

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-503183

(P2013-503183A)

(43) 公表日 平成25年1月31日 (2013.1.31)

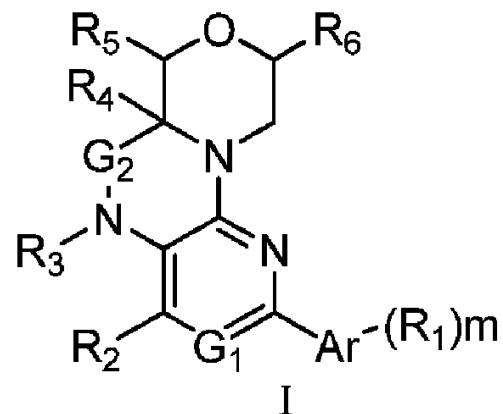
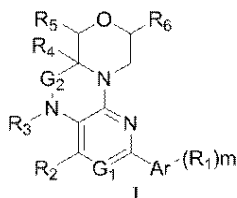
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 498/14 (2006.01)	C O 7 D 498/14 C S P	4 C O 7 2
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C O 8 4
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 6
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A61K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 73 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-526992 (P2012-526992)	(71) 出願人	000002934
(86) (22) 出願日	平成22年8月26日 (2010. 8. 26)		武田薬品工業株式会社
(85) 翻訳文提出日	平成24年4月19日 (2012. 4. 19)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/046839	(74) 代理人	100080791
(87) 国際公開番号	W02011/025889		弁理士 高島 一
(87) 国際公開日	平成23年3月3日 (2011. 3. 3)	(74) 代理人	100125070
(31) 優先権主張番号	61/238, 064		弁理士 土井 京子
(32) 優先日	平成21年8月28日 (2009. 8. 28)	(74) 代理人	100136629
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鎌田 光宣
(31) 優先権主張番号	61/313, 608	(74) 代理人	100121212
(32) 優先日	平成22年3月12日 (2010. 3. 12)		弁理士 田村 弥栄子
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100122688
			弁理士 山本 健二
		(74) 代理人	100117743
			弁理士 村田 美由紀
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 mTOR阻害剤として使用するヘキサヒドロオキサジノブテリン化合物

(57) 【要約】

本発明は、下式のmTOR阻害薬を提供する〔式中、変数記号は本明細書で定義されるとおりである〕。また、そのような化合物を含む医薬組成物、キットおよび製品；化合物およびその中間体を製造する方法；ならびに化合物を使用する方法を提供する。



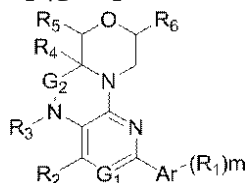
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式の化合物または薬学的に許容されるその塩

【化 1】



[式中、

G_1 は、N および C_{R_7} から成る群から選択され；

G_2 は、 $C=O$ および CH_2 から成る群から選択され；

Ar は、 $C_{4 \sim 14}$ アリールおよび $C_{1 \sim 10}$ ヘテロアリールから成る群から選択され；

m は、0、1、2、3 または 4 であり；

R_1 は、挙げる度に、ハロ、シアノ、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ スルホニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 4}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 4}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{0 \sim 8}$ アルキルアミノ、置換されていてもよい $C_{4 \sim 14}$ アリール、置換されていてもよい $C_{4 \sim 14}$ アリールオキシ、置換されていてもよい $C_{1 \sim 10}$ ヘテロアリールオキシ、 $C_{1 \sim 5}$ オキシカルボニル、 $C_{1 \sim 5}$ カルボニルオキシ、置換されていてもよい $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $C_{1 \sim 10}$ ヘテロアリール、ヒドロキシ、ニトロ、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-NHC(O)NR_8R_9$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、 $-NH(SO_2)NHR_8$ 、 $-NHC(O)NHNHR_8R_9$ 、 $-NHC(S)NR_8R_9$ 、 $-NHC(=NR_{11})NR_8R_9$ 、 $-NHC(SR_{12})NR_8R_9$ および $-NHC(=NR_{11})OR_{13}$ から成る群から独立に選択され；

R_2 は、水素、ハロ、シアノ、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 8}$ スルホニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 4}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 4}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{0 \sim 8}$ アルキルアミノ、置換されていてもよい $C_{4 \sim 14}$ アリール、置換されていてもよい $C_{4 \sim 14}$ アリールオキシ、 $C_{1 \sim 5}$ オキシカルボニル、 $C_{1 \sim 5}$ カルボニルオキシ、置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $C_{1 \sim 10}$ ヘテロアリール、ヒドロキシおよびニトロから成る群から選択され；

R_3 は、水素、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_{3 \sim 6}$ ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され；

R_4 は、メチルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択され；

R_5 は、水素、ハロ、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 4}$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルから成る群から選択され；

R_6 は、水素、ハロ、置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換されていてもよい $C_{2 \sim 4}$ アルケニルおよび置換されていてもよい $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキルから成る群から選択されるか；または

R_5 および R_6 は一緒になって、置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキレニルを形成しているか；または

R_4 および R_5 は一緒になって、置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキレニルを形成しているか；または

R_4 および R_6 は一緒になって、置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキレニルを形成しており；

R_7 は、水素、 $C_{0 \sim 8}$ アルキルアミノ、 $C_{1 \sim 7}$ アミド、 $C_{1 \sim 9}$ アミド、 $C_{1 \sim 5}$

10

20

30

40

50

カルバモイル、 $C_1 \sim 6$ スルホニルアミド、 $C_0 \sim 6$ スルホニルアミノ、 $C_1 \sim 5$ ウレイド、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルコキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、 $C_1 \sim 5$ オキシカルボニルおよび $C_1 \sim 8$ スルホニルから成る群から選択され；

R_8 は、挙げる度に、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_4 \sim 14$ アリール、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_1 \sim 10$ ヘテロアリールから成る群から独立に選択され；

R_9 は、挙げる度に、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_4 \sim 14$ アリール、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_1 \sim 10$ ヘテロアリールから成る群から独立に選択され；

R_{10} は、挙げる度に、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_4 \sim 14$ アリールおよび置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから成る群から独立に選択され；

R_{11} は、挙げる度に、水素、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシ、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_4 \sim 14$ アリール、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim 10$ ヘテロアリール、シアノおよびニトロから成る群から独立に選択され；

R_{12} は、挙げる度に、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルおよび置換されていてもよいフェニルから成る群から独立に選択され；

R_{13} は、挙げる度に、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_4 \sim 14$ アリールから成る群から独立に選択される]。

【請求項 2】

R_4 がメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Ar が、 $C_4 \sim 14$ アリールである、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4】

G_1 が N である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

G_2 が $C=O$ である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R_3 が、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルおよび置換されていてもよい $C_3 \sim 8$ シクロアルキルから成る群から選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R_3 が、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル $C_1 \sim 4$ アルキルおよび $C_3 \sim 8$ シクロアルキルから成る群から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_5 が水素であり、 R_6 が水素である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

m が少なくとも 1 であり、少なくとも 1 個の R_1 が、 $-NHC(O)NR_8R_9$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ および $-NH(SO_2)NHR_8$ から成る群から選択される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

mが少なくとも1であり、少なくとも1個のR₁が、-NH C(O)NR₈R₉から成る群から選択され、R₈が水素であり、R₉が、C₁~₄アルキル、C₃~₈シクロアルキルC₁~₄アルキルおよびC₃~₈シクロアルキルから成る群から選択される、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R₂が水素であり、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

1 - (4 - (5 - (シクロプロピルメチル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル尿素; 1 - (4 - (5 - (シクロプロピルメチル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル尿素; 1 - (4 - (5 - (シクロプロピルメチル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - エチル尿素; 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (シクロプロピルメチル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素; (S) - 1 - (4 - (5 - (シクロプロピルメチル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - エチル尿素; (R) - 1 - (4 - (5 - (シクロプロピルメチル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - エチル尿素; (S) - 1 - (4 - (5 - (シクロプロピルメチル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - エチル尿素; (S) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (シクロプロピルメチル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素; (R) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (シクロプロピルメチル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素; 1 - (4 - (5 - イソブチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル尿素; 1 - メチル - 3 - (4 - (6a - メチル - 5 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素; 1 - (4 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル尿素; 1 - (4 - (5, 6a - ジメチル - 4 - モルホリノ - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル尿素; 1 - (4 - (5 - イソプロピル - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル尿素; 1 - (4 - (5 - (シクロブチルメチル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル尿素; 1 - (4 - (5 - シクロプロピル - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル尿素; 1 - (4 - ((6a S, 7 S) - 5 - (シクロプロピルメチル) - 6a, 7 - ジメチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル尿素; 1 - (4 - ((6a R, 9 R) - 5 - (シクロブ

10

20

30

40

50

[illegible]

チル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ [1 ,
 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素 ; 1
 - エチル - 3 - (4 - (5 - (3 - メトキシプロピル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5
 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリ
 ジン - 2 - イル) フェニル) 尿素 ; 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (3 - メトキ
 シプロピル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ
 - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素 ; (S)
 - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (3 - メトキシプロピル) - 6 a - メチル - 6
 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4
 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素 ; (R) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4
 - (5 - (3 - メトキシプロピル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9
 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェ
 ニル) 尿素 ; 1 - (4 - (5 - (2 - エトキシエチル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ -
 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテ
 リジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル 尿素 ; 1 - (4 - (5 - (2 - ヒドロキシ -
 2 - メチルプロピル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサ
 ヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) - 3
 - メチル 尿素 ; 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - [5 - (1 , 1 - ジオキシドテトラヒド
 ロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9
 , 10 - ヘキサヒドロ [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェ
 ニル) 尿素 ; 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 5 - (3 - (メチルスル
 ホニル) プロピル) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 ,
 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素 ; 1 - シクロプロ
 ピル - 3 - (4 - (5 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ -
 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテ
 リジン - 2 - イル) フェニル) 尿素 ; (S) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (2 ,
 2 - ジフルオロプロピル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1
 0 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニ
 ル) 尿素 ; (R) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (2 , 2 - ジフルオロプロピ
 ル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 ,
 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素 ; 1 - シクロプロ
 ピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル)
) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プ
 テリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素 ;
 (S) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 - (2 , 2 ,
 2 トリフルオロエチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキ
 サジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素 ; (R) シクロプロピル -
 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5
 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジ
 ン - 2 - イル) フェニル) 尿素 ; およびシクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6
 - オキソ - 5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 ,
 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジニル) フェニル) 尿
 素から成る群から選択される請求項 1 に記載の化合物 ; または前記化合物のいずれかの立
 体異性体 ; または前記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載の化合物と、薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 4】

医薬品としての請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物と、少なくとも 1 種の追加的な薬理学

50

的に活性な薬剤との組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品化学および薬学に関する。本明細書においてラパマイシン(mTOR)の哺乳類標的化を阻害する化合物が提供される。

【背景技術】

【0002】

mTORはセリン/トレオニン・キナーゼであり、タンパク質合成ならびに細胞の成長および増殖の調節因子として同定された。また、mTORは栄養素および増殖因子に対する腫瘍細胞の応答ならびに腫瘍の血管新生を促進する能力を調節することが示された。従って、mTOR活性の阻害剤は潜在的な抗増殖剤として活発に研究されている。現在、mTORの阻害剤は免疫抑制および癌治療用に認可されている。

10

【0003】

小分子によるmTOR機能の阻害は、細胞増殖の下流エフェクターへの上流活性化シグナル(即ち、増殖因子受容体から)の伝達を失う結果となる。mTOR阻害剤であるラパマイシンは、平滑筋およびT細胞などの様々な組織型に由来する細胞、ならびに、横紋筋肉腫、神経芽腫、膠芽腫、髄芽腫、小細胞肺癌、骨肉腫、脾癌および乳癌および前立腺癌を含む多様な腫瘍型に由来する細胞の増殖または成長を阻害する。さらに、ラパマイシンおよびその誘導体は、シスプラチン、カンプトテシンおよびドキソルビシンを含む多くの一般的な癌化学療法

20

【0004】

mTORは2つの異なる複合体(mTORC1およびmTORC2)で機能することが示された。ラパマイシンはmTORC2活性を大部分残しながら主にmTORC1複合体を阻害する。従って、1つの戦略は、細胞でmTORC1およびmTORC2が媒介する活性を阻害できる化合物を同定することである。本発明の化合物は係るmTOR阻害剤であり、mTORに関連する疾患の治療に有用である。

【0005】

その上、mTOR複合体1-S6K1は細胞の増殖および代謝を調節する様々な外部シグナルを統合する。ラパマイシンを用いた実験はmTOR複合体1-S6K1と脂肪生成との関連性を提示した。また、S6K1欠損マウスは食餌および年齢が誘発する肥満から保護されることが証明された。

30

【0006】

PI3Kのある種の阻害剤はWO2006/005915に開示されている。mTORおよび/またはPI3Kのある種の阻害剤はWO2008/023180に開示されている。

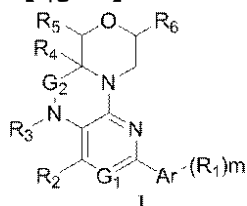
【発明の概要】

【0007】

本発明は、式I:

【0008】

【化1】



40

【0009】

の化合物または薬学的に許容できるそれらの塩を提供する。

G₁はNおよびCR₇から成る群から選択され;

G₂はC=OおよびCH₂から成る群から選択され;

ArはC₄₋₁₄アリールおよびC₁₋₁₀ヘテロアリールから成る群から選択され;

50

mは0、1、2、3、または4であり；

R₁は、挙げる度に、ハロ、シアノ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₁₋₈スルホニル、置換されていてもよいC₂₋₄アルケニル、置換されていてもよいC₂₋₄アルキニル、置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、C₀₋₈アルキルアミノ、置換されていてもよいC₄₋₁₄アリール、置換されていてもよいC₄₋₁₄アリールオキシ、置換されていてもよいC₁₋₁₀ヘテロアリールオキシ、C₁₋₅オキシカルボニル、C₁₋₅カルボニルオキシ、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、置換されていてもよいC₃₋₆ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₁₋₁₀ヘテロアリール、ヒドロキシ、ニトロ、-C(O)NR₈R₉、-NHC(O)NR₈R₉、-NHC(O)OR₁₀、-NH(SO₂)NHR₈、-NHC(O)NHNHR₈R₉、-NHC(S)NR₈R₉、-NHC(=NR₁₁)NR₈R₉、-NHC(SR₁₂)NR₈R₉、および-NHC(=NR₁₁)OR₁₃から成る群から独立して選択され；

10

R₂は、水素、ハロ、シアノ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₁₋₈スルホニル、置換されていてもよいC₂₋₄アルケニル、置換されていてもよいC₂₋₄アルキニル、置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、C₀₋₈アルキルアミノ、置換されていてもよいC₄₋₁₄アリール、置換されていてもよいC₄₋₁₄アリールオキシ、C₁₋₅オキシカルボニル、C₁₋₅カルボニルオキシ、置換されていてもよいC₃₋₆ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₁₋₁₀ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびニトロから成る群から選択され；

R₃は、水素、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、および置換されていてもよいC₃₋₆ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され；

R₄は、メチルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択され；

R₅は、水素、ハロ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₂₋₄アルケニル、および置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルから成る群から選択され；

20

R₆は、水素、ハロ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₂₋₄アルケニル、および置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルから成る群から選択され；または

R₅およびR₆は一緒になって、置換されていてもよいC₁₋₃アルキルエニルを形成し；または

R₄およびR₅は一緒になって、置換されていてもよいC₁₋₃アルキルエニルを形成し；または

R₄およびR₆は一緒になって、置換されていてもよいC₁₋₃アルキルエニルを形成し；ならびに

30

R₇は、水素、C₀₋₈アルキルアミノ、C₁₋₇アミド、C₁₋₉アミド、C₁₋₅カルバモイル、C₁₋₆スルホニルアミド、C₀₋₆スルホニルアミノ、C₁₋₅ウレイド、置換されていてもよいC₁₋₄アルキル、置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、C₁₋₅オキシカルボニル、およびC₁₋₈スルホニルから成る群から選択され；

R₈は、挙げる度に、水素、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、置換されていてもよいC₄₋₁₄アリール、置換されていてもよいC₃₋₆ヘテロシクロアルキル、および置換されていてもよいC₁₋₁₀ヘテロアリールから成る群から独立して選択され；

R₉は、挙げる度に、水素、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、置換されていてもよいC₄₋₁₄アリール、置換されていてもよいC₃₋₆ヘテロシクロアルキル、および置換されていてもよいC₁₋₁₀ヘテロアリールから成る群から独立して選択され；

40

R₁₀は、挙げる度に、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、置換されていてもよいC₄₋₁₄アリール、および置換されていてもよいC₃₋₆ヘテロシクロアルキルから成る群から独立して選択され；

R₁₁は、挙げる度に、水素、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、置換されていてもよいC₄₋₁₄アリール、置換されていてもよいC₃₋₆ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいC₁₋₁₀ヘテロアリール、シアノ、およびニトロから成る群から独立して選択され；

R₁₂は、挙げる度に、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルおよび置換されていてもよいフ

50

フェニルから成る群から独立して選択され；ならびに

R_{13} は、挙げる度に、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、および置換されていてもよい C_{4-14} アリールから成る群から独立して選択される。

【0010】

本発明は式 I の化合物および薬学的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物も提供する。

【0011】

本発明の化合物は、mTORに関連する状態（癌を含む）の治療に有用なmTOR阻害剤である。従って、本発明はmTORに関連する状態の治療方法を提供し、有効量の式 I 化合物をその必要性がある患者に投与する工程を含む。さらに、本発明は、薬剤の製造用を含む、具体的にはそれぞれmTORに関連する特定状態の治療用を含む式 I 化合物の使用を提供する。

10

【0012】

本発明は、少なくとも1つの式 I 化合物およびラベルを含む製品も提供する。また、少なくとも1つの本発明化合物、ラベル、および該阻害剤を投与する装置を含むキットも提供される。

【0013】

本発明は、mTOR阻害剤およびその中間体の製造方法も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0014】

「 C_{2-4} アルケニル」という用語は、2から4の炭素原子および1以上の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分枝のアルケニル鎖を指し、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレン等を含む。

20

【0015】

「置換されていてもよい C_{2-4} アルケニル」という用語は、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-9} アミド、 C_{1-5} オキシカルボニル、シアノ、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリール、および置換されていてもよいフェニルから成る群から独立して選択される1から3の置換基を任意に有する C_{2-4} アルケニルを指す。

【0016】

「 C_{1-4} アルキル」という用語は、1から4の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキル鎖を指す。

30

【0017】

「置換されていてもよい C_{1-4} アルキル」という用語は、 C_{2-4} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} チオアルコキシ、 C_{1-9} アミド、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{1-5} オキシカルボニル、 C_{1-8} スルホニル、シアノ、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリール、および置換されていてもよいフェニルから成る群から独立して選択される1から5の置換基を任意に有する C_{1-4} アルキルを指す。

【0018】

より具体的には、「置換されていてもよい C_{1-4} アルキル」とは、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-9} アミド、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{1-5} オキシカルボニル、シアノ、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルにより任意の環素上で置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-10} ヘテロアリール、および置換されていてもよいフェニルから成る群から独立して選択される1から5の置換基を任意に有する C_{1-4} アルキルを指す。

40

【0019】

「 C_{1-6} アルキル」という用語は、1から6の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキル鎖を指す。

【0020】

「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」という用語は、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{2-4} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} チオアルコキシ、 C_{1-9} アミド、 C_{1-5}

50

オキシカルボニル、 C_{1-8} スルホニル、シアノ、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリール、置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリール、および置換されていてもよいフェニルから成る群から独立して選択される 1 から 7 の置換基を任意に有する C_{1-6} アルキルを指す。

【0021】

より具体的には、「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」とは、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-9} アミド、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{1-5} オキシカルボニル、シアノ、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルにより任意の環素素上で置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-10} ヘテロアリール、および置換されていてもよいフェニルから成る群から独立して選択される 1 から 7 の置換基を任意に有する C_{1-6} アルキルを指す。

10

【0022】

「 C_1-C_3 アルキルエニル」という用語は、各端に連結基を有する C_1-C_3 アルキレンを指し、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、および $-CH_2CH_2CH_2-$ から成る。

【0023】

「置換されていてもよい C_1-C_3 アルキルエニル」という用語は、1 から 2 の C_{1-6} アルキル基を任意に有する C_1-C_3 アルキレンを指す。

【0024】

「 C_{1-8} スルホニル」という用語は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル、または置換されていてもよいフェニルと連結されたスルホニルを指す。

20

【0025】

「 C_{1-4} アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して連結した C_{1-4} アルキルを指す。

【0026】

「置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ」という用語は、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-9} アミド、 C_{1-5} オキシカルボニル、シアノ、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリール、および置換されていてもよいフェニルから成る群から独立して選択される 1 から 6 の置換基を任意に有する C_{1-4} アルコキシを指す。任意の置換基が C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ハロ、またはヒドロキシである場合、該置換基は一般的にアルコキシ連結点への 1 番目の基ではないことが理解される一方、「置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ」という用語は安定部分を含み、具体的にはトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、およびフルオロメトキシを含む。

30

【0027】

より具体的には、「置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ」という用語は、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、およびフェニルから成る群から独立して選択される 1 から 6 の置換基を任意に有する C_{1-4} アルコキシを指す。

【0028】

「 C_{2-4} アルキニル」という用語は、2 から 6 の炭素原子および 1 以上の炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖または分枝のアルキニル鎖を指す。

【0029】

「置換されていてもよい C_{2-4} アルキニル」という用語は、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-9} アミド、 C_{1-5} オキシカルボニルシアノ、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリール、および置換されていてもよいフェニルから成る群から独立して選択される 1 から 3 の置換基を任意に有する C_{2-6} アルキニルを指す。

40

【0030】

「 C_{1-9} アミド」という用語は、水素、 C_{1-4} アルキル、および置換されていてもよいフェニル、例えば、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から成る群から独立して選択される 2 つの基を有するアミドを指す。

【0031】

「 C_{1-7} アミド」という用語は $-NHC(O)R$ 基を指し、式中、Rは水素、 C_{1-6} アルキル、およ

50

び置換されていてもよいフェニルから成る群から選択される。

【0032】

「 C_{1-5} カルバモイル」という用語は、末端の C_{1-4} アルキルを有するOまたはNに連結されたカルバミン酸塩を指す。

【0033】

「 C_{1-5} ウレイド」という用語は、任意に C_{1-4} アルキルを有する尿素を指す。

【0034】

「 C_{0-8} アルキルアミノ」という用語は、1から2の C_{1-4} アルキルを任意に有するアミノを指す。

【0035】

「 C_{4-14} アリール」という用語は、芳香族性を有し且つ4から14の炭素原子を有する単環式および多環式の不飽和共役炭化水素を指し、フェニル、ビフェニル、インデニル、シクロペンチルジエニル、フルオレニルおよびナフチルを含む。

【0036】

より具体的には、「 C_{4-14} アリール」とはフェニルを指す。

【0037】

「置換されていてもよい C_{4-14} アリール」という用語は、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{1-7} アミド、 C_{1-9} アミド、 C_{1-5} カルバモイル、 C_{1-6} スルホニルアミド、 C_{0-6} スルホニルアミノ、 C_{1-5} ウレイド、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、 C_{1-5} オキシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、および C_{1-8} スルホニルから成る群から独立して選択される1から5の置換基を任意に有する C_{4-14} アリールを指す。

【0038】

より具体的には、「置換されていてもよい C_{4-14} アリール」とは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ハロ、 C_{1-5} オキシカルボニル、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシから成る群から独立して選択される1から5の置換基を任意に有する C_{4-14} アリールを指す。

【0039】

「 C_{4-14} アリールオキシ」という用語は、酸素原子を介して連結される C_{4-14} アリールを指す。

【0040】

「置換されていてもよい C_{4-14} アリールオキシ」という用語は、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、 C_{1-8} スルホニル、およびトリフルオロメチルから成る群から独立して選択される1から5の置換基を任意に有する C_{4-14} アリールオキシを指す。

【0041】

「 C_{1-5} オキシカルボニル」という用語は、オキシカルボニル基($-CO_2H$)およびその C_{1-4} アルキルエステルを指す。

【0042】

「 C_{1-5} カルボニルオキシ」という用語は、カルボニルオキシ基($-O_2CR$)、例えばアセトキシを指す。

【0043】

「 C_{3-8} シクロアルキル」という用語は、3から8の炭素原子を有するアルキル環を指し、シクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を含む。

【0044】

「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル」という用語は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-9} アミド、 C_{1-7} アミド、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{1-5} オキシカルボニル、シアノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリール、および置換されていてもよいフェニルから成る群から独立して選択され

10

20

30

40

50

る 1 から 6 の置換基を任意に有する C_{3-8} シクロアルキルを指す。

【 0 0 4 5 】

より具体的には、「置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル」とは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ、およびヒドロキシから成る群から独立して選択される 1 から 3 の置換基を任意に有する C_{3-8} シクロアルキルを指す。

【 0 0 4 6 】

「 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルキル」という用語は、 C_{3-8} シクロアルキルにより置換された C_{1-4} アルキルを指す。 C_{3-8} シクロアルキルは、ペンダント、融合、またはスピロを含む任意の方法で連結できることが理解される。

【 0 0 4 7 】

「 C_{3-8} シクロアルコキシ」という用語は、酸素原子を介して連結された C_{3-8} シクロアルキルを指す。

【 0 0 4 8 】

「ハロゲン」および「ハロ」という用語は、クロロ、フルオロ、プロモまたはヨードの原子を指す。

【 0 0 4 9 】

「 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される 1 から 4 のヘテロ原子を有する 4 から 10 員の単環式の飽和環または部分的（完全ではない）不飽和環を指す。硫黄が含まれる場合、硫黄は -S-、-SO-、および -SO₂- のいずれかでありうることが理解される。例えば、該用語は、アゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキセタン、ジオキソラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ジオキシドテトラヒドロチオピラン、テトラヒドロフラン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロイミダゾール等を含むがこれらに限定されない。 C_{3-6} ヘテロシクロアルキルは環炭素または環窒素原子を介する置換基として連結できると理解される。

【 0 0 5 0 】

より具体的には、「 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル」は、ピロリジン、ペペリジン、ピペラジン、モルホリン、オキセタン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ジオキシドテトラヒドロチオピラン、およびテトラヒドロフランから成る群から選択される。

【 0 0 5 1 】

「置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキル」という用語は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-9} アミド、 C_{1-7} アミド、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{1-5} オキシカルボニル、シアノ、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、および置換されていてもよいフェニルから成る群から独立して選択される 1 から 4 の置換基で環炭素上で置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、ならびに置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリール、および置換されていてもよいフェニルから成る群から独立して選択される置換基で任意の環窒素上で置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキルを指す。

【 0 0 5 2 】

より具体的には、「置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキル」とは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ、およびヒドロキシから成る群から独立して選択される 1 から 4 の置換基で環炭素上で置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、ならびに C_{1-4} アルキルで任意の環窒素上で置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキルを指す。

【 0 0 5 3 】

「 C_{1-10} ヘテロアリール」という用語は、不飽和共役環を有し、芳香族性を有し、ならびに 1 から 10 の炭素原子、および窒素、酸素および硫黄から成る群から選択される 1 以上、通常 1 から 4 のヘテロ原子を有する 5 から 12 員の単環式および多環式を指す。例えば、該用語は、アゼピン、ジアゼピン、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、

10

20

30

40

50

イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、チアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ベンズアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ピラゾロピリジン、ピロロピリジン、キナゾリン、チエノピリジン、インドリジン、イミダゾピリジン、キノリン、イソキノリン、インドール、イソインドール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール等を含むがこれらに限定されない。係る連結様式が、例えばインドール、イミダゾール、アゼピン、トリアゾール、ピラジン等に使用可能である場合、 C_{1-10} ヘテロアリールは環炭素または環窒素を介する置換基として連結できると理解される。

