

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5592360号
(P5592360)

(45) 発行日 平成26年9月17日(2014.9.17)

(24) 登録日 平成26年8月8日(2014.8.8)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 487/04	(2006.01)	C 07 D 487/04	1 4 4
A61K 31/519	(2006.01)	C 07 D 487/04	C S P
A61P 31/14	(2006.01)	A 61 K 31/519	
A61P 31/18	(2006.01)	A 61 P 31/14	
A61K 31/5377	(2006.01)	A 61 P 31/18	

請求項の数 21 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-515027 (P2011-515027)
 (86) (22) 出願日 平成21年7月2日 (2009.7.2)
 (65) 公表番号 特表2011-526247 (P2011-526247A)
 (43) 公表日 平成23年10月6日 (2011.10.6)
 (86) 國際出願番号 PCT/AU2009/000857
 (87) 國際公開番号 WO2010/000031
 (87) 國際公開日 平成22年1月7日 (2010.1.7)
 審査請求日 平成24年2月3日 (2012.2.3)
 (31) 優先権主張番号 2008903406
 (32) 優先日 平成20年7月2日 (2008.7.2)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)
 (31) 優先権主張番号 61/161, 931
 (32) 優先日 平成21年3月20日 (2009.3.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508322820
 アベキサ・リミテッド
 A V E X A L I M I T E D
 オーストラリア3121ビクトリア州リッ
 チモンド、スワン・ストリート576番
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恒生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 瞳
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 吳 英燐

最終頁に続く

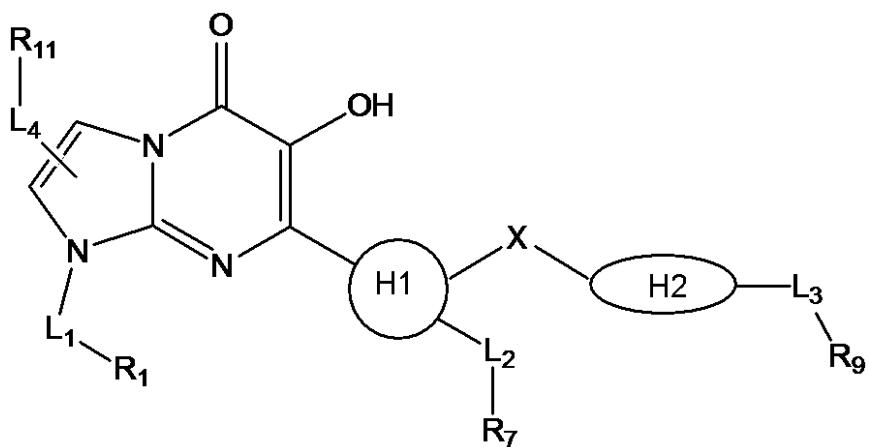
(54) 【発明の名称】イミダゾピリミジノンおよびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

[式中、

L₁ - R₁ は水素または置換基であり、ここで

20

L_1 は、 Z 、 C_{1-3} アルキレン、 $>C=Z$ 、 $\underline{-C(=Z)Z-}$ 、 $\underline{-C(=Z)C_{1-3}}$ アルキレン、 $\underline{-C(=Z)Z-C_{1-3}}$ アルキレン、 $\underline{-C_{1-3}C(=Z)-}$ および $\underline{-C_{1-3}C(=Z)Z-}$ からなる群から選択され、 ここで、 各 Z は O 、 S 、 および NH から独立して選択され；

各 R_1 は、 水素、 アルキル鎖の炭素原子の 1 個以上が酸素原子と任意に交換されていてよい C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、 ハロ、 NR_3R_4 、 アルキルアリール、 アルキルヘテロアリール、 4 ~ 7 員ラクタム、 $S(O)NR_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキル、 およびシクロアルキル環の炭素原子の 1 個以上が 1 個以上の酸素原子と交換されている C_{5-10} シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R_3 および R_4 は、 水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-10} NR_5R_6 、 および $(CO)(CO)NR_5R_6$ からなる群から各々独立して選択され； または、 R_3 および R_4 は、 結合した窒素と一緒にになって、 N 、 O または S から選択される 0 ~ 2 個の付加的なヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員ヘテロ環を形成し、 ここで S は S 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ の酸化状態であってよく、 ここで、 該ヘテロ環は、 炭素または窒素原子において、 ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CO_2C_{1-4} アルキル、 NR_5R_6 、 および C_{1-4} アルキル NR_5R_6 から選択される 1 個以上の置換基で任意に置換され、 さらに、 該 5 ~ 7 員ヘテロ環の 2 個の炭素は、 C_{1-3} アルキレン架橋基 (bridging group) によって任意に架橋されていてよく；

R_5 および R_6 は、 H および C_{1-4} アルキルからなる群から各々独立して選択され、 または、 R_5 および R_6 は、 結合した窒素と一緒にになって、 N 、 O または S から選択される 0 ~ 2 個の付加的なヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員ヘテロ環を形成し、 ここで S は S 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ の酸化状態であってよく、 ここで、 該ヘテロ環は、 炭素または窒素原子において、 ハロおよび C_{1-4} アルキルから選択される 1 個以上の置換基で任意に置換され、 さらに、 該 5 ~ 7 員ヘテロ環の 2 個の炭素は、 C_{1-3} アルキレン架橋基 (bridging group) によって任意に架橋されていてよく；

$L_4 - R_{11}$ は 0 ~ 2 個の置換基であり、 ここで：

各 L_4 は独立して非存在、 または Z 、 C_{1-3} アルキレン、 $>C=Z$ 、 $\underline{-C(=Z)Z-}$ 、 $\underline{-C(=Z)C_{1-3}}$ アルキレン、 $\underline{-C(=Z)Z-C_{1-3}}$ アルキレン、 $\underline{-C_{1-3}C(=Z)-}$ および $\underline{-C_{1-3}C(=Z)Z-}$ からなる群から選択され、 ここで、 各 Z は、 O 、 S 、 および NH から独立して選択され；

各 R_{11} は、 水素、 アルキル鎖の炭素原子の 1 個以上が酸素原子と任意に交換されていてよい C_{1-10} アルキル、 炭素原子の 1 個が S 、 $S(O)$ 、 または $S(O)_2$ の酸化状態の S に交換された C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、 ハロ、 NR_3R_4 、 アルキルアリール、 $S(O)NR_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキル、 およびシクロアルキル環の炭素原子の 1 個以上が 1 個以上の酸素原子と交換されている C_{5-10} シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R_{11} がアルキルアリールである場合、 該アルキルアリール置換基のアリール基は、 C_{1-10} アルキル、 $-O-C_{1-10}$ アルキル、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、 $-O-C_{1-10}$ アルキル NR_3R_4 、 ハロ、 NR_3R_4 、 アルキルアリール、 $-O-$ アルキルアリール、 および $SO_2NR_3R_4$ から選択される置換基で任意に置換され

H_1 は、 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の飽和、 部分飽和または芳香族環であり、 ここで、 各ヘテロ原子は、 N 、 O および S からなる群から独立して選択され；

$L_2 - R_7$ は 0 ~ 2 個の置換基であり、 ここで：

各 L_2 は独立して非存在、 または Z 、 C_{1-3} アルキレン、 $>C=Z$ 、 $\underline{-C(=Z)Z-}$ 、 $\underline{-C(=Z)C_{1-3}}$ アルキレン、 $\underline{-C(=Z)Z-C_{1-3}}$ アルキレン、 $\underline{-C_{1-3}C(=Z)-}$ および $\underline{-C_{1-3}C(=Z)Z-}$ からなる群から選択され、 ここで、 各 Z は、 O 、 S 、 および NH から独立して選択され；

各 R_7 は、 水素、 アルキル鎖の炭素原子の 1 個以上が酸素原子と任意に交換されていてよい C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、 ハロ、 NR_3R_4 、 アルキル

10

20

30

40

50

アリール、 $S(O)NR_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の1個以上が1個以上の酸素原子と交換された C_{5-10} シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

X は CR_8R_8 であり

R_8 および R_8 の各々は、Hおよび CH_3 からなる群から独立して選択され； H_2 は、N、OおよびSからなる群から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和、部分飽和または芳香族環であり；

L_3-R_9 は、0～3個の置換基であり、ここで：

各 L_3 は独立して非存在、または、Z、 C_{1-3} アルキレン、 $>C=Z$ 、 $-C(=Z)$
 $Z-$ 、 $-C(=Z)C_{1-3}$ アルキレン、 $-C(=Z)Z-C_{1-3}$ アルキレン、 $-C_{1-3}C(=Z)-$ 、および $-C_{1-3}C(=Z)Z-$ からなる群から選択され、ここで、各Zは、O、S、およびNHから独立して選択され；

各 R_9 は、水素、アルキル鎖の炭素原子の1個以上が酸素原子と任意に交換されていてよい C_{1-10} アルキル、 $C_{1-10}NR_3R_4$ 、ハロ、 NR_3R_4 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアリール、 $S(O)NR_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の1個以上が1個以上の酸素原子と交換されている C_{5-10} シクロアルキルからなる群から独立して選択される】

の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

【請求項2】

R_8 および R_8 の各々がHである、請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

【請求項3】

L_1 が $CH_2(C=O)-$ であり、 R_1 がN-ピペリジン、N-ピペラジン、N,N'-メチル-ピペラジン、およびモルホリノからなる群から選択され、ここで、各 R_1 が、炭素または窒素原子において、1または2個のメチル基で任意に置換されている、請求項1または請求項2記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

【請求項4】

H_1 がチアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールからなる群から選択される5員芳香族ヘテロ環である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

【請求項5】

H_1 がチアゾールである、請求項4記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

【請求項6】

H_2 がフェニルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

【請求項7】

L_4-R_{11} が1個の置換基であり、ここで、 L_4 が非存在または $-CH_2-$ であり、 R_{11} が NR_3R_4 である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

【請求項8】

L_3-R_9 が少なくとも2個の置換基であり、ここで、第1の L_3-R_9 がハロであり、第2の L_3-R_9 において、 L_3 が非存在、または $>C=O$ から選択され、 R_9 がハロ、 NR_3R_4 および $SO_2NR_3R_4$ からなる群から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

【請求項9】

L_3-R_9 が1個の置換基であり、ハロである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

少なくとも 1 個の $N R_3 R_4$ が、モルホリノ、5員環式スルホンアミドおよび 6 員環式スルホンアミドからなる群から独立して選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

【請求項 11】

5 員環式スルホンアミドがイソチアゾリジンである、請求項 10 記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

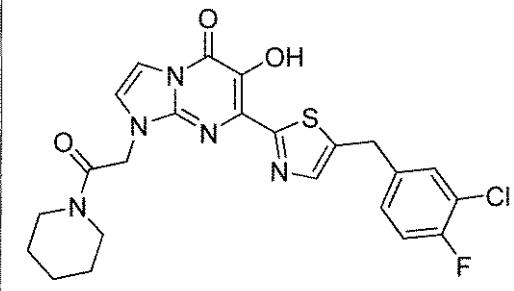
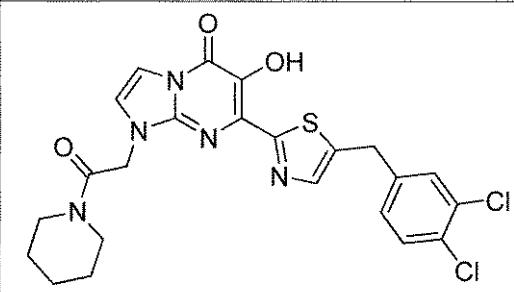
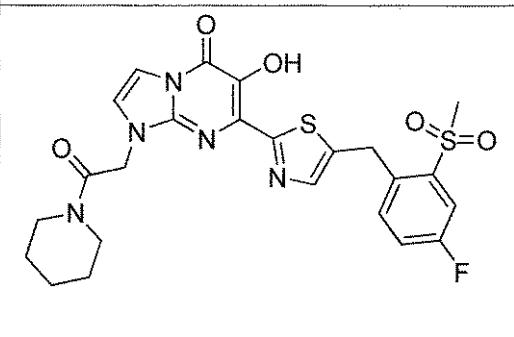
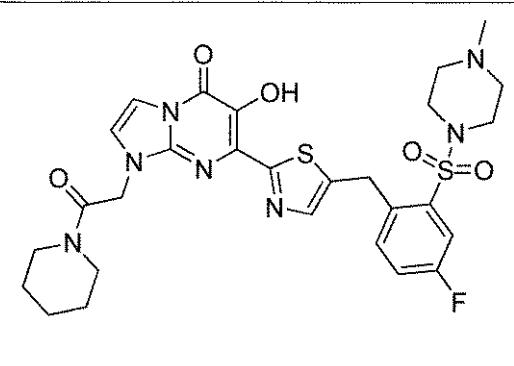
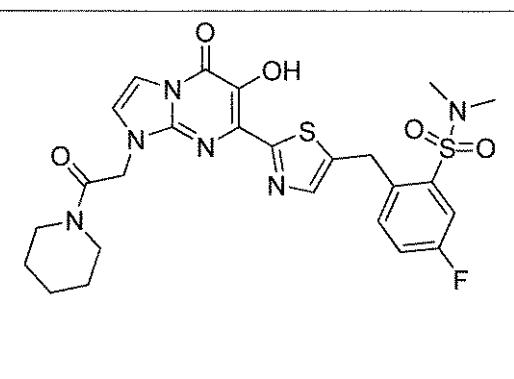
【請求項 12】

「炭素原子の 1 個が S 、 $S(O)$ 、または $S(O)_2$ の酸化状態の S に交換された C_{1-10} アルキル」基が、メチルスルファニルメチルまたはメチルスルホニルメチルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。
10

【請求項 13】

化合物が：

【表 1 - 1】

	<p>7-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>
	<p>7-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>
	<p>7-[5-(4-フルオロ-2-メタンスルホニル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>
	<p>7-{5-[4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)ベンジル}-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>
	<p>5-フルオロ-2-{2-[6-ヒドロキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル}-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド</p>

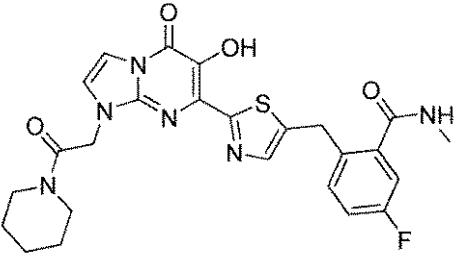
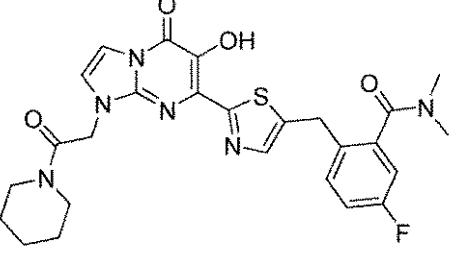
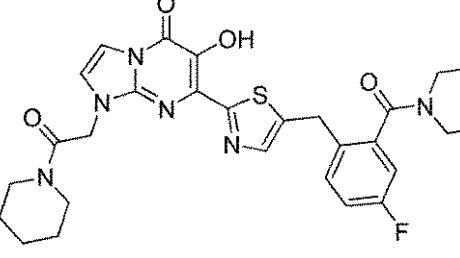
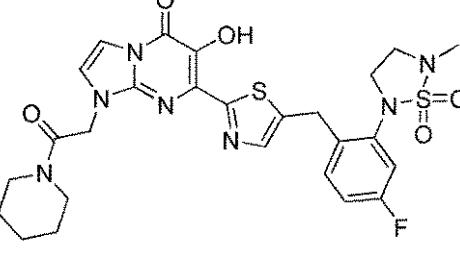
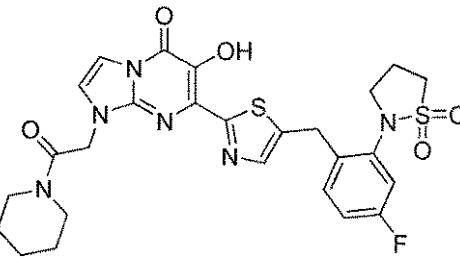
10

20

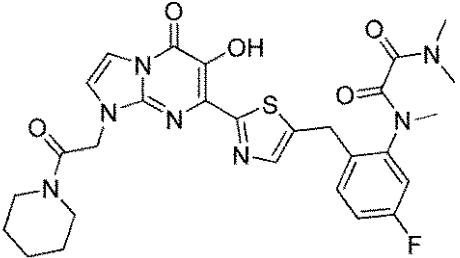
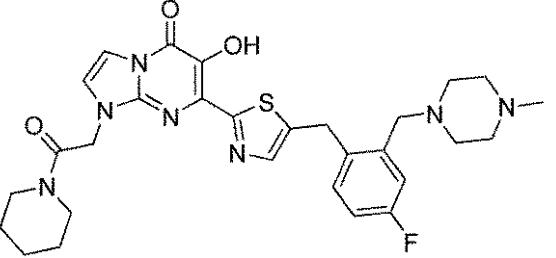
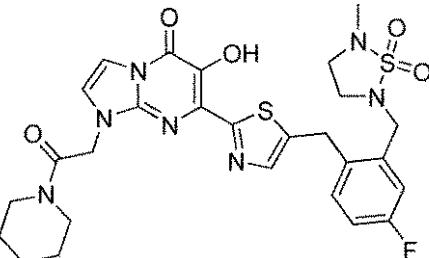
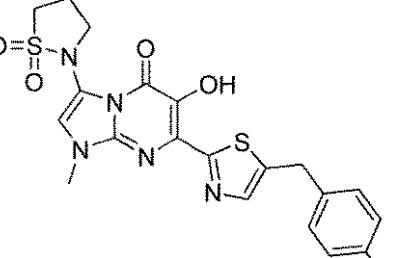
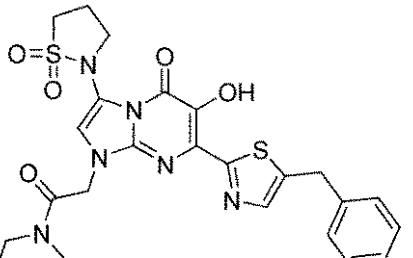
30

40

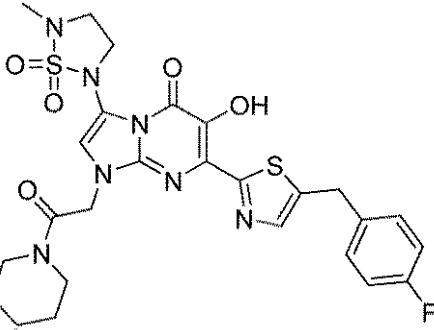
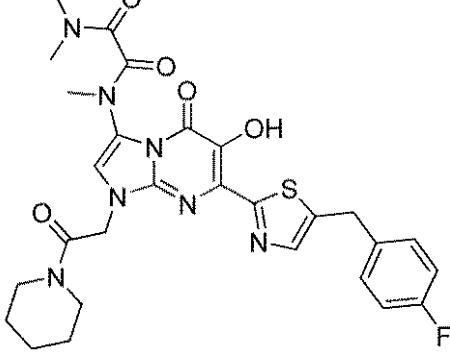
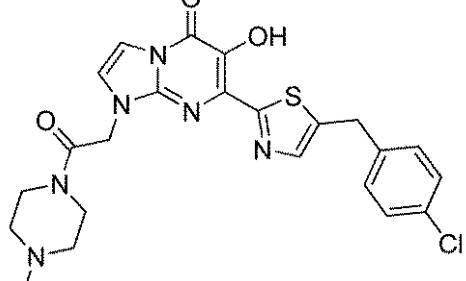
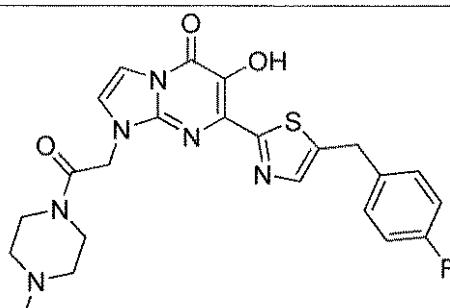
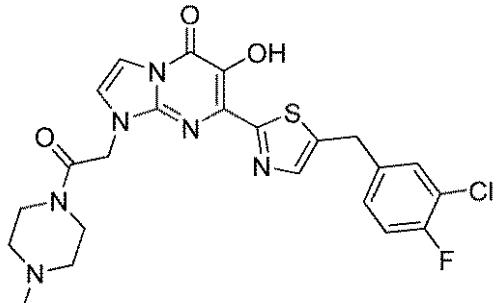
【表 1 - 2】

	<p>5-フルオロ-2-[2-[6-ヒドロキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル]-N-メチル-ベンズアミド</p>	10
	<p>5-フルオロ-2-[2-[6-ヒドロキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド</p>	20
	<p>7-[5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>	30
	<p>7-[5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1λ⁶*-6*-[1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>	40
	<p>7-[5-[2-(1,1-ジオキソ-1λ⁶*-6*-イソチアゾリジン-2-イル)-4-フルオロ-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>	

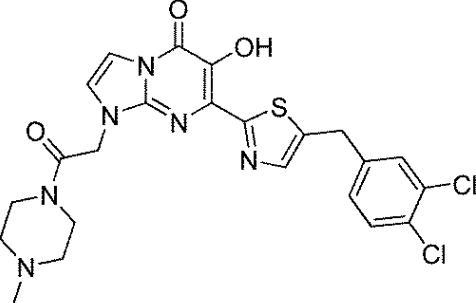
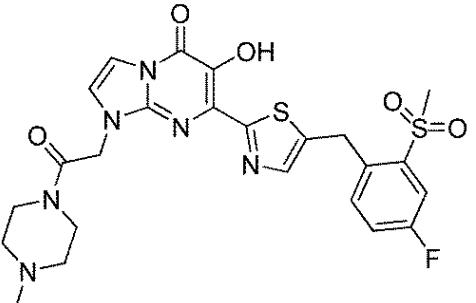
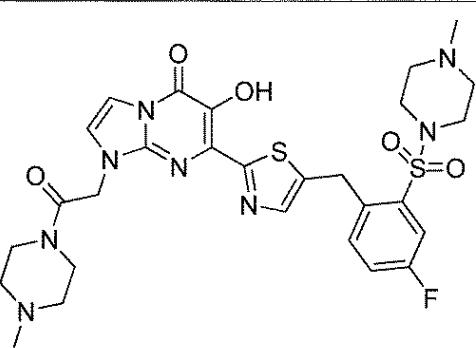
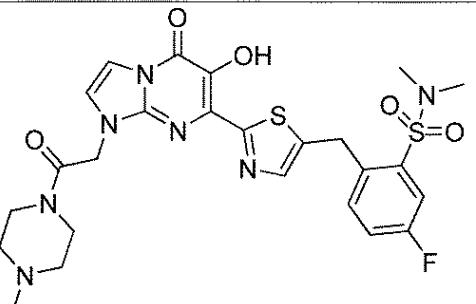
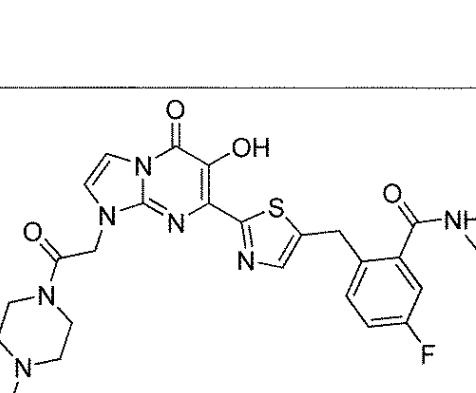
【表1 - 3】

	<p>N - (5 - フルオロ - 2 - { 2 - [6 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル } - チアゾール - 5 - イルメチル } - フェニル) - N , N' , N' - トライメチル - オキサルアミド</p>	10
	<p>7 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ベンジル] - チアゾール - 2 - イル } - 6 - ヒドロキシ - 1 - (2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オン</p>	20
	<p>7 - { 5 - [4 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1 λ * 6 * - [1 , 2 , 5] チアジアゾリジン - 2 - イルメチル) - ベンジル] - チアゾール - 2 - イル } - 6 - ヒドロキシ - 1 - (2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オン</p>	30
	<p>3 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 λ * 6 * - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 7 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 6 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オン</p>	40
	<p>3 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 λ * 6 * - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 7 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 6 - ヒドロキシ - 1 - (2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オン</p>	50

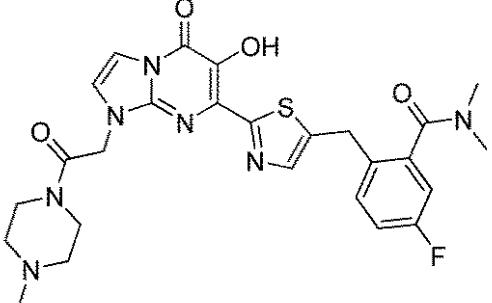
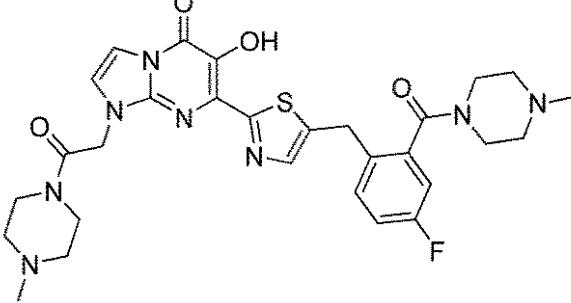
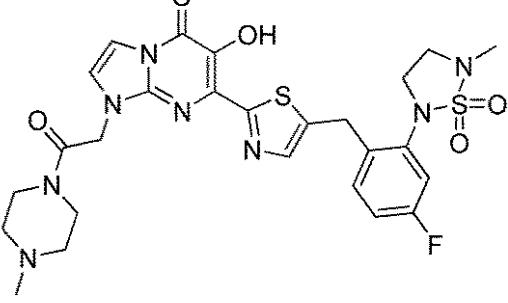
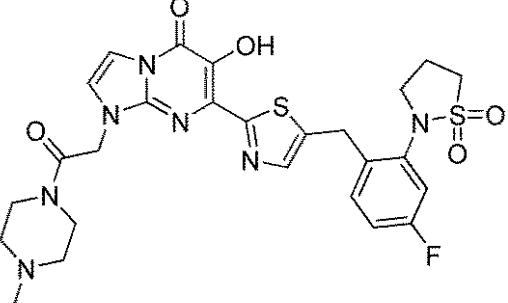
【表1-4】

	<p>7-[5-(4-fluorophenoxy)-2-yl]-6-hydroxy-3-(5-methyl-1,1-dioxolan-2-yl)-2-(2-(4-(methylsulfonyl)aziridin-1-yl)ethyl)-1-(2-oxo-2-phenylpropyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidine-5-one</p>	10
	<p>N-[7-[5-(4-fluorophenoxy)-2-yl]-6-hydroxy-3-(5-methyl-1,1-dioxolan-2-yl)-2-(2-(4-(methylsulfonyl)aziridin-1-yl)ethyl)-1-(2-oxo-2-phenylpropyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidine-5-one,N,N',N'-trimethyl-oxasulfuramide</p>	20
	<p>7-[5-(4-chlorophenoxy)-2-yl]-6-hydroxy-3-(2-(4-(methylsulfonyl)aziridin-1-yl)ethyl)-2-(2-(4-methyl-1,1-dioxolan-2-yl)benzyl)-1-(2-oxo-2-phenylpropyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidine-5-one</p>	30
	<p>7-[5-(4-fluorophenoxy)-2-yl]-6-hydroxy-3-(2-(4-(methylsulfonyl)aziridin-1-yl)ethyl)-2-(2-(4-methyl-1,1-dioxolan-2-yl)benzyl)-1-(2-oxo-2-phenylpropyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidine-5-one</p>	40
	<p>7-[5-(4-chlorophenoxy)-2-yl]-6-hydroxy-3-(2-(4-(methylsulfonyl)aziridin-1-yl)ethyl)-2-(2-(4-methyl-1,1-dioxolan-2-yl)benzyl)-1-(2-oxo-2-phenylpropyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidine-5-one</p>	50

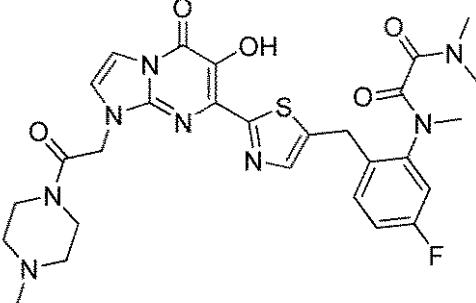
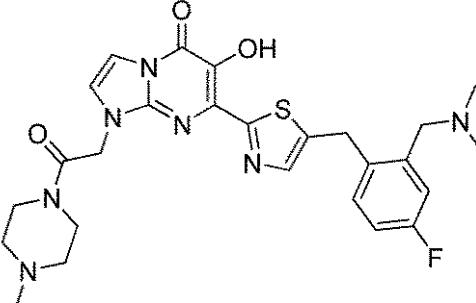
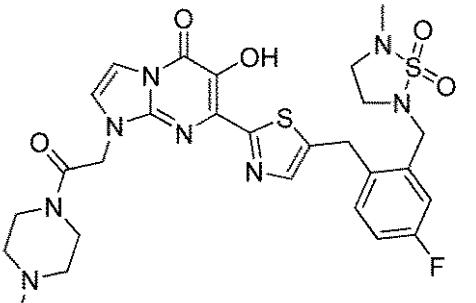
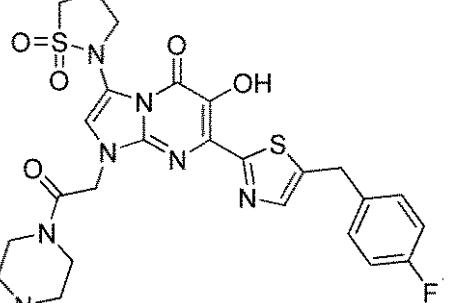
【表 1 - 5】

	7-[5-[5-(3,4-ジクロロ-2-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン 10
	7-[5-[5-(4-フルオロ-2-メタンスルホニル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン
	7-{5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)ベンジル}-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン 20
	5-フルオロ-2-(2-{6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル}-チアゾール-5-イルメチル)-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド 30
	5-フルオロ-2-(2-{6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル}-チアゾール-5-イルメチル)-N-メチル-ベンズアミド 40

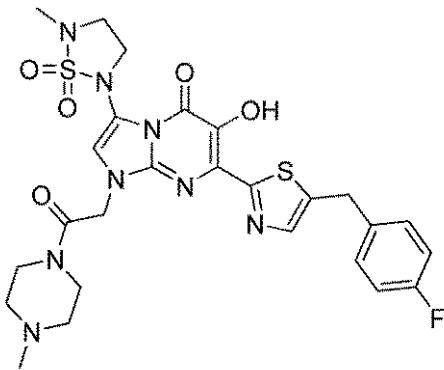
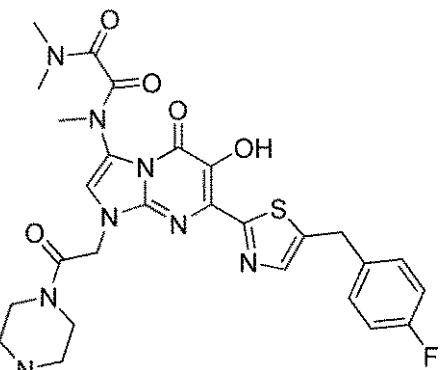
【表 1 - 6】

	<p>5-フルオロ-2-(2-(6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-チアゾール-5-イルメチル)-N,N-ジメチルベンズアミド</p>		10
	<p>7-{5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>		20
	<p>7-{5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1λ⁶*6*-1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>		30
	<p>7-{5-[2-(1,1-ジオキソ-1λ⁶*6*-イソチアゾリジン-2-イル)-4-フルオロ-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>		40

【表1-7】

	<p>N-[5-フルオロ-2-[(2-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-フェニル]-N,N',N'-トリメチルオキサルアミド</p>
	<p>7-[5-(2-ジメチルアミノメチル-4-フルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>
	<p>7-{5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1λ⁶*-1,2,5]チアシアツリジン-2-イルメチル-ベンジル)-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>
	<p>3-(1,1-ジオキソ-1λ⁶*-1,2,6)イソチアツリジン-2-イル)-7-[5-(4-フルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>

【表 1 - 8】

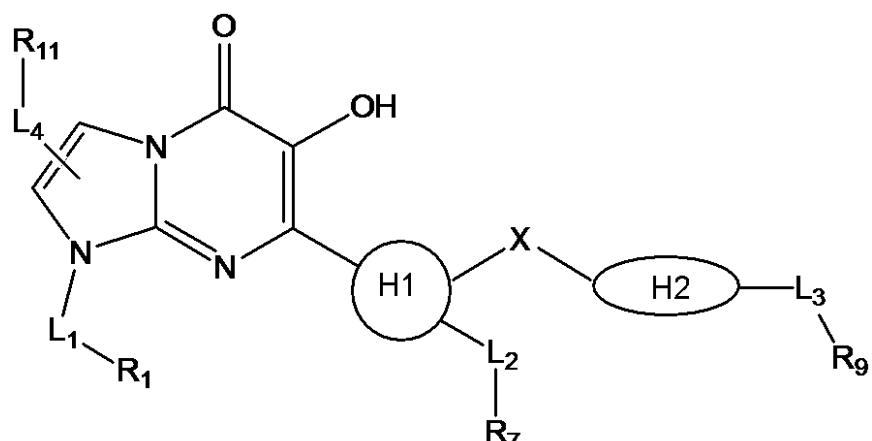
	<p>7-[5-[4-(4-fluorophenoxy)-2-oxo-2H-1,2-dihydro-3H-1,2-dioxolane-3-yl]-6-hydroxy-1,2-dihydro-4H-1,2-dioxin-4-yl]-1-[2-(4-methylpiperazine-1-carboxylic acid)ethyl]piperazine-2-one</p>
	<p>N-(7-[5-[4-(4-fluorophenoxy)-2-oxo-2H-1,2-dihydro-3H-1,2-dioxolane-3-yl]-6-hydroxy-1,2-dihydro-4H-1,2-dioxin-4-yl]-1-[2-(4-methylpiperazine-1-carboxylic acid)ethyl]piperazine-2-one)-N',5-dihydroxy-1,2-dihydro-4H-1,2-dioxin-4-ylmethylamino-4-fluorophenylmethylamino</p>

からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

【請求項 14】

式 I :

【化 2】



I

[式中、

 $L_1 - R_1$ は置換基であり、ここで

L_1 は、 Z 、 C_{1-3} アルキレン、 $>C=Z$ 、 $-C(=Z)Z-$ 、 $-C(=Z)C_{1-3}$ アルキレン、 $-C(=Z)Z-C_{1-3}$ アルキレン、 $-C_{1-3}C(=Z)-$ および $-C_{1-3}C(=Z)Z-$ からなる群から選択され、ここで、

10

20

30

40

50

各ZはO、S、およびNHから独立して選択され；

各R₁は、水素、アルキル鎖の炭素原子の1個以上が酸素原子と任意に交換されていてよいC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、4~7員ラクタム、S(O)NR₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C₁₋₁₀アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の1個以上が1個以上の酸素原子と交換されているC₅₋₁₀シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R₃およびR₄は、水素、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₁₀NR₅R₆、および-(CO)(CO)NR₅R₆からなる群から各々独立して選択され；または、R₃およびR₄は、結合した窒素と一緒にになって、N、OまたはSから選択される0~2個の付加的なヘテロ原子を含有する5~7員ヘテロ環を形成し、ここでSはS、S(O)またはS(O)₂の酸化状態であってよく、ここで、該ヘテロ環は、炭素または窒素原子において、ハロ、C₁₋₄アルキル、CO₂C₁₋₄アルキル、NR₅R₆、およびC₁₋₄アルキルNR₅R₆から選択される1個以上の置換基で任意に置換され、さらに、該5~7員ヘテロ環の2個の炭素は、C₁₋₃アルキレン架橋基(bridging group)によって任意に架橋されていてよく；

R₅およびR₆は、HおよびC₁₋₄アルキルからなる群から各々独立して選択され、または、R₅およびR₆は、結合した窒素と一緒にになって、N、OまたはSから選択される0~2個の付加的なヘテロ原子を含有する5~7員ヘテロ環を形成し、ここでSはS、S(O)またはS(O)₂の酸化状態であってよく、ここで、該ヘテロ環は、炭素または窒素原子において、ハロおよびC₁₋₄アルキルから選択される1個以上の置換基で任意に置換され、さらに、該5~7員ヘテロ環の2個の炭素は、C₁₋₃アルキレン架橋基(bridging group)によって任意に架橋されていてよく；

L₄-R₁₁は1~2個の置換基であり、ここで：

各L₄は独立して非存在、またはZ、C₁₋₃アルキレン、>C=Z、-C(=Z)Z-、-C(=Z)C₁₋₃アルキレン、-C(=Z)Z-C₁₋₃アルキレン、-C₁₋₃アルキレン-C(=Z)-、および-C₁₋₃アルキレン-C(=Z)Z-からなる群から選択され、ここで、各Zは、O、S、およびNHから独立して選択され；

各R₁₁は、水素、アルキル鎖の炭素原子の1個以上が酸素原子と任意に交換されていてよいC₁₋₁₀アルキル、炭素原子の1個がS、S(O)、またはS(O)₂の酸化状態のSに交換されたC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、S(O)NR₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C₁₋₁₀アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の1個以上が1個以上の酸素原子と交換されているC₅₋₁₀シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R₁₁がアルキルアリールである場合、該アルキルアリール置換基のアリール基は、C₁₋₁₀アルキル、-O-C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、-O-C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、-O-アルキルアリール、およびSO₂NR₃R₄から選択される置換基で任意に置換され

H₁は、-C(=O)NH-であり；

L₂-R₇は0~2個の置換基であり、ここで：

各L₂は独立して非存在、またはZ、C₁₋₃アルキレン、>C=Z、-C(=Z)Z-、-C(=Z)C₁₋₃アルキレン、-C(=Z)Z-C₁₋₃アルキレン、-C₁₋₃アルキレン-C(=Z)-、および-C₁₋₃アルキレン-C(=Z)Z-からなる群から選択され、ここで、各Zは、O、S、およびNHから独立して選択され；

各R₇は、水素、アルキル鎖の炭素原子の1個以上が酸素原子と任意に交換されていてよいC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、S(O)NR₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C₁₋₁₀アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の1個以上が1個以上の酸素原子と交換されたC₅₋₁₀シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

XはCR₈R₈であり

10

20

30

40

50

R_8 および R_8' の各々は、H および CH_3 からなる群から独立して選択され；
 H_2 は、N、O および S からなる群から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の飽和、部分飽和または芳香族環であり；
 $L_3 - R_9$ は、0 ~ 3 個の置換基であり、ここで：

各 L_3 は独立して非存在、または、Z、 C_{1-3} アルキレン、 $>C=Z$ 、 $-C(=Z)Z-$ 、 $Z-C(=Z)C_{1-3}$ アルキレン、 $-C(=Z)Z-C_{1-3}$ アルキレン、 $-C_{1-3}C(=Z)-$ 、および $-C_{1-3}$ アルキレン $-C(=Z)Z-$ からなる群から選択され、ここで、各 Z は、O、S、および NH から独立して選択され；

各 R_9 は、水素、アルキル鎖の炭素原子の 1 個以上が酸素原子と任意に交換されていてよい C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、ハロ、 NR_3R_4 、ヘテロシリル、ヘテロアリール、アルキルアリール、 $S(O)NR_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の 1 個以上が 1 個以上の酸素原子と交換されている C_{5-10} シクロアルキルからなる群から独立して選択される】

の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

【請求項 15】

$L_4 - R_{11}$ が環式スルホンアミドである、請求項 14 記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩。

【請求項 16】

対象のウイルス感染の治療または予防のための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩の使用。

【請求項 17】

ウイルス感染が HIV または SIV 感染である、請求項 16 記載の使用。

【請求項 18】

HIV または SIV 感染が、他のインテグラーゼ阻害剤に耐性があるウイルス株を含む、請求項 17 記載の使用。

【請求項 19】

HIV または SIV 感染が、ラルテグラビルまたはエルビテグラビルに耐性があるウイルス株を含む、請求項 18 記載の使用。

【請求項 20】

ウイルス株が、Q148H / G140S 二重変異、N155H / E92Q 二重変異、F121Y / T124K 二重変異または Q148K / G140A / E138A 三重変異を含有する HIV インテグラーゼ酵素を含む、請求項 18 または請求項 19 記載の使用。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される水和物もしくは塩および医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ウイルス感染、特に既知の HIV 阻害剤に耐性を示す HIV 感染の治療において有用な化合物のクラスに関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

「ヒト免疫不全ウイルス」または「HIV」と命名されたレトロウイルスは、免疫系を次第に破壊する複雑な疾患の病原因子である。この疾患は、後天性免疫不全症候群または AIDS として知られている。2005 年 12 月の時点で、世界中でおよそ 4000 万人が HIV に感染しており、毎年 300 万人を超える死者が発生している。

【0003】

10

20

30

40

50

レトロウイルス複製の特徴は、ウイルスゲノムのプロウイルスDNAへの逆転写、およびその宿主細胞ゲノムへの組み込みを含む。これらのステップは、HIV複製に必要であり、ウイルスがコードする酵素、それぞれ逆転写酵素およびインテグラーゼによって媒介される。

【0004】

HIV感染は、ウイルス粒子が細胞表面の受容体および共受容体に結合し、ウイルス粒子が細胞と融合するという経路をたどる。ウイルスの内容物は細胞質に放出され、そこでHIVゲノムの逆転写が起こる。一連のステップを通じて、二本鎖プロウイルスDNAコピーが産生される。プロウイルスDNAは組み込み前複合体（PIC）として知られる複合体にて核に輸送されるが、これはインテグラーゼおよび他のウイルスタンパク質、ならびにおそらくは細胞タンパク質を含有する。一度核内に入ると、プロウイルスDNAはインテグラーゼの作用によって宿主細胞ゲノムに組み込まれる。一度組み込まれると、ウイルスゲノムの転写および翻訳が生じ得、ウイルスタンパク質および新しいウイルスRNAゲノムの产生がもたらされる。これらのタンパク質およびゲノムは細胞表面に集合し、細胞型に依存して、おそらくは他の細胞内膜区画に集合する。次いで、集合した粒子は細胞から出芽し、このプロセスの間またはすぐ後に、ウイルスプロテアーゼの作用を通じて感染性HIV粒子に成熟する。

【0005】

プロウイルスゲノムの宿主細胞ゲノムへの組み込みはインテグラーゼの作用を必要とするが、これはこのプロセスを少なくとも3つのステップ、おそらくは4つのステップで行う。第1のステップは安定な核タンパク質複合体へのウイルスゲノムの集合を含み、第2のステップはゲノムの3'末端から2つのスクレオチドをプロセシングして遊離3'OH残基を有する付着末端(staggered ends)を得ることを含み、第3のステップは宿主細胞ゲノムへのこれらの末端の転移を含む。最終ステップは、宿主ゲノムにおける挿入部位のギャップ充填および修復を含む。インテグラーゼがこの最終ステップを行っているのか、または細胞の修復酵素によって行われているのかについて、いまだに多少の推測がある。

【0006】

最近では、HIV感染は、逆転写酵素、プロテアーゼまたは細胞への侵入を標的とする多数の市販の阻害剤で治療することができる。これら、またはこれらの薬物の組み合わせによるHIV感染の治療は、AIDSおよび同様の疾患についての効果的な治療であることが知られている。現在の阻害剤の欠点は、耐性および多数の副作用の急速な出現および発生率の増加を含む。

【0007】

野生型ウイルスインテグラーゼ酵素内の特定の変異は、文献に発表されている多数の既知の組み込み阻害剤に対する耐性を与えることが知られている。特に、インテグラーゼ内にQ148H/G140S二重変異を含有するウイルス変異体およびインテグラーゼ内にN155H/E92Q二重変異を含有するウイルス変異体は、アイセントレレス(I sense stress)（ラルテグラビル、MK-0518）で治療ができないことが確認されたより一般的なウイルスの2つを示す。三重変異体Q148K/G140A/E138Aもラルテグラビルに耐性がある。Kobayashi et al, Antiviral Research, received 17 April 2008, accepted 17 June 2008; and Vacca et al; Discovery of MK-2048 - subtle changes confer unique resistance properties to a series of tricyclic hydroxypyrrrole integrase strand transfer inhibitors; Abstract from the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention; 22-25 July 2007, Sydney, Australiaを参照のこと。

【0008】

オーストラリア仮特許出願第2006907283号、第2007902479号、第2007903401号および第2007904114号、ならびにこれらの出願に対する優先権を主張する国際特許出願PCT/AU2007/001980の明細書は、HIV

10

20

30

40

50

Vインテグラーゼ活性を阻害する広範なクラスの化合物を記載している。本発明者はここで、これらの化合物のサブクラスが、インテグラーゼ内にQ148H/G140S二重変異を含有するウイルス変異体およびインテグラーゼ内にN155H/E92Q二重変異を含有するウイルス変異体に対して、驚くほど効果的（クラスの他のメンバーと比較した場合に）であることを決定した。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

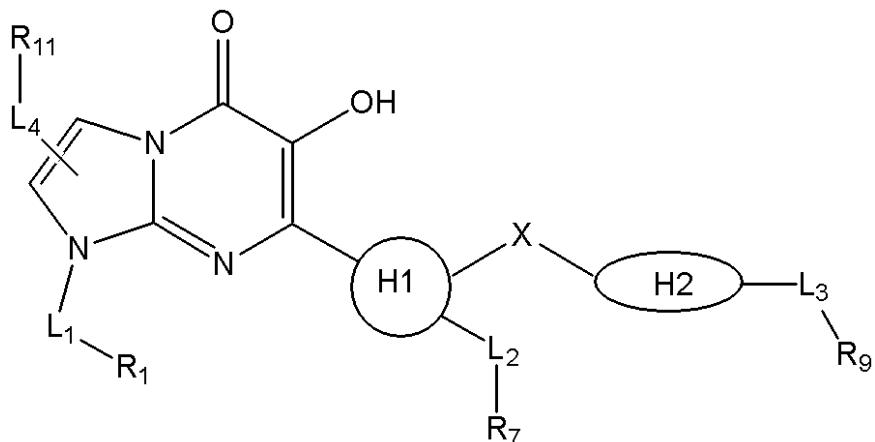
【0009】

発明の概略

第1の態様では、本発明は、式I：

10

【化1】



20

I

[式中、

L₁ - R₁ は水素または置換基であり、ここで

L₁ は、Z、C₁₋₃アルキレン、>C=Z、-CZ₂₋、-C(=Z)C₁₋₃アルキレン、-CZ₂₋C₁₋₃アルキレン、-C₁₋₃アルキレン-C(=Z)-、および-C₁₋₃アルキレン-CZ₂₋からなる群から選択され、ここで、各ZはO、S、およびNHから独立して選択され；

30

各R₁は、水素、アルキル鎖の炭素原子の1個以上が酸素原子と任意に交換されていてよいC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、4~7員ラクタム、S(O)NR₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C₁₋₁₀アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の1個以上が1個以上の酸素原子と交換されているC₅₋₁₀シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R₃ および R₄ は、水素、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₁₀NR₅R₆、および-(CO)(CO)NR₅R₆からなる群から各々独立して選択され；または、R₃ および R₄ は、結合した窒素と一緒にになって、N、OまたはSから選択される0~2個の付加的なヘテロ原子を含有する5~7員ヘテロ環を形成し、ここでSはS、S(O)またはS(O)₂の酸化状態であってよく、ここで、該ヘテロ環は、炭素または窒素原子において、ハロ、C₁₋₄アルキル、CO₂C₁₋₄アルキル、NR₅R₆、およびC₁₋₄アルキルNR₅R₆から選択される1個以上の置換基で任意に置換され、さらに、該5~7員ヘテロ環の2個の炭素は、C₁₋₃アルキレン架橋基（bridging group）によって任意に架橋されていてよく；

40

R₅ および R₆ は、H および C₁₋₄アルキルからなる群から各々独立して選択され、または、R₅ および R₆ は、結合した窒素と一緒にになって、N、OまたはSから選択される0~2個の付加的なヘテロ原子を含有する5~7員ヘテロ環を形成し、ここでSはS、S(O)またはS(O)₂の酸化状態であってよく、ここで、該ヘテロ環は、炭素または窒素原子において、ハロおよびC₁₋₄アルキルから選択される1個以上の置換基で任意

