol , 8 . 3 μL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、 L C M S は、反応が完了したこと 10 を示す。分取 L C M S 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) - イリデンアミノオキシ) - 1 - モルホリノエタノン (102 , 5 . 7 mg , 22 %) を得た。¹ H N M R (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) 。 M S (E S) [M + H] C₂₆H₂₈FN₇O₄ に対して、計算値 522 . 22 ; 実測値 522 . 00 。

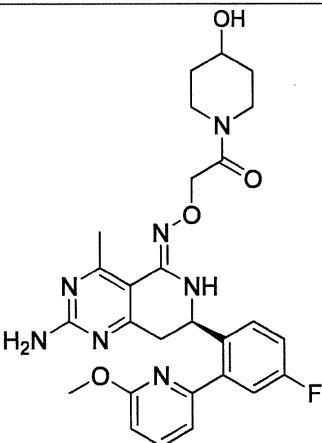
【 0688 】

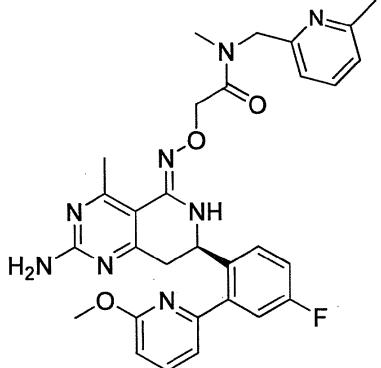
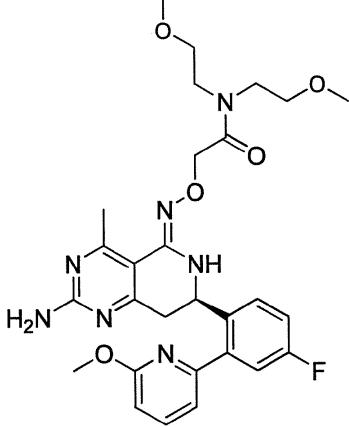
上述の実施例で開示される反応スキームを用いて、以下の表に列挙される化合物を調製した。

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 -d] ピリミジン -5 (6 <i>H</i>) -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</p>	539.6	540

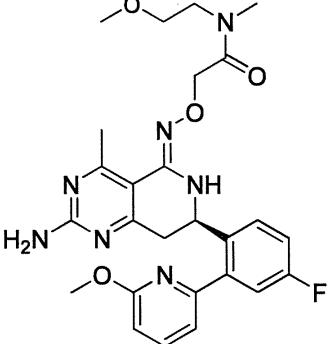
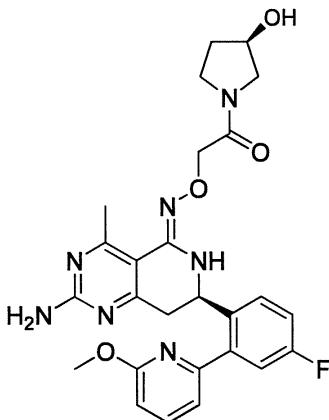
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
104	 <p>2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - N, N - ビス (2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド</p>	539.6567.6	568
105	 <p>(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 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

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>) -イリデンアミノオキシ) -1-(ピロリジン-1-イル)エタノン</p>	505.5	506
			10
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
			20
			30
			40

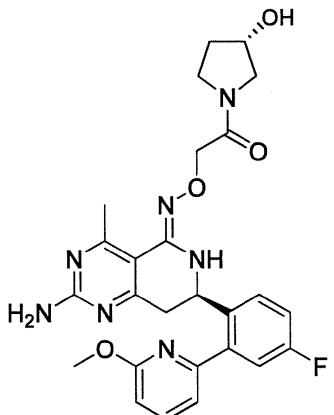
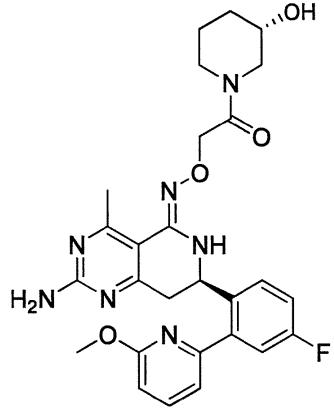
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	3 - d] ピリミジン-5 (6 H) -イリデン) アミノ オキシ) - 1 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) エタノン		10
108	 <p>(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エタ ノン</p>	535.6	536

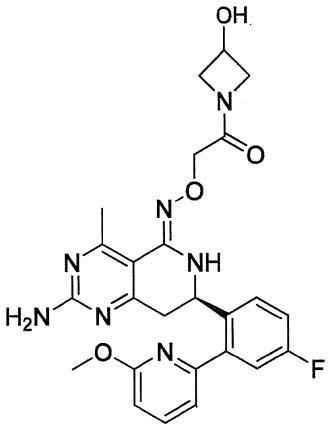
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
109	 <p>(<i>R, Z</i>) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - <i>d</i>] ピリミジン - 5 (6 <i>H</i>) - イリデンニアミノオキシ) - <i>N</i> - メチル - <i>N</i> - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) アセトアミド</p>	570.6	571
110	 <p>(<i>R, Z</i>) - 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>])</p>	567.6	568