10

【0054】

より具体的には、「 C_{1-10} ヘテロアリール」は、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、チアゾール、チアジアゾール、およびトリアゾールから成る群から選択される。

【0055】

「置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリール」という用語は、 C_{1-7} アミド、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{1-9} アミド、 C_{1-5} カルバモイル、 C_{1-6} スルホニルアミド、 C_{0-6} スルホニルアミノ、 C_{1-5} ウレイド、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、ニトロ、 C_{1-5} オキシカルボニル、および C_{1-8} スルホニルから成る群から独立して選択される1から5の置換基を炭素上に任意に有する C_{1-10} ヘテロアリール、ならびに C_{1-4} アルキル、 C_{1-8} スルホニル、置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、および置換されていてもよいフェニルから成る群から独立して選択される置換基を各窒素上に任意に有する C_{1-10} ヘテロアリールを指す。

20

【0056】

より具体的には、「置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリール」とは、 C_{1-7} アミド、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{1-9} アミド、 C_{1-5} カルバモイル、 C_{1-6} スルホニルアミド、 C_{0-6} スルホニルアミノ、 C_{1-5} ウレイド、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、 C_{1-5} オキシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、および C_{1-8} スルホニルから成る群から独立して選択される1から5の置換基を炭素上に任意に有する C_{1-10} ヘテロアリール、ならびに置換基の C_{1-4} アルキルを各窒素上に任意に有する C_{1-10} ヘテロアリールを指す。

30

【0057】

さらにより具体的には、「置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリール」とは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ハロ、 C_{1-5} オキシカルボニル、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシから成る群から独立して選択される1から5の置換基を任意に有する C_{1-10} ヘテロアリールを指す。

【0058】

「オキソ」という用語は、炭素との二重結合を有する酸素原子を指し、該酸素原子は炭素と結合してケトンまたはアルデヒドのカルボニルを形成する。該用語が本明細書で用いられるように、オキソとは、ホルミル基として垂れ下がるオキソ基とは対照的に、オキソ置換基を有する基に結合した二重結合酸素を指すと理解される。例えば、アセチルラジカルはオキソ置換されたアルキル基として意図され、プリドン (pyridone) ラジカルはオキソ置換された C_{1-10} ヘテロアリールとして意図される。

40

【0059】

「 C_{1-10} ヘテロアリールオキシ」という用語は、酸素を介して連結した C_{1-10} ヘテロアリールを指す。

【0060】

「置換されていてもよい C_{1-10} ヘテロアリールオキシ」という用語は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、 C_{1-8} スルホニル、およ

50

びトリフルオロメチルから成る群から独立して選択される 1 から 5 の置換基を炭素上に任意に有する C_{1-10} ヘテロアリール、ならびに置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{1-8} スルホニル、および置換されていてもよいフェニルから成る群から独立して選択される置換基を各窒素上に任意に有する C_{1-10} ヘテロアリールを指す。

【0061】

「置換されていてもよいフェニル」という用語は、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-9} アミド、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{1-5} オキシカルボニル、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、 C_{1-8} スルホニル、およびトリフルオロメチルから成る群から独立して選択される 1 から 5 の置換基を任意に有するフェニル基を指す。

【0062】

より具体的には、「置換されていてもよいフェニル」とは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-9} アミド、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{1-5} オキシカルボニル、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、およびトリフルオロメチルから成る群から独立して選択される 1 から 5 の置換基を任意に有するフェニル基を指す。

【0063】

「 C_{1-6} スルホニルアミド」という用語は $-NHS(O)_2-R$ 基を指し、式中、Rは C_{1-6} アルキルである。

【0064】

「 C_{0-6} スルホニルアミノ」という用語は $-S(O)_2NH-R$ 基を指し、式中、Rは水素および C_{1-6} アルキルから成る群から選択される。

【0065】

「 C_{1-4} チオアルコキシ」という用語は、硫黄原子を介して連結される C_{1-4} アルキルを指す。

【0066】

「薬学的に許容できる塩」という用語は、薬学的に許容できる有機の酸および塩基または無機の酸および塩基の塩を指す。係る塩は当技術分野では周知であり、Journal of Pharmaceutical Science、66、2-19 (1977)に記載される塩を含む。例として、塩酸塩およびメシル酸塩がある。

【0067】

「置換されていてもよい」で用いられる場合を含む「置換された」という用語は、非水素ラジカル（置換基）で置換された基の 1 以上の水素ラジカルを指す。該置換基は置換位置毎に同一または異なり、環形成を含みうると理解される。本発明により想定される基および置換基の組み合わせは、安定なものまたは化学的に可能なものである。

【0068】

「安定な」という用語は、生成できる条件に曝された場合に実質的に改変されない化合物を指す。非限定的な例において、安定な化合物または化学的に可能な化合物とは、40 以下の温度で湿気または他の化学的反応条件がない場合で約 1 週間保つ場合に実質的に改変されない化合物である。

【0069】

本明細書で定義される用語が多く炭素原子について言及する場合、記載の数字は記載する基を指し、任意の置換基上に存在しうる任意の炭素を含まないと理解される。

【0070】

当業者は、本発明のある種の化合物が異性体として存在することを理解するであろう。任意比率の立体異性体のあらゆる混合物、ならびに本発明化合物の特定の幾何異性体、鏡像異性体、およびジアステレオマーは本発明の範囲内であると意図される。

【0071】

当業者は本発明のある種の化合物が互変異性体として存在することを理解するであろう。本発明化合物を形成する全ての互変異性体は本発明の範囲内であると意図される。

【0072】

「本発明化合物」という用語は、式 I の実施形態および他の実施形態ならびに本明細書

10

20

30

40

50

に記載される実施例を含む。

【0073】

(a)一実施形態は式 I の化合物に関する、式中、 R_4 はメチルである。

【0074】

(b)他の実施形態は式 I の化合物に関する、式中、 R_4 はトリフルオロメチルである。

【0075】

(c)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)および(b)に関する、式中、Ar は C_{4-14} アリールである。

【0076】

(d)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)および(b)に関する、式中、Ar はフェニルである。

10

【0077】

(e)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)および(b)に関する、式中、Ar は C_{1-10} ヘテロアリールである。

【0078】

(f)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)および(b)に関する、式中、Ar は、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、ピラジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、およびチアゾールから成る群から選択される C_{1-10} ヘテロアリールである。

【0079】

20

(g)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、および(f)に関する、式中、 G_1 はNである。

【0080】

(h)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、および(f)に関する、式中、 G_1 は CR_7 である。

【0081】

(i)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、および(f)に関する、式中、 G_1 は CR_7 であり、 R_7 は、水素、ハロ、 C_{0-8} アルキルアミノ、 C_{1-7} アミド、 C_{1-9} アミド、 C_{1-5} カルバモイル、 C_{1-5} ウレイド、シアノ、およびヒドロキシルから成る群から選択される。

30

【0082】

(j)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、および(f)に関する、式中、 G_1 は CR_7 であり、 R_7 は、水素、ハロ、シアノ、およびヒドロキシルから成る群から選択される。

【0083】

(k)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、および(j)に関する、式中、 G_2 は $C=O$ である。

【0084】

(l)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、および(j)に関する、式中、 G_2 は CH_2 である。

40

【0085】

(m)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、および(l)に関する、式中、 R_3 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、および置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルから成る群から選択される。

【0086】

(n)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、および(l)に関する、式中、 R_3 は、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、ならびにピペリジン、ピペラジン、モルホリン、オキサタン、テトラヒドロピラン、および C_{1-4} アルキルにより任意の環窒素上で任意に置換され

50

るテトラヒドロフランから成る群から選択される C_{3-6} ヘテロシクロアルキルから成る群から選択される1から5の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。

【0087】

(o)他の実施形態は式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、および(l)に関する、式中、 R_3 は C_{1-6} アルキルである。

【0088】

(p)他の実施形態は式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、および(l)に関する、式中、 R_3 は、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、オキセタン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ジオキシドテトラヒドロチオピラン、およびテトラヒドロフランから成る群から選択される C_{3-6} ヘテロシクロアルキルであり、ならびに C_{1-4} アルキルにより任意の環窒素上で任意に置換される。

10

【0089】

(q)他の実施形態は式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、および(l)に関する、式中、 R_3 は C_{3-8} シクロアルキルである。

【0090】

(r)他の実施形態は式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、および(l)に関する、式中、 R_3 は C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルキルである。

【0091】

(s)他の実施形態は式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、および(r)に関する、式中、 R_2 は水素である。

20

【0092】

(t)他の実施形態は式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、および(s)に関する、式中、 R_5 は C_{1-6} アルキルであり、 R_6 は水素である。

【0093】

(u)他の実施形態は式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、および(s)に関する、式中、 R_5 は水素であり、 R_6 は C_{1-6} アルキルである。

30

【0094】

(v)他の実施形態は式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、および(s)に関する、式中、 R_5 はメチルであり、 R_6 は水素である。

【0095】

(w)他の実施形態は式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、および(s)に関する、式中、 R_5 は水素であり、 R_6 はメチルである。

【0096】

(x)他の実施形態は式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、および(s)に関する、式中、 R_5 は水素であり、 R_6 は水素である。

40

【0097】

(y)他の実施形態は式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、および(s)に関する、式中、 R_5 および R_6 は一緒に $-CH_2CH_2-$ を形成する。

【0098】

(z)他の実施形態は式Iの化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、および(y)に関する、式中、 R_1 は、挙げる度に、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ト

50

リフルオロメチル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロ、 $-NHC(O)NR_8R_9$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、および $-NH(SO_2)NHR_8$ から成る群から独立して選択される。

【 0 0 9 9 】

(aa)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)、および(z)に関する、式中、 m は少なくとも1であり、 R_1 の少なくとも1つは、 $-NHC(O)NR_8R_9$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、および $-NH(SO_2)NHR_8$ から成る群から選択される。

【 0 1 0 0 】

(bb)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)、および(z)に関する、式中、 m は少なくとも1であり、 R_1 の少なくとも1つは $-NHC(O)NR_8R_9$ であり、 R_8 は水素であり、 R_9 は C_{1-4} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルキル、および C_{3-8} シクロアルキルから成る群から選択される。

10

【 0 1 0 1 】

(cc)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、および(x)に関する、式中、 m は少なくとも1であり、 R_1 の少なくとも1つは $-NHC(O)NR_8R_9$ であり、 R_8 は水素であり、 R_9 は C_{1-4} アルキルである。

【 0 1 0 2 】

(dd)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)、および(z)に関する、式中、 m は少なくとも1であり、 R_1 の少なくとも1つは $-NHC(O)NR_8R_9$ であり、 R_8 は水素であり、 R_9 は C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルキルである。

20

【 0 1 0 3 】

(ee)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)、および(z)に関する、式中、 m は少なくとも1であり、 R_1 の少なくとも1つは $-NHC(O)NR_8R_9$ であり、 R_8 は水素であり、 R_9 は C_{3-8} シクロアルキルである。

【 0 1 0 4 】

(ff)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)、および(z)に関する、式中、 m は少なくとも1であり、 R_1 の少なくとも1つは $-NHC(O)NR_8R_9$ から成る群から選択され、 R_8 は水素であり、 R_9 はメチルおよびエチルから成る群から選択される。

30

【 0 1 0 5 】

(gg)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)、および(z)に関する、式中、 m は少なくとも1であり、 R_1 の少なくとも1つは $-NHC(O)NR_8R_9$ から成る群から選択され、 R_8 は水素であり、 R_9 は、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、およびメチルシクロペンチルから成る群から選択される C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルキルである。

40

【 0 1 0 6 】

(hh)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)、および(z)に関する、式中、 m は少なくとも1であり、 R_1 の少なくとも1つは $-NHC(O)NR_8R_9$ から成る群から選択され、 R_8 は水素であり、 R_9 はシクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチルから成る群から選択される C_{3-8} シクロアルキルである。

【 0 1 0 7 】

(ii)他の実施形態は式 I の化合物ならびに実施形態(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)、(r)、(s)、(t)、(u)、(v)、(w)

50

)、(x)、(y)、(z)、(aa)、(bb)、(cc)、(dd)、(ee)、(ff)、(gg)、および(hh)に関する、式中、mは1である。

【0108】

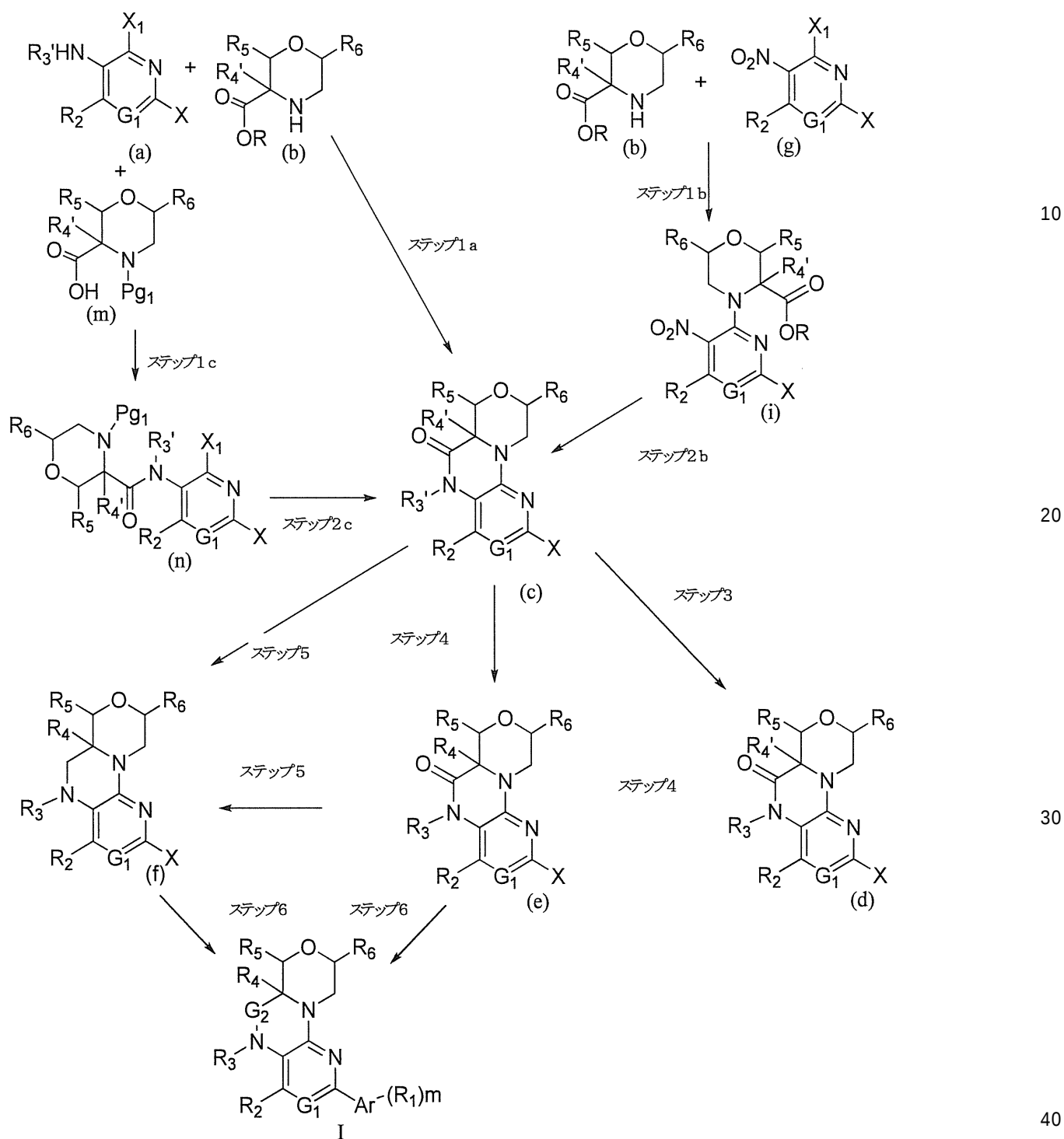
本発明の化合物は様々な手法により調製でき、その幾つかは下記に記載する。全ての置換基は、別段の示唆がない限り、先に定義された通りである。各ステップの生成物は、抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィー、濾過、粉碎、結晶化などを含む従来の方法により回収できる。該手法は、不要な反応を最小限にするために、ある種の基、例えばヒドロキシ、アミノ、またはカルボキシ基の保護を必要としうる。保護基の選択、使用、および除去は周知であり、標準的技法、例えばT.W. Greene および P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry* (John Wiley および Sons、1991)として理解される。

10

【0109】

【化2】

スキームA



【0110】

スキームAのステップ1aは、式(a)の適切な化合物と式(b)の適切な化合物とが反応し、式(c)の化合物を生じるのを図示している。式(a)の適切な化合物とは、 G_1 が必要ならば式Iの最終化合物に存在し、 R_2 が必要ならば式Iの最終化合物に存在し、 R_3 が保護基であるかもしくは必要ならば式Iの最終化合物に存在する、または必要ならば式Iの最終化合物に存在する R_3 を生じ、 X および X_1 がハロゲン、とりわけ塩素および臭素を含む脱離基である。式(b)の適切な化合物とは、 R が水素でありまたは C_{1-4} アルキルなどのエステルを形成し、 R_5 および R_6 は必要に応じて式Iの最終化合物に存在し、ならびに R_4 が水素でありまたは必要ならば式Iの最終化合物に存在する R_4 である。

【0111】

係る反応はよく理解され認識されている。例えば、係る反応は一般にDMSO、THF、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの溶媒で実施される。該反応は、例えば水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、ナトリウムアルコキシドおよびカリウムアルコキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、ならびにジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、トリエチルアミン、ピリジン等のアミン塩基などの適切な塩基を使用して実施される。反応は通常0 から100 の温度で実施される。反応は通常1時間から72時間を要する。

【0112】

スキームAのステップ1bは、式(g)の適切な化合物と式(b)の適切な化合物とが反応し、式(i)の化合物を生じるのを図示している。式(g)の適切な化合物とは、 G_1 が必要ならば式Iの最終化合物に存在し、且つXおよび X_1 がハロゲン、とりわけクロロおよびブロモを含む脱離基である。式(b)の適切な化合物はスキームAのステップ1aに記載される通りである。係る反応はよく理解され認識されており、例えば上記のスキームAのステップ1aの通りに実施される。

10

【0113】

スキームAのステップ2bは、式(i)化合物のニトロ基の還元および式(c) (R_3 は水素である)の化合物を生じる還元を図示している。係る還元反応は当技術分野で周知である。係る環化反応も当技術分野で周知である。

20

【0114】

スキームAのステップ1cは、式(m)の適切な化合物と式(a)の適切な化合物とが反応し、式(n)の化合物を生じるのを図示している。式(m)の適切な化合物とは、 Pg_1 が保護基であり、 R_5 および R_6 が必要ならば式Iの最終化合物に存在し、ならびに R_4 は水素であり、または必要ならば式Iの最終化合物に存在する R_4 である。式(a)の適切な化合物はスキームAのステップ1aに記載される通りである。係るアミド形成反応は良く理解され認識されている。

【0115】

スキームAのステップ2cは、式(n)の化合物が脱保護および環化し、式(c)の化合物を生じるのを図示している。適切な保護基の使用および除去は当技術分野で周知であり、理解されている。環化反応も周知であり、スキームAのステップ1aにも記載されている。一度得られると、式(c)の化合物はスキームAに更に記載される通りに合成できる。

30

【0116】

スキームAのステップ3は、適切なアルキル化試薬を用いた式(c) (式中、 R_3 は水素である)化合物が反応し、式(d)の化合物を生じるのを図示している。適切なアルカリ化試薬は式 R_3-X_3 の1つであり、式中、 R_3 は必要ならば式Iの最終化合物に存在し、 X_3 は適切な脱離基であり、例えばハロゲン、とりわけクロロ、ブロモ、またはヨード、またはスルホン酸塩、例えばトリフルオロメタンスルホネート、トシラート(tosylate)、またはノシラートである。

【0117】

例えば、係る反応は一般にDMSO、THF、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ピリジンなどの溶媒で実施される。該反応は、ナトリウムアルコキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、およびリチウムジイソプロピルアミドおよびリチウムヘキサメチルジシラジド等の強塩基などの適切な塩基の使用で実施される。反応は通常0 から100 の温度で実施する。反応は通常1から72時間を要する。

40

【0118】

スキームAのステップ4は、式(c)の化合物(式中、 R_3 は保護基であり、 R_4 は水素である)または式(d)の化合物(式中、 R_4 は水素であり、 R_3 は必要ならば式Iの最終生成物に存在する)が反応し、式(e)の化合物を生じるのを図示している。適切な試薬は、ヨウ化メチルなどのハロゲン化メチル、硫酸ジメチル、メチルスルホネートおよびトリフルオロメチル転移試薬である。式(e)の化合物(式中、 R_3 は水素である)は、ステップ4、5ま

50

たは6の後に除去できる保護基の使用により、ステップ3の方法によって容易に調製できると理解される。

【0119】

例えば、係る反応は、一般にDMSO、DMF、THFなどの適切な溶媒で実施され、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、およびナトリウムアルコキシド等のアルカリ金属アルコキシドなどの適切な塩基を用いて実施されうる。反応は通常-20 から20 の温度で実施し、約1時間から3日を要する。

【0120】

スキームAのステップ5は、アミド(c) (式中 R_3 は水素である) またはアミド(e) が還元し、式(f)のアミンを生じるのを図示している。係る反応は周知であり、当技術分野で周知のように、水素化リチウムアルミニウム、接触水素化試薬、およびボラン試薬を用いて実施できる。式(c)または(e)の適切な化合物は、 R_4 が必要ならば式Iの最終化合物で R_4 であるものである。

10

【0121】

式(f)の化合物 (式中、 R_3 は水素である) は、示されていないステップでアルキル化され、式(f)の化合物 (式中、 R_3 は水素でない) を生じ得ると理解される。係るアルキル化はアルキル化剤の使用または還元的アミノ化により達成できる。

【0122】

例えば、係るアミンのアルキル化は適切なアルキル化剤を用いて実施される。適切なアルキル化剤は式 R_3-X_2 の1つであり、式中、 R_3 は必要ならば式Iの最終化合物に存在し、 X_2 はハロゲン、とりわけ塩素、臭素もしくはヨウ素、またはメタンスルホン酸塩もしくはp-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩などの適切な脱離基である。係る反応は一般に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、DMSO、またはアセトニトリルなどの溶媒で、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基を用いて実施される。係る反応は一般に室温から選択溶媒の還流温度までの温度で実施し、通常1時間から2日を要する。

20

【0123】

還元的アルキル化は、必要ならば式Iの最終化合物に R_3 を生じるケトンまたはアルデヒドを用いて実施される。例えば、還元的アミノ化は、様々な条件下で、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、亜鉛/塩酸、水素化ホウ素亜鉛などの還元剤を用いて実施される。シアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、該反応は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、および水またはこれらの混合物などの溶媒で実施される。当技術分野で周知のように、係る反応中にpHを監視し調整することは有益でありうる。通常、該反応は約0 から約60 の温度で実施し、通常約1時間から約24時間を要する。

30

【0124】

あるいは、係る還元的アミノ化は触媒での水素化により実施できる。様々な触媒がこの目的に適しており、パラジウム、白金、およびニッケル触媒を含む。係る水素化は酢酸エチル、エタノール、メタノール、イソプロパノールなどの適切な溶媒で実施され、大気圧から約300 psi (2068 kパスカル) に及ぶ圧力で室温から約100 の温度で実施される。

40

【0125】

スキームAのステップ6は、式(e)または(f)の化合物と適切な $-Ar(R_1)_m$ 転移試薬とが反応し、式Iの化合物を生じるのを図示している。適切な $-Ar(R_1)_m$ 転移試薬は、 Ar 、 R_1 、および m が必要ならば式Iに存在するものであり、または R_1 が必要ならば式Iの最終化合物に存在する基を生じるものである。係る反応は周知であり、スズキ・カップリングなどの金属触媒の炭素-炭素結合形成反応を含む。例えば、式(e)または(f)の化合物は、 $(HO)_2B-Ar(R_1)_m$ などの適切なボラン化合物と反応し、式Iの化合物を生じる。

【0126】

スキームAのステップが式Iの化合物を提供するために変わりうることは当業者に認識されるであろう。具体的には、式Iの化合物を生成するために必要なステップの順序は、

50

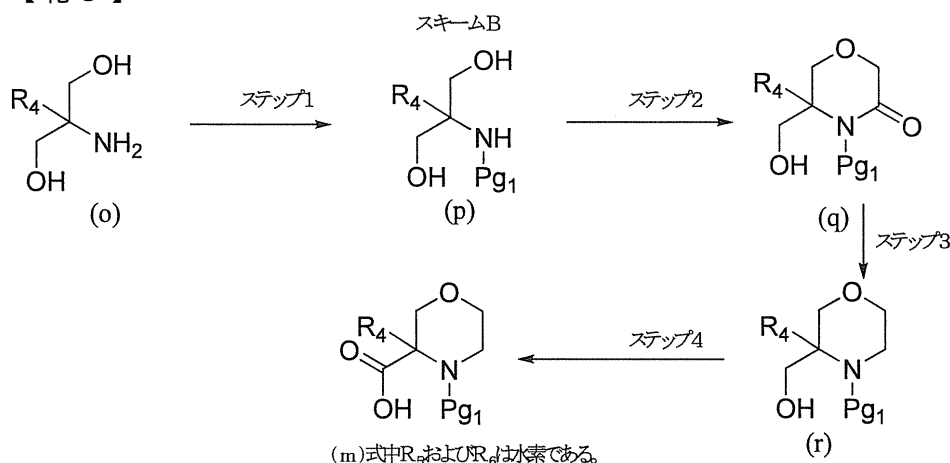
合成される特定の化合物、出発化合物、および置換部分の相対的不安定性に左右される。例えば、式(a)の化合物はステップ6を経て、式(a)の化合物(式中、Xは $-\text{Ar}(\text{R}_1)_m$ である)を生じ、これはさらに合成されて式Iの化合物を生じ、または式(n)の化合物は還元された後、環化され、直接式(f)の化合物を生じる。

【0127】

式Iの幾つかの化合物は、示されていない追加のステップで、式Iの他の化合物に合成されうるとも理解されている。例えば、式Iの化合物(式中、 R_1 または R_2 はハロゲン、一般にブromoである)は、様々な反応を経て、 R_1 または R_2 がハロゲン以外のものである化合物を生じ得る。式Iの化合物は様々な他の方法で合成されうる。係る反応は、加水分解、酸化、還元、アルキル化、アミド化、スルホン化、アルキネーション(alkynylation)、アルキエネーション(alkenylation)等を含む。また、示されていない任意のステップにおいて、式Iの化合物は、当技術分野で周知であり理解されている方法により薬学的に許容できる塩に変換できる。

【0128】

【化3】



【0129】

スキームBのステップ1は、式(o)の適切な化合物を保護し、式(p)の化合物を生じるのを図示している。式(o)の適切な化合物は、式中 R_4 が必要ならば式Iの最終化合物に存在するものである。式(p)の化合物において、 Pg_1 は適切な保護基であり、一般にアミドまたはカルバミン酸塩の保護基であり、ベンズアミン、アセトアミド、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等を含む。保護基の使用はよく理解され認識されている。

【0130】

スキームBのステップ2は、式(p)の化合物と適切な環化試薬とが反応し、式(q)の化合物を生じるのを図示している。適切な環化試薬の例は塩化クロロアセチルを含む。係る環化反応は、式(r)の化合物を直接生じさせるジブromoエタンなどの環化試薬を用いて、直接式(r)の化合物を生じさせるために用いることができる。

【0131】

スキームBのステップ2に図示されるような環化反応は、通常アミド形成に用いられる様々な条件下で実施できる。

【0132】

スキームBのステップ3は、式(q)化合物のアミドの還元により、式(r)の化合物を生じさせるのを図示している。アミンを生じるアミドの還元は当技術分野で周知である。係る反応は周知であり、当技術分野でよく知られているように水素化リチウムアルミニウム、接触水素化試薬、およびボラン試薬を用いて実施できる。