50

に置換され、さらに、該5～7員ヘテロ環の2個の炭素は、C_{1～3}アルキレン架橋基(briding group)によって任意に架橋されていてよく；

L₄-R₁₁は0～2個の置換基であり、ここで：

各L₄は独立して非存在、またはZ、C_{1～3}アルキレン、>C=Z、-CZ₂-、-C(=Z)C_{1～3}アルキレン、-CZ₂-C_{1～3}アルキレン、-C_{1～3}アルキレン-C(=Z)-、および-C_{1～3}アルキレン-CZ₂-からなる群から選択され、ここで、各Zは、O、S、およびNHから独立して選択され；

各R₁₁は、水素、アルキル鎖の炭素原子の1個以上が酸素原子と任意に交換されていてよいC_{1～10}アルキル、炭素原子の1個がS、S(O)、またはS(O)₂の酸化状態のSに交換されたC_{1～10}アルキル、C_{1～10}アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、S(O)NR₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C_{1～10}アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の1個以上が1個以上の酸素原子と交換されているC_{5～10}シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R₁₁がアルキルアリールである場合、該アルキルアリール置換基のアリール基は、C_{1～10}アルキル、-O-C_{1～10}アルキル、C_{1～10}アルキルNR₃R₄、-O-C_{1～10}アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、-O-アルキルアリール、およびSO₂NR₃R₄から選択される置換基で任意に置換され

H₁は、-C(=O)NH-および1～4個のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和、部分飽和または芳香族環からなる群から選択され、ここで、各ヘテロ原子は、N、OおよびSからなる群から独立して選択され；

L₂-R₇は0～2個の置換基であり、ここで：

各L₂は独立して非存在、またはZ、C_{1～3}アルキレン、>C=Z、-CZ₂-、-C(=Z)C_{1～3}アルキレン、-CZ₂-C_{1～3}アルキレン、-C_{1～3}アルキレン-C(=Z)-、および-C_{1～3}アルキレン-CZ₂-からなる群から選択され、ここで、各Zは、O、S、およびNHから独立して選択され；

各R₇は、水素、アルキル鎖の炭素原子の1個以上が酸素原子と任意に交換されていてよいC_{1～10}アルキル、C_{1～10}アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、S(O)NR₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C_{1～10}アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の1個以上が1個以上の酸素原子と交換されたC_{5～10}シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

XはCR₈R₈であり

R₈およびR₈の各々は、HおよびCH₃からなる群から独立して選択され、好ましくはHであり；

H₂は、N、OおよびSからなる群から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和、部分飽和または芳香族環であり；

L₃-R₉は、0～3個の置換基であり、ここで：

各L₃は独立して非存在、または、Z、C_{1～3}アルキレン、>C=Z、-CZ₂-、-C(=Z)C_{1～3}アルキレン、-CZ₂-C_{1～3}アルキレン、-C_{1～3}アルキレン-C(=Z)-、および-C_{1～3}アルキレン-CZ₂-からなる群から選択され、ここで、各Zは、O、S、およびNHから独立して選択され；

各R₉は、水素、アルキル鎖の炭素原子の1個以上が酸素原子と任意に交換されていてよいC_{1～10}アルキル、C_{1～10}アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、ヘテロシリル、ヘテロアリール、アルキルアリール、S(O)NR₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C_{1～10}アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の1個以上が1個以上の酸素原子と交換されているC_{5～10}シクロアルキルからなる群から独立して選択される】

の化合物、またはその医薬的に許容される誘導体、塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0010】

第2の態様では、本発明は、対象のウイルス感染を治療または予防する方法であって、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される誘導体、塩もしくはプロドラッグの有

10

20

30

40

50

効量を該対象に投与することを含む方法を提供する。

【0011】

第3の態様では、対象のウイルス感染の治療または予防のための薬剤の製造における、式Iの化合物、またはその医薬的に許容される誘導体、塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0012】

第4の態様では、本発明は、第1の態様の化合物、および医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

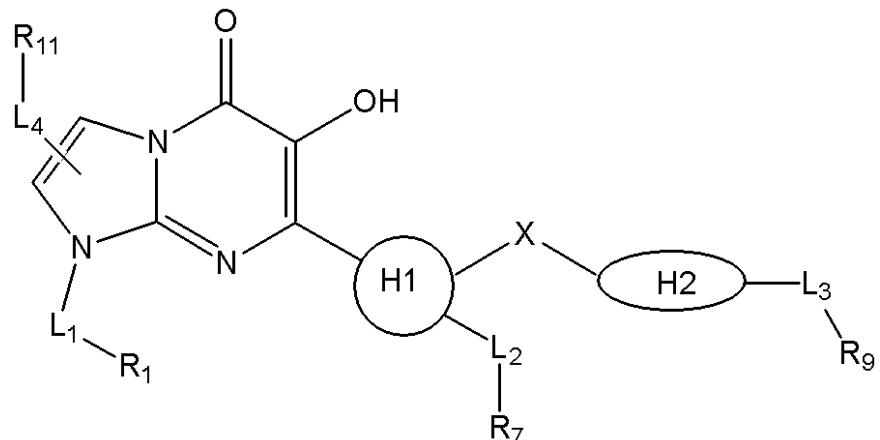
【発明を実施するための形態】

【0013】

発明の詳細な記載

第1の態様では、本発明は、式I：

【化2】



[式中、

$L_1 - R_1$ は水素または置換基であり、ここで

L_1 は、 Z 、 C_{1-3} アルキレン、 $>C=Z$ 、 $-CZ_2-$ 、 $-C(=Z)C_{1-3}$ アルキレン、 $-CZ_2-C_{1-3}$ アルキレン、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $C(=Z)-$ 、および $-C_{1-3}$ アルキレン- CZ_2- からなる群から選択され、ここで、各 Z は O 、 S 、および NH から独立して選択され；

各 R_1 は、水素、アルキル鎖の炭素原子の1個以上が酸素原子と任意に交換されていてよい C_{1-10} アルキル、 $C_{1-10}NR_3R_4$ 、ハロ、 NR_3R_4 、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、4~7員ラクタム、 $S(O)NR_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の1個以上が1個以上の酸素原子と交換されている C_{5-10} シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R_3 および R_4 は、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $C_{1-10}NR_5R_6$ 、および $-(CO)(CO)NR_5R_6$ からなる群から各々独立して選択され；または、 R_3 および R_4 は、結合した窒素と一緒にになって、 N 、 O または S から選択される0~2個の付加的なヘテロ原子を含有する5~7員ヘテロ環を形成し、ここで S は S 、 $S(O)$ または $S(O)_2$ の酸化状態であってよく、ここで、該ヘテロ環は、炭素または窒素原子において、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 CO_2C_{1-4} アルキル、 NR_5R_6 、および C_{1-4} アルキル NR_5R_6 から選択される1個以上の置換基で任意に置換され、さらに、該5~7員ヘテロ環の2個の炭素は、 C_{1-3} アルキレン架橋基(bridging group)によって任意に架橋されていてよく；

R_5 および R_6 は、 H および C_{1-4} アルキルからなる群から各々独立して選択され；または、 R_5 および R_6 は、結合した窒素と一緒にになって、 N 、 O または S から選択される0~2個の付加的なヘテロ原子を含有する5~7員ヘテロ環を形成し、ここで S は S 、

10

20

30

40

50

S (O) または S (O)₂ の酸化状態であってよく、ここで、該ヘテロ環は、炭素または窒素原子において、ハロおよび C_{1 - 4} アルキルから選択される 1 個以上の置換基で任意に置換され、さらに、該 5 ~ 7 員ヘテロ環の 2 個の炭素は、C_{1 - 3} アルキレン架橋基 (bridging group) によって任意に架橋されていてよく；

L₄ - R₁₁ は 0 ~ 2 個の置換基であり、ここで：

各 L₄ は独立して非存在、または Z、C_{1 - 3} アルキレン、> C = Z、- CZ₂ -、- C (= Z) C_{1 - 3} アルキレン、- CZ₂ - C_{1 - 3} アルキレン、- C_{1 - 3} アルキレン - C (= Z) -、および - C_{1 - 3} アルキレン - CZ₂ - からなる群から選択され、ここで、各 Z は、O、S、および NH から独立して選択され；

各 R₁₁ は、水素、アルキル鎖の炭素原子の 1 個以上が酸素原子と任意に交換されていてよい C_{1 - 10} アルキル、炭素原子の 1 個が S、S (O)、または S (O)₂ の酸化状態の S に交換された C_{1 - 10} アルキル、C_{1 - 10} アルキル NR₃ R₄、ハロ、NR₃ R₄、アルキルアリール、S (O) NR₃ R₄、SO₂ NR₃ R₄、SO₂ C_{1 - 10} アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の 1 個以上が 1 個以上の酸素原子と交換されている C_{5 - 10} シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

R₁₁ がアルキルアリールである場合、該アルキルアリール置換基のアリール基は、C_{1 - 10} アルキル、- O - C_{1 - 10} アルキル、C_{1 - 10} アルキル NR₃ R₄、- O - C_{1 - 10} アルキル NR₃ R₄、ハロ、NR₃ R₄、アルキルアリール、- O - アルキルアリール、および SO₂ NR₃ R₄ から選択される置換基で任意に置換され

H₁ は、- C (= O) NH - および 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の飽和、部分飽和または芳香族環からなる群から選択され、ここで、各ヘテロ原子は、N、O および S からなる群から独立して選択され；

L₂ - R₇ は 0 ~ 2 個の置換基であり、ここで：

各 L₂ は独立して非存在、または Z、C_{1 - 3} アルキレン、> C = Z、- CZ₂ -、- C (= Z) C_{1 - 3} アルキレン、- CZ₂ - C_{1 - 3} アルキレン、- C_{1 - 3} アルキレン - C (= Z) -、および - C_{1 - 3} アルキレン - CZ₂ - からなる群から選択され、ここで、各 Z は、O、S、および NH から独立して選択され；

各 R₇ は、水素、アルキル鎖の炭素原子の 1 個以上が酸素原子と任意に交換されていてよい C_{1 - 10} アルキル、C_{1 - 10} アルキル NR₃ R₄、ハロ、NR₃ R₄、アルキルアリール、S (O) NR₃ R₄、SO₂ NR₃ R₄、SO₂ C_{1 - 10} アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の 1 個以上が 1 個以上の酸素原子と交換された C_{5 - 10} シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

X は CR₈ R₈ ′ であり

R₈ および R₈ ′ の各々は、H および CH₃ からなる群から独立して選択され、好ましくは H であり；

H₂ は、N、O および S からなる群から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の飽和、部分飽和または芳香族環であり；

L₃ - R₉ は、0 ~ 3 個の置換基であり、ここで：

各 L₃ は独立して非存在、または、Z、C_{1 - 3} アルキレン、> C = Z、- CZ₂ -、- C (= Z) C_{1 - 3} アルキレン、- CZ₂ - C_{1 - 3} アルキレン、- C_{1 - 3} アルキレン - C (= Z) -、および - C_{1 - 3} アルキレン - CZ₂ - からなる群から選択され、ここで、各 Z は、O、S、および NH から独立して選択され；

各 R₉ は、水素、アルキル鎖の炭素原子の 1 個以上が酸素原子と任意に交換されていてよい C_{1 - 10} アルキル、C_{1 - 10} アルキル NR₃ R₄、ハロ、NR₃ R₄、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアリール、S (O) NR₃ R₄、SO₂ NR₃ R₄、SO₂ C_{1 - 10} アルキル、およびシクロアルキル環の炭素原子の 1 個以上が 1 個以上の酸素原子と交換されている C_{5 - 10} シクロアルキルからなる群から独立して選択される
]

の化合物、またはその医薬的に許容される誘導体、塩もしくはプロドラッグを提供する。

好ましくは、 L_1 は CH_2 ($C = O$) - であり、 R_1 は N - ピペリジン、N - ピペラジン、 $N-N'$ - メチル - ピペラジン、およびモルホリノからなる群から選択され、ここで、各 R_1 は、炭素または窒素原子において、1 または 2 個のメチル基で任意に置換されている。

【0015】

1 つの実施態様では、 H_1 はチアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールからなる群から選択される 5 員芳香族ヘテロ環である。

【0016】

より好ましくは、 H_1 はチアゾールである。

10

【0017】

好ましくは、 H_2 はフェニルである。

【0018】

1 つの形態では、 $L_4 - R_{11}$ は 1 個の置換基であり、ここで、 L_4 は非存在または - CH_2 - であり、 R_{11} は NR_3R_4 である。

【0019】

1 つの実施態様では、 $L_3 - R_9$ は少なくとも 2 個の置換基であり、ここで、第 1 の $L_3 - R_9$ はハロであり、第 2 の $L_3 - R_9$ において、 L_3 は非存在、または $> C = O$ から選択され、 R_9 はハロ、 NR_3R_4 および $SO_2NR_3R_4$ からなる群から選択される。

【0020】

20

別の実施態様において、 $L_3 - R_9$ は 1 または 2 個の置換基であり、ここで、各 $L_3 - R_9$ はハロである。

【0021】

好ましくは、少なくとも 1 個の NR_3R_4 は、モルホリノ、5 員環式スルホンアミド（イソチアゾリジンなど）および 6 品環式スルホンアミドからなる群から独立して選択される。

【0022】

好ましい形態では、「炭素原子の 1 個が S、S (O)、または S (O)₂ の酸化状態の S に交換された C_{1-10} アルキル」基は、メチルスルファニルメチルまたはメチルスルホニルメチルである。

30

【0023】

1 つの実施態様では、 H_1 が - $C(=O)NH$ - である場合、 L_1R_1 は水素ではなく、 $L_4 - R_{11}$ は少なくとも 1 個の置換基である。

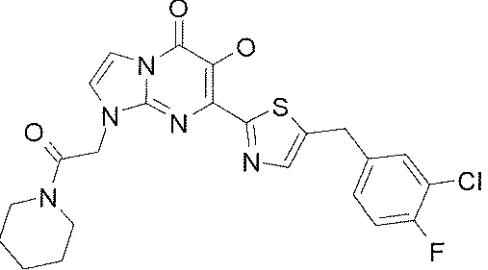
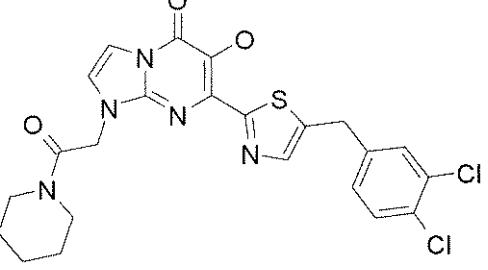
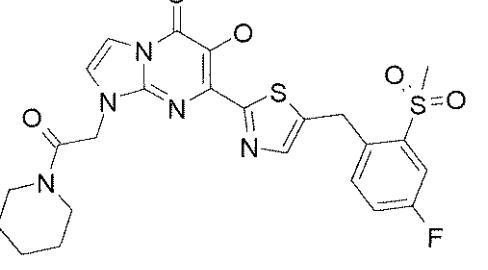
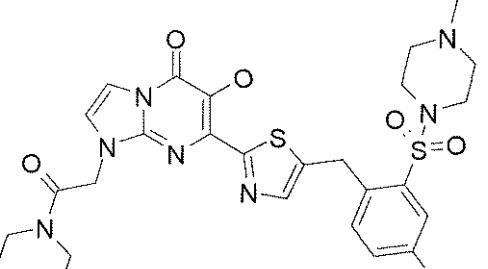
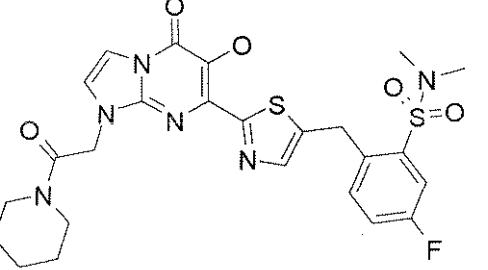
【0024】

好ましくは、 H_1 が - $C(=O)NH$ - である場合、 $L_4 - R_{11}$ は環式スルホンアミドである。

【0025】

好ましくは、化合物は：

【表 1 - 1】

	<p>7-[5-[(3-crolo-4-fluorobenzyl)chboro]-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>
	<p>7-[5-[(3,4-ジクロロベンジル)チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>
	<p>7-[5-[(4-フルオロ-2-メタンスルホニルベンジル)チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>
	<p>7-{5-[(4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-スルホニル)ベンジル)チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>
	<p>5-フルオロ-2-{2-[6-ヒドロキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)-1,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル}-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド</p>

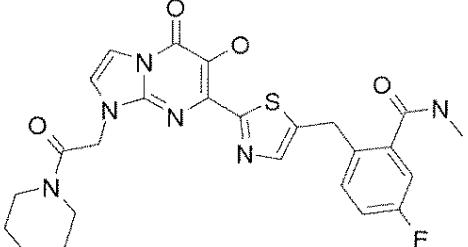
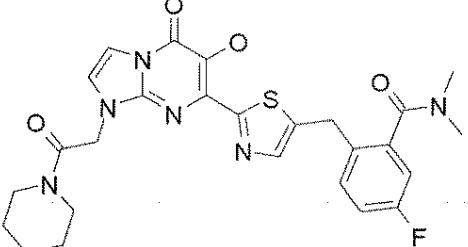
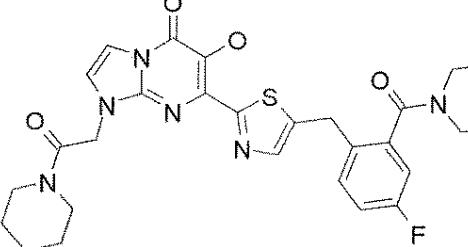
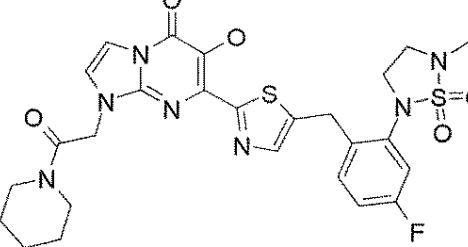
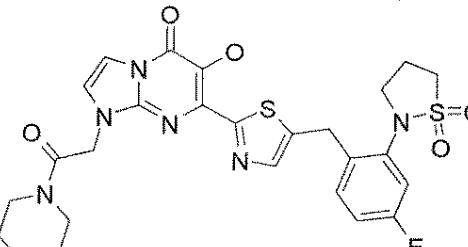
10

20

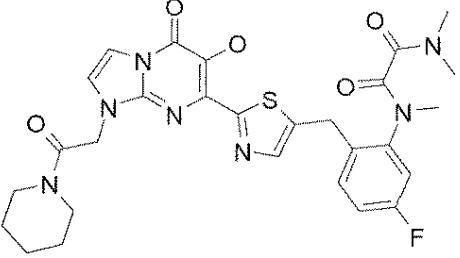
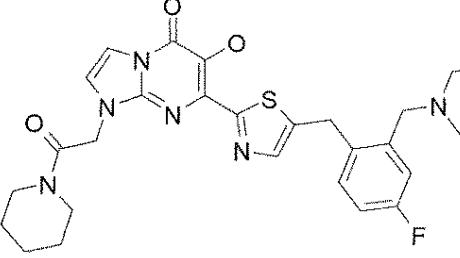
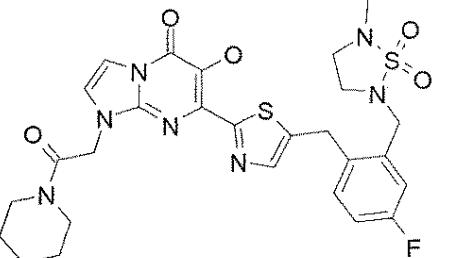
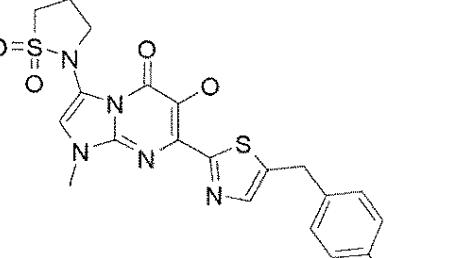
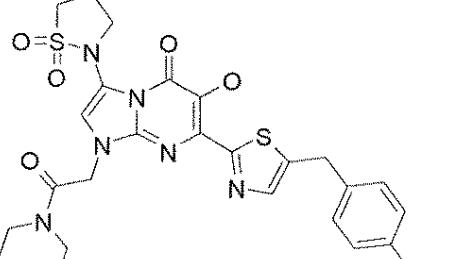
30

40

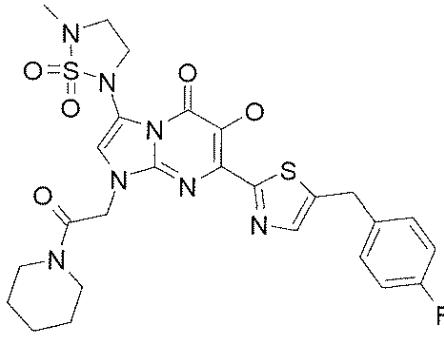
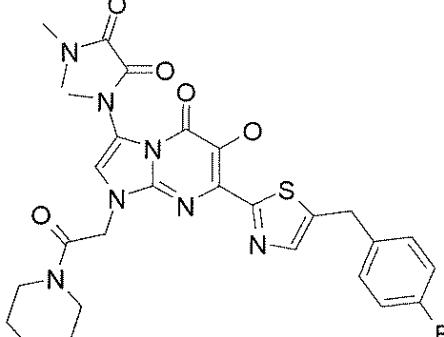
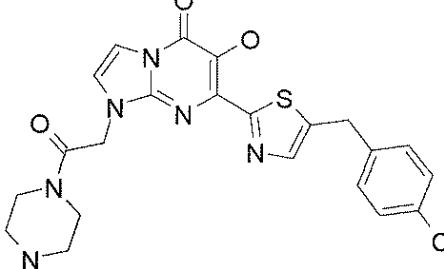
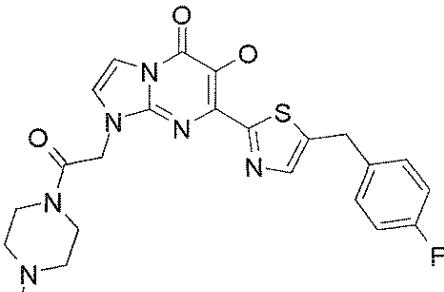
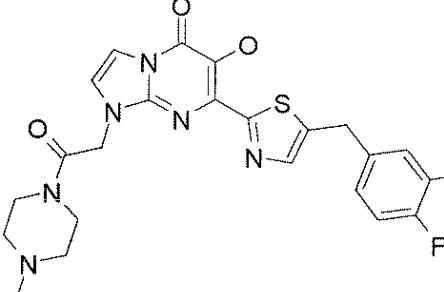
【表 1 - 2】

	<p>5-フルオロ-2-[2-[6-ヒドロキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル]-N-メチル-ベンズアミド</p>		10
	<p>5-フルオロ-2-[2-[6-ヒドロキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド</p>		20
	<p>7-{5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>		30
	<p>7-{5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1λ⁶*-6*-1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>		40
	<p>7-{5-[2-(1,1-ジオキソ-1λ⁶*-6*-1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)-4-フルオロ-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>		

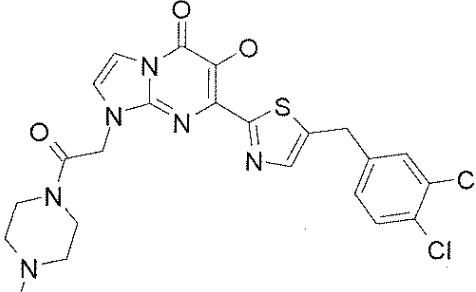
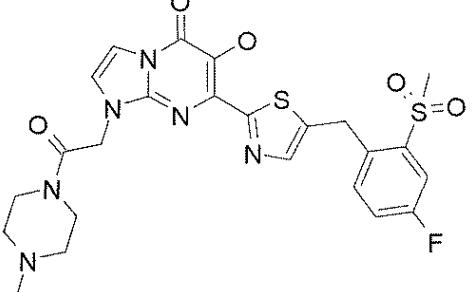
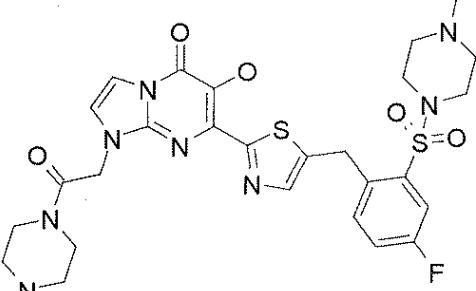
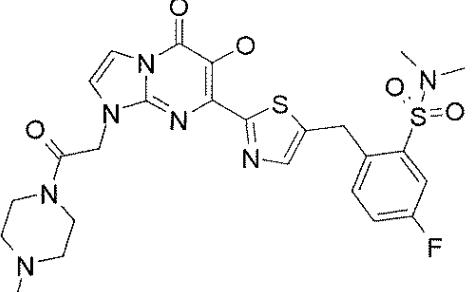
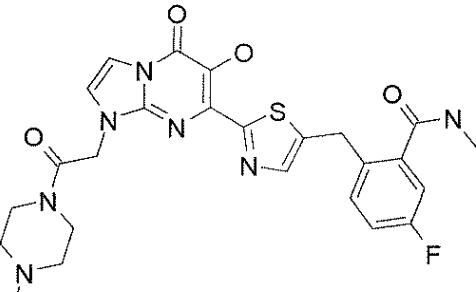
【表 1 - 3】

	<p>N-(5-フルオロ-2-[6-ヒドロキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル)-フェニル)-N,N,N'-トリメチル-オキサルアミド</p>	10
	<p>7-[5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>	20
	<p>7-[5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1λ⁶*-6*-[1,2,5]チアジアゾリジン-2-イルメチル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>	30
	<p>3-(1,1-ジオキソ-1λ⁶*-6*-イソチアジン-2-イル)-7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>	40
	<p>3-(1,1-ジオキソ-1λ⁶*-6*-イソチアジン-2-イル)-7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>	40

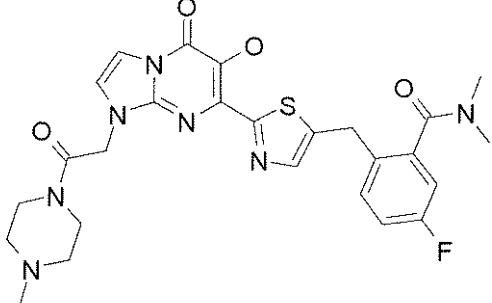
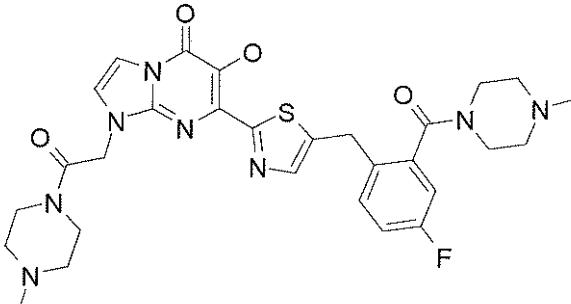
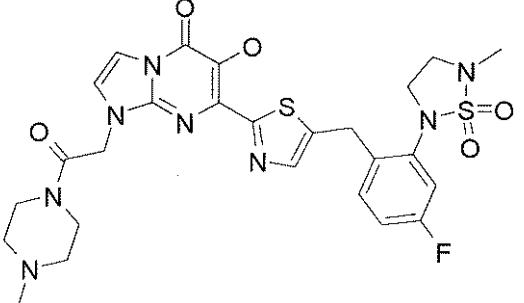
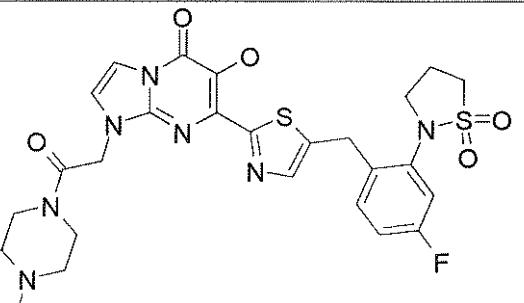
【表 1 - 4】

	<p>7-[5-[4-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1-azido-2-oxo-2-azabutyl]-6-hydroxy-3-(5-methyl-1,1-dioxo-1,2-dihydro-2H-1,2-diazepin-2-yl)-1-(2-oxo-2-oxo-2-azabutyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidine-5-one</p>	
	<p>N-[7-[5-[4-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1-azido-2-oxo-2-azabutyl]-6-hydroxy-5-(2-oxo-2-oxo-2-azabutyl)-1-(2-oxo-2-oxo-2-azabutyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidine-3-yl]-N,N',N'-trimethyl-oxy-sulfuramide</p>	20
	<p>7-[5-[4-(4-chlorophenoxy)-1-methyl-1-azido-2-oxo-2-azabutyl]-6-hydroxy-1-[2-(4-methyl-1-oxo-1-azabutyl)-2-oxo-1-azabutyl]-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidine-5-one</p>	30
	<p>7-[5-[4-(4-fluorophenoxy)-1-methyl-1-azido-2-oxo-2-azabutyl]-6-hydroxy-1-[2-(4-methyl-1-oxo-1-azabutyl)-2-oxo-1-azabutyl]-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidine-5-one</p>	
	<p>7-[5-[3-(4-chlorophenoxy)-1-methyl-1-azido-2-oxo-2-azabutyl]-6-hydroxy-1-[2-(4-methyl-1-oxo-1-azabutyl)-2-oxo-1-azabutyl]-1H-imidazo[1,2-a]pyrimidine-5-one</p>	40

【表 1 - 5】

	<p>7-[5-[3,4-ジクロロ-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>	10
	<p>7-[5-[4-フルオロ-2-メタンスルホニル-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>	
	<p>7-{5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-スルホニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>	20
	<p>5-フルオロ-2-(2-{6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル}-チアゾール-5-イルメチル)-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド</p>	30
	<p>5-フルオロ-2-(2-{6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル}-チアゾール-5-イルメチル)-N-メチル-ベンズアミド</p>	40

【表1-6】

	<p>5-フルオロ-2-[2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル)-N,N-ジメチルベンズアミド</p>
	<p>7-{5-[4-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>
	<p>7-{5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1λ⁶*-6*-1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>
	<p>7-{5-[2-(1,1-ジオキソ-1λ⁶*-6*-1ソチアゾリジン-2-イル)-4-フルオロ-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン</p>

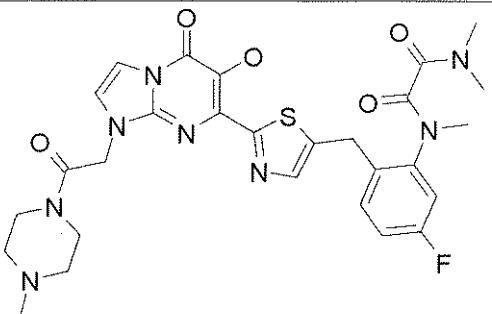
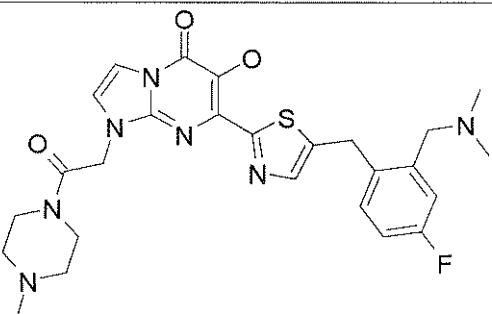
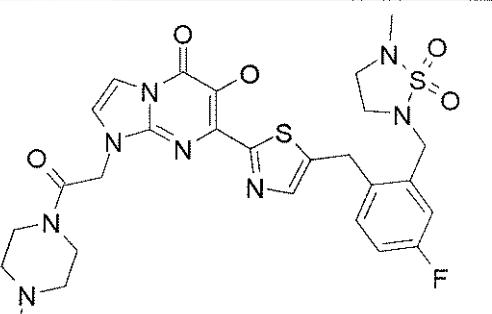
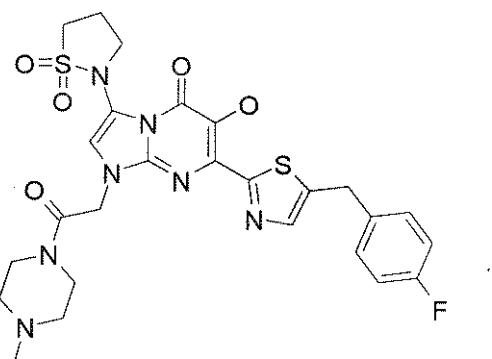
10

20

30

40

【表1 - 7】

	<p>N - [5 - フルオロ - 2 - (2 - (6 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル} - チアゾール - 5 - イルメチル) - フエニル] - N , N' , N' - トリメチル - オキサルアミド</p>
	<p>7 - [5 - (2 - ジメチルアミノメチル - 4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 6 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オン</p>
	<p>7 - {5 - [4 - フルオロ - 2 - (5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 1 λ * 6 * - [1 , 2 , 5] チアジアゾリジン - 2 - イルメチル) - ベンジル] - チアゾール - 2 - イル} - 6 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オン</p>
	<p>3 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 λ * 6 * - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 7 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 6 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オン</p>

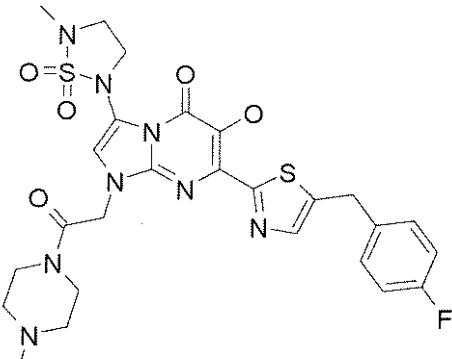
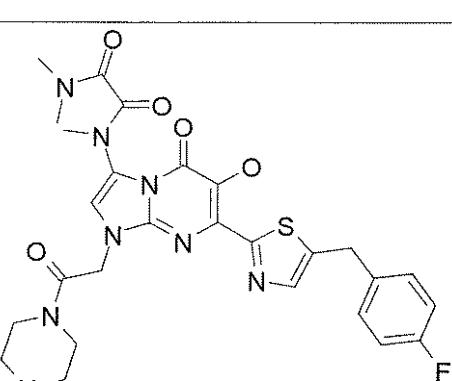
10

20

30

40

【表 1 - 8】

 	<p>7-[5-[4-(4-fluorobenzyl)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl]-6-hydroxy-3-(5-methyl-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-1,2-dihydro-4H-1,2-diazepin-4-one] 10</p> <p>N-{7-[5-[4-(4-fluorobenzyl)-1,1-dimethyl-2-oxoethyl]-6-hydroxy-1-[2-(4-methyl-1,1-dimethyl-2-oxoethyl)-2-oxoethyl]-1,2-dihydro-4H-1,2-diazepin-4-one} 20</p>
---	---

からなる群から選択される。

【0026】

さらに好ましいのは、実施例に示されている式(I)の化合物である。

【0027】

本明細書で用いられている用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素(フルオロ)、30 塩素(クロロ)、臭素(ブロモ)またはヨウ素(ヨード)を指す。

【0028】

本明細書で用いられている用語「アルキル」および「アルキレン」は、単独またはNH(アルキル)もしくはN(アルキル)₂などの複合語にて用いられているが、必要に応じて1~3、1~6、または1~10個の炭素原子を有する、それぞれ一価および二価の直鎖状または分枝鎖状の炭化水素基を指す。例えば、適切なアルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、2-、3-もしくは4-メチルペニチル、2-エチルブチル、n-ヘキシルまたは2-、3-、4-もしくは5-メチルペニチルを含み、これらに限定されない。40

【0029】

本明細書で用いられている用語「アルケニル」は、炭素原子間に1個以上の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の炭化水素基を指す。適切なアルケニル基は、エテニル、アリル、プロペニル、イソ-プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルを含み、これらに限定されない。

【0030】

本明細書で用いられている用語「シクロアルキル」は、環式炭化水素基を指す。適切なシクロアルキル基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシリルを含み、これらに限定されない。

【0031】

本明細書で用いられている用語「アリール」は、C₆ - C₁₀芳香族炭化水素基、例えばフェニルまたはナフチルを指す。

【0032】

用語「アルキルアリール」は、例えばベンジルを含む。

【0033】

用語「ヘテロ環」が単独または複合語にて用いられている場合、単環式、多環式、縮合または共役炭化水素残基を含み、好ましくはC₃ - C₆であり、ここで、1個以上の炭素原子（および必要に応じて、それに結合している水素原子）がヘテロ原子に交換され、非芳香族残基を提供する。原子間の結合は、飽和または不飽和であってよい。適切なヘテロ原子は、O、NおよびSを含む。2個以上の炭素原子が交換されている場合、同一ヘテロ原子の2個以上または異なるヘテロ原子に交換されていてよい。ヘテロ環式基の適切な例は、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、キノリニル、イソキノリニル、チオモルホリノ、ジオキサン二環式基の適切な例は、2,2'-ジメチル-[1,3]-ジオキソラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、およびテトラヒドロピロリルなどを含んでよい。10

【0034】

用語「ヘテロアリール」は、O、NおよびSから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5または6員ヘテロ芳香族環を含む。ヘテロアリール基の適切な例は、フラニル、チオフェニル、テトラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル(thioazoly)、およびチアジアゾリル(thiodiazoly)などを含む。ヘテロ芳香族環は、5または6員の芳香族またはヘテロ芳香族環に縮合して二環式芳香族環系、例えばベンゾフランを形成してよい。20

【0035】

特に示さない限り、各アルキル、アルキレン、シクロアルキル、アルキルアリール、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、C₁ - C₃アルキル、C₃ - C₆シクロアルキル、C₆アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₁ - C₃アルキルOH、アルキルアリール、OH、OC₁ - C₃アルキル、ハロ、CN、NO₂、CO₂H、CO₂C₁ - C₃アルキル、CONH₂、CONH(C₁ - C₃アルキル)、CON(C₁ - C₃アルキル)₂、トリフルオロメチル、NH₂、NH(C₁ - C₃アルキル)またはN(C₁ - C₃アルキル)₂の1個以上で任意に置換されていてよい。例えば、任意に置換されたアリール基は、4-メチルフェニルまたは4-ヒドロキシフェニル基であってよく、任意に置換されたアルキル基は2-ヒドロキシエチル、トリフルオロメチル、またはジフルオロメチルであってよい。各任意のアルキル、シクロアルキル、アルキルアリール、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール置換基も、任意に置換されていてよい。30

【0036】

任意の置換基の例は、適切な窒素保護基も含む(「Protective Groups in Organic Synthesis」Theodora Greene and Peter Wuts, third edition, Wiley Interscience, 1999を参照のこと)。40

【0037】

式Iの化合物の塩は好ましくは医薬的に許容されるものであるが、当然のことながら、医薬的に許容されない塩は医薬的に許容される塩の製造における中間体として有用であるため、これらも本発明の範囲内に含まれる。

【0038】

用語「医薬的に許容される誘導体」は、対象に投与した際に、式Iの化合物またはその抗菌活性のある代謝物もしくは残渣を(直接的または間接的に)提供することができるいずれかの医薬的に許容される塩、水和物もしくはプロドラッグ、またはいずれかの他の化合物を含んでよい。

【0039】

10

20

30

40

50

適切な医薬的に許容される塩は、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸、および臭化水素酸などの医薬的に許容される無機酸の塩、または酢酸、プロピオノ酸、ブタン酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、ムチン酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸および吉草酸などの医薬的に許容される有機酸の塩を含み、これらに限定されない。

【0040】

塩基性塩 (Base salts) は、医薬的に許容されるカチオン、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、およびアンモニウムなどで形成される塩、アルキルアンモニウム塩、例えばトリエチルアミンから形成される塩、アルコキシアノニウム塩、例えばエタノールアミンと形成される塩、およびエチレンジアミン、コリンまたはアミノ酸、例えばアルギニン、リジンもしくはヒスチジンなどから形成される塩を含み、これらに限定されない。医薬的に許容される塩の種類およびそれらの形成についての一般的情報は当業者に周知であり、一般的な文献、例えば「Handbook of Pharmaceutical salts」P.H.Stahl, C.G.Wermuth, 1st edition, 2002, Wiley-VCHなどに記載されている。

【0041】

塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物など；ならびにジアルキル硫酸、例えばジメチル硫酸およびジエチル硫酸などの薬剤で4級化 (quaternised) されていてよい。

【0042】

ヒドロキシル基は低級アルキルカルボン酸、例えば酢酸および2,2-ジメチルプロピオノ酸を含む基でエステル化されていてよく、またはアルキルスルホン酸、例えばメチルスルホン酸を含む基でスルホン化されていてよい。

【0043】

本発明は、式Iの化合物のプロドラッグを含有する医薬組成物も包含する。本発明は、式Iの化合物のプロドラッグを投与することによって対象のウイルス感染を治療または予防する方法も包含する。遊離アミノ、アミド、ヒドロキシまたはカルボン酸基を有する式Iの化合物は、プロドラッグに変換されうる。

【0044】

プロドラッグは、アミノ酸残基、または2個以上（例えば、2、3もしくは4個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が式Iの化合物の遊離アミノ、ヒドロキシおよびカルボン酸基に共有結合で結合した化合物を含む。アミノ酸残基は、通常は3文字表記によって示される20種の天然に存在するアミノ酸を含み、かつ、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン (demosine)、イソデモシン (isodemosine)、3-メチルヒスチジン、ノルブリン (norvlin)、-アラニン、-アミノブタン酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホン (methionine sulfone) も含む。プロドラッグは、カーボネート、カルバメート、アミドおよびアルキルエステルがカルボニル炭素プロドラッグ側鎖 (carbonyl carbon prodrug sidechain) を通じて式Iの上記の置換基に共有結合で結合した化合物も含む。プロドラッグは、リン-酸素結合を通じて式Iの化合物の遊離ヒドロキシルに結合した式Iの化合物のホスフェート誘導体（例えば酸、酸の塩、またはエステルなど）も含む。

【0045】

式Iの化合物は不斉中心を有してよく、それゆえ、2つ以上の立体異性体にて存在することができることも認識されるであろう。それゆえ、本発明は、1つ以上の不斉中心で実質的に純粋な、例えば、約90%eeを越える、例えば約95%もしくは97%ee、または99%eeを越える異性体にある化合物、およびラセミ混合物を含むその混合物にも関する。該異性体は、例えばキラル中間体を用いる不斉合成によって、またはキラル分割

10

20

30

40

50

によって製造されてよい。

【0046】

第2の態様では、本発明は、対象のウイルス感染を治療または予防する方法であって、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される誘導体、塩もしくはプロドラッグの有効量を該対象に投与することを含む方法を提供する。

【0047】

第3の態様では、対象のウイルス感染の治療または予防のための薬剤の製造における、式Iの化合物、またはその医薬的に許容される誘導体、塩もしくはプロドラッグの使用が提供される。

【0048】

好ましくは、第2および第3の態様のウイルス感染は、HIVまたはSIV感染である。

【0049】

より好ましくは、HIVまたはSIV感染は、アイセントレス(ラルテグラビル、MK-0158)またはエルビテグラビル(elvitegravir)などの他のインテグラーゼ阻害剤に耐性があるウイルス株を含む。さらに好ましくは、ウイルス株は、Q148H/G140S二重変異、N155H/E92Q二重変異、F121Y/T124K二重変異またはQ148K/G140A/E138A三重変異を含有するHIVインテグラーゼ酵素を含む。

【0050】

本発明の第2および第3の態様の好ましい形態では、式(I)の化合物はラルテグラビルと同時投与される。式(I)の化合物はラルテグラビルと同時に投与されてよく、または当業者であれば理解できるであろうが、それらが同一の治療過程にある場合には、式(I)の化合物はラルテグラビルの投与前または後に投与されてよい。

【0051】

第4の態様では、本発明は、第1の態様の化合物、および医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0052】

本発明の組成物は、下記の他の治療薬を含有してよく、かつ、医薬製剤の分野で周知の技術などに従って、例えば、従来の固体もしくは液体ビヒクリルまたは希釈剤、および所望の投与様式に適切な種類の医薬添加剤(例えば、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤、または香料など)を利用することによって製剤化されてよい。

【0053】

本発明の化合物は、いずれかの適切な方法、例えば、非経口的に、例えば皮下、静脈内、筋肉内、または囊内注射もしくは注入技術(例えば、無菌注射用の水性または非水性の溶液または懸濁液など)によって投与されてよい。

【0054】

医薬製剤は、経口、直腸、経鼻、局所(頬側および舌下を含む)、腔もしくは非経口(筋肉内、皮下および静脈内を含む)投与用製剤、または吸入もしくは吹送(insufflation)による投与に適切な形態にある製剤を含む。それゆえ本発明の化合物は、従来のアジュバント、担体または希釈剤と共に、医薬組成物およびその単位投与量の形態にされてよく、該形態は固体、例えば錠剤もしくは充填カプセル剤など、もしくは液体、例えば溶液、懸濁液、乳剤、エリキシル剤もしくは同物質で充填されたカプセル剤として利用されてよく、これらは全て経口使用のための形態であり、直腸投与用の坐剤の形態にあってよく；または非経口(皮下を含む)使用のための無菌注射溶液の形態にあってよい。

【0055】

ヒトなどの霊長類に加えて、さまざまな他の哺乳類が本発明の方法に従って治療されうる。例えば、乳牛、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラットまたは他のウシ科動物(bovine)、ヒツジ科動物(ovine)、ウマ科動物(equine)、イヌ科動物(canine)、ネコ科動物(feline)、げっ歯動物(rodent)もしくはネズミ科動物(murine)

10

20

30

40

50

の各種属を含み、これらに限定されない哺乳類が治療されうる。しかしながら、本方法は、他の種属、例えば鳥類（ニワトリなど）においても実行されうる。

【0056】

用語「有効量」は、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的反応を生じるであろう対象組成物の量を意味し、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって探求される量である。

【0057】

ウイルス感染、特にHIV感染の治療における当業者であれば理解できることであろうが、用語「治療」は、必ずしもウイルス感染が完全に治療されることを意味するのではない。用語「治療」は、治療される対象におけるウイルス量のいくらかの減少および／または複製の阻害を包含する。10

【0058】

本明細書で用いられている用語「組成物」は、特定の量の特定の成分を含む生成物のみならず、特定の量の特定の成分の組み合わせに直接的または間接的に由来するいずれかの生成物を包含することを意図する。「医薬的に許容される」は、担体、希釈剤または賦形剤が製剤の他の成分と適合し、かつ、その受容者に有害であってはならないことを意味する。

【0059】

用語「（化合物）の投与」および／または「（化合物）を投与すること」は、治療を必要とする個人に本発明の化合物を提供することを意味すると理解されるべきである。20

【0060】

本発明の化合物の投与のための医薬組成物は、都合よく単位投与量形態（dosage unit form）にて存在してよく、薬学の技術分野で周知の方法のいずれかによって製造されてよい。全ての方法は、活性成分を1個以上の副成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般的に、医薬組成物は、活性成分を液体担体もしくは細かく（finely）分けられた固体担体またはその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成型することによって製造される。医薬組成物においては、活性のある目的化合物が、疾患のプロセスまたは状態に対して所望の効果を生じるのに十分な量にて含まれる。本明細書で用いられている用語「組成物」は、特定の量の特定の成分を含む生成物のみならず、特定の量の特定の成分の組み合わせに直接的または間接的に由来するいずれかの生成物を包含することを意図する。30

【0061】

医薬組成物は、無菌注射用の水性または油性懸濁液の形態にあってよい。この懸濁液は、上記の適切な分散剤または湿润剤および懸濁剤を用いて、当該技術分野で周知の方法に従って製剤化されてよい。無菌注射製剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射溶液または懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液であってよい。利用されてよい許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、溶媒または懸濁化剤（suspending medium）として無菌の固定油が通常利用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含むいずれかの無害な（bland）固定油が利用されてよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の製造における使用が見出されている。40

【0062】

本発明の医薬組成物および方法は、上記の病的状態の治療において通常適用される他の治療活性のある化合物をさらに含んでよい。併用療法における使用に適切な薬剤の選択は、従来の医薬原理（pharmaceutical principles）に従って当業者によってなされてよい。治療薬の組み合わせは、上記のさまざまな障害の治療または予防を達成するために相乗的に作用しうる。この手法を用いると、各薬剤の低投与量で治療効果を達成することができ、それゆえ、有害な副作用の可能性を減少させることができる。