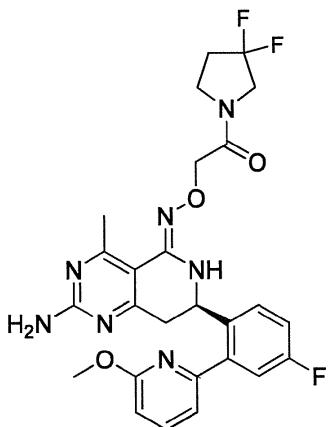
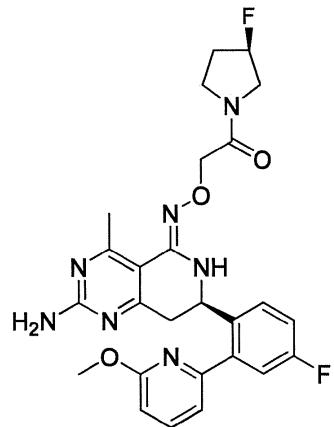
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	ピリミジン-5 (6 <i>H</i>) -イリデンアミノオキシ) -N, N-ビス (2-メトキシエチル) アセトアミド		
111	<p>(<i>R</i>, <i>Z</i>) -N- (2-アミノ-2-オキソエチル) -2- (2-アミノ-7- (4-フルオロ-2- (6-メトキシピリジン-2-イル) フェニル) -4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-<i>d</i>] ピリミジン-5 (6<i>H</i>) -イリデンアミノオキシ) -N-メチルアセトアミド</p>	522.5	523
112	<p>2- ((<i>Z</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

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 (6H) - 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		10
113	 <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</p>	523.6	524
114		521.5	522

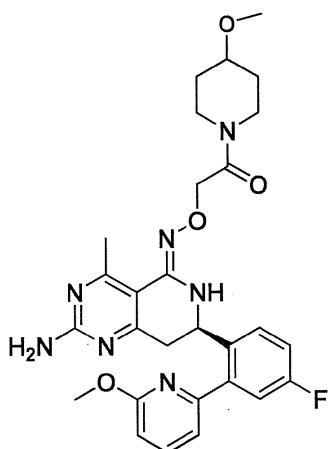
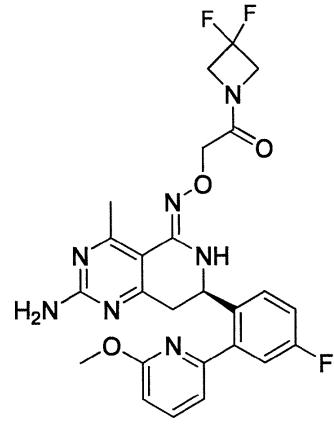
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フエニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エタノン		10
115	<p>2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) 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 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エタノン</p>	535.6	536
			20
			30
			40

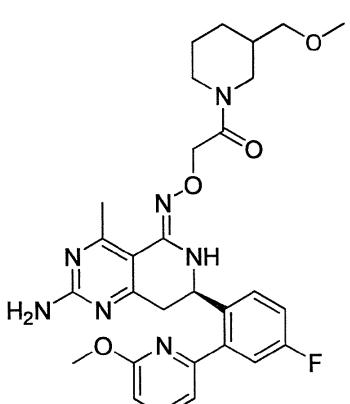
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
116	 <p>2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フエニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) エタノン</p>	521.5	522
117	 <p>2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ</p>	535.6	536

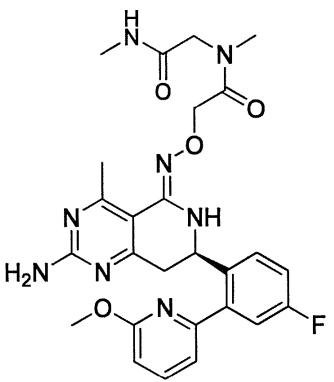
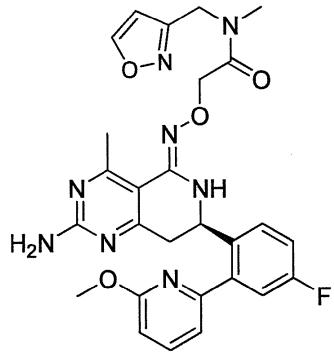
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	エニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - ((S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) エタノン		10
118	 <p>(R, Z) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) エタノン</p>	507.5	508

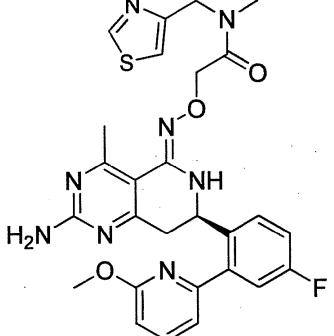
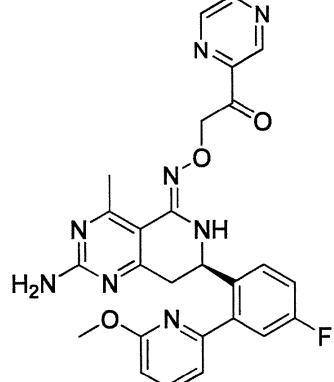
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
119	 <p>(<i>R</i>, <i>Z</i>) - 2 - (2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - <i>d</i>] ピリミジン - 5 (6 <i>H</i>) - イリデンアミノオキシ) - 1 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) エタノン</p>	541.5	542
120	 <p>2 - ((<i>Z</i>) - ((<i>R</i>) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フ</p>	523.5	524

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 (6H) - 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		10
121	<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 (6H) - 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
			20
			30

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
122	 <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>) - イリデンアミノオキシ) - 1 - (4 - メトキシピケリジン - 1 - イル) エタノ ン</p>	549.6	550
123	 <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)</p>	527.5	528

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	<p>–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, 3–ジフルオロアゼチジン–1–イル) エタノン</p>		10
124	 <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–(メトキシメチル)ピペリジン–1–イル)エタノン</p>	563.6	564