【0133】

スキームBのステップ4は、式(r)のアルコールの酸化により、式(m)(式中、 R_5 および R_6

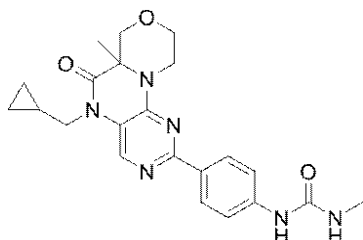
は水素である)の酸を生じさせるのを図示している。係る酸化は周知である。

【0134】

実施例：1 1-(4-(5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素。

【0135】

【化4】



10

【0136】

磁気攪拌機を備えた丸底フラスコに2,4-ジクロロピリミジン-5-アミン(1.89 g、11.52 mmol)、DIPEA(8.05 ml、46.1 mmol)、モルホリン-3-カルボン酸(1.66g、12.68 mmol)、およびDMSO(5ml)を添加した。反応は100 で一晩攪拌した。反応混合物は水に注ぎ、EtOAcで3回抽出した。水性層のpHは10%クエン酸で調整し(約5)、EtOAcで再度抽出した。混合有機層はMgSO₄で脱水し、濾過し、ならびに真空濃縮し、黄褐色の固体を生成した。固体は、少量のEtOHを含むジエチルエーテルで粉碎し、濾過し、ならびに脱水し、2-クロロ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを得た。1.95g (70.3%)。MS[M+H]実測値241。

20

【0137】

磁気攪拌機を備えた丸底フラスコに2-クロロ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(800mg、3.32 mmol)、DMSO(5 ml)、ナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート(351 mg、3.66 mmol)を添加した。反応混合物は0 に冷却し、(プロモメチル)シクロプロパン(0.372 ml、3.66 mmol)はDMSO(1mL)に添加した。反応は氷浴から取り出し、20 で16時間攪拌した。不均一な懸濁液は水(10 mL)に添加し、沈殿物を生じさせ、これは濾過により回収し、水、少量のエタノールおよびジエチルエーテルで順次洗浄した。回収固体は真空脱水し、2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(746 mg、2.53 mmol、76 %収率)をオフホワイト色の固体として得た。MS[M+H] 実測値295。

30

【0138】

磁気攪拌機を備えた丸底フラスコに2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(745 mg、2.53 mmol)、DMSO(10 ml)、ヨードメタン(0.189 ml、3.03 mmol)を添加した。懸濁液は0 に冷却し、ナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート(292 mg、3.03 mmol)を添加した。反応は氷浴から取り出し、20 で16時間攪拌した。反応溶液は水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出し、有機層は飽和NaClで洗浄した。該有機層は回収し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、ならびに濾液は真空濃縮し、薄茶色の固体を生成した。該固体は少量のエタノール、続いてジエチルエーテルで洗浄し、2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(641 mg、2.228 mmol、82%収率)を白色固体として得た。MS[M+H] 実測値309。

40

【0139】

磁気攪拌機を備えたマイクロ波バイアルに2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(88 mg、0.285 mmol)、1,4-ジオキサソ(2 ml)、1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(118 mg、0.428 mmol)、NaHCO₃(飽和、0.491 mL)、およびPdCl₂(dppf)(209 mg、0.285 mmol)を添加した。反応はマイクロ波照射で100 で40分照射した。次いで、反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出し、混合有機層を水で

50

洗浄し、次に塩水で洗浄した後、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、ならびに濾液は真空濃縮し、茶色の残渣を得た。水性層は AcOH (pH約5)で酸性化し、真空濃縮し、灰色の残渣を得た。混合残渣は予備LC/MS(20/80(v/v)水/アセトニトリルを含む10 mmol NH_4HCO_3 水で10 mmol NH_4HCO_3 の45-50%勾配、Phenomenex Gemini 5 μm C18、75 X 30 mmカラム)により精製し、表題化合物(54 mg、0.128 mmol、44.8%収率)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.25 - 0.57 (m, 4 H) 1.18 (m, 1 H) 1.35 (s, 3 H) 2.62 - 2.71 (m, 3 H) 3.17 - 3.26 (m, 1 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 3.68 (d, $J=11.62$ Hz, 1 H) 3.81 (d, $J=14.53$, 6.95 Hz, 1 H) 3.89 - 4.02 (m, 2 H) 4.07 (dd, $J=11.62$, 3.54 Hz, 1 H) 4.20 (dd, $J=13.77$, 2.40 Hz, 1 H) 6.07 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 7.49 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 8.19 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H). MS [M+H] 実測値423.

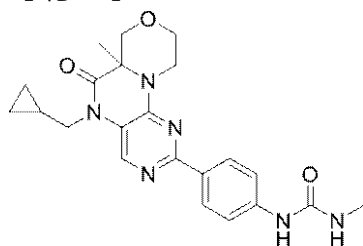
10

【0140】

実施例：2 1-(4-(5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素TFA塩

【0141】

【化5】



20

【0142】

磁気攪拌機を備えたマイクロ波バイアルに2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(140 mg、0.453 mmol)、DMA(2 ml)、1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(188 mg、0.680 mmol)、 Na_2CO_3 (0.907 ml、1.814 mmol、2M)、および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (16.59 mg、0.023 mmol)を添加した。反応はマイクロ波照射で110 で70分間照射した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和 NaCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、ならびに真空濃縮して残渣を得た。該残渣は、予備LC/MS (25%のアセトニトリル(0.035%TFA含有)水(0.05%TFA含有)で溶出、Phenomenex Gemini 5 μm C18、75 X 30 mmカラム)により精製し、表題化合物(6 mg、0.014 mmol、3.13%収率)を黄褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.22 - 0.58 (m, 4 H) 1.16 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 1.35(s, 3 H) 2.62 - 2.71 (m, 3 H) 3.19 - 3.34 (m, 1 H) 3.54 -3.65 (m, 1H) 3.69 (d, $J=11.62$ Hz, 1 H) 3.81 (dd, $J=14.65$, 7.07 Hz, 1 H) 3.89 - 4.04 (m, 2 H) 4.07 (dd, $J=11.37$, 4.04 Hz, 1 H) 4.14 (dd, $J=5.68$, 3.41 Hz, 1 H) 6.11 (d, $J=4.29$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 8.19 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.80 (s, 1 H). MS [M+H] 実測値423.

30

【0143】

実施例：3 (R)-1-(4-(5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素および

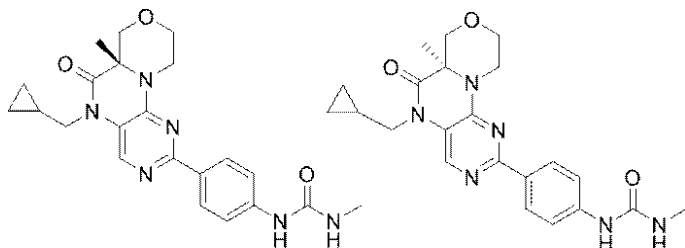
40

【0144】

実施例：4 (S)-1-(4-(5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

【0145】

【化 6】



【 0 1 4 6 】

実施例 1 の生成物 (20 mg) は HPLC (Chiralpak AD-H カラム、流速 = 1.25 mL/分、30% イソプロパノールを含む 10mM 水性 NH₄OAc で溶出) により分離し、異性体 1 (2 mg、t=1.33 分) および異性体 2 (2 mg、t=3.48 分) を得た。

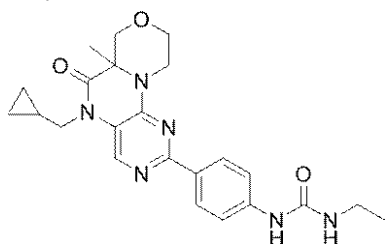
10

【 0 1 4 7 】

実施例：5 1-(4-(5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素、TFA 塩

【 0 1 4 8 】

【化 7】



20

【 0 1 4 9 】

表題化合物は、表題化合物が 25-30% アセトニトリル (0.035% TFA 含有) 水 (0.05% TFA 含有) 勾配で Sunfire Prep 5 μm C18、75 X 30 mm カラム を用いて溶出する予備 HPLC により精製されたことを除いて、実施例 1 と同様な方法により調製し、淡黄色の固体 (12mg、8.49%) を得た。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 0.40 - 0.52 (m, 2 H) 0.54 - 0.65 (m, 2 H) 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 1.20 - 1.27 (m, 1 H) 1.71 (s, 3 H) 3.26 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 3.50 - 3.62 (m, 1 H) 3.64 - 3.72 (m, 1 H) 3.78 - 3.89 (m, 2 H) 3.99 (d, J=14.9, 7.1 Hz, 1 H) 4.11 - 4.20 (m, 2 H) 4.66 - 4.77 (m, 1 H) 7.63 (d, J=9.1 Hz, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.12 (d, J=8.8 Hz, 2 H). MS[M+H] 実測値 437.

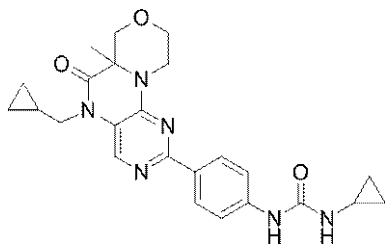
30

【 0 1 5 0 】

実施例：6 1-シクロプロピル-3-(4-(5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素、TFA 塩

【 0 1 5 1 】

【化 8】



40

【 0 1 5 2 】

表題化合物は、表題化合物が 25-30% アセトニトリル (0.035% TFA 含有) 水 (0.05% TFA 含有) 勾配で Sunfire Prep 5 μm C18、75 X 30 mm カラム を用いて溶出する予備 HPLC により精製されたことを除いて、実施例 1 と同様な方法により調製し、淡黄色の固体 (14 mg、8.7%)

50

を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.27 - 0.55 (m, 6 H) 0.58 - 0.70 (m, 2 H) 1.18 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 1.40 (s, 3 H) 2.56 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 3.30 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 3.61 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 3.70 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 3.84 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 3.89 - 4.12 (m, 3 H) 4.20 - 4.35 (m, 1 H) 6.53 (br. s., 1 H) 7.53 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.19 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H). MS[M+H] 実測値449.

【 0 1 5 3 】

実施例： 7 (S)-1-(4-(5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素および

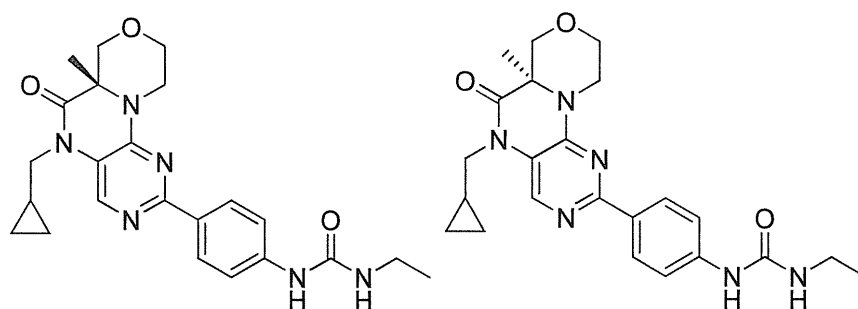
10

【 0 1 5 4 】

実施例： 8 (R)-1-(4-(5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素

【 0 1 5 5 】

【 化 9 】



20

【 0 1 5 6 】

表題化合物のラセミ体は実施例1と同様な方法により調製した。表題化合物のラセミ体は予備HPLC(25-25%ACN(0.035%TFA含有)水(0.05%TFA含有)勾配でSunfire Prep 5 μm C18、75 X 30 mmカラムを用いて溶出)により精製した。該ラセミ体は次いでChiralPak AD-H(5 μm、20X250 mm、40%のMeOH:nPrOH(2:1)を含む液体CO₂)でキラル分離し、表題化合物を生じた。異性体 1 はChiralPak AD-Hカラム(5 μm、2.1X150 mm、40%のEtOH(10 mM NH₄OAc含有)を含む液体CO₂)で0.95分の保持時間を有した。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₆) δ ppm 0.42 (m, 2 H) 0.55 (m, 2 H) 1.17 (t, J=8 Hz, 3 H) 1.21 (m, 1 H) 1.46 (s, 3 H) 3.24 (quartet, J=8 Hz, 2 H) 3.36 (m, 1 H) 3.67 (dt, J=12, 4 Hz 1 H) 3.74 (d, J=12 Hz, 1 H) 3.84 (dd, J=12, 8 Hz, 1 H) 3.98 (dd, J=12, 8 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=12 Hz, 1 H) 4.13 (m, 1 H) 4.30 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.21 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1H)。MS[M+H] 実測値437.4。異性体 2 はChiralPak AD-Hカラム(5 μm、2.1X150 mm、40%のEtOH(10 mM NH₄OAc含有)を含む液体CO₂)で2.21分の保持時間を有した。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₆) δ ppm 0.42 (m, 2 H) 0.55 (m, 2 H) 1.17 (t, J=8 Hz, 3 H) 1.21 (m, 1 H) 1.46 (s, 3 H) 3.24 (quartet, J=8 Hz, 2 H) 3.36 (m, 1 H) 3.67 (dt, J=12, 4 Hz 1 H) 3.74 (d, J=12 Hz, 1 H) 3.84 (dd, J=12, 8 Hz, 1 H) 3.98 (dd, J=12, 8 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=12 Hz, 1 H) 4.13 (m, 1 H) 4.30 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.21 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1H)。MS [M+H] 実測値437.4。

30

40

【 0 1 5 7 】

実施例： 9 (S)-1-シクロプロピル-3-(4-(5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素および

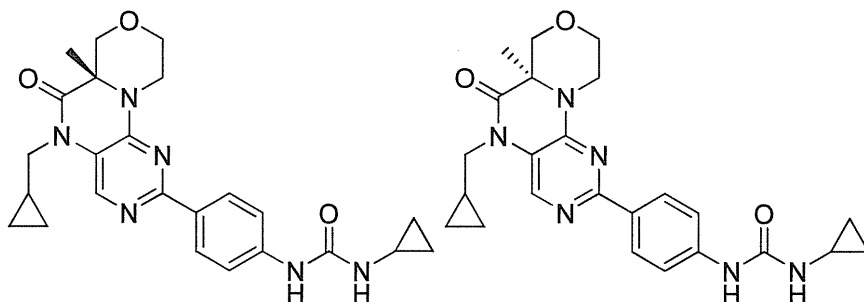
【 0 1 5 8 】

実施例： 10 (R)-1-シクロプロピル-3-(4-(5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素

50

【 0 1 5 9 】

【 化 1 0 】



10

【 0 1 6 0 】

氷水浴で冷却された2-クロロ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(3 g、12.47 mmol)を含むDMSO(10 mL)の混合物にナトリウムtert-ブトキシド(1.32 g、13.7 mmol)を添加した。15分の攪拌後、混合物は室温まで温め、45分間攪拌した。次いで、(ブロモメチル)シクロプロパン(1.27 mL、13 mmol)を12分滴下し、得られた混合物は室温で15時間攪拌した。水を添加し、得られた黄色沈殿物は真空濾過により回収し、水で繰り返し洗浄した。該固体は4時間吸引にかけられ、2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを黄色固体(3.57 g、97%)として得た。MS[M+H] 実測値295.2。

【 0 1 6 1 】

20

2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(3.57 g、12.11 mmol)を含むDMSO(28 mL)に、ヨードメタン(0.907 mL、14.54 mmol)を添加し、混合物は氷水浴で冷却した。次いで、ナトリウムtert-ブトキシド(1.39 g、14.54 mmol)を添加した。0 で5分の攪拌後、混合物は室温まで温め、17時間攪拌した。反応混合物は氷水浴で冷却し、追加のヨードメタン(0.378 mL)、続いて追加のナトリウムtert-ブトキシド(582 mg)を添加した。混合物は室温まで温め、55分間攪拌した後、密閉し、50 (浴温)で1時間加熱した。反応は室温まで冷却し、追加のヨードメタン(3 mL)を添加後、密閉し、50 (浴温)でさらに27分加熱し、次いで氷水浴で冷却し、追加のナトリウムtert-ブトキシド(582 mg)を添加した。混合物は次いで室温まで温め、75分攪拌した。次に反応混合物は水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層は混合し、溶媒は除去し、茶色の固体を得た。固体はジクロロメタンに溶解し、ヘキサン-EtOAc(0-50%)で溶出するシリカゲルで精製し、2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを固体(773 mg、33%)として得た。MS[M+H] 実測値309.2。

30

【 0 1 6 2 】

2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(773 mg、2.5 mmol)に1-シクロプロピル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(0.908 g、3.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂-ジクロロメタン、1,4-ジオキサン(10 mL)およびNaHCO₃(飽和、5 mL)を添加し、混合物はエアバルーン(1 atm)下100 (浴温)で35分間、次いで110 で1時間22分間加熱した。大半の溶媒はロータリー・エバポレーターで蒸発し、残渣を得た。該残渣はMeOHで希釈し、マイクロフィルターにより濾過した。回収固体はMeOHで繰り返しすすぎ、ラセミ体生成物を薄灰色の固体(600 mg、所望生成物)として得た。透明な濾液は、HPLC(25-30%のAcCN[0.035%TFA含有]水[0.05%TFA含有]、Phenomenex Gemini 5 μm C18、75 X 30 mmカラム)により精製し、ラセミ体生成物の追加バッチを白色固体(200 mg)として得た。キラル分離はChiralPak AD-Hカラム(5 μm、20X150 mm、45%のMeOH-PrOH[2:1]を含む液体CO₂)で実施し、(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素を白色固体(225 mg、20%)として得た。表題化合物は、ChiralPak AD-Hカラム(5 μm、2.1X150 mm、40%のi-PrOH(10 mM NH₄OAc含有))を含む液体CO₂で1.43分の保持時間を有

40

50

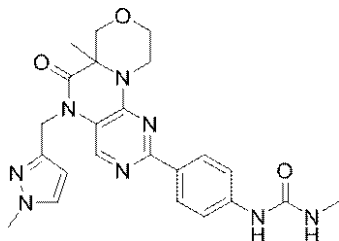
した。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₆) δ ppm 0.44 (m, 2 H) 0.53 (m, 4 H) 0.75 (m, 2 H) 1.22 (m, 1 H) 1.47 (s, 3 H) 2.60 (m, 1 H) 3.38 (m, 1 H) 3.67 (dt, J=12, 4 Hz, 1 H) 3.75 (d, J=12 Hz, 1 H) 3.84 (dd, J=12, 8 Hz, 1 H) 3.98 (dd, J=12, 8 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=8 Hz, 1 H) 4.13 (m, 1 H) 4.32 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.21 (d, J=8 Hz, 2 H). MS [M+H] 実測値449.4.

【0163】

実施例：11 1-メチル-3-(4-(6a-メチル-5-((1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)メチル)-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素

【0164】

【化11】



【0165】

2-クロロ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(100 mg、0.416 mmol)、K₂CO₃(115 mg、0.831 mmol)を含む0 のDMF(2 mL)混合物に、3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール(54.3 mg、0.416 mmol)を添加した。混合物は、0 で30分間、次いで室温で一晩攪拌した。水を添加し、混合物はEtOAc(2X)で抽出した。水性層は塩基性化した後、EtOAcで抽出した。混合有機層はMgSO₄で脱水し、濾過し、ならびに真空蒸発し、2-クロロ-5-((1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)メチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(104 mg)を得た。これはさらに精製することなく次ステップで使用した。MS[M+H] 実測値335。

【0166】

2-クロロ-5-((1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)メチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(100 mg、0.299 mmol)およびヨードメタン(0.037 mL、0.597 mmol)は密閉シンチレーション・バイアルのDMSO(2 mL)の中で混合した。混合物は凍結し、次いでナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート(57.4 mg、0.597 mmol)を添加し、DMSO層で被覆した。混合物は凍結した後、室温まで温め、一晩攪拌した。追加の1当量のヨードメタンを添加した。1時間後、反応は水で希釈し、EtOAcに抽出した。有機層は硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空蒸発し、2-クロロ-6a-メチル-5-((1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)メチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを黄色油として得た。これはさらに精製することなく使用した。MS[M+H] 実測値349。

【0167】

2-クロロ-6a-メチル-5-((1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)メチル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(118 mg)、PdCl₂(dppf)(43.6 mg)、1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(124 mg、0.447 mmol)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(1.5 mL)、および1、4-ジオキサン(3 mL)の混合物はマイクロ波照射により100 で45分間加熱した。反応混合物は2 mLのメタノールで希釈し、濾過した後、20-30%のACN(0.035%TFA含有)水(0.05%TFA含有)を用いてPhenomenex Gemini 5 μm C18、75 X 30 mmカラムで溶出される質量誘発(mass-triggered)予備HPLCにより精製し、表題化合物(36 mg)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.72 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 3.57 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.89 (d, J = 12 Hz, 1 H) 4.15 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=12 Hz, 1 H) 4.71 (m, 1 H) 4.95 (d, J=12 Hz, 1 H) 5.30 (d, J=12 Hz, 1 H) 6.24 (d, J=4 Hz,

10

20

30

40

50

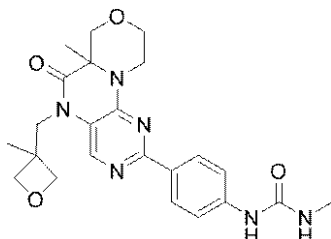
1 H) 7.55 (d, J=4 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.07 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.12 (s, 1 H). MS [M+H] 実測値463.

【 0 1 6 8 】

実施例： 1 2 1-メチル-3-(4-(6a-メチル-5-((3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素

【 0 1 6 9 】

【 化 1 2 】



10

【 0 1 7 0 】

表題化合物は、アルキル化の反応物質として3-(3-(ブロモメチル)-3-メチルオキシタン)を用いて、実施例1と同様な方法により調製し、質量誘発予備HPLC(25-30%のACN(0.035%TFA含有)水(0.05%TFA含有)を用いてPhenomenex Gemini 5 μm C18、75 X 30 mmカラムで溶出)を用いるHPLCにより精製した。表題化合物は単離することなく次ステップに持ち込んだ。

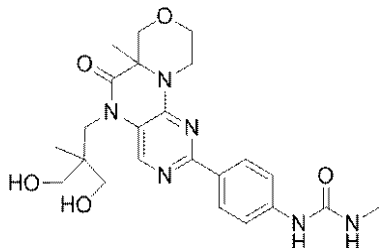
20

【 0 1 7 1 】

実施例： 1 3 1-(4-(5-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

【 0 1 7 2 】

【 化 1 3 】



30

【 0 1 7 3 】

実施例12の生成物は質量誘発予備HPLC(25-30%のACN(0.035%TFA含有)水(0.05%TFA含有)を用いてPhenomenex Gemini 5 μm C18、75 X 30 mmカラムで溶出)を用いるHPLCにより精製した。オキシタンを含む画分は回収し、溶媒は還元し、HPLCにより同一条件下で再精製した。表題化合物を含む画分は真空蒸発し、残渣を得た。該残渣は移転用にメタノールに溶解した後、溶媒は窒素流下で除去し、表題化合物(39 mg)を得た。¹H NMR (400 MHz, ME THANOL-d4) δ ppm 0.92 (s, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 3.38 - 3.4 (m, 4 H) 3.57 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.83 (m, 2 H) 4.13 - 4.18 (m, 3 H) 4.74 (m, 1 H) 7.64 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.10 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.63 (s, 1 H). MS [M+H] 実測値471.5.

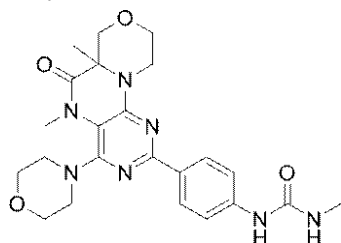
40

【 0 1 7 4 】

実施例： 1 4 1-(4-(5,6a-ジメチル-4-モルホリノ-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

【 0 1 7 5 】

【化 1 4】



【 0 1 7 6】

2,4,6-トリクロロ-5-ニトロピリミジン(1 g、4.38 mmol)はEtOH(10 mL)に懸濁した。Raney-Nickel (登録商標) 2800水(1.285 g、21.89 mmol)を添加し、管は水素気体で浄化し、大気圧および室温で一晩攪拌した。Celite (登録商標) による濾過後、濾液は蒸発し、1.3 gの粗2,4,6-トリクロロピリミジン-5-アミンを得た。MS[M+H] 実測値200。

10

【 0 1 7 7】

丸底フラスコは、2,4,6-トリクロロピリミジン-5-アミン(982 mg、4.95 mmol)、モルホリン-3-カルボン酸(649 mg、4.95 mmol)およびトリエチルアミン(2.78 mL、19.79 mmol)を含むエタノール(20mL)で満たした。混合物は75 °Cで3日間加熱し、次いで水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層は硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、真空脱水し、500 mgの粗2,4-ジクロロ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを得た。これはさらに精製することなく使用した。MS[M+H] 実測値275。

20

【 0 1 7 8】

2,4-ジクロロ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(500 mg、1.818 mmol)およびヨードメタン(1.134 mL、18.18 mmol)はDMSO(3mL)の中で混合した。2-メチルプロパン-2-オレート(699 mg、7.27 mmol)を添加し、懸濁液は一晩室温で攪拌した。1.0当量のヨードメタンを添加し、溶液は50 °Cで約18時間加熱した。反応は質量誘発予備HPLC (20-60%のACN(0.035%TFA含有)水(0.05%TFA含有)、Phenomenex Gemini 5 μm C18、75 X 30 mmカラム)により精製し、20 mgの2,4-ジクロロ-5-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを黄褐色の固体として得た。MS[M+H] 実測値289。

【 0 1 7 9】

2,4-ジクロロ-5-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(20 mg、0.069 mmol)およびヨードメタン(9.82 mg、0.069 mmol)はDMSO(2mL)に攪拌した。混合物は凍結し、次いで2-メチルプロパン-2-オレート(19.94 mg、0.208 mmol)を固体として、続いてDMSOの層を添加した。混合物は再凍結した後、室温まで温め、1時間攪拌した。反応は水で希釈し、EtOAcで2回抽出し、有機層は混合し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、ならびに真空蒸発し、20mg(95%)の2,4-ジクロロ-5,6a-ジメチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを白色固体とし得た。MS[M+H] 実測値303。

30

【 0 1 8 0】

2,4-ジクロロ-5,6a-ジメチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(20 mg、0.066 mmol)、トリエチルアミン(18.44 μL、0.132 mmol)およびモルホリン(5.75 μL、0.066 mmol)はジクロロメタンに室温で混合し、週末にかけて50 °Cで攪拌した。溶媒は真空除去し、粗2-クロロ-5,6a-ジメチル-4-モルホリノ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを得た。MS[M+H] 実測値354。

40

【 0 1 8 1】

2-クロロ-5,6a-ジメチル-4-モルホリノ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(23 mg、0.065 mmol)、1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(21.54 mg、0.078 mmol)、PdCl₂(dppf)(9.51 mg、0.013 mmol)および重炭素ナトリウム(1.5 mL、飽和)は1,4-ジオキサン(3 mL)に

50

混合した。懸濁液はマイクロ波照射により100℃で30分間加熱した。濾過後、溶液は質量誘発予備HPLC(20-25%のACN(0.035%TFA含有)水(0.05%TFA含有)を用いてPhenomenex Gemini 5 μm C18、75 X 30 mmカラムで溶出)により精製し、表題化合物(5.3 mg 17 %収率)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.57 (s, 3 H) 2.70 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 3.34 (m, 1 H) 3.64 (m, 1 H) 3.72-3.86 (m, 9 H) 4.10 (m, 2 H) 4.25 (m, 1 H) 7.51 (d, J=8 Hz, 2 H) 7.62 (d, J=8 Hz, 2 H). MS [M+H]⁺ 実測値468.