【0063】

本発明の化合物と組み合わせて他の治療薬が利用される場合、それらは例えば医師用卓50

上参考書(P D R)に記された量、または当業者によって決定された量にて用いられてよい。

【0064】

HIV阻害またはHIVインテグラーゼ酵素阻害を必要とする状態の治療または予防において、適切な投与量レベルは、一般的に、約0.01～500mg/kg患者体重/日であろうが、これは単回または複数回用量にて投与されうる。好ましくは、投与量レベルは約0.1～約250mg/kg/日であろう；より好ましくは約0.5～約100mg/kg/日であろう。適切な投与量レベルは、約0.01～250mg/kg/日、約0.05～100mg/kg/日、または約0.1～50mg/kg/日であってよい。この範囲内で、投与量は0.05～0.5、0.5～5または5～50mg/kg/日であってよい。経口投与用に、組成物は好ましくは、治療される患者に対する投与量の対症調整(symptomatic adjustment)のために、1.0～1000ミリグラムの活性成分、特に1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、および1000.0ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形態で提供される。化合物は、1～4回/日、好ましくは1回または2回/日の投与計画で投与されてよい。10

【0065】

しかしながら、特定の患者についての特異的な用量レベルおよび投薬頻度は変動していく、利用される特異的化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用期間、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与の様式および期間、排出速度(rate of excretion)、薬物の組み合わせ(drug combination)、特定の状態の重症度、ならびに宿主が受けている治療(host undergoing therapy)を含むさまざまな要因に依存するであろうことは、理解されるであろう。20

【0066】

本発明の本質をより明確に理解できるようにするために、その好ましい形態が下記の非限定的実施例を参照することによって以下で記載されるであろう。

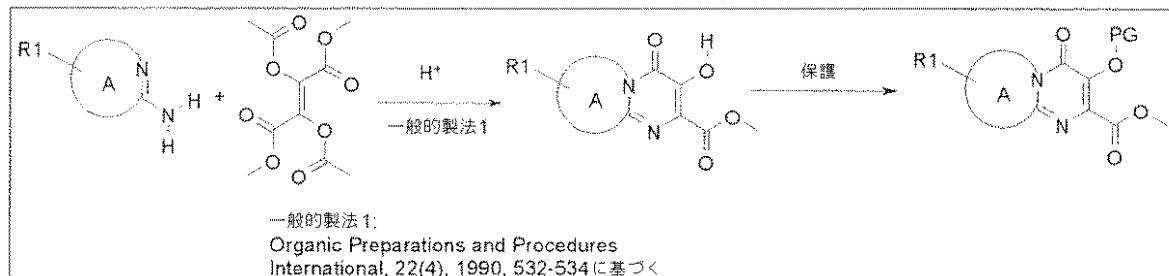
【0067】

1. 合成経路

1.1 コア形成用：

スキーム1：ピリミジノン二環式系の製造

【化3】



アベキサ(Avexa)名義の国際特許出願PCT/AU2007/001980。40

【0068】

スキーム1に示すように、アミノ化合物はフマレート誘導体または例えばアセチル基がトシリルまたはメシリルなどの他の適切な脱離基に交換されていてよいフマレートの適切な類似体と反応しうる。反応は、メタノール、DME、DMA、DMSO、クロロホルム、THFまたはジオキサンなどの適切な溶媒中で行われてよい。反応は、加熱され、またはマイクロ波照射にさらされてよい(例えば、B. R. Roberts & C. R. Strauss, Acc. Chem. Res. 2005, 38, 653-661, "Toward Rapid, 'Green' Predictable Microwave-assisted Synthesis"を参照のこと)。反応は、触媒量の酸または塩基の非存在または存在下で実施されてよい。50

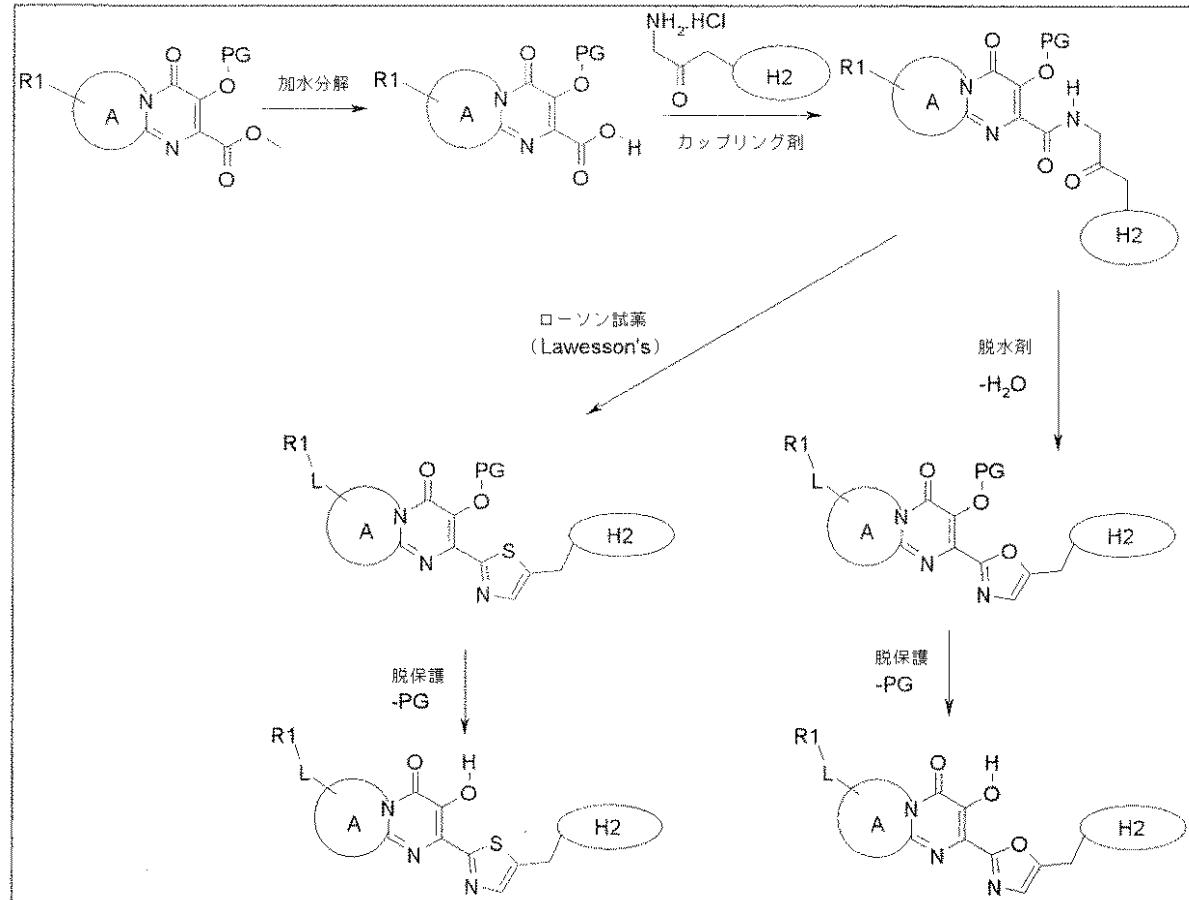
【0069】

1.2 一般的スキーム：アゾール形成

1.2.1 H1 = 1, 3 - オキサゾールおよび1, 3 - チアゾール、ならびにイミダゾール用：

スキーム2：ガブリエル (Gabriel) またはロビンソン・ガブリエル (Robinson-Gabriel) 法による1, 3 - オキサゾールおよび1, 3 - チアゾールの製造

【化4】

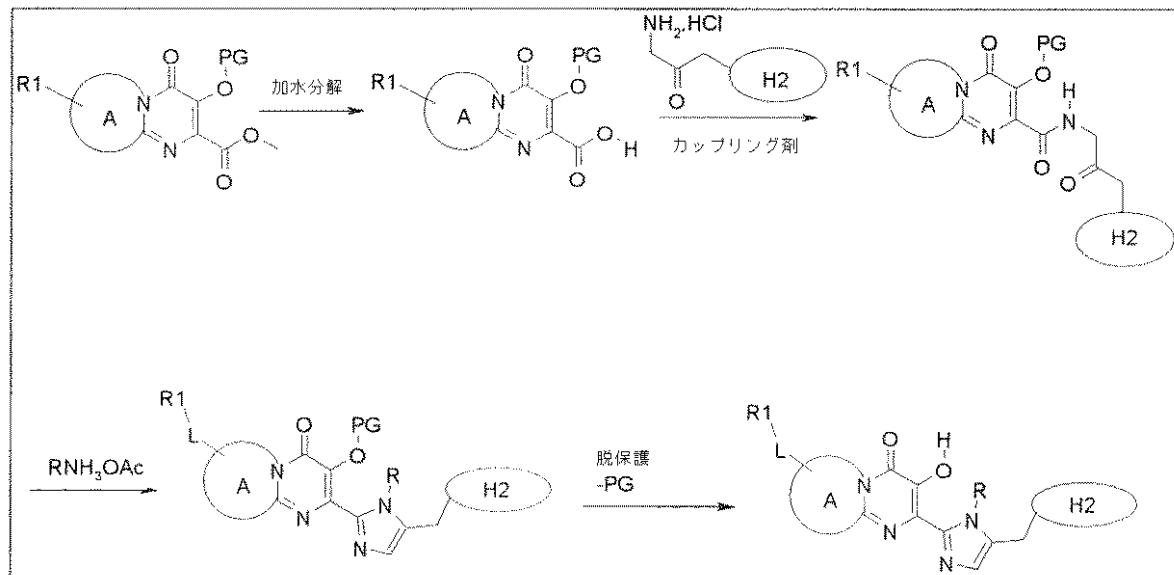


1. アベキサ (Avexa) 名義の国際特許出願 PCT/AU2007/001980。
2. Editor R.R. Gupta, Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles, Springer Berlin / Heidelberg. ISSN: 1861-9282 (Print) 1861-9290 (Online), 2006

【0070】

スキーム3：イミダゾールの製造

【化5】



10

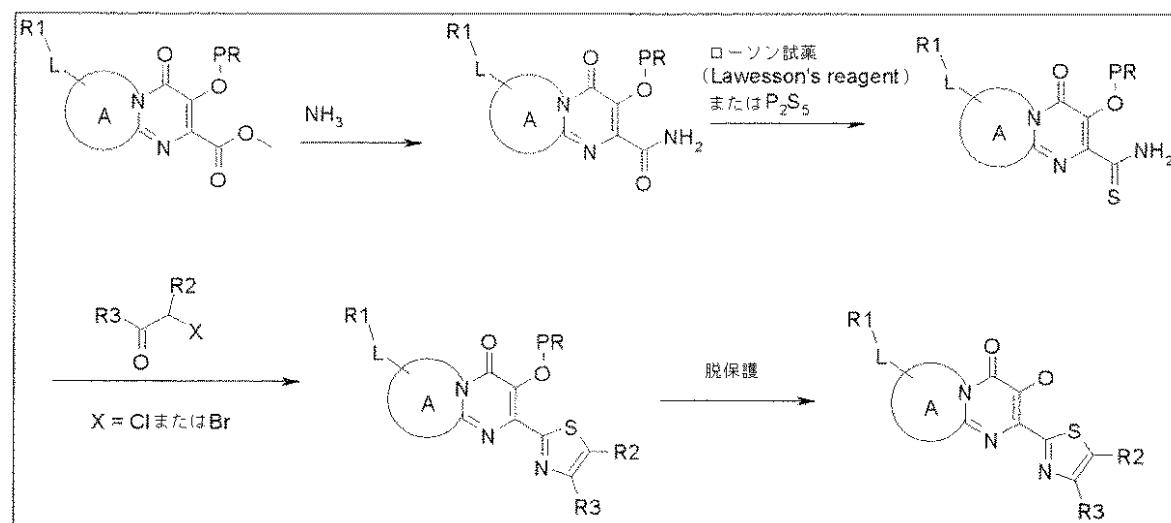
Editor R.R. Gupta, Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles, Springer Berlin / Heidelberg. ISSN: 1861-9282 (Print) 1861-9290 (Online), 2006

【0071】

20

スキーム4：ハンチュ（Hantzsch）法による1，3-チアゾールの製造

【化6】



30

1 . Wawzonek, O., In; Heterocyclic Compounds, John Wiley and Sons, New York, 1975.

2 . Tetrahedron Letters, 1994, 35(16), 2473-2476

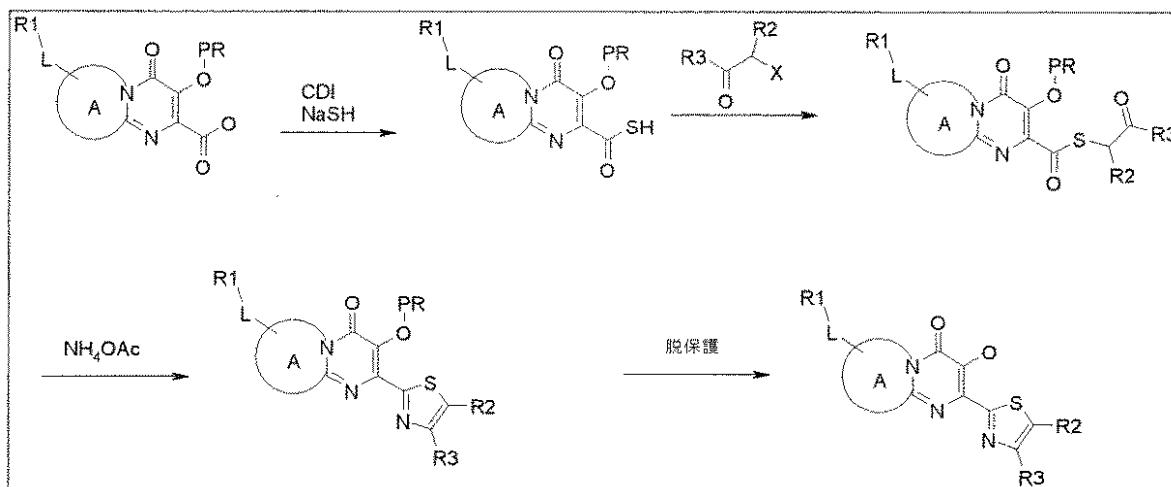
3 . Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13(24), 4467-72.

40

【0072】

スキーム5：1，3-チアゾールの代替的製造

【化7】



Tetrahedron. 2001, 57 (20), 4323-4336.

Org. Lett. 2003, 5(16), 2785-88;

Synthesis. 1976, 696-697

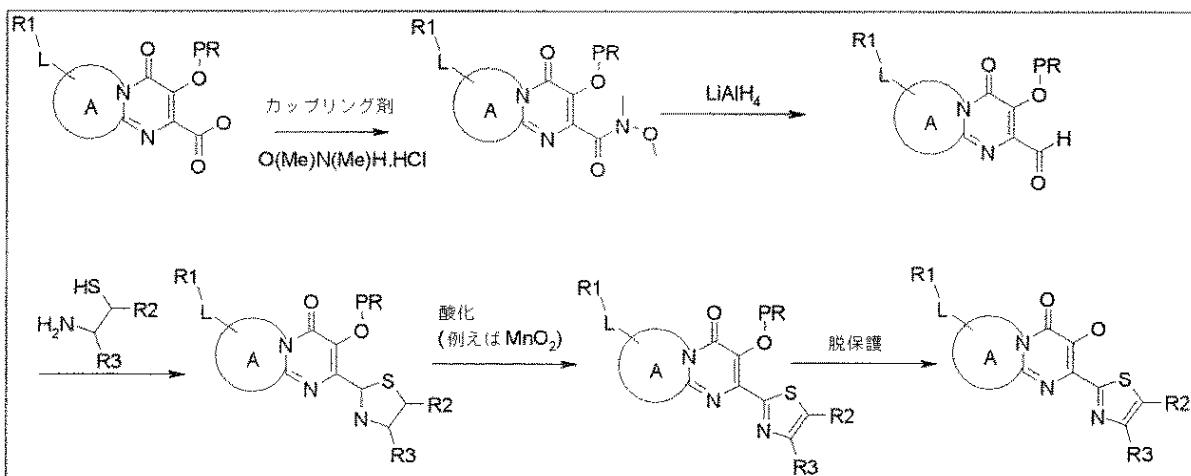
【0073】

スキーム6：アルデヒドからの1,3-チアゾールの代替的製造

H1 = 1, 3, 4-オキサジアゾールおよび1, 3, 4-オキサチアゾール用：

10

【化8】



アベキサ(Avexa)名義の国際特許出願PCT/AU2007/001980。

【0074】

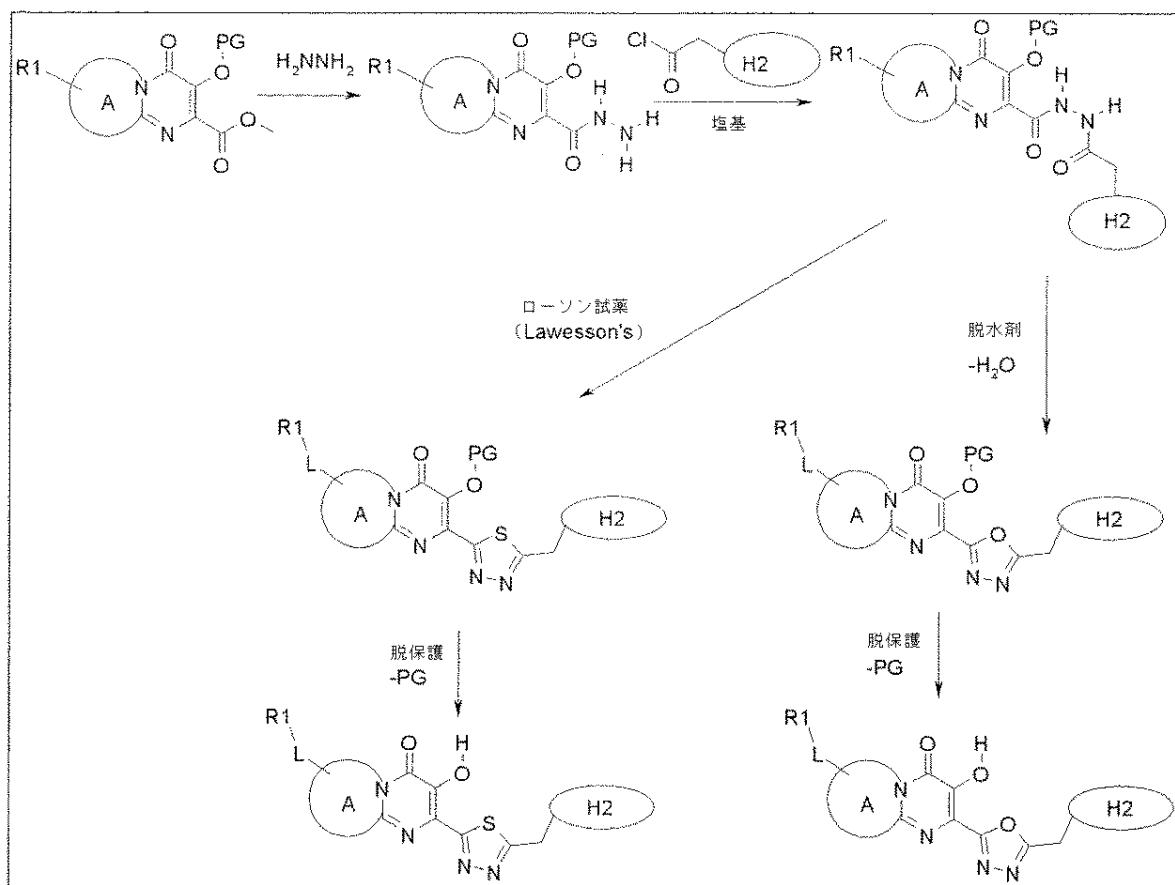
スキーム7：1, 3, 4-オキサジアゾールおよび1, 3, 4-チアジアゾールの製造

H1 = 1, 2, 4-オキサジアゾール用

20

30

【化9】



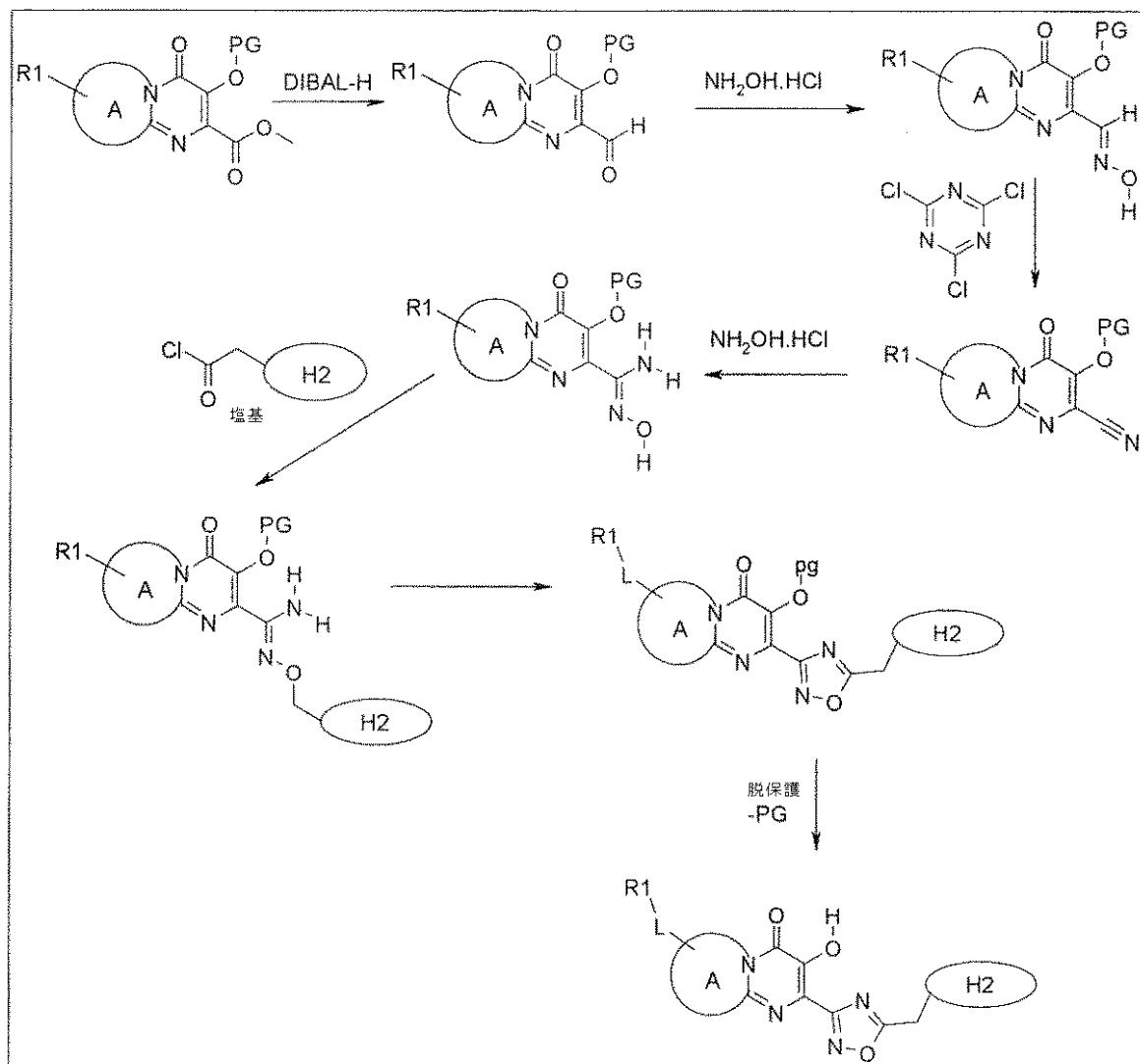
10

20

【0075】

スキーム8：1，2，4-オキサジアゾールの製造

【化10】



10

20

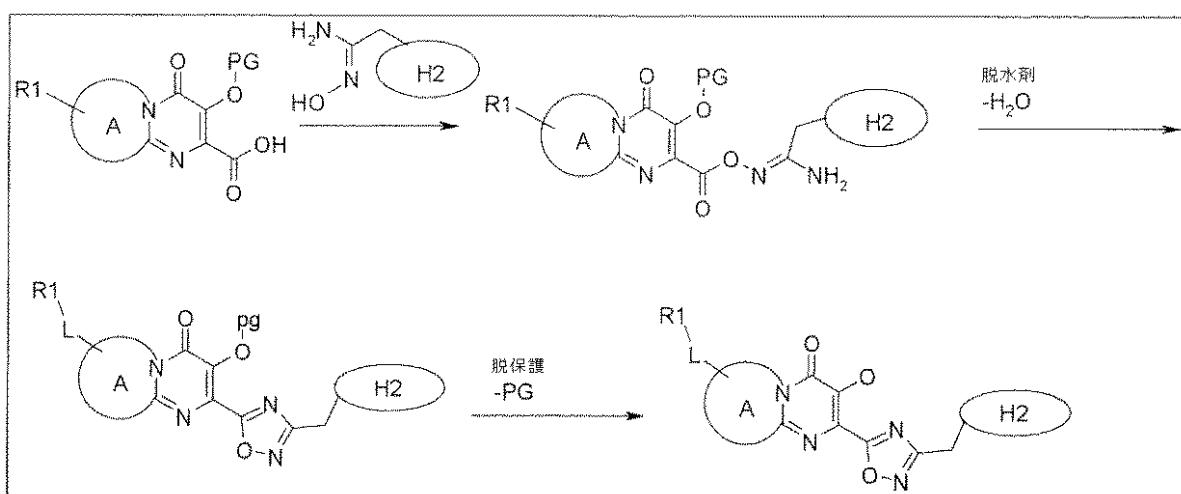
30

アベキサ(Avexa)名義の国際特許出願PCT/AU2007/001980。

【0076】

スキーム9：1，2，4-オキサジアゾールの製造（逆の役割（reversed roles））

【化11】



40

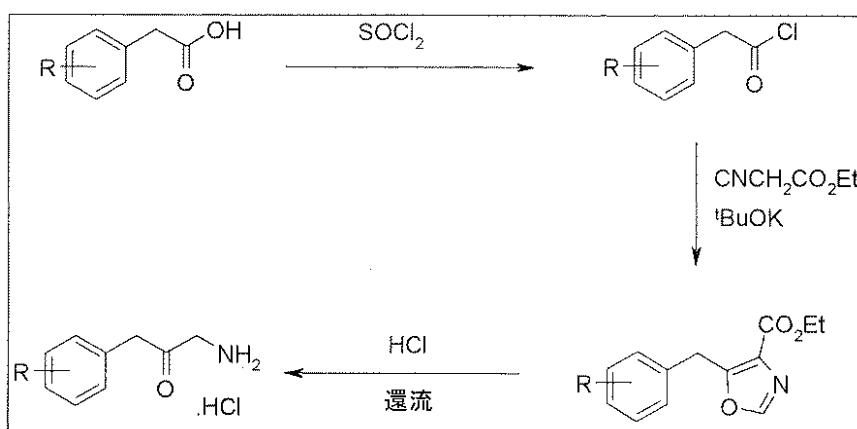
アベキサ(Avexa)名義の国際特許出願PCT/AU2007/001980。

【0077】

1.3 一般的スキーム：ケトアミンの製造

50

スキーム 10 : 1 - アミノ - 3 - アリール - プロパン - 2 - オン塩酸塩の製造
【化 12】



10

Tetrahedron, 1994, 50 (21), 6287-6298 and Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (7), 2536-2543

【0078】

例 :

 $R = 3 - F, 4 - Cl; 3 - Cl, 4 - F$ $R = 4 - F; 2, 4 - Cl_2$ アベキサ (A vexa) の特許

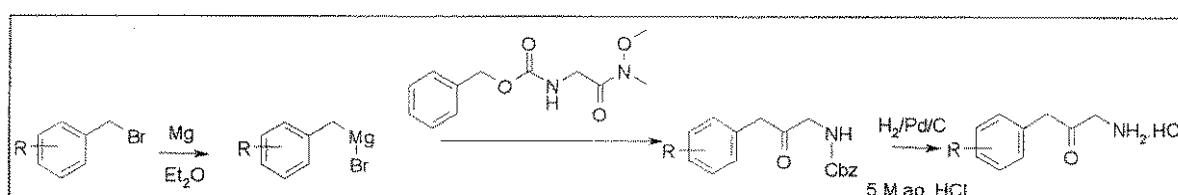
20

 $R = 4 - Cl$: 既知 . Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (7), 2536-2543 $R = 2 - NO_2$ 既知 : Tetrahedron 1994, 50(21) 6287-6298

【0079】

スキーム 11 : 1 - アミノ - 3 - アリール - プロパン - 2 - オン塩酸塩の代替的製造

【化 13】



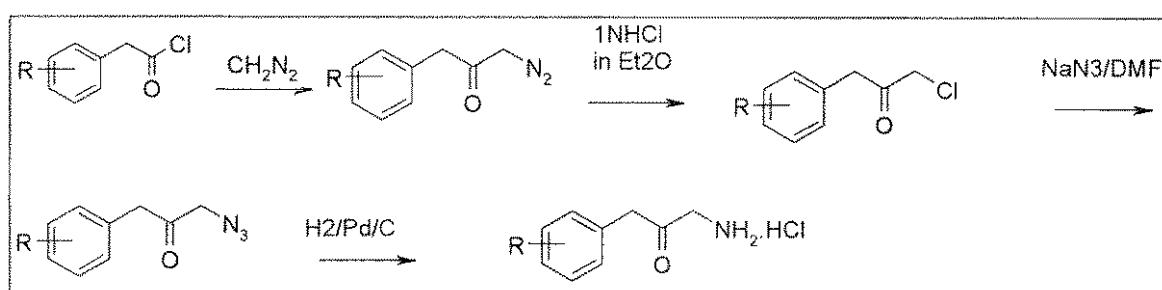
30

U S 2 0 0 4 0 2 2 9 9 0 9 ; 'Antiviral agent', Shionogi

【0080】

スキーム 12 : 1 - アミノ - 3 - アリール - プロパン - 2 - オン塩酸塩の代替的製造

【化 14】



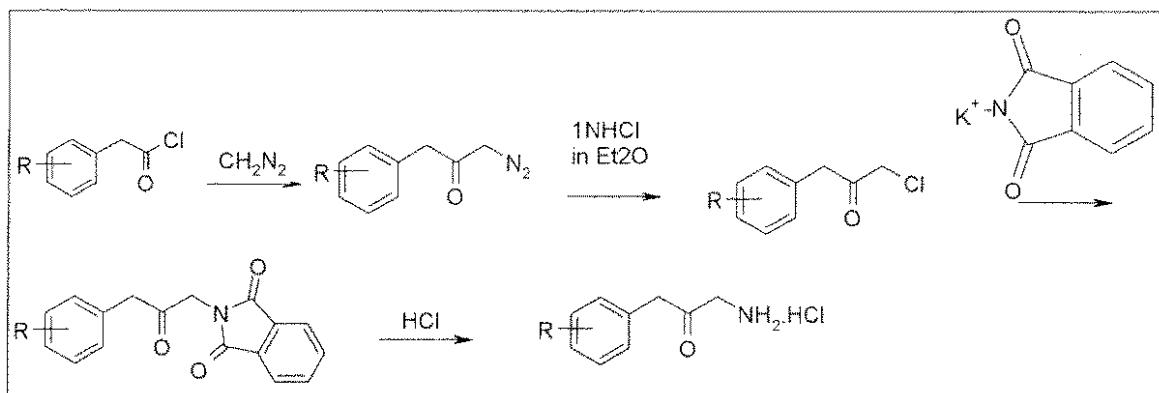
40

Journal of Organic Chemistry (2003), 68(7), 2798-2802. (for ketoazide from chloroketone)