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
125	 <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-d] ピリミジン-5 (6<i>H</i>) -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</p>	536.6	537
126	 <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-d] ピリミジン-5 (6<i>H</i>) -イリデンアミノオキシ)</p>	546.6	547

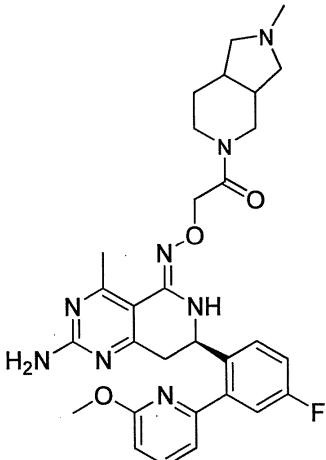
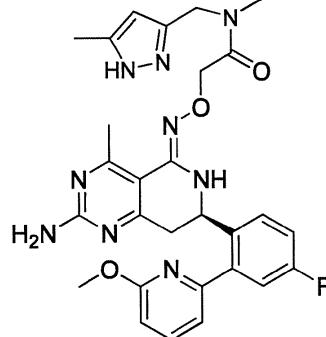
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	-N-(イソキソゾール-3-イルメチル)-N-メチルアセトアミド		
127	 <p>(R, Z)-2-(2-Amino-7-(4-fluorophenoxy)-2-oxo-4-methyl-7,8-dihydroimidazo[4,5-d]pyrimidine-5-carboxylic acid isopropylidene ester)</p>	562.6	563
128	 <p>(R, Z)-2-(2-Amino-7-(4-fluorophenoxy)-2-oxo-4-methyl-7,8-dihydroimidazo[4,5-d]pyrimidine-5-carboxylic acid isopropylidene ester)</p>	557.6	558

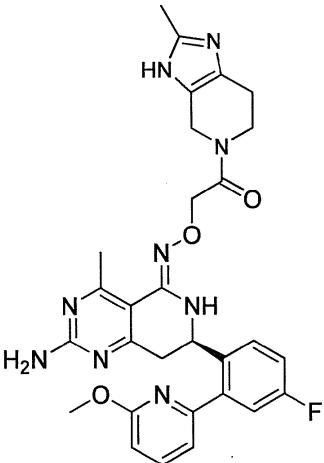
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	<p>– 4 – メチル – 7 , 8 – ジヒドロピリド [4 , 3 – d] ピリミジン – 5 (6 H) – イリデンアミノオキシ) – 1 – (ピラジン – 2 – イル) エタノン</p>		
129	<p>2 – ((Z) – ((R) – 2 – アミノ – 7 – (4 – フルオロ – 2 – (6 – メトキシピリジン – 2 – イル) フエニル) – 4 – メチル – 7 , 8 – ジヒドロピリド [4 , 3 – d] ピリミジン – 5 (6 H) – イリデン) アミノオキシ) – 1 – (3 – (ジメチルアミノ) ピペリジン – 1 – イル) エタノン</p>	562.6	563

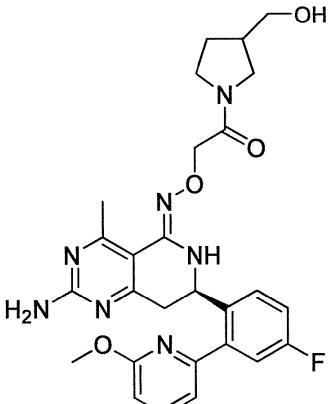
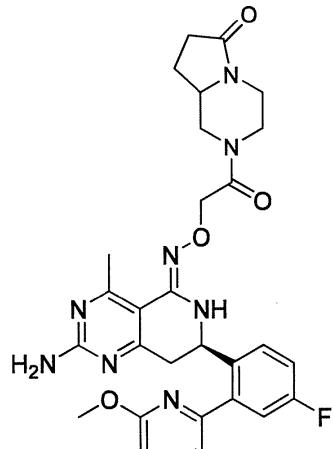
10

20

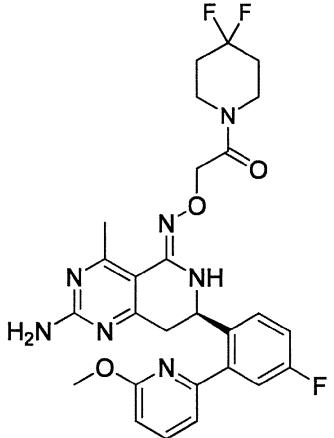
30

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 - デヒドロピリド [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</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

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	<p>–4–メチル–7, 8–ジヒドロピリド[4, 3–d] ピリミジン–5 (6 H) –イリデンシアミノオキシ) –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</p>		10
132	 <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) –イリデンシアミノオキシ) –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</p>	571.6	572