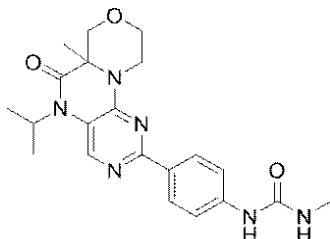
【0182】

実施例：15 1-(4-(5-イソプロピル-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

【0183】

10

【化15】



【0184】

2,4-ジクロロピリミジン-5-アミン(1.0 g、6.10 mmol)を含有する16.5 mLのジクロロメタンを含む100 mLフラスコにアセトン(1.062 g、18.29 mmol)を添加した。溶液は0℃まで冷却し、次いで四塩化チタニウム(0.740 mL、6.71 mmol)を含む10 mLのジクロロメタン溶液を徐々に添加した。混合物は室温で2時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.150 g、18.29 mmol)を4等分で10分かけて添加し、反応は室温で2時間攪拌した。反応は水(150 mL)で急冷し、t-BuOMeで2回抽出した。有機層は混合し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、ならびに真空濃縮した。残渣はメタノールに溶解し、シリカに吸着させた。残渣は溶離液として0-10%のメタノールを含むジクロロメタンを用いてシリカゲルで精製した。関連画分は真空蒸発し、940mg(74%)の2,4-ジクロロ-N-イソプロピルピリミジン-5-アミンを淡黄色油として得た。MS[M+H]⁺ 実測値206.

20

【0185】

30

丸底フラスコは、2,4-ジクロロ-N-イソプロピルピリミジン-5-アミン(940 mg、4.56 mmol)、モルホリン-3-カルボン酸塩酸塩(994 mg、5.93 mmol)、DIPEA(3.19 mL、18.25 mmol)およびDMSO(8 mL)で満たした。フラスコは一晚100℃で加熱した。溶液は水で希釈し、2時間冷蔵した。水溶液はEtOAcで2回抽出した。有機層は混合し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、ならびに真空蒸発し、2-クロロ-5-イソプロピル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを茶色固体(1.2g)として得た。MS[M+H]⁺ 実測値283.

【0186】

2-クロロ-5-イソプロピル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(1.20 g、4.24 mmol)およびヨードメタン(1.324 mL、21.22 mmol)はDMSO中で混合した。混合物を凍結し、2-メチルプロパン-2-オール(1.224 g、12.73 mmol)を添加し、DMSOの層により被覆し、ならびに再凍結した。混合物を室温にし、一晚攪拌した。さらに1当量の2-メチルプロパン-2-オールおよびヨードメタンを追加し、混合物は一晚30℃で攪拌した。溶液は水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。有機層は混合し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、ならびに真空蒸発した。残渣はシリカに吸着させ、カラムクロマトグラフィーにより、溶離液として10-60%EtOAcを含むヘキサン、次いで5%メタノールを含むジクロロメタンを用いて精製した。関連画分は真空蒸発し、98mg(8%)の2-クロロ-5-イソプロピル-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを得た。MS[M+H]⁺ 実測値297.

40

【0187】

50

2-クロロ-5-イソプロピル-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(98 mg、0.330 mmol)はPdCl₂(dppf)(48.3 mg)、1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(100 mg、0.363 mmol)および飽和重炭素ナトリウム溶液(2 mL、飽和)と1、4-ジオキサン(4mL)に混合した。懸濁液はマイクロ波照射により100℃で30分間加熱した。懸濁液は濾過し、固体はメタノール、次いでDMSOで洗浄し、濾液は真空蒸発した。得られた固体は質量誘発予備HPLC(20-35%のACN(0.035%TFA含有)水(0.05%TFA含有)を用いてPhenomenex Gemini 5 μm C18、75×30 mmカラムで溶出)により精製し、表題化合物(30 mg 22%収率)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1.55 (m, 6 H) 1.62 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 3.50 (td, J=12, 4 Hz, 1 H) 3.68 (td, J=12, 4 Hz, 1 H) 3.79 (d, J=12 Hz, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 4.62 (dd, J= 12, 4 Hz, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 7.62 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.10 (d, J=8 Hz, 2H) 8.13 (s, 1H). MS [M+H]⁺ 実測値411.

10

【0188】

調製1: 2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン

【0189】

モルホリン-3-カルボン酸(10 g、76 mmol)は水(50ml)に溶解し、5℃に冷却した。50%水酸化ナトリウム(6.10 g、76 mmol)溶液を添加し、反応混合物は再び5℃に冷却した。次いで、50%水酸化ナトリウム(7.93g、99 mmol)の追加分は22mLに水で希釈し、添加漏斗に添加した。クロロギ酸ベンジル(65.3 ml、458 mmol)は分離添加漏斗に添加し、反応温度を10℃未満に維持しながら2つの試薬を同時に約30分かけて滴下した。添加が完了した際、混合物のpHは約6であった。pHを9に調整するため、追加の50%NaOH(1.13g、14.3 mmol)を添加した。反応は10-15℃で2時間攪拌した。反応混合物はヘキサン(2x30ml)で抽出し、過剰のクロロギ酸ベンジルを除去した。EtOAc(50ml)は水性相に添加した。混合物は約0のpHに濃HCl(10g)で酸性化した。有機相は分離し、水性相はEtOAc(3x100ml)で抽出した。混合有機溶液は濃縮し、油を得た。生成物はさらに高真空下で一晩脱水させ、21.2gの粗4-(ベンジルオキシカルボニル)モルホリン-3-カルボン酸を得た。これはさらに精製することなく次ステップで使用した。C₁₃H₁₅NO₅の算出[M-H]⁻、264; 測定値、264。

20

【0190】

4-(ベンジルオキシカルボニル)モルホリン-3-カルボン酸(原料、21.2 g、約75 mmol)はメタノール(250 ml)に溶解した。硫酸(12.01 ml、225 mmol)は激しく攪拌しながら徐々に添加した。発熱が見出され、温度は添加後34℃に上昇した。一度添加が完了すると、反応溶液は50℃まで18時間加熱した。反応混合物は室温まで冷却し、濃縮し、大半のメタノールを除去した。EtOAc(500ml)を添加し、有機溶液は水(150ml)、飽和重炭素ナトリウム溶液(100ml)および水(150ml)で洗浄した。有機溶液は次いで濃縮し、残渣を得た。これはシリカゲル・カラム(330gシリカゲル、ヘキサン/EtOAc5:1)により精製し、15.9グラムの4-ベンジル3-メチルモルホリン-3,4-ジカルボキシレートを通明な油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =3.28-3.57(m, 2H), 3.67(m, 1H), 3.57-3.96(m, 5H), 4.4(dd, 1H), 4.61(dd, 1H), 5.19(m, 2H), 7.32-7.4(m, 5H)。

30

【0191】

4-ベンジル3-メチルモルホリン-3,4-ジカルボキシレート(13.98 g、50.1 mmol)およびヨウ化メチル(5.70 ml、91 mmol)はTHF(100 ml)に溶解した。溶液は-70℃に冷却した。NaHMDSを含むTHF(1 M、91 ml、91 mmol)溶液はシリンジで2分かけて添加した。反応溶液は5時間-40から-70℃で攪拌し、次いでMeOH(5ml)およびHOAc(3.5g)で急冷した。反応混合物は濃縮した。残渣は次いでEtOAc(400ml)と水(150ml)間に分配された。有機相は分離した。水性相(pH約7)はEtOAc(100ml)で抽出した。混合有機相は水(100ml)で洗浄した。有機溶液は次いで濃縮し、油を得た。残渣はシリカゲル・カラム(220gシリカゲル、ヘキサン/EtOAc5:1)により精製し、11.6gの4-ベンジル3-メチル3-メチルモルホリン-3,4-ジカルボキシレートを油(79%収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =1.58(s, 3H), 3.23-3.78(m, 9H), 4.99(m, 2H), 7.17-7.27(m, 5H)。

40

50

【 0 1 9 2 】

4-ベンジル3-メチル3-メチルモルホリン-3,4-ジカルボキシレート(7.751 g、26.4 mmol)はEtOH(100 ml)に溶解した。次に、10%Pd/C(1.406 g、1.321 mmol)を添加した。フラスコは窒素で浄化し、水素を導入する前に排気した。混合物は次いで1気圧の水素下で16時間水素化した。Pd/CはCelite(登録商標)パッドによる濾過により除去した。濾液は濃縮し、油として生成物を得た。 $C_7H_{13}NO_3$ の算出MS[M+H]、160; 測定値、160。

【 0 1 9 3 】

メチル3-メチルモルホリン-3-カルボキシレート(4.21 g、26.4 mmol)はTHF(60 ml)に溶解し透明な溶液を形成した。2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(5.13 g、26.4 mmol)を添加し、溶液は-10℃まで冷却した。温度を-8から-10℃に維持しながら、ジイソプロピルエチルアミン(6.93 ml、39.7 mmol)を添加した。反応は、4時間0℃、16時間室温で攪拌した。溶媒は減圧下で除去した。EtOAc(120ml)を添加し、混合物は水(3x30ml)で洗浄した。有機溶液は濃縮し、8.4gの粗メチル4-(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-3-メチルモルホリン-3-カルボキシレートを油として得た。原料はさらに精製することなく次ステップで使用した。 $C_{11}H_{13}ClN_4O_5$ の算出MS[M+H]、317; 測定値、317。

10

【 0 1 9 4 】

メチル4-(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-3-メチルモルホリン-3-カルボキシレート(原料、8.4 g、約20 mmol)およびバナジルアセチルアセトネート(vanadyl acetylacetonate)(0.7g、2.64mmol)はTHF(80 ml)の中で混合した。反応混合物は1気圧の水素下で35℃で18時間水素化した。出発物質は消費された。反応混合物は室温に冷却した。MeOH(100 ml)を反応混合物に添加し、10分間攪拌した。混合物はCelite(登録商標)パッドにより濾過した。Celite(登録商標)パッドは、THF(60ml)およびMeOH(10ml)の混合物で2回、次いでジクロロメタン(80ml)およびメタノール(20ml)の混合物で3回洗浄した。濾液は洗浄剤と混合し、約30mlに濃縮した時点で固体が析出した。EtOAc(40ml)を添加し混合物は10分間攪拌した。固体は濾過により回収し、EtOAc(50ml)で洗浄し、2.54gの2-クロロ-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =1.44(s, 3H), 3.23(m, 1H), 3.53(m, 1H), 3.69(d, 1H), 3.88-3.99(m, 3H), 7.67(s, 1H), 10.98(s, 1H)

20

【 0 1 9 5 】

2-クロロ-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(0.846 g、3.32 mmol)および(ブロモメチル)シクロプロパン(0.672 g、4.98 mmol)はDMSO(5 ml)の中で混合した。炭酸カリウム(0.918 g、6.64 mmol)を添加した。混合物は、30分間室温で、次いで2時間35℃で攪拌した。EtOAc(40ml)を添加後、水(30ml)を添加した。水性相は分離し、EtOAc(2x30ml)で抽出した。混合有機相は水(2x20ml)で洗浄した。有機溶液はほぼ脱水するまで濃縮し、その時点で固体が析出した。EtOAc(5ml)およびヘキサン(20ml)を添加し、混合物は20分間攪拌した。固体は濾過により回収し、1.35gの生成物を白色固体として得た。母液の濃縮および結晶化により、二番作として0.28gの別の化合物を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =0.34(m, 2H), 0.46(m, 2H), 1.13(m, 1H), 1.39(s, 3H), 3.21(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.66(d, 1H), 3.77(m, 1H), 3.85-4.02(m, 4H), 8.20(s, 1H)

30

40

【 0 1 9 6 】

調製 2 : メチル3-メチルモルホリン-3-カルボキシレート

【 0 1 9 7 】

4-ベンジル-5-(ヒドロキシメチル)-5-メチルモルホリン-3-オン(11.75 g、0.05 mol)、酢酸エチル(75 ml)、およびKBr水(0.5 M、10 ml)を混合し、続いて2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(0.16 g、1 mmol)を添加する。12%NaClO水溶液(39 g、62.5 mmol)を30分かけて5.0で8.0-10.0のpHで該混合物に滴下する。30分後、35%塩酸の添加、続いて30分にわたる25%NaClO2水(22.7 g、62.5 mmol)の添加により、pHを5.0に調整する。3時間外気温で攪拌し続ける。酢酸エチルでの抽出により生成物を回収し、塩水で洗浄し、4-ベンジル-3-メチル-5-オキソモルホリン-3-カルボン酸を得る。

50

【 0 1 9 8 】

4-ベンジル-3-メチル-5-オキソモルホリン-3-カルボン酸(1当量)をMeOH(10体積)に溶解し、攪拌する。硫酸(3当量)を滴下する。50℃で24時間加熱する。室温に冷却し、濃縮する。EtOAc(25体積)を添加し、水(7体積)、続いて飽和水性NaHCO₃(5体積)、次いで水(7体積)で洗浄する。EtOAc層を脱水し、濃縮し、メチル4-ベンジル-3-メチル-5-オキソモルホリン-3-カルボキシレートを得る。

【 0 1 9 9 】

メチル4-ベンジル-3-メチル-5-オキソモルホリン-3-カルボキシレートをTHF(10体積)に溶解し、0℃に冷却する。ポラン硫化ジメチル錯体(1.5当量)を添加し、室温まで温める。水(5体積)、続いてEtOAc(10体積)を添加する。有機層を分離し、飽和水性NaClで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、ならびに濃縮して、メチル4-ベンジル-3-メチルモルホリン-3-カルボキシレートを得る。

10

【 0 2 0 0 】

メチル4-ベンジル-3-メチルモルホリン-3-カルボキシレートをEtOH(10体積)に溶解し、10%Pd/C(0.1当量)を添加する。16時間水素化し、Celite(登録商標)により濾過し、濃縮し、表題化合物を得る。

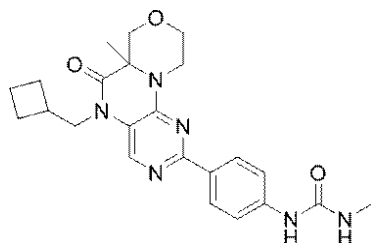
【 0 2 0 1 】

実施例：16 1-(4-(5-(シクロブチルメチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

【 0 2 0 2 】

20

【 化 1 6 】



【 0 2 0 3 】

表題化合物は、表題化合物がシリカゲル・カラム・クロマトグラフィー(MeOHを含むクロロホルムの2から5%勾配で溶出)により精製したことを除いて、実施例1と同様な方法により調製し、表題化合物をオフホワイト色の固体(15 mg、17 %収率)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27 (s, 3 H) 1.61 - 1.79 (m, 4 H) 1.80 - 1.96 (m, 2 H) 2.51 - 2.67 (m, 4 H) 3.10 - 3.19 (m, 1 H) 3.45 - 3.64 (m, 2 H) 3.83 - 4.05 (m, 4 H) 4.11 (m, 1 H) 5.92 - 6.08 (m, 1 H) 7.35 - 7.47 (d, J=8.0 Hz, 2 H) 8.05 - 8.14 (d, J=8.0 Hz, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H). MS [M+H]⁺ 実測値437.

30

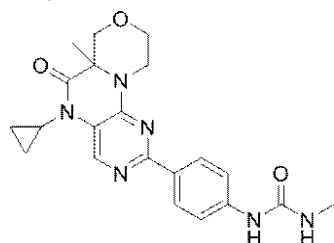
【 0 2 0 4 】

実施例：17 1-(4-(5-(シクロプロピル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

【 0 2 0 5 】

40

【 化 1 7 】



【 0 2 0 6 】

磁気攪拌機を備えた丸底フラスコに2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(0.835 g、5 mmol)

50

mol)、DMSO(1 ml)、モルホリン-3-カルボン酸(0.656 g、5.00 mmol)およびDIPEA(3.49 ml、20.00 mmol)を添加した。反応は80 で10分間攪拌後、外気温まで冷却し、HATU(2.85 g、7.50 mmol)、続いてシクロプロパンアミン(0.526 ml、7.50 mmol)を添加し、反応混合物は再度80 で2時間加熱した。完了次第、反応は水に懸濁し、濾過した。回収固体は、水、少量のエタノールおよびジエチルエーテルで順次洗浄した。固体は16時間真空脱水し、4-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-N-シクロプロピルモルホリン-3-カルボキサミド(0.325 g、1.081 mmol、21.62%収率)を白色固体として得た。

【0207】

磁気攪拌機を備えたシンチレーション・バイアルに4-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-N-シクロプロピルモルホリン-3-カルボキサミド(325 mg、1.081 mmol)、DMF(5 ml)、Cs₂CO₃(528 mg、1.621 mmol)を添加した。反応は60 で16時間攪拌した。反応溶液は水に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出し、混合有機層は飽和NaClで洗浄した。有機層はNa₂SO₄で脱水し、濾過し、真空脱水し、黄色固体を得た。原料はジエチルエーテルで洗浄し、濾過し、2-クロロ-5-シクロプロピル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(121 mg、0.431 mmol、39.9%収率)を白色固体として得た。MS[M+H] 実測値281。

10

【0208】

磁気攪拌機を備えた丸底フラスコに2-クロロ-5-シクロプロピル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(121 mg、0.431 mmol)、DMSO(2 ml)、およびヨードメタン(0.032 ml、0.517 mmol)を添加した。混合物は0 に冷却し、ナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート(49.7 mg、0.517 mmol)を添加し、20 で16時間攪拌した。反応溶液は水に懸濁し、沈殿物は濾過した。回収固体は、少量のエタノール、およびジエチルエーテルで順次洗浄した。固体は回収し、真空脱水し、2-クロロ-5-シクロプロピル-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(100 mg、0.339 mmol、79%収率)を黄褐色固体として得た。MS[M+H] 実測値295。

20

【0209】

磁気攪拌機を備えたマイクロ波バイアルに2-クロロ-5-シクロプロピル-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(100mg、0.339 mmol)、1,4-ジオキサソ(2 ml)、1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(141 mg、0.509 mmol)、NaHCO₃(585 μl)、続いてPdCl₂(dppf)(12.41 mg、0.017 mmol)を添加した。反応はマイクロ波照射で100 で40分間照射した。終了次第、反応溶液は水に注ぎ、沈殿物は濾過した。回収固体は水および少量のエタノールで順次洗浄し、真空脱水し、固体を得た。この固体はシリカゲル・クロマトグラフィー(2から5%勾配のMeOHを含むクロロホルム)によりさらに精製した。画分は回収し、真空濃縮し、表題化合物(27 mg、0.066 mmol、19.48%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₄, D₂O) δ ppm 0.55 (m, 1 H) 0.78 - 0.92 (m, 1 H) 1.01 - 1.11 (m, 1 H) 1.12 - 1.24 (m, 2 H) 1.45 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.78 (s, 1 H) 3.26 - 3.40 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 3.70 (d, J=11.6 Hz, 1 H) 3.93 (d, J=11.4 Hz, 1 H) 4.02 (m, 1 H) 4.30 - 4.39 (m, 1 H) 7.54 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.08 - 8.16 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H).MS[M+H] 実測値409。

30

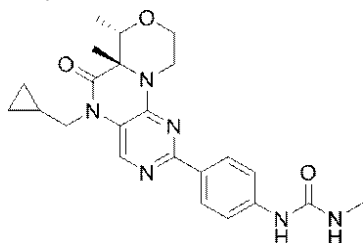
40

【0210】

実施例：18 1-(4-((6aS,7S)-5-(シクロプロピルメチル)-6a,7-ジメチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

【0211】

【化 18】



【0212】

(2R,3S)-2-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸(14.7g、123 mmol)を含むNaOH(50%、70 mL)にベンズアルデヒド(14 mL、123 mmol)を添加した。白色スラリーは室温で18時間攪拌し、次いで0℃に冷却した。NaBH₄(675 mg、17.9 mmol)は10分かけて2部に分けて加した。冷却浴から取り出し、厚いスラリーは室温で40分間攪拌し、追加のNaBH₄(659 mg、17.4 mmol)を添加し、0℃で40分間攪拌した。ベンズアルデヒド(10 mL、99 mmol)を添加し、0℃に冷却し、追加のNaBH₄(700 mg、18.5 mmol)を添加した。5分後、室温まで温め、2時間攪拌した。反応混合物はHCl(濃)で約3のpHに酸性化した後、沈殿物を濾過し、冷水で洗浄し、ならびに脱水し、白色固体の(2R,3S)-2-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシブタン酸(3.4 g、13.2%)を得た。MS[M+H]⁺ 実測値210。

10

【0213】

磁気攪拌機を備えた丸底フラスコに(2R,3S)-2-(ベンジルアミノ)-3-ヒドロキシブタン酸、HCl(3.4 g、13.84 mmol)、水(20 mL)、水酸化ナトリウム(1.937 g、48.4 mmol)を添加し、0℃に冷却した。塩化2-クロロアセチル(2.201 mL、27.7 mmol)を滴下した。反応は20℃まで2時間かけて温めた。反応溶液は6 N HClでpHを約2に中和した。反応溶液は酢酸エチルで抽出し、飽和NaClで洗浄した。有機層は回収し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮し、(2S,3R)-4-ベンジル-2-メチル-5-オキシモルホリン-3-カルボン酸(3.04g、88%)を白色固体として得た。MS[M+H]⁺ 実測値250。

20

【0214】

磁気攪拌機を備えた丸底フラスコに(2S,3R)-4-ベンジル-2-メチル-5-オキシモルホリン-3-カルボン酸(1 g、4.01 mmol)、EtOH(20 mL)、塩化チオニル(1.155 mL、16.05 mmol)を添加した。反応は20℃で72時間攪拌した。真空濃縮し、原油を得た。該油はシリカゲル・クロマトグラフィー(20%EtOAcを含むヘキサンでMoritex SI-60サイズ60-半カラムを用いて溶出)により精製した。得られた画分は回収し、真空濃縮し、(2S,3R)-エチル4-ベンジル-2-メチル-5-オキシモルホリン-3-カルボキシレート(683 mg、2.46 mmol、61.4%収率)を白色固体として得た。MS[M+H]⁺ 実測値278。

30

【0215】

(2S,3R)-エチル4-ベンジル-2-メチル-5-オキシモルホリン-3-カルボキシレート(683 mg、2.463 mmol)を含むTHF(6 mL)に0℃のBH₃SMe₂(0.350 mL、3.69 mmol)を加した。反応は20℃で16時間攪拌した。反応溶液は0℃の水で急冷した。該層は分離し、水性層は酢酸エチルで抽出した。混合有機層は飽和NaClで洗浄した。該有機層は回収し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、ならびに真空濃縮し、原油を得た。該油はシリカゲル・クロマトグラフィー(10-20%勾配のEtOAcを含むヘキサンでMoritex SI-60サイズ20カラムを用いて溶出)により精製した。得られた画分は回収し、真空濃縮し、(2S,3R)-エチル4-ベンジル-2-メチルモルホリン-3-カルボキシレート(683 mg、2.59 mmol、105%収率(残留溶媒を含有))を無色の油として得た。MS[M+H]⁺ 実測値264。

40

【0216】

(2S,3R)-エチル4-ベンジル-2-メチルモルホリン-3-カルボキシレート(648 mg、2.461 mmol)、エタノール(5 mL)、およびPd(OH)₂(34.6 mg、0.246 mmol)は丸底フラスコで混合した。混合物は激しく攪拌し、家庭用掃除機を用いて空気をパージし、H₂(3回)で再充填した。反応は20℃で16時間攪拌した。Parr(登録商標)シェーカーに移し、50 psi(345 kPa)のH₂に加圧し、2時間振とうした。懸濁液はCelite(登録商標)のパッドで濾過し、エタ

50

ノール(5 ml)で洗浄した。濾液は真空濃縮し、静置して、(2S,3R)-エチル2-メチルモルホリン-3-カルボキシレート(386 mg、2.229 mmol、91%収率)を黄色結晶として得た。

【0217】

磁気攪拌機を備えたシンチレーション・バイアルに(2S,3R)-エチル2-メチルモルホリン-3-カルボキシレート(383 mg、2.211 mmol)、DMF(3 ml)、2,4-ジクロロピリミジン-5-アミン(363 mg、2.211 mmol)、続いてDIEA(0.386 ml、2.211 mmol)を添加した。反応は80で16時間攪拌した。NaOH(2 mL、2.5N)を添加し、110で2時間加熱を続けた。室温に冷却後、Boc₂O(2当量)を添加し、16時間攪拌した。反応はHCl(6N)で約2のpHに酸性化した。反応混合物は酢酸エチルに注ぎ、水、塩水で順次洗浄した後、Na₂SO₄で脱水し、真空濃縮し、原油を得た。16時間の静置後、結晶が形成した。結晶は濾過し、エーテルで洗浄し、(6aR,7S)-2-クロロ-7-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(128 mg、0.503 mmol、22.73%収率)を茶色固体として得た。母液はTFAで処理し、粗(2S,3R)-2-メチルモルホリン-3-カルボン酸TFA(145 mg、0.559 mmol、25.3%収率)を得た。これは2,4-ジクロロピリミジン-5-アミン(164 mg、1 mmol)を含むDMF(1 ml)およびDIEA(0.524 ml、3.00 mmol)と混合した。反応は80で16時間加熱した。反応溶液は酢酸エチルに注ぎ、水および塩水で順次洗浄した。有機層はNa₂SO₄で脱水し、真空濃縮し、茶色の油を得た。油の残渣は16時間静置し、固体を得た。これは濾過し、エーテルですすぎ、(6aR,7S)-2-クロロ-7-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(77 mg、0.302 mmol、30.2%収率)を得た。MS[M+H] 実測値255。

10

【0218】

(6aR,7S)-2-クロロ-7-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(0.077 g、0.302 mmol)を含むDMSO(1 ml)にナトリウムtert-ブトキシド(0.035 g、0.363 mmol)を添加し、0で10分間攪拌した。(プロモメチル)シクロプロパン(0.034 ml、0.333 mmol)はDMSO(100 μL)に添加し、反応は25で16時間攪拌した。追加の(プロモメチル)シクロプロパン(0.034 ml、0.333 mmol)を添加し、60に2時間温めた。反応溶液は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄した。有機層はNa₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮し、粗残渣(93mg、100%)を得た。残渣はさらに精製することなく次ステップで使用した。MS[M+H] 実測値309。

20

【0219】

(6aR,7S)-2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-7-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(0.093 g、0.301 mmol)を含む0のDMSO(1 ml)およびヨードメタン(0.038 ml、0.602 mmol)にナトリウムtert-ブトキシド(0.043 g、0.452 mmol)を添加した。反応は25に温め、2時間攪拌した。反応溶液は水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄した。有機層はNa₂SO₄で脱水し、濾過し、ならびに真空濃縮し、粗残渣(98mg、100%)を得た。残渣はさらに精製することなく次ステップで使用した。MS[M+H] 実測値323。

30

【0220】

磁気攪拌機を備えたマイクロ波バイアルに粗(6aS,7S)-2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a,7-ジメチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(98 mg、0.304 mmol)、1,4-ジオキサン(1.5 ml)、1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(126 mg、0.455 mmol)、飽和NaHC03(0.500 mL)、およびPdCl₂(dppf)(11.11 mg、0.015 mmol)を添加した。反応はマイクロ波照射で100で40分間照射した。反応溶液は飽和NaClに注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層は回収し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮し、茶色の残渣を得た。該残渣は予備HPLC(20-30%ACN(0.035%TFA含有)水(0.05%TFA含有)でSunfire Prep 5 μm C18、75 X 30 mmカラムを用いて溶出)により精製し、表題化合物(6.8 mg、0.016 mmol、5.13%収率)を薄茶色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 0.46 (m, 2 H) 0.60 (m, 2 H) 1.20 - 1.25 (m, 1 H) 1.41 (d, J=6.6 Hz, 3 H) 1.92 (s, 3 H) 2.81 (s, 3 H) 3.53 - 3.67 (m, 1 H) 3.79 - 3.87 (m, 1 H) 3.91 (d, J=7.0 Hz, 2 H) 3.99 - 4.11 (m, 1 H) 4.27 (d, J=6.6 Hz, 1 H) 4.87 - 5.00 (m, 1 H) 7.65 (d, J=8.8 Hz, 2

40

50

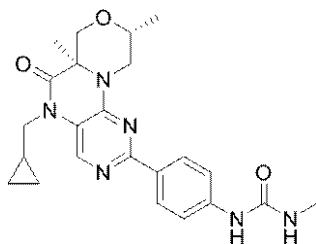
H) 7.97 (s, 1 H) 8.11 (d, J=8.8 Hz, 2 H). MS[M+H] 実測値437.