【0081】

スキーム 13 : 1 - アミノ - 3 - アリール - プロパン - 2 - オン塩酸塩の代替的製造

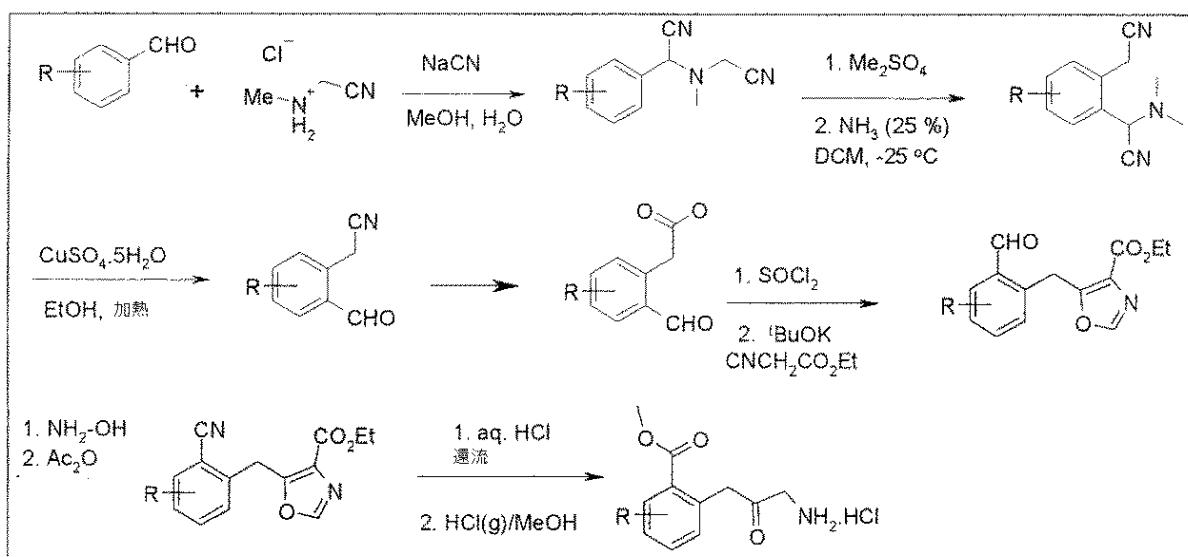
【化15】



【0082】

スキーム14：o-エステルケトアミンの製造

【化16】

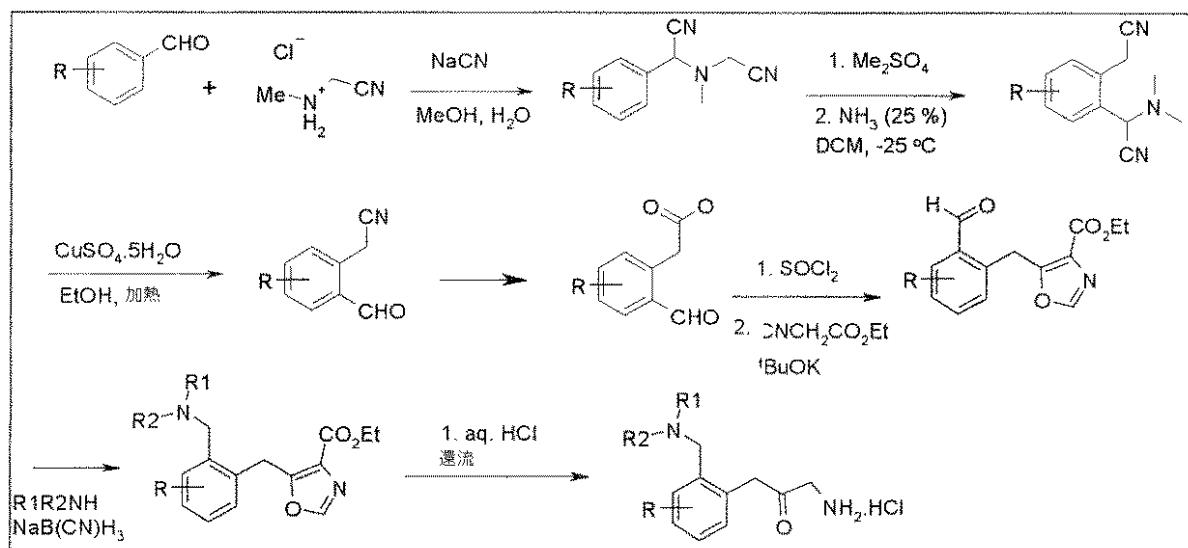


J. Org. Chem. 1991, 56(24), 6933-6937

【0083】

スキーム15：o-アミノメチルケトアミンの製造

【化17】



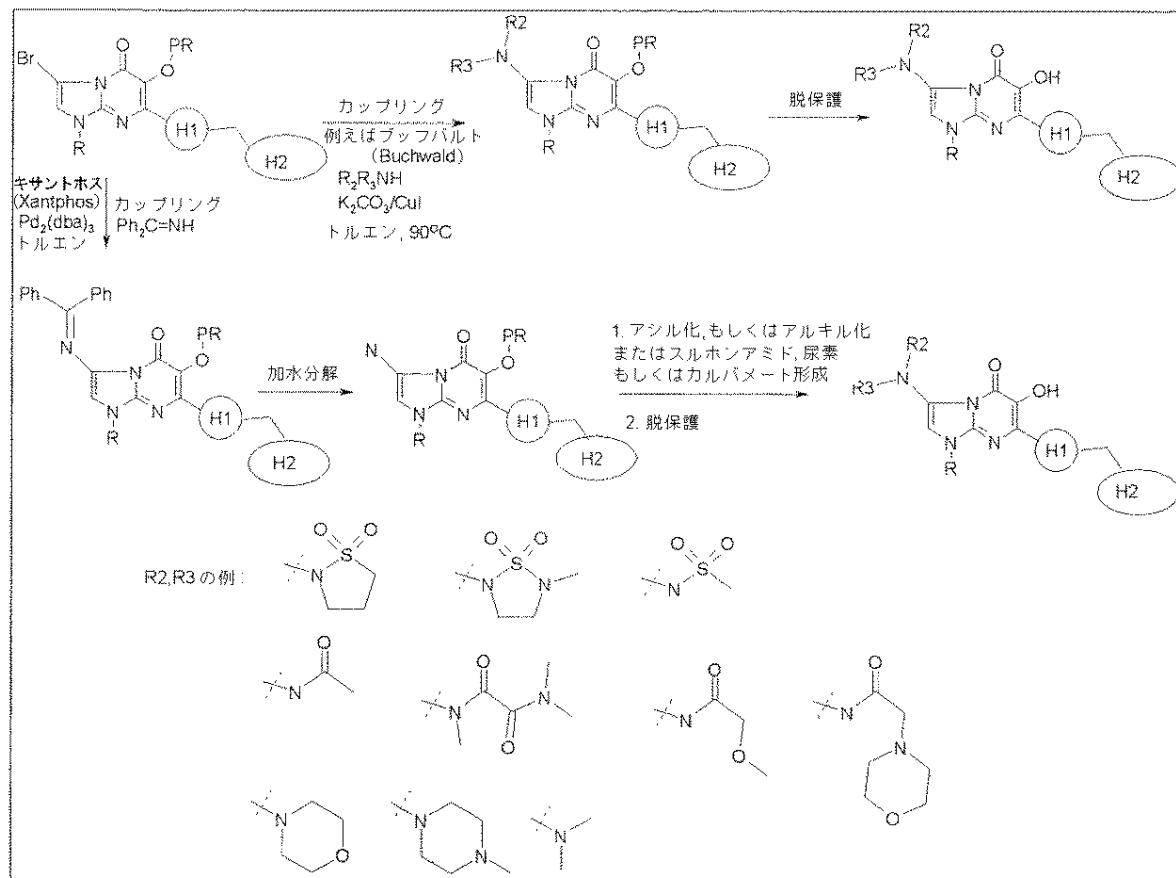
J. Org. Chem. 1991, 56(24), 6933-6937

【0084】

1.4 一般的スキーム：誘導体化

スキーム16：チアゾール-イミダゾール例の誘導体化：3位におけるバリエーション（
金属媒介カップリング（Metal mediated coupling））

【化18】

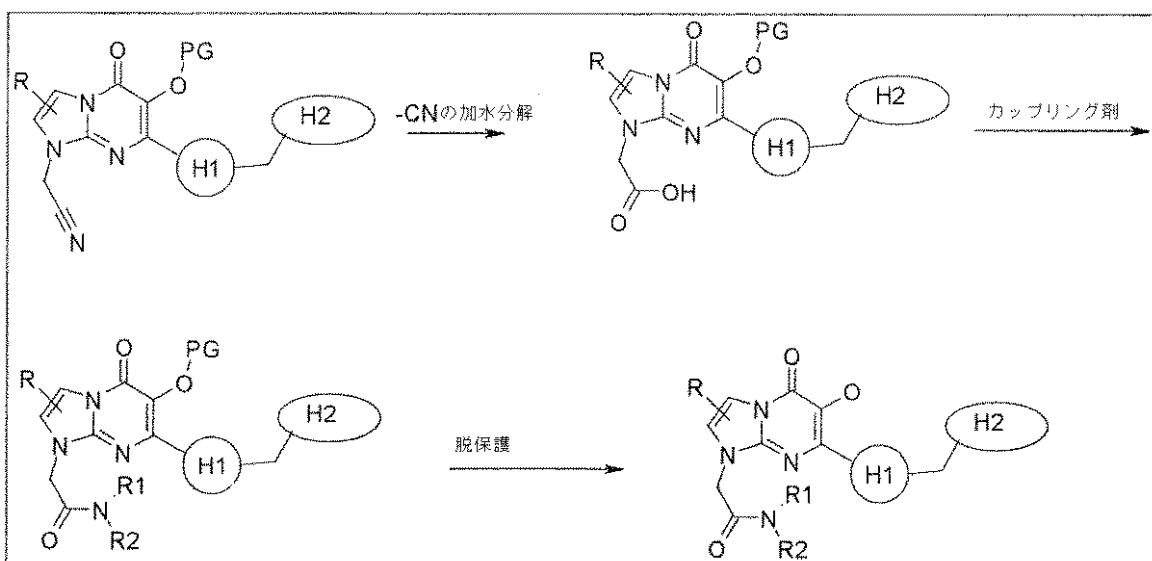


アベキサ(Avexa)名義の国際特許出願PCT/AU2007/001980。

【0085】

スキーム17：イミダゾールのN-置換基の誘導体化

【化19】



【0086】

スキーム18：イミダゾールのN-置換基の誘導体化

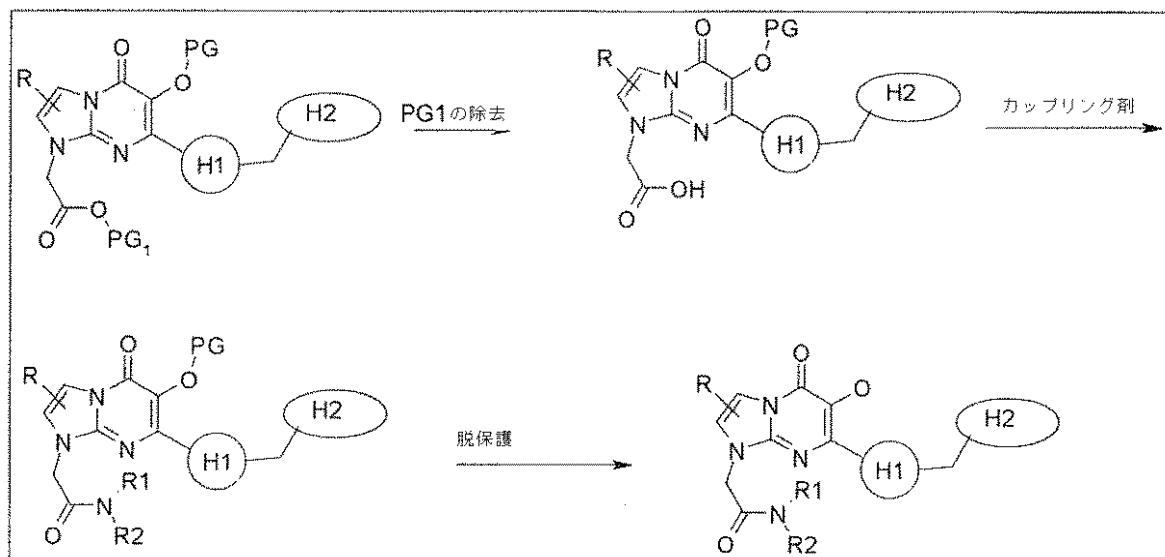
10

20

30

40

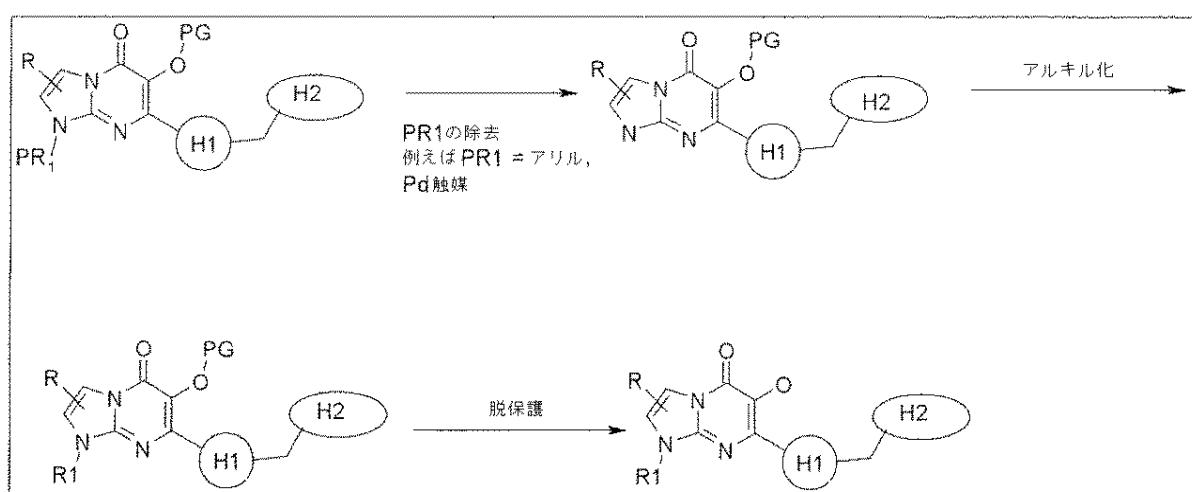
【化 2 0】



【0 0 8 7】

スキーム 19：イミダゾールの N - 置換基の誘導体化

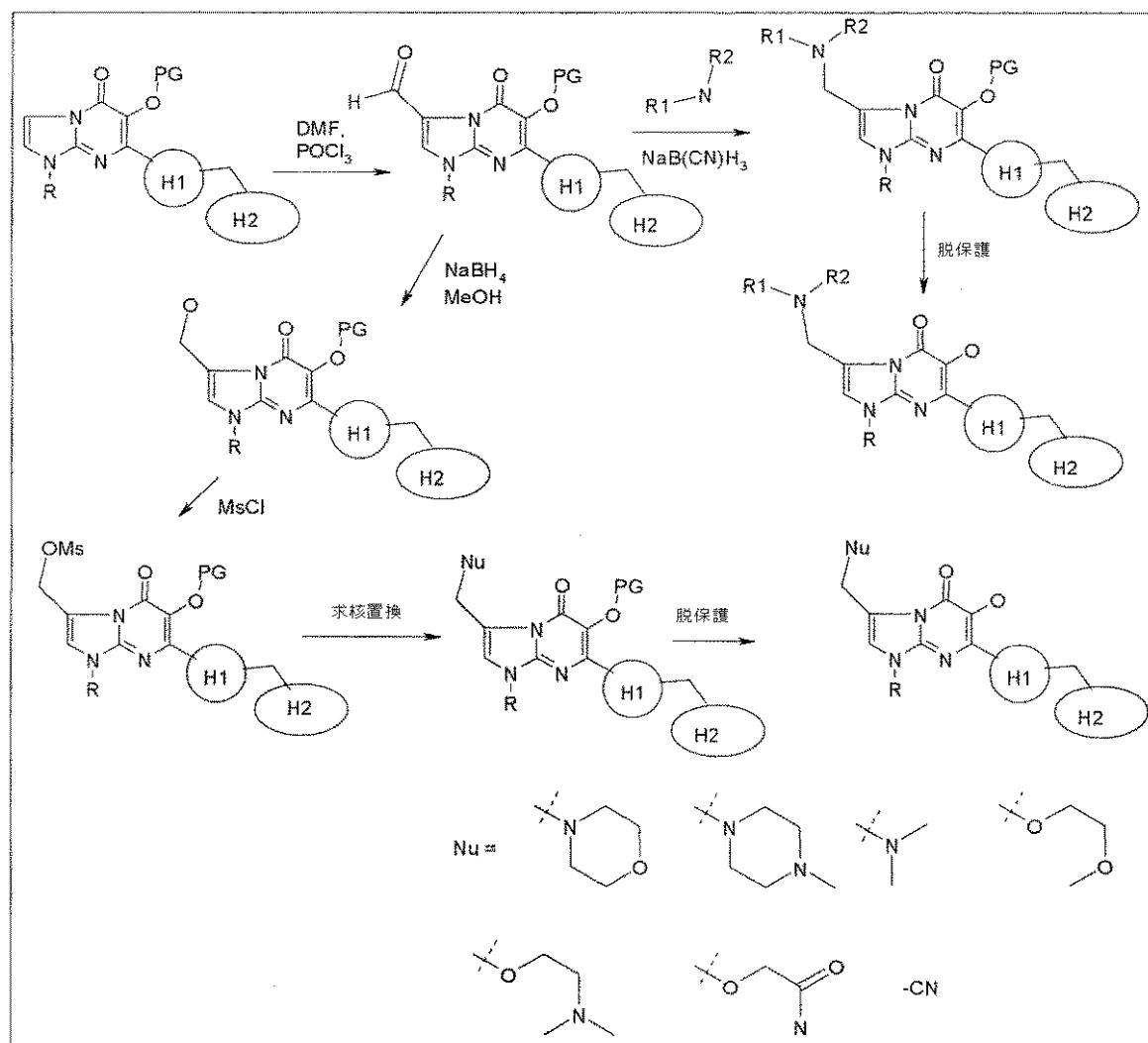
【化 2 1】



【0 0 8 8】

スキーム 20：チアゾール - イミダゾール例の誘導体化：3 位におけるバリエーション（ビルスマイヤー (Vilsmeier) 反応）

【化 2 2】

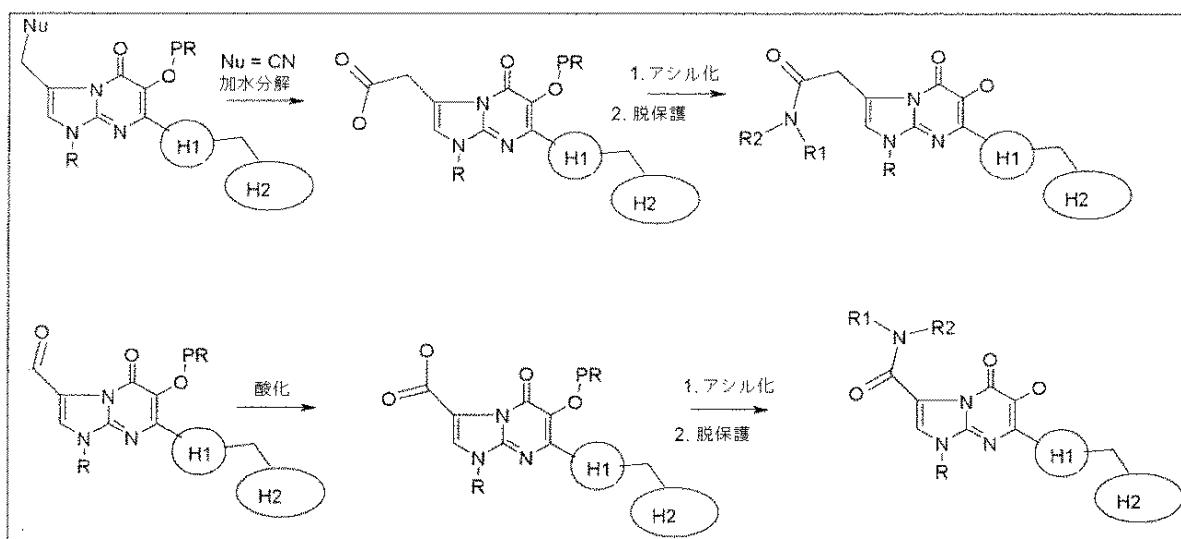


【0089】

30

スキーム 2-1：チアゾール・イミダゾール例の誘導体化：3 位におけるバリエーション（カルボキサミド経由）

【化 2 3】

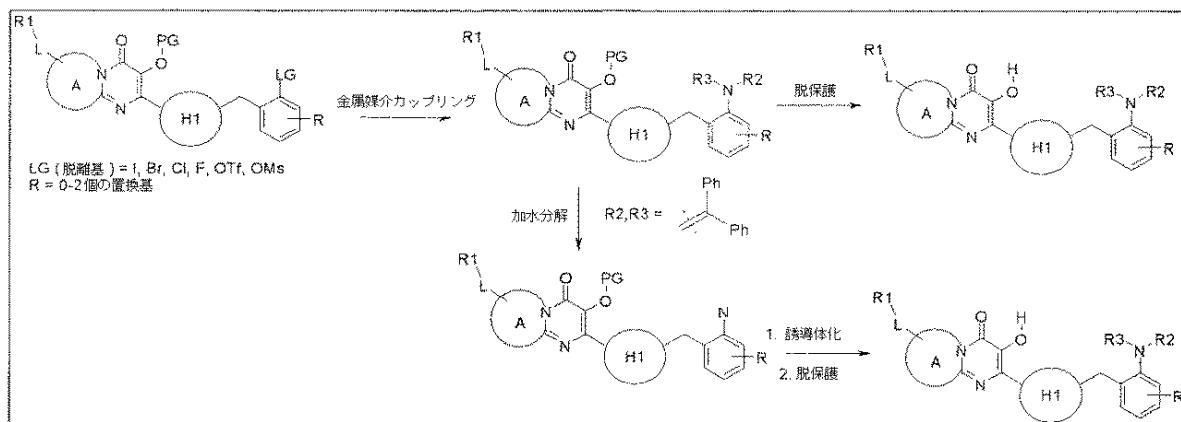


【0090】

スキーム 2-2：芳香族環の誘導体化： $\text{R}_2\text{R}_3\text{N}\text{H}$ との金属媒介カップリング

50

【化24】

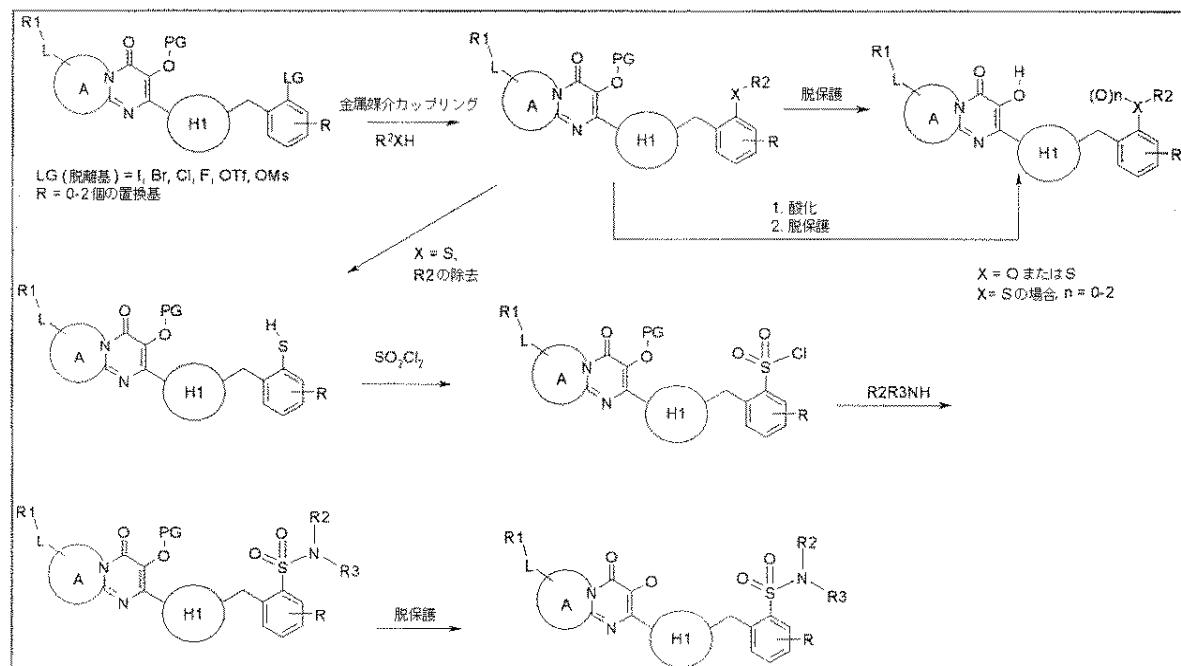


10

【0091】

スキーム23：芳香族環の誘導体化：R₂XHとの金属媒介カップリング

【化25】



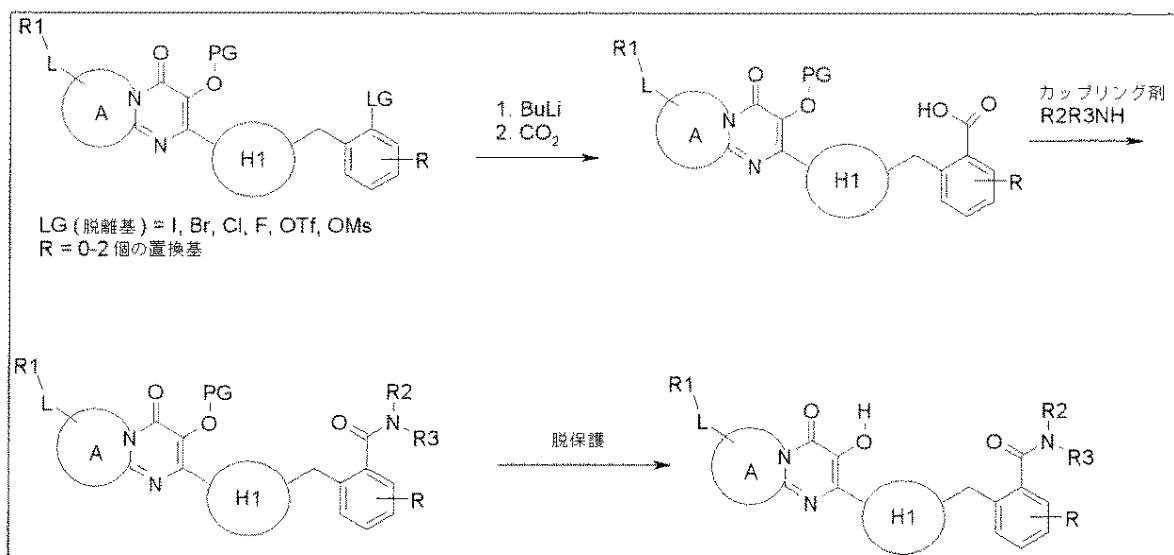
20

30

【0092】

スキーム24：芳香族環の誘導体化：CO₂との金属媒介カップリング

【化 2 6】

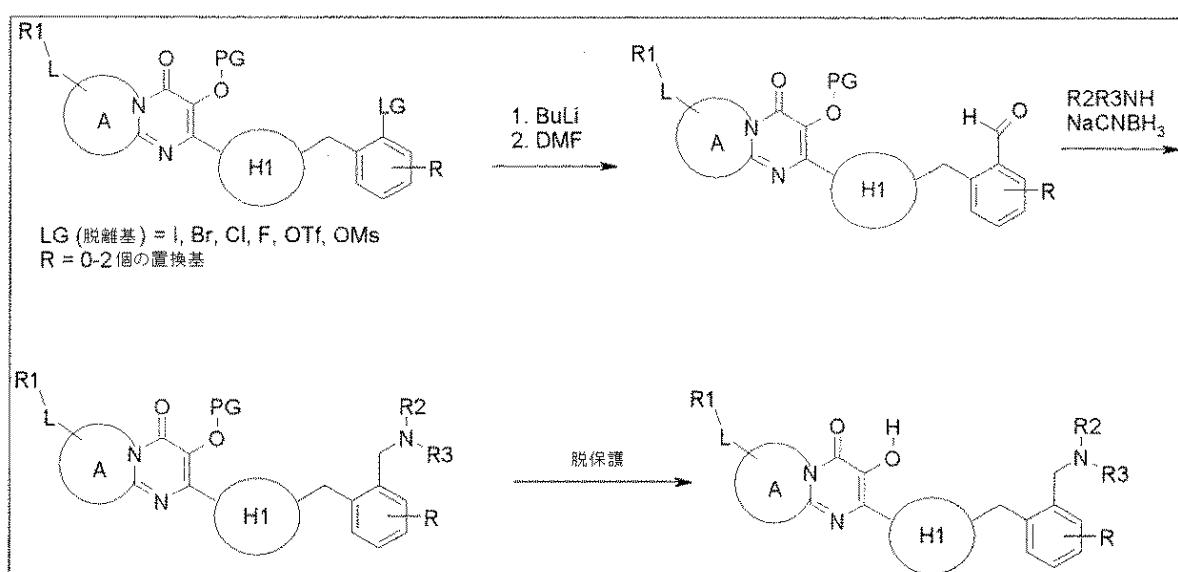


10

【0093】

スキーム 2-5：芳香族環の誘導体化：DMFとの金属媒介カップリング

【化 2 7】



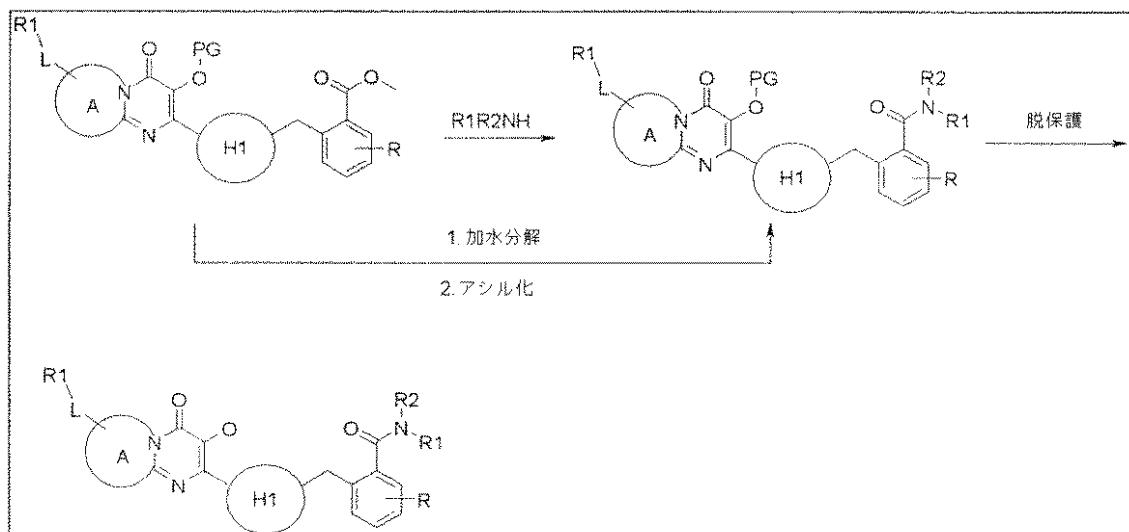
20

【0094】

スキーム 2-6：芳香族環の誘導体化：オルト位におけるアミド形成

30

【化28】

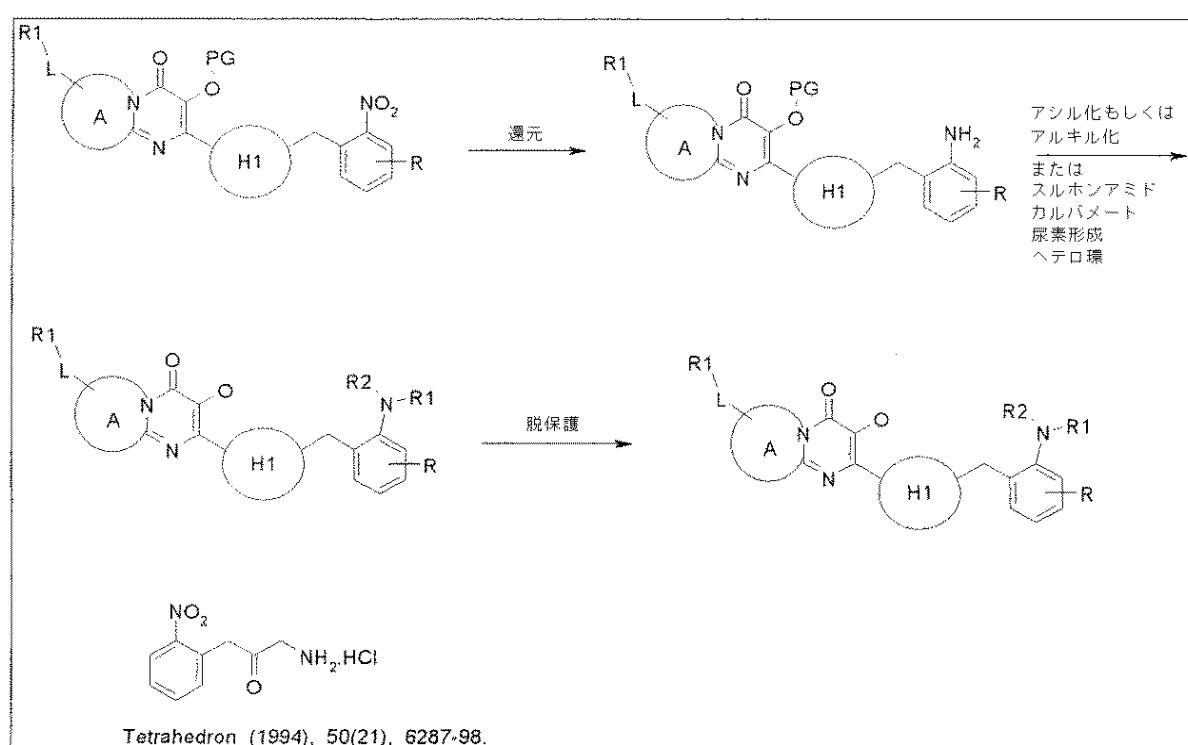


10

【0095】

スキーム27：芳香族環の誘導体化：オルト位におけるアミン

【化29】



20

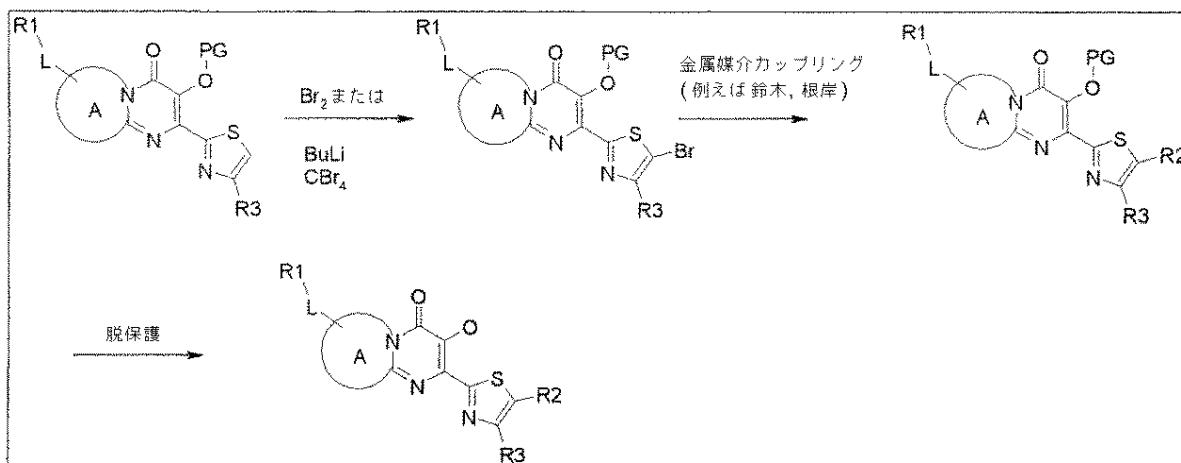
30

【0096】

スキーム28：カップリングによるチアゾールの誘導体化

40

【化30】



10

【0097】

2 合成例

HPLC 条件

全てのHPLC測定は、Varian ProStar Systemで実施した。

カラム：

Waters Symmetry (登録商標) C18 カラム (品番 WAT045905)、25、流速1mL/分、254nmでスペクトル測定

緩衝液：

緩衝液A：100%アセトニトリル、緩衝液B：0.1%TFA水溶液

グラジエント：(リニアグラジエント曲線6)

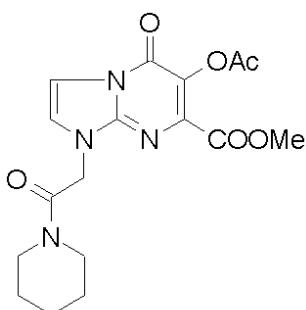
【数1】

10%A:90%B → 5分 → 10%A:90%B → 10分 → 100%A:0% B → 10分 → 100%A:0% B

【0098】

実施例1：6-アセトキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

【化31】



40

化合物6-アセトキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステル(PCT/AU2007/001980)(2.0g、7.96mmol)の無水アセトニトリル(20mL)溶液に、化合物2-クロロ-1-ピペリジン-1-イル-エタノン(2.0g、12.42mmol)、K₂CO₃(1.7g、12.32mmol)、およびKI(133mg、0.8mmol)を連続的に加えた。混合物を3時間加熱還流した。室温まで冷却後、混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。生じた残渣を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物(2.0g、収率66.7%)を得た。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) 1.40-1.52(m, 2H), 1.

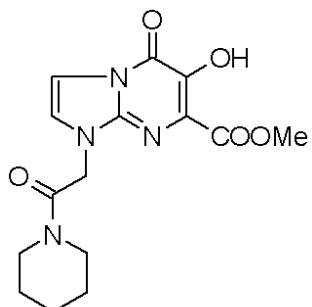
50

5.6 - 1.70 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 3.38 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.53 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H)

【0099】

実施例2：6-ヒドロキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

【化32】



10

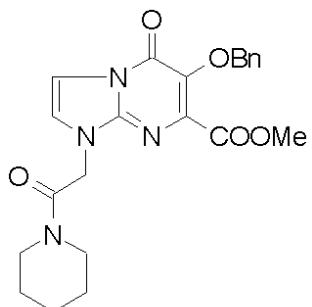
実施例1の生成物(3.6g、9.57mmol)のMeOH(40ml)溶液に、K₂CO₃(2.7g、19.5mol)を加えた。混合物を室温で約1時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮乾固し、表題生成物(粗収率100%)を黄色固体として得、次のステップに直接用いた。

20

【0100】

実施例3：6-ベンジルオキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

【化33】



30

実施例2の粗生成物をDMF(50ml)に溶解し、次いでK₂CO₃(3.3g、0.024mol)を加えた。室温で約0.5時間攪拌後、ベンジルプロミド(4.0g、0.0234mol)を滴下した。次いで、混合物を80℃でさらに5時間加熱した。室温まで冷却後、固体を濾過で除去し、酢酸エチルで洗浄した。濾液をEAで希釈し、水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH = 50/1)によって精製し、表題化合物(2.0g、2ステップ収率49.3%)を得た。

40

¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) 1.40 - 1.51 (m, 2H), 1.52 - 1.70 (m, 4H), 3.37 - 3.53 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.30 - 7.44 (m, 5H), 7.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。

MS(ESI⁺) m/z 447 (M + 23)

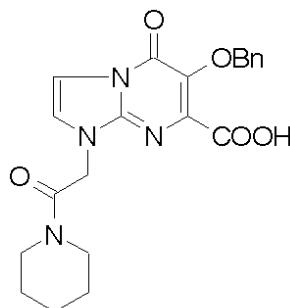
【0101】

実施例4：6-ベンジルオキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボ

50

ン酸の製造

【化34】



10

実施例3の生成物(1.0 g、2.358 mmol)およびLiOH(aq.、1N、14 ml)のTHF(10 ml)中の混合物を、室温で約3時間攪拌した。次いで、希HCl(1 N)を滴下し、pH~2に調整した。得られた固体を濾過によって収集し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥し、表題化合物(740 mg、収率76.3%)を得た。

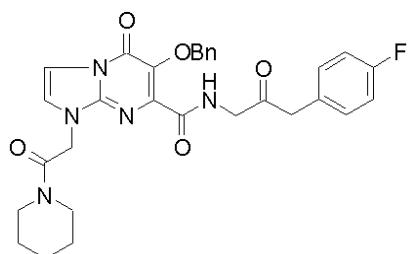
¹H NMR(300 MHz, DMSO-d⁶) 1.40 - 1.52(m, 2H), 1.54 - 1.68(m, 4H), 3.38 - 3.54(m, 4H), 5.02(s, 2H), 5.08(s, 2H), 7.28 - 7.43(m, 3H), 7.43 - 7.50(m, 2H), 7.60(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74(d, J = 2.6 Hz, 1H), 13.60(s, 1H)
MS(ESI⁻) m/z 409(M - 1)

20

【0102】

実施例5：6-ベンジルオキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 [3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-アミドの製造

【化35】



30

実施例4の生成物(1.0 g、2.4 mmol)のTHF(10 ml)溶液に、化合物1-アミノ-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩(1.0 g、4.9 mmol)、EDCI.HCl(560 mg、2.9 mmol)、HOBT(400 mg、2.9 mmol)およびTEA(1 g、9.9 mmol)を室温で連続的に加えた。混合物を一晩攪拌し、その後、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH = 100/1)によって精製し、所望の生成物(540 mg、収率40%)を得た。

40

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d⁶) 1.38 - 1.52(m, 2H), 1.54 - 1.65(m, 4H), 3.36 - 3.54(m, 4H), 3.84(s, 2H), 4.18(d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.01(s, 2H), 5.10(s, 2H), 7.12(t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.24(m, 2H), 7.28 - 7.36(m, 3H), 7.47(dd, J = 1.9, 7.9 Hz, 2H), 7.61(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73(d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.76(t, J = 5.7 Hz, 1H)。

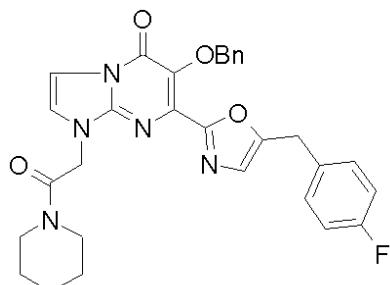
MS(ESI⁻) m/z 558(M - 1)

【0103】

50

実施例6：6-ベンジルオキシ-7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-オキサゾール-2-イル]-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化 3 6】



10

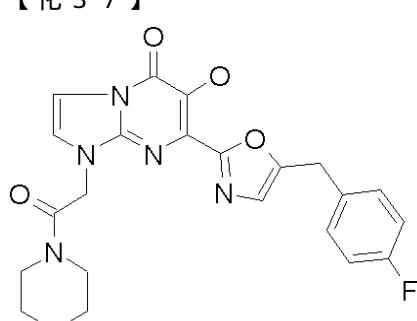
実施例 5 の生成物 (200 mg、0.357 mmol) のアセトニトリル (3 ml) 溶液に、四塩化炭素 (330 mg、2.1 mmol)、トリエチルアミン (180 mg、1.78 mmol) およびトリフェニルホスフィン (470 mg、1.79 mmol) を室温で連続的に加えた。混合物を 3 時間攪拌した。生成物をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH = 150 / 1) によって精製し、表題生成物 (40 mg、収率 21%)を得た。

¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.40 - 1.50 (m, 2 H), 1.52 - 1.68 (m, 4 H), 3.36 - 3.54 (m, 4 H), 4.10 (s, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 7.07 - 7.16 (m, 3 H), 7.26 - 7.34 (m, 5 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1 H)。

M S (E S I

【0104】
実施例7：7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-オキサゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾ[5,1-c]ピリミジン-5-オムの製造

L 1, 2 -



30

実施例6の生成物(50mg、0.092mmol)のアセトニトリル(2ml)溶液に、TMSI(150mg、0.75mmol)を室温で滴下した。混合物を8時間攪拌し、その後メタノール(0.1ml)を加えて反応をクエンチした。次いで、黄色固体が沈殿するまでNa₂S₂O₃の飽和溶液を滴下した。得られた固体を濾過によって収集し、酢酸エチルで洗浄し、所望の生成物(1.0mg、収率24%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.38 - 1.50 (m, 2 H), 1.52 - 1.68 (m, 4 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 4.21 (s, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 7.18 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.35 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 10.22 (s, 1 H).

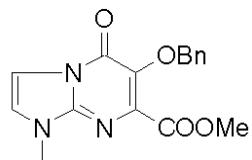
M S (E S I ⁺) m / z 474 (M + 23)

50

【0105】

実施例8：6-ベンジルオキシ-1-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

【化38】



6-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステル(AU2007001980)を用いて、実施例3の製法に基づいて製造した。 10

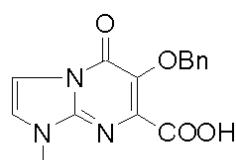
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 7.30 - 7.43 (m, 5H), 7.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 336 (M + 23)

【0106】

実施例9：6-ベンジルオキシ-1-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸の製造

【化39】



実施例8の生成物を用いて、実施例4の製法に基づいて製造した。

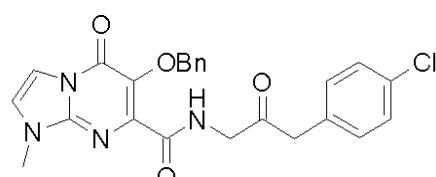
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.67 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 7.30 - 7.50 (m, 5H), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 13.50 - 13.59 (brs, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 300 (M + 1)

【0107】

実施例10：6-ベンジルオキシ-1-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 [3-(4-クロロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-アミドの製造

【化40】



実施例9の生成物および1-アミノ-3-(4-クロロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩を用いて、実施例5の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.69 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 - 7.40 (m, 5H), 7.45 - 7.51 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H)

MS (ESI⁺) m/z 487 (M + 23)

【0108】

実施例11：6-ベンジルオキシ-7-[5-(4-クロロ-ベンジル)-チアゾール

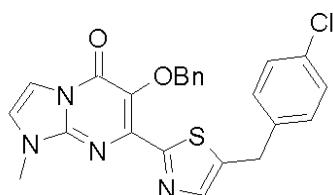
20

30

40

50

- 2 - イル] - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オンの製造
【化 4 1】

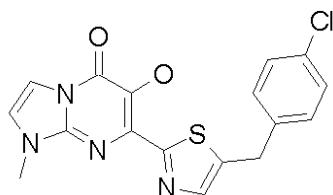


実施例 10 から得られた生成物 (0.23 mmol) およびローソン (Lawesson's) 試薬 (57 mg、0.14 mmol) をトルエン (3 mL) と混合し、3 時間還流した。反応混合物を真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより表題生成物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.67 (s, 3 H), 4.26 (s, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 7.30 - 7.37 (m, 5 H), 7.38 - 7.52 (m, 4 H), 7.66 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.86 (t, J = 0.7 Hz, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 463 (M + 1)

【0109】

実施例 12 : 7 - [5 - (4 - クロロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 6 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オンの製造
【化 4 2】



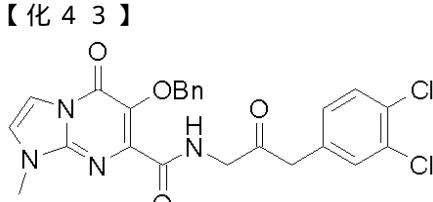
実施例 11 の生成物 (0.135 mmol) の CH₂Cl₂ (4 mL) 溶液に、FeC₁₃ (66 mg、0.402 mmol) を室温で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後 CH₂Cl₂ を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル (30 mL) を加えた。次いで、混合物を 1N HCl (10 mL)、H₂O (10 mL) および食塩水 (10 mL) によって連続的に洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、約 1 mL に濃縮した。得られた固体を濾過によって収集し、冷酢酸エチル (2 ~ 3 mL) で洗浄し、所望の生成物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.61 (s, 3 H), 4.30 (s, 2 H), 7.34 - 7.45 (m, 4 H), 7.59 (dd, J = 2.7, 5.0 Hz, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 10.70 - 10.84 (br s, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 373 (M + 1)

HPLC 97.2%

【0110】

実施例 13 : 6 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸 [3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - オキソ - プロピル] - アミドの製造
【化 4 3】



実施例 9 の生成物および 1 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - プロパン - 2 - オン塩酸塩を用いて、実施例 5 の製法に基づいて製造した。

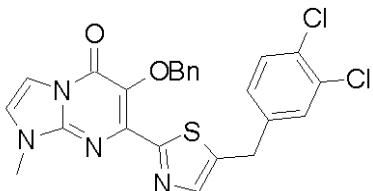
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.70 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H)

s, 2 H), 4.22 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 7.17 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.26 - 7.36 (m, 3 H), 7.43 - 7.51 (m, 3 H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.74 (t, J = 5.7 Hz, 1 H)。
MS (ESI⁺) m/z 497 (M + 1)

【0111】

実施例14：6-ベンジルオキシ-7-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-1-メチル-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化44】



10

実施例13の生成物を用いて、実施例11の製法に基づいて製造した。

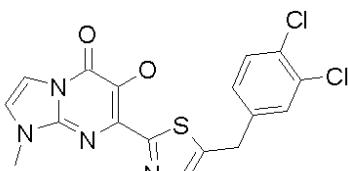
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.68 (s, 3 H), 4.28 (s, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 7.29 - 7.36 (m, 4 H), 7.45 - 7.52 (m, 2 H), 7.59 - 7.70 (m, 4 H), 7.89 (s, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 497 (M + 1)

20

【0112】

実施例15：7-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化45】



30

実施例14の生成物を用いて、実施例12の製法に基づいて製造した。

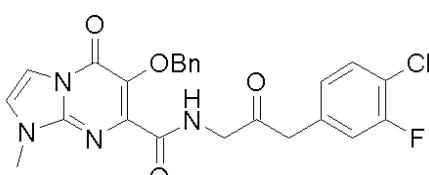
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.62 (s, 3 H), 4.32 (s, 2 H), 7.36 (dd, J = 1.7, 8.5 Hz, 1 H), 7.55 - 7.74 (m, 4 H), 7.93 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H)
MS (MALDI) m/z 407 (M + 1), 429 (M + 23), 445 (M + 39)

【0113】

実施例16：6-ベンジルオキシ-1-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 [3-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-アミドの製造

40

【化46】



実施例9および実施例26の生成物を用いて、実施例5の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.70 (s, 3 H), 3.90 (s, 2 H), 4.21 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 7.05 (d

50

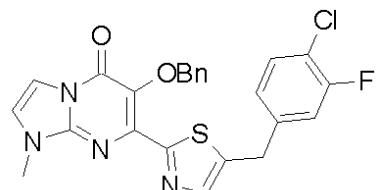
d, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 3H), 7.46 - 7.54 (m, 3H), 7.68 - 7.72 (m, 2H), 8.73 (t, J = 5.4 Hz, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 505 (M + 23)

【0114】

実施例17：6-ベンジルオキシ-7-[5-(4-クロロ-3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-1-メチル-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化47】



10

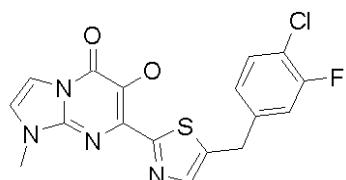
実施例16の生成物を用いて、実施例11の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.68 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.19 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 3H), 7.40 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.50 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.68 (m, 2H), 7.88 (s, 1H)
MS (ESI⁺) m/z 481 (M + 1)

【0115】

実施例18：7-[5-(4-クロロ-3-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化48】



30

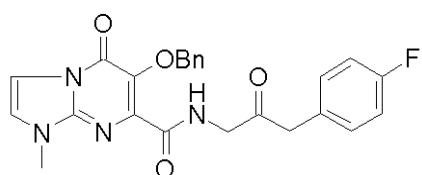
実施例17の生成物を用いて、実施例12の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.62 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 7.23 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)
MS (ESI⁺) m/z 413 (M + 23)

【0116】

実施例19：6-ベンジルオキシ-1-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 [3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-アミドの製造

【化49】



40

実施例9の生成物および1-アミノ-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩を用いて、実施例5の製法に基づいて製造した。

50

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.69 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.13 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 8.7, 5.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.40 (m, 3H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H)。

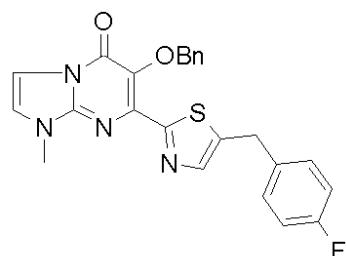
MS (ESI⁺) m/z 447 (M + 1)

【0117】

実施例20：6-ベンジルオキシ-7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-1-メチル-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

10

【化50】



実施例19の生成物を用いて、実施例11の製法に基づいて製造した。

20

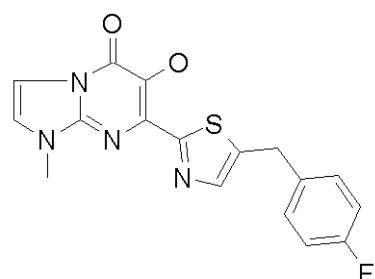
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.83 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.90 - 7.06 (m, 3H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 3H), 7.41 - 7.52 (m, 2H), 7.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 447 (M + 1)

【0118】

実施例21：7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化51】



実施例20の生成物を用いて、実施例12の製法に基づいて製造した。

30

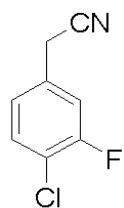
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.61 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 2H), 7.56 - 7.62 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 10.78 (s, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 379 (M + 23)

【0119】

実施例22：(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アセトニトリルの製造

【化52】



4-クロロ-3-フルオロベンジルプロミド(10g、44.8mmol)の無水エタノール(40ml)中の沸騰溶液に、シアノ化カリウム(2.9g、44.8mmol)の水(6ml)溶液を加えた。混合物を1.5時間還流し、次いでエタノールの大部分を減圧蒸留で除去し、冷却した残渣を水に注いだ。溶液をエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固し、表題生成物(7.8g、収率93%)を得た。

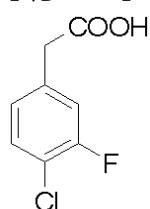
¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) 4.09(s, 2H), 7.25(dd, J=0.8, 2.0, 8.2Hz, 1H), 7.43(dd, J=2.0, 10.0Hz, 1H), 7.64(t, J=8.2Hz, 1H)。

MS(ESI⁺) m/z 168(M-1)

【0120】

実施例23：(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-酢酸の製造

【化53】



実施例22の生成物(7.8g、0.046mol)、水(7.5ml)、濃硫酸(7.5ml)および酢酸(7.5ml)の混合物を、2時間加熱還流した。室温まで冷却後、混合物を氷水に注いだ。得られた固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって洗浄し、表題生成物(6.8g、79%)を得た。

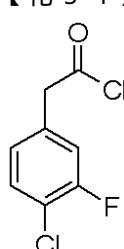
¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) 3.64(s, 2H), 7.14(dd, J=0.6, 2.1, 8.2Hz, 1H), 7.34(dd, J=2.1, 10.6Hz, 1H), 7.52(t, J=8.1Hz, 1H)。

MS(ESI⁺) m/z 187(M-1)

【0121】

実施例24：(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アセチルクロライドの製造

【化54】



実施例23の生成物(4.9g、26mmol)と塩化チオニル(50ml)との混合物を、3時間還流した。次いで、塩化チオニルを減圧下で除去した。残渣を減圧下で再蒸留し、表題アシルクロライドの粗生成物を得、次の反応ステップに直接用いた(3.2g、収率60%)。

【0122】

実施例25：5-(4-クロロ-3-フルオロ-ベンジル)-オキサゾール-4-カル

10

20

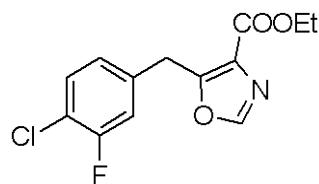
30

40

50

ポン酸エチルエステルの製造

【化55】



カリウム tert - プトキシド (3 . 5 g 、 3 1 . 2 5 m m o l) の T H F (5 0 m l) 溶液に、イソシアノ酢酸エチル (3 . 5 g 、 3 1 . 2 5 m m o l) を 5 で滴下した。 4 5 分間攪拌後、実施例 2 4 の生成物 (3 . 2 g 、 1 5 . 5 m m o l) を滴下した。次いで、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (P E / E A = 5 / 1) によって精製し、表題化合物 (2 . 5 g 、 収率 6 7 . 7) を得た。

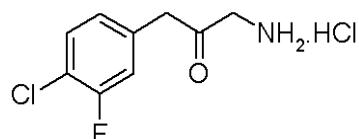
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) 1 . 2 9 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H) , 4 . 3 0 (q , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 4 . 4 1 (s , 2 H) , 7 . 1 1 (d d d , J = 0 . 6 , 2 . 1 , 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (d d , J = 2 . 0 , 1 0 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 4 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 8 . 4 0 (s , 1 H) 。

M S (E S I +) m / z 3 0 6 (M + 2 3)

【0123】

実施例 2 6 : 1 - アミノ - 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニル) - プロパン - 2 - オン塩酸塩の製造

【化56】



実施例 2 5 の生成物 (2 . 5 g 、 1 0 . 5 3 m m o l) と塩酸 (hydrochloride acid) (6 m o l / 1 、 3 0 m l) との混合物を約 3 時間還流し、次いで室温まで冷却した。 固体を濾過によって収集し、 E A で洗浄し、乾燥し、表題生成物 (1 . 7 g 、 8 1 %) を得た。

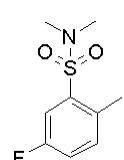
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) 3 . 9 6 (s , 2 H) , 4 . 0 3 (s , 2 H) , 7 . 1 0 (d d , J = 1 . 9 , 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 9 (d , J = 1 . 9 , 1 0 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 6 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 8 . 1 5 - 8 . 4 2 (b r s , 3 H) 。

M S (E S I +) m / z 2 0 2 (M + 1)

【0124】

実施例 2 7 : 5 - フルオロ - 2 , N , N - トリメチル - ベンゼンスルホンアミドの製造

【化57】

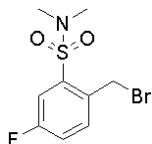


5 - フルオロ - 2 - メチルベンゼンスルホニルクロライド (2 . 1 m L 、 1 4 . 3 m m o l) の T H F (1 8 m L) 溶液と 2 M のジメチルアミンのメタノール溶液 (1 8 m L) の混合物を、室温で 0 . 5 時間攪拌した。生じた混合物を減圧濃縮し、白色の固体と無色の油状物の混合物として粗生成物を得た。粗生成物をカラム (ヘキサン中の 3 0 % E t O A c) によって精製し、表題化合物を無色の油状物として得た (3 . 0 9 g 、 収率 9 9 %) 。

【0125】

実施例28：2-プロモメチル-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミドの製造

【化58】



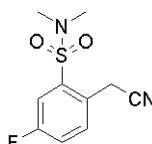
実施例27の生成物(3g、13.8mmol)のDCE(40mL)溶液に、n-ブロモスクシンアミド(2.8g、15.19mmol)を加え、80で5分間攪拌し、その後AIBN(300mg、0.016mmol)を加え、80で5時間加熱した(95%変換)。反応混合物を減圧濃縮し、粗生成物を黄色固体として得た。粗生成物をカラム(ヘキサン中の10~20%酢酸エチル)によって精製し、表題生成物(収率50%)を得た。

MS(ESI⁺) m/z 296, 298 Br [M + H⁺]

【0126】

実施例29：2-シアノメチル-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミドの製造

【化59】



実施例28の生成物(純度~90%、729mg、2.46mmol)のDMF:H₂O(3mL:2mL)混合液中の溶液とシアノ化ナトリウム(362mg、7.4mmol)の混合物を、室温で一晩攪拌した。生じた混合物を飽和NaHCO₃(12mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。抽出物を合わせ、飽和NaCl(2×30mL)および水(2×30mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し、表題生成物を無色の油状物として得た(503mg、収率85%)。

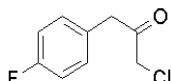
¹H NMR CDCl₃, 300MHz: 2.86(s, 6H, -N(CH₃)₂), 4.19(s, 2H, -CH₂C≡N), 7.35(m, 1H, ArH), 7.69(m, 2H, ArH)。

MS(ESI⁺) m/z 243 [M + H⁺], 265 [M + Na⁺]

【0127】

実施例30：1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-プロパン-2-オンの製造

【化60】



1. 4-フルオロフェニルアセチルクロライド(14.07mmol、2.43g)のジエチルエーテル(15mL)中の冷却(0)溶液に、新たに蒸留したジアゾメタンのジエチルエーテル冷溶液(16mmol)を加え、0で15分間攪拌し、次いで室温で15分間攪拌した。生じたジアゾケトンの混合物をさらに精製することなく次のステップに用いた(質量分析によって確認)。

2. 上記ジアゾケトン溶液(ジエチルエーテル中)の3分の1を-30まで冷却し、4M HClのジオキサン溶液(3mL)を加え、-30で0.5時間攪拌し、次い

10

20

30

40

50

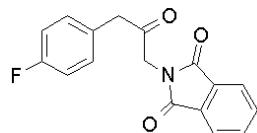
で室温で0.5時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)でクエンチし、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を分離し、無水MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し、粗生成物を淡黄色油状物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の15~20%EtOAc)によって精製し、表題化合物をR_f=0.016(200mg、収率19%)で得た。

¹H NMR: CDCl₃, 300MHz: 3.88(s, 2H, -CH₂Cl), 4.11(s, 2H, -CH₂(C=O)), 7.04(t, J=8.7Hz, 2H, ArH), 7.20(t, dd=4.8, 8.8Hz, 2H, ArH)。

【0128】

実施例31: 2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-イソ
10
インドール-1,3-ジオンの製造

【化61】



実施例30の生成物(85mg、0.45mmol)のDMF(1mL)溶液に、窒素雰囲気下、フタルアミドのカリウム塩(96mg、0.52mmol)を加えた。生じた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷-水の混合物でクエンチし、濾過した。ピンクがかった固体を水で洗浄し、表題化合物を白色生成物として得た(79mg、収率62%)。

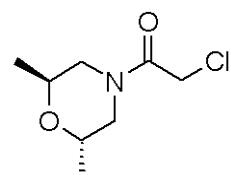
¹H NMR CDCl₃, 300MHz: 3.82(s, 2H, -CH₂N-), 4.51(s, 2H, -CH₂(C=O)), 7.04(m, 2H, ArHF), 7.23(m, 2H, ArHF), 7.74(m, 2H, ArH), 7.86(m, 2H, ArH)。

MS (ESI⁺) m/z 298 [M+H⁺]

【0129】

実施例32: 2-クロロ-1-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エタノンの製造

【化62】



2,6-ジメチルモルホリン(トランスおよびシス異性体の混合物(1.0g、8.7mmol)およびTEA(1.34mL、9.6mmol)を無水エーテル(50mL)に溶解し、氷浴中で冷却した。上記混合物にクロロアセチルクロライドの溶液(0.69mL、8.7mmol)を滴下した。次いで、混合物を室温まで温め、3時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、乾燥し、減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(EA/PE=1/1)によって精製し、表題化合物(0.79g、収率47.5%)を得た。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) 1.09(d, J=6.1Hz, 6H), 2.29(dd, J=11.2, 13.0Hz, 1H), 2.72(dd, J=10.9, 13.3Hz, 1H), 3.35-3.58(m, 2H), 3.73(dt, J=2.0, 13.3Hz, 1H), 4.19(dt, J=2.0, 12.9Hz, 1H), 4.39(s, 2H)

【0130】

実施例33: 6-アセトキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

10

20

50

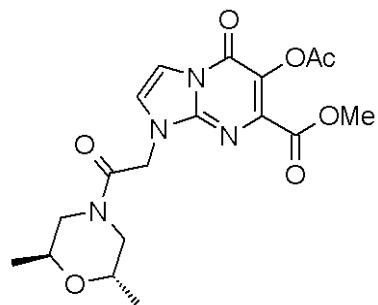
30

40

50

50

【化63】



10

表題化合物は、実施例32の生成物を用いて、アベキサ(Avexa)名義の国際特許出願PCT/AU2007/001980の実施例18.1.1.3に記載された方法に基づいて製造した。

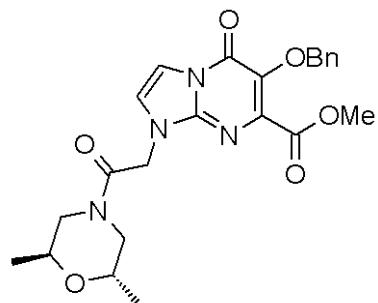
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.35 (t, J = 11.9 Hz, 1 H), 2.81 (dd, J = 10.3, 12.6 Hz, 1 H), 3.39 - 3.54 (m, 1 H), 3.55 - 3.72 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.89 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 4.15 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 16.7 Hz, 1 H), 5.28 (d, J = 17.0 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.6 Hz, 1 H).