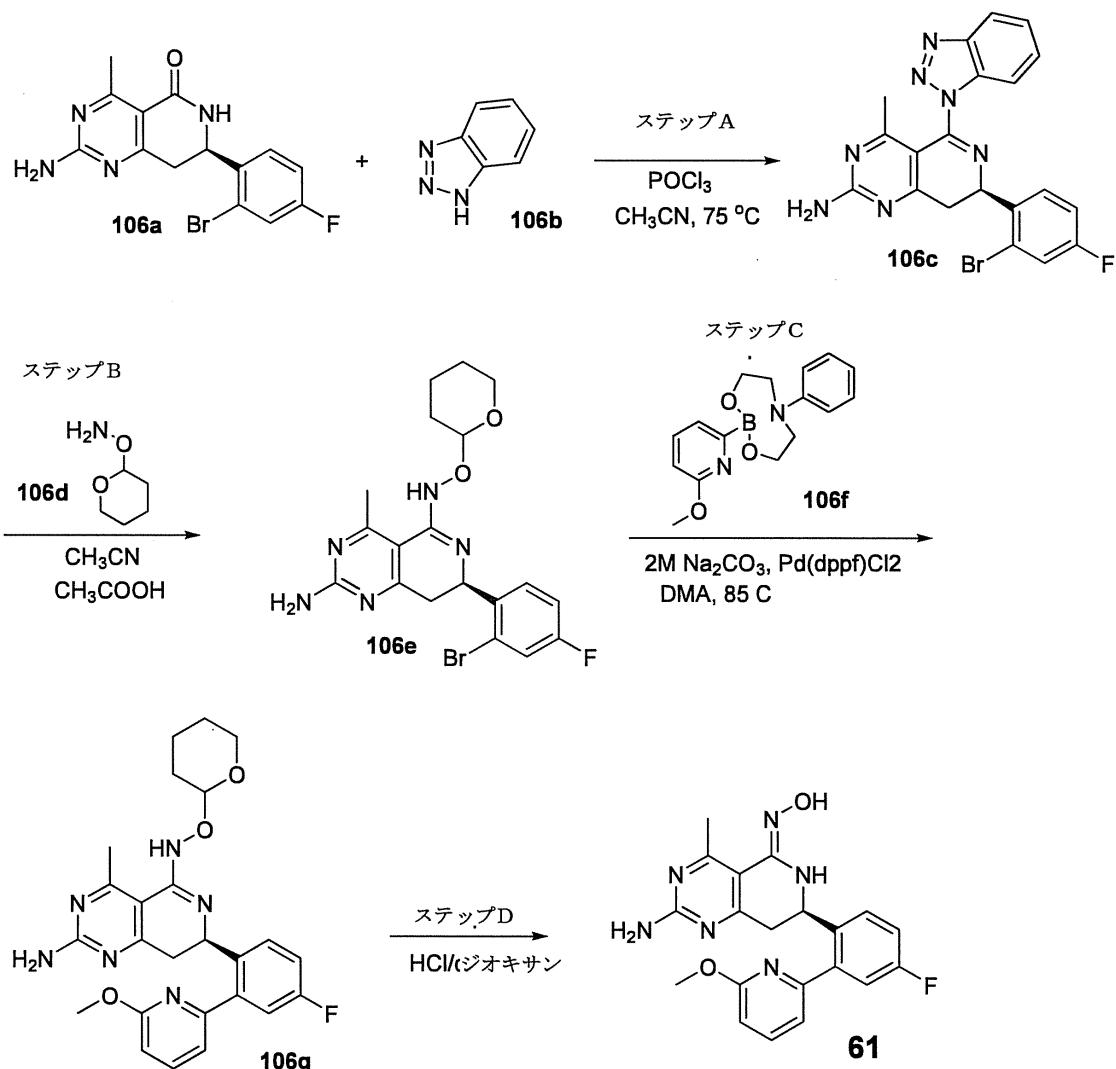
化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
133	 <p>2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) フェニル) - 4 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 5 (6 H) - イリデン) アミノオキシ) - 1 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) エタノン</p>	535.6	536
134	 <p>2 - (2 - ((Z) - ((R) - 2 - アミノ - 7 - (4</p>	574.6	575

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
	<p>—フルオロ—2—(6—メトキシピリジン—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</p>		10
135	<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—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</p>	521.5	522

化合物番号	構造&名称	分子量	M+H (測定値)
136	 <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)-イリデンシアミノオキシ)-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(6H)-オンオキシム(化合物61)の別途合成

30



ステップA. (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(化合物106c)の合成
【0689】

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(6H)-オン(106a、1.00g、2.85mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール(106b、0.678g、5.70mmol)および無水アセトニトリル(14mL)を添加した。三塩化ホスホリル(0.796mL、8.54mmol)を、混合物にゆっくりと添加し、反応物を75の油浴中で18時間加熱した。LC/MSによると、化合物1の約7~10%が未反応の状態であった。反応混合物を濃縮し、次いで、80mLの酢酸エチルで希釈し、得られた混合物を、40mL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、40mL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(1.72g)まで濃縮し、これには約0.37g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452；実測値452.3~454.3。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 1.96(s, 3H), 2.74(dd, J=16.42, 14.91Hz, 1H), 3.13(dd, J=16.55, 4.17Hz, 1H), 5.20(dd, J=14.91, 4.04Hz, 1H), 5.69(s, 2H), 7.03-7.12(m, 1H), 7.38(dd, J=8.21

10

20

30

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 mol)を添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。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(dd, J = 16.1, 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(dd, 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2 M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fosfino)フェロセンジクロロバラジウム(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 °C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) 50

)を、10mLのジオキサンに溶解した。次いで、ジオキサン(1.86mL、7.45mmol)中の4M HC1を、上述の攪拌溶液にゆっくりと添加した。全てのHC1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、0.404g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(400MHz, 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=8.34Hz, 1H), 7.16(d, J=6.57Hz, 1H), 7.19-7.30(m, 2H), 7.55(dd, J=8.59, 5.56Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.34, 7.33Hz, 1H)。

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、20mg、白色粉末)を測った。1,4-ジオキサン(340μL、0.124mol/L)中のクロロホルム(5mL)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。