【 0 2 2 1 】

実施例： 1 9 1-(4-((6aR,9R)-5-(シクロプロピルメチル)-6a,9-ジメチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

【 0 2 2 2 】

【 化 1 9 】



10

【 0 2 2 3 】

100 mLフラスコに、1-ベンジル2-メチルアジリジン-1,2-ジカルボキシレート(1 g、4.25 mmol)、ジクロロメタン(12 mL)、(R)-1-クロロ-2-プロパノール(0.76 mL、8.50 mmol)、および三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(0.05 mL、0.398 mmol)を添加した。混合物は室温で15分間攪拌した。溶媒は真空除去し、残渣はヘキサン-EtOAc(0-50%)で溶出するシリカゲルで精製し、(R)-メチル2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(1-クロロプロパン-2-イルオキシ)プロパノエート(583 mg、41%)を得た。MS[M+H] 実測値330.2。

20

【 0 2 2 4 】

(R)-メチル2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(1-クロロプロパン-2-イルオキシ)プロパノエート(583 mg、1.77 mmol)を含むTHF-H₂O(8 mL-4 mL)溶液に、水酸化リチウム一水和物(223 mg、5.30 mmol)を添加した。混合物は室温で25分間攪拌した。THFは真空除去し、混合物はEtOAcで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒除去し、粗(R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(1-クロロプロパン-2-イルオキシ)プロパン酸を油として得た。MS[M+H] 実測値316.2。

【 0 2 2 5 】

(R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(1-クロロプロパン-2-イルオキシ)プロパン酸を含むMeOH(10 mL)溶液にパラジウム炭素(10重量%、触媒量)を添加した。混合物はH₂(1 atm)下で2.5時間攪拌し、Celite(登録商標)のプラグで濾過し、MeOHですすいだ。溶媒は除去し、(R)-2-アミノ-3-(1-クロロプロパン-2-イルオキシ)プロパン酸をオフホワイト色の固体(308 mg、96%)として得た。MS[M+H] 実測値182.1。

30

【 0 2 2 6 】

(R)-2-アミノ-3-(1-クロロプロパン-2-イルオキシ)プロパン酸(298 mg、1.64 mmol)を含むMeOH(10 mL)溶液にEt₃N(0.461 mL、3.28 mmol)を添加した。混合物は凝縮装置を備え、80 (浴温)で16時間還流した。追加のMeOH(10 mL)、続いてEt₃N(0.922 mL、6.56 mmol)を添加した。フラスコはゴム隔膜で密閉し、100 (浴温)で5時間加熱した。次いで、2,4-ジクロロピリミジン-5-アミン(296 mg、1.80 mmol)、続いて追加のEt₃N(0.922 mL、6.56 mmol)を添加した。室温で30分後、フラスコはゴム隔膜で密閉し、100 (浴温)で15時間加熱した。溶媒除去し、残渣はシリカゲルに装填し、ヘキサン-EtOAc(20-70%)で溶出するカラム・クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物(R)-2-クロロ-9-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンは固体(173 mg、幾らかの不純物を含む)として得られた。MS[M+H] 実測値255.1。

40

【 0 2 2 7 】

(R)-2-クロロ-9-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(103 mg、0.404 mmol)を含む0 のDMF(2.5 mL)に水素化ナトリウム(21 mg、0.526 mmol、油中60%)を添加した。0 で35分後、(プロモメチル)シクロプロパン(0.051 mL、0.526 mmol)を添加した。混合物は0 で30分間、次いで室温で45分間攪拌した後、密閉

50

し、90 (浴温)で2時間加熱した。追加の(プロモメチル)シクロプロパン(0.250 mL)を添加し、90 でさらに24時間加熱した。混合物は室温まで冷却し、追加の水素化ナトリウム(過剰)、続いて(プロモメチル)シクロプロパン(0.1 mL)を添加した。90 でさらに6時間加熱を続けた。次いで、混合物はEtOAcおよび水で希釈し、EtOAc(3X)で抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒は真空で除去し、粗(R)-2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-9-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを茶色の油(124 mg)として得た。MS[M+H] 実測値309.2。

【 0 2 2 8 】

(R)-2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-9-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(124 mg、粗)にヨードメタン(0.25 mL、4 mmol)およびDMSO(2 mL)を添加した。混合物は0 、次いで - 78 に冷却し、ナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート(0.154 g、1.6 mmol)、続いて追加のDMSO(0.7 mL)を添加した。冷却浴から取り出し、混合物は室温で14時間攪拌し、次いでEtOAcおよび水で希釈し、EtOAcで抽出し、ならびにNa₂SO₄で脱水した。溶媒は除去し、粗(R)-2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a,9-ジメチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オンを得た。MS[M+H] 実測値323.3。

10

【 0 2 2 9 】

(R)-2-クロロ-5-(シクロプロピルメチル)-6a,9-ジメチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(約0.4 mmol)を含むマイクロ波バイアルに、1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(0.133 g、0.48 mmol)、Pd(dppf)Cl₂-ジクロロメタン、1,4-ジオキサン(1.2 mL)およびNaHCO₃(飽和、0.6 mL)を添加した。マイクロ波照射で100 で1時間45分、次いで従来の100 (浴温)で3時間加熱した。混合物はMeOHで希釈し、マイクロフィルターを通過した。

20

濾液はHPLC(10mM NH₄HCO₃を含む40-60%のAcCN水、Phenomenex Gemini 5 μm C18、75 X 30 mmカラム)で精製し、表題化合物を含む混合物を得た。これはさらに精製し、ChiralPak AD-H (5 μm、10X250 mm、25-25%のMeOHを含む液体CO₂)で分割し、白色固体(2.1 mg)として、ChiralPak AD-Hカラム(5 μm、2.1X150 mm、26%のMeOHを含む液体CO₂)で5.20分の保持時間を有する表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₆) δ ppm 0.4 - 0.56 (m, 4 H) 1.22 (m, 1 H) 1.34 (d, J=4 Hz, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 2.79 (s, 3 H) 2.95 (dd, J=16, 12 Hz, 1 H) 3.73 (m, 1 H) 3.82 (m, 2 H) 3.95 (m, 1 H) 4.12 (d, J=12 Hz, 1 H) 4.35 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.19m (s, 1 H) 8.20 (d, J=8 Hz, 2 H). MS [M+H] 実測値437.4。

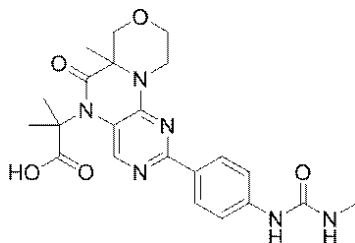
30

【 0 2 3 0 】

実施例：20 2-メチル-2-(6a-メチル-2-(4-(3-メチルウレイド)フェニル)-6-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-5(6H)-イル)プロパン酸TFA塩

【 0 2 3 1 】

【 化 2 0 】



40

【 0 2 3 2 】

2-クロロ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(952 mg、3.96 mmol)、エチル2-ヨードアセテート(1.27 g、5.93 mmol)を含むDMF(14 mL)の混合物に、K₂CO₃(1.64 g、11.9 mmol)を添加し、反応混合物は室温で1時間攪拌した。反応混合物は真空濃縮しDMFを除去した。残渣はEtOAcと水の間に分配された。該相は分離し

50

、水性相はEtOAcで抽出した。混合有機相は水および飽和水性NaClで順次洗浄し、次いでNa₂SO₄で脱水し、濾過し、ならびに真空濃縮し、粗固体を得た。残渣固体はシリカゲル・クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、19:1から1:1)により精製し、淡黄色の固体を得た。該固体はヘキサン/酢酸エチル(4:1)で粉碎し、濾過により回収し、ヘキサン/酢酸エチル(5:1)ですすぎ、脱水し、エチル2-(2-クロロ-6-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-5(6H)-イル)アセテート(953 mg、2.92 mmol、74%収率)を白色固体として得た。MS[M+H] 実測値327。

【0233】

エチル2-(2-クロロ-6-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-5(6H)-イル)アセテート(440 mg、1.35 mmol)およびヨードメタン(1.26 ml、20.2 mmol)を含む0 のDMSO(10 ml)混合物にナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート(907 mg、9.43 mmol)を添加した。氷浴から取り出し、反応混合物は室温で16時間攪拌した。反応混合物は水に注ぎ、EtOAcで抽出した。混合有機相はNa₂SO₄で脱水し、濾過し、真空濃縮し、粗固体を得た。該固体はシリカゲル・クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル、19:1から1:1)により精製し、真空濃縮し、粗固体を得た。これはPurif 2 (L)(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル、19:1から1:1)により精製し、エチル2-(2-クロロ-6a-メチル-6-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-5(6H)-イル)-2-メチルプロパノエート(266.9 mg、53%収率)およびメチル2-(2-クロロ-6a-メチル-6-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-5(6H)-イル)-2-メチルプロパノエート(82.6 mg、17%収率)を得た。メチル2-(2-クロロ-6a-メチル-6-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-5(6H)-イル)-2-メチルプロパノエートのMS[M+H] 実測値355。

【0234】

メチル2-(2-クロロ-6a-メチル-6-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-5(6H)-イル)-2-メチルプロパノエート(82.6 mg、0.233 mmol)を含むTHF(6 ml)およびMeOH(3 ml)の懸濁液に、1 N NaOH水溶液(0.698 ml、0.698 mmol)を添加し、混合物は2日間攪拌した。さらにTHF(20 ml)およびMeOH(10 ml)の添加後、混合物は16時間攪拌し、真空濃縮し、粗2-(2-クロロ-6a-メチル-6-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-5(6H)-イル)-2-メチルプロパン酸を得た。これはさらに精製することなく次ステップで使用した。MS[M+H] 実測値341。

【0235】

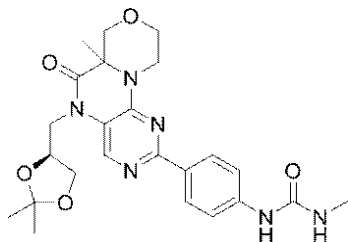
粗2-(2-クロロ-6a-メチル-6-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-5(6H)-イル)-2-メチルプロパン酸(79 mg、約0.233 mmol、そのメチルエステルとの混合物として)に、1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(0.077 g、0.28 mmol)、Pd(dppf)Cl₂-ジクロロメタン、1,4-ジオキサン(3 mL)およびNaHCO₃(飽和、1.5 mL)を添加した。空気を満たしたバルーン下で100 (浴温)で1.5時間加熱し、次いでLiOH・H₂O(100 mg)を添加し、80 (浴温)で1時間40分加熱を続けた。混合物は水およびMeOHで希釈し、マイクロフィルターを通過した。濾液は濃HCl(0.1 mL)でpH<7に酸性化した後、HPLC(20-20%のAcCN[0.035%TFA含有]水[0.05%TFA含有]、Phenomenex Gemini 5 μm C18、75 X 30 mmカラム)で精製し、2-メチル-2-(6a-メチル-2-(4-(3-メチルウレイド)フェニル)-6-オキソ-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-5(6H)-イル)プロパン酸を透明な半固体(10.2 mg)として得た。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₆) δ ppm 1.55 (s, 3 H) 1.68 (s, 3 H) 1.81 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 3.49 (m, 1 H) 3.69 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 3.74 (d, J=12 Hz, 1 H) 4.05 (d, J=12 Hz, 1 H) 4.15 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 4.48 (d, J=12 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.14 (d, J=8 Hz, 2 H). MS [M+H] 実測値455.4.

【0236】

実施例：21 1-(4-(5-(((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

【 0 2 3 7 】

【 化 2 1 】



【 0 2 3 8 】

10

表題化合物は、表題化合物が予備HPLC(20-30%ACN(0.035%TFA含有)水(0.05%TFA含有)でSunfire Prep 5 μ m C18、75 X 30 mmカラムを用いて溶出)により精製されたことを除いて、実施例1と同様な方法により調製した。純画分は混合し、NaHCO₃固体を用いて溶液をpH>8.0に調整した。生成物は酢酸エチルで3回抽出し、混合有機層は飽和NaClで洗浄した。有機層はNa₂SO₄で脱水し、濾過し、ならびに真空濃縮し、表題化合物(18.9 mg、37.8%収率)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24 (d, J=4.04 Hz, 3 H) 1.29 (d, J=5.05 Hz, 3 H) 1.34 (d, J=8.84 Hz, 3 H) 2.62 - 2.70 (m, 3 H) 3.18 - 3.27 (m, 1 H) 3.53 - 3.74 (m, 3 H) 3.94 - 4.10 (m, 4 H) 4.10 - 4.26 (m, 2 H) 4.30 - 4.42 (m, 1 H) 6.12 - 6.22 (m, 1 H) 7.46 - 7.53 (m, 2 H) 8.17 (dd, J=8.72, 1.14 Hz, 2 H) 8.38 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.84 (s, 1 H). MS[M+H] 実測値483.4.

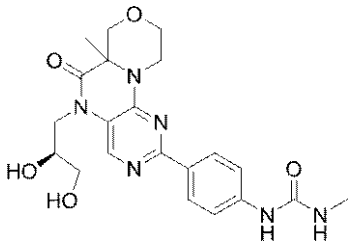
20

【 0 2 3 9 】

実施例：22 1-(4-(5-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

【 0 2 4 0 】

【 化 2 2 】



30

【 0 2 4 1 】

2-クロロ-5-(((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル)-6a-メチル-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(0.201 g、0.545 mmol)、1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(0.166 g、0.599 mmol)、PdCl₂(dppf)(0.080 g、0.109 mmol)、炭酸ナトリウム(水で飽和)(1.5ml、0.545 mmol)およびジオキサン(3ml)を混合した。該懸濁液はマイクロ波照射により100 で45分加熱した。反応混合物はシリンジフィルターにより濾過し、精製し、表題化合物は予備HPLC(20-30%ACN(0.035%TFA含有)水(0.05%TFA含有)でSunfire Prep 5 μ m C18、75 X 30 mmカラムを用いて溶出)により精製した。生成物を含む画分を真空濃縮し、全体積の約1/2を除去し、室温で置いた。3日後、試料は濃縮し、HPLC(15-25%のAcCN[0.035%TFA含有]水[0.05%TFA含有]、Phenomenex Gemini 5 μ m C18、75 X 30 mmカラム)により精製し、生成物を含む画分を混合し、真空濃縮し、凍結脱水し、表題化合物(27.9 mg、11.5%収率)を淡緑色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 - 1.46 (m, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 3.23 - 3.36 (m, 1 H) 3.36 - 3.46 (m, 1 H) 3.59 (t, J=12.00 Hz, 1 H) 3.66 - 3.74 (m, 1 H) 3.74 - 3.87 (m, 2 H) 3.88 - 4.66 (m, 7 H) 6.12 (br. s., 1 H) 7.44 - 7.58 (m, 2 H) 8.09 - 8.23 (m, 2 H) 8.28 - 8.45 (m, 1 H) 8.73 - 8.87 (m, 1 H). MS[M+H] 実測値443.4.

40

50

【 0 2 4 2 】

実施例： 2 3 1-(4-((S)-5-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素および

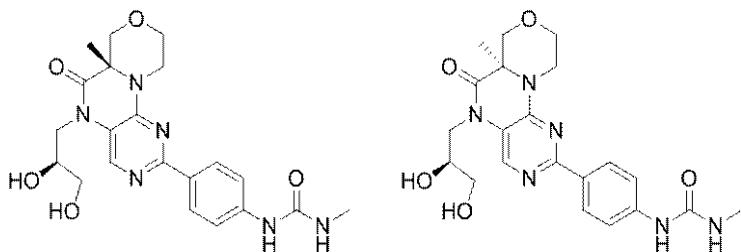
【 0 2 4 3 】

実施例： 2 4 1-(4-((R)-5-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

【 0 2 4 4 】

【 化 2 3 】

10



【 0 2 4 5 】

実施例 2 2 の生成物 (25.7 mg) は、SFC(Chiralpak AD-Hカラム、流速 = 15 mL/分、調節剤30%メタノールを含むCO₂)により分離し、異性体 1 (5.3 mg、t=3.29分)および異性体 2 (4.3 mg、t=7.63分)を得た。

20

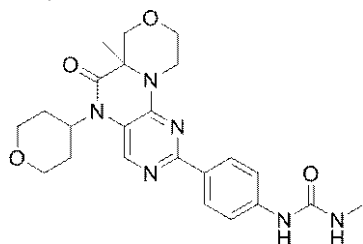
【 0 2 4 6 】

実施例： 2 5 1-メチル-3-(4-(6a-メチル-6-オキソ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素

【 0 2 4 7 】

【 化 2 4 】

30



【 0 2 4 8 】

2,4-ジクロロピリミジン-5-アミン(1.0 g、6.10 mmol)を含有する16.5 mLのジクロロメタンを含む100 mL丸底フラスコにジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(0.794 g、7.93 mmol)を添加し、0 に冷却し、次いで四塩化チタン(0.740 ml、6.71 mmol)を含む10 mLのジクロロメタン溶液を添加した。反応は氷浴から取り出し、攪拌を継続しながら、室温まで徐々に温めた。3.5時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.15 g、18.29 mmol)は4等分

40

【 0 2 4 9 】

2,4-ジクロロ-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-5-アミン(0.336 g、1.354 mmol)を含有する2.0 mLのDMSOを含む100 mL丸底フラスコにモルホリン-3-カルボン酸塩酸塩(0.295 g、1.761 mmol)およびDIPEA(1.183 ml、6.77 mmol)を添加した。反応混合

50

物は100 で16時間攪拌した。反応は室温まで冷却し、30 mLの水で希釈し、適切な分液用漏斗に移し、EtOAc(3x25 mL)で抽出した。有機層は混合し、飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、ならびに真空濃縮し、油を得た。該油は10 mLのEt₂Oに懸濁し、2滴のEtOHを添加し、黄色の沈殿が出現するまで超音波分解した。混合物を室温で1時間置き、真空濾過により固体を回収し、追加のEt₂O、ヘキサンで洗浄し、高真空下で脱水し、2-クロロ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(90 mg、20.4%収率)を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.54 - 1.65 (m, 1 H) 1.70 (dd, J=12.88, 2.02 Hz, 1 H) 2.51 - 2.70 (m, 2 H) 3.03 (ddd, J=13.58, 12.32, 3.92 Hz, 1 H) 3.41 - 3.66 (m, 4 H) 4.03 (dd, J=11.87, 3.79 Hz, 4 H) 4.32 - 4.47 (m, 2 H) 4.59 (tt, J=12.47, 4.07 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H). MS[M+H] 実測値325.2.

10

【0250】

マイクロ波反応バイアル中で、2-クロロ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(0.0258 g、0.079 mmol)、1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(0.024 g、0.087 mmol)、PdCl₂(dppf)(0.012 g、0.016 mmol)および重炭酸ナトリウム(飽和溶液)(0.3 mL、0.079 mmol)をジオキサン(0.794 mL)中に懸濁させた。懸濁液を、マイクロ波照射によって100 で1時間加熱した。反応混合物を冷却し、分取HPLC(水(0.05%のTFAを含有)中15~25%のACN(0.035%のTFAを含有)で溶離し、Sunfire Prep 5 μm C18、75×30 mmカラムを使用)によって精製した。きれいな画分を混合し、真空濃縮し、凍結脱水させて、表題化合物(10.0 mg、収率28.7%)を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 - 1.73 (m, 2 H) 2.61 - 2.70 (m, 3 H) 3.01 (td, J=12.82, 3.66 Hz, 1 H) 3.35 - 3.46 (m, 1 H) 3.46 - 3.62 (m, 3 H) 3.74 - 3.89 (m, 1 H) 3.89 - 4.04 (m, 2 H) 4.14 - 4.30 (m, 4 H) 4.38 (ddt, J=11.81, 7.89, 4.04, 4.04 Hz, 1 H) 4.48 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 6.13 (br. s., 1 H) 7.52 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.13 - 8.20 (m, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H)。MS[M+H] 実測値439.4。

20

【0251】

30

2-クロロ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(0.0907 g、0.279 mmol)を含有する20 mLバイアルに、DMSO(0.5 mL)を加え、ドライアイス-アセトン浴中に設置し、次いで、ナトリウムtert-ブトキシド(0.030 g、0.307 mmol)を、続いて、DMSO(0.5 mL)およびヨードメタン(0.019 mL、0.307 mmol)を加えた。ドライアイス-アセトン浴から取り出し、混合物を室温まで温め、16時間攪拌した。反応物を水10 mLで希釈し、室温で激しく攪拌した。真空濾過によって、サビ/オレンジ色の固体を集め、追加の水で洗浄し、高真空下で脱水させて、2-クロロ-6a-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(46.0 mg、48.4%収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.41 (d, J=0.76 Hz, 3 H) 2.48 - 2.72 (m, 2 H) 3.17 - 3.34 (m, 1 H) 3.41 - 3.77 (m, 5 H) 3.94 - 4.19 (m, 6 H) 4.61 (tt, J=12.38, 4.29 Hz, 1 H) 7.98 - 8.14 (m, 1 H)。MS[M+H] 実測値339.3。

40

【0252】

マイクロ波反応バイアルに、2-クロロ-6a-メチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-6a,7,9,10-テトラヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-6(5H)-オン(0.046 g、0.136 mmol)、1-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2

50

-イル)フェニル)尿素(0.041g、0.149mmol)、PdCl₂(dppf)(0.020g、0.027mmol)および重炭酸ナトリウム(飽和溶液)(0.3ml、0.136mmol)をジオキサン(1.36ml)中に懸濁させた。懸濁液をマイクロ波照射によって100℃で1時間加熱し、次いで、マイクロ波照射によって120℃でさらに30分間加熱した。反応物を分取HPLC(水(0.05%のTFAを含有)中の20~30%のACN(0.035%のTFAを含有)で溶離し、Sunfire Prep 5μm C18、75×30mmカラムを使用)によって精製した。生成物を含む画分を合わせ混合し、真空濃縮し、凍結脱水させて、表題化合物(41.4mg、67.4%収率)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (s, 3 H) 1.55 - 1.74 (m, 2 H) 2.62 - 2.70 (m, 3 H) 3.25 (td, J=13.14, 4.04 Hz, 1 H) 3.34 - 3.45 (m, 1 H) 3.47 - 3.72 (m, 3 H) 3.87 - 4.00 (m, 3 H) 4.06 (dd, J=11.62, 3.79 Hz, 2 H) 4.19 (dd, J=13.77, 2.15 Hz, 3 H) 6.01 - 6.24 (m, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 8.13 - 8.22 (m, 2 H) 8.48 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H)。MS [M+H]⁺ 実測値 453.4。

10

【0253】

実施例：26 (S)-1-メチル-3-(4-(6a-メチル-6-オキソ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素および

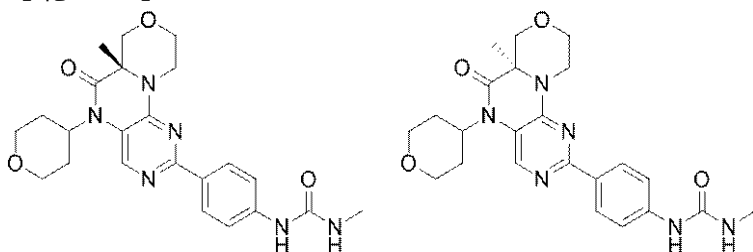
【0254】

実施例：27 (R)-1-メチル-3-(4-(6a-メチル-6-オキソ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素

20

【0255】

【化25】



30

【0256】

実施例25の生成物(38.3mg)をSFC(Chiralpak AD-Hカラム、流速=55mL/分、調節剤45%メタノール)により分離し、異性体1(10.0mg、t=1.86分)および異性体2(10.2mg、t=3.38分)を得た。

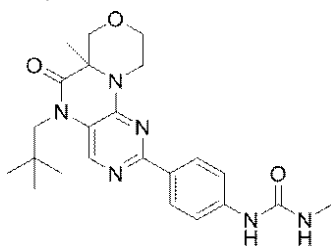
【0257】

実施例：28 1-メチル-3-(4-(6a-メチル-5-ネオペンチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素

【0258】

40

【化26】



【0259】

表題化合物を、実施例1と同様の方法によって調製したが、但し、表題化合物を分取H

50

P L C (水 (0 . 0 5 % の T F A を含有) 中 3 0 ~ 3 5 % の A C N (0 . 0 3 5 % の T F A を含有) で溶離し、S u n f i r e P r e p 5 μ m C 1 8、7 5 × 3 0 m m カラムを使用) によって精製した。きれいな画分を混合し、真空濃縮し、凍結脱水させて、表題化合物 (9 . 4 m g、2 . 3 % 収率) を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.90 (s, 9 H) 1.35 (s, 3 H) 2.62 - 2.70 (m, 3 H) 3.27 (td, J=13.14, 3.79 Hz, 2 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 3.88 (s, 2 H) 4.00 (d, J=11.62 Hz, 1 H) 4.07 (dd, J=11.24, 3.66 Hz, 1 H) 4.20 (d, J=11.62 Hz, 1 H) 6.08 (br. s., 1 H) 7.50 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.14 - 8.21 (m, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H)。M S [M + H] 実測値 4 3 9 . 4。

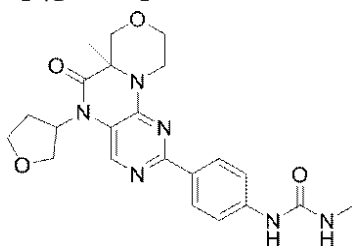
【 0 2 6 0 】

10

実施例：29 1 - メチル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

【 0 2 6 1 】

【 化 2 7 】



20

【 0 2 6 2 】

表題化合物を、実施例 2 5 と同様の方法によって調製した。マイクロ波照射の後に、表題化合物を分取 H P L C (水 (0 . 0 5 % の T F A を含有) 中 1 5 ~ 2 5 % の A C N (0 . 0 3 5 % の T F A を含有) で溶離し、S u n f i r e P r e p 5 μ m C 1 8、7 5 × 3 0 m m カラムを使用) によって精製した。きれいな画分を混合し、真空濃縮し、凍結脱水させて、表題化合物 (5 . 5 m g、2 7 . 2 % 収率) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 - 1.43 (m, 3 H) 1.98 - 2.10 (m, 1 H) 2.11 - 2.28 (m, 2 H) 2.61 - 2.71 (m, 3 H) 3.23 - 3.36 (m, 1 H) 3.52 - 3.77 (m, 3 H) 3.80 - 4.10 (m, 4 H) 4.16 - 4.30 (m, 2 H) 5.34 - 5.48 (m, 1 H) 6.15 (br. s., 1 H) 7.48 - 7.58 (m, 2 H) 8.17 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.83 - 8.92 (m, 1 H)。M S [M + H] 実測値 4 3 9 . 4。

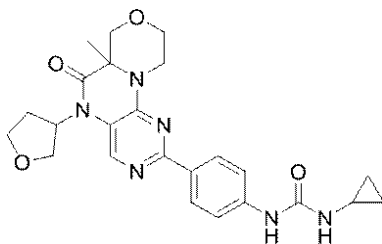
30

【 0 2 6 3 】

実施例：30 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

【 0 2 6 4 】

【 化 2 8 】



40

【 0 2 6 5 】

表題化合物を、実施例 2 5 と同様の方法によって調製した。マイクロ波照射の後に、表題化合物を分取 H P L C (水 (0 . 0 5 % の T F A を含有) 中 2 3 ~ 2 5 % の A C N (0 . 0 3 5 % の T F A を含有) で溶離し、S u n f i r e P r e p 5 μ m C 1 8、7