MS (ESI⁺) m/z 407 (M+1)

【0131】

実施例34：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

【化64】



30

表題化合物は、実施例33の生成物を用いて、アベキサ(Avexa)名義の国際特許出願PCT/AU2007/001980の実施例8.1に記載された方法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 2.33 (dd, J = 11.0, 13.0 Hz, 1 H), 2.78 (dd, J = 10.6, 12.7 Hz, 1 H), 3.40 - 3.65 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.85 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 4.94 - 5.06 (m, 3 H), 5.22 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 7.26 - 7.45 (m, 5 H), 7.58 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 2.6 Hz, 1 H).

MS (ESI⁺) m/z 455 (M+1)

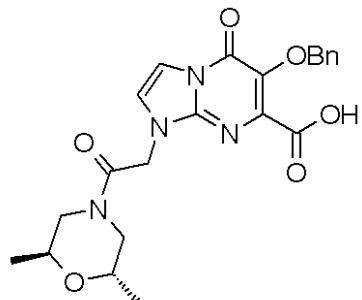
【0132】

実施例35：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸の製造

50

表題化合物は、実施例34の生成物を用いて、アベキサ(Avexa)名義の国際特許出願PCT/AU2007/001980の実施例8.2に記載された方法に基づいて製造した。

【化65】



10

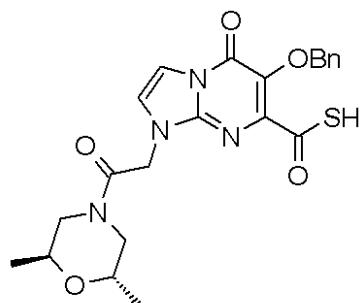
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 2.34 (dd, J = 10.8, 12.9 Hz, 1 H), 2.78 (dd, J = 10.8, 13.1 Hz, 1 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 3.54 - 3.68 (m, 1 H), 3.87 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.94 - 5.04 (m, 3 H), 5.23 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 7.29 - 7.42 (m, 3 H), 7.43 - 7.49 (m, 2 H), 7.59 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 13.64 (s, 1 H).

MS (ESI⁺) m/z 463 (M + 23)

【0133】

実施例36：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボチオ酸の製造

【化66】



30

実施例35の生成物(2.20 g, 5 mmol)とCDI(1.22 g, 7.5 mmol)の乾燥DMF(10 ml)中の混合物を、20℃で4時間攪拌した。次いで、NaSH(0.85 g, 15 mmol)を一度に(in one portion)加え、生じた混合物をさらに12時間攪拌した。塩酸(1 mol/l, 100 ml)を加えて反応をクエンチした。得られた固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥し、粗カルボチオ酸を得、次のステップに直接用いた。

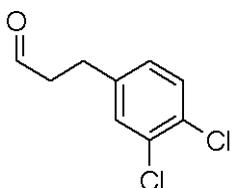
MS (ESI⁻) m/z 455 (M - 1)

【0134】

実施例37：3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-プロピオンアルデヒドの製造

40

【化67】



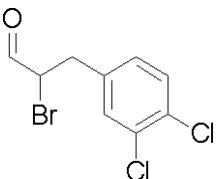
1, 2 - ジクロロ - 4 - ヨードベンゼン (5 . 4 4 g、 2 0 m m o l) の D M F (6 0 m l) 溶液に、 B u₄N C l (5 . 5 6 g、 2 0 m m o l) 、 プロペノール (4 . 6 4 g、 8 0 m m o l) 、 P d (O A c)₂ (2 2 4 m g、 1 m m o l) および N a H C O₃ (1 0 0 . 0 g、 1 2 0 m m o l) を、 室温で連続的に加えた。混合物を 5 0 °C で 1 2 時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を氷水に注ぎ、 D C M で 3 回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 N a₂S O₄ で乾燥し、減圧濃縮した。溶出液として P E / E A (2 0 / 1) を用いたカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、表題化合物 (2 . 0 1 g、 収率 4 9 . 8 %) を得た。

¹H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d⁶) 2 . 7 5 - 2 . 9 0 (m , 4 H) , 7 . 2 4 (d d , J = 1 . 5 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 5 8 (m , 2 H) , 9 . 6 9 (s , 1 H) 。

【0135】

実施例 3 8 : 2 - ブロモ - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - プロピオンアルデヒドの製造 20

【化68】



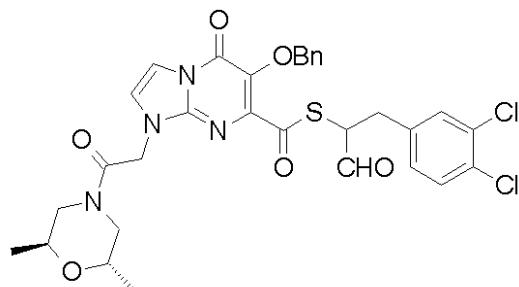
D C M (4 0 m l) とジオキサン (4 . 0 m l) の混合溶媒中の実施例 3 7 の生成物 (1 0 m m o l 、 2 . 0 g) の溶液に、 T M S B r (1 5 m m o l 、 2 . 3 g) を室温で加えた。混合物を 2 5 °C で 1 時間維持した後、臭素 (1 . 6 g、 1 0 . 0 m m o l) を加えた。さらに 1 時間後、混合物を水 (5 0 m l) に注ぎ、 D C M で 3 回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、蒸発乾固し、表題化合物の粗生成物を得、次の反応ステップに直接用いた。

¹H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d⁶) 3 . 1 2 (d d , J = 8 . 8 , 1 4 . 7 H z , 1 H) , 3 . 4 9 (d d , J = 5 . 8 , 1 4 . 7 H z , 1 H) , 5 . 0 2 (d d d , J = 1 . 8 , 5 . 9 , 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d d , J = 2 . 2 , 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 9 . 5 0 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) 。

【0136】

実施例 3 9 : 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボチオ酸 S - [2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 1 - ホルミル - エチル] エステルの製造 40

【化69】



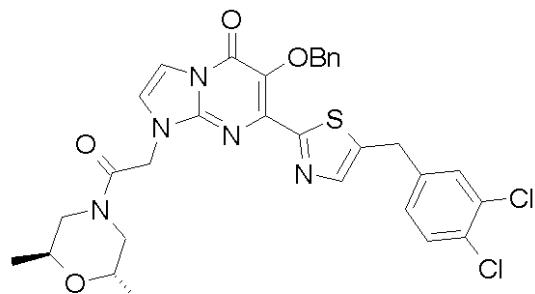
実施例36の生成物(550mg、1.2mmol)のCH₂Cl₂(4ml)溶液に
、実施例38の生成物(506mg、1.8mmol)およびビス(ジメチルアミノ)ナ
フタレン(385mg、1.8mmol)を連続的に加えた。混合物を1時間還流し、次
いで蒸発乾固した。生じた残渣を、溶出液としてDCM/MeOH(20/1)を用いた
カラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物の粗生成物を得た(448mg、
粗収率56%)。

MS(ESI⁺) m/z 657(M^[35]+1), 659(M^[37]+1)

【0137】

実施例40：6-ベンジルオキシ-7-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チア
ゾール-2-イル]-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オ
キソ-エチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化70】



実施例39の生成物(448mg、0.68mmol)とNH₄OAc(1.00g、1
3.6mmol)のAcOH(5ml)中の攪拌溶液を、80~90で5時間加熱した。
次いで、混合物を水(20ml)に注ぎ、次いでNaOH(10% aq.)を加えて
pH~10に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合せた有機抽出物を乾燥し、
真空中で蒸発させた。溶出液としてEAを用いたカラムクロマトグラフィーによって残渣
を精製し、表題化合物(200mg、46.0%)を得た。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.22(dd, J=6.5, 10.7Hz,
6H), 2.41(t, J=11.7Hz, 1H), 2.86-2.99(m, 1H),
3.42-3.75(m, 2H), 3.78-3.90(m, 1H), 4.14(s, 2H),
4.35(d, J=12.9Hz, 1H), 4.95(d, J=16.6Hz, 1H), 5
.26-5.36(m, 3H), 7.04(dd, J=1.9, 8.5Hz, 1H), 7.18
(d, J=2.4Hz, 1H), 7.27-7.35(m, 4H), 7.40(d, J=8.
2Hz, 1H), 7.43-7.51(m, 2H), 7.63(d, J=2.6Hz, 1H)
, 7.78(s, 1H)。

MS(ESI⁺) m/z 638(M^[35]+1), 640(M^[37]+1)

【0138】

実施例41：7-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-
1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-6-
ヒドロキシ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

実施例40の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の

10

20

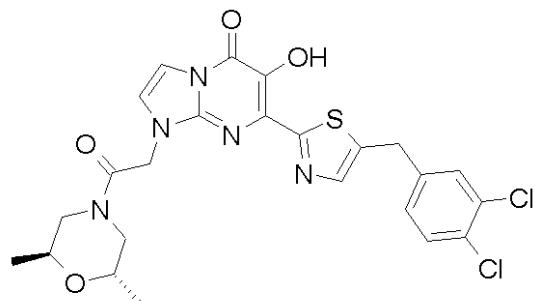
30

40

50

製法に基づいて製造した。

【化71】



10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 2.33 (dd, J = 10.8, 12.9 Hz, 1 H), 2.80 (t, J = 11.9 Hz, 1 H), 3.37 - 3.52 (m, 1 H), 3.52 - 3.68 (m, 1 H), 3.94 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 4.93 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 17.0 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.57 - 7.67 (m, 3 H), 7.94 (s, 1 H), 10.80 (s, 1 H)。

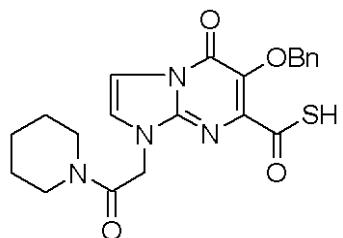
MS (ESI⁺) m/z 548 (M^{+[35]} + 1), 550 (M^{+[37]} + 1)

HPLC 96.0%

【0139】

実施例42：6-ベンジルオキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボチオ酸の製造

【化72】



30

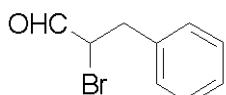
実施例36を製造するために用いた製法に基づいて製造した。

MS (ESI⁻) m/z 425 (M - 1)

【0140】

実施例43：2-ブロモ-3-フェニル-プロピオンアルデヒドの製造

【化73】



40

市販の3-フェニル-プロピオンアルデヒドを用いて、実施例38の製法に基づいて製造した。

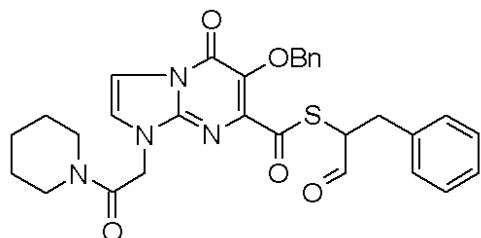
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.10 (dd, J = 8.8, 14.7 Hz, 1 H), 3.49 (dd, J = 6.3, 14.5 Hz, 1 H), 4.91 - 4.98 (m, 1 H), 7.10 - 7.42 (m, 5 H), 9.51 (d, J = 2.3 Hz, 1 H)。

【0141】

実施例44：6-ベンジルオキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボチオ酸 S-(1-ホルミル-2-フェニル-エチル)エステルの製造

50

【化74】



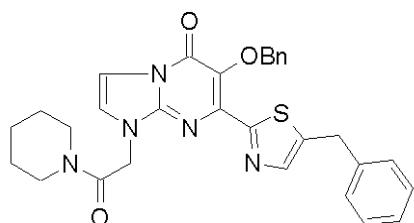
実施例42の生成物および実施例43の生成物を用いて、実施例39の製法に基づいて
10 製造した。

MS (ESI⁺) m/z 559 (M+1)

【0142】

実施例45：6-ベンジルオキシ-7-（5-ベンジル-チアゾール-2-イル）-1-
11 -（2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル）-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化75】



実施例44の生成物を用いて、実施例40の製法に基づいて製造した。

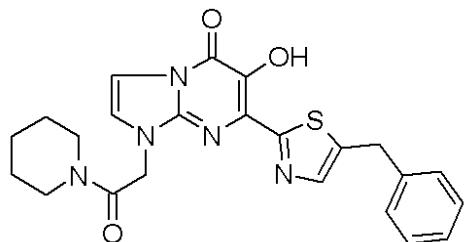
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.38 - 1.50 (m, 2 H), 1.55 - 1.66 (m, 4 H), 3.37 - 3.45 (m, 2 H), 3.46 - 3.56 (m, 2 H), 4.25 (s, 2), 5.05 (s, 2), 5.08 (s, 2 H), 7.24 - 7.38 (m, 8 H), 7.47 - 7.53 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.86 (t, J = 0.9 Hz, 1 H)。

MS (ESI⁺) m/z 562 (M+23)

【0143】

実施例46：7-（5-ベンジル-チアゾール-2-イル）-6-ヒドロキシ-1-（2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル）-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化76】



実施例45の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の
40 製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.34 - 1.46 (m, 2 H), 1.53 - 1.65 (m, 4 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H?), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 4.98 (s, 2 H), 7.18 - 7.38 (m, 5 H), 7.52 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H)。

MS (ESI⁺) m/z 472 (M+23)

10

20

30

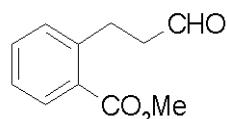
40

50

【0144】

実施例47：2-(3-オキソプロピル)安息香酸メチルの製造

【化77】



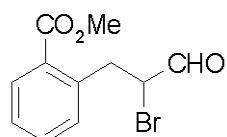
2-ヨード-安息香酸メチルエステルを用いて、実施例37の製法に基づいて製造した。
。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.69 - 2.75 (m, 2H), 3.11 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 9.69 (t, J = 1.5 Hz, 1H)。
MS (ESI⁺) m/z 233 (M + 23), 265 (M + 55)

【0145】

実施例48：2-(2-ブロモ-3-オキソプロピル)安息香酸メチルの製造

【化78】



20

実施例47の生成物を用いて、実施例38の製法に基づいて製造した。

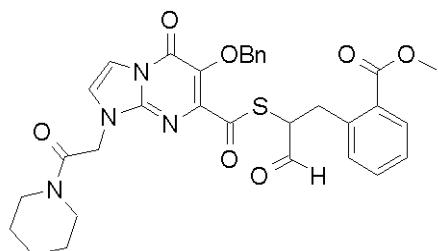
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.35 (dd, J = 7.8, 14.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (dd, J = 6.3, 14.1 Hz, 1H), 4.68 - 4.74 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.98 - 8.01 (m, 1H), 9.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。

【0146】

実施例49：2-{2-[6-ベンジルオキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボニルスルファニル]-3-オキソ-プロピル}-安息香酸メチルエステルの製造

30

【化79】



実施例48の生成物および実施例42の生成物を用いて、実施例39の製法に基づいて製造した。

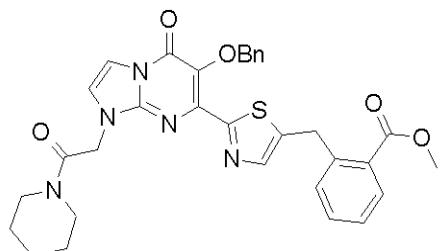
40

MS (ESI⁺) m/z 639 (M + 23)

【0147】

実施例50：2-{2-[6-ベンジルオキシ-5-オキソ-1-(2-オキソ-2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-チアゾール-5-イルメチル}-安息香酸メチルエステルの製造

【化 8 0】



実施例 4 9 の生成物を用いて、実施例 4 0 の製法に基づいて製造した。

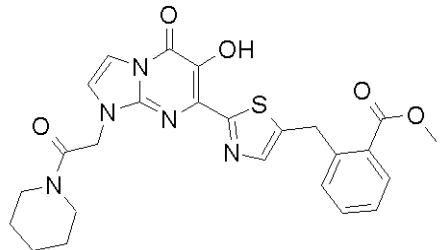
¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.23 - 1.24 (m, 2H), 1.59 - 1.63 (m, 4H), 3.48 - 3.56 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 5H), 7.43 - 7.50 (m, 3H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 598 (M + 1)

【0148】

実施例 5 1 : 2 - { 2 - [6 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル] - チアゾール - 5 - イルメチル } - 安息香酸メチルエステルの製造

【化 8 1】



実施例 5 0 の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980 の実施例 8.5 の製法に基づいて製造した。

¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.39 - 1.40 (m, 2H), 1.59 - 1.60 (m, 4H), 3.39 - 3.50 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.50 - 7.59 (m, 5H), 7.86 - 7.89 (m, 2H), 10.80 (s, 1H)

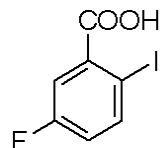
MS (ESI⁺) m/z 508 (M + 1)

HPLC 91.7%

【0149】

実施例 5 2 : 5 - フルオロ - 2 - ヨード - 安息香酸の製造

【化 8 2】



2 - アミノ - 5 - フルオロ - 安息香酸 (15.5 g, 99.94 mmol) の 6 N HCl (300 mL) 溶液に、NaNO₂ (8.28 g, 119.93 mmol) の H₂O (50 mL) 溶液を -5 度で滴下した。混合物を 40 分間攪拌し、次いで KI (24.88 g, 149.91 mmol) と氷 (200 g) の混合物に加えた。5 度で 1 時間攪拌後、混合物を H₂O およびジクロロメタンで抽出し、乾燥し、濃縮し、表題化合物を淡黄色固体として得た (11 g、収率 41%)。

10

20

30

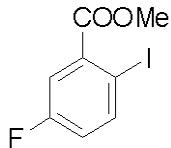
40

50

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.17 (dt, J = 3.3, 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 3.0, 9.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 1H), 13.56 (s, 1H)。
MS (ESI⁺) m/z 265 (M - 1)

【0150】

実施例53：5-フルオロ-2-ヨード-安息香酸メチルエステルの製造
【化83】



10

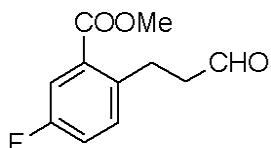
5-フルオロ-2-ヨード-安息香酸 (10.05 g, 39.47 mmol) と濃H₂S O₄ (10 mL) のMeOH (100 mL) 中の混合物を、6時間還流した。室温まで冷却後、NaOH (2N) を滴下してpH ~ 8に調整した。有機溶媒の大部分を減圧下で除去した後、混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、表題化合物 (10.80 g、収率98%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.83 (s, 3H), 7.19 (dt, J = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 5.1, 9 Hz, 1H)。
MS (ESI⁺) m/z 303 (M + 23), 335 (M + 55)

【0151】

実施例54：5-フルオロ-2-(3-オキソ-プロピル)-安息香酸メチルエステルの製造

【化84】



20

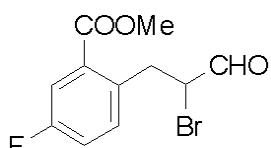
実施例53の生成物を用いて、実施例37の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 7.37 - 7.43 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 2.7, 9.6 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H)。
MS (ESI⁺) m/z 233 (M + 23), 265 (M + 55)

【0152】

実施例55：2-(2-ブロモ-3-オキソ-プロピル)-5-フルオロ-安息香酸メチルエステルの製造

【化85】



30

実施例54の生成物を用いて、実施例38の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.37 - 3.45 (dd, J = 8.4, 14.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.82 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.85 - 4.91 (m, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 2.7, 9.6 Hz, 1H), 9.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H)。
MS (ESI⁺) m/z 311 (M⁺ + 23), 313 (M⁺ + 23)

40

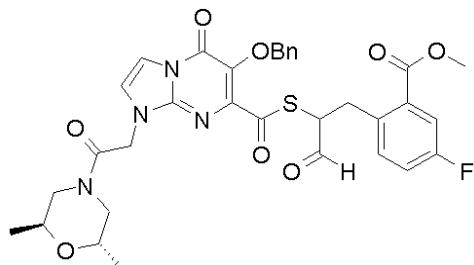
実施例54の生成物を用いて、実施例38の製法に基づいて製造した。

【0153】

実施例 56 : 2 - (2 - { 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボニルスルファニル } - 3 - オキソ - プロピル) - 5 - フルオロ - 安息香酸メチルエステルの製造

実施例 55 の生成物および実施例 36 の生成物を用いて、実施例 39 の製法に基づいて製造した。

【化86】



10

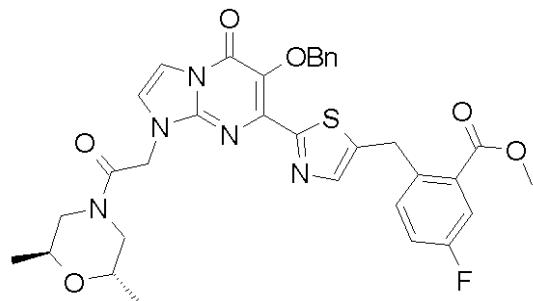
MS (E S I ⁺) m / z 687 (M + 23)

【0154】

実施例 57 : 2 - (2 - { 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル } - チアゾール - 5 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 安息香酸メチルエステルの製造

20

【化87】



30

実施例 56 の生成物を用いて、実施例 40 の製法に基づいて製造した。

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) 1 . 0 7 (d , J = 6 . 3 H z , 3 H) , 1 . 1 3 (d , J = 6 . 0 H z , 3 H) , 2 . 3 0 (t , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) , 2 . 7 7 (t , J = 1 1 . 1 H z , 1 H) , 3 . 3 8 - 3 . 4 4 (m , 1 H) , 3 . 5 4 - 3 . 5 8 (m , 1 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 3 . 9 4 (d , J = 1 2 . 5 H z , 1 H) , 4 . 1 4 (d , J = 1 2 . 9 H z , 1 H) , 4 . 5 2 (s , 2 H) , 4 . 9 6 (d , J = 1 7 . 1 H z , 1 H) , 5 . 0 4 (s , 2 H) , 5 . 1 7 (d , J = 1 6 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 8 - 7 . 3 4 (m , 3 H) , 7 . 4 2 - 7 . 4 8 (m , 3 H) , 7 . 5 1 - 7 . 5 6 (m , 2 H) , 7 . 6 2 (d d , J = 2 . 7 , 9 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 7 - 7 . 6 8 (m , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) 。

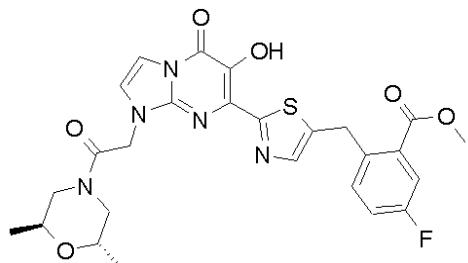
40

MS (E S I ⁺) m / z 646 (M + 1)

【0155】

実施例 58 : 2 - (2 - { 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 6 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル } - チアゾール - 5 - イルメチル) - 5 - フルオロ - 安息香酸メチルエステルの製造

【化 8 8】



実施例 5 7 の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980 の実施例 8.5 の
10 製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 2.31 (t, J = 12.3 Hz, 1 H), 2.79 (t, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.38 - 3.43 (m, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.91 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H), 7.56 - 7.66 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 10.8 (s, 1 H)。

MS (ESI⁺) m/z 556 (M+1)

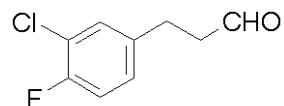
HPLC 98.2%

20

【0156】

実施例 5 9 : 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアルデヒドの
5 製造

【化 8 9】



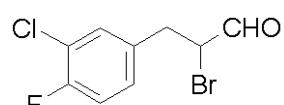
2 - クロロ - 1 - フルオロ - 4 - ヨード - ベンゼンを用いて、実施例 3 7 の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 2.75 - 2.87 (m, 4 H), 7.21 - 7.34 (m, 2 H), 7.46 (dd, J = 2.1, 7.2 Hz, 1 H), 9.69 (s, 1 H)。

【0157】

実施例 6 0 : 2 - ブロモ - 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - プロピオン
10 アルデヒドの製造

【化 9 0】



実施例 5 9 の生成物を用いて、実施例 3 8 の製法に基づいて製造した。

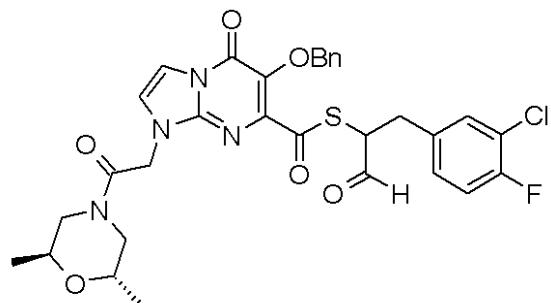
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.11 (dd, J = 8.7, 14.7 Hz, 1 H), 3.51 (dd, J = 6.0, 14.7 Hz, 1 H), 4.97 - 5.03 (m, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.54 (dd, J = 1.8, 7.2 Hz, 1 H), 9.50 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)。

【0158】

実施例 6 1 : 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (2,6 -ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1,5 - ジヒドロ - イミダゾ [1,2-a] ピリミジン - 7 - カルボチオ酸 S - [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 - ホルミル - エチル] エステルの製造

40

【化91】



10

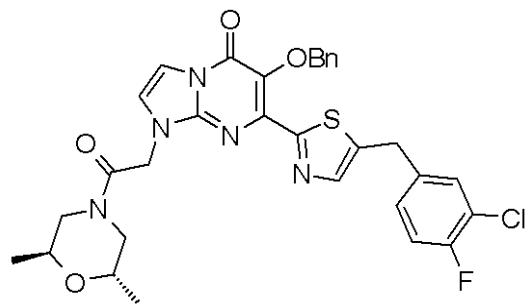
実施例60の生成物を用いて、実施例39の製法に基づいて製造した。

表題化合物は次のステップに直接用いた。

【0159】

実施例62：6-ベンジルオキシ-7-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化92】



20

実施例61の生成物を用いて、実施例40の製法に基づいて製造した。

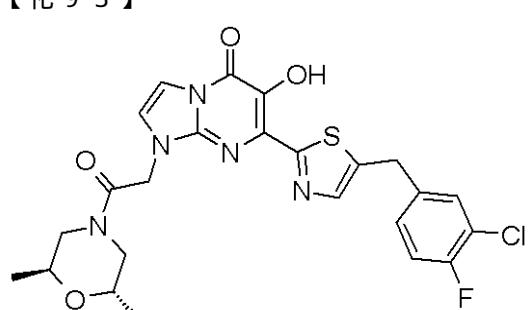
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 2.28 - 2.36 (m, 1 H), 2.76 - 2.85 (m, 1 H), 3.41 - 3.47 (m, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 1 H), 3.93 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 4.98 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 5.19 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 5 H), 7.47 - 7.58 (m, 4 H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H)。
MS (ESI⁺) m/z 620 (M - 1)

30

【0160】

実施例63：7-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-6-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化93】



40

実施例62の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の

50

製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 5.9 Hz, 3 H), 2.27 - 2.36 m, 1 H), 2.76 - 2.84 (m, 1 H), 3.39 - 3.43 (m, 1 H), 3.56 - 3.60 (m, 1 H), 3.94 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 4.93 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 2.1, 7.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H)。

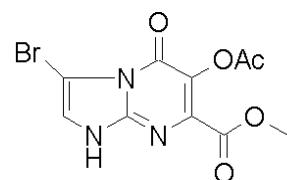
MS (ESI⁺) m/z 532 (M + 1)

HPLC 95.9%

【0161】

実施例64：6-アセトキシ-3-プロモ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

【化94】



10

6-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステル(1 g、3.98 mmol)のDMF(6 ml)中の攪拌溶液に、NBS(0.78 g、4.38 mol)を室温で加えた。室温で一晩攪拌後、混合物を水(30 ml)に注ぎ、固体を濾過によって収集し、水および冷メタノールで連続的に洗浄し、真空中で乾燥し、所望の生成物(0.67 g、収率51.1%)を得た。

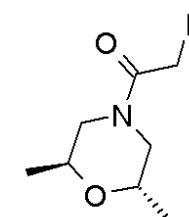
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 2.24 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 7.86 (s, 1 H), 13.34 - 13.60 (br s, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 330 (M^[7,9]+1), 332 (M^[8,1]+1)

【0162】

実施例65：1-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-ヨード-エタンの製造

20

【化95】



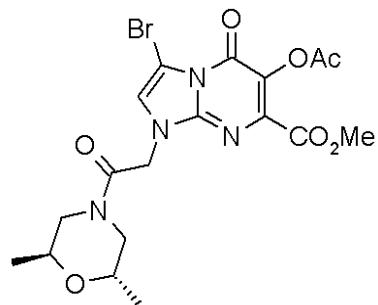
実施例32の生成物(800 mg、4.2 mmol)とKI(1.4 g、8.4 mmol)のアセトン(50 ml)中の混合物を、室温で6時間攪拌した。次いで、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をEA中に懸濁し、固体を濾過によって除去した。濾液を真空濃縮し、ヨウ化物(955 mg、収率80.6%)を得、次のステップに直接用いた。

40

【0163】

実施例66：6-アセトキシ-3-プロモ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

【化96】



10

実施例64の生成物および実施例65の生成物を用いて、実施例33の製法に基づいて製造した。

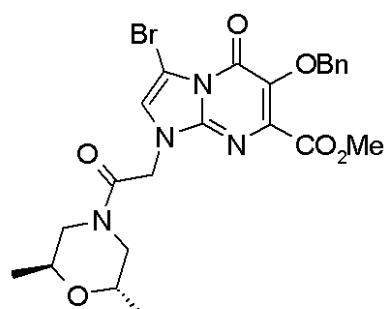
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.23 (dd, J = 6.2, 13.2 Hz, 6 H), 2.34 (s, 3 H), 2.42 (t, J = 12.2 Hz, 1 H), 2.95 (t, J = 10.6 Hz, 1 H), 3.46 - 3.76 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.35 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 4.84 (d, J = 14.2 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H)。
MS (ESI⁺) m/z 485 (M⁷⁹+1), 487 (M⁸¹+1)

【0164】

実施例67：6-ベンジルオキシ-3-プロモ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

20

【化97】



30

実施例66の生成物を用いて、実施例34の製法に基づいて製造した。

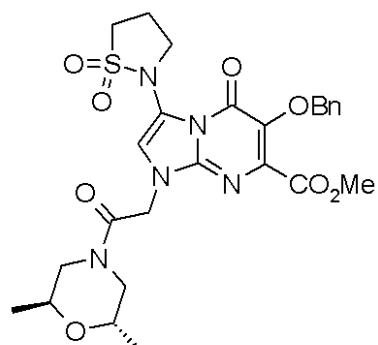
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.15 - 1.29 (m, 6 H), 2.40 (dd, J = 11.5, 12.9 Hz, 1 H), 2.91 (dd, J = 11.0, 12.8 Hz, 1 H), 3.45 - 3.72 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.34 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 4.77 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 7.28 - 7.42 (m, 3 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H)。
MS (ESI⁺) m/z 533 (M⁷⁹+1), 535 (M⁸¹+1)

40

【0165】

実施例68：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-3-(1,1-ジオキソ-116-イソチアゾリジン-2-イル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

【化98】



10

実施例67の生成物(460mg、8.6mmol)、スルホンアミド(210mg、1.73mmol)、 K_2CO_3 (240mg、1.73mmol)、CuI(30mg、0.17mmol)およびDMEA(30mg、0.34mmol)をトルエン(10mL)中で混合し、90℃で3時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を濾過し、DCMで洗浄した。濾液を濃縮乾固し、溶出液としてDCM/EA(5/2)を用いたカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、表題化合物(129mg、収率26.0%)を得た。

1H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) 1.12 (q, $J = 6.2\text{Hz}$, 6H), 2.34 (dd, $J = 10.5, 12.4\text{Hz}$, 1H), 2.41 - 2.50 (m, 2H?), 2.78 (dd, $J = 10.6, 13.0\text{Hz}$, 1H), 3.41 - 3.53 (m, 3H), 3.55 - 3.67 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.78 - 3.91 (m, 3H), 4.14 (d, $J = 12.9\text{Hz}$, 1H), 4.95 (d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.19 (d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 - 7.44 (m, 5H), 7.70 (s, 1H)。
MS (ESI⁺) m/z 574 (M+1)

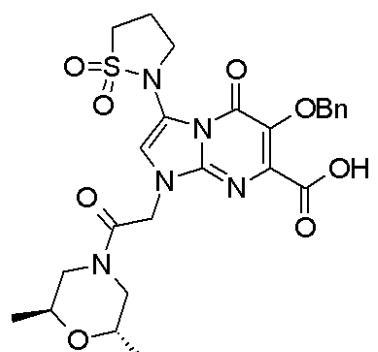
20

【0166】

実施例69：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-3-(1,1-ジオキソ-116-イソチアゾリジン-2-イル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸の製造

30

【化99】



40

実施例68の生成物を用いて、実施例35の製法に基づいて製造した。

1H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) 1.09 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 3H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), 2.42 - 2.50 (m, 2H), 2.74 - 2.86 (m, 1H), 3.42 - 3.54 (m, 3H), 3.56 - 3.64 (m, 1H), 3.77 - 3.92 (m, 3H), 4.10 - 4.20 (m, 1H), 4.92 - 5.04 (m, 3H), 5.20 (d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 - 7.42 (m, 3H), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 13.54 - 13.75 (brs, 1H)

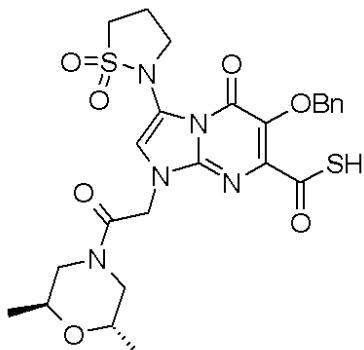
50

M S (E S I ⁺) m / z 560 (M + 1)

【 0167 】

実施例 70 : 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 3 - (1 , 1 - ジオキソ - 116 - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボチオ酸の製造

【 化 100 】



10

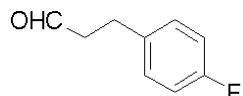
実施例 69 の生成物を用いて、実施例 36 の製法に基づいて製造した。

M S (E S I ⁻) m / z 574 (M - 1)

【 0168 】

実施例 71 : 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアルデヒドの製造

【 化 101 】



20

1 - フルオロ - 4 - ヨード - ベンゼンを用いて、実施例 37 の製法に基づいて製造した。

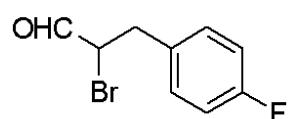
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) 2 . 7 1 - 2 . 8 9 (m , 4 H) ,
7 . 0 9 (t , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 7 . 2 6 (d d , J = 5 . 6 , 8 . 8 H z , 2 H)
, 9 . 7 0 (t , J = 1 . 3 H z , 1 H)

30

【 0169 】

実施例 72 : 3 - プロモ - 3 - (4 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアルデヒドの
製造

【 化 102 】



実施例 71 の生成物を用いて、実施例 38 の製法に基づいて製造した。

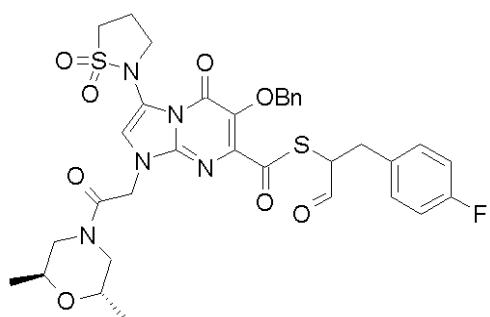
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) 3 . 1 0 (d d , J = 8 . 5 , 1 4
. 7 H z , 1 H) , 3 . 4 7 (d d , J = 6 . 2 , 1 4 . 6 H z , 1 H) , 4 . 9 0 - 4 . 9 8
(m , 1 H) , 7 . 1 5 (t , J = 8 . 9 H z , 2 H) , 7 . 3 3 (d d , J = 5 . 6 , 8 .
5 H z , 2 H) , 9 . 5 0 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H)

40

【 0170 】

実施例 73 : 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 3 - (1 , 1 - ジオキソ - 116 - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボチオ酸 S - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] エステルの製造

【化103】



10

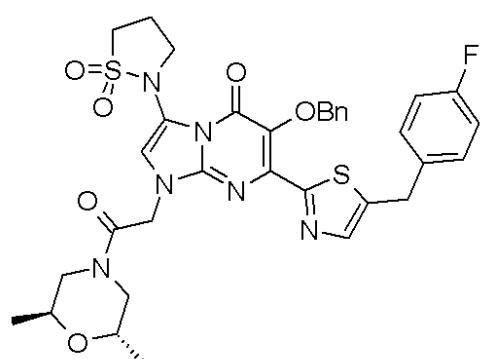
実施例70の生成物および実施例72の生成物を用いて、実施例39の製法に基づいて製造した。

MS (ESI⁺) m/z 748 (M+23)

【0171】

実施例74：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-3-(1,1-ジオキソ-116-イソチアゾリジン-2-イル)-7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化104】



20

73の生成物を用いて、実施例40の製法に基づいて製造した。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.22 (dd, J = 6.2, 14.3 Hz, 6 H), 2.31 - 2.48 (m, 1 H), 2.51 - 2.69 (m, 2 H), 2.86 - 2.99 (m, 1 H), 3.38 - 3.60 (m, 3 H), 3.60 - 3.90 (m, 2 H), 3.90 - 4.06 (m, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 4.34 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 4.88 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 5.12 - 5.33 (m, 3 H), 7.02 (t, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 7.20 - 7.30 (m, 4 H?), 7.36 - 7.45 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H)。

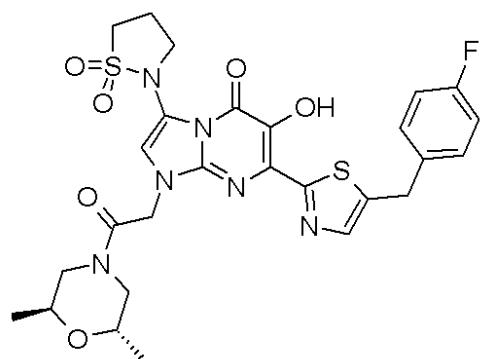
MS (ESI⁻) m/z 705 (M-1)

【0172】

実施例75：1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-3-(1,1-ジオキソ-116-イソチアゾリジン-2-イル)-7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

40

【化105】



10

実施例74の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 2.24 - 2.38 (m, 1 H), 2.39 - 2.50 (m, 2 H), 2.82 (dd, J = 10.4, 13.2 Hz, 1 H), 3.35 - 3.50 (m, 3 H), 3.51 - 3.65 (m, 1 H), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.94 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 4.88 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 5.08 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.36 (dd, J = 5.4, 8.3 Hz, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H)

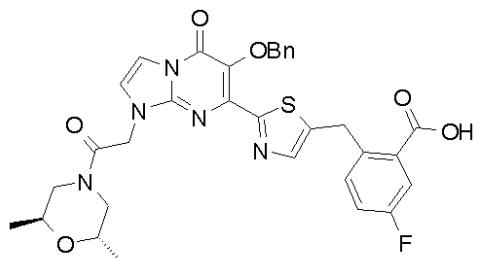
MS (ESI⁺) m/z 639 (M + 23)

HPLC 97.6%

【0173】

実施例76：2-(2-{5-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-4-オキソ-3a,4-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル}-チアゾール-5-イルメチル)-5-フルオロ-安息香酸の製造

【化106】



30

実施例58の生成物 (1.1 g, 1.70 mmol) をDMF (10 ml) に溶解し、次いでLiOH·H₂O (143 mg, 3.41 mmol) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を1N HCl (20 ml) に直接注ぎ、得られた固体を濾過によって収集し、MeOHから再結晶し、表題化合物 (740 mg、収率69%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 2.30 (t, J = 11.4 Hz, 1 H), 2.77 (t, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.38 - 3.44 (m, 1 H), 3.54 - 3.59 (m, 1 H), 3.91 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.11 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.95 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 5.16 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 3 H), 7.40 - 7.51 (m, 4 H), 7.55 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 2.4, 9.6 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 2.4, 9.6 Hz, 1 H)

40

50

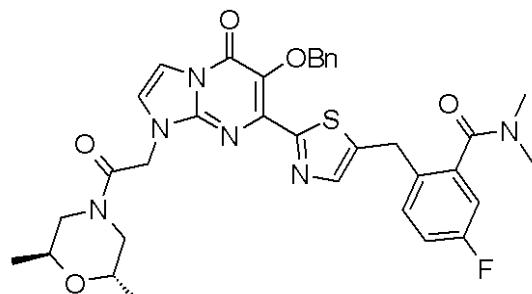
s, 1 H), 13.3 (s, 1 H)。

MS (ESI⁺) m/z 632 (M+1), 654 (M+23)

【0174】

実施例77：2-(2-{6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル}-チアゾール-5-イルメチル)-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンズアミドの製造

【化107】



10

76の生成物(120 mg、0.19 mmol)のジクロロメタン(15 ml)溶液に、EDCI.HCl(44 mg、0.23 mmol)、HOBT(31 mg、0.23 mmol)、NMe₂NH.HCl(31 mg、0.38 mmol)およびTEA(58 mg、0.57 mmol)を連続的に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、水に注ぎ、DCMで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、表題生成物(62 mg、収率50%)を得た。

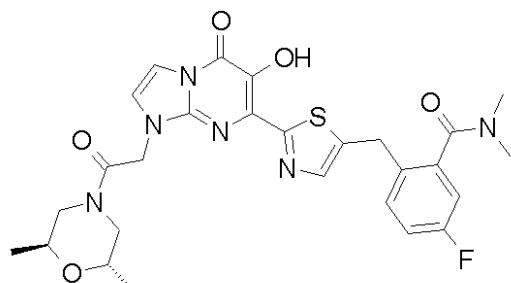
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 2.28 - 2.37 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.77 - 2.85 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 3.43 - 3.45 (m, 1 H), 3.60 - 3.62 (m, 1 H), 3.94 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.10 - 4.14 (m, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 5.0 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 5.17 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 3, 8.7 Hz, 1 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 3 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.47 - 7.50 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H)。

MS (ESI⁺) m/z 681 (M+23)

【0175】

実施例78：2-(2-{1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-6-ヒドロキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル}-チアゾール-5-イルメチル)-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンズアミドの製造

【化108】



20

実施例77の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の製法に基づいて製造した。

50

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 2.25 - 2.34 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.74 - 2.85 (m, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 3.39 - 3.42 (m, 1 H), 3.56 - 3.59 (m, 1 H), 3.92 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.10 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 4.90 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 10.8 (s, 1 H).