【0693】

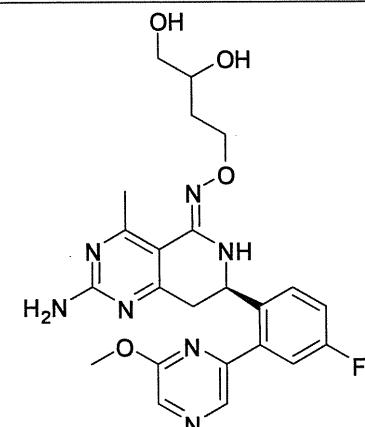
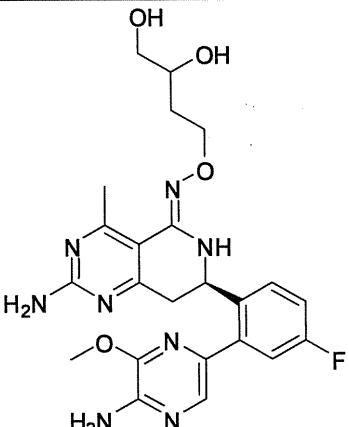
アセトン(2.5mL)を残渣物に添加した。溶液を得るまで、混合物を室温で超音波分解した。ヘプタン(1mL)を添加し、反応混合物を5℃で冷却した。窒素の緩流で、溶媒を蒸発させ、固体を得た。

【0694】

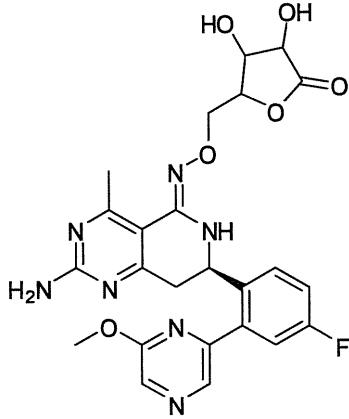
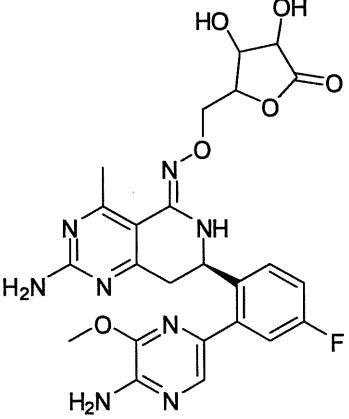
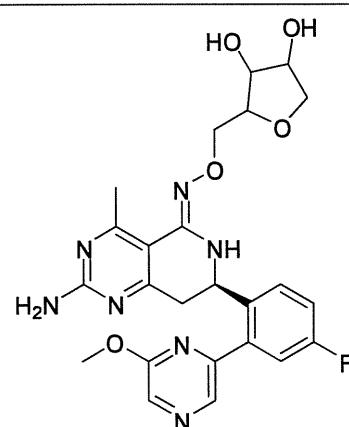
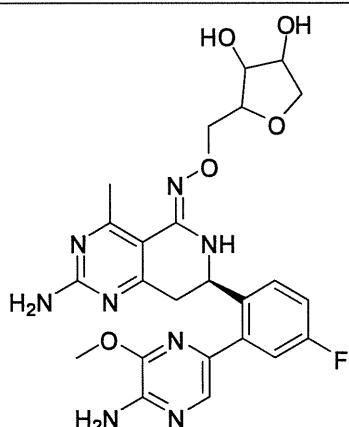
粉末X線回折、示差走査熱量測定(DSC)および熱重量分析によって、残存する固体の特性を得た。図2は、粉末X線回折図を示し、これには、結晶性生成物の異なる線特徴を含む。図3は、DSCサーモグラムを示し、128℃で開始する吸熱を示す。固体は、128℃の融点を有する。

【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。

 <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- ジヒドロキシブチルオキシム</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 -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 μ</p>
10	20

<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-5-メト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>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-5-メトキシテトラヒドロフラン-2-イル) メチルオキシム</p>
10	20

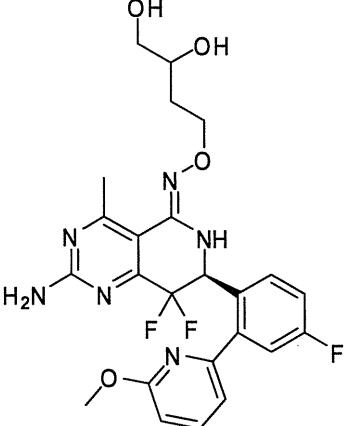
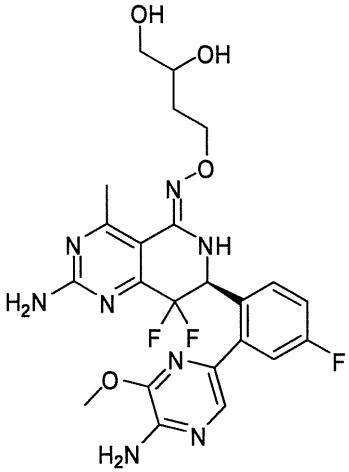
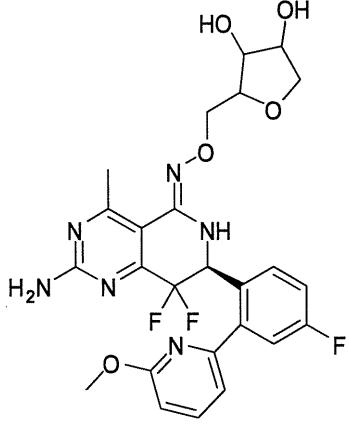
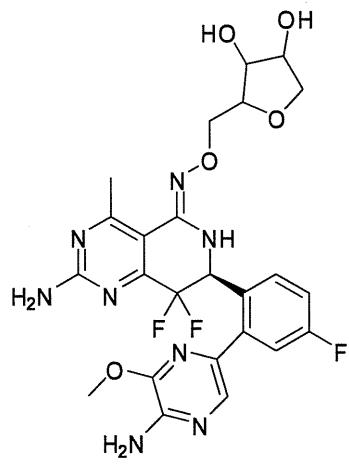
		10
<p>5 - ((<i>Z</i>) - ((<i>R</i>) - 2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピラジン2-イル)フェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[4, 3-<i>d</i>]ピリミジン-5(6<i>H</i>)-イリデン)アミノオキシ)メチル)-3, 4-ジヒドロキシジヒドロフラン-2(3<i>H</i>)-オン</p>	<p>5 - ((<i>Z</i>) - ((<i>R</i>) - 2-アミノ-7-(2-(5-アミノ-6-メトキシピラジン2-イル)-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[4, 3-<i>d</i>]ピリミジン-5(6<i>H</i>)-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>	20
		30
<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, (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>	<p>-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>	40