50

5 × 30 mmカラムを使用)によって精製した。きれいな画分を混合し、真空濃縮し、凍結脱水させて、表題化合物(34.4 mg、24%収率)を薄黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.36 - 0.45 (m, 2 H) 0.57 - 0.69 (m, 2 H) 1.38 (d, J=7.83 Hz, 3 H) 2.23 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 3.30 (t, J=12.63 Hz, 1 H) 3.51 - 3.78 (m, 3 H) 3.79 - 4.12 (m, 4 H) 4.16 - 4.36 (m, 2 H) 5.35 - 5.50 (m, 1 H) 5.57 - 5.73 (m, 1 H) 6.57 (br. s., 1 H) 7.48 - 7.59 (m, 2 H) 8.12 - 8.22 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.71 (d, J=5.56 Hz, 1 H)。MS [M + H] 実測値 465.4。

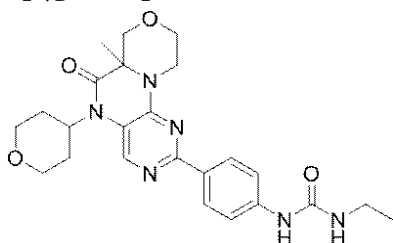
【0266】

実施例：31 1-エチル-3-(4-(6a-メチル-6-オキソ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素

10

【0267】

【化29】



20

【0268】

表題化合物を実施例25と同様の方法で調製した。マイクロ波照射の後に、表題化合物を分取HPLC(水(0.05%のTFAを含有)中の20~30%のACN(0.035%のTFAを含有)で溶離し、Sunfire Prep 5 μm C18、75 × 30 mmカラムを使用)によって精製した。生成物を含む画分を混合し、真空濃縮し、凍結脱水させて、表題化合物(41.4 mg、67.4%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.30 (s, 3 H) 1.54 - 1.73 (m, 2 H) 2.56 - 2.71 (m, 1 H) 3.05 - 3.15 (m, 2 H) 3.19 - 3.30 (m, 1 H) 3.39 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 3.47 - 3.72 (m, 3 H) 3.86 - 4.00 (m, 3 H) 4.06 (dd, J=11.49, 3.66 Hz, 1 H) 4.15 (d, J=11.62 Hz, 1 H) 4.34 - 4.49 (m, 2 H) 6.22 (br. s., 1 H) 7.51 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.17 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.51 (s, 1 H) 8.74 (s, 1 H)。MS [M + H] 実測値 467.4。

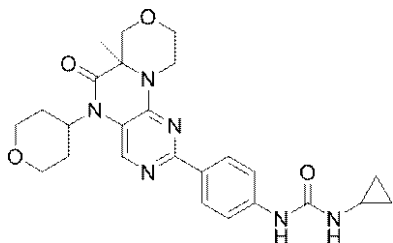
30

【0269】

実施例：32 1-シクロプロピル-3-(4-(6a-メチル-6-オキソ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素

【0270】

【化30】



40

【0271】

表題化合物を、実施例25と同様の方法によって調製した。マイクロ波照射の後に、表題化合物を、分取HPLC(水(0.05%のTFAを含有)中23~30%のACN(0.035%のTFAを含有)で溶離し、Sunfire Prep 5 μm C18、75 × 30 mmカラムを使用)によって精製した。生成物を含む画分を混合し、真空濃縮

50

し、凍結脱水させて、表題化合物 (64 . 3 m g、32 . 5 % 収率) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.36 - 0.46 (m, 2 H) 0.59 - 0.69 (m, 2 H) 1.30 (s, 3 H) 1.55 - 1.73 (m, 2 H) 2.41 - 2.48 (m, 1 H) 2.52 - 2.70 (m, 2 H) 3.24 (td, J=13.14, 4.04 Hz, 1 H) 3.33 - 3.45 (m, 1 H) 3.47 - 3.73 (m, 4 H) 3.86 - 4.22 (m, 4 H) 4.34 - 4.50 (m, 2 H) 6.50 (br. s., 1 H) 7.52 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.13 - 8.23 (m, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H)。MS [M + H] 実測値 479 . 4。

【 0 2 7 2 】

実施例：33 (S) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

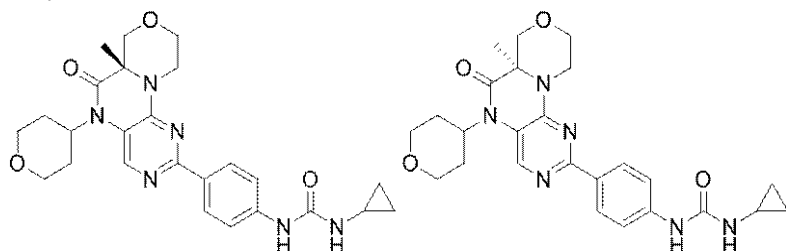
10

【 0 2 7 3 】

実施例：34 (R) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

【 0 2 7 4 】

【 化 3 1 】



20

【 0 2 7 5 】

実施例 32 の生成物 (59 m g) を、SFC (Chiralpak AD - H カラム、流速 = 50 m L / 分、調節剤 35 % i P r O H) により分離し、異性体 1 (12 . 0 m g、t = 1 . 66 分) および異性体 2 (15 . 8 m g、t = 2 . 50 分) を得た。

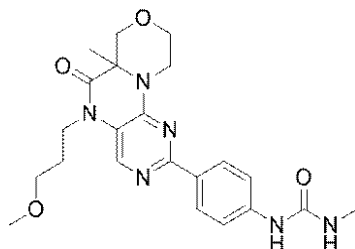
【 0 2 7 6 】

実施例：35 1 - (4 - [5 - (3 - メトキシプロピル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル] フェニル) - 3 - メチル尿素

30

【 0 2 7 7 】

【 化 3 2 】



40

【 0 2 7 8 】

表題化合物を、実施例 1 と同様の方法によって調製したが、但し、表題化合物をシリカゲル (ヘキサン / 酢酸エチル / メタノール、80 : 20 : 0 から 0 : 100 : 0、0 : 17 : 3) によってクロマトグラフィー処理し、次いで、この生じた固体を EtOAc / ヘキサン (1 : 1) で粉砕し、濾過によって集め、脱水させて、表題化合物 (67 . 2 m g、0 . 153 m m o l、63 % 収率) をベージュ色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 - 1.38 (m, 3 H) 1.75 - 1.88 (m, 2 H) 2.66 (d, J=4.55 Hz, 2 H) 3.18 - 3.32 (m, 5 H) 3.38 (t, J=6.06 Hz, 2H) 3.52 - 3.63 (m, 1 H) 3.67 (d,

50

J=11.37 Hz, 1 H) 3.84 - 4.11 (m, 4 H) 4.18 (dd, J=13.64, 2.27 Hz, 1 H) 6.05 (q, J=4.46 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.18 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H)。MS [M + H] 実測値 441。

【0279】

実施例：36 (S) - 1 - (4 - [5 - (3 - メトキシプロピル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル] フェニル) - 3 - メチル尿素および

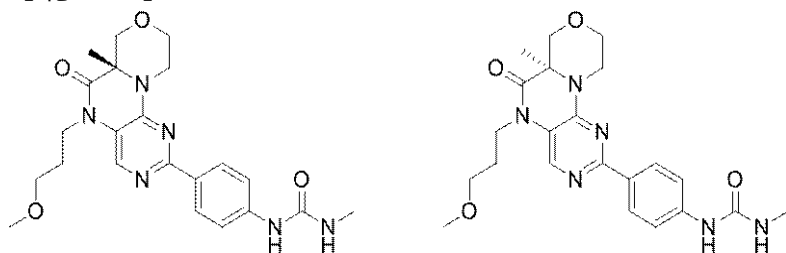
【0280】

実施例：37 (R) - 1 - (4 - [5 - (3 - メトキシプロピル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル] フェニル) - 3 - メチル尿素

10

【0281】

【化33】



20

【0282】

35の生成物(58mg)をキラルSFC(Chiralpak IAカラム、流速 = 1.25 mL / 分、調節剤16%メタノール/ジクロロメタン(80/20)を含む液体CO₂)により分離し、異性体1(9.2mg、t = 7.65分)および異性体2(8.0mg、t = 10.6分)を得た。

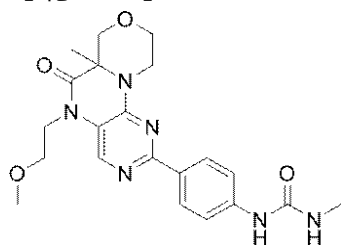
【0283】

実施例：38 1 - (4 - [5 - (2 - メトキシエチル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル] フェニル) - 3 - メチル尿素

【0284】

30

【化34】



【0285】

表題化合物を実施例1と同様の方法によって調製したが、但し、表題化合物を分取HPLC(水(0.05%のTFAを含有)中15~40%の勾配のACN(0.035%のTFAを含有)で溶離し、Sunfire Prep 5μm C18、75×30mmカラムを使用)によって精製して、表題化合物(22.5mg、0.053mmol、37%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s, 3 H) 2.66 (d, J=4.55 Hz, 3 H) 3.19 - 3.33 (m, 4 H) 3.52 - 3.71 (m, 4 H) 3.93 - 4.23 (m, 5 H) 6.01 - 6.10 (m, 1 H) 7.44 - 7.52 (m, 2 H) 8.14 - 8.21 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 8.70 (s, 1 H)。MS [M + H] 実測値 427。

40

【0286】

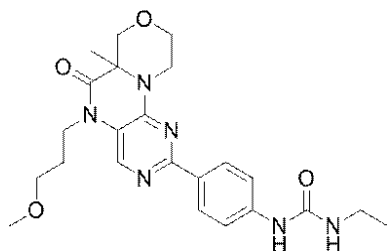
実施例：39 1 - エチル - 3 - (4 - (5 - (3 - メトキシプロピル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [

50

3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

【0287】

【化35】



10

【0288】

表題化合物を実施例1と同様の方法によって調製したが、但し、表題化合物を分取HPLC(水(0.05%のTFAを含む)中20~45%の勾配のACN(0.035%のTFAを含む)で溶離し、Sunfire Prep 5 μ m C18、75 $\times$ 30mmカラムを使用)によって精製して、表題化合物(40.8mg、0.090mmol、49.3%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.75 - 1.87 (m, 2 H) 3.06 - 3.18 (m, 2 H) 3.18 - 3.30 (m, 4 H) 3.38 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 3.52 - 3.63 (m, 1 H) 3.67 (d, J=11.62 Hz, 1 H) 3.85 - 4.10 (m, 4 H) 4.13 - 4.24 (m, 1 H) 6.15 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.17 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.23 (s, 1 H) 8.61 (s, 1 H)。MS [M + H]⁺ 実測値 455。

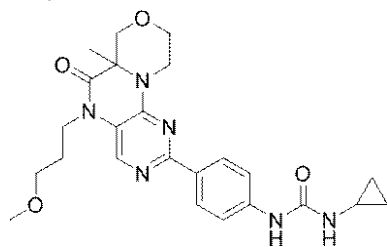
20

【0289】

実施例: 40 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (3 - メトキシプロピル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ[3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

【0290】

【化36】



30

【0291】

表題化合物を実施例1と同様の方法によって調製したが、但し、表題化合物を分取HPLC(水(0.05%のTFAを含む)中20~45%の勾配のACN(0.035%のTFAを含む)で溶離し、Sunfire Prep 5 μ m C18、75 $\times$ 30mmカラムを使用)によって精製して、表題化合物(37.1mg、0.080mmol、43%収率)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.41 (m, 2 H) 0.64 (m, 2 H) 1.34 (s, 3 H) 1.75 - 1.87 (m, 2 H) 2.51 - 2.61 (m, 1 H) 3.19 - 3.29 (m, 4 H) 3.38 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 3.52 - 3.63 (m, 1 H) 3.67 (d, J=11.62 Hz, 1 H) 3.85 - 4.11 (m, 4 H) 4.13 - 4.24 (m, 1 H) 6.42 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.43 - 7.54 (m, 2 H) 8.14 - 8.21 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H)。MS [M + H]⁺ 実測値 467。

40

【0292】

実施例: 41 (S) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (3 - メトキシプロピル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ[3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素および

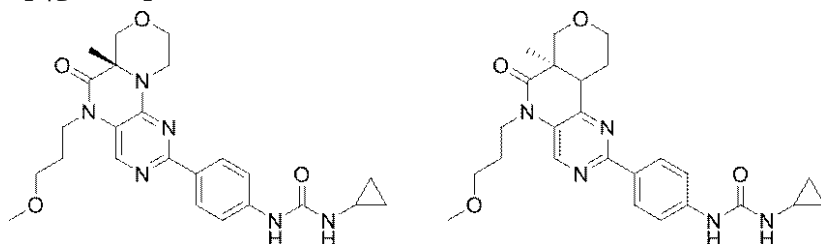
【0293】

50

実施例：42 (R)-1-シクロプロピル-3-(4-(5-(3-メトキシプロピル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)尿素

【0294】

【化37】



10

【0295】

40の生成物(26.9mg)を、キラルSFC(Chiralpak AD-Hカラム、流速=1.25mL/分、調節剤10mMのNH₄OAcを含有する40%メタノールを含む液体CO₂)により分離し、異性体1(12.1mg、t=1.59分)および異性体2(12.5mg、t=4.30分)を得た。

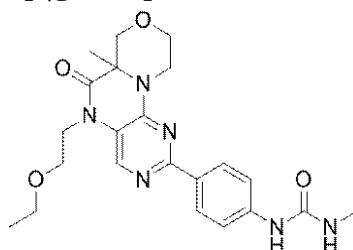
【0296】

実施例：43 1-(4-(5-(2-エトキシエチル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

20

【0297】

【化38】



30

【0298】

表題化合物を、実施例1と同様の方法によって調製したが、但し、表題化合物を分取HPLC(水(0.05%のTFAを含有)中15~40%の勾配のACN(0.035%のTFAを含有)で溶離し、Sunfire Prep 5μm C18、75×30mmカラムを使用)によって精製して、表題化合物(43.9mg、0.100mmol、収率52.4%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.04(t, J=6.95 Hz, 3H) 1.33(s, 3H) 2.66(d, J=4.80 Hz, 3H) 3.18-3.32(m, 1H) 3.36-3.50(m, 2H) 3.51-3.71(m, 4H) 3.94-4.29(m, 5H) 6.01-6.11(m, 1H) 7.44-7.53(m, 2H) 8.13-8.22(m, 2H) 8.33(s, 1H) 8.70(s, 1H)。MS[M+H]実測値441。

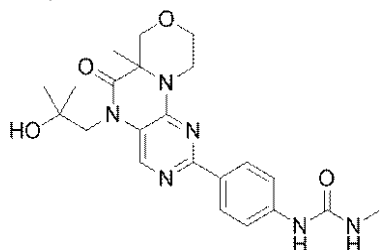
40

【0299】

実施例：44 1-(4-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6a-メチル-6-オキソ-5,6,6a,7,9,10-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサジノ[3,4-h]プテリジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素

【0300】

【化 3 9】



【 0 3 0 1】

メチル 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパノエート (5 . 0 4 g、4 2 . 7 m m o l) および 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (5 . 8 5 m l、6 4 . 0 m m o l) のジクロロメタン (4 0 m l) 中の混合物に、ピリジン 4 - メチルベンゼンスルホネート (0 . 5 3 6 g、2 . 1 3 m m o l) を加え、反応混合物を 1 . 5 時間撹拌した。反応物混合物を水に注ぎ、E t ₂ O で抽出した。有機層を N a ₂ S O ₄ 上で脱水させ、濾過し、真空濃縮して、粗のオイルを得た。粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル、1 0 0 : 0 から 1 7 : 3 へ) によって精製して、メチル 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロパノエート (7 . 3 0 g、3 6 . 1 m m o l、8 5 % 収率) を無色のオイルとして得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (s, 3 H) 1.36 - 1.55 (m, 7 H) 1.57 - 1.81 (m, 2 H) 3.32 - 3.42 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 3.72 - 3.85 (m, 1 H) 4.65 - 4.75 (m, 1 H)。

10

20

【 0 3 0 2】

メチル 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロパノエート (1 . 2 5 g、6 . 1 6 m m o l) を含む T H F (2 0 m l) 溶液に、窒素下で水素化リチウムアルミニウム (0 . 2 4 6 g、6 . 1 6 m m o l) を 0 で少量ずつ加え、反応混合物を 2 時間撹拌し、続いて、N a ₂ S O ₄ · 1 0 H ₂ O (1 . 9 8 g、6 . 1 6 m m o l) を徐々に加えた。0 から室温で 3 0 分間撹拌した後に、不溶性物質を濾別した。濾液を真空濃縮して、2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール (1 . 1 6 g、6 . 6 8 m m o l、定量) を無色のオイルとして得、これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (s, 6 H) 1.29 - 1.62 (m, 5 H) 1.67 - 1.80 (m, 1 H) 3.19 - 3.31 (m, 2 H) 3.34 - 3.43 (m, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 1 H) 4.40 (t, J=5.94 Hz, 1 H) 4.75 - 4.81 (m, 1 H)。

30

【 0 3 0 3】

2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロパン - 1 - オール (1 . 1 6 g、6 . 6 8 m m o l) を含む 0 のジクロロメタン (2 0 m l) 懸濁液に、デス - マーチンペルヨージナン (3 . 2 6 g、7 . 6 8 m m o l) を少量ずつ加え、反応混合物を同じ温度で 2 0 分間撹拌し、続いて、飽和 N a H C O ₃ および N a ₂ S ₂ O ₃ 水溶液を加えた。生じた混合物を 3 時間撹拌し、反応混合物を E t ₂ O で抽出した。混合有機相を脱水させ、真空濃縮して、2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロパノール (9 5 8 m g、5 . 5 6 m m o l、8 3 % 収率) を無色のオイルとして得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.33 - 1.85 (m, 6 H) 3.32 - 3.44 (m, 1 H) 3.73 - 3.89 (m, 1 H) 4.61 - 4.70 (m, 1 H) 9.44 (s, 1 H)。

40

【 0 3 0 4】

2 , 4 - ジクロロピリミジン - 5 - アミン (5 4 2 m g、3 . 3 1 m m o l) および 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロパノール (7 4 0 m g、4 . 3 0 m m o l) の混合物を含む 0 のジクロロメタン (1 0 m l) 中に、四塩化チタン (0 . 4 0 1 m l、3 . 6 4 m m o l) を含むジクロロメタン (4 m l) 溶液を滴加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した後に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (6 5 6 m g、9 . 9 2 m m o l) を滴加し、反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応混

50

合物をジクロロメタンで希釈した後に、反応混合物を NaHCO_3 水溶液に慎重に注いだ。EtOAcを加え、次いで、不溶性物質を濾別した。濾液の相を分離し、水性相をEtOAcで抽出した。混合有機相を水で洗浄し、脱水させ、真空濃縮して、粗のオイルを得た。粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル、19：1から2：3）によって精製して、1-（2，4-ジクロロピリミジン-5-イルアミノ）-2-メチルプロパン-2-オール（315 mg、1.34 mmol、40%収率）を黄色のオイルとして得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.15 (s, 6 H) 3.16 (d, $J=6.32$ Hz, 2 H) 4.64 (s, 1 H) 5.60 - 5.68 (m, 1 H) 8.31 (s, 1 H)。

【0305】

1-（2，4-ジクロロピリミジン-5-イルアミノ）-2-メチルプロパン-2-オール（258 mg、1.09 mmol）および3，4-ジヒドロ-2H-ピラン（0.200 ml、2.18 mmol）の混合物を含むジクロロメタン（7 ml）中に、ピリジン4-メチルベンゼンスルホネート（13.7 mg、0.055 mmol）を加え、反応混合物を16時間撹拌した。反応物混合物を水に注ぎ、Et₂Oで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で脱水させ、濾過し、真空濃縮して、粗のオイルを得た。粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル、100：0から3：1へ）によって精製して、2，4-ジクロロ-N-（2-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）プロピル）ピリミジン-5-アミン（315 mg、0.982 mmol、90%収率）を淡黄色のオイルとして得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.18 (s, 3 H) 1.23 (s, 3 H) 1.25 - 1.75 (m, 6 H) 3.27 - 3.32 (m, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 1 H) 3.69 - 3.83 (m, 1 H) 4.74 - 4.86 (m, 1 H) 5.75 (t, $J=6.32$ Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H)。

【0306】

2，4-ジクロロ-N-（2-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）プロピル）ピリミジン-5-アミン（315 mg、0.982 mmol）およびモルホリン-3-カルボン酸塩酸塩（247 mg、1.47 mmol）を含むDMSO（6 ml）中に、ジイソプロピルエチルアミン（0.686 ml、3.93 mmol）を加え、反応混合物を95℃で4時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で脱水させ、濾過し、真空濃縮して、粗のオイルを得た。粗の残渣をシリカゲル（ヘキサン/酢酸エチル、19：1から1：1へ）によってクロマトグラフィー処理して、2-クロロ-5-（2-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）プロピル）-6a，7，9，10-テトラヒドロ-[1，4]オキサジノ[3，4-h]プテリジン-6（5H）-オン（96.2 mg、0.242 mmol、25%収率）を淡黄色のオイルとして得、これをさらに精製することなく、次の反応で使用した。MS [M+H] 実測値397。

【0307】

2-クロロ-5-（2-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）プロピル）-6a，7，9，10-テトラヒドロ-[1，4]オキサジノ[3，4-h]プテリジン-6（5H）-オン（96.2 mg、0.242 mmol）およびヨードメタン（0.076 ml、1.21 mmol）を含む0℃のDMSO（4 ml）中に、ナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート（46.6 mg、0.485 mmol）を加えた。氷浴から取り出し、反応混合物を室温で16時間撹拌し、続いて、水に注いだ。EtOAcで抽出し、水で洗浄し、脱水させ、真空濃縮して、粗の2-クロロ-6a-メチル-5-（2-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）プロピル）-6a，7，9，10-テトラヒドロ-[1，4]オキサジノ[3，4-h]プテリジン-6（5H）-オン（133 mg、0.322 mmol）を赤色のオイルとして得、これをさらに精製することなく使用した。MS [M+H] 実測値411。

【0308】

2-クロロ-6a-メチル-5-（2-メチル-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ）プロピル）-6a，7，9，10-テトラヒドロ-[1，4]オキサジ

ノ[3, 4-h]プテリジン-6(5H)-オン(133mg、0.322mmol)を含むTHF(3ml)溶液に、1NのHCl水溶液(1ml、1.000mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌し、続いて、NaHCO₃水溶液に注いだ。EtOAcで抽出し、Na₂SO₄上で脱水させ、真空濃縮して、粗の2-クロロ-5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6a-メチル-6a, 7, 9, 10-テトラヒドロ-[1, 4]オキサジノ[3, 4-h]プテリジン-6(5H)-オン(84.9mg、0.260mmol、81%収率)を黄色のオイルとして得、これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。MS[M+H]実測値327。

【0309】

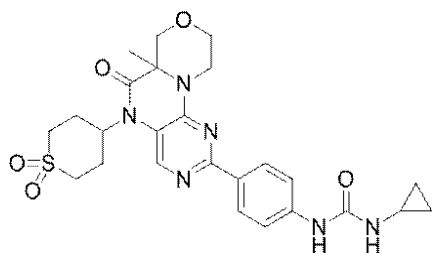
2-クロロ-5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6a-メチル-6a, 7, 9, 10-テトラヒドロ-[1, 4]オキサジノ[3, 4-h]プテリジン-6(5H)-オン(84.9mg、0.260mmol)、1-メチル-3-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-尿素(143mg、0.520mmol)、飽和NaHCO₃水溶液(1ml)およびPdCl₂(dppf)(17.0mg、0.021mmol)の混合物を含む1, 4-ジオキサン(2ml)をマイクロ波照射110で30分間照射した。反応混合物をTHFで希釈し、0.45μmのPTFEシリンジフィルター(少量のMeOHで洗浄済み)に通した。濾液を分取HPLC(水(0.05%のTFAを含有)中20~20%の勾配のACN(0.035%のTFAを含有)で溶離し、Sunfire Prep 5μm C18、75×30mmカラムを使用)によって精製した。所望の生成物を含む画分を混合し、減圧下で蒸発させた。次いで、NaHCO₃水溶液を加え(pHを塩基性に調節するため)、EtOAcで抽出した。混合有機相をNa₂SO₄上で脱水させ、濾過し、真空濃縮して、粗の固体を得た。固体をヘキサン/酢酸エチル(3:1)で粉碎し、濾過によって集め、ヘキサン/酢酸エチル(3:1)ですすぎ、脱水させて、表題化合物(21.1mg、0.048mmol、18.4%収率)を淡ベージュ色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (s, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 1.35 (s, 3 H) 2.66 (d, J=4.55 Hz, 3 H) 3.19 - 3.33 (m, 1 H) 3.52 - 3.80 (m, 3 H) 3.94 - 4.11 (m, 3 H) 4.12 - 4.22 (m, 1 H) 4.67 (s, 1 H) 6.00 - 6.10 (m, 1 H) 7.48 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.17 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.58 (s, 1 H) 8.68 (s, 1 H)。MS[M+H]実測値441。

【0310】

実施例：45 1-シクロプロピル-3-(4-[5-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-6a-メチル-6-オキソ-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ[1, 4]オキサジノ[3, 4-h]プテリジン-2-イル]フェニル)尿素

【0311】

【化40】



【0312】

2, 4-ジクロロピリミジン-5-アミン(1.58g、9.63mmol)およびジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オン(1.45g、12.5mmol)の混合物を含む0のジクロロメタン(50ml)に、1Mの四塩化チタン溶液(10.6ml、10.6mmol)を含むジクロロメタンを滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.91g、28.9mmol)を1回で加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈した後に

、反応混合物を氷冷飽和 NaHCO_3 溶液に慎重に加えた。EtOAc を加え、次いで、不溶性物質を濾別した。濾液の相を分離し、水性相を EtOAc で抽出した。混合有機相を水および飽和 NaCl で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水させ、真空濃縮して、粗のオイルを得た。粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル、100：0 から 3：1 へ）によって精製して、2, 4 - ジクロロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - アミン (864 mg、3.27 mmol、34 % 収率) を黄色のオイルとして得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.59 - 1.76 (m, 2 H) 2.07 - 2.20 (m, 2 H) 2.58 - 2.69 (m, 2 H) 2.70 - 2.85 (m, 2 H) 3.42 - 3.57 (m, 1 H) 5.78 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H)。MS [M + H] 264。

【0313】

10

2, 4 - ジクロロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - アミン (864 mg、3.27 mmol) およびモルホリン - 3 - カルボン酸塩酸塩 (822 mg、4.91 mmol) を含む DMSO (15 ml) 中に、ジイソプロピルエチルアミン (2.29 ml、13.1 mmol) を加え、反応混合物を 95 で 4 時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で脱水させ、濾過し、真空濃縮して、粗の固体を得た。固体をシリカゲル（ヘキサン/酢酸エチル、19：1 から 3：2 へ）によってクロマトグラフィー処理して、部分的に精製された 2 - クロロ - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 6 a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (83.6 mg、0.245 mmol、7.5 % 収率) を白色の固体として得た。MS [M + H] 実測値 341。

20

【0314】

2 - クロロ - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 6 a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (83.6 mg、0.245 mmol) およびヨードメタン (0.077 ml、1.226 mmol) の混合物を含む 0 の DMSO (3 ml) 中に、ナトリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オラート (47.1 mg、0.491 mmol) を加えた。氷浴から取り出し、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を水 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を含有) で洗浄し、脱水させ、真空濃縮して、粗のオイルを得た。粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル、19：1 から 1：1 へ）によって精製して、2 - クロロ - 6 a - メチル - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 6 a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (9.4 mg、0.026 mmol、11 % 収率) を無色のオイルとして得た。MS [M + H] 実測値 355。