MS (ESI⁺) m/z 569 (M + 1), 591 (M + 23)

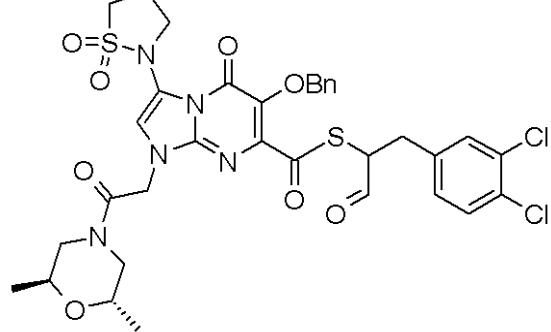
10

【0176】

実施例79：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-3-(1,1-ジオキソ-116-イソチアゾリジン-2-イル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボチオ酸 S-[1-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-エチル]エス

テルの製造

【化109】



20

実施例70の生成物および実施例38の生成物を用いて、実施例39の製法に基づいて製造した。

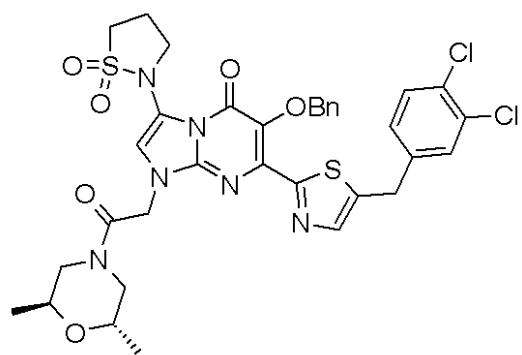
MS (ESI⁺) m/z 776 (M^[35] + 1), 778 (M^[37] + 1)

30

【0177】

実施例80：6-ベンジルオキシ-7-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-3-(1,1-ジオキソ-116-イソチアゾリジン-2-イル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化110】



40

実施例79の生成物を用いて、実施例40の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.18 - 1.34 (m, 6 H), 2.43 (t, J = 11.5 Hz, 1 H), 2.62 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.85 - 3.05 (m, 1 H), 3.41 - 3.88 (m, 5 H), 3.92 - 4.06 (m, 2 H),

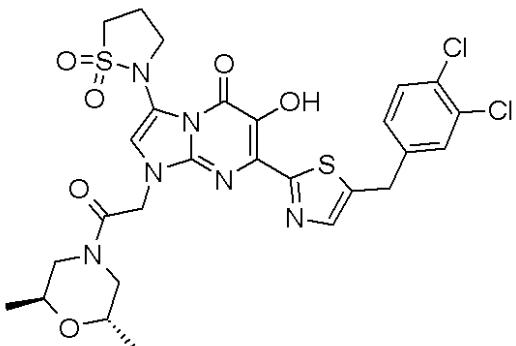
50

4.15 (s, 2H), 4.36 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.80 - 5.00 (m, 1H), 5.01 - 5.40 (m, 3H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.35 (m, 5H), 7.38 - 7.50 (m, 3H), 7.76 (s, 1H)
 MS (ESI⁺) m/z 755 (M^[35]-1), 757 (M^[37]-1)

【0178】

実施例81：7-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-3-(1,1-ジオキソ-116-イソチアゾリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化111】



10

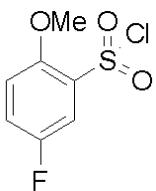
実施例80の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 2.32 (dd, J = 11.4, 13.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.50 (m, 2H), 2.70 - 2.85 (m, 1H), 3.38 - 3.50 (m, 3H), 3.51 - 3.68 (m, 1H), 3.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.89 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)
 MS (ESI⁺) m/z 689 (M^[35]+23), 691 (M^[37]+23)
 HPLC 98.7%

【0179】

実施例82：5-フルオロ-2-メトキシ-ベンゼンスルホニルクロライドの製造

【化112】



30

1-フルオロ-4-メトキシベンゼン (10.0 g, 0.079 mol) をスルフロクロリディックアシッド (sulfurochloridic acid) (31.4 ml, 0.474 mol) に0で滴下した。混合物を室温で約6時間攪拌し、その後、氷水に滴下した。混合物をCH₂C₁で3回抽出した。合わせた抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、表題生成物 (15.0 g、収率84.6%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.74 (s, 3H), 6.97 (dd, J = 4.3, 8.9 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 3.4, 8.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 3.3, 8.8 Hz, 1H)

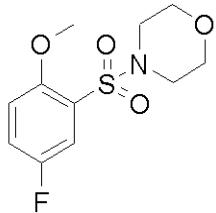
【0180】

40

50

実施例 8 3 : 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンゼンスルホニル) - モルホリンの製造

【化 1 1 3】



10

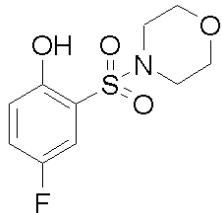
モルホリン (5 . 8 g、 6 6 . 9 m m o l) と T E A (9 . 3 m l、 6 6 . 9 m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 0 m l) 中の混合物に、実施例 8 2 の生成物 (5 . 0 g、 2 2 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 0 m l) 溶液を 0 °C で滴下した。室温で 1 時間攪拌後、混合物を C H ₂ C l ₂ で希釈し、水で洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (P E / E A = 1 0 / 1) によって精製し、表題化合物 (5 . 5 3 g、 収率 9 0 . 3 %) を得た。

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

20

【0 1 8 1】

実施例 8 4 : 4 - フルオロ - 2 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェノールの製造
【化 1 1 4】



30

4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニルスルホニル) モルホリン (0 . 5 g、 1 . 8 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 0 m l) 溶液に、三臭化ホウ素 (0 . 5 9 3 m g、 2 . 3 6 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 0 m l) 溶液を 0 °C で滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、メタノール (1 0 m l) を加えて反応をクエンチした。溶媒を減圧下で蒸発させ、酢酸エチル (3 0 m l) を加え、水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固し、生成物 (4 2 7 m g、 収率 9 0 %) を得た。

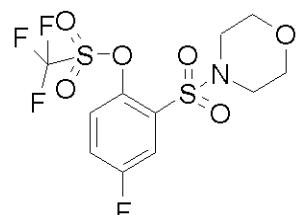
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) 3 . 1 1 (t , J = 4 . 7 H z , 4 H) , 3 . 5 9 (t , J = 4 . 7 H z , 4 H) , 7 . 0 1 - 7 . 0 9 (m , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 4 2 (m , 2 H) , 1 0 . 7 2 (s , 1 H)

40

【0 1 8 2】

実施例 8 5 : トリフルオロ - メタンスルホン酸 4 - フルオロ - 2 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニルエステルの製造

【化 1 1 5】



50

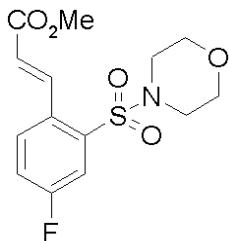
4 - フルオロ - 2 - (モルホリノスルホニル) フェノール (0 . 4 g 、 1 . 5 mmol) および D M A P (0 . 2 8 g 、 2 . 2 9 mmol) の C H ₂ C l ₂ (1 0 m l) 溶液に、 T f ₂ O (0 . 9 3 m l 、 5 . 5 mmol) を 0 °C で滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、その後、混合物を塩酸 (1 N 、 2 0 m l) で洗浄し、次いで E A で抽出した。抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固した。生じた残渣を、溶出液として P E / E A (1 0 / 1) を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物 (4 6 9 m g 、 収率 7 8 %) を得た。

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) 3 . 0 9 (t , J = 4 . 7 H z , 4 H) , 3 . 6 4 (t , J = 4 . 7 H z , 4 H) , 7 . 7 0 - 7 . 8 6 (m , 3 H)

【 0 1 8 3 】

実施例 8 6 : 3 - [4 - フルオロ - 2 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - アクリル酸メチルエステルの製造

【 化 1 1 6 】



10

実施例 8 5 の生成物 (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 4 mmol) の乾燥 D M F (3 m l) 溶液に、アクリル酸メチル (0 . 0 9 m l 、 1 . 0 2 mmol) 、 P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ (1 7 . 8 3 m g 、 0 . 0 2 5 4 mmol) 、 D P P P (1 0 . 5 m g 、 0 . 0 2 5 4 mmol) および D I P E A (0 . 2 m l 、 1 . 0 2 mmol) を封管内にて室温で連続的に加えた。混合物を 1 2 0 °C で約 2 4 時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を氷水に注ぎ、 E A で 3 回抽出した。合わせた抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (P E / E A = 5 / 1) によって精製し、所望の生成物 (3 6 m g 、 収率 4 3 %) を得た。

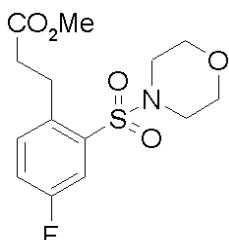
¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) 3 . 0 3 (t , J = 4 . 7 H z , 4 H) , 3 . 5 9 (t , J = 4 . 7 H z , 4 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) , 6 . 6 5 (d , J = 1 6 . 1 H z , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 7 5 (m , 2 H) , 8 . 1 2 (d d , J = 5 . 1 , 8 . 4 H z , 1 H) , 8 . 3 3 (d , J = 1 5 . 7 H z , 1 H) 。

M S (E S I ⁺) m / z 3 5 2 (M + 2 3)

【 0 1 8 4 】

実施例 8 7 : 3 - [4 - フルオロ - 2 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - プロピオン酸メチルエステルの製造

【 化 1 1 7 】



30

実施例 8 6 の生成物 (2 0 0 m g 、 0 . 6 0 8 mmol) の M e O H (1 0 m l) 溶液に、 P d / C (2 0 m g 、 1 0 % P d 炭素) を加えた。 H ₂ 霧囲気下、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。生じた残渣をカラムクロマトグラフィー (P E / E A = 3 / 1) によって精製し、所望の生成物 (1 5 0 m g 、 収率 7 4 . 5 %) を得た。

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) 2 . 6 5 (t , J = 8 . 0 H z , 2

40

50

H) , 3.05 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.18 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.56 - 3.66 (m, 7 H), 7.48 - 7.64 (m, 3 H)。

【0185】

実施例88：3-[4-フルオロ-2-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-プロピオンアルデヒドの製造

【化118】



10

実施例87の生成物(830 mg、2.5 mmol)のトルエン(5 ml)溶液を-70まで冷却した。DIBAL-H(トルエン中の1 mol/1溶液、3.12 ml)を滴下した。添加終了後、混合物を-70で1時間攪拌した。次いで、MeOH(2 ml)を加えることによって反応をクエンチし、その後、室温まで温めた。混合物をEAに溶解し、食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(P/E : EA = 3 : 2)によって精製し、表題化合物(355 mg、収率47%)を得た。

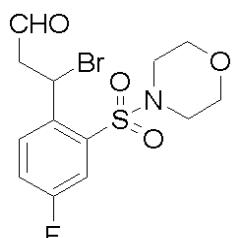
20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 2.81 (dt, J = 0.9, 7.6 Hz, 2 H), 3.06 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.17 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.63 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 7.46 - 7.64 (m, 3 H), 9.71 (t, J = 1.0 Hz, 1 H)

【0186】

実施例89：3-ブロモ-3-[4-フルオロ-2-(モルホリン-4-スルホニル)-フェニル]-プロピオンアルデヒドの製造

【化119】



30

実施例88の生成物を用いて、実施例38の製法に基づいて製造した。

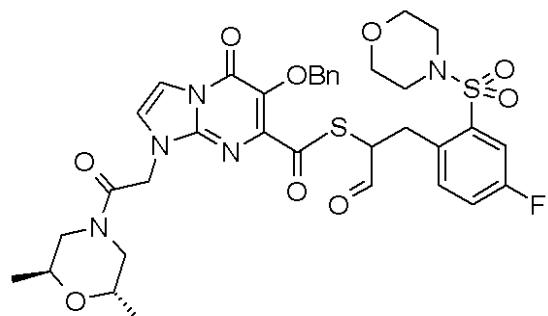
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.06 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.47 (dd, J = 8.9, 15.0 Hz, 1 H), 3.65 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.80 (dd, J = 6.2, 15.2 Hz, 1 H), 4.92 - 5.03 (m, 1 H), 7.54 - 7.75 (m, 3 H), 9.52 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)

40

【0187】

実施例90：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボチオ酸 S-{1-[4-フルオロ-2-(モルホリン-4-スルホニル)-ベンジル]-2-オキソ-エチル}エステルの製造

【化120】



10

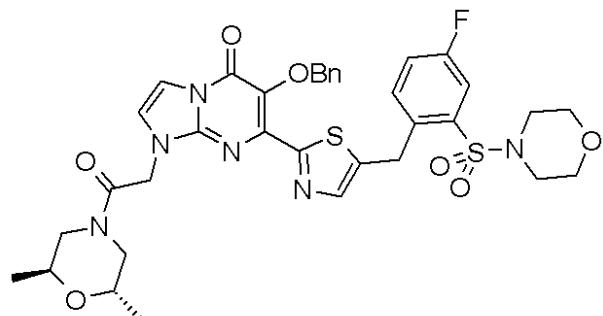
実施例8-9の生成物を用いて、実施例3-9の製法に基づいて製造した。

MS (ESI⁺) m/z 778 (M+23)

【0188】

実施例9-1：6-ベンジルオキシ-1-[2-[(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-7-{5-[4-フルオロ-2-(モルホリン-4-スルホニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化121】



20

実施例9-0の生成物を用いて、実施例4-0の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.07 (d, J = 5.8 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 2.31 (t, J = 11.6 Hz, 1 H), 2.80 (t, J = 11.8 Hz, 1 H), 2.99 - 3.09 (m, 4 H), 3.37 - 3.49 (m, 1 H), 3.51 - 3.68 (m, 5 H), 3.94 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.61 (s, 2 H), 4.92 - 5.09 (m, 3 H), 5.20 (d, J = 16.6 Hz, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 3 H), 7.44 - 7.53 (m, 2 H), 7.54 - 7.69 (m, 4 H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H)

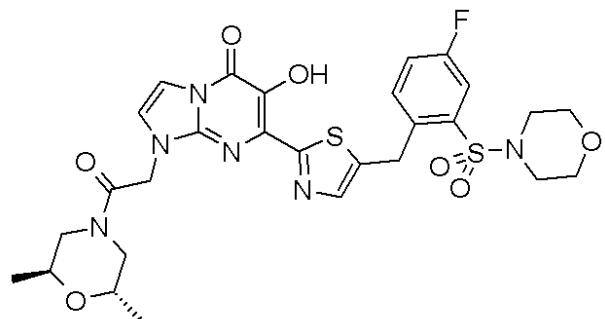
MS (ESI⁺) m/z 759 (M+23)

【0189】

実施例9-2：1-[2-[(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-7-{5-[4-フルオロ-2-(モルホリン-4-スルホニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

40

【化122】



10

実施例91の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 5.9 Hz, 3 H), 2.31 (dd, J = 10.8, 12.7 Hz, 1 H), 2.80 (t, J = 11.8 Hz, 1 H), 3.08 (t, J = 4.5 Hz, 4 H), 3.35 - 3.48 (m, 1 H), 3.50 - 3.68 (m, 5 H), 3.95 (d, J = 11.9 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.92 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 15.4 Hz, 1 H), 7.46 - 7.75 (m, 5 H), 7.91 (s, 1 H), 10.81 (s, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 669 (M + 23)

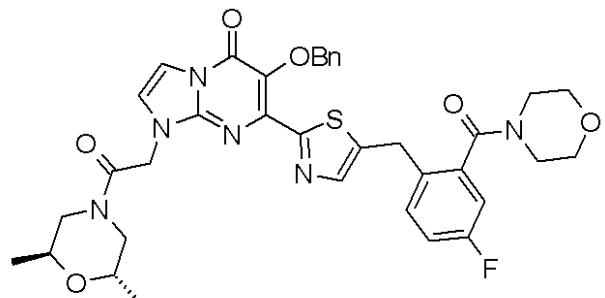
20

HPLC 98.2%

【0190】

実施例93：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-7-{5-[4-フルオロ-2-(モルホリン-4-カルボニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化123】



30

モルホリンを用いて、実施例77の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.07 (J = 6.3 Hz, 3 H), 1.13 (J = 6.0 Hz, 3 H), 2.30 (t, J = 12.6 Hz, 1 H), 2.6 - 2.83 (m, 2 H), 2.96 - 3.05 (m, 2 H), 3.38 - 3.60 (m, 7 H), 3.91 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.09 - 4.13 (m, 2 H), 4.29 - 4.33 (m, 1 H), 4.96 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 5.17 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 7.16 - 7.33 (m, 5 H), 7.43 - 7.48 (m, 3 H), 7.56 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H).
MS (ESI⁻) m/z 699 (M - 1)

40

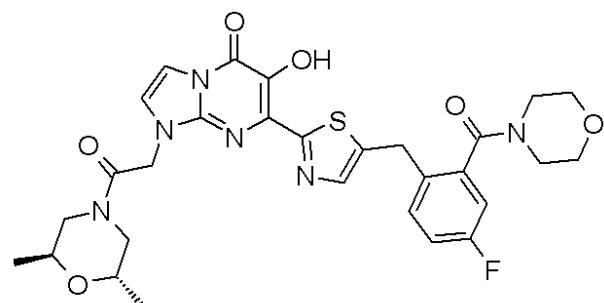
【0191】

実施例94：1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-7-{5-[4-フルオロ-2-(モルホリン-4-カルボニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-6-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジ

50

ン - 5 - オンの製造

【化 124】



10

実施例 9 3 の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980 の実施例 8.5 の製法に基づいて製造した。

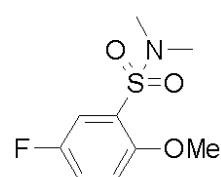
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.06 (J = 6.0 Hz, 3 H), 1.13 (J = 6.0 Hz, 3 H), 2.30 (t, J = 12.9 Hz, 1 H), 2.74 - 2.84 (m, 2 H), 3.09 - 3.16 (m, 2 H), 3.38 - 3.63 (m, 7 H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 4.06 - 4.15 (m, 2 H), 4.27 - 4.35 (m, 1 H), 4.90 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 5.10 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 10.78 (s, 1 H)。
MS (ESI⁻) m/z 609 (M - 1)

HPLC 99.8%

【0192】

実施例 9 5 : 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホニアミドの製造

【化 125】



30

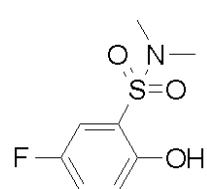
ジメチルアミンの塩酸塩 (hydrochlorate) を用いて、実施例 8 3 の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 2.74 (s, 6 H), 3.88 (s, 3 H), 7.25 - 7.34 (m, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 2 H)

【0193】

実施例 9 6 : 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホニアミドの製造

【化 126】



40

実施例 9 5 の生成物を用いて、実施例 8 4 の製法に基づいて製造した。

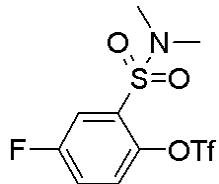
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.80 (s, 6 H), 7.0 - 7.10 (m, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H)。
MS (ESI⁻) m/z 218 (M - 1)

50

【0194】

実施例97：トリフルオロ-メタンスルホン酸 2-ジメチルスルファモイル-4-フルオロ-フェニルエステルの製造

【化127】



10

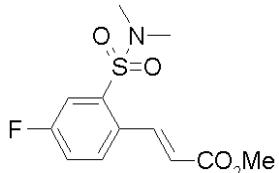
実施例96の生成物を用いて、実施例85の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 2.77 (s, 6 H), 7.68 - 7.85 (m, 3 H)
MS (ESI⁺) m/z 374 (M+23)

【0195】

実施例98：3-(2-ジメチルスルファモイル-4-フルオロ-フェニル)-アクリル酸メチルエステルの製造

【化128】



20

実施例97の生成物を用いて、実施例86の製法に基づいて製造した。

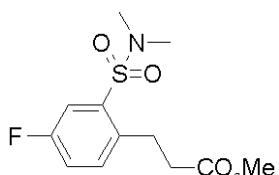
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.81 (s, 6 H), 3.83 (s, 3 H), 6.30 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 7.30 - 7.45 (m, 1 H), 7.65 - 7.79 (m, 2 H), 8.48 (d, J = 15.7 Hz, 1 H).
MS (ESI⁺) m/z 288 (M+1)

【0196】

30

実施例99：3-(2-ジメチルスルファモイル-4-フルオロ-フェニル)-プロピオン酸メチルエステルの製造

【化129】



実施例97の生成物を用いて、実施例87の製法に基づいて製造した。

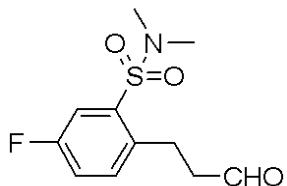
40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.68 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 2.83 (s, 6 H), 3.26 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 7.21 (dt, J = 2.6, 8.1 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 5.5, 8.4 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1 H).
MS (ESI⁺) m/z 312 (M+23)

【0197】

実施例100：5-フルオロ-N,N-ジメチル-2-(3-オキソ-プロピル)-ベニゼンスルホンアミドの製造

【化130】



実施例99の生成物を用いて、実施例88の製法に基づいて製造した。

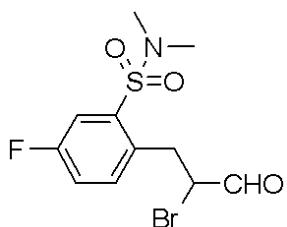
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.79 - 2.91 (m, 8 H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.14 - 7.26 (m, 1 H), 7.36 (dd, J = 5.5, 8.5 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 2.8, 8.7 Hz, 1 H), 9.81 (s, 1 H)

MS (ESI⁺) m/z 258 (M - 1)

【0198】

実施例101：2-(2-ブロモ-3-オキソ-プロピル)-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミドの製造

【化131】



20

実施例100の生成物を用いて、実施例89の製法に基づいて製造した。

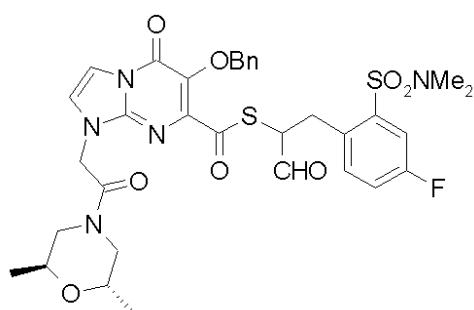
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 2.77 (s, 6 H), 3.46 (dd, J = 8.4, 14.9 Hz, 1 H), 3.81 (dd, J = 6.3, 15.0 Hz, 1 H), 4.88 - 4.99 (m, 1 H), 7.49 - 7.74 (m, 3 H), 9.51 (d, J = 2.2 Hz, 1 H)

【0199】

30

実施例102：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボチオ酸 S-[2-(2-ジメチルスルファモイル-4-フルオロ-フェニル)-1-ホルミル-エチル]エステルの製造

【化132】



40

実施例101の生成物を用いて、実施例39の製法に基づいて製造した。

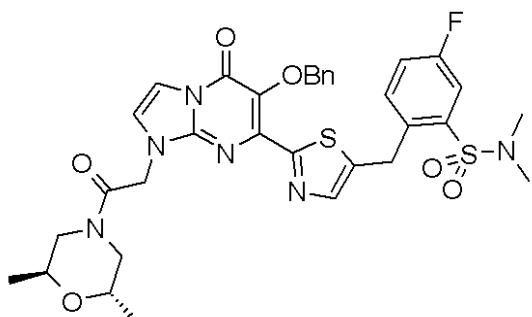
MS (ESI⁺) m/z 736 (M + 23)

【0200】

実施例103：2-(2-{6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル}-チアゾール-5-イルメチル)-5-フルオ

50

□ - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミドの製造
【化 133】



10

実施例 102 の生成物を用いて、実施例 40 の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 5.9 Hz, 3 H), 2.32 (dd, J = 10.9, 12.9 Hz, 1 H), 2.73 (s, 6 H), 2.74 - 2.86 (m, 1 H), 3.38 - 3.49 (m, 1 H), 3.51 - 3.67 (m, 1 H), 3.94 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.98 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 5.18 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 3 H), 7.44 - 7.65 (m, 6 H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H)

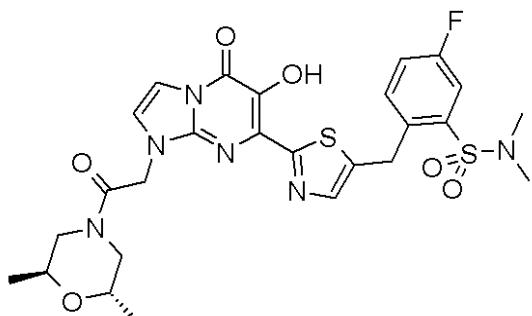
20

MS (ESI⁺) m/z 717 (M + 23)

【0201】

実施例 104 : 2 - { 2 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 6 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル } - チアゾール - 5 - イルメチル) - 5 - フルオロ - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミドの製造

【化 134】



30

実施例 103 の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980 の実施例 8.5 の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3 H), 2.31 (t, J = 11.8 Hz, 1 H), 2.71 - 2.85 (m, 7 H), 3.30 - 3.48 (m, 1 H), 3.49 - 3.67 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.13 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.92 (d, J = 16.7 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 16.6 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.52 - 7.68 (m, 4 H), 7.90 (s, 1 H)

40

MS (ESI⁻) m/z 603 (M - 1)

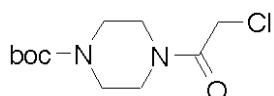
HPLC 94.5 %

【0202】

実施例 105 : 4 - (2 - クロロ - アセチル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t er t - プチルエステルの製造

50

【化135】



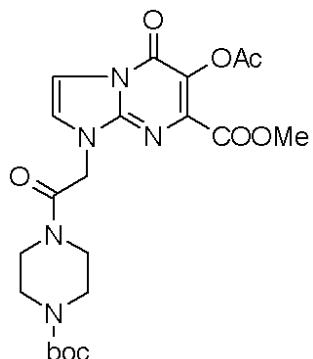
ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t* e r t - ブチルエステル (3.0 g、16.1 mmol) および D I P E A (3.1 ml、18.0 mmol) を D C M (32 ml) に溶解し、氷浴内で冷却した。上記の攪拌混合物に、クロロアセチルクロライド (1.33 ml、16.7 mmol) の溶液を 0 °C で加えた。3 時間後、混合物を水で洗浄し、乾燥し、減圧下で蒸発させた。溶出液として E A / P E (4 / 1) を用いたカラムクロマトグラフィーによつて残渣を精製し、表題化合物 (3.3 g、收率 78.0 %) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.47 (s, 9 H), 3.40 - 3.53 (m, 6 H), 3.54 - 3.64 (m, 2 H), 4.07 (s, 2 H)
MS (ESI⁺) m/z 263 (M + 1)

【0203】

実施例 106 : 6 - アセトキシ - 1 - (2 - (4 - (*t* e r t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸メチル

【化136】



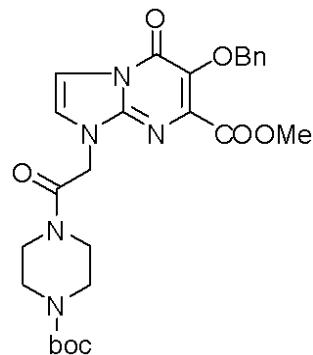
実施例 105 の生成物を用いて、実施例 33 の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d⁶) 1.42 (s, 9 H), 2.26 (s, 3 H), 3.32 - 3.36 (m, 2 H), 3.42 - 3.48 (m, 4 H), 3.52 - 3.59 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 5.16 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 478 (M + 1)

【0204】

実施例 107 : 6 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (4 - (*t* e r t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸メチル

【化137】



実施例 106 の生成物を用いて、実施例 34 の製法に基づいて製造した。

10

20

40

50

¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.42 (s, 9H), 3.32 - 3.37 (m, 2H), 3.40 - 3.47 (m, 4H), 3.50 - 3.56 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.30 - 7.44 (m, 5H), 7.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H)

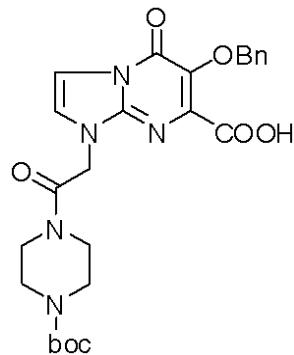
MS (ESI⁺) m/z 526 (M + 1)

【0205】

実施例108：6-(ベンジルオキシ)-1-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸

10

【化138】



20

実施例107の生成物を用いて、実施例35の製法に基づいて製造した。

¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.43 (s, 9H), 3.25 - 3.60 (m, 8H), 5.02 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.29 - 7.42 (m, 3H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H)

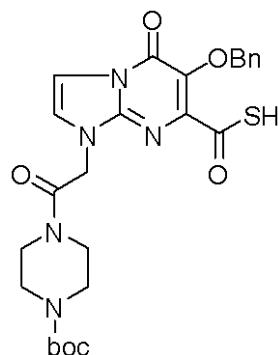
MS (ESI⁺) m/z 512 (M + 1)

【0206】

実施例109：6-(ベンジルオキシ)-1-(2-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボチオS-酸

30

【化139】



40

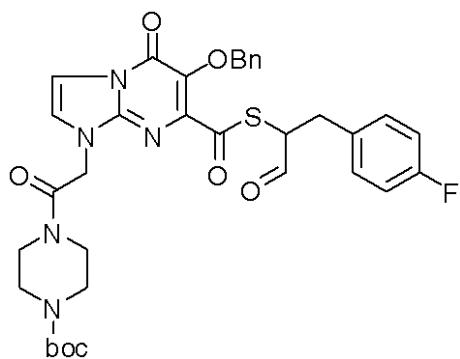
実施例108の生成物を用いて、実施例36の製法に基づいて製造した。

MS (ESI⁻) m/z 526 (M - 1)

【0207】

実施例110：tert-ブチル-4-(2-(6-(ベンジルオキシ)-1-(2-(4-(フルオロフェニル)-3-オキソプロパン-2-イルチオ)カルボニル)-5-オキソイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-1(5H)-イル)アセチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化140】



10

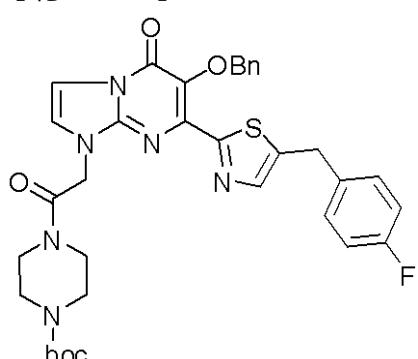
実施例109の生成物および実施例84の生成物を用いて、実施例39の製法に基づいて製造した。

MS (ESI⁺) m/z 678 (M+1), 700 (M+23), 732 (M+55)

【0208】

実施例111: 4-(2-(6-(ベンジルオキシ)-7-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-5-オキソイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-1(5H)-イル)アセチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化141】



20

実施例110の生成物を用いて、実施例39の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.43 (s, 9 H), 3.32 - 3.37 (m, 2 H), 3.40 - 3.50 (m, 4 H), 3.55 - 3.60 (m, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 7.15 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.30 - 7.37 (m, 5 H), 7.46 - 7.51 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H)

MS (ESI⁺) m/z 659 (M+1), 681 (M+23)

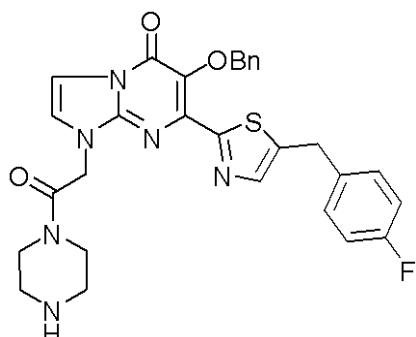
【0209】

実施例112: 6-(ベンジルオキシ)-7-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-(2-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5(1H)-オン

30

40

【化142】



10

実施例111の生成物(4.32g、8.23mmol)のMeOH(50ml)溶液に、6N HCl(25ml)を室温で滴下した。混合物を2時間攪拌し、その後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えてpH9~10に調整し、次いでCH₂Cl₂で抽出した。抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で(under pressure)除去し、表題生成物を黄色固体(slide)として得た(3.0g、収率82%)。

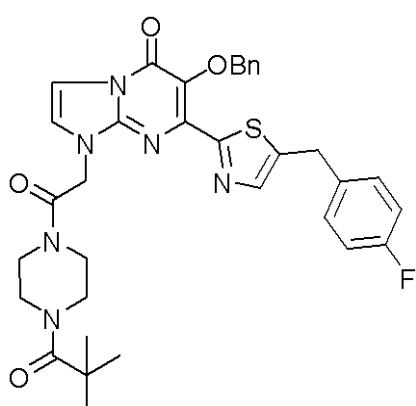
¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) 3.02~3.10(m, 2H), 3.14~3.23(m, 2H), 3.60~3.68(m, 2H), 3.78~3.83(m, 2H), 4.25(s, 2H), 5.09(s, 2H), 5.13(s, 2H), 7.17(t, J=8.7Hz, 2H), 7.30~7.38(m, 5H), 7.44~7.50(m, 2H), 7.54(d, J=2.7Hz, 1H), 7.72(d, J=2.7Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 8.50~9.18(br s, 1H)
MS(ESI⁺) m/z 559(M+1), 581(M+23)

20

【0210】

実施例113: 6-(ベンジルオキシ)-7-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-(2-オキソ-2-(4-ピバロイルピペラジン-1-イル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5(1H)-オン

【化143】



30

実施例112の生成物(200mg、0.36mmol)とDIPPEA(50.94mg、0.39mmol)のCH₂Cl₂(10ml)中の混合物を、0℃で攪拌した。次いで、ピバロイルクロライド(47.48mg、0.39mmol)を滴下した。混合物を室温で2時間攪拌し、その後、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=10/1)によって精製し、所望の生成物(207mg、収率90%)を得た。

40

¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) 1.22(s, 9H), 3.43~3.50(m, 2H), 3.52~3.71(m, 6H), 4.24(s, 2H), 5.08(s, 2H), 5.11(s, 2H), 7.16(t, J=8.7Hz, 2H), 7.28~7.38(m, 5H), 7.45~7.52(m, 2H), 7.57(d, J=2.7Hz,

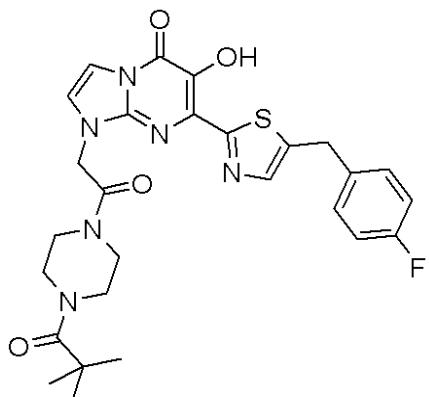
50

1 H) , 7.71 (d, J = 2.7 Hz, 1 H) , 7.83 (s, 1 H)
 MS (ESI⁺) m/z 643 (M + 1)

【0211】

実施例114 : 1 - { 2 - [4 - (2 , 2 - ジメチル - プロピオニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル } - 7 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 6 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オンの製造

【化144】



10

実施例113の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の製法に基づいて製造した。

20

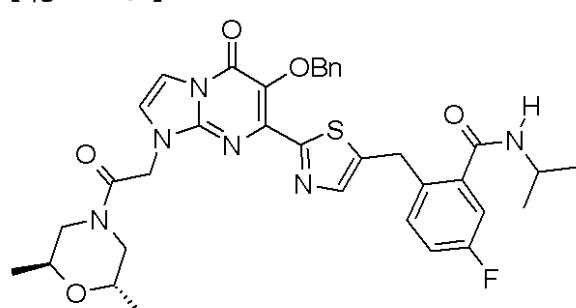
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.22 (s, 9 H) , 3.40 - 3.50 (m, 2 H) , 3.50 - 3.74 (m, 6 H) , 4.28 (s, 2 H) , 5.04 (s, 2 H) , 7.15 (t, J = 9.0 Hz, 2 H) , 7.34 (dd, J = 6.1, 8.9 Hz, 2 H) , 7.50 (d, J = 2.8 Hz, 1 H) , 7.62 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) , 7.91 (s, 1 H) , 10.83 (s, 1 H)
 MS (ESI⁺) m/z 575 (M + 23)
 HPLC 97.7 %

【0212】

実施例115 : 2 - { 2 - [6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル } - チアゾール - 5 - イルメチル) - 5 - フルオロ - N - イソプロピル - ベンズアミドの製造

30

【化145】



40

イソプロピルアミンを用いて、実施例77の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.07 - 1.18 (m, 12 H) , 2.31 (t, J = 12.6 Hz, 1 H) , 2.80 (t, J = 13.2 Hz, 1 H) , 3.42 - 3.44 (m, 1 H) , 3.58 - 3.60 (m, 1 H) , 3.89 - 3.94 (m, 1 H) , 3.97 - 4.05 (m, 1 H) , 4.10 (d, J = 12.3 Hz, 1 H) , 4.36 (s, 2 H) , 4.96 (d, J = 17.1 Hz, 1 H) , 5.04 (s, 2 H) , 5.16 (d, J = 16.8 Hz, 1 H) , 7.14 - 7.19 (m, 1 H) , 7.21 - 7.22

50

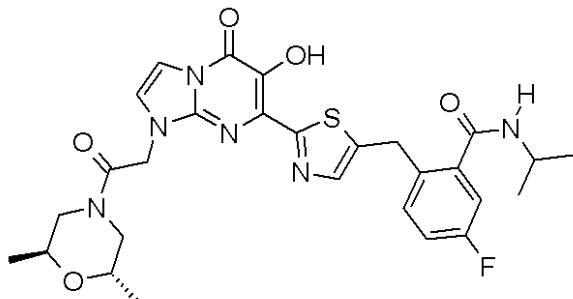
7 (m, 1 H), 7.31 - 7.34 (m, 3 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 673 (M + 1)

【0213】

実施例116: 2-(2-{1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-6-ヒドロキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル}-チアゾール-5-イルメチル)-5-フルオロ-N-イソプロピル-ベンズアミドの製造

【化146】

10



実施例115の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の製法に基づいて製造した。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.03 - 1.28 (m, 12 H), 2.30 (t, J = 12.6 Hz, 1 H), 2.79 (t, J = 12.1 Hz, 1 H), 3.39 - 3.42 (m, 1 H), 3.57 - 3.62 (m, 1 H), 3.91 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 3.99 - 4.06 (m, 1 H), 4.11 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 4.90 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 5.16 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 7.15 - 7.28 (m, 2 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.48 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 10.88 (s, 1 H).
MS (ESI⁻) m/z 581 (M - 1)

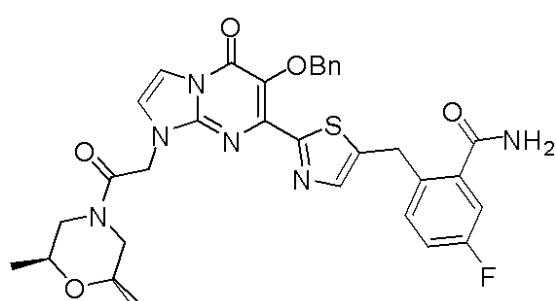
30

【0214】

実施例117: 2-((2-(6-(ベンジルオキシ)-1-(2-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-2-オキソエチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)チアゾール-5-イル)メチル)-5-フルオロベンズアミド

【化147】

40



実施例76の生成物(63 mg, 0.1 mmol)、BOP(66.3 mg, 0.15 mmol)、HOBT(20.2 mg, 0.15 mmol)、NH₄Cl(11 mg, 0.2 mmol)およびDIPPEA(46 mg, 0.4 mmol)のDMF(1 ml)中の混合物を、室温で10時間攪拌し、その後、水を加え、次いでCH₂Cl₂で抽出した。抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/EA/MeOH = 8/2/1)によって精製し、所望の生

50

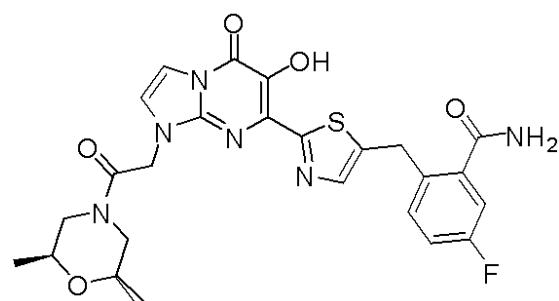
成物(38mg、収率60%)を得た。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) 1.09(d, J=6.1Hz, 3H), 1.15(d, J=6.1Hz, 3H), 2.26-2.39(m, 1H), 2.75-2.87(m, 1H), 3.39-3.52(m, 1H), 3.54-3.67(m, 1H), 3.89-3.99(m, 1H), 4.08-4.19(m, 1H), 4.43(s, 2H), 4.98(d, J=17.4Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 5.19(d, J=16.5Hz, 1H), 7.23-7.45(m, 6H), 7.48-7.60(m, 4H), 7.70(d, J=3.0Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.94(s, 1H)
MS(ESI⁺) m/z 631(M+1), 653(M+23)

【0215】

実施例118: 2 - ((2 - (1 - ((2S, 6R) - 2, 6 -ジメチルモルホリノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 7 - イル)チアゾール - 5 - イル)メチル) - 5 - フルオロベンズアミド

【化148】



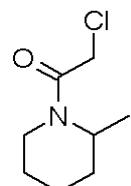
実施例117の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の製法に基づいて製造した。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) 1.08(d, J=6.1Hz, 3H), 1.15(d, J=6.1Hz, 3H), 2.26-2.38(m, 1H), 2.75-2.87(m, 1H), 3.39-3.52(m, 1H), 3.54-3.66(m, 1H), 3.94(d, J=13.8Hz, 1H), 4.13(d, J=12.9Hz, 1H), 4.44(s, 2H), 4.92(d, J=16.8Hz, 1H), 5.11(d, J=16.8Hz, 1H), 7.23-7.34(m, 2H), 7.41-7.47(m, 1H), 7.49(d, J=3.0Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.61(d, J=3.0Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.96(s, 1H), 10.91(s, 1H)
MS(ESI⁺) m/z 541(M+1)

【0216】

実施例119: 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - エタノンの製造

【化149】



2 - メチル - ピペリジンを用いて、実施例105の製法に基づいて製造した。

粗生成物を次のステップに直接用いた。

MS(ESI⁺) m/z 176(M^[35]+1), 178(M^[37]+1)

【0217】

実施例120: メチル - 6 - アセトキシ - 1 - (2 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - a]ピリ

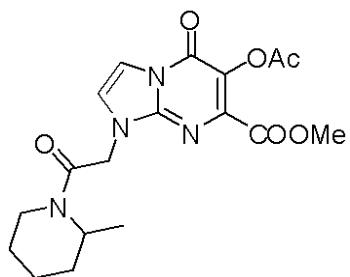
10

20

40

50

ミジン - 7 - カルボキシレート
【化 150】



10

実施例 119 の生成物を用いて、実施例 33 の製法に基づいて製造した。

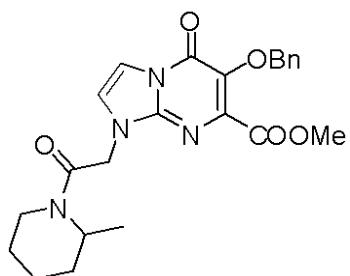
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.12 - 1.88 (m, 9 H),
2.36 (s, 3 H), 2.68 - 2.85 (m, 0.5 H), 3.19 - 3.36 (m, 0.5 H),
3.57 - 3.72 (m, 0.5 H), 3.93 (s, 3 H), 4.13 - 4.27 (m, 0.5 H),
4.34 - 4.48 (m, 0.5 H), 4.75 - 5.14 (m, 2.5 H),
7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 2.7 Hz, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 391 (M+1)

【0218】

実施例 121 : 6 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸メチルの製造

20

【化 151】



30

実施例 120 の生成物を用いて、実施例 34 の製法に基づいて製造した。

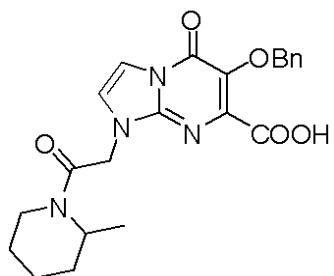
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.00 - 1.74 (m, 9 H),
2.60 - 2.75 (m, 0.5 H), 3.08 - 3.24 (m, 0.5 H), 3.47 - 3.62 (m, 0.5 H),
3.70 (s, 3 H), 3.99 - 4.12 (m, 0.5 H), 4.24 - 4.38 (m, 0.5 H), 4.65 - 5.00 (m, 2.5 H), 5.09 (s, 2 H),
7.15 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.18 - 7.34 (m, 3 H), 7.36 - 7.47 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 2.5 Hz, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 439 (M+1), 461 (M+23)

【0219】

実施例 122 : 6 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸の製造

40

【化152】



実施例121の生成物を用いて、実施例35の製法に基づいて製造した。

10

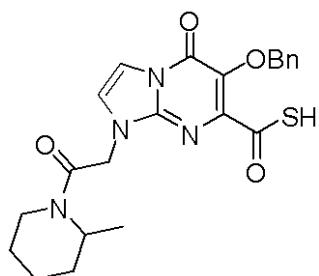
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.07 - 1.86 (m, 9 H), 2.67 - 2.85 (m, 0.5 H), 3.20 - 3.37 (m, 0.5 H), 3.54 - 3.69 (m, 0.5 H), 4.09 - 4.23 (m, 0.5 H), 4.32 - 4.46 (m, 0.5 H), 4.74 - 5.15 (m, 2.5 H), 5.39 (s, 2 H), 7.23 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.30 - 7.42 (m, 3 H), 7.46 - 7.56 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 2.5 Hz, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 425 (M + 1), 447 (M + 23)

【0220】

実施例123：6-(ベンジルオキシ)-1-(2-(2-メチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボチオS-酸の製造

20

【化153】



30

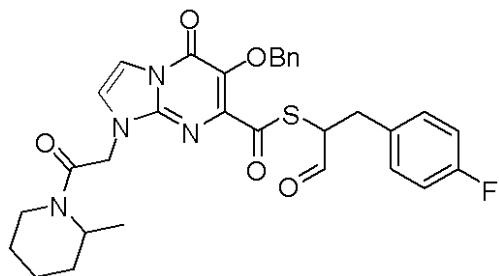
実施例122の生成物を用いて、実施例36の製法に基づいて製造した。

MS (ESI⁺) m/z 463 (M + 23)

【0221】

実施例124：S-1-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパン-2-イル-6-(ベンジルオキシ)-1-(2-(2-メチルピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボチオエートの製造

【化154】



40

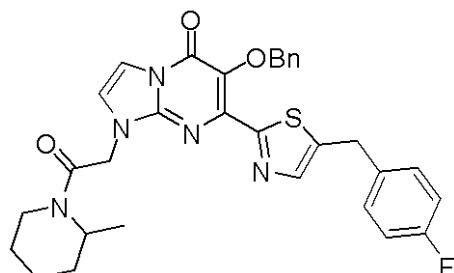
実施例123の生成物および実施例72の生成物を用いて、実施例39の製法に基づいて製造した。

MS (ESI⁺) m/z 645 (M + 55)

【0222】

50

実施例 125 : 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - (5 - (4 - フルオロベンジル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - (2 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 (1H) - オンの製造
【化155】



10

実施例 124 の生成物を用いて、実施例 40 の製法に基づいて製造した。

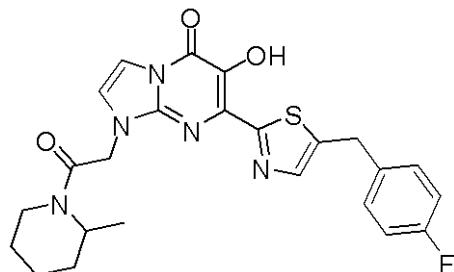
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.09 - 1.82 (m, 9H), 2.66 - 2.83 (m, 0.5H), 3.18 - 3.34 (m, 0.5H), 3.60 - 3.78 (m, 0.5H), 4.16 (s, 2H), 4.19 - 4.31 (m, 0.5H), 4.34 - 4.47 (m, 0.5H), 4.76 - 5.01 (m, 2.5H), 5.27 (s, 2H), 7.02 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 - 7.36 (m, 6H), 7.48 (m, 2H), 7.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H)
MS (ESI⁺) m/z 572 (M + 1), 594 (M + 23)

20

【0223】

実施例 126 : 7 - (5 - (4 - フルオロベンジル) チアゾール - 2 - イル) - 6 - ヒドロキシ - 1 - (2 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 (1H) - オン

【化156】



30

実施例 125 の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980 の実施例 8.5 の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.00 - 1.77 (m, 9H), 2.58 - 2.77 (m, 0.5H), 3.07 - 3.27 (m, 0.5H), 3.65 - 3.83 (m, 0.5H), 4.05 - 4.20 (m, 0.5H), 4.28 (s, 2H), 4.46 - 4.67 (m, 0.5H), 4.80 - 5.12 (m, 2.5H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H)
MS (ESI⁺) m/z 482 (M + 1), 504 (M + 23)

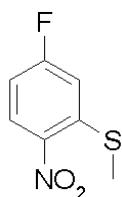
40

HPLC 92.7%

【0224】

実施例 127 : 4 - フルオロ - 2 - メチルスルファニル - 1 - ニトロ - ベンゼンの製造

【化157】



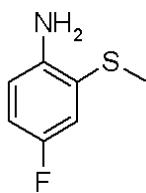
化合物2, 4 -ジフルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (10 g、62.9 mmol) とビリジン (10 ml、124 mmol) のMeOH (30 ml) 中の混合物に、ナトリウムチオメトキシド (20%、300 mmol) のメタノール溶液を0で滴下した。混合物を2時間攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈した。混合物を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で蒸発させた。生じた残渣を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物 (10 g、収率85%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.50 (s, 3H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 2.7, 9.6 Hz, 1H), 8.35 (m, 1H)。

【0225】

実施例128：4 - フルオロ - 2 - メチルスルファニル - 1フェニルアミンの製造

【化158】



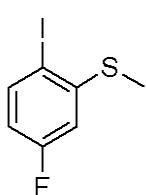
4 - フルオロ - 2 - メチルスルファニル - 1 - ニトロ - ベンゼン (3.4 g、18.2 mmol) と300 mg のPd/C のEtOH (100 ml) 中の混合物を、H₂ (5 MP) 下、室温で約3時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 20 / 1) によって精製し、表題化合物 (2.8 g、収率96%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.38 (s, 3H), 3.87 (brs, 2H), 6.62 - 6.66 (m, 1H), 6.75 - 6.82 (m, 1H), 7.01 - 7.05 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H)

【0226】

実施例129：4 - フルオロ - 1 - ヨード - 2 - メチルスルファニル - ベンゼンの製造

【化159】



4 - フルオロ - 2 - メチルスルファニル - 1フェニルアミン (1.9 g、11 mol) のHCl (4N、40 ml) 中の懸濁液に、NaNO₂ (869 mg、12.6 mol) の水 (6 ml) 溶液を0で滴下した。混合物を0で1.5時間攪拌した。次いで、KI (3.5 g、21.1 mmol) の水 (6 ml) 溶液を加えた。混合物を室温まで温め、一晩攪拌し、その後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE) で精製し、表題化合物 (1.7 g、収率40%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.46 (s, 3H), 6.57 - 6.66 (m, 1H)

10

20

30

40

50

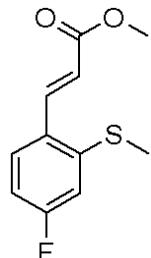
4 (m, 1 H), 6.79 - 6.84 (dd, J = 3.0, 9.9 Hz, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H)

MS (EI⁺) m/z 268 (M⁺)

【0227】

実施例130：3-(4-フルオロ-2-メチルスルファニル-フェニル)-アクリル酸メチルエステルの製造

【化160】



10

4-フルオロ-1-ヨード-2-メチルスルファニル-ベンゼン (6.8 g、25.3 mmol)、K₂CO₃ (9.9 g、63.4 mmol)、アクリル酸メチル (5.7 mL、63.4 mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロライド (7.0 g、25.3 mmol) および Pd(OAc)₂ (1.1 g、5.07 mmol) を DMF (150 mL) 中で混合した。混合物を N₂ 霧囲気下、50 °C で一晩加熱し、その後、水を加え、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、所望の生成物 (4.8 g、収率 89%)を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.50 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.31 - 6.37 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 6.84 - 6.91 (m, 1 H), 6.96 - 7.00 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 8.06 (d, J = 16.2 Hz, 1 H)

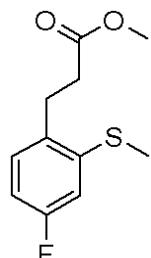
MS (ESI⁺) m/z 227 (M + 1)

【0228】

実施例131：3-(4-フルオロ-2-メチルスルファニル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステルの製造

30

【化161】



40

3-(4-フルオロ-2-メチルスルファニル-フェニル)-アクリル酸メチルエステル (11 g、48.6 mmol) と 1 g の Pd/C の EtOH (100 mL) 中の混合物を、H₂ (5 MPa) 下、室温で約 6 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。カラムクロマトグラフィーで残渣を精製し、表題化合物 (11 g、収率 100%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (s, 3 H), 2.64 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.00 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 6.74 - 6.80 (m, 1 H), 6.86 - 6.90 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1 H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H)

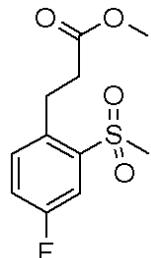
MS (ESI⁺) m/z 251 (M + 23)

50

【0229】

実施例132：3-(4-フルオロ-2-メタンスルホニル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステルの製造