<p>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</p>	<p>-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</p>
<p>(7R, 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- (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>(7R, 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 (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</p>

10

20

30

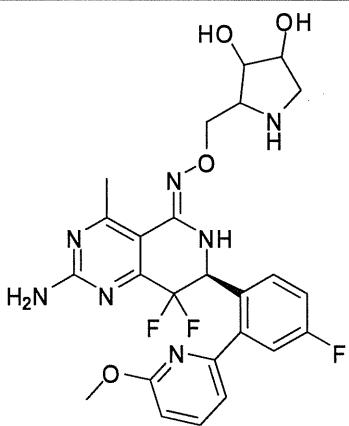
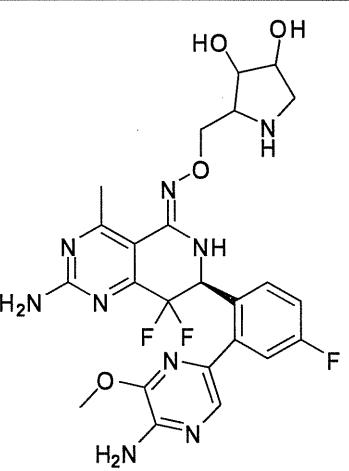
 <p>(7<i>S</i>, <i>Z</i>) -2-アミノ-8, 8-ジフルオロ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-8-ジフルオロ-4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[4, 3-<i>d</i>]ピリミジン-5(6<i>H</i>)-オン-3, 4-ジヒドロキシブチルオキシム</p>	 <p>(7<i>S</i>, <i>Z</i>) -2-アミノ-7-(2-(5-アミノ-6-メトキシピラジン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-8, 8-ジフルオロ-4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド[4, 3-<i>d</i>]ピリミジン-5(6<i>H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

10

20

30

40

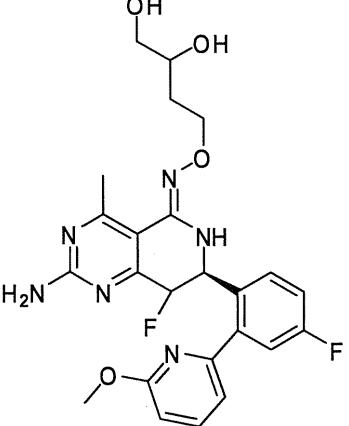
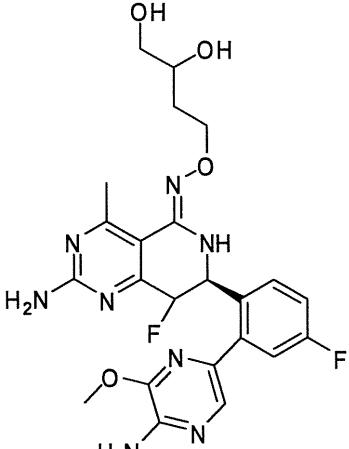
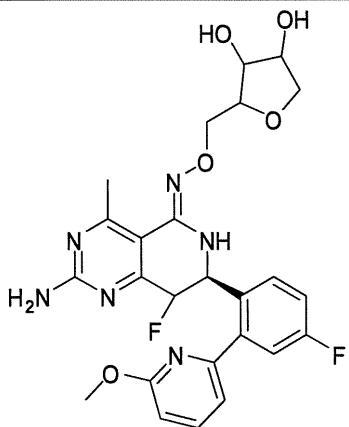
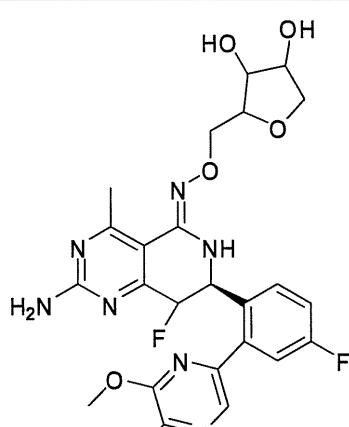
<p>—メトキシピリジン-2-イル) フェニル) -4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6 H) -オンO- (3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メチルオキシム</p> 	<p>—イル) -4-フルオロフェニル) -8, 8-ジフルオロ-4-メチル-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-5 (6 H) -オンO- (3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル) メチルオキシム</p> 
<p>(7S, Z)-2-アミノ-8, 8-ジフルオロ-7-(4-フルオロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル) フェニル)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

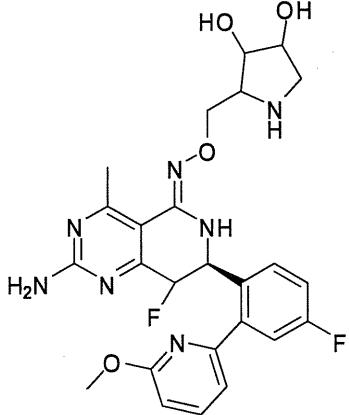
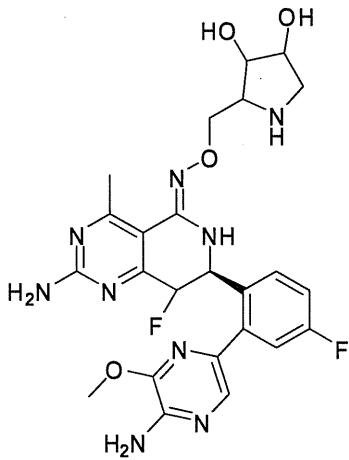
10

20

30

40

 <p>(7<i>S</i>, <i>Z</i>) -2-アミノ-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- -フルオロロ-4-メチル-7, 8-ジヒ ドロピリド [4, 3-d] ピリミジン- 5 (6<i>H</i>) -オン <i>O</i>-3, 4-ジヒドロ -オ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- -フルオロロ-4-メチル-7, 8-ジヒ ドロピリド [4, 3-d] ピリミジン- 5 (6<i>H</i>) -オン <i>O</i>-3, 4-ジヒドロ -オ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- -フルオロロ-4-メチル-7, 8-ジヒ ドロピリド [4, 3-d] ピリミジン- 5 (6<i>H</i>) -オン <i>O</i>-3, 4-ジヒドロ -オ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- -フルオロロ-4-メチル-7, 8-ジヒ ドロピリド [4, 3-d] ピリミジン- 5 (6<i>H</i>) -オン <i>O</i>-3, 4-ジヒドロ -オキシブチルオキシム</p>

<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-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</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-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</p>
 <p>(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</p>	 <p>(7S, Z)-2-アミノ-7-(2-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</p>

10

20

30

40

		10
<p>(7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-methoxy-2-pyridyl)-2-phenylprop-1-enyl)-4-methyl-7,8-dihydroimidazo[4,5-f]quinoxalin-5(6H)-one O-3-amino-4-hydroxy-3-hydroxymethyl-2-phenylpropanoyl</p>	<p>(7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-methoxy-2-pyridyl)-2-phenylprop-1-enyl)-4-methyl-7,8-dihydroimidazo[4,5-f]quinoxalin-5(6H)-one O-3-amino-4-hydroxy-3-hydroxymethyl-2-phenylpropanoyl</p>	20
		30
<p>(7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-methoxy-2-pyridyl)-2-phenylprop-1-enyl)-4-methyl-7,8-dihydroimidazo[4,5-f]quinoxalin-5(6H)-one O-2-amino-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-2-phenylpropanoyl</p> <p>ム</p>	<p>(7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-methoxy-2-pyridyl)-2-phenylprop-1-enyl)-4-methyl-7,8-dihydroimidazo[4,5-f]quinoxalin-5(6H)-one O-2-amino-3-hydroxy-2-hydroxymethyl-2-phenylpropanoyl</p> <p>ム</p>	40

実施例 A . 生物学的アッセイ

1 . HSP90 阻害剤に対する酵素結合（蛍光偏光）アッセイ

a . HSP90 タンパク質の調製

【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、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 527 10 0926 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产生した。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。24 × 60 mL 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、50 mM Tris pH 7.9、50 mM NaCl、1 mM MgCl₂、0.6 g / L Lysozyme (Sigma)、100 μL / L ベンゾナーゼ (Novagen) からなる 21 mL 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、5 M NaCl を添加し、最終塩濃度が 400 mM 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、3400 rpm で遠心分離を行った。上澄みをプールし、4 mL 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、25 mM Tris pH 7.6、400 mM NaCl、20 mM 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 25 mM Tris pH 7.6、400 mM NaCl、400 mM 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、25 mM Tris pH 7.6、250 mM NaCl、0.25 mM TCEP、1 mM EDTA で平衡を保った Supede × 200 カラム (GE Healthcare) に充填し、ピーク画分をプールし、10 kDa MWCO 遠心濃縮器 (Millipore) を用いて約 6 mg / mL が残るまで濃縮した。アリコートを、液体窒素中で急速冷凍し、-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)-オント-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。