30

【0315】

2 - クロロ - 6 a - メチル - 5 - (テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 6 a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (9.4 mg、0.026 mmol) を含む 0 の MeOH (1 ml) 溶液に、オキソン (40.7 mg、0.066 mmol) の水 (1 ml) 溶液を滴加し、反応混合物を室温で 16 時間撹拌し、続いて、溶媒を真空除去した。残渣を EtOAc および水に分配した。相を分離し、水性相を EtOAc で抽出した。混合した有機相を脱水させ、真空濃縮して、2 - クロロ - 5 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 6 a - メチル - 6 a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (6.5 mg、0.017 mmol、63 % 収率) を白色の固体として得た。これを、さらに精製することなく、次のステップで使用した。MS [M + H] 実測値 387。

40

【0316】

2 - クロロ - 5 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) - 6 a - メチル - 6 a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (6.50 mg、0.017 mmol)、1 - シクロブ

50

ロピル - 3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) 尿素 (8 . 6 3 m g 、 0 . 0 2 9 m m o l) 、 飽和 NaHCO_3 水溶液 (0 . 7 5 m l) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1 . 1 0 m g 、 1 . 3 4 μmol) の混合物を含む 1 , 4 - ジオキサソ (1 m l) をマイクロ波照射 1 1 0 で 3 0 分間照射した。反応混合物を THF で希釈し、0 . 4 5 m M の P T F E シリンジフィルター (少量の THF で洗浄済み) に通した。濾液を分取 H P L C (水 (0 . 0 5 % の T F A を含有) 中 1 5 ~ 4 0 % の勾配の A C N (0 . 0 3 5 % の T F A を含有) で溶離し、Sunfire Prep 5 μm C 1 8 、 7 5 $\times$ 3 0 m m カラムを使用) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を混合し、減圧下で蒸発させた。次いで、 NaHCO_3 水溶液を加え (p H を塩基性に調節するため) 、 E t O A c で抽出した。混合有機相を Na_2SO_4 上で脱水させ、濾過し、真空濃縮して、表題化合物 (6 . 2 m g 、 0 . 0 1 2 m m o l 、 7 0 % 収率) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.36 - 0.45 (m , 2 H) 0.59 - 0.69 (m , 2 H) 1.32 (s , 3 H) 1.93 - 2.17 (m , 2 H) 2.51 - 2.60 (m , 1 H) 2.85 - 3.76 (m , 9 H) 3.91 - 3.99 (m , 1 H) 4.01 - 4.10 (m , 1 H) 4.14 - 4.25 (m , 1 H) 4.45 - 4.62 (m , 1 H) 6.58 (br. s. , 1 H) 7.49 - 7.56 (m , 2 H) 8.16 - 8.24 (m , 2 H) 8.49 (s , 1 H) 8.75 (s , 1 H) 。 M S [M + H] 実測値 5 2 7 。

10

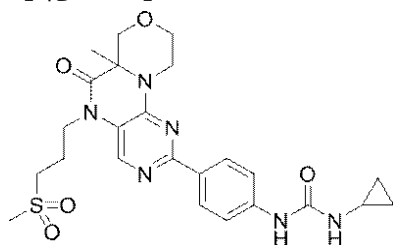
【 0 3 1 7 】

実施例 : 4 6 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 5 - (3 - (メチルスルホニル) プロピル) - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

20

【 0 3 1 8 】

【 化 4 1 】



【 0 3 1 9 】

表題化合物を実施例 1 と同様の方法によって、3 - (メチルスルホニル) プロピル - 4 - メチルベンゼンスルホネートを使用して調製したが、但し、表題化合物を分取 H P L C (水 (0 . 0 5 % の T F A を含有) 中 1 5 ~ 4 0 % の勾配の A C N (0 . 0 3 5 % の T F A を含有) で溶離し、Sunfire Prep 5 μm C 1 8 、 7 5 $\times$ 3 0 m m カラムを使用) によって精製して、表題化合物 (3 8 . 9 m g 、 0 . 0 7 6 m m o l 、 収率 3 2 %) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.37 - 0.46 (m , 2 H) 0.60 - 0.69 (m , 2 H) 1.37 (s , 3 H) 1.91 - 2.05 (m , 2 H) 2.47 - 2.59 (m , 1 H) 3.00 (s , 3 H) 3.19 - 3.34 (m , 3 H) 3.52 - 3.64 (m , 1 H) 3.71 (d , J=11.37 Hz , 1 H) 3.92 - 4.12 (m , 4 H) 4.15 - 4.26 (m , 1 H) 6.46 (d , J=2.53 Hz , 1 H) 7.45 - 7.55 (m , 2 H) 8.15 - 8.24 (m , 2 H) 8.33 (s , 1 H) 8.54 (s , 1 H) 。 M S [M + H] 実測値 5 1 5 。

30

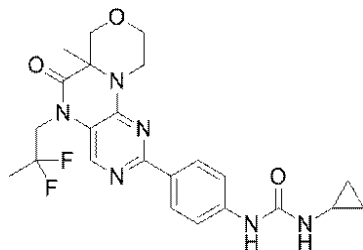
40

【 0 3 2 0 】

実施例 : 4 7 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

【 0 3 2 1 】

【化 4 2】



【0322】

2 - クロロ - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (822 mg、3.42 mmol)、クロロアセトン (0.429 ml、5.12 mmol) の混合物を含む DMF (10 ml) 中に、 K_2CO_3 (1.42 g、10.3 mmol) を加え、反応混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を水および飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、脱水させ、真空濃縮して、粗の固体を得た。粗の残渣をヘキサン / 酢酸エチル (3 : 1) で粉碎し、濾過によって集め、ヘキサン / 酢酸エチル (3 : 1) ですすぎ、脱水させて、2 - クロロ - 5 - (2 - オキソプロピル) - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (737 mg、2.48 mmol、73% 収率) を淡茶色の固体として得た。MS [M + H] 実測値 297。

10

【0323】

2 - クロロ - 5 - (2 - オキソプロピル) - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (736 mg、2.48 mmol) を含む 0 のジクロロメタン (15 ml) 溶液に、DAST (0.984 ml、7.45 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液を滴加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。追加の DAST (0.984 ml、7.45 mmol) を加え、反応混合物を5時間攪拌した。追加の DAST (1.97 ml、14.9 mmol) を加え、反応混合物を3時間攪拌した。さらに DAST (3.94 ml、29.8 mmol) を加え、反応混合物を16時間攪拌した。反応混合物を0 に冷却した後に、飽和 NaHCO₃ 水溶液を慎重に加えた。生じた混合物を15分間攪拌し、次いで、EtOAcで抽出した。混合有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で脱水させ、濾過し、真空濃縮して、粗の固体を得た。固体をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル、19 : 1 から 2 : 3 へ) によって精製して、2 - クロロ - 5 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (466 mg、1.46 mmol、59% 収率) を白色の固体として得た。MS [M + H] 実測値 319。

20

30

【0324】

2 - クロロ - 5 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (466 mg、1.46 mmol) およびヨードメタン (0.365 ml、5.84 mmol) 混合物を含む 0 の DMSO (8 ml) 中に、ナトリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オラート (211 mg、2.19 mmol) を加えた。氷浴から取り出し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を水 (Na₂S₂O₃ を含有) で洗浄し、脱水させ、真空濃縮して、粗の固体を得た。固体をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル、19 : 1 から 2 : 1 へ) によって精製して、2 - クロロ - 5 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 6 a - メチル - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (264 mg、0.793 mmol、54% 収率) を白色の固体として得た。MS [M + H] 実測値 333。

40

【0325】

2 - クロロ - 5 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 6 a - メチル - 6 a , 7 , 9 , 1

50

0 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (260 mg、0.782 mmol)、1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) 尿素 (402 mg、1.33 mmol)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 ml) および PdCl_2 (dp pf) (51.1 mg、0.063 mmol) の混合物を含む 1 , 4 - ジオキサン (5 ml) 中にマイクロ波照射で 110 で 30 分間照射し、反応混合物を THF で希釈し、0.45 μM の PTFE シリンジフィルター (少量の THF で洗浄済み) に通した。濾液を分取 HPLC (水 (0.05 % の TFA を含有) 中 20 ~ 45 % の勾配の ACN (0.035 % の TFA を含有) で溶離し、Sunfire Prep 5 μm C18、75 $\times$ 30 mm カラムを使用) によって精製した。所望の生成物を含む画分を混合し、減圧下で蒸発させた。次いで、 NaHCO_3 水溶液を加え (pH を塩基性に調節するため)、EtOAc で抽出した (THF を加えて、沈澱物を溶解)。混合有機相を Na_2SO_4 上で脱水させ、濾過し、真空濃縮して、表題化合物 (164 mg、0.347 mmol、44 % 収率) をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.35 - 0.45 (m, 2 H) 0.58 - 0.71 (m, 2 H) 1.36 (s, 3 H) 1.70 (t, $J=19.20$ Hz, 3 H) 2.50 - 2.61 (m, 1 H) 3.19 - 3.31 (m, 1 H) 3.53 - 3.73 (m, 2 H) 3.94 - 4.11 (m, 2 H) 4.12 - 4.25 (m, 1 H) 4.34 - 4.52 (m, 1 H) 4.52 - 4.70 (m, 1 H) 6.46 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 2 H) 8.14 - 8.23 (m, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H)。MS [M + H] 実測値 473。

10

【 0326 】

20

実施例：48 (S) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素および

【 0327 】

実施例：49 (S) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素および

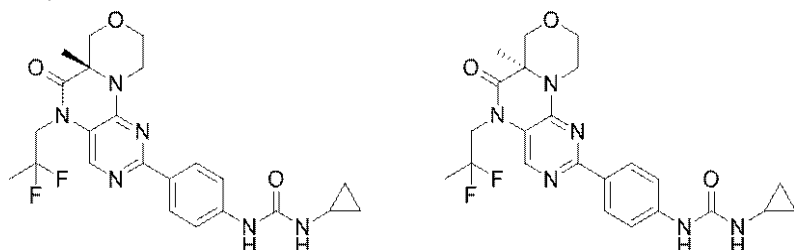
【 0328 】

実施例：50 (R) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

30

【 0329 】

【 化 43 】



40

【 0330 】

実施例 47 の生成物 (164 mg) をキラル SFC (Chiralpak AD - H カラム、流速 = 1.25 mL / 分、調節剤 10 mM の NH_4OAc を含有する 23 % の 1 - プロパノールを含む液体 CO_2) により分離し、異性体 1 (68.0 mg、 $t = 2.54$ 分) および異性体 2 (62.3 mg、 $t = 3.49$ 分) を得た。

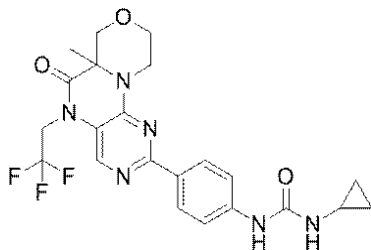
【 0331 】

実施例：51 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

【 0332 】

50

【化 4 4】



【 0 3 3 3】

2 - クロロ - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (3 6 3 m g 、 1 . 5 0 9 m m o l) を含む 0 の DM F (6 m l) 溶液に、Na H (7 2 . 4 m g 、 1 . 8 1 m m o l) を加えた。0 で 1 5 分間攪拌した後に、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (5 2 5 m g 、 2 . 2 6 m m o l) を含む DM F (1 m l) 溶液を徐々に加えた。反応混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、E t O A c で抽出した。有機層を水で洗浄し、Na₂ S O₄ 上で脱水させ、真空濃縮して、粗のオイルを得た。粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル、1 9 : 1 から 1 : 1 へ) によって精製して、2 - クロロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (3 7 3 m g 、 1 . 1 6 m m o l 、 7 7 % 収率) を黄色の固体として得た。MS [M + H] 実測値 3 2 3 。

10

20

【 0 3 3 4】

2 - クロロ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (7 6 8 m g 、 2 . 3 8 m m o l) およびヨードメタン (0 . 5 9 5 m l 、 9 . 5 2 m m o l) の混合物を含む 0 の D M S O (1 5 m l) 中に、ナトリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オレート (3 4 3 m g 、 3 . 5 7 m m o l) を加えた。氷浴から取り出し、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、E t O A c で抽出した。有機層を水 (Na₂ S₂ O₃ を含有) で洗浄し、脱水させ、真空濃縮して、粗のオイルを得た。粗の残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル、1 9 : 1 から 1 1 : 9 へ) によって精製して、2 - クロロ - 6 a - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (1 9 1 m g 、 0 . 5 6 6 m m o l 、 2 4 % 収率) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (s, 3 H) 3.17 - 3.28 (m, 1 H) 3.55 (td, J=12.13, 3.03 Hz, 1 H) 3.68 (d, J=11.62 Hz, 1 H) 3.89 - 4.07 (m, 3 H) 4.75 - 5.04 (m, 2 H) 8.31 (s, 1 H) 。 MS [M + H] 実測値 3 3 7 。

30

【 0 3 3 5】

2 - クロロ - 6 a - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (2 9 2 m g 、 0 . 8 6 8 m m o l) 、 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) 尿素 (4 4 6 m g 、 1 . 4 8 m m o l) 、 飽和 Na H C O₃ 水溶液 (2 m l) および P d C l₂ (d p p f) (5 6 . 7 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l) の混合物を含む 1 , 4 - ジオキサン (4 m l) にマイクロ波を 1 1 0 で 3 0 分間照射した。反応混合物を T H F で希釈し、0 . 4 5 μ M の P T F E シリンジフィルター (少量の T H F で洗浄済み) に通した。濾液を分取 H P L C (水 (0 . 0 5 % の T F A を含有) 中 2 5 ~ 5 0 % の勾配の A C N (0 . 0 3 5 % の T F A を含有) で溶離し、S u n f i r e P r e p 5 μ m C 1 8 、 7 5 × 3 0 m m カラムを使用) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を混合し、減圧下で蒸発させた。次いで、Na H C O₃ 水溶液を加え (p H を塩基性に調節するため) 、E t O A c で抽出した (T H F を加えて、沈澱物を溶解) 。混合有機相を Na₂ S O₄ 上

40

50

で脱水させ、濾過し、真空濃縮して、表題化合物 (206 mg、0.432 mmol、50% 収率) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.37 - 0.45 (m, 2 H) 0.59 - 0.69 (m, 2 H) 1.37 (s, 3 H) 2.51 - 2.60 (m, 1 H) 3.22 - 3.33 (m, 1 H) 3.55 - 3.73 (m, 2 H) 3.98 - 4.11 (m, 2 H) 4.15 - 4.24 (m, 1 H) 4.80 - 4.94 (m, 1 H) 4.94 - 5.11 (m, 1 H) 6.43 - 6.50 (m, 1 H) 7.46 - 7.54 (m, 2 H) 8.15 - 8.23 (m, 2 H) 8.47 (s, 1 H) 8.56 (s, 1 H)。MS [M + H] 実測値 477。

【 0336 】

実施例：52 (S) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6a - メチル - 6 - オキソ - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素および

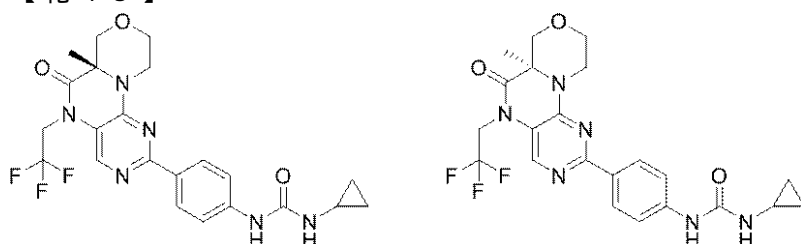
10

【 0337 】

実施例：53 (R) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6a - メチル - 6 - オキソ - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

【 0338 】

【 化 45 】



20

【 0339 】

51の生成物 (195 mg) をキラルSFC (Chiralpak AD - Hカラム、流速 = 1.25 mL / 分、調節剤 40% のエタノールを含む液体CO₂) により分離し、異性体1 (57.6 mg、t = 1.21分) および異性体2 (64.2 mg、t = 2.07分) を得た。

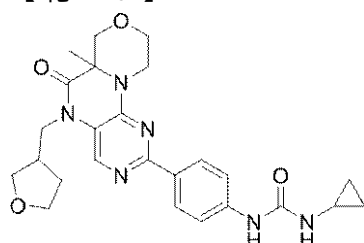
【 0340 】

実施例 54：1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6a - メチル - 6 - オキソ - 5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

30

【 0341 】

【 化 46 】



40

【 0342 】

2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - アミン (6.22 g、38.0 mmol) を含む 16.5 mL のジクロロメタンに、無水テトラヒドロフラン - 3 - カルボアルデヒド (3.8 g、38.0 mmol) を加えた。溶液を 0 に冷却した。四塩化チタン (41.8 mL、41.8 mmol) の溶液を含む 10 mL のジクロロメタン溶液を徐々に加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (24.13 g、114 mmol) を 4 等分で約 10 分かけて加え、混合物を室温で 48 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、メチル - t - ブチルエーテルで 2 回抽出した。有機層を混合し、硫酸マグネシウム上で脱水させ、濾過し、真空蒸発させて、2, 4 - ジクロロ - N -

50

((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 5 - アミン 8 . 2 g を黄褐色の固体として得、これをさらに精製することなく使用した。[M + H] 実測値 2 4 9。

【 0 3 4 3 】

2 , 4 - ジクロロ - N - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピリミジン - 5 - アミン (7 g、2 8 . 2 m m o l)、モルホリン - 3 - カルボン酸塩酸塩 (8 3 2 m g、4 . 9 7 m m o l) および D I P E A (2 . 6 7 m l、1 5 . 2 8 m m o l) を D M S O (8 m l) 中で混合した。反応混合物を 1 0 0 で一晩加熱した。冷却したら、溶液を水で希釈し、次いで、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を混合し、硫酸マグネシウム上で脱水させ、濾過し、真空蒸発させて、6 . 6 g の 2 - クロロ - 5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 6 a , 7 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オンを茶色のオイルとして得、これをさらに精製することなく使用した。[M + H] 実測値 3 2 5。

10

【 0 3 4 4 】

2 - クロロ - 5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 6 a , 7 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (3 2 0 m g、0 . 9 8 5 m m o l) およびヨードメタン (0 . 3 0 7 m l、4 . 9 3 m m o l) を D M S O (2 m l) 中で凍結させた。ナトリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オラート (2 8 4 m g、2 . 9 6 m m o l) を加え、D M S O の層で覆った。混合物を室温に加温し、1 時間攪拌し、次いで、水で希釈し、次いで、E t O A c で 2 回抽出した。有機層を混合し、硫酸マグネシウム上で脱水させ、濾過し、真空蒸発させて、3 9 0 m g の 2 - クロロ - 6 a - メチル - 5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 6 a , 7 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オンを黄褐色のオイルとして得た。[M + H] 実測値 3 3 9。

20

【 0 3 4 5 】

2 - クロロ - 6 a - メチル - 5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 6 a , 7 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (3 9 0 m g、1 . 1 5 1 m m o l)、P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ (1 8 8 m g、0 . 2 3 0 m m o l)、1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) 尿素 (4 1 7 m g、1 . 3 8 1 m m o l) およびナトリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オラート (1 . 5 m l、1 . 1 5 1 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (3 m l) 中で混合した。懸濁液をマイクロ波照射によって、1 0 0 で 3 0 分間加熱し、反応物を濾過し、冷却し、質量感応式 (m a s s - t r i g g e r e d) 分取 H P L C (水 (0 . 0 5 % の T F A を含有) 中 2 2 ~ 2 5 % の A C N (0 . 0 3 5 % の T F A を含有) を P h e n o m e n e x G e m i n i 5 μ m C 1 8、7 5 × 3 0 m m カラムで使用) によって精製した。生成物を含有する画分を真空蒸発させて、残渣を得た。残渣を移送のためにメタノールに溶かした。溶媒を窒素ガス流下で除去して、表題化合物 8 5 m g を淡黄色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , M e O D) δ p p m 0 . 4 8 - 0 . 5 7 (m , 2 H) 0 . 7 1 - 0 . 7 9 (m , 2 H) 1 . 7 3 (s , 3 H) 1 . 7 3 (m , 1 H) 2 . 0 2 - 2 . 1 4 (m , 1 H) 2 . 6 1 (m , 1 H) 2 . 6 8 - 2 . 8 0 (m , 1 H) 3 . 5 5 - 3 . 6 5 (m , 2 H) 3 . 6 8 (d d , J = 1 2 , 4 H z , 1 H) 3 . 7 1 - 3 . 8 1 (m , 3 H) 3 . 8 4 (d , J = 1 2 H z , 2 H) 3 . 9 1 - 4 . 0 5 (m , 2 H) 4 . 0 8 - 4 . 2 1 (m , 2 H) 4 . 7 5 (d , J = 1 6 H z , 1 H) 7 . 6 7 (d , J = 8 H z , 2 H) 8 . 0 3 (s , 1 H) 8 . 1 1 (d d , J = 8 , 4 H z , 2 H) 。 [M + H] 実測値 4 7 9。

30

40

【 0 3 4 6 】

実施例 5 5 : (S , S) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

【 0 3 4 7 】

実施例 5 6 : (S , R) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 -

50

ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル)
尿素

【 0 3 4 8 】

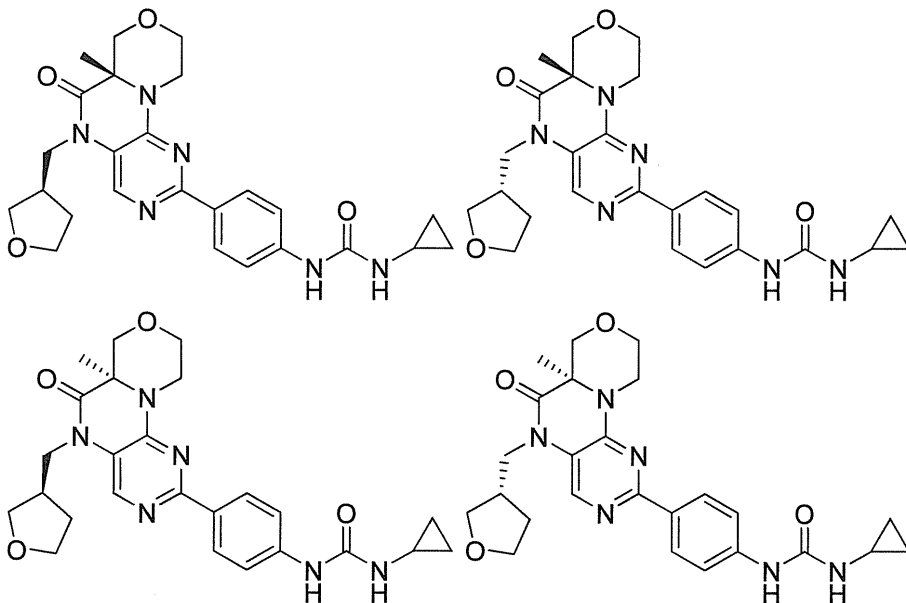
実施例 5 7 : (R , S) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキ
ソ - 5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 -
ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル)
尿素および

【 0 3 4 9 】

実施例 5 8 : (R , R) - 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキ
ソ - 5 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 -
ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル)
尿素

【 0 3 5 0 】

【 化 4 7 】



【 0 3 5 1 】

シクロプロピル - 3 - (4 - (6 a - メチル - 6 - オキソ - 5 - ((テトラヒドロフラ
ン - 3 - イル) メチル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキ
サジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素を、実施例 5 4 において調
製されたとおりに、HPLC (Chiralpak AD-H カラム、流速 = 5 0 m L /
分、3 5 % のメタノールを含む D C M で溶離) によってキラル分離して、異性体 1 : ^1H N
MR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.48 - 0.56 (m, 2 H) 0.70 - 0.82 (m, 2 H) 1.45 (s, 3 H)
1.75 (m, 1 H) 1.96 - 2.13 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 2.68 - 2.81 (m, 1 H) 3.34 (s,
1 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.69 - 3.82 (m, 3 H) 3.88 - 4.02
(m, 2 H) 4.02 - 4.18 (m, 3 H) 4.28 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8 Hz, 2 H)
8.14 - 8.25 (m, 3 H) 保持時間 : 3 . 5 7 分 ; 異性体 2 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ p
pm 0.44 - 0.56 (m, 2 H) 0.67 - 0.79 (m, 2 H) 1.45 (s, 3 H) 1.66 - 1.79 (m, 1 H)
1.94 - 2.08 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 2.66 - 2.80 (m, 1 H) 3.35 (d, J=4 Hz, 1 H) 3.
50 (m, 1 H) 3.57 - 3.65 (m, 1 H) 3.65 - 3.88 (m, 3 H) 3.88 - 3.97 (m, 2 H) 3.97
- 4.15 (m, 3 H) 4.28 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.12 - 8.27 (m,
3 H) 保持時間 : 5 . 1 3 分 ; 異性体 3 : ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.47 - 0.56 (m,
2 H) 0.70 - 0.79 (m, 2 H) 1.45 (s, 3 H) 1.66 - 1.78 (m, 1 H) 1.96 - 2.07 (m,
1 H) 2.60 (m, 1 H) 2.66 - 2.81 (m, 1 H) 3.33 - 3.37 (m, 1 H) 3.57 - 3.71 (m, 2 H)
) 3.71 - 3.82 (m, 3 H) 3.93 (m, 1 H) 3.97 - 4.08 (m, 2 H) 4.08 - 4.15 (m, 2 H) 4
.28 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.12 - 8.26 (m, 3 H) 保持時間 : 8

． 1 3 分；および異性体 4：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.48 - 0.58 (m, 2 H) 0.71 - 0.81 (m, 2 H) 1.47 (s, 3 H) 1.67 - 1.82 (m, 1 H) 1.99 - 2.13 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 3.34 - 3.37 (m, 1 H) 3.58 - 3.71 (m, 2 H) 3.72 - 3.81 (m, 3 H) 3.93 - 4.02 (m, 2 H) 4.03 - 4.16 (m, 3 H) 4.28 (dd, J=12, 4 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8 Hz, 2 H) 8.13 - 8.26 (m, 3 H) 保持時間：12.45 分を得た。

【0352】

調製：4, 2 - クロロ - 5 - (2, 2 - ジフルオロプロピル) - 6a - メチル - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン

【0353】

2, 2 - ジフルオロプロパン - 1 - オール (383 mg、3.99 mmol) を THF (3 mL) と混合した。4 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (931 mg、4.20 mmol) を、続いて、トリエチルアミン (0.611 mL、4.39 mmol) を加えながら、溶液を室温で撹拌した。約 28 時間後に、反応混合物を THF (2 mL) で希釈し、4 - ジメチルアミノピリジン (23 mg、0.188 mmol) を加えた。16 時間後に、反応混合物を 12 mL の MTBE および 5 mL の水で希釈し、5 分間撹拌し、その後、層を分離した。有機層を 1 M の HCl (3 mL)、5% 炭酸ナトリウム (3 mL)、塩水 (3 mL)、次いで、水 (3 mL) で抽出した。有機層を別の 10 mL の MTBE で希釈して、1 M の NaOH (5 mL) で 3 回、次いで、水 (5 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で脱水させ、濾過し、回転蒸発器で濃縮し、真空脱水させて、2, 2 - ジフルオロプロピル 4 - ニトロベンゼンスルホネート (526 mg) を淡黄色固体として得た。