【化162】



10

3-(4-フルオロ-2-メチルスルファニル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル(1g、4.3mmol)の酢酸(10ml)溶液に、KMnO₄(1.3g、8.2mmol)のH₂O(10ml)溶液を滴下した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで飽和Na₂S₂O₃溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物(1.2g、収率98%)を得た。

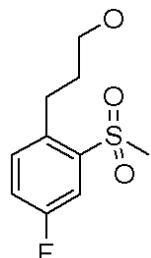
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 2.75(t, J=7.8Hz, 2H), 3.14(s, 3H), 3.30(t, J=7.8Hz, 2H), 3.68(s, 3H), 7.24-7.31(m, 1H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.76(dd, J=3, 8.7Hz, 1H),
MS(ESI⁺) m/z 283(M+23)

20

【0230】

実施例133：3-(4-フルオロ-2-メタンスルホニル-フェニル)-プロパン-1-オールの製造

【化163】



30

実施例132の生成物(1.2g、4.6mmol)の乾燥THF(20ml)溶液に、LiAlH₄(344mg、9.3mmol)を0℃で加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、その後H₂O(10ml)を滴下して反応をクエンチした。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物をH₂Oで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによって残渣を精製し、表題化合物(860mg、収率80%)を得た。

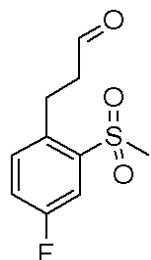
¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.91-2.00(m, 2H), 3.08-3.11(m, 2H), 3.10(s, 3H), 3.66(t, J=12Hz, 2H), 7.29(dd, J=2.7, 7.5Hz, 1H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.76(dd, J=2.7, 8.7Hz, 1H),
MS(ESI⁺) m/z 233(M+1)

40

【0231】

実施例134：3-(4-フルオロ-2-メタンスルホニル-フェニル)-プロピオンアルデヒドの製造

【化164】



実施例133の生成物(1.0 g、4.3 mmol)のジクロロメタン(100 ml)溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム(1.65 g、6.4 mmol)を0で加えた。混合物を室温で5時間攪拌した。得られた混合物を水で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物(555 mg、収率58%)を得た。

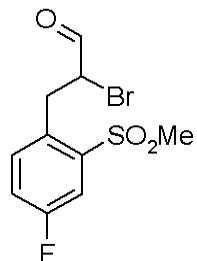
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.73 - 6.79 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 2.7, 9.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.12 (m, 1H), 9.81 (s, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 285 (M + 55)

【0232】

実施例135：2-ブロモ-3-(4-フルオロ-2-メタンスルホニル-フェニル)-プロピオンアルデヒドの製造

【化165】



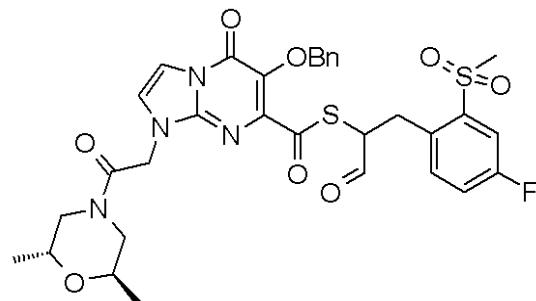
134の生成物を用いて、実施例38の製法に基づいて製造した。

表題生成物は次のステップに直接用いた。

【0233】

実施例136：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボチオ酸 S-[1-(4-フルオロ-2-メタンスルホニル-ベンジル)-2-オキソ-エチル]エステルの製造

【化166】



36の生成物および135の生成物を用いて、実施例39の製法に基づいて製造した。

MS (ESI⁺) m/z 685 (M + 1)

10

20

30

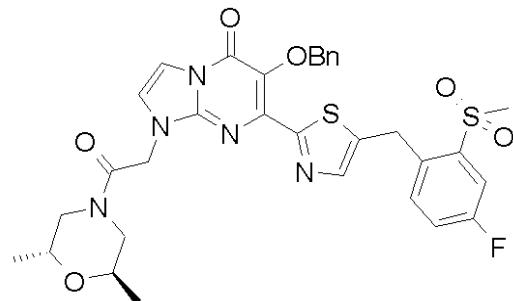
40

50

【0234】

実施例137：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-7-[5-(4-フルオロ-2-メタンスルホニル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化167】



10

実施例136の生成物を用いて、実施例40の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 2.42 (t, J = 12.9 Hz, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 2.95 (t, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.57 - 3.59 (m, 1 H), 3.65 - 3.69 (m, 1 H), 3.83 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 4.36 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 4.96 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 5.27 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 - 7.39 (m, 5 H), 7.48 - 7.51 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.80 - 7.84 (m, 2 H)。
MS (ESI⁺) m/z 688 (M + 23)

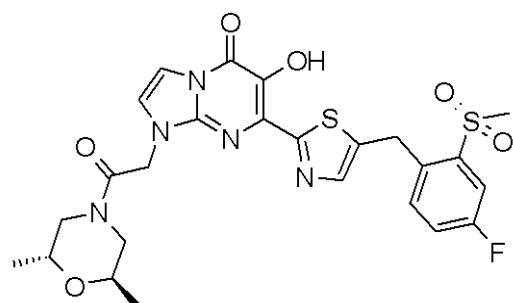
20

【0235】

実施例138：1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-7-[5-(4-フルオロ-2-メタンスルホニル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

30

【化168】



40

実施例137の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 2.32 (t, J = 10.1 Hz, 1 H), 2.79 (t, J = 12.3 Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.38 - 3.40 (m, 1 H), 3.57 - 3.61 (m, 1 H), 3.91 - 3.97 (m, 1 H), 4.09 - 4.15 (m, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 4.93 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 5.13 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.59 - 7.63 (m, 3 H), 7.74 - 7.77 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H), 10.83 (s, 1 H)。

50

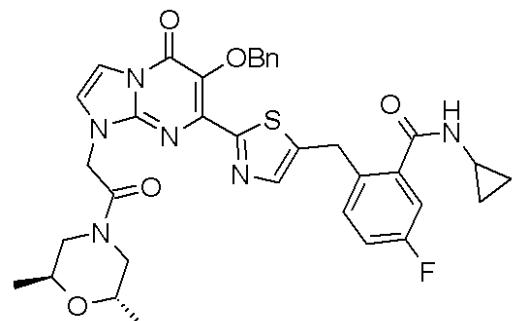
M S (E S I ⁺) m / z 576 (M + 1)

H P L C 97.8 %

【 0 2 3 6 】

実施例 139 : 2 - (2 - { 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル } - チアゾール - 5 - イルメチル) - N - シクロプロピル - 5 - フルオロ - ベンズアミドの製造

【 化 1 6 9 】



10

実施例 76 の生成物およびシクロプロピルアミンを用いて、実施例 77 の製法に基づいて製造した。

不純な中間体を続くステップに用いた。

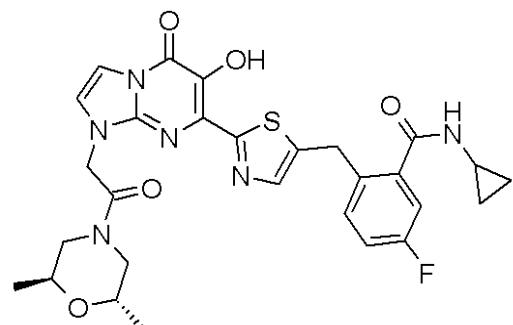
20

M S (E S I ⁺) m / z 671 (M + 1)

【 0 2 3 7 】

実施例 140 : N - シクロプロピル - 2 - (2 - { 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 6 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル } - チアゾール - 5 - イルメチル) - 5 - フルオロ - ベンズアミドの製造

【 化 1 7 0 】



30

実施例 139 の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980 の実施例 8.5 の製法に基づいて製造した。

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) 0 . 4 7 - 0 . 5 5 (m , 2 H) , 0 . 6 4 - 0 . 7 2 (m , 2 H) , 1 . 0 8 (d , J = 6 . 2 H z , 3 H) , 1 . 1 6 (d , J = 5 . 9 H z , 3 H) , 2 . 3 2 (t , J = 1 1 . 8 H z , 1 H) , 2 . 7 4 - 2 . 8 7 (m , 2 H) , 3 . 3 5 - 3 . 5 1 (m , 1 H) , 3 . 5 2 - 3 . 6 9 (m , 1 H) , 3 . 9 4 (d , J = 1 3 . 3 H z , 1 H) , 4 . 1 3 (d , J = 1 2 . 6 H z , 1 H) , 4 . 3 9 (s , 2 H) , 4 . 9 2 (d , J = 1 7 . 0 H z , 1 H) , 5 . 1 3 (d , J = 1 6 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 8 - 7 . 3 4 (m , 2 H) , 7 . 4 6 (d d , J = 5 . 6 , 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 0 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 2 . 9 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (s , 1 H) , 8 . 5 2 (d , J = 4 . 1 H z , 1 H) 。

40

M S (E S I ⁺) m / z 581 (M + 1)

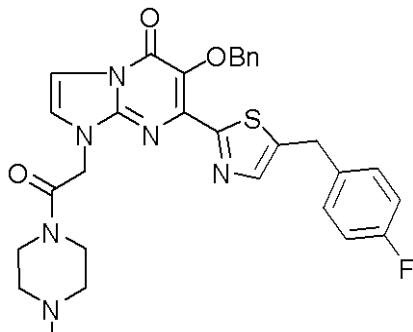
H P L C 90.1 %

【 0 2 3 8 】

50

実施例 141 : 6 - (ベンジルオキシ) - 7 - (5 - (4 - フルオロベンジル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 (1H) - オン

【化171】



10

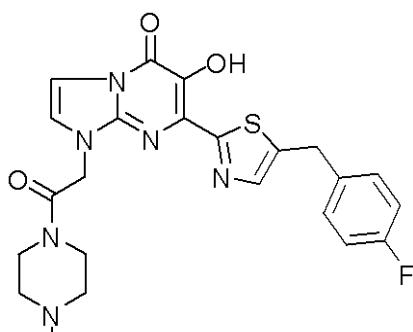
パラホルムアルデヒド (300 mg) の MeOH (3 ml) 溶液を、70 で約 1 時間攪拌した。0 まで冷却後、この溶液を実施例 124 の生成物 (341 mg, 0.61 mmol)、NaBH₃CN (115 mg, 1.83 mmol) および MeCOONa (105 mg, 1.22 mmol) の MeOH (10 ml) 中の混合物に 0 で滴下した。次いで、混合物を室温まで温め、2 時間攪拌し、その後、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、次いで混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH = 10 / 1) によって精製し、所望の生成物 (279 mg、収率 80%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 2.20 (s, 3 H), 2.24 - 2.30 (m, 2 H), 2.36 - 2.43 (m, 2 H), 3.41 - 3.47 (m, 2 H), 3.52 - 3.60 (m, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 5.08 (s, 4 H), 7.16 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.30 - 7.38 (m, 5 H), 7.46 - 7.52 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 573 (M + 1), 595 (M + 23)

【0239】

実施例 142 : 7 - (5 - (4 - フルオロベンジル) チアゾール - 2 - イル) - 6 - ヒドロキシ - 1 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 (1H) - オン

【化172】



40

実施例 141 の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980 の実施例 8.5 の製法に基づいて製造した。

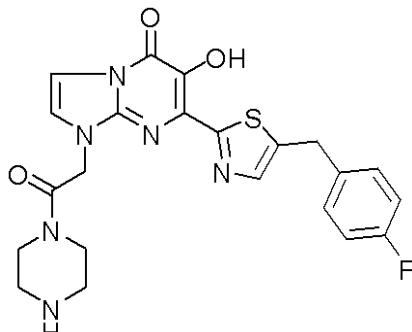
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.36 (s, 3 H), 2.43 - 2.60 (m, 4 H), 3.62 - 3.79 (m, 4 H), 4.19 (s, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 6.99 - 7.10 (m, 3 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 7.53 - 7.63 (m, 2 H)
MS (ESI⁺) m/z 483 (M + 1), 505 (M + 23)

【0240】

50

実施例 143 : 7 - (5 - (4 - フルオロベンジル) チアゾール - 2 - イル) - 6 - ヒドロキシ - 1 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 (1 H) - オン

【化 173】



10

実施例 112 の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980 の実施例 8.5 の製法に基づいて製造した。

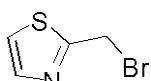
¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) 2.83 - 2.96 (m , 4 H) , 3.57 - 3.67 (m , 4 H) , 4.19 (s , 2 H) , 4.86 (s , 2 H) , 7.00 - 7.10 (m , 3 H) , 7.20 - 7.26 (m , 2 H) , 7.57 - 7.64 (m , 2 H)
MS (ESI⁺) m/z 491 (M + 23)

【0241】

20

実施例 144 : 2 - (プロモメチル) チアゾールの製造

【化 174】



表題化合物は、CCl₄ 中の 2 - メチルチアゾールを NBS / AIBN で、収率 35 % にて臭素化することによって製造した。

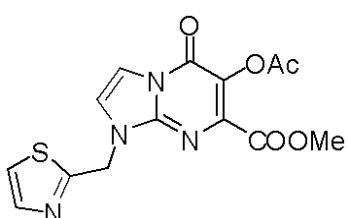
¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) 4.76 (s , 2 H) , 7.39 (d , J = 3.2 Hz , 1 H) , 7.76 (d , J = 3.2 Hz , 1 H)

【0242】

30

実施例 145 : 6 - アセトキシ - 5 - オキソ - 1 - (チアゾール - 2 - イルメチル) - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸メチル

【化 175】



実施例 144 の生成物を用いて、実施例 33 の製法に基づいて製造した。

40

¹H NMR (300 MHz , DMSO - d⁶) 2.27 (s , 3 H) , 3.84 (s , 3 H) , 5.73 (s , 2 H) , 7.75 - 7.80 (m , 2 H) , 7.87 (d , J = 2.6 Hz , 1 H) , 7.92 (d , J = 2.6 Hz , 1 H)

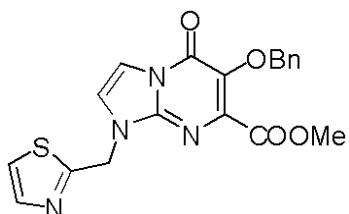
MS (ESI⁺) m/z 349 (M + 1)

MS (ESI⁺) m/z 307 (M + 1)

【0243】

実施例 146 : 6 - (ベンジルオキシ) - 5 - オキソ - 1 - (チアゾール - 2 - イルメチル) - 1 , 5 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸メチルの製造

【化176】



実施例145の生成物を用いて、実施例34の製法に基づいて製造した。

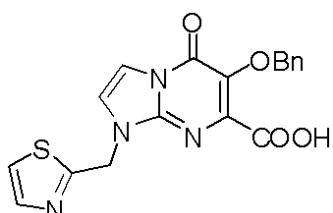
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 3.78 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 7.30 - 7.46 (m, 5H), 7.72 - 7.87 (m, 4H) 10

MS (ESI⁺) m/z 397 (M+1)

【0244】

実施例147：6-(ベンジルオキシ)-5-オキソ-1-(チアゾール-2-イルメチル)-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸の製造

【化177】



20

実施例146の生成物を用いて、実施例35の製法に基づいて製造した。

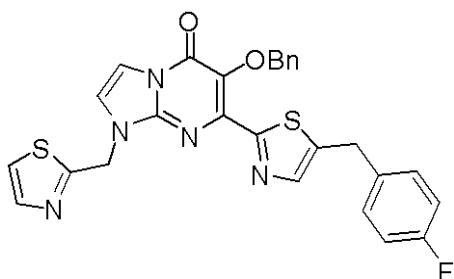
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 5.02 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 7.30 - 7.50 (m, 5H), 7.74 - 7.84 (m, 4H)

MS (ESI⁻) m/z 381 (M-1)

【0245】

実施例148：6-(ベンジルオキシ)-7-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-1-(チアゾール-2-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5(1H)-オンの製造 30

【化178】



実施例147の生成物を用いて、実施例36、39、および40の製法に基づいて製造した。 40

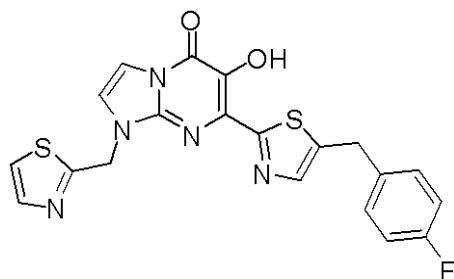
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 4.25 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.27 - 7.40 (m, 5H), 7.46 - 7.53 (m, 2H), 7.72 - 7.86 (m, 5H)

MS (ESI⁺) m/z 530 (M+1), 552 (M+23)

【0246】

実施例149：7-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-6-ヒドロキシ-1-(チアゾール-2-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5(1H)-オンの製造

【化179】



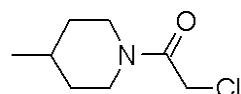
実施例148の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5
の製法に基づいて製造した。 10

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 4.29 (s, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 7.12 - 7.23 (m, 2 H), 7.32 - 7.42 (m, 2 H), 7.66 - 7.80 (m, 4 H), 7.91 (s, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 440 (M+1), 462 (M+23), 494 (M+55)
HPLC 85.2%

【0247】

実施例150：2-クロロ-1-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-エタノンの
製造 20

【化180】

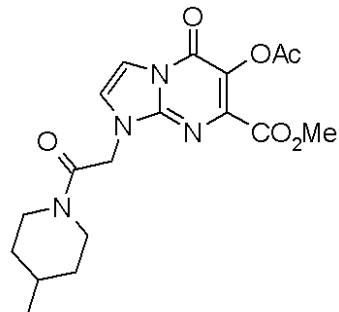


4-メチル-ピペリジン (5.00 g, 50.42 mmol) とトリエチルアミン (7.65 g, 75.63 mmol) のエチルエーテル (25 mL) 中の混合物に、クロロアセチルクロライド (6.83 g, 60.50 mmol) のエチルエーテル (30 mL) 溶液を滴下した。混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。次いで、混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、乾燥し、真空濃縮し、表題化合物の粗生成物 (粗収率 100%) を得、続く反応ステップに直接用いた。 30

【0248】

実施例151：6-アセトキシ-1-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

【化181】



実施例150の生成物を用いて、実施例33の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.16 - 1.20 (m, 1 H), 1.62 - 1.74 (m, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.63 (t, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.10 (t, J = 11.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.90 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 5.10 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.17 (d, J = 16 50

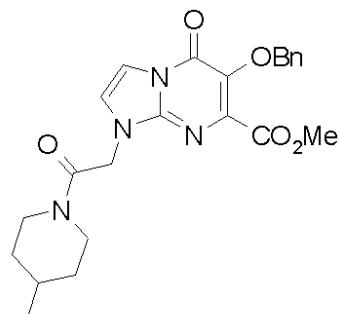
.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)。

MS (ESI⁺) m/z 389 (M - 1)

【0249】

実施例152：6-ベンジルオキシ-1-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

【化182】



10

実施例151の生成物を用いて、実施例34の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 0.92 (d, J = 6 Hz, 3 H), 0.98 - 0.99 (m, 1 H), 1.15 - 1.23 (m, 1 H), 1.62 - 1.74 (m, 3 H), 2.61 (t, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.07 (t, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.90 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 5.01 - 5.14 (m, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 7.33 - 7.44 (m, 5 H), 7.62 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.7 Hz, 1 H)。

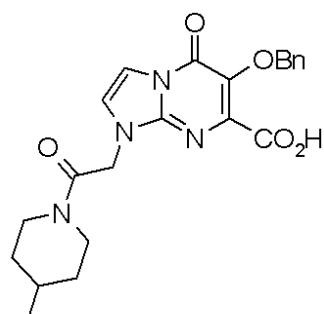
MS (ESI⁺) m/z 439 (M + 1), 461 (M + 23)

【0250】

実施例153：6-ベンジルオキシ-1-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸の製造

30

【化183】



40

実施例152の生成物を用いて、実施例35の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 0.93 (d, J = 6 Hz, 3 H), 0.99 - 1.00 (m, 1 H), 1.17 - 1.24 (m, 1 H), 1.61 - 1.73 (m, 3 H), 2.62 (t, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.08 (t, J = 12.9 Hz, 1 H), 3.90 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 4.26 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 5.07 - 5.15 (m, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 3 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 13.47 (s, 1 H)。

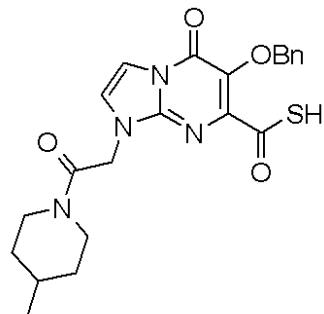
MS (ESI⁺) m/z 425 (M + 1), 447 (M + 23)

【0251】

50

実施例 154 : 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボチオ酸の製造

【化 184】



10

実施例 153 の生成物を用いて、実施例 36 の製法に基づいて製造した。

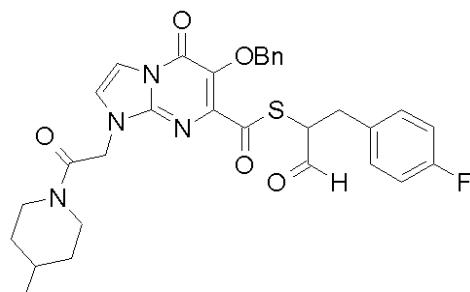
MS (ESI⁻) m/z 439 (M - 1)

【0252】

実施例 155 : 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボチオ酸 S - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - ホルミル - エチル] エステルの製造

20

【化 185】



実施例 154 の生成物および実施例 72 の生成物を用いて、実施例 39 の製法に基づいて製造した。

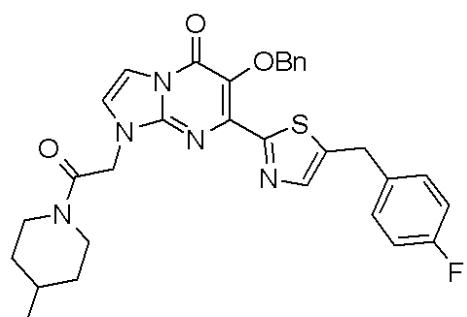
30

MS (ESI⁺) m/z 591 (M + 1)

【0253】

実施例 156 : 6 - ベンジルオキシ - 7 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 1 - [2 - (4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オンの製造

【化 186】



40

155 の生成物を用いて、実施例 38 の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 0.92 (d, J = 4.8 Hz, 3 H), 0.98 - 1.00 (m, 1 H), 1.14 - 1.23 (m, 1 H), 1.60 - 1.73 (m, 3 H), 2.61 (t, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.04 - 3.13 (m, 1 H)

50

) , 3.90 - 3.94 (m, 1H), 4.17 - 4.23 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 5.04 - 5.06 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 5H), 7.49 - 7.52 (m, 2H), 7.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)。

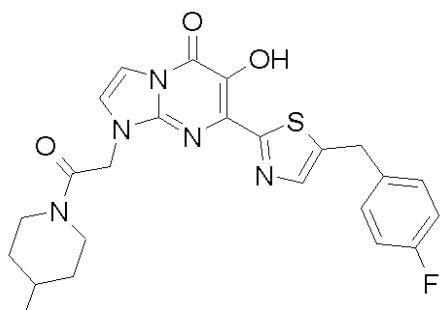
MS (ESI⁺) m/z 570 (M - 1)

【0254】

実施例157：7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

10

【化187】



20

実施例156の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.10 - 1.24 (m, 4H), 1.40 - 1.71 (m, 4H), 2.60 - 2.64 (m, 1H), 3.02 - 3.11 (m, 1H), 3.87 - 3.94 (m, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.94 - 5.06 (m, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 10.8 (s, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 482 (M + 1), 504 (M + 23)

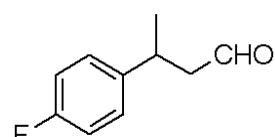
HPLC 91.6%

30

【0255】

実施例158：3-(4-フルオロフェニル)ブタナールの製造

【化188】



クロトニルアルコール(crotonyl alcohol)を用いて、実施例3.7の製法に基づいて製造した。

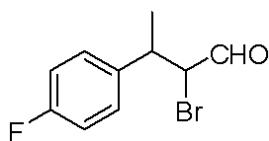
40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.68 - 2.74 (m, 2H), 3.26 - 3.40 (m, 1H), 7.11 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 9.61 (t, J = 1.8 Hz, 1H)

【0256】

実施例159：2-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)ブタナールの製造

【化189】



実施例158の生成物を用いて、実施例38の製法に基づいて製造した。

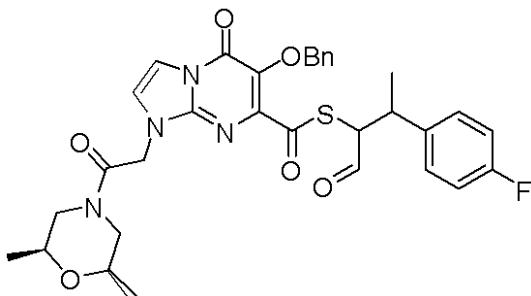
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 3.43 - 3.55 (m, 1 H), 4.83 - 4.91 (m, 1 H), 7.16 (t, J = 9 Hz, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 9.36 (d, J = 3.6 Hz, 1 H)

10

【0257】

実施例160：S-3-(4-フルオロフェニル)-1-オキソブタン-2-イル-6-（ベンジルオキシ）-1-（2-（（2S,6R）-2,6-ジメチルモルホリノ）-2-オキソエチル）-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボチオエートの製造

【化190】



20

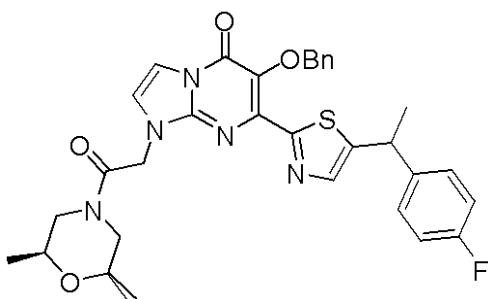
実施例159の生成物を用いて、実施例39の製法に基づいて製造した。

【0258】

実施例161：6-（ベンジルオキシ）-1-（2-（（2S,6R）-2,6-ジメチルモルホリノ）-2-オキソエチル）-7-（5-（1-（4-フルオロフェニル）エチル）チアゾール-2-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5（1H）-オンの製造

30

【化191】



40

実施例160の生成物を用いて、実施例40の製法に基づいて製造した。

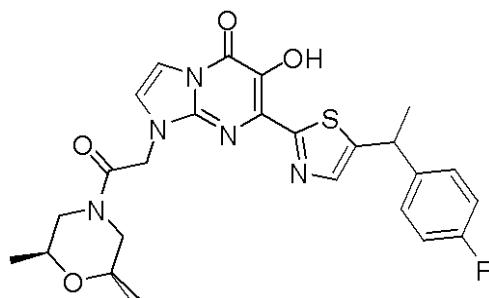
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.66 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 2.25 - 2.39 (m, 1 H), 2.73 - 2.87 (m, 1 H), 3.37 - 3.51 (m, 1 H), 3.53 - 3.67 (m, 1 H), 3.94 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.48 - 4.60 (m, 1 H), 4.99 (d, J = 17.7 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 5.21 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.27 - 7.41 (m, 5 H), 7.43 - 7.53 (m, 2 H), 7.54 - 7.61 (m, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 1 H), 7.81 - 7.89 (m, 1 H)

MS (ESI⁺) m/z 602 (M + 1)

50

【0259】

実施例162：1-(2-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-2-オキソエチル)-7-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-イル)-6-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5(1H)-オンの製造
【化192】



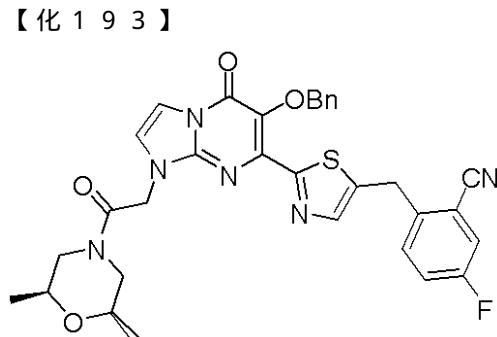
10

実施例161の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 1.69 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.26 - 2.38 (m, 1 H), 2.75 - 2.86 (m, 1 H), 3.37 - 3.49 (m, 1 H), 3.53 - 3.66 (m, 1 H), 3.94 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.55 - 4.65 (m, 1 H), 4.91 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 10.85 (s, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 534 (M + 23)
HPLC 99.6%

【0260】

実施例163：2-((2-(6-(ベンジルオキシ)-1-(2-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-2-オキソエチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-イル)チアゾール-5-イル)メチル)-5-フルオロベンゾニトリルの製造
【化193】



40

実施例117の生成物(15 mg、0.024 mmol)のDMF(0.5 ml)溶液に、POCl₃(0.1 ml)を滴下した。混合物を室温で20時間攪拌し、その後、水を加え、次いでCH₂Cl₂で抽出した。抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/EA/MeOH = 8/2/1)によって精製し、所望の生成物(6 mg、収率40%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.08 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 2.25 - 2.39 (m, 1 H), 2.70 - 2.91 (m, 1 H), 3.37 - 3.50 (m, 1 H), 3.52 - 3.65 (m, 1 H), 3.89 - 3.99 (m, 1 H), 4.08 - 4.19 (m, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.99 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 5.21 (d, J = 16.2 Hz, 1 H)

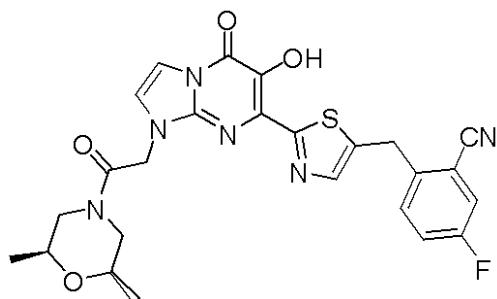
50

$\delta = 16.5\text{ Hz}$, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 3H), 7.43 - 7.53 (m, 2H)
 $\delta = 7.55 - 7.74$ (m, 4H), 7.83 - 7.92 (m, 2H)
MS (ESI⁺) m/z 613 (M+1), 635 (M+23)

【0261】

実施例 164 : 2 - ((2 - (1 - ((2S,6R) - 2,6 - デミチルモルホリノ) - 2 - オキソエチル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 1,5 - デヒドロイミダゾ [1,2-a] ピリミジン - 7 - イル) チアゾール - 5 - イル) メチル) - 5 - フルオロベンゾニトリルの製造

【化194】



10

実施例 163 の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980 の実施例 8.5 の製法に基づいて製造した。

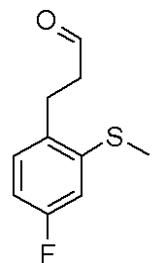
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.25 - 2.39 (m, 1H), 2.74 - 2.86 (m, 1H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 3.53 - 3.65 (m, 1H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.87 - 5.00 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.07 - 5.19 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.70 (m, 3H), 7.85 - 7.95 (m, 2H), 10.73 (s, 1H)
MS (ESI⁺) m/z 521 (M - 1)

HPLC 94.3%

【0262】

実施例 165 : 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチルスルファニル - フェニル) - プロピオニアルデヒドの製造

【化195】



20

3 - (4 - フルオロ - 2 - メチルスルファニル - フェニル) - プロピオン酸メチルエステル (1 g, 4.3 mmol) の乾燥トルエン溶液に、DIBAL-H (トルエン中の 5.2 mol, 1 N) を -78°C で滴下した。この温度で 1 時間攪拌後、メタノール (5 mol) を滴下し、反応をクエンチした。混合物を室温まで温め、EA で希釈した。混合物を食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (804 mg, 収率 92%) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.45 (s, 3H), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.72 - 6.79 (m, 1H), 6.84 - 6.88 (m, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 1H), 9.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H)

40

50

【0263】

実施例 166 : 2 - プロモ - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メチルスルファニル - フェニル) - プロピオンアルデヒドの製造

【化196】



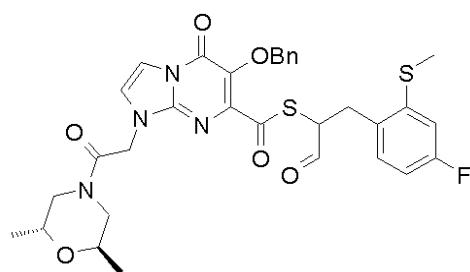
10

実施例 165 の生成物を用いて、実施例 38 の製法に基づいて製造した。

【0264】

実施例 167 : 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボチオ酸 S - [1 - (4 - フルオロ - 2 - メチルスルファニル - ベンジル) - 2 - オキソ - エチル] エステルの製造

【化197】



20

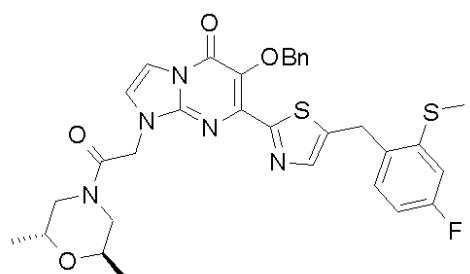
実施例 166 の生成物を用いて、実施例 39 の製法に基づいて製造した。

MS (ESI⁺) m/z 653 (M + 1)

【0265】

実施例 168 : 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 7 - [5 - (4 - フルオロ - 2 - メチルスルファニル - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 1 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オンの製造

【化198】



40

実施例 167 の生成物を用いて、実施例 40 の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 2.33 (t, J = 11.4, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.80 (t, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.41 - 3.47 (m, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 1 H), 3.94 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 4.96 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 5.20 (d, J = 17.1 Hz, 1 H), 6.95 - 7.02 (m, 1 H), 7.11 - 7.15 (m, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 4 H)

50

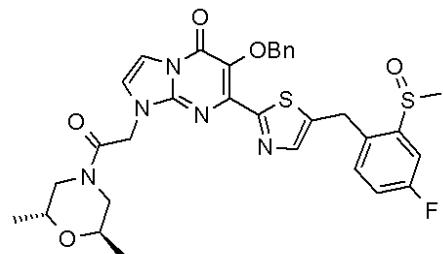
, 7.48 - 7.52 (m, 2H), 7.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H)。

MS (ESI+) m/z 634 (M+1)

【0266】

実施例169：6-ベンジルオキシ-1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-7-[5-(4-フルオロ-2-メタンスルフィニル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化199】



10

実施例168の生成物(160mg、0.25mmol)、H₂O₂(30%、1ml)およびHOAc(5ml)の混合物を室温で3時間攪拌した。H₂O(6ml)を加え、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層をH₂Oで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)によって精製し、表題化合物(170mg、収率100%)を得た。

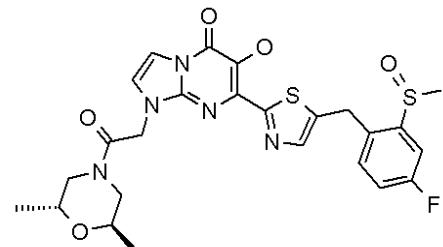
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.26 - 2.35 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.70 - 2.87 (m, 1H), 3.39 - 3.44 (m, 1H), 3.55 - 3.57 (m, 1H), 3.89 - 3.95 (m, 1H), 4.08 - 4.13 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.96 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.15 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 3H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 7.44 - 7.47 (m, 3H), 7.55 - 7.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.68 - 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H)。

MS (ESI+) m/z 672 (M+23)

【0267】

実施例170：1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-7-[5-(4-フルオロ-2-メタンスルフィニル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化200】



40

実施例169の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980の実施例8.5の製法に基づいて製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 2.27 - 2.35 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.75 - 2.82 (m, 1H), 3.38 - 3.43 (m, 1H), 3.5

50

5 - 3.57 (m, 1H), 3.91 - 3.96 (m, 1H), 4.08 - 4.13 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.93 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 3H), 7.62 - 7.67 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)。

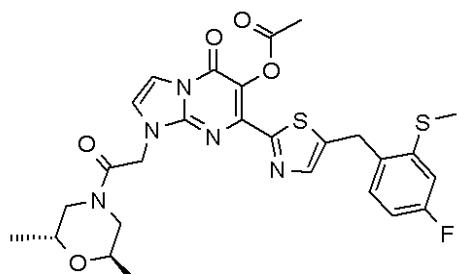
MS (ESI+) m/z 582 (M+23)

【0268】

実施例171：酢酸 1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-7-[5-(4-フルオロ-2-メタンスルフィニル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イルエステルの製造

10

【化201】



実施例168の生成物を、PCT/AU2007/001980の実施例8.5のように脱保護した。粗生成物(70mg、MeOHを含有する)を、Et₃N(0.1ml)と4-ジメチルアミノピリジン(30mg)の5mlのジクロロメタン溶液と混合した。この溶液に、アセチルクロライド(0.1ml)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでH₂Oおよびジクロロメタンに注いだ。有機層をH₂Oで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物(37mg、収率50%)を得た。

20

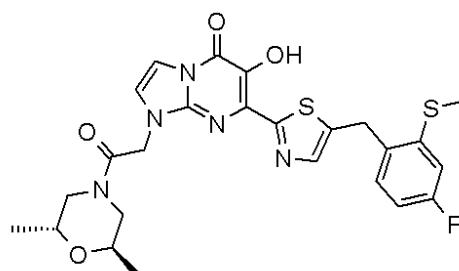
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.20 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 2.41 - 2.46 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.93 - 3.02 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.52 - 3.65 (m, 2H), 3.81 - 3.88 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.44 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.88 - 5.11 (m, 2H), 6.78 - 6.85 (m, 1H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 2H), 7.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H)。

30

【0269】

実施例172：1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-7-[5-(4-フルオロ-2-メチルスルファニル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

【化202】



40

実施例171の生成物(38mg、0.06mmol)のMeOH(5ml)溶液に、K₂CO₃(20mg、0.14mmol)を加え、次いで混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥し、濃縮した。得られ

50

た固体を収集し、冷MeOH(2~3ml)で洗浄し、表題化合物(15mg、收率42%)を得た。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.19(d, J=6.3Hz, 3H), 1.21(d, J=5.7Hz, 3H), 2.37-2.45(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.90-2.99(m, 1H), 3.52-3.60(m, 2H), 3.80-3.84(d, J=12.6Hz, 1H), 4.24(s, 2H), 4.36(d, J=13.8Hz, 1H), 4.78(d, J=15.9Hz, 1H), 4.93(d, J=15.9Hz, 1H), 6.79-6.85(m, 1H), 6.86-6.95(m, 1H), 7.07(d, J=2.4Hz, 1H), 7.14-7.19(m, 1H), 7.57(d, J=2.4Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 11.25(s, 1H)。 10

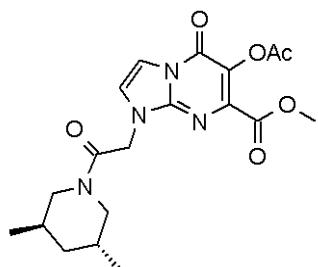
MS(ESI-) m/z 542(M-1)

HPLC 92.0%

【0270】

実施例173：6-アセトキシ-1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

【化203】



20

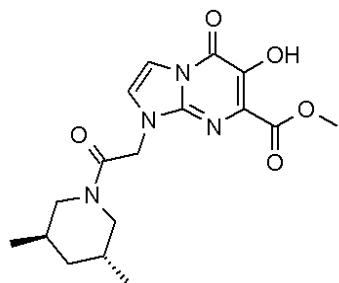
実施例33の製法に基づいて製造した。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 0.92(J=6.6Hz, 3H), 0.97(J=6.6Hz, 3H), 1.27(t, J=6.9Hz, 1H), 1.60-1.67(m, 2H), 1.86-1.91(m, 1H), 2.11(t, J=11.7Hz, 1H), 2.38(s, 3H), 2.66(t, J=12Hz, 1H), 3.76-3.82(m, 1H), 3.94(s, 3H), 4.49-4.55(m, 1H), 5.02(s, 2H), 7.25(d, J=3.0Hz, 1H), 7.66(d, J=2.7Hz, 1H)。 30

【0271】

実施例174：1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-6-ヒドロキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの製造

【化204】



40

実施例173の生成物を用いて、実施例172の製法に基づいて製造した。

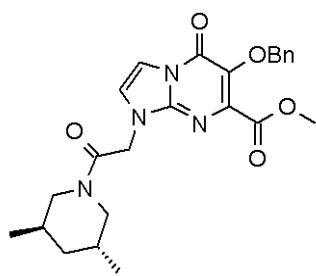
表題生成物を次のステップに直接用いた。

【0272】

実施例175：6-ベンジルオキシ-1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-

50

a] ピリミジン - 7 - カルボン酸メチルエステルの製造
【化 205】



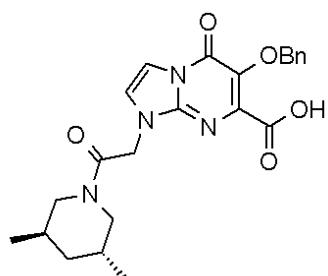
10

実施例 174 の生成物を用いて、実施例 34 の製法に基づいて製造した。
表題生成物を次のステップに直接用いた。

【0273】

実施例 176 : 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸の製造

【化 206】



20

実施例 175 の生成物を用いて、実施例 35 の製法に基づいて製造した。

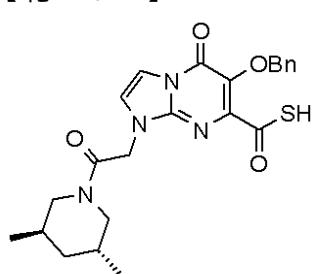
¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) 0.75 - 0.87 (m , 1 H) , 0.84 (J = 6.9 Hz , 3 H) , 0.91 (J = 6.3 Hz , 3 H) , 1.43 - 1.49 (m , 1 H) , 1.66 - 1.76 (m , 1 H) , 1.75 - 1.80 (m , 1 H) , 2.10 (t , J = 12 Hz , 1 H) , 2.59 (t , J = 12 Hz , 1 H) , 3.85 (d , J = 12 Hz , 1 H) , 4.26 (d , J = 10.5 Hz , 1 H) , 5.02 (s , 2 H) , 5.06 (d , J = 16.5 Hz , 1 H) , 5.15 (d , J = 16.5 Hz , 1 H) , 7.33 - 7.42 (m , 3 H) , 7.45 - 7.48 (m , 2 H) , 7.60 (d , J = 2.7 Hz , 1 H) , 7.75 (d , J = 2.4 Hz , 1 H) , 13.64 (s , 1 H) 。
MS (ESI⁻) m/z 437 (M - 1)

30

【0274】

実施例 177 : 6 - ベンジルオキシ - 1 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボチオ酸の製造

【化 207】



40

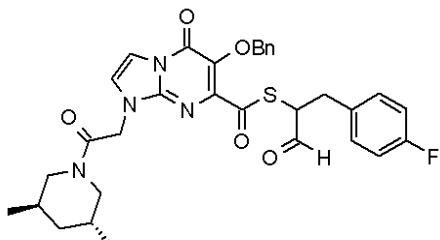
実施例 176 の生成物を用いて、実施例 36 の製法に基づいて製造した。
表題生成物を次のステップに直接用いた。

50

【0275】

実施例178：6-ベンジルオキシ-1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボチオ酸 S-[2-(4-フルオロ-フェニル)-1-ホルミル-エチル]エステルの製造

【化208】



10

実施例177の生成物および実施例72の生成物を用いて、実施例39の製法に基づいて製造した。

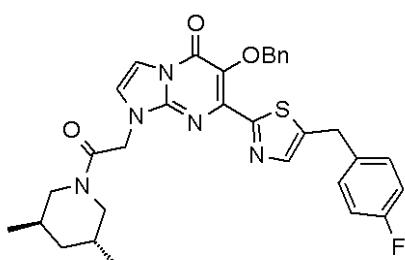
表題生成物を次のステップに直接用いた。

【0276】

実施例179：6-ベンジルオキシ-1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

20

【化209】



実施例178の生成物を用いて、実施例40の製法に基づいて製造した。

30

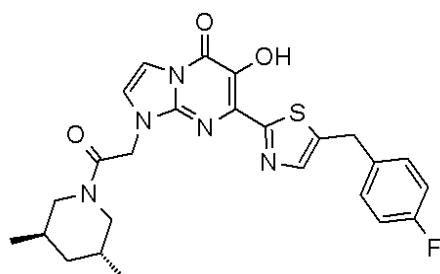
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.75 - 0.92 (m, 7 H), 1.56 - 1.63 (m, 2 H), 1.83 - 1.80 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 2.05 (t, J = 12.3 Hz, 1 H), 2.60 (t, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.76 - 3.81 (m, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 4.48 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 5.25 (s, 2 H), 6.96 - 7.03 (m, 2 H), 7.15 - 7.20 (m, 3 H), 7.27 - 7.30 (m, 3 H), 7.46 - 7.48 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 586 (M + 1)

【0277】

実施例180：1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オンの製造

40

【化210】



実施例 179 の生成物を用いて、PCT/AU2007/001980 の実施例 8.5
の製法に基づいて製造した。 10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.90 - 0.932 (m, 7 H), 1.55 - 1.88 (m, 3 H), 2.10 (t, J = 13.2 Hz, 1 H), 2.65 (t, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.84 - 3.90 (m, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 4.49 - 4.54 (m, 1 H), 5.05 (s, 2 H), 4.87 - 4.92 (m, 2 H), 7.03 - 7.11 (m, 3 H), 7.23 - 7.26 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.67 (m, 1 H)。

MS (ESI⁺) m/z 494 (M - 1)

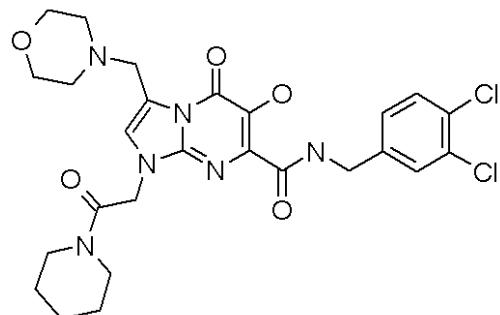
【0278】

以下の化合物も本出願に示されている方法によって製造した： 20

【0279】

実施例 181 : 6 - ヒドロキシ - 3 - モルホリン - 4 - イルメチル - 5 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸 3 , 4 - ジクロロ - ベンジルアミド

【化211】

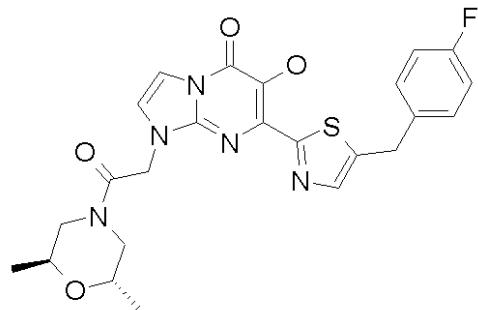


¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 11.3 (1 H, s), 9.426 (1 H, m), 7.58 (2 H, m), 7.31 (2 H, m), 5.056 (2 H, s), 4.52 (2 H, d, J = 6.6 Hz), 4.025 (2 H, s), 3.57 (4 H, m), 3.43 (4 H, m), 1.58 (4 H, m), 1.44 (2 H, m)。

【0280】

実施例 182 : 1 - [2 - ((2S, 6S) - 2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 7 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 6 - ヒドロキシ - 1 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 - オン 40

【化212】



10

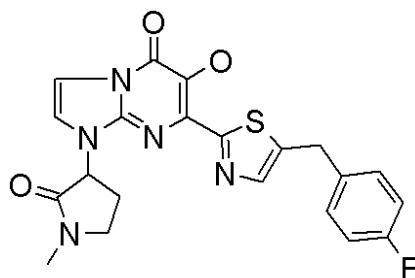
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ : 10.81 (1H, m), 7.91 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 3 Hz), 7.5 (1H, d, 2.7 Hz), 7.37 (2H, m), 7.16 (2H, m), 5.13 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.92 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.288 (2H, s), 4.13 (1H, m), 3.94 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.27 (1H, m), 2.8 (1H, m), 2.28 (1H, m), 1.10 (6H, m)。

【0281】

実施例183：7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-2-イール]-6-ヒドロキシ-1-(1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

20

【化213】



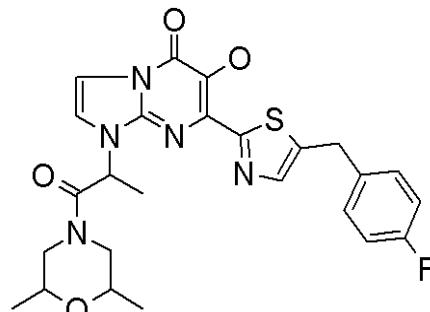
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ : 10.78 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.64 (2H, s), 7.38 (2H, m), 7.17 (2H, m), 5.24 (1H, t, J = 9.3 Hz), 4.278 (2H, s), 3.5 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.54 (1H, m), 2.32 (1H, m)。

30

【0282】

実施例184：1-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-1-メチル-2-オキソ-エチル]-7-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-2-イール]-6-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化214】



40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ : 10.78 (1H, s), 7.929 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.63 (1H, m), 7.36 (2H, m), 7.16 (2H, m), 5.68 (2H, m), 4.289 (2H, s), 4.11 (1H, d,

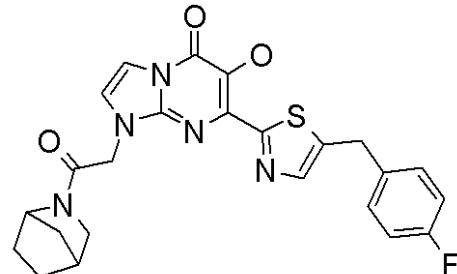
50

$J = 13.5\text{ Hz}$), 3.42 (1H, m), 3.2 (1H, m), 2.8 (1H, m), 2.3 (1H, m), 1.59 (3H, m), 1.05 (H, m)。

【0283】

実施例185: 1-[2-[(2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-2-オキソ-エチル]-7-[(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-6-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-オン

【化215】



10

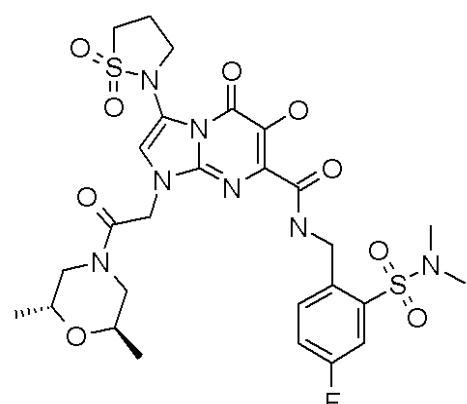
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆): δ: 10.8 (1H, s, br), 7.9 (1H, br), 7.6 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.17 (2H, m), 4.75 (2H, m), 4.27 (3H, m), 3.34 (1H, m), 2.99 (1H, m), 1.8 (6H, m)。

【0284】

20

実施例186: 1-[2-((2R,6R)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-3-(1,1-ジオキソ-1^{*6*}-イソチアゾリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 2-ジメチルスルファモイル-4-フルオロ-ベンジルアミド

【化216】



30

1-[2-((2R,6R)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-3-(1,1-ジオキソ-1^{*6*}-イソチアゾリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステル(30mg、0.062mmol)をMeOH(1mL)に溶解し、2-アミノメチル-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホニアミド(22mg、0.093mmol)を加えた。反応を24時間加熱還流し、次いで、熱いうちに濾過し(filtered hot)、濾液を濃縮した。生成物をメタノールおよびエーテルから再結晶し、淡黄色固体として単離した(17mg、収率43%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl₃): δ: 9.29 (1H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$, NHCH₂), 7.66 (1H, s, Ar-CH), 7.61 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4\text{ Hz}$, Ar-CH), 7.53 (2H, m, Ar-CH), 5.13 (1H, d, $J = 17.1\text{ Hz}$, OCHCH₃), 5.03 (1H, d, $J = 16.2\text{ Hz}$, OCHCH₃), 4.82 (2H, m, NHCH₂), 4.15 (1H, d, $J = 12.3\text{ Hz}$, NCH)

40

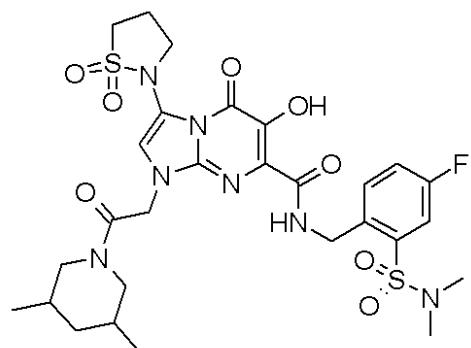
50

δ (CDCl₃) : 3.86 - 3.75 (3H, m, 1 × NCH₂C=O, NCH₂), 3.60 (1H, m, NCH₂), 3.48 (1H, m, NCH₂), 3.43 (2H, t, J = 7.2 Hz, NCH₂), 2.82 (6H, s, N[CH₃]₂), 2.44 (2H, t, J = 7.2 Hz, SO₂CH₂), 2.33 (2H, dd, J = 11.4, 12.0 Hz, CH₂), 1.12 (3H, d, J = 7.2 Hz, OCHCH₃), 1.08 (3H, s, J = 6.0 Hz, OCHCH₃)。

【0285】

実施例 187 : 1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-3-(1,1-ジオキソ-1^{*6*}-イソチアゾリジン-2-イル)-6-ヒドロキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 2-ジメチルスルファモイル-4-フルオロ-ベンジルアミド

【化217】

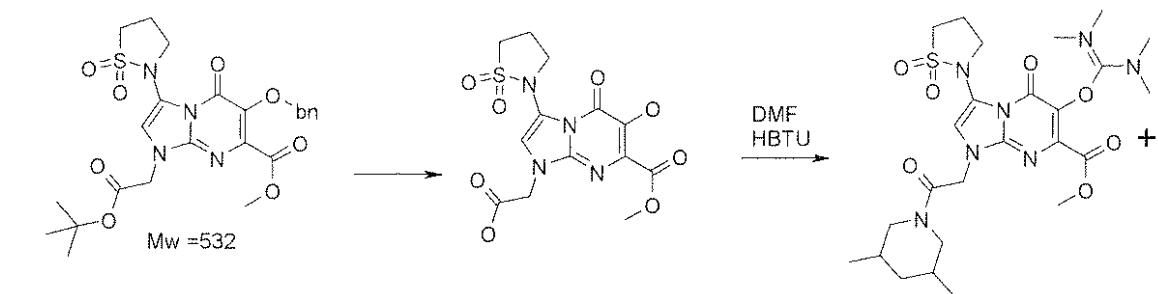


10

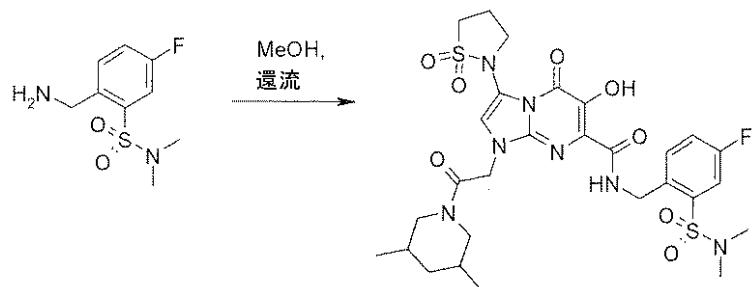
20

合成スキーム

【化218】



30



40

6-ベンジルオキシ-1-tert-ブトキシカルボニルメチル-3-(1,1-ジオキソ-1^{*6*}-イソチアゾリジン-2-イル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステル(266mg、0.5mmol)を、ジクロロメタン(1ml)およびトリフルオロ酢酸(2ml)と共に室温で4時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固し、残渣をジメチルホルムアミド(2.5ml)に溶解した。HBTU(474mg、1.25mmol)および3,5-ジメチルピペリジン(226mg、2mmol)を加えた。生じた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで蒸発乾固した。残渣をメタノール(20ml)に溶解し、2-アミノメチル-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド(580mg、2.5mmol)を加えた。反応を6日間加熱還流し、次いで蒸発乾固した。残渣をジクロロメタン(50ml)お

50

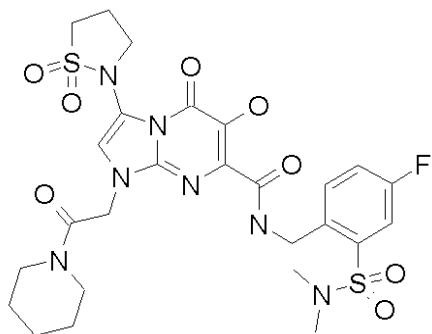
および 1 M HCl 溶液 (150 ml) に溶解した。水相をジクロロメタン (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、蒸発乾固した。残渣を分取 HPLC で精製し、表題生成物を無色の非晶質固体として得た (185 mg、全収率 54.2%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 11.3 (1H, br o a d; -OH), 9.26 (1H, t, J = 6.32 Hz, NHCH₂), 7.65 (1H, s, Ar-CH), 7.6 (1H, dd, J = 9.15, 1.92 Hz, Ar-CH), 7.53 (2H, m, Ar-CH), 5.09 (1H, d, J = 16.9 Hz, NCH₂CO), 5.06 (1H, d, J = 16.9 Hz, NCH₂CO), 4.82 (2H, t, J = 6.53 Hz, NHCH₂), 4.25 (1H, m), 3.43 (2H, dd, J = 7.31, 6.85 Hz), 2.81 (6H, s), 2.58 (1H, m); 2.44 (2H, m), 2.07 (1H, dd, J = 12.33, 11.88 Hz), 1.72 (2H, m), 1.44 (1H, br), 0.85 (6H, m)。 10

【0286】

実施例 188 : 3 - (1, 1 - ジオキソ - 1 * 6 * - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 1 - (2 - オキソ - 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - 1, 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸 2 - ジメチルスルファモイル - 4 - フルオロ - ベンジルアミド

【化219】



20

ピペリジンを用いる以外は実施例 187 と同一の製法に従って、表題生成物を黄色がかった非晶質固体として収率 35.8% にて得た。 30

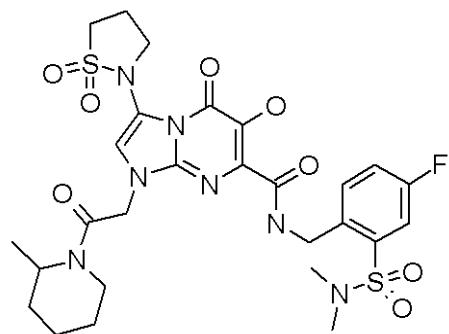
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 11.3 (1H, br), 9.3 (1H, dd, J = 6.8, 6.3 Hz), 7.658 (1H, s), 7.58 (3H, m), 5.06 (2H, br), 4.82 (2H, m), 4.52 (2H, m), 3.77 (2H, m), 3.43 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.44 (2H, m), 1.59 (2H, br), 1.45 (2H, br)。

【0287】

実施例 189 : 3 - (1, 1 - ジオキソ - 1 * 6 * - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 6 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (2 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸 2 - ジメチルスルファモイル - 4 - フルオロ - ベンジルアミド 40

40

【化220】



10

2 - メチルピペリジンを用いる以外は実施例 188 と同一の製法に従って、表題生成物を黄色がかった非晶質固体として収率 22.5 % にて得た。

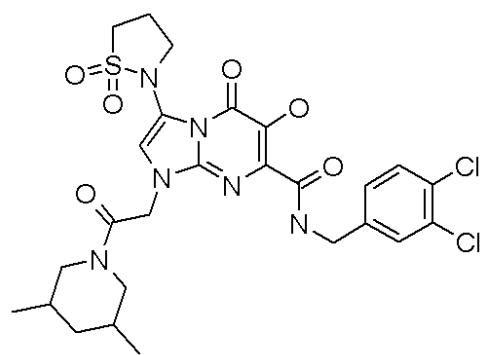
¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d₃) : δ 11.316 (1H, s), 9.24 (1H, s), 7.6 (6H, m), 4.82 (2H, m), 4.52 (2H, m), 3.77 (2H, m), 3.42 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.73 (1H, s), 1.60 (5H, m), 1.30 (3H, m), 1.10 (2H, m)。

【0288】

実施例 190 : 1 - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 3 - (1, 1 - ジオキソ - 1 * 6* - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 6 - ヒドロキシ - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸 3, 4 - ジクロロ - ベンジルアミド

20

【化221】



30

3, 4 - ジクロロベンジルアミンを用いる以外は実施例 187 と同一の製法に従って、表題生成物を黄色がかった非晶質固体として収率 55 % にて得た。

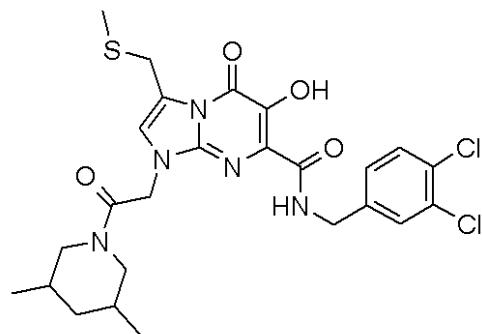
¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.4 (1H, broad; - OH), 9.396 (1H, t, J = 6.39 Hz, NHCH₂), 7.63 (1H, s, Ar - CH), 7.56 (2H, m), 7.5 (1H, m, Ar - CH), 7.3 (1H, m, Ar - CH), 5.09 (2H, s), 4.5 (2H, m), 4.3 (1H, m), 3.76 (2H, m), 3.55 (br), 3.42 (2H, m), 2.43 (2H, m); 2.05 (1H, dd, J = 12.33, 11.88 Hz), 1.72 (2H, m), 1.4 (1H, br), 0.85 (6H, m)。

40

【0289】

実施例 191 : 1 - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチルスルファニルメチル - 5 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸 3, 4 - ジクロロ - ベンジルアミド

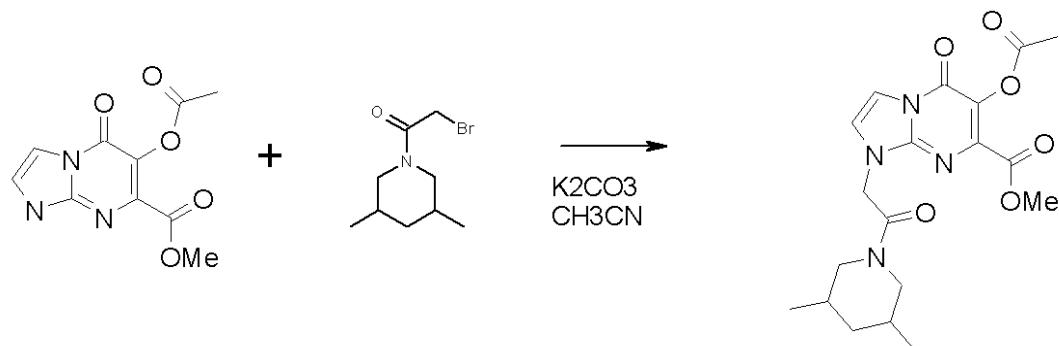
【化222】



10

ステップ1：

【化223】



20

6 - アセトキシ - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (3 g、 11.95 mmol) を、 K_2CO_3 (3.3 g、 23.9 mmol) 、 18 - クラウン - 6 エーテル (0.3 g) および 2 - ブロモ - 1 - (3 , 5 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - エタノン (4.2 g、 17.93 mmol) と、 アセトニトリル (60 ml) 中で混合した。生じた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し；水および 1 N HCl で洗浄した。 $MgSO_4$ で乾燥後、有機相を蒸発乾固し、残渣をシリカゲルで精製し、 6 - アセトキシ - 1 - [2 - (3 , 5 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸メチルエステル (2.92 g、 収率 60.5 %) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 7.77 (1 H, d, J = 2.74 Hz, Ar - CH), 7.67 (1 H, d, J = 2.74 Hz, Ar - CH), 5.158 (1 H, d, J = 16.9 Hz), 5.13 (1 H, d, J = 16.9 Hz), 4.25 (1 H, m), 3.85 (1 H, m), 3.82 (3 H, s), 2.59 (1 H, dd, J = 13.25, 11.88 Hz), 2.25 (3 H, s), 2.09 (1 H, dd, J = 13.35, 11.88 Hz), 1.78 (1 H, m), 1.69 (1 H, m), 1.489 (1 H, m), 0.88 (6 H, m)。

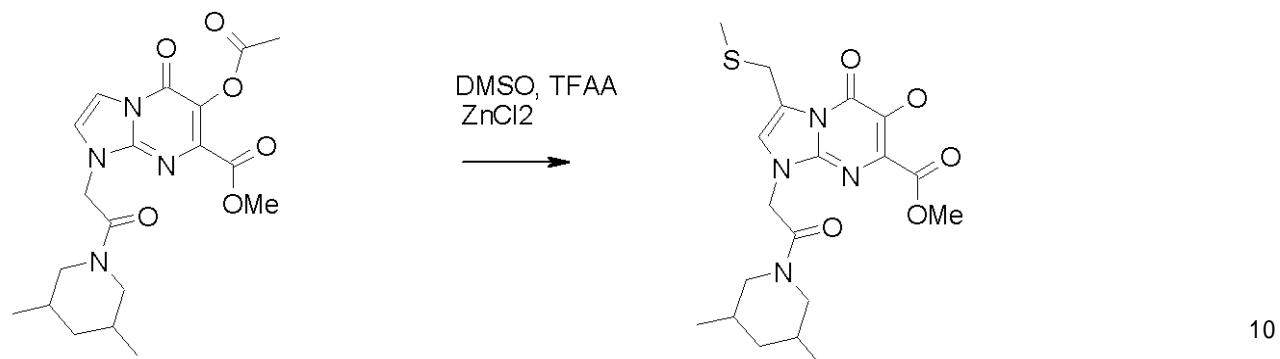
30

【0290】

ステップ2

40

【化224】



DMSO (5.96 ml, 84.1 mmol, 10当量)を1,2-ジクロロエタン(35 ml)に溶解し、溶液を窒素雰囲気下、0まで冷却した。トリフルオロ酢酸無水物(11.69 ml, 84.1 mmol, 10当量)を滴下した。得られた溶液を0で1時間攪拌し、次いで6-アセトキシ-1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステル(ステップ1から; 3.4 g, 8.41 mmol)およびZnCl₂(2.29 g, 16.8 mmol, 2当量)を加え、反応混合物を80で4時間攪拌した。混合物を食塩水(200 ml)および水(200 ml)に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。MgSO₄で乾燥後、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルで精製し、生成物(1.7 g、収率47.9%)を得た。

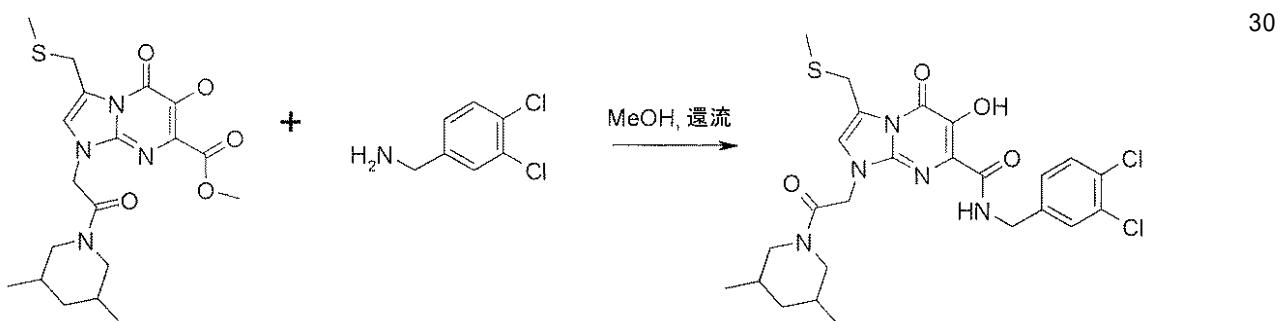
20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 9.75 (1H, br), 6.98 (1H, s), 4.86 (2H, s), 4.50 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.00 (3H, s), 3.82 (1H, m), 2.63 (1H, dd, J = 12.79, 11.88 Hz), 2.15 (3H, s), 2.09 (1H, dd, J = 12.79, 11.88 Hz), 1.88 (1H, m), 1.7 (4H, m), 0.95 (6H, m)。

【0291】

ステップ3

【化225】



ステップ2から得られた1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-6-ヒドロキシ-3-メチルスルファニルメチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルおよび3,4-ジクロロベンジルアミンを用いる以外は実施例49と同一の製法に従って、表題生成物を黄色がかった非晶質固体として収率76.4%にて得た。

40

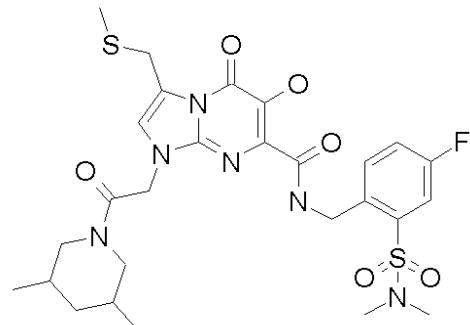
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 11.22 (1H, s; -OH), 7.87 (1H, dd, J = 6.39, 5.94 Hz, NHCH₂), 7.43 (2H, m, Ar-CH), 7.18 (1H, m), 6.86 (1H, m, Ar-CH), 4.76 (2H, s), 4.59 (2H, m), 4.48 (1H, m), 4.28 (2H, s), 3.66 (1H, m), 2.58 (1H, dd, J = 13.25, 11.88 Hz), 2.15 (3H, s), 2.06 (1H, t, J = 12.33 Hz), 1.82 (1H, m), 1.57 (3H, s), 1.52 (3H, m), 0.90 (6H, d, J = 6.39 Hz)。

50

【0292】

実施例192：1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-6-ヒドロキシ-3-メチルスルファニルメチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 2-ジメチルスルファモイル-4-フルオロ-ベンジルアミド

【化226】



10

実施例191の1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-6-ヒドロキシ-3-メチルスルファニルメチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルおよび2-アミノメチル-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミドを用いる以外は実施例187と同一の製法に従って、表題生成物を黄色がかった非晶質固体として収率84.7%にて得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 11.18 (1H, s; -OH), 8.73 (1H, j, J = 6.85 Hz, NHCH₂), 7.71 (1H, dd, J = 8.68, 5.02 Hz, Ar-CH), 7.57 (1H, dd, J = 8.22, 2.74 Hz), 7.28 (2H, m, Ar-CH), 6.92 (1H, s), 4.81 (4H, m), 4.48 (1H, m), 4.26 (2H, s), 3.78 (1H, m), 2.87 (6H, s), 2.68 (1H, dd, J = 13.70, 11.88 Hz), 2.13 (3H, s), 2.10 (1H, t, J = 12.33 Hz), 1.88 (1H, m), 1.59 (7H, br), 0.92 (6H, m)。

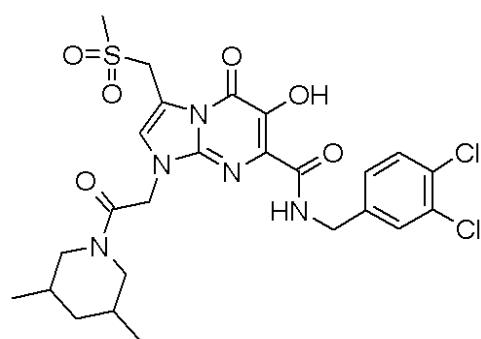
20

30

【0293】

実施例193：1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-6-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルメチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミド

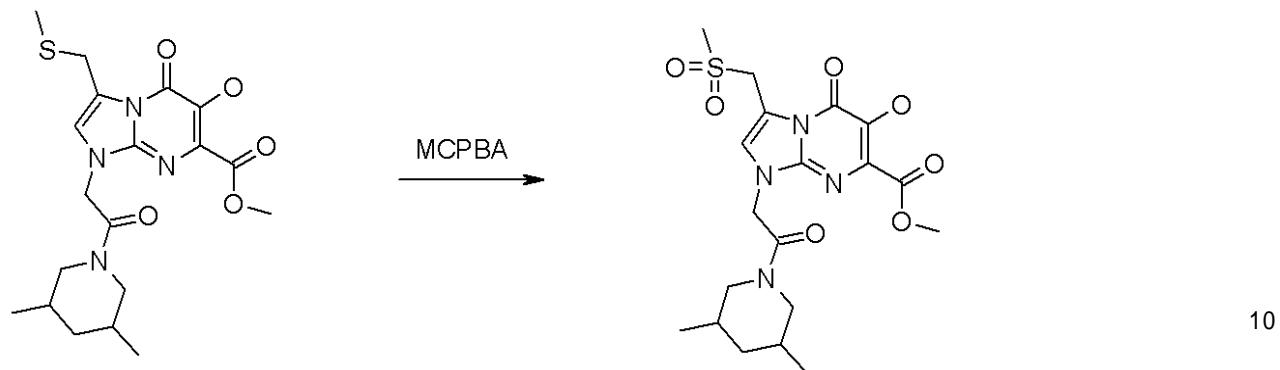
【化227】



40

ステップ1

【化228】



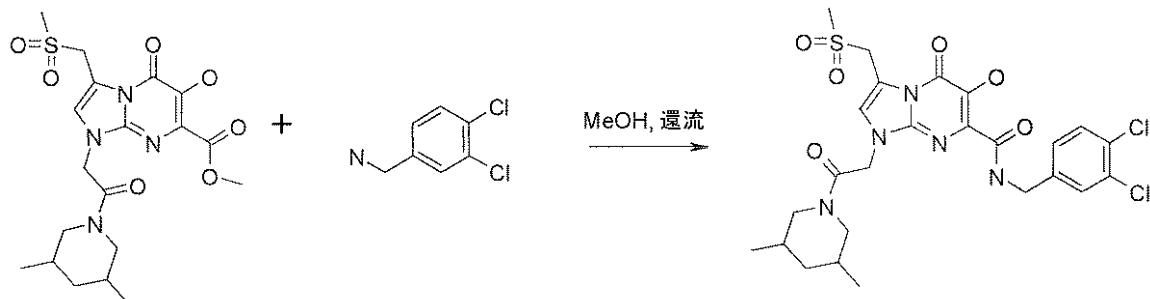
実施例54から得られた1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-6-ヒドロキシ-3-メチルスルファニルメチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステル(0.35g、0.83mmol)をジクロロメタン(10ml)に溶解し、0まで冷却した。M-クロロペルオキシ安息香酸(0.286g、2当量)を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、次いでさらにMCPBA(150mg)を加え、攪拌を1時間継続した。反応をNa₂S₂O₃の溶液でクエンチし、水相をジクロロメタンで抽出し、MgSO₄で乾燥し、蒸発乾固し、生成物をm-クロロ安息香酸との混合物として得た(0.7g、収率100%として扱う、NMRによると~50%のm-C1-安息香酸を含有する)。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 1.0 (1H, br; -OH), 7.31 (1H, s), 5.12 (1H, d, J = 15.07Hz), 5.10 (1H, d, H = 15.07Hz), 4.93 (2H, s), 4.52 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.78 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J = 13.7, 11.42Hz), 2.15 (3H, s), 2.10 (1H, dd, J = 12.33, 11.88Hz), 1.92 (1H, m), 1.7 (2H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.39Hz), 0.91 (3H, d, J = 6.85Hz)。

【0294】

ステップ2

【化229】



ステップ2から得られたメチルエステルおよび3,4-ジクロロベンジルアミンを用いる以外は実施例187と同一の製法に従って、表題生成物を黄色がかった非晶質固体として収率41.5%にて得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 1.145 (1H, br; -OH), 7.87 (1H, br), 7.44 (2H, m), 7.19 (2H, m, Ar-CH), 5.16 (1H, d, J = 15.07Hz), 5.09 (1H, d, J = 15.07), 4.81 (2H, m), 4.60 (2H, m), 4.44 (2H, s), 3.64 (1H, m), 3.01 (3H, s), 2.6 (1H, t, J = 12.33Hz), 2.0 (6H, m, br), 1.52 (2H, m), 0.92 (6H, m)。

【0295】

実施例194: 1-[2-(3,5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-2-オキソ

10

20

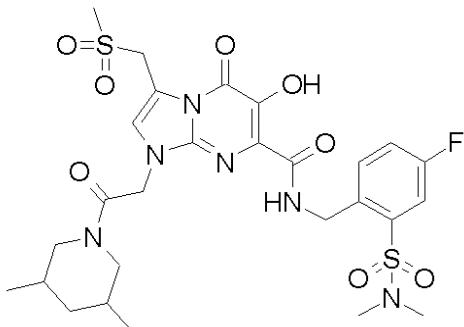
30

40

50

- エチル] - 6 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルメチル - 5 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 7 - カルボン酸 2 - ジメチルスルファモイル - 4 - フルオロ - ベンジルアミド

【化 230】



10

実施例 55 から得られたメチルエステルおよび 2 - アミノメチル - 5 - フルオロ - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミドを用いる以外は実施例 187 と同一の製法に従つて、表題生成物を無色の非晶質固体として収率 42.5 % にて得た。

¹ H NMR (300 MHz , CDCl₃) : 11.38 (1 H , br ; - OH) , 8.76 (1 H , t , J = 6.39 Hz) , 7.70 (1 H , dd , J = 8.68 , 5.02 Hz) , 7.59 (1 H , m , Ar - CH) , 7.3 (1 H , m) , 7.24 (1 H , s) , 5.09 (1 H , d , J = 15.07 Hz) , 5.08 (1 H , d , J = 15.07 Hz) , 4.90 (1 H , d , J = 16.45 Hz) , 4.87 (1 H , d , J = 16.45 Hz) , 4.79 (2 H , m) , 4.45 (1 H , m) , 3.7 (1 H , m) , 2.97 (3 H , s) , 2.87 (6 H , s) , 2.72 (1 H , dd , J = 12.79 , 12.33 Hz) , 2.13 (1 H , t , J = 12.33 Hz) , 1.9 (7 H , m , br) , 1.6 (1 H , m , br) , 0.99 (3 H , d , J = 6.396 Hz) , 0.91 (3 H , d , J = 6.396 Hz) 。

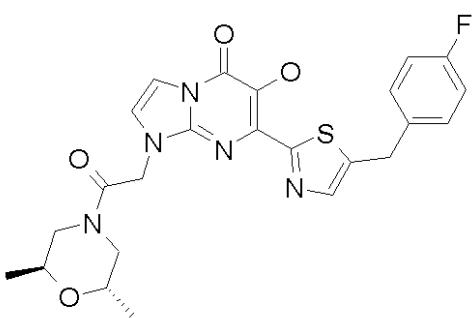
20

【0296】

実施例 195 : 1 - [2 - ((2 S , 6 S) - 2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 7 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 6 - ヒドロキシ - 1 HS - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 5 - オン

30

【化 231】



40

実施例 36 および 72 の生成物を用いて、実施例 39 ~ 41 の製法に基づいて製造した。

¹ H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : 10.81 (1 H , m) , 7.91 (1 H , s) , 7.62 (1 H , d , J = 3 Hz) , 7.5 (1 H , d , 2.7 Hz) , 7.37 (2 H , m) , 7.16 (2 H , m) , 5.13 (1 H , d , J = 16.5 Hz) , 4.92 (1 H , d , J = 17.1 Hz) , 4.288 (2 H , s) , 4.13 (1 H , m) , 3.94 (1 H , m) , 3.43 (1 H , m) , 3.27 (1 H , m) , 2.8 (1 H , m) , 2.28 (1 H , m) , 1.10 (6 H , m) 。

MS (ESI⁻) m/z 498 [M + H]⁺

50

【0297】

3 生物学的実施例

実施例 3.1 野生型および変異型のインテグラーゼおよびHIV株に対する選択した実施例の活性

フェノスクリーン (PhenoScreen) アッセイ

モノグラム・バイオサイエンス (Monogram Bioscience) のフェノスクリーン (PhenoScreen) アッセイは、さまざまな HIV 変異体に対するインテグラーゼ阻害剤の活性についての評価を可能にする。該アッセイは、2つのDNAコンストラクトから作成したウイルスを用いる; HIV-LTR、gag および pol 領域、ならびにウイルスエンベロープ遺伝子の代わりにルシフェラーゼレポーター遺伝子を含有する第1のDNAコンストラクト、および偽型ビリオンに必要であり、それらが標的細胞に侵入することを可能にするアンホトロピック (amphotrophic) マウス白血病ウイルス (A-MLV) エンベロープ遺伝子を含有する第2のDNAコンストラクトである。これらのコンストラクトを用いて 293Tなどの産生細胞株にトランスフェクションすることによって作成したウイルスは、1回限りの感染 (one-round of infection only) を可能にする。成功した組み込み現象は、感染後 48~72 時間のルシフェラーゼ発現のレベルに直接比例する。

【0298】

アベキサ・リミテッド (Avexa Ltd.) が社内の (in-house) 組み込み阻害剤に対してスクリーニングするために選択したウイルス変異体は、文献に発表されている多数の既知の組み込み阻害剤に対する耐性を与えることが知られているウイルスインテグラーゼ酵素内の変異を含有する。特に、インテグラーゼ内に Q148H/G140S 二重変異を含有するウイルス変異体、およびインテグラーゼ内に N155H/E92Q 二重変異を含有するウイルス変異体は、アイセントレス (I sentress (ラルテグラビル、MK-0518)) による治療ができない患者に生じることが確認されているより一般的なウイルスの 2 つを示す。

【0299】

変異酵素 :

発表されたインテグラーゼ阻害剤に対する耐性を与えると発表されたインテグラーゼ配列を作成するために、部位特異的変異誘発を用いて、HIV-1 gag および pol 配列の大部分を含有するシャトルベクター (pGEMNLHE) 内で HIV インテグラーゼを変異させた。これらは、Q148K、Q148H/G140S および N155H/E92Q などの変異を含み、これらに限定されない。次いでインテグラーゼコード領域を PCR にかけ、細菌発現ベクターにクローニングした。所望の変異の特異的導入は、配列分析によって確認した。タンパク質を発現し、精製し、鎖移行 (strand transfer) アッセイに用いた。

【0300】

鎖移行 (Strand transfer) アッセイ (酵素アッセイ) :

鎖移行 (strand transfer) アッセイ法は、発表された方法 (Ovenden et al. Phytochemistry. 2004 Dec;65(24):3255-9.) と同様の方法を用いる。要約すると、400ng の酵素、野生型または薬物耐性変異体を、検査する化合物と混合し、30nM の基質 DNA とインキュベートする。基質 DNA は HIV-DNA 末端を模倣するように設計されており、3' 末端プロセシングを受け、アニールされた U5-LTR 配列オリゴヌクレオチドからなり、ジゴキシゲニン (DIG; 5'-ACTGCTAGAGATTTCACACCTGACTAAAAAGGGTC-DIG-3') またはビオチン (5'-Bio-GACCCTTTAGTCAGTGTTGGAAAATCTCTAGCA-3') でタグをつけ、各基質が反対の鎖に DIG または Bio タグのいずれかを有している。反応は 37 度 1 時間行う。鎖移行 (strand transfer) 活性の結果として生じた生成物はストレプトアビシンプレートに結合し、抗 DIG - アルカリホスファターゼ抱合体および p-ニトロフェニルホスフェート基質を用いて検出する。

【0301】

10

20

30

40

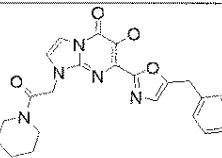
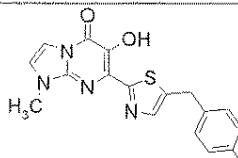
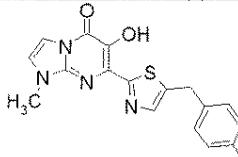
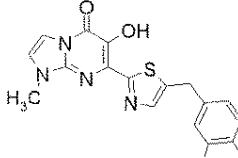
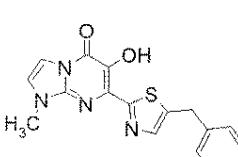
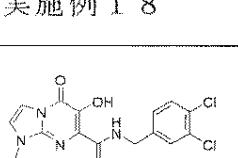
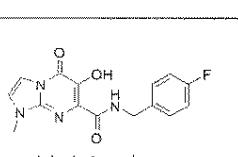
50

フェノセンス(Phenosense)アッセイおよび酵素アッセイの両方は、特定の化合物と酵素の組み合わせについて実質的に同一の活性値を与える。それゆえ、1つのアッセイにおける1つの化合物の活性は、他のアッセイにおける第2の化合物の活性と直接比較することができる。

【0302】

【表2】

第1表：野生型および変異型のインテグラーゼおよびHIVに対する選択した実施例の活性

化合物	フェノセンス (Phenosense) アッセイ						酵素		
	WT	Y143R	E92Q/N155H	G140S/Q148H	T125K/F121Y	T66I/S153Y	WT	E92Q/N155H	G140S/Q148H
	++++	+++	+++	++	+++	++++	++++		
実施例 7									
							++++	+++	++++
実施例 21									
							++++	+++	+++
実施例 12									
							++++	+++	+++
実施例 15									
							++++	+++	+++
実施例 18									
	++++	++++	+	+	++	+++	+++	NA	NA
比較例 1 ^a									
	+++	+++	+	+	+	++	+++	NA	NA
比較例 2 ^b									

++++は0.001 μM～0.1 μMの間の値を示す

+++は1 μM～0.1 μMの間の値を示す

++は1 μM～10 μMの間の値を示す

+は10 μMを越える値を示す

10

20

30

40

50

a 國際特許出願 P C T / A U 2 0 0 7 / 0 0 1 9 8 0 の実施例 1 8 . 3 。

b 國際特許出願 P C T / A U 2 0 0 7 / 0 0 1 9 8 0 の実施例 1 8 . 2 。

【 0 3 0 3 】

上記の第 1 表に示されている結果より、本発明の化合物は、本発明の化合物ではないアベキサ・リミテッド (A v e x a . L t d) 名義の国際特許出願 P C T / A U 2 0 0 7 / 0 0 1 9 8 0 に記載のそれらの最も近い類似体よりも、変異型 H I V インテグラーゼに対して優れた活性プロフィールを有することがわかる。

【 0 3 0 4 】

実施例 3 . 2

レポーターウイルス :

化合物の活性 (E C ₅₀) を決定するために、1回感染 (single round of infection) 可能なレンチウイルスベクター由来のレポーターウイルスを用いた感染性アッセイを利用した。感染用ウイルスを作成するために用いた D N A は、エンベロープが欠失した (envelope-deleted) 全長 H I V - 1 ゲノムであった。さらに、アッセイ読み取り (assay reading) を容易にするために、レポーター遺伝子 (フォチナス・フィラリス (Photinus pyralis) 由来のホタルルシフェラーゼ遺伝子) を H I V 骨格の nef 領域にクローニングした。ウイルスは、レンチウイルス由来の D N A 骨格を、水疱性口内炎ウイルス糖タンパク質 (V S V - G) 発現プラスミドと共に 2 9 3 T 細胞ヘリポソームトランスフェクションすることによって作成した。 V S V - G 偽型ビリオンを含有する培養上清を、トランスフェクション後 6 4 時間で収集し、遠心分離によって浄化して細胞片を除去し、使用するまで - 7 0 で凍結した。

【 0 3 0 5 】

変異型インテグラーゼウイルス :

発表されたインテグラーゼ阻害剤に対する耐性を与えることが知られている配列を作成するために、部位特異的変異誘発を用いて、 H I V - 1 gag および pol 配列の大部分を含有するシャトルベクター (p G E M) 内で H I V インテグラーゼを変異させた。これらは、 Q 1 4 8 H / G 1 4 0 S (表の # Q H G S) などの変異を含み、これらに限定されない。シャトルベクター内で変異したインテグラーゼコード領域の配列を確認し、次いで、レポーターウイルス D N A 骨格内の野生型 (W T) コード配列と交換した。

【 0 3 0 6 】

アッセイ方法 :

化合物添加の 1 6 時間前に、 2 9 3 T 細胞を、 1 2 0 0 0 細胞 / ウェルで C e l l V i e w 9 6 ウェル細胞培養プレート (Invitrogen) に蒔いた。化合物を細胞と共に 3 7 で 4 時間プレインキュベートし、その後、感染後 4 8 時間でメーカーの使用説明書に従って Bright - G lo (商標) 試薬 (Promega) を用いてアッセイした際に、およそ 1 0 0 0 0 ルシフェラーゼ光単位 (light units) (Victor Wallace 照度計によって測定した) を生じるのに十分なウイルスを添加した。

【 0 3 0 7 】

実施例 3 . 2

レポーターウイルス :

化合物の活性 (E C ₅₀) を決定するために、1回感染 (single round of infection) 可能なレンチウイルスベクター由来のレポーターウイルスを用いた感染性アッセイを利用した。感染用ウイルスを作成するために用いた D N A は、エンベロープが欠失した (envelope-deleted) 全長 H I V - 1 ゲノムであった。さらに、アッセイ読み取り (assay reading) を容易にするために、レポーター遺伝子 (フォチナス・フィラリス (Photinus pyralis) 由来のホタルルシフェラーゼ遺伝子) を H I V 骨格の nef 領域にクローニングした。ウイルスは、レンチウイルス由来の D N A 骨格を、水疱性口内炎ウイルス糖タンパク質 (V S V - G) 発現プラスミドと共に 2 9 3 T 細胞ヘリポソームトランスフェクションすることによって作成した。 V S V - G 偽型ビリオンを含有する培養上清を、トランスフェクション後 6 4 時間で収集し、遠心分離によって浄化して細胞片を除去し、使用する

10

20

30

40

50

まで -70°C で凍結した。

【0308】

変異型インテグラーゼウイルス：

発表されたインテグラーゼ阻害剤に対する耐性を与えることが知られている配列を作成するために、部位特異的変異誘発を用いて、HIV-1 gag および pol 配列の大部分を含有するシャトルベクター (pGEM) 内で HIV インテグラーゼを変異させた。これらは、Q148H / G140S (第2および第3表の# QHGS)、N155H / E92Q (第2表の# NHSEQ)、F121Y / T124K (第2表のFYTK)、Y143R (第2表の# Y143R)、ならびに三重変異体 Q148K / G140A / E138A (第2表の# QKGAEA) などの変異を含み、これらに限定されない。シャトルベクター内で変異したインテグラーゼコード領域の配列を確認し、次いで、レポーターウィルス DNA 骨格内の野生型 (WT) コード配列と交換した。
10

【0309】

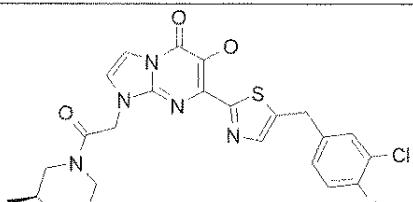
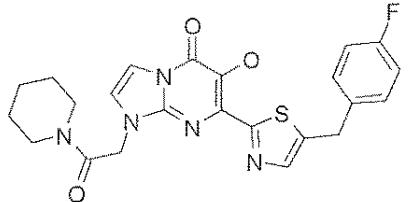
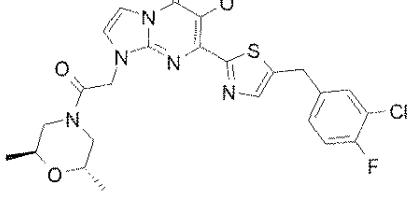
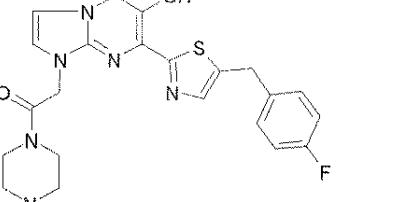
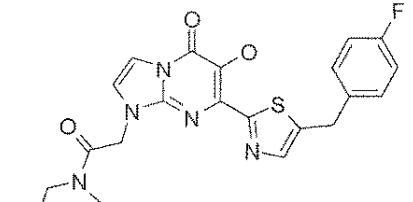
アッセイ方法：

化合物添加の 16 時間前に、293T 細胞を、12000 細胞 / ウェルで CellVive 20 ウェル細胞培養プレート (Invitrogen) に蒔いた。化合物を細胞と共に 37°C で 4 時間プレインキュベートし、その後、感染後 48 時間でメーカーの使用説明書に従って Bright-Glo (商標) 試薬 (Promega) を用いてアッセイした際に、およそ 10000 ルシフェラーゼ光単位 (light units) (Victor Wallac 照度計によって測定した) を生じるのに十分なウイルスを添加した。
20

【0310】

【表3】

第2表：実施例3.2についてのアッセイ結果

化合物	ルシフェラーゼアッセイ結果					
	WT	QHGS	NHEQ	FYTK	Y143R	QKGAEA
	+++	++	ND	ND	ND	ND
実施例4-1						
	+++	+	ND	ND	ND	ND
実施例4-6						
	++	++	++	ND	ND	ND
実施例6-3						
	++	+	++	ND	ND	ND
実施例14-2						
	+++	++	++	ND	ND	ND
実施例19-5						

本発明の化合物は、多くの発表されたインテグラーゼ阻害剤に耐性がある三重変異体 Q K G A E A に対して活性を示す。

E C₅₀ 1 nM ~ 100 nM = + + +

E C₅₀ 100 nM ~ 1 uM = + +

E C₅₀ > 1 uM = +

ND : 決定していない (Not determined)

【0311】

10

20

30

40

50

【表4-1】

第3表：Q H G S 変異体に対する実施例3.2についてのアッセイ結果

実施例	分子構造	EC ₅₀
実施例 5.8		++ 10
実施例 1.8.2		+++ 20
実施例 7.5		++ 30
実施例 1.0.4		+++
実施例 1.2.6		++ 40

【表 4 - 2】

実施例	分子構造	EC ₅₀
実施例 138		++ 10
実施例 157		++
実施例 168		++ 20
実施例 180		++ 30
実施例 183		++
実施例 184		+

【表 4 - 3】

実施例	分子構造	EC ₅₀
実施例 185		+
実施例 181		++
実施例 187		+++
実施例 186		+++
実施例 188		+++

【表 4 - 4】

実施例	分子構造	EC ₅₀	
実施例 189		++	10
実施例 190		++	20
実施例 191		+	30
実施例 192		+++	40

【表4-5】

実施例	分子構造	EC ₅₀	
実施例 193		+++	10
実施例 194		+++	20

EC₅₀ < 500 nM = + + +EC₅₀ 500 ~ 1000 nM = + +EC₅₀ 1,000 ~ 10,000 nM = +

【0312】

本発明の化合物は、多くの発表されたインテグラーゼ阻害剤に耐性がある変異体 Q H G S に対して、活性を示す。

【0313】

本明細書を通じて、単語「を含む (comprise)」、または「を含む (comprises)」もしくは「を含む (comprising)」などのバリエーションは、示された要素、整数もしくはステップ、または要素、整数もしくはステップの群を包含することを意味するが、いずれかの他の要素、整数もしくはステップ、または要素、整数もしくはステップの群を除外することは意味しないと理解されるであろう。

【0314】

本明細書で言及した全ての出版物は、参照することによってここに援用される。本明細書に含まれる文書、行為、物質、装置、または論文 (articles) などのいずれの考察も、単に本発明についての文脈を提供するためのものである。本出願の各請求項の優先日前にオーストラリアまたは他の場所に存在していたからといって、これらの事項のいずれかまたは全てが先行技術ベースの一部を形成し、または、本発明に関連する分野における共通一般知識であったことを認めるものではない。

【0315】

当業者には当然のことであろうが、広く記載された本発明の精神または範囲から逸脱することなく、特定の実施態様に示したように多数のバリエーションおよび / または修飾が本発明になされてよい。それゆえ、本実施態様は、全ての点において説明目的であり、限定目的ではないと見なされるべきである。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/5377

- (72)発明者 ジョン・ジョセフ・デッドマン
オーストラリア3053ビクトリア州カールトン、ケイ・ストリート114番
- (72)発明者 エリック・デイル・ジョーンズ
オーストラリア3165ビクトリア州ベントリー・イースト、ピクター・ロード18番
- (72)発明者 ジャン・ターン・レ
オーストラリア3107ビクトリア州ロウアー・テンブルストウ、エリック・アベニュー40番
- (72)発明者 ディビッド・イアン・ローズ
オーストラリア3081ビクトリア州ハイデルバーグ・ハイツ、マートル・ストリート15番
- (72)発明者 ネーラナト・ティエントン
オーストラリア3144ビクトリア州マルバーン、ワトルツリー・ロード30/158-160
- (72)発明者 ニコラス・アンドリュー・バン・デ・グラフ
オーストラリア3181ビクトリア州プララン、ラノック・ストリート10番
- (72)発明者 リサ・ジェーン・ワインフィールド
英国エヌアール18・0ジェイジェイ、ノーフォーク、ワイモンダム、タトルス・レイン124番

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2007-537251(JP,A)
国際公開第2008/077188(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 0 - 4 9 1 / 2 2
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)