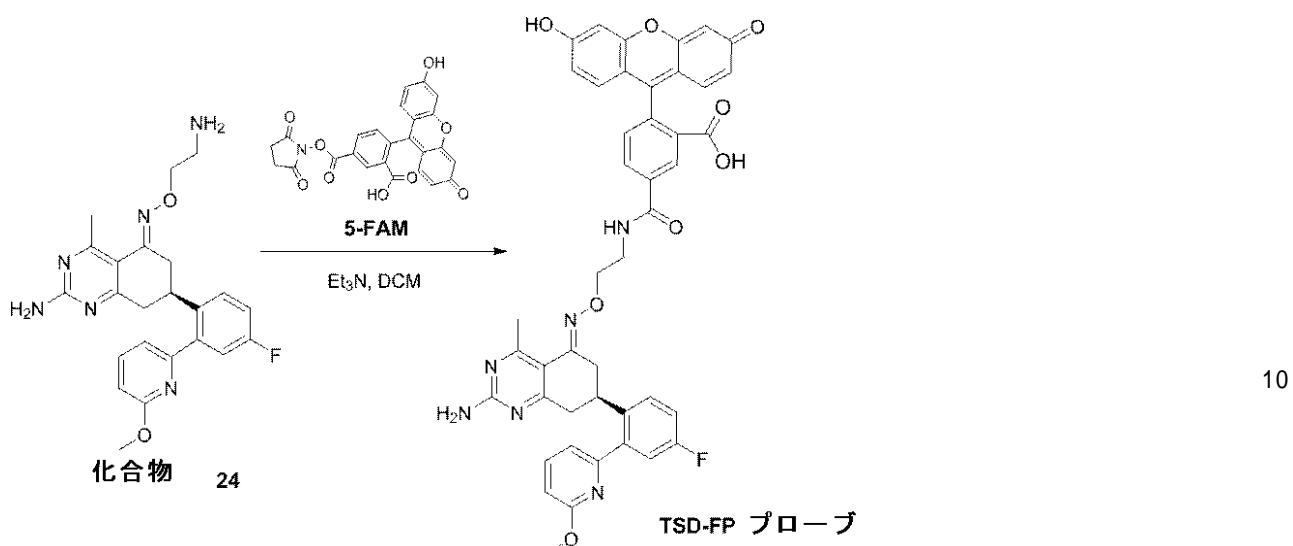
10

20

30

30

40



【0700】

ジクロロメタン (0.6 mL) およびトリエチルアミン (6.3 μL、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-3H-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攪拌した。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)⁺。

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 μL の試験化合物、4 μL の 6.25 nM の TSD-FP プローブ、4 μL 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 μM 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ン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% × [1 - (FP化合物 / FPプランク)]

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プランクは、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)	一晩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

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_{490 nm}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。

20

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、10cm²皿あたり200万のHeLa細胞に、こ

30

40

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。全非赤外線の発光を、EnVisionプレートリーダ（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 のウエスタンプロット法

【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、膜をプロープした。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、1 μM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 : HSP90に対する例示された化合物のIC₅₀

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

【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 GAGACGTTGC CCTTTCGGC AGAAATTGCC 60
CAGTGATGT CATTGATCAT CAATACCTTC TACTCGAAC AAGAGATCTT TCTGAGAGAG 120
CTCATTTCAA ATTCACTCAGA TSCATTGGAC AAAATCCGT ATGAAAGCTT GACAGATCCC 180
AGTAATAATTAG ACTCTGGAA AGACCTGAT ATTACCTTA TACCGAACAA ACAAGATCGA 240
ACTCTCACTA TTGTGGATAC TGGAATTGGA ATGACCAAGG CTGACTTGTT CAATAACCTT 300
GGTACTATCG CCAACTCTGG GACCAAGGT TTCTGGAGG CTTTGCAGGG TTGTTGAGAT 360
ATTCCTATGA TTGGCCAGTT CGGTGTTGGT TTTTATCTG CTTATTGTT TGCTGAGAAA 420
GTAACCTGTA TCACCAACA TAACTGATGAG GACGAGTACG CTTGGGAGTC CTCAGCAGGG 480
GGATCATTCR CAGTGAGGAC AGACACAGGT GAACCTATGG GTGCTGAAAC AAAAGTTATC 540
CTACACCTGA AAGAAGACCA AACTGAGTAC TTGGAGGAAC GAAGAATAAA GGAGATTGIG 600
AAGAACATT CTCAGTTAT TGGAATCCC ATTACTCTT TTGTGGAGAA GGACAGTGAT 660
AAGAAGTAA GCGATGATGA GGCTGAATAA

```

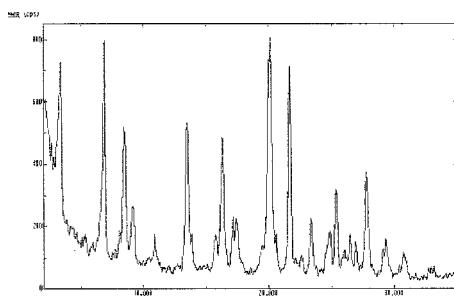
N-末端6x-ヒスチジンタグおよび切断部位(下線)を有するヒトHSP90 α
の残基9~236におけるアミノ酸配列
[配列番号2]

```

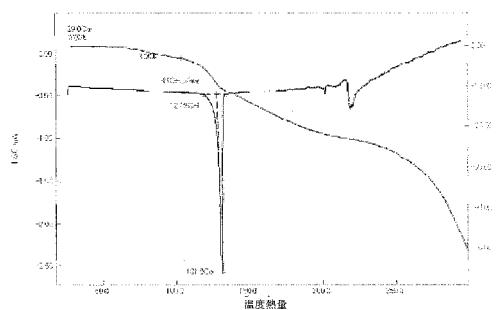
MGSSHHHHHHH SSGLVPRGSH MDQPMEEZEEV ETFAFQAEIA QLMSLIINTF YSNKEIFLRE 60
LISNSSDAKD KIRYESLTDP SKLDGKELH INLIPNKQDR TLTIVDTGIG MTKADLVNNL 120
GTLAKSETKA FMEALQAGAD ISMIGQFGVG FYSAYLVAEK VTVITKHNDQ EQYAWESSAG 180
GSFTVTRDTG EPMGRGTVI LHLKEDQTY LEERRIKEIV KKHQSFIGYP ITLEFEKERD 240
KEVSDDEAZ

```

【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 9/10 101
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 43/00 111
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 チエン、ヤング、ケー・

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92122、サン ディエゴ、ジュディシャル ドライヴ
ナンバー 3328 9135

(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 92130、サン ディエゴ、ヴォイジャー サークル 3
509

(72)発明者 グントウパッリ、プラスナ

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92130、サン ディエゴ、オレアンダー ウェイ 63
23

(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 92009、カールズバッド、ザナ ウェイ 6755

(72)発明者 ノット、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 92104、サンディエゴ、アイダホ ストリート ナンバー1 4386

(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 92130、サンディエゴ、サンディ クレスト コート 12752

(72)発明者 トン - ヌー、フォーン - トウ

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92131、サンディエゴ、ペッパービュー テラス 1
1258

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)