【0354】

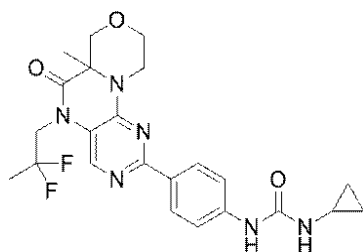
2 - クロロ - 6a - メチル - 6a, 7, 9, 10 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (384 mg、1.508 mmol)、2, 2 - ジフルオロプロピル 4 - ニトロベンゼンスルホネート (767 mg、2.73 mmol)、炭酸セシウム (1240 mg、3.81 mmol) を DMA (2 mL) の中で、周囲温度で約 1 時間混合し、次いで、60 の油浴で加熱した。約 22 時間後に、反応混合物を周囲温度に冷却し、反応混合物を EtOAc 25 mL で希釈し、分離漏斗に移し、反応容器を 1:1 の EtOAc / 水 10 mL で 2 回すすいだ。次いで、追加の水 10 mL を加え、層を混合し、次いで、分離した。有機層を水 (10 mL) で抽出し、混合水性層を 10 mL の EtOAc で抽出し、次いでこれを、塩水 5 mL で抽出した。混合有機層を硫酸ナトリウム上で脱水させ、濾過し、回転蒸発器で濃縮し、残渣を得た。残渣をイソプロパノール (5 mL) と混合し、油浴中、50 の油浴で加熱した。追加の 1.5 mL を加え、溶液を撹拌しながら周囲温度に冷却して、固体を得た。濾過によって固体を集め、フィルターケーキを 1 mL のイソプロパノールですすぎ、2 時間空気脱水させ、次いで、真空下で脱水させて、表題化合物を得た。

【0355】

実施例：59 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (5 - (2, 2 - ジフルオロプロピル) - 6a - メチル - 6 - オキソ - 5, 6, 6a, 7, 9, 10 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - h] プテリジン - 2 - イル) フェニル) 尿素

【0356】

【化 48】



10

20

30

40

50

【0357】

2 - クロロ - 5 - (2 , 2 - ジフルオロプロピル) - 6 a - メチル - 6 a , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - h] プテリジン - 6 (5 H) - オン (707 mg 、 2 . 125 mmol) および 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) 尿素 (770 mg 、 2 . 55 mmol) をメチルテトラヒドロフラン (10 mL) および炭酸ナトリウム (2 M) 水溶液 (2 . 2 mL) 中で混合した。反応混合物を 50 の油浴で加熱し、次いで、1 , 1 - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (38 mg) を加えた。次いで、反応混合物を 80 の油浴中に設置した。約 1 時間後に、油浴を 74 に下げた。約 4 時間後に、一部の溶媒を蒸発させ、脱ガスされたメチルテトラヒドロフラン 6 mL を加え、油浴温度を 70 に下げた。約 6 時間後に、溶媒を再び蒸発させ、脱ガスされたメチルテトラヒドロフラン 6 mL を加えた。さらに 1 時間後に、1 , 1 - ビス (ジ - t e r t - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (9 mg) を加え、加熱を 70 で 3 時間継続し、次いで、室温に冷却し、一晚撹拌した。次いで、反応混合物を 1 : 1 のメチルテトラヒドロフラン / 水 4 mL で希釈し、15 分間撹拌し、固体を濾過によって集め、フィルターケーキを 1 : 5 の水 / メチルテトラヒドロフラン 3 mL で 2 回に分けて洗浄し、1 時間空気脱水させ、次いで、真空下で脱水させて、表題化合物を得た。

10

【0358】

本発明の化合物は、単独で、または医薬組成物の形態で投与することができる。実際に、本発明の化合物は、通常、医薬組成物の形態で、即ち、選択された本発明の化合物の特性、選択された投与経路、および標準的な医薬実施によってその割合および性質が決定される薬学的に許容される添加剤と混合して投与する。

20

【0359】

他の実施形態では、本発明は、本発明の化合物と薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0360】

そのような治療を必要とする患者の治療を行う際に、本発明の化合物は、化合物を生物学的に利用可能にする任意の形態および経路で投与することができる。本発明の化合物は、経口および非経口経路、より詳細には吸入、皮下、筋肉内、静脈内、経皮、鼻腔内、直腸、膣、眼球、局所、舌下および頬側、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸、頬側、鼻腔内、脂肪内 (i n t r a a d i p o s a l l y) 、クモ膜下を包含する様々な経路によって、さらに局所送達を介して、例えばカテーテルまたはステントによって投与することができる。

30

【0361】

当業者であれば、選択された化合物の詳細な特性、治療される障害または状態、障害または状態のステップおよび他の関連する状況に応じて、投与の適正な形態および経路を容易に選択できる。本発明の医薬組成物は、患者に、例えば、錠剤、カプセル剤、カシエ剤、紙剤、ロゼンジ剤、ウェハ剤、エリキシル剤、軟膏剤、経皮パッチ剤、エアロゾル剤、吸入剤、坐剤、液剤および懸濁剤の形態で投与することができる。

40

【0362】

本発明の医薬組成物は、医薬分野で周知の方法で調製され、少なくとも 1 種の本発明の化合物を活性成分として包含する。本発明の化合物の量は、その特定の形態に応じて変動してよく、好都合には、単位剤形の重量に対して 1 % から約 70 % であってよい。「薬学的に許容される添加剤」という用語は医薬組成物を調製する際に典型的に使用されるものを指し、薬学的に純粋で、かつ使用される量で非毒性であるべきである。それらは一般に、活性成分のためのビヒクルまたは媒体として役立ち得る固体、半固体または液体材料である。薬学的に許容される添加剤の例の一部は、Remington's Pharmaceutical Sciences and the Handbook of Pharmaceutical Excipientsに見いだされ、希釈剤、ビヒクル、担

50

体、軟膏基剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、甘味剤、香味剤、ゲル基剤、徐放マトリックス、安定化剤、保存剤、溶媒、懸濁化剤、緩衝液、乳化剤、染料、噴射剤、コーティング剤などを包含する。

【0363】

本医薬組成物を好ましくは、単位剤形で製剤化するが、その際、各投薬量は典型的には、本発明の化合物約0.5mgから約200mgを含有する。「単位剤形」という用語は、単回投薬量として適した物理的に別個の単位を指し、その際、各単位は、予め決定された量の活性成分を、投与計画全体で所望の治療効果を生じさせるために1種または複数が使用される適切な医薬添加剤と一緒に含有する。

【0364】

詳細な一変形形態では、組成物は、液体製剤などの経口投与に適した医薬組成物、例えば、経口投与に適した液剤もしくは懸濁剤または錠剤もしくはカプセル剤である。さらに他の詳細な変形形態では、医薬組成物は、非経口投与に適した液体製剤である。

【0365】

他の実施形態では、本発明は、mTORに関連する状態を治療する方法を提供するが、この方法は、それを必要とする患者に、有効量の本発明の化合物を投与することを含む。他の実施形態では、本発明は、mTORを阻害する方法を提供し、この方法は、その酵素を本発明の化合物と接触させることを含む。さらなる実施形態では、本発明は、mTORを阻害する方法を提供し、この方法は、*in vivo*で本発明の化合物に変換される第1の化合物を対象に投与することを含む。

【0366】

他の実施形態では、式Iの化合物を包含する本発明の化合物を、医薬品として使用するために提供する。本発明はまた、本明細書に記載されているmTORに関連する状態を治療するための医薬品を製造するために使用することを包含する、本発明の化合物の使用を提供する。本発明の化合物は、安定しており、その最終使用において相対的に安全である。本発明の化合物は、様々な対象（例えば、ヒト、非ヒト哺乳動物および非哺乳動物）のためのmTOR阻害薬として有用である。

【0367】

本明細書で使用される場合、「状態」、「障害」および「疾患」という用語は、何らかの不健康か、または異常な状態を指す。「mTORに関連する状態」という用語には、癌、アレルギー/喘息、免疫系の疾患および状態、炎症、中枢神経系(CNS)の疾患および状態、心臓血管疾患、ウイルス感染、皮膚疾患ならびに制御から逸脱した血管形成に関連する疾患および条件などのmTORの障害が治療効果をもたらす障害および疾患が包含される。mTORに関連する状態を記載するために本発明において一般用語が使用されている場合、様々な診断マニュアルおよび他の資料に述べられているより具体的に記載された状態が、本発明の範囲内に包含されると理解される。

【0368】

例えば、癌の治療には、その組織病理学的外観に関わらず、全ての新形成の治療が包含されると理解される。詳細には、治療することができる癌には、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病を包含）を包含する血液の癌、黒色腫、基底細胞癌および扁平上皮細胞癌を包含する皮膚の癌、骨、肝臓、肺の癌（小細胞肺腫瘍、非小細胞肺癌および細気管支肺胞癌を包含）、脳、乳房、前立腺、咽頭、胆嚢、膵臓、直腸、胆管、副甲状腺、甲状腺、副腎、神経組織、膀胱、脾臓、顎、口および鼻を包含する頭頸部、結腸、胃、睾丸、食道、子宮、子宮頸および外陰、結腸直腸、気管支、胆管、膀胱、腎臓、卵巣、膵臓の癌、多発性骨髄腫、リンパ腫、基底細胞癌、潰瘍性および乳頭状の両方の扁平上皮細胞癌、骨肉腫、ユーイング肉腫、ヴェチキュラム(*vesicular*)細胞肉腫、骨髄腫、巨細胞腫瘍、島細胞腫瘍、急性および慢性リンパ球性および顆粒球性腫瘍、毛様細胞性腫瘍、腺腫、過形成、髄様癌腫、褐色細胞種、粘膜ニューロン(*neuron*)、腸管神経節細胞腫、過形成性角膜神経腫瘍、マルファン様体型腫瘍(*marfanoid habitus tumor*)、ウィルムス

10

20

30

40

50

腫瘍、精上皮腫、卵巣腫瘍、平滑筋腫、子宮頸部異形成および上皮内癌、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、骨髓異形成症候群、菌状息肉腫、横紋筋肉腫、神経膠星状細胞腫、非ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、骨原性および他の肉腫、悪性過カルシウム血症、赤血球増加症 (polycythemia vera)、腺癌、多形神経膠芽細胞腫、膠腫、リンパ腫、扁平上皮癌ならびに他の癌腫および肉腫が包含されるが、これらに限られない。

【0369】

良性腫瘍もまた、本発明のmTOR阻害薬によって治療することができ、それらには、血管腫、肝細胞腺腫、海綿状血管腫、限局性結節性過形成、聴神経腫、神経線維腫、胆管腺腫、胆管嚢胞腺腫 (bile duct cystanoma)、線維腫、脂肪腫、平滑筋腫、中皮腫、奇形腫、粘液腫、結節性再生性過形成、トラコーマ、膿原性肉芽種など、ならびにポイツ - ジェガース症候群 (PJS)、カウデン病、バナヤン - ライリー - ルバルカバ症候群 (BRRS)、プロテウス症候群、レルミット - デュクロス病および結節性硬化症 (TSC) などの過誤腫が包含されるが、これらに限られない。

10

【0370】

本発明のmTOR阻害薬はまた、外科手術の間の体組織に対する傷害が原因である異常な細胞増殖を治療するために使用することができる。これらの傷害は、関節手術、腸手術およびケロイド瘢痕化などの様々な外科的手技の結果として起こり得る。線維性組織をもたらす疾患には、気腫が包含される。本発明を使用して治療することができる反復運動障害には、手根管症候群が包含される。

【0371】

本発明のmTOR阻害薬はまた、再狭窄を予防する際に、即ち、血管系疾患の治療に際してのステントの導入に応答して血管系で正常細胞が不所望に増殖することを制御する際に、有用であり得る。

20

【0372】

本発明のmTOR阻害薬を使用して治療することができる臓器移植に関連する増殖性応答には、起こり得る臓器拒絶反応または関連合併症の一因となる増殖性応答が包含される。具体的には、これらの増殖性応答は、心臓、肺、肝臓、腎臓ならびに他の体臓器または臓器系の移植の間に起こり得る。

【0373】

本発明のmTOR阻害薬はまた、関節リウマチに随伴する異常な血管形成を包含する異常な血管形成、虚血性 - 再灌流に関連する脳浮腫および損傷、皮質性虚血、卵巣過形成および血管分布過多 (多嚢胞性卵巣症候群)、子宮内膜症、乾癬、糖尿病性網膜障害および未熟児網膜症 (水晶体後方線維増殖) などの他の眼脈管形成疾患、黄斑変性、角膜移植片拒絶、血管新生 (neovascular) 緑内障、Oster Webber 症候群、網膜 / 脈絡膜血管新生および角膜血管新生、ベスト病、近視、眼陥凹、シュタルガルト病、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、鎌状赤血球性貧血、サルコイド、梅毒、弾性線維性仮黄色腫 (pseudoxanthoma elasticum) 頸動脈閉塞性疾患 (carotid atherosclerotic disease)、慢性ブドウ膜炎 / 硝子体炎 (vitritis)、マイコバクテリア感染、ライム病、全身性エリテマトーデス、未熟児網膜症、イールズ病、糖尿病性網膜症、黄斑変性、ベーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎 (choroiditis) を引き起こす感染、推定眼ヒストプラズマ症、扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキシオプラズマ症、外傷およびレーザー後合併症 (post-laser complication)、ルベシス (rubeosis) に関連する疾患 (隅角の血管新生)、線維血管組織または線維組織の異常増殖によって生ずる、すべての形態の増殖性硝子体網膜症を包含する疾患、アトピー性角膜炎、上輪部角膜炎、翼状片脱水角膜炎 (pterygium keratitis sicca)、シェーグレン、酒さ性ざ瘡、フリクテン症 (phlyctenulosis)、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植片拒絶、モーレン潰瘍、テリエン辺縁変性、辺縁性表皮剥離 (marginal keratolysis)、多発性動脈炎、Wegenerサルコイドーシス、強膜炎、ペリフィゴイド (periphigooid) 放射状角膜切開、血

30

40

50

管新生緑内障および水晶体後線維増殖、梅毒、マイコバクテリア感染、脂質変性、化学的熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染、帯状ヘルペス感染、原虫感染およびカポジ肉腫、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、てんかん、発作、ハンチントン病、ポリグルタミン病、外傷性脳損傷、虚血性および大量出血卒中、脳虚血または外傷性損傷、急性低酸素、虚血もしくはグルタミン酸神経毒性が原因の、アポトーシス駆動神経変性疾患を包含する神経変性疾患を治療する際にも有用であり得る。

【0374】

例えば、炎症の治療には、急性膵臓炎、慢性膵臓炎、喘息、アレルギー、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群ならびに制御から逸脱した血管形成に随伴する慢性炎症性疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、乾癬、サルコイドーシスならびに関節リウマチ、サルコイドーシスならびに多重肉芽腫性障害が包含されると理解されるが、これらに限られない。

10

【0375】

例えば、自己免疫の治療には、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫胃炎、糖尿病、自己免疫溶血性貧血、自己免疫好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬、移植片対宿主疾患、多発性硬化症またはシェーグレン症候群が包含されると理解されるが、これらに限られない。

20

【0376】

本発明のmTOR阻害薬はまた、肥満、糖尿病、インスリン耐性、代謝症候群および高脂血症を治療するためにも有用である。

【0377】

幅広い様々な治療薬が、本発明によるmTOR阻害薬と共に治療上の相加的または相乗的作用を有し得る。1種または複数の本発明の化合物と、1種または複数の他の治療薬を含む併用療法を使用して、例えば、1) 1種または複数の本発明の化合物および/または1種または複数の他の治療薬の治療効果（複数可）を増大させ、2) 1種または複数の本発明の化合物および/または1種または複数の他の治療薬によって示される副作用を低減し、および/または3) 1種または複数の本発明の化合物および/または1種または複数の他の治療薬の有効な用量を減らすことができる。但し、併用療法は、薬剤が相互に前後して投与される場合（連続療法）並びに、薬剤が同時に投与される場合のいずれにも利用できるよう意図されている。

30

【0378】

本発明のmTOR阻害薬と組み合わせて使用することができるそのような治療薬の例には、抗細胞増殖薬、抗癌薬、アルキル化薬、抗生物質、代謝拮抗薬、ホルモン薬、植物由来薬剤および生物学的薬剤が包含されるが、これらに限られない。

【0379】

mTOR阻害薬と組み合わせて使用することができるそのような治療薬の例には、抗細胞増殖薬、抗癌薬、アルキル化薬、抗生物質、代謝拮抗薬、ホルモン薬、植物由来薬剤および生物学的薬剤が包含されるが、これらに限られない。

40

【0380】

本発明のmTOR阻害薬と組み合わせて使用するのに有用な抗細胞増殖薬には、レチノイド酸およびその誘導体、2-メトキシエストラジオール、アンジオスタチン（登録商標）タンパク質、エンドスタチン（登録商標）タンパク質、スラミン、スクアラミン、メタロプロテインナーゼ-1組織阻害薬、メタロプロテインナーゼ-2組織阻害薬、プラスミノゲン活性化因子阻害薬-1、プラスミノゲン活性化因子阻害薬-2、軟骨由来阻害薬、パクリタキセル、血小板第4因子、硫酸プロタミン（クルペイン）、硫酸化キチン誘導体（ズワイガニ殻から調製）、硫酸化多糖類ペプチドグリカン複合体（sp-pg）、スタウロスポリン、例えばプロリン類似体（（1-アゼチジン-2-カルボン酸（LACA）

50

を包含するマトリックス代謝のモジュレーター、シスヒドロキシプロリン、d, l - 3, 4 - デヒドロプロリン、チアプロリン、β - アミノプロピオニトリルフマレート、4 - プロピル - 5 - (4 - ピリジニル) - 2 (3 H) - オキサゾロン；メトトレキサート、ミトキサントロン、ヘパリン、インターフェロン、2 マクログロブリン - 血清、chimp - 3、キモスタチン、β - シクロデキストリンテトラデカサルフェート、エボネマイシン；フマギリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、d - ペニシラミン (C D P T)、β - 1 - 抗コラゲナーゼ - 血清、α 2 - 抗プラスミン、ピサントレン、ロベンザリットニナトリウム、n - (2 - カルボキシフェニル - 4 - クロロアントロニル酸二ナトリウム、すなわち「C C A」、サリドマイド；アングスタチックステロイド (angostatic steroid)、カルボキシアミノイミダゾール (carboxynaminimidazole)；BB 9 4 などのメタロプロテイナーゼ阻害薬が包含されるが、これらに限られない。使用することができる他の抗血管新生薬には、抗体、好ましくはこれらの血管新生促進因子：b F G F、α F G F、F G F - 5、V E G F アイソフォーム、V E G F - C、H G F / S F および A n g - 1 / A n g - 2) に対するモノクローナル抗体が包含される。

10

20

30

40

50

【 0 3 8 1 】

M E K、M A P K または E R K キナーゼの阻害薬は、本発明の化合物と組み合わせるのに有用である。特に、(R) - 3 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4, 7 (3 H, 8 H) - ジオンは、本発明の化合物と組み合わせるのに有用である。ヘッジホッグキナーゼの阻害薬は、本発明の化合物と組み合わせるのに有用である。プロテアソーム阻害薬、特にボルテゾミブは、本発明の化合物と組み合わせるのに有用である。N A E 阻害薬、V P S 3 4 阻害薬、オーロラ A を包含するオーロラキナーゼ阻害薬および E G F R 阻害薬 (抗体およびキナーゼ阻害薬の両方) は、本発明の化合物と組み合わせるのに有用である。

【 0 3 8 2 】

本発明の m T O R 阻害薬と組み合わせるのに有用なアルキル化薬には、ビスクロロエチルアミン (ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラシルマスタード)、アジリジン (例えば、チオテパ)、アルキルアルコンスルホネート (例えば、ブスルファン)、ニトロソ尿素 (例えば、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン)、非古典的アルキル化薬 (アルトレタミン、ダカルバジンおよびプロカルバジン)、白金化合物 (カルボプラチンおよびシスプラチン) が包含されるが、これらに限られない。m T O R 阻害薬およびアルキル化薬を包含する併用療法は、癌の治療において治療上の相乗効果を有し、これらの化学療法薬に関連する副作用を低減すると期待される。

【 0 3 8 3 】

本発明の m T O R 阻害薬と組み合わせるのに有用な抗生物質の例には、アントラサイクリン (例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびアントラセネジオン)、マイトマイシン C、プレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカトマイシンが包含されるが、これらに限られない。これらの抗生物質は、種々の細胞成分を標的化することにより細胞増殖を妨げる。

【 0 3 8 4 】

本発明の m T O R 阻害薬と組み合わせるのに有用な代謝拮抗薬の例には、フルオロウラシル (5 - F U)、フロクスウリジン (5 - F U d R)、メトトレキサート、ロイコボリン、ヒドロキシ尿素、チオグアニン (6 - T G)、メルカプトプリン (6 - M P)、シタラビン、ペントスタチン、フルダラビリン酸、クラドリビン (2 - C D A)、アスパラギナーゼおよびゲムシタピンが包含されるが、これらに限られない。m T O R 阻害薬および代謝拮抗薬を包含する併用療法は、癌に対して治療上の相乗効果を有し、これらの化学療法薬に関連する副作用を低減すると期待される。

【 0 3 8 5 】

本発明のmTOR阻害薬と組み合わせるのに有用なホルモン薬の例には、合成エストロゲン（例えば、ジエチルスチベストロール）、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、フルオキシムエステロールおよびラロキシフェン）、抗アンドロゲン（ビカルタミド、ニルタミドおよびフルタミド）、アロマターゼ阻害薬（例えば、アミノグルテチミド、アナストロゾールおよびテトラゾール）、ケトコナゾール、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロールおよびミフェプリストンが包含される。mTOR阻害薬およびホルモン薬を包含する併用療法は、癌に対して治療上の相乗効果を有し、これらの化学療法薬に関連する副作用を低減すると期待される。

【0386】

本発明のmTOR阻害薬と組み合わせるのに有用な植物由来薬剤の例には、ピンカアルカロイド（例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ピンゾリジンおよびビノレルピン）、ポドフィロトキシン（例えば、エトポシド（VP-16）およびテニポシド（VM-26））、タキサン（例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル）が包含されるが、これらに限られない。これらの植物由来薬剤は一般に、チューブリンに結合し、そして分裂を阻害する細胞分裂抑制薬として作用する。エトポシドのようなポドフィロトキシンは、トポイソメラーゼIIと相互作用することによってDNA合成を妨げ、DNA鎖の切断を導くと考えられている。mTOR阻害薬および植物由来薬剤を包含する併用療法は、癌に対して治療上の相乗効果を有し、これらの化学療法薬に関連する副作用を低減すると期待される。

10

【0387】

「治療する」、「治療」および「治療すること」という用語は、本明細書に記載されている状態の改善を包含する。また、当業者であれば、有効量の本発明の化合物で、障害に今現在苦しんでいる患者を治療することによって、またはそのような状態に罹患しやすいと考えられている患者を予防的に治療することによって、その状態に影響を及ぼし得ることが認められる。したがって、「治療する」、「治療」および「治療すること」という用語は、本明細書に記載されている状態の状況または進行を遅延、中断、阻止、制御または停止するプロセスの全てを包含するが、全ての症状の全体的な除去または状態の治癒を必ずしも示すものではなく、そのような障害の予防的および治療的処置を包含することを意図している。

20

【0388】

本明細書で使用される場合、「患者」および「対象」という用語には、ヒトおよび非ヒト動物、例えば、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギおよびブタなどの哺乳動物が包含される。この用語にはまた、トリ、サカナ、は虫類、両生類などが包含される。より特定の患者は、ヒトであることが理解される。また、より特定の患者および対象は、マウス、ラットおよびイヌなどの非ヒト哺乳動物である。

30

【0389】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、単回または多回用量で投与すると、上述の状態に苦しんでいる患者を治療する本発明の化合物の量を指す。担当診断医であれば当業者として、既知の技術を使用し、類似の状況下で得られた結果を観察することによって、容易に有効量を決定することができる。有効量、用量を決定する際には、担当診断医は、：患者の種類；その体格、年齢および全身健康；特定の状態、障害または疾患の併発；個々の患者の状態、障害または疾患の程度または併発または重症度、応答；投与される特定の化合物；投与様式；投与される調剤の生物学的利用能の特性；選択される投与計画；同時薬物療法の使用；ならびに他の関連状況を包含する多くの因子を考慮するが、これらに限られない。本発明の化合物を包含する本使用発明の有効量は、1日当たり体重1キログラム当たり約0.1ミリグラム（mg/kg/day）から約40mg/kg/dayまで変動すると予測される。具体的な量は、当業者であれば決定することができる。

40

【0390】

50

特定の実施形態では、本発明は、癌を治療する方法を提供し、この方法は、それを必要とする患者に、有効量の本発明の化合物を投与することを含む。

【0391】

本発明はまた、少なくとも1種の本発明の化合物およびラベルを含む製品を提供する。ラベルは、製造者、用量、治療される状態および化合物または医薬組成物の使用についての情報を含んでいてよい。

【0392】

他の実施形態では、本発明は、少なくとも1種の本発明の化合物、ラベルおよび投与用の装置を含むキットを提供する。容器には、混合バイアル、溶液または懸濁液を生じさせるための液体、チューブ、シリンジなどが包含されていてよい。

10

【0393】

mTOR阻害薬としての化合物の活性は、*in vitro*および*in vivo*方法を包含する様々な方法によって決定することができる。

【0394】

実施例 A mTORの阻害

【0395】

精製mTORをInvitrogenから購入する。Invitrogen's Lanthascreenシステムを使用して、mTOR活性を決定した。mTORに対する化合物の阻害特性は、黒色384ウェル-プレートフォーマットを緩衝液：50mMのHepes、10mMのNaCl、10mMのMgCl₂、0.2mMのEDTA、0.01%のBrij 35、2mMのDTT (pH 7.3) 中で使用して決定することができる。各希釈が3%のDMSOを含有するように緩衝液に加えられるDMSO中で、11データポイントのために2倍連続希釈を使用して、試験化合物を調製する。

20

【0396】

mTOR阻害のためのアッセイは、次のとおりである：

【0397】

各ウェル中で、1.2 μMのGFP-4E-BP1 (Invitrogen) および150 μMのATPを2 μl (緩衝液中)、希釈試験化合物2 μl (緩衝液中3% DMSO) および緩衝液中6 nMのmTor 2 μlを混合する。次いで、反応混合物を室温で30分間インキュベーションし、TR-FRET希釈緩衝液 (Invitrogen) 中40 mMのEDTAを4 nMのTb-抗-p4E-BP1 [pThr46] 抗体と共に加えることによって急冷する。プレートを室温で1時間維持し、次いで、PheraStar (BMG Labtech) Lanthascreenモードを使用して読み取る。

30

【0398】

pIC₅₀ 値、即ち、IC₅₀ の逆対数を、化合物濃度および阻害パーセントを標準pIC₅₀ 式に非線形曲線フィッティングすることによって算出する。

【0399】

表1に示されているとおり、例示化合物は、実施例Aのアッセイにおいて、ヒトmTORをAは約6未満、Bは6から7.5、かつCは7.5を超えるpIC₅₀ で阻害した。

【0400】

40

【表 1】

実施例	p I C ₅₀	実施例	p I C ₅₀	実施例	p I C ₅₀
1	C	3	C	4	B
5	C	6	B	7	C
9	C	11	B	14	B
15	C	16	C	17	B
18	C	19	B	20	A
22	B	23	B	24	A
26	C	28	C	30	C
35	C	36	C	41	C
45	B	46	C	47	C
49	C	53	C		

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/046839

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D498/14 A61K31/5383
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ¹	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/070524 A1 (WYETH CORP [US]; CHEN ZECHENG [US]; VENKATESAN ARANAPAKAM MUDUMBAI [US] 4 June 2009 (2009-06-04) the whole document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 2010

Date of mailing of the international search report

21/10/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/046839

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009070524 A1	04-06-2009	PE 10682009 A1	15-07-2009
		US 2009149458 A1	11-06-2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/5383

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 ジン、ボハン

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 1、サン ディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 1 0 4 1 0、タケダ サン ディエゴ インコーポレイテッド

(72)発明者 スコラー、ニコラス

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 1、サン ディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 1 0 4 1 0、タケダ サン ディエゴ インコーポレイテッド

(72)発明者 ドン、キン

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 1、サン ディエゴ、サイエンス センター ドライヴ 1 0 4 1 0、タケダ サン ディエゴ インコーポレイテッド

Fターム(参考) 4C072 AA01 BB03 CC04 EE07 FF09 GG07 HH02 HH05 HH06 HH07

HH08 UU01

4C084 AA19 NA14 ZB262 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC75