

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5530422号
(P5530422)

(45) 発行日 平成26年6月25日(2014.6.25)

(24) 登録日 平成26年4月25日(2014.4.25)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 239/70	(2006.01)	C O 7 D 239/70	C S P
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C O 7 D 491/052	(2006.01)	C O 7 D 491/052	

請求項の数 38 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-504114 (P2011-504114)
(86) (22) 出願日	平成21年4月6日(2009.4.6)
(65) 公表番号	特表2011-516558 (P2011-516558A)
(43) 公表日	平成23年5月26日(2011.5.26)
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/039678
(87) 国際公開番号	W02009/126584
(87) 国際公開日	平成21年10月15日(2009.10.15)
審査請求日	平成24年3月29日(2012.3.29)
(31) 優先権主張番号	61/123, 279
(32) 優先日	平成20年4月7日(2008.4.7)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500049716 アムジエン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国 シーエー 91320, サウザンド オークス, ワン アムジエン センター ドライブ
(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(72) 発明者	コナーズ, リチャード・ブイ アメリカ合衆国、カリフォルニア・940 44、パシファイカ、クレスピ・ドライブ・ 935
(72) 発明者	ダイ, カン アメリカ合衆国、カリフォルニア・947 06、オールバニー、サンタ・フェ・アベ ニュー・619

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細胞周期阻害薬としてのgem-二置換およびスピロ環式アミノピリジン/ピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I または I I

ここで

Mは $-CR^dR^e-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ または $-NR^3-$ であり、

R^b 、 R^c 、 R^d および R^e はそれぞれ独立してHもしくは R^x であり、あるいは、隣接する炭素環原子上の R^b および R^d は、価数によって許容される場合二重結合を任意に形成していても良く、また、隣接する炭素環原子上の R^d および R^e は価数によって許容される場合二重結合を任意に形成していても良く、

R^3 および R^4 は各場合、独立して、

(i) 水素または

(ii) アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル〔これらのいずれも、価数によって許容される場合1個以上の R^x 基で任意に独立して置換されていても良い〕

10

であり、

または、 R^3 および R^4 はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、価数によって許容される場合1個以上の R^x 基で任意に独立して置換されている複素環を形成していても良く、

R^{3*} および R^{4*} は各場合、独立して、

(i) 水素または

(ii) アルキル、アルケニル、アルキニルシクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル〔これらのいずれも、価数によって許容される場合1個以上の R^x 基で任意に独立して置換されていても良い〕

20

であり、

または、 R^{3*} および R^{4*} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、価数によって許容される場合1個以上の R^x 基で任意に独立して置換されている複素環を形成していても良く、

R^5 および R^{5*} は各場合、

(i) 水素または

(ii) アルキル、アルケニル、アルキニルシクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル〔これらのいずれも、価数によって許容される場合1個以上の R^x 基で任意に独立して置換されていても良い〕

30

であり、

R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、Hまたは R^x であり、あるいは

(i) R^6 および R^7 は、これらが結合している環炭素原子と一緒にあって、価数によって許容される場合 $=O$ 、 $=S$ または $=NR^3$ を形成していても良く、

(ii) R^8 および R^9 は、これらが結合している環炭素原子と一緒にあって、価数によって許容される場合 $=O$ 、 $=S$ または $=NR^3$ を形成していても良く、

(iii) 隣接する環炭素原子上の2個の R^6 基は、価数によって許容される場合二重結合を形成していても良く、

40

(iv) 隣接する環炭素原子上の R^6 および R^8 は、価数によって許容される場合二重結合を形成していても良く、

R^x は各場合、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{アルキレン})_m-OR^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-S(O)_nR^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-NR^3R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=O)R^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=S)R^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=O)OR^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-OC(=O)R^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=S)OR^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=O)NR^3R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(=S)NR^3R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})$

50

$m - N(R^3)C(=O)NR^3R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^3)C(=S)NR^3R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^3)C(=O)R^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^3)C(=S)R^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - OC(=O)NR^3R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - OC(=S)NR^3R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - SO_2NR^3R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^3)SO_2R^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^3)SO_2NR^3R^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^3)C(=O)OR^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^3)C(=S)OR^5$ 、または $-(\text{アルキレン})_m - N(R^3)SO_2R^5$ であり、

ここで、前記アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、1個以上の $-(\text{アルキレン})_m - OR^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - S(O)_nR^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - C(=O)R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - C(=S)R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - C(=O)OR^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - OC(=O)R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - C(=S)OR^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - C(=O)NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - C(=S)NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^{3*})C(=O)NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^{3*})C(=S)NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^{3*})C(=O)R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^{3*})C(=S)R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - OC(=O)NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - OC(=S)NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - SO_2NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^{3*})SO_2R^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^{3*})SO_2NR^{3*}R^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^{3*})C(=O)OR^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - N(R^{3*})C(=S)OR^{5*}$ 、または $-(\text{アルキレン})_m - N(R^{3*})SO_2R^{5*}$ で独立してさらに置換されていても良く、

nは、0、1または2であり、

mは0または1であり、

pおよびqは独立して、0、1または2であり、並びに

rは、Zが存在しない場合、1、2または3であり、またはZが存在する場合、0、1または2である]。

【請求項2】

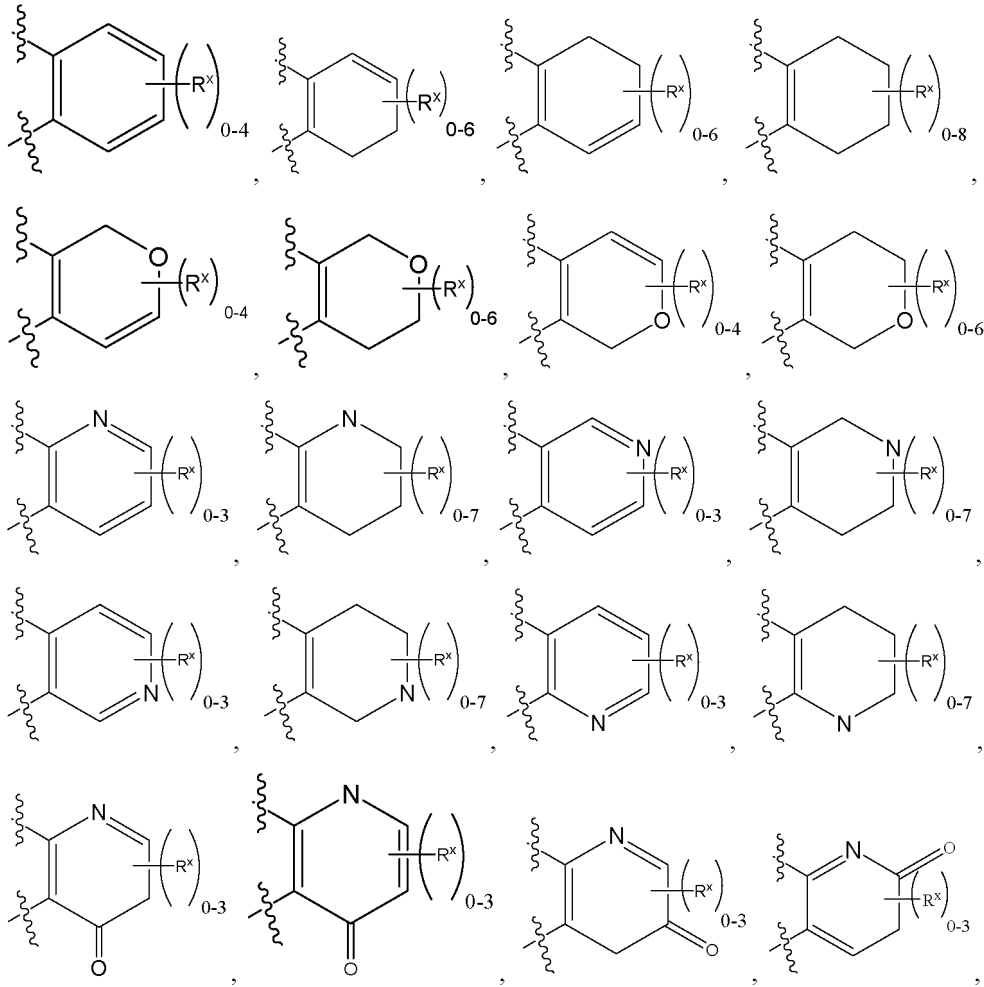
A¹およびA²が、これらが結合している環原子と一緒にあって、

10

20

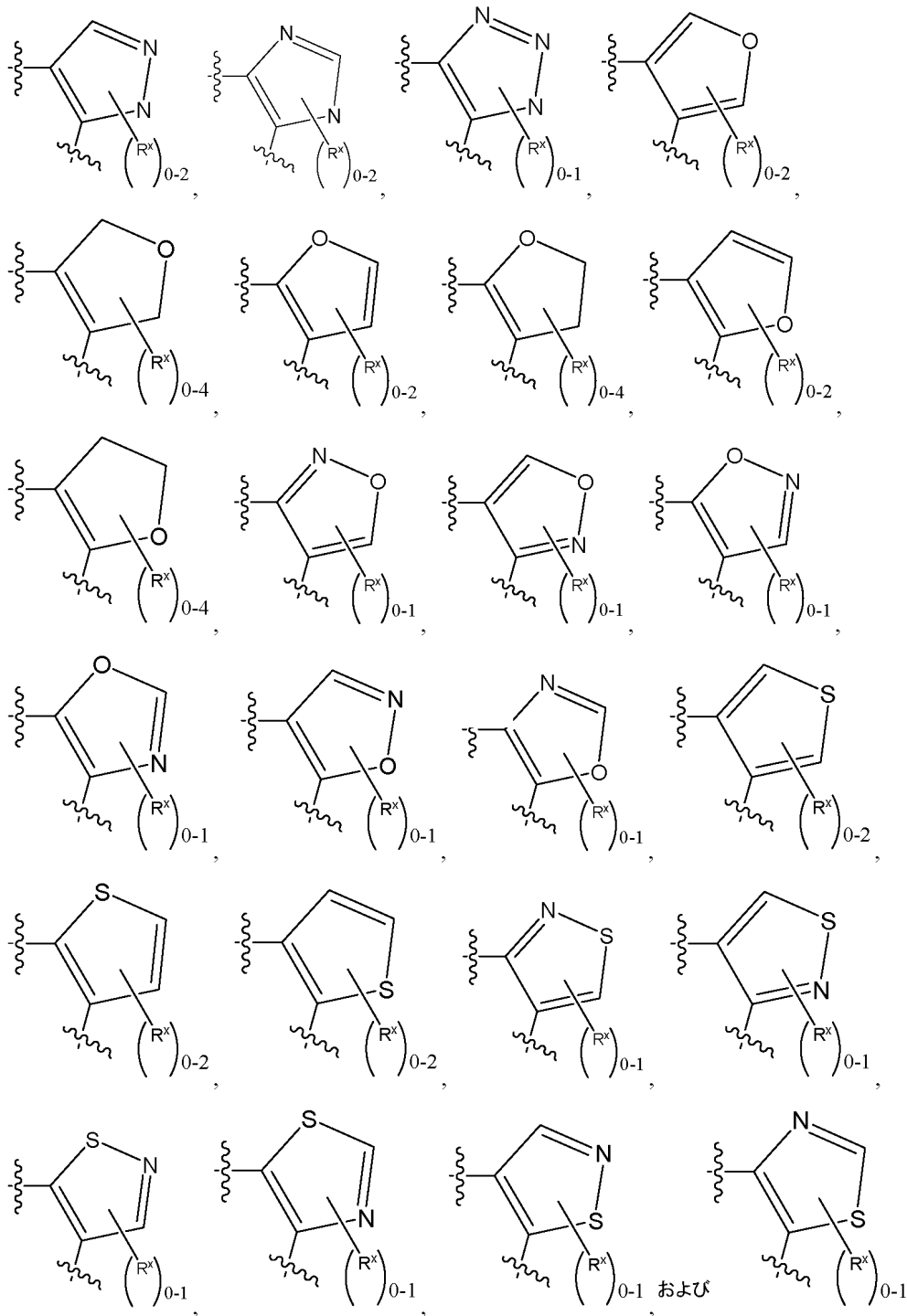
30

【化 3】



10

20



を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

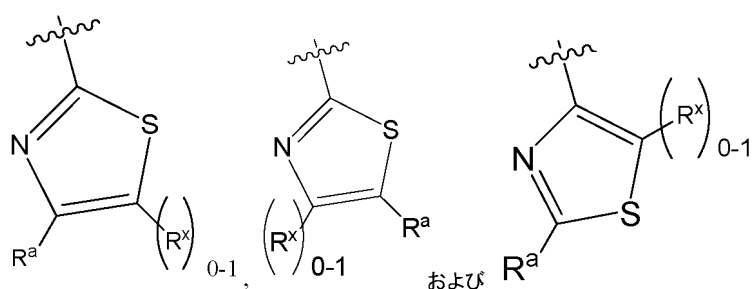
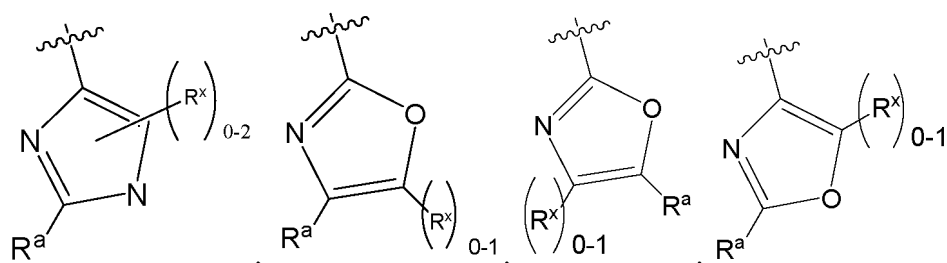
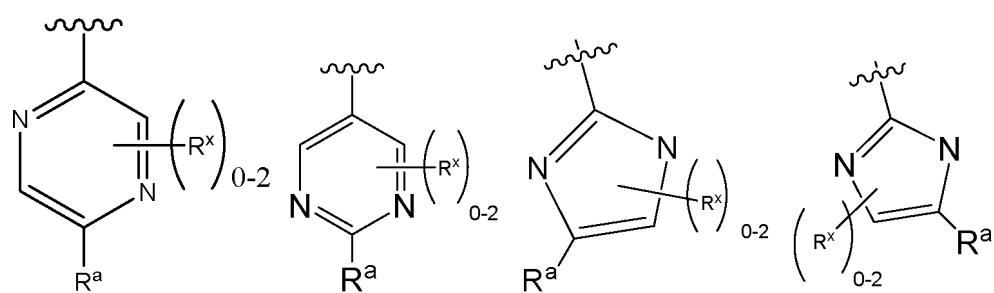
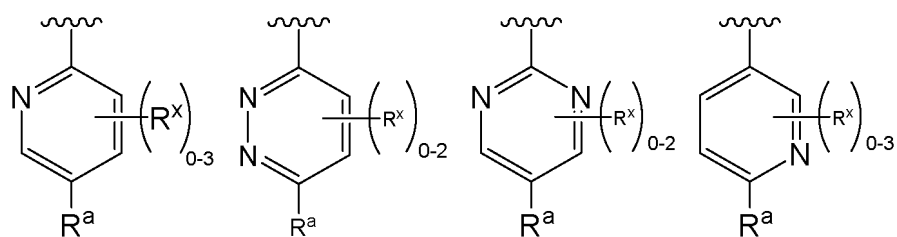
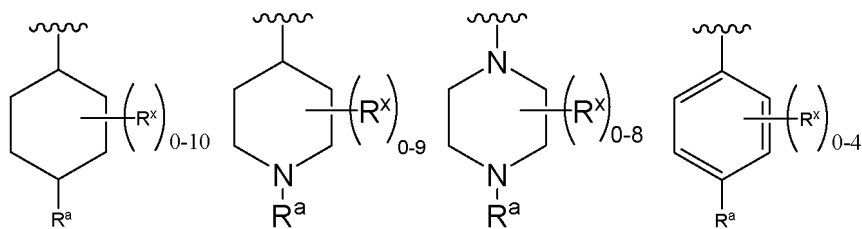
【請求項 3】

Y が、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロペンタジエニル、ピロリル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、オキサゾリルまたはチアゾリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が、

【化4】



から選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^a が、

(a) R^5 が、1個以上の $-OR^5$ または $-NR^3R^4$ で任意に独立して置換されているアルキルである、 $-OR^5$ または $-S(O)_nR^5$;

(b) R^3 および R^4 が独立して、1個以上の $-OR^5$ または $-NR^3R^4$ で任意に独立して置換されているアルキルである、

または、 R^3 および R^4 が、これらが結合している窒素原子と一緒に、

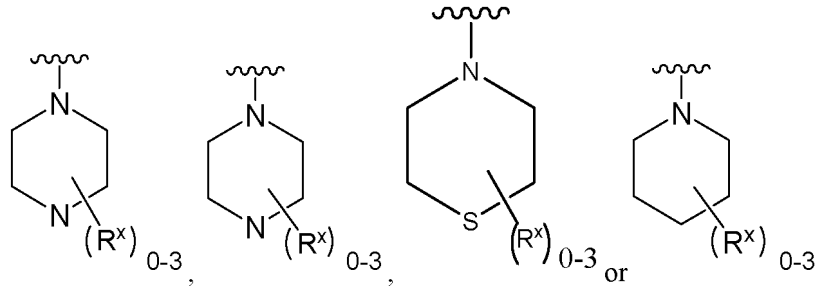
10

20

30

40

【化5】



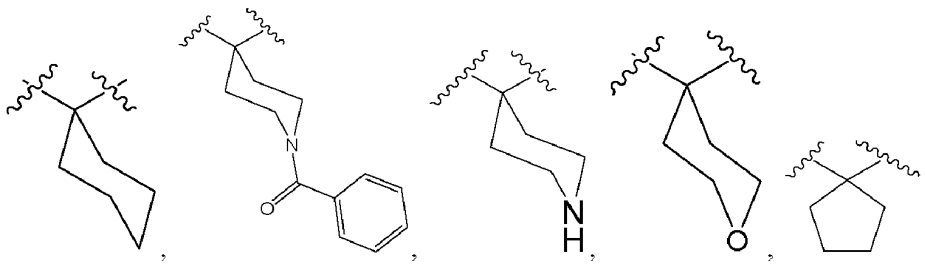
を形成する - C(=O)NR³R⁴ または - NR³R⁴ から選択される、請求項4に記載の化合物。

10

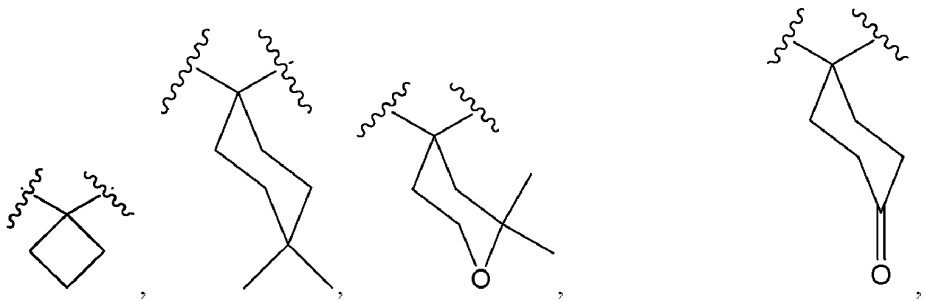
【請求項6】

R² および R^{2a} が、これらが結合している環炭素原子と一緒に、

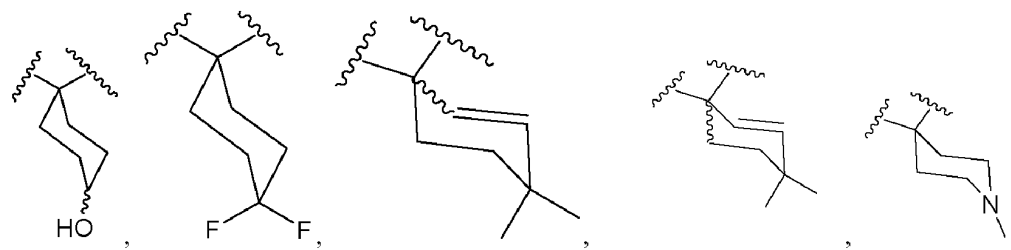
【化6】



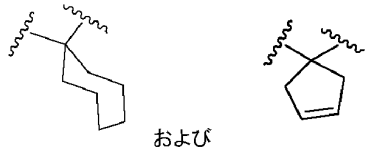
20



30



40

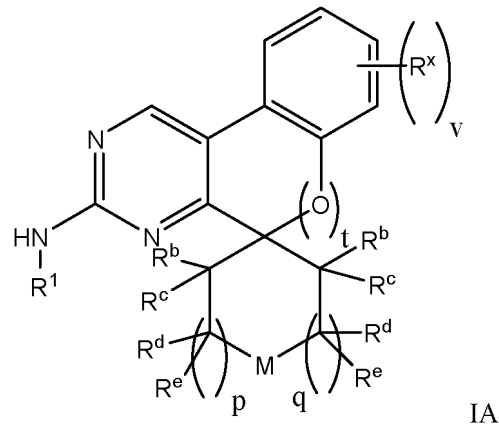


から選択されるスピロ縮合環系を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

下記式 I A

【化 7】



10

[式中、 t は 0 または 1 であり、並びに
 v は、0、1、2、3 または 4 である]
 を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

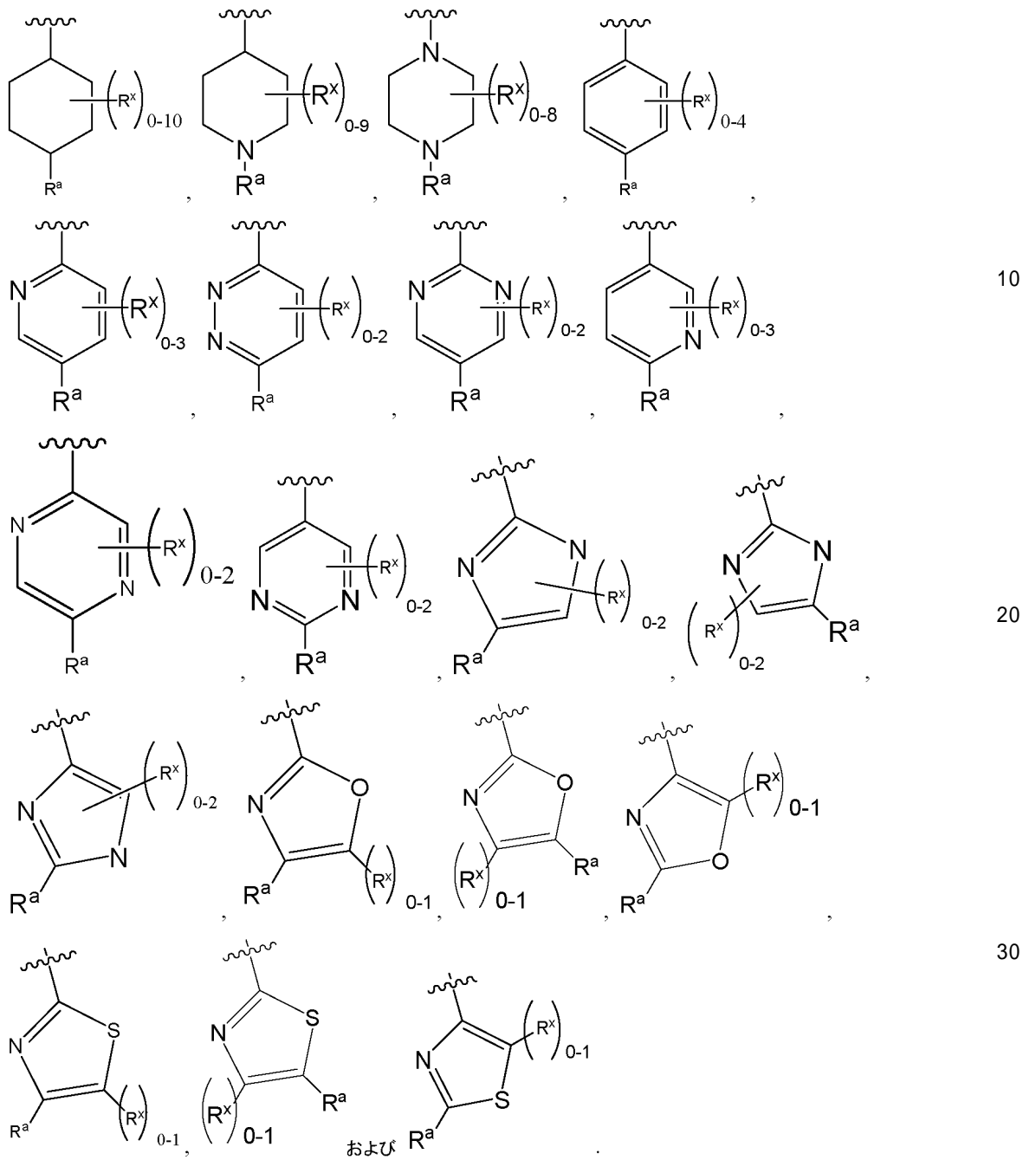
Y が、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロペンタジエニル、ピロリル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、オキサゾリルまたはチアゾリルである、請求項 7 に記載の化合物。

20

【請求項 9】

R^1 が、

【化 8】



から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

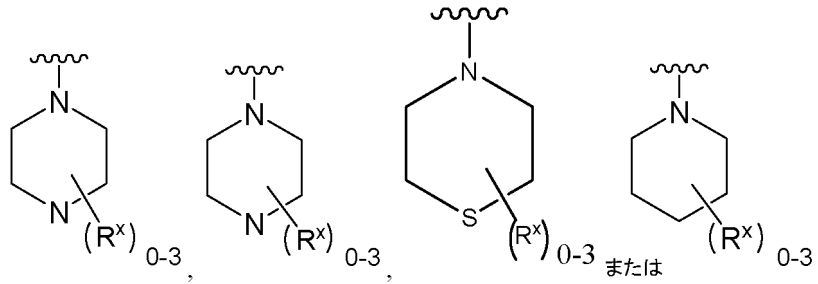
R^a が、

(a) R^5 が、1 個以上の $-OR^5$ または $-NR^3R^4$ で任意に独立して置換されているアルキルである、 $-OR^5$ または $-S(O)_nR^5$; 40

(b) R^3 および R^4 が独立して、1 個以上の $-OR^5$ または $-NR^3R^4$ で任意に独立して置換されているアルキルである、

または、 R^3 および R^4 が、これらが結合している窒素原子と一緒に、

【化 9】



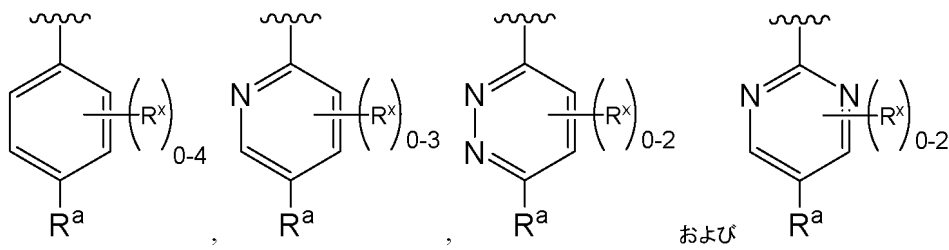
を形成する - C (= O) N R ³ R ⁴ または - N R ³ R ⁴ から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

10

【請求項 1 1】

R ¹ が、

【化 1 0】

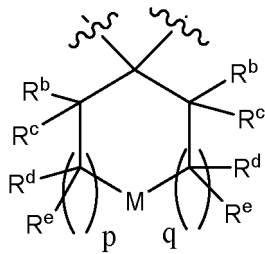


20

から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

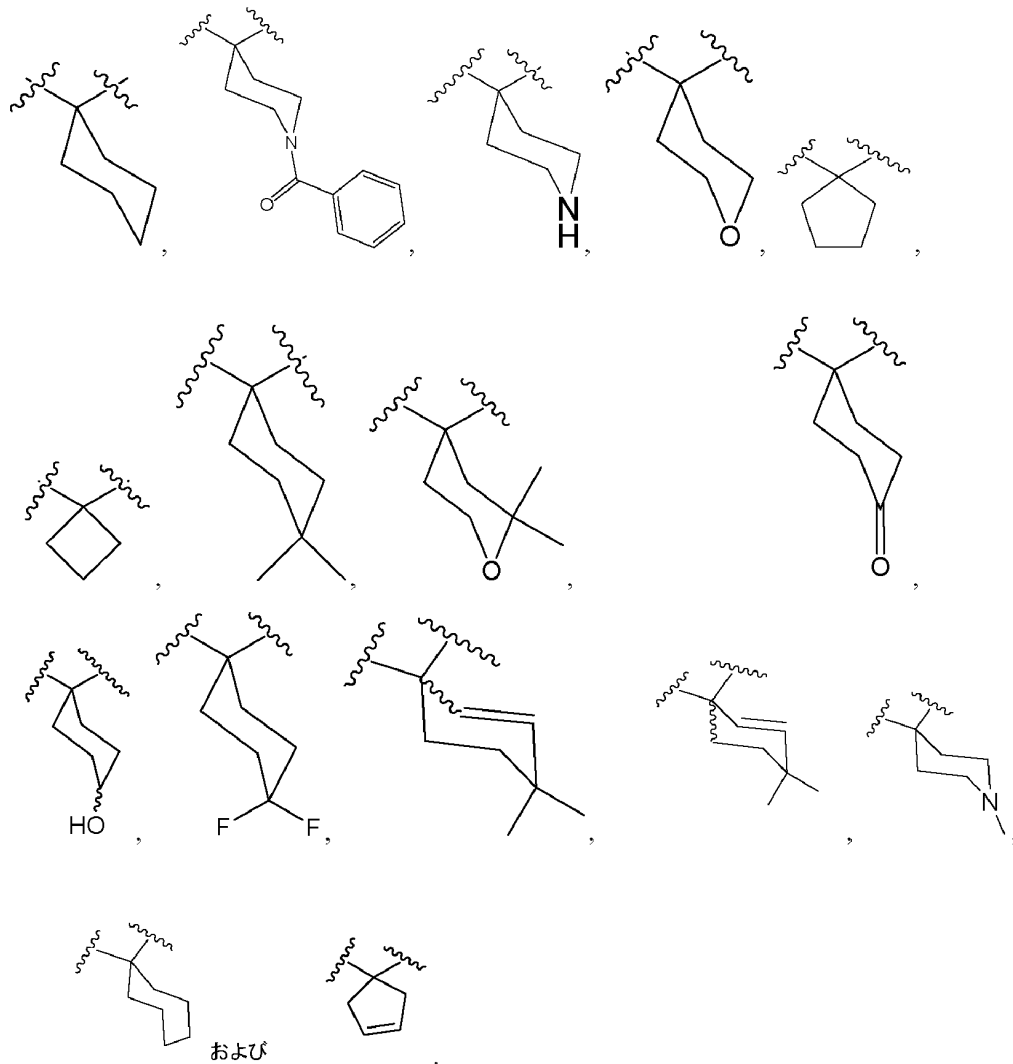
【化 1 1】



30

が、

【化 1 2】

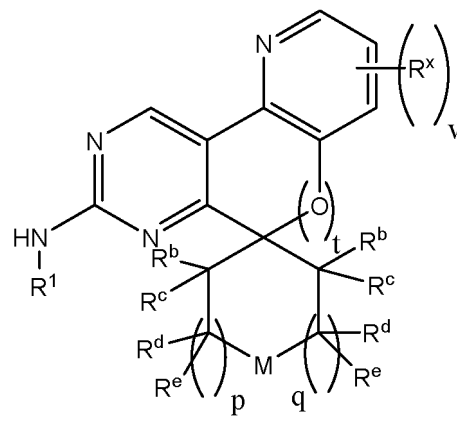


から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

下記式 I B

【化 1 3】



【式中、 t は 0 または 1 であり、並びに v は、0、1、2 または 3 である】
を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

Y が、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピ

10

20

30

40

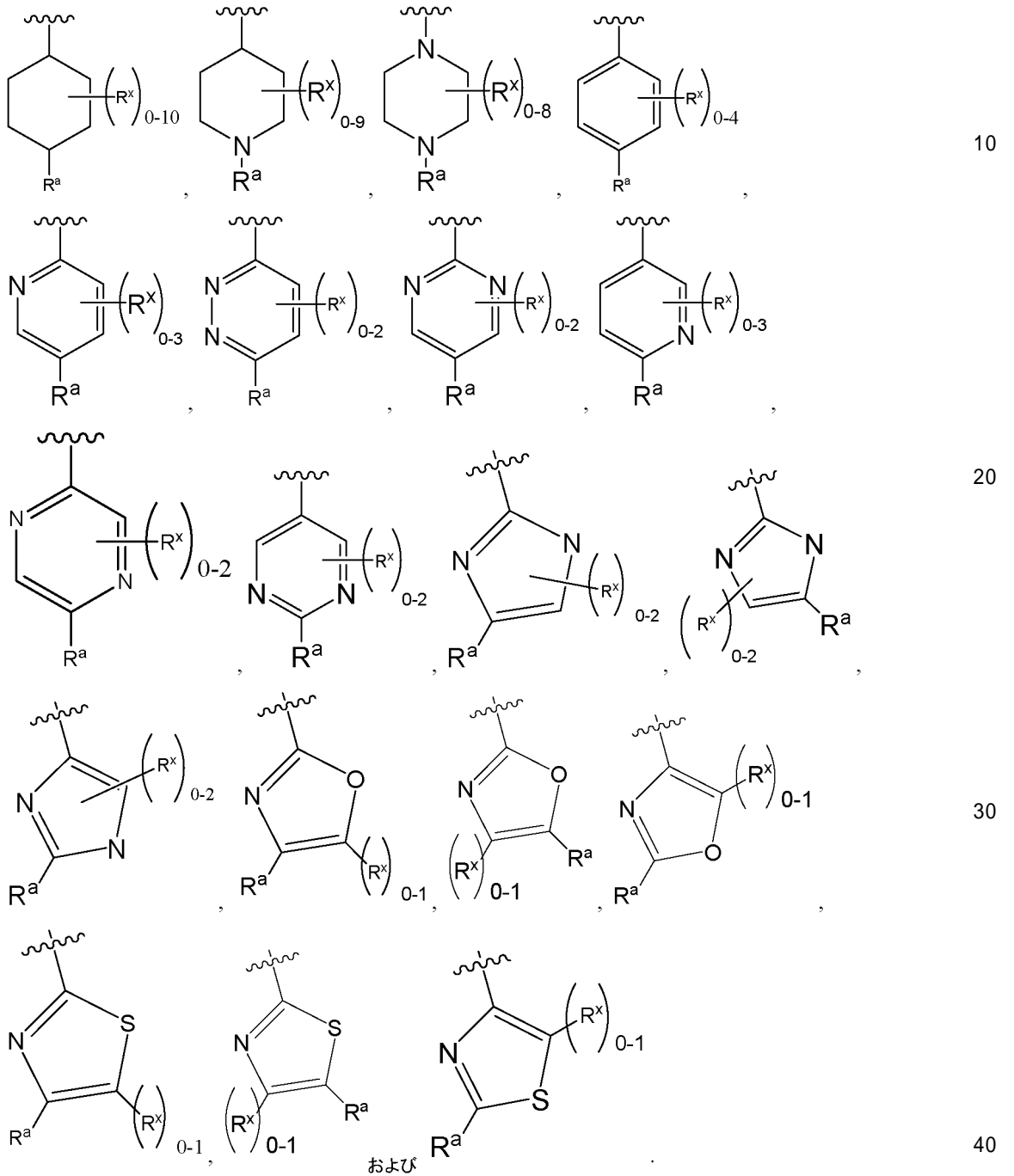
50

リジニル、ピリミジニル、シクロペンタジエニル、ピロリル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、オキサゾリルまたはチアゾリルである、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R¹ が、

【化 1 4】



から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

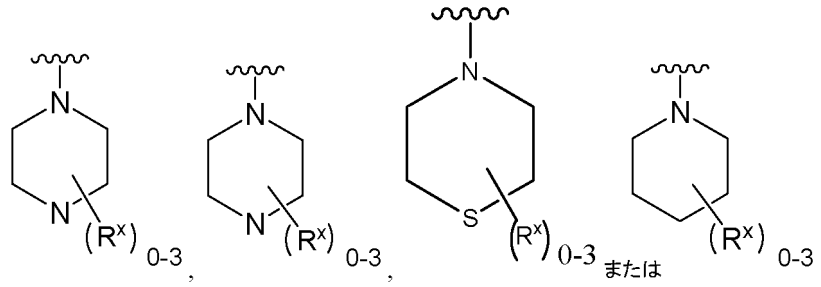
R^a が、

(a) R⁵ が、1 個以上の -OR⁵ または -NR³R⁴ で任意に独立して置換されているアルキルである、-OR⁵ または -S(O)_nR⁵ ;

(b) R³ および R⁴ が独立して、1 個以上の -OR⁵ または -NR³R⁴ で任意に独立して置換されているアルキルである、

または、R³ および R⁴ が、これらが結合している窒素原子と一緒に、

【化 1 5】



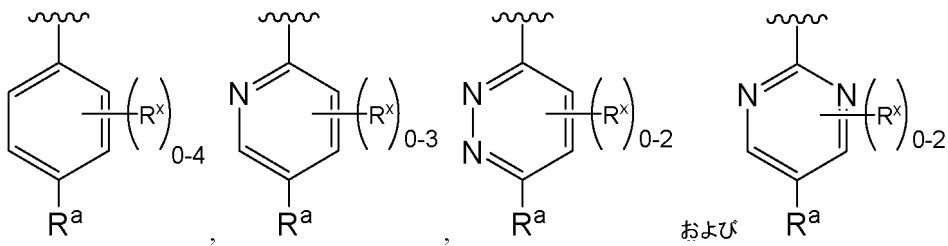
を形成する - C (= O) N R ³ R ⁴ または - N R ³ R ⁴ から選択される、請求項 1 5 に記載の化合物。

10

【請求項 1 7】

R ¹ が、

【化 1 6】

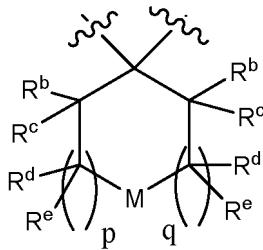


20

から選択される、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

【化 1 7】



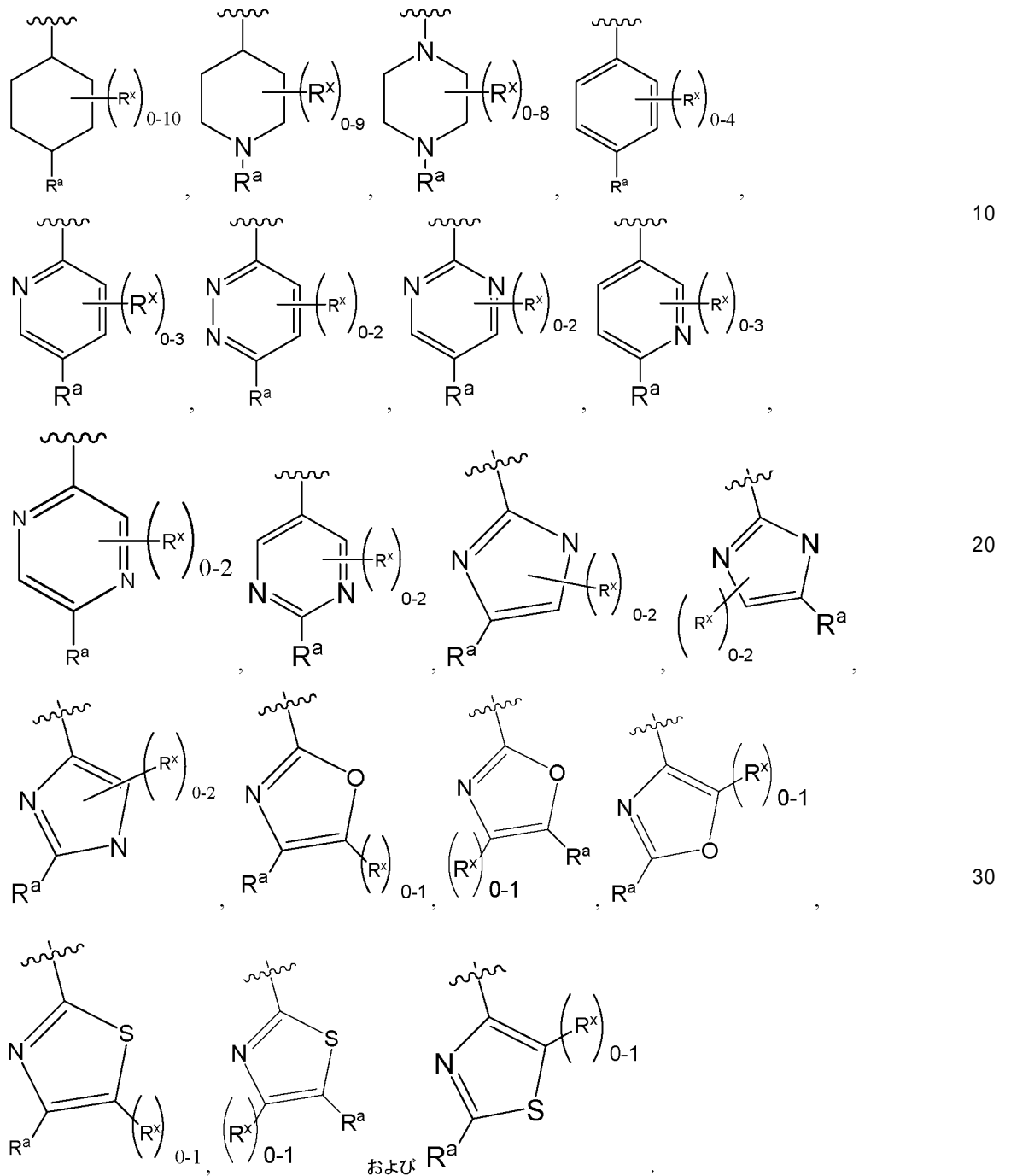
30

が、

【請求項 2 1】

R¹ が

【化 2 0】



から選択される、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

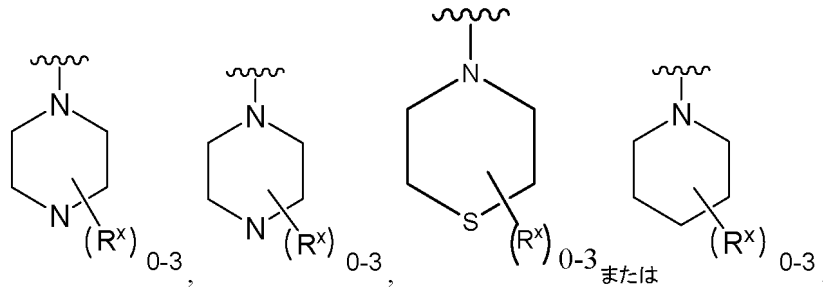
R^a が、

(a) R⁵ が、1 個以上の -OR⁵ または -NR³R⁴ で任意に独立して置換されているアルキルである、-OR⁵ または -S(O)_nR⁵ ;

(b) R³ および R⁴ が独立して、1 個以上の -OR⁵ または -NR³R⁴ で任意に独立して置換されているアルキルである、

または、R³ および R⁴ が、これらが結合している窒素原子と一緒に、

【化 2 1】



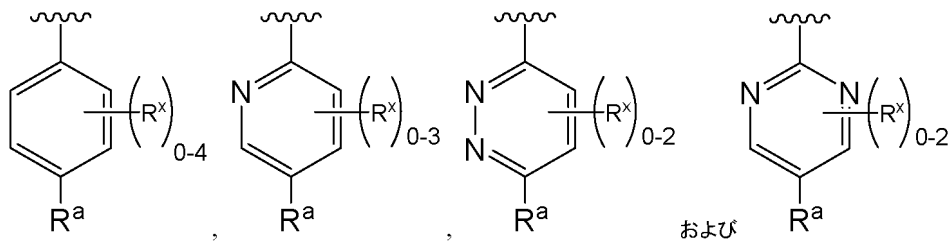
を形成する $-C(=O)NR^3R^4$ または $-NR^3R^4$ から選択される、請求項 2 1 に記載の化合物。

10

【請求項 2 3】

R^1 が、

【化 2 2】

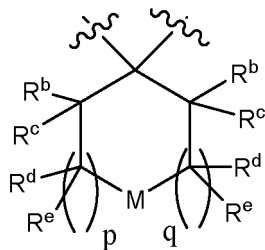


20

から選択される、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

【化 2 3】



30

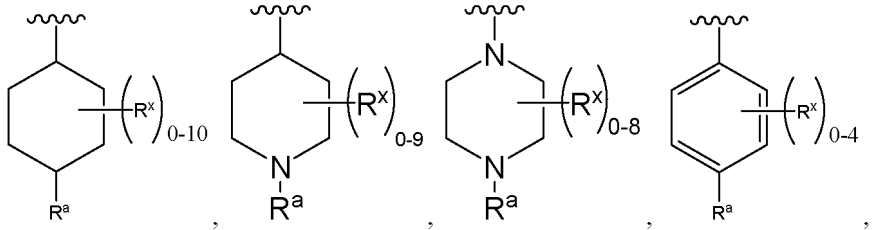
が、

、イミダゾリル、オキサゾリルまたはチアゾリルである、請求項 25 に記載の化合物。

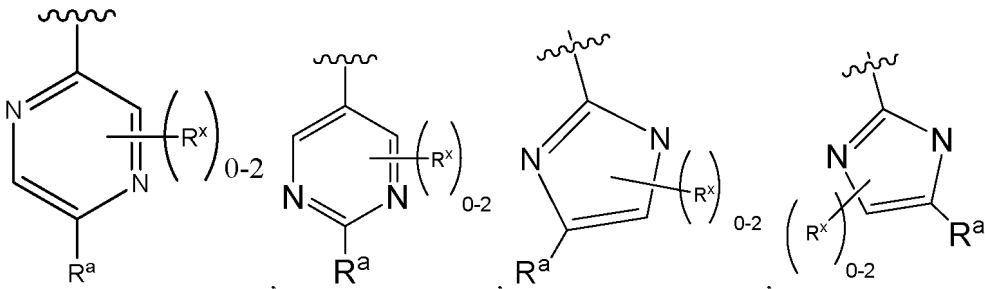
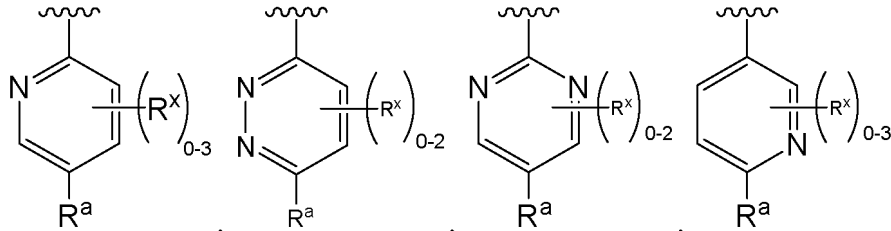
【請求項 27】

R^1 が、

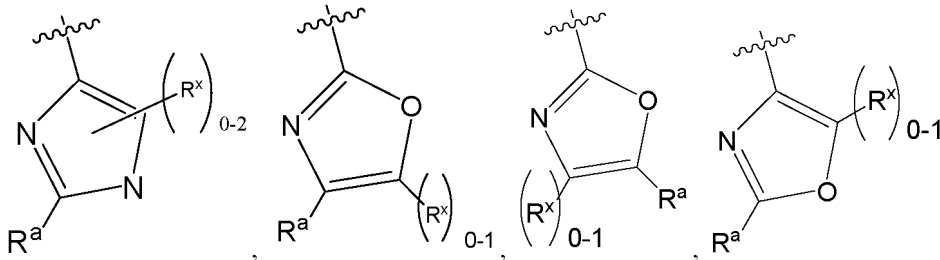
【化 26】



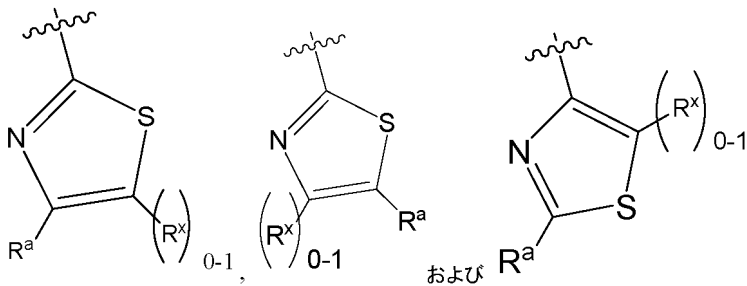
10



20



30



および

40

から選択される、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

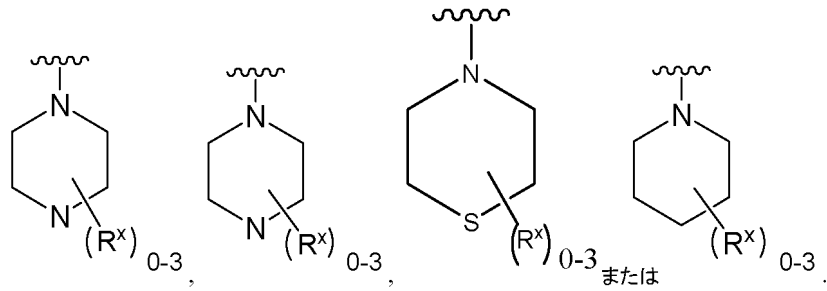
R^a が、

(a) R^5 が 1 個以上の $-OR^5$ または $-NR^3R^4$ で任意に独立して置換されているアルキルである $-OR^5$ または $-S(O)_nR^5$;

(b) R^3 および R^4 が独立して、1 個以上の $-OR^5$ または $-NR^3R^4$ で任意に置換されているアルキルである、

または、 R^3 および R^4 が、これらが結合している窒素原子と一緒に、

【化 2 7】



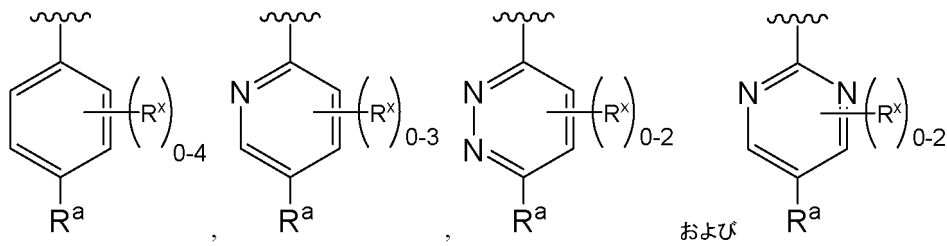
を形成する - C (= O) N R ³ R ⁴ または - N R ³ R ⁴ から選択される、請求項 2 7 に記載の化合物。

10

【請求項 2 9】

R ¹ が、

【化 2 8】

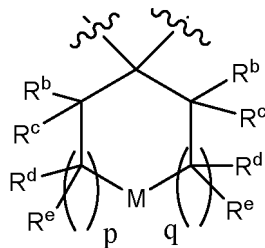


20

から選択される、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

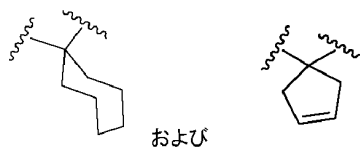
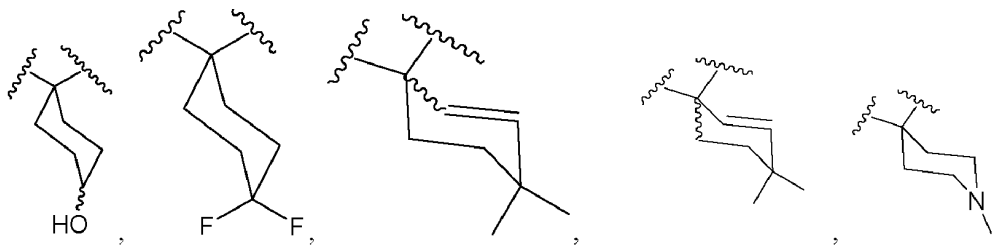
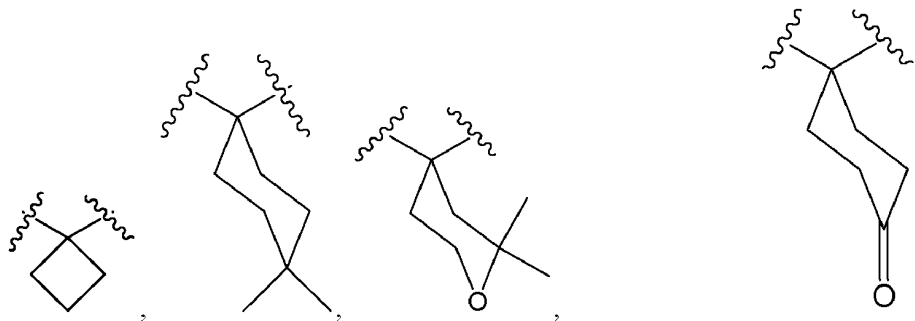
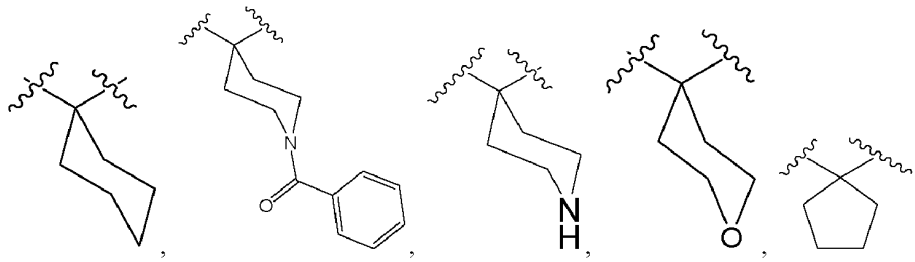
【化 2 9】



30

が

【化 3 0】



から選択される、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 31】

N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - アミン ;

N - (4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - アミン ;

N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - アミン ;

N - (4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル) - 1 ' - (フェニルカルボニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピペリジン] - 3 - アミン ;

N - (4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピペリジン] - 3 - アミン ;

N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピラン] - 3 - アミン ;

N - (6 - (1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピラン] - 3 - アミン ;

N - (2 - (1 - ピペラジニル) - 5 - ピリミジニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピラン] - 3 - アミン ;

;

10

20

30

40

50

- N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - プリジニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラ
 ヒドロスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピラン] - 3 - アミン ;
- N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 5 , 1 ' - シクロペンタン] - 3 - アミン ;
- N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - プリジニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 5 , 1 ' - シクロペンタン] - 3 - アミン ;
- N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 5 , 1 ' - シクロブタン] - 3 - アミン ;
- 7 - フルオロ - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' -
 テトラヒドロスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピラン] - 3 - ア
 ミン ; 10
- 7 - フルオロ - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 -
 d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - アミン ;
- 7 - フルオロ - N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - プリジニル) スピロ [クロメノ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - アミン ;
- 7 - (メチルスルホニル) - N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - プリジニル) スピロ
 [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - アミン ;
- 3 - ((5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - プリジニル) アミノ) スピロ [クロメノ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 7 - カルボニトリル ;
- N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロスピロ [ピ
 ラン - 4 , 6 ' - ピリド [2 ' , 3 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 8
 ' - アミン ; 20
- 4 , 4 - ジメチル - N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - プリジニル) スピロ [シクロ
 ヘキサン - 1 , 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン]
 - 3 ' - アミン ;
- 4 , 4 - ジメチル - N - (6 - (1 - ピペラジニル) - 3 - プリジニル) スピロ [シクロ
 ヘキサン - 1 , 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン]
 - 3 ' - アミン ;
- N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 5 ' - ピリド
 [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 3 ' - アミン ; 30
- N - (6 - (1 - ピペラジニル) - 3 - プリジニル) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 5 '
 - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 3 ' - アミン ;
- N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - プリジニル) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 5 '
 - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 3 ' - アミン ;
- N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロスピロ [ピ
 ラン - 4 , 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 3
 ' - アミン ;
- N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - プリジニル) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロス
 ピロ [ピラン - 4 , 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン] - 3 ' - アミン ; 40
- 2 , 2 - ジメチル - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 , 3 , 5 , 6 - テト
 ラヒドロスピロ [ピラン - 4 , 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d
] ピリミジン] - 3 ' - アミン ;
- (4 S) - 2 , 2 - ジメチル - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 , 3 , 5
 , 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4 , 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3
 , 4 - d] ピリミジン] - 3 ' - アミン ;
- (4 R) - 2 , 2 - ジメチル - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 , 3 , 5
 , 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4 , 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3
 , 4 - d] ピリミジン] - 3 ' - アミン ;
- ジスピロ [1 , 3 - ジオキソラン - 2 , 1 ' - シクロヘキサン - 4 ' , 5 ' - ピリド [3 50

- ' , 2 ' : 5 , 6]ピラノ [3 , 4 - d]ピリミジン] - 3 " - アミン ;
- 3 ' - ((5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) アミノ) スピロ [シクロヘキサ
ン - 1 , 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6]ピラノ [3 , 4 - d]ピリミジン] - 4 -
オール ;
- 4 , 4 - ジフルオロ - N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) スピロ [シク
ロヘキサ - 1 , 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6]ピラノ [3 , 4 - d]ピリミジン
] - 3 ' - アミン ;
- 4 , 4 - ジメチル - N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) スピロ [シクロ
ヘキサ - 2 - エン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4]シクロペンタ [1 , 2 - d
]ピリミジン] - 2 ' - アミン ; 10
- 4 , 4 - ジメチル - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [シクロヘキサ -
2 - エン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4]シクロペンタ [1 , 2 - d]ピリミ
ジン] - 2 ' - アミン ;
- N - (6 - (4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジニル) - 3 - ピリジニル) - 4 , 4
- ジメチルスピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4]
シクロペンタ [1 , 2 - d]ピリミジン] - 2 ' - アミン ;
- 4 , 4 - ジメチル - N - (6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル) ス
ピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4]シクロペンタ
[1 , 2 - d]ピリミジン] - 2 ' - アミン ;
- N - (6 - (1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル) スピロ [シクロヘキサ - 1 , 9 ' 20
- ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4]シクロペンタ [1 , 2 - d]ピリミジン] - 2 ' - アミ
ン ;
- N - (4 - (1 - ピペラジニルカルボニル) - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) スピロ [
シクロヘキサ - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4]シクロペンタ [1 , 2 - d]
ピリミジン] - 2 ' - アミン ;
- 7 , 7 - ジメチル - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 5
H - シクロペンタ [d]ピリミジン - 2 - アミン ;
- N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [インデノ [2 , 1 - d]ピリミジン
- 9 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - アミン ;
- N - (4 - (1 - ピペリジニル) フェニル) スピロ [インデノ [2 , 1 - d]ピリミジン 30
- 9 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - アミン ;
- N - (4 - (4 - モルホリニル) フェニル) スピロ [インデノ [2 , 1 - d]ピリミジン
- 9 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - アミン ;
- 1 ' - メチル - N - (4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [インデ
ノ [2 , 1 - d]ピリミジン - 9 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - アミン ;
- N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロス
ピロ [インデノ [2 , 1 - d]ピリミジン - 9 , 4 ' - ピラン] - 2 - アミン ;
- N - (4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テ
トラヒドロスピロ [インデノ [2 , 1 - d]ピリミジン - 9 , 4 ' - ピラン] - 2 - アミ
ン ; 40
- N - (3 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 ' , 3 ' ,
5 ' , 6 ' - テトラヒドロスピロ [インデノ [2 , 1 - d]ピリミジン - 9 , 4 ' - ピラ
ン] - 2 - アミン ;
- t e r t - ブチル 4 - (4 - (スピロ [シクロヘキサ - 1 , 9 ' - インデノ [2 , 1
- d]ピリミジン] - 2 ' - イルアミノ) フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキシレート
;
- N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [シクロヘキサ - 1 , 9 ' - インデ
ノ [2 , 1 - d]ピリミジン] - 2 ' - アミン ;
- N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) スピロ [シクロペンタン - 1 , 9 '
- ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4]シクロペンタ [1 , 2 - d]ピリミジン] - 2 ' - アミ 50

ン；

9, 9 - ジエチル - N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) - 9 H - ピリド
[4 ' , 3 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 2 - アミン

N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロス
ピロ [ピラン - 4 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピ
リミジン] - 2 ' - アミン；

N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) スピロ [シクロヘプタン - 1 , 9 '
- ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミ
ン；

N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 9 '
- ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミ
ン；

10

(3 R) - 1 - (6 - (スピロ [シクロヘキサン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 ,
4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - イルアミノ) - 3 - ピリダジニル
) - 3 - ピロリジノール；

2 ' - ((4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) アミノ) スピロ [シクロヘプタン - 1 ,
7 ' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5 ' (6 ' H) - オン；

2 ' - ((4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) アミノ) スピロ [シクロヘキサン - 1 ,
7 ' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5 ' (6 ' H) - オン；

2 ' - ((4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) アミノ) スピロ [シクロペンタン - 1 ,
7 ' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5 ' (6 ' H) - オン；

20

2 ' - ((4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル) アミノ) スピロ [シクロヘ
キサン - 1 , 7 ' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5 ' (6 ' H) - オン；

5 ' - メチル - 2 ' - ((5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) アミノ) - 6 '
 , 7 ' - ジヒドロ - 5 ' H - スピロ [シクロペンタ - 3 - エン - 1 , 8 ' - キナゾリン]
 - 7 ' - オール；

5 ' - メチル - 2 ' - ((5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) アミノ) - 6 '
 , 7 ' - ジヒドロ - 5 ' H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 8 ' - キナゾリン] - 7 ' -
 オール；

5 ' - メチル - 2 ' - ((5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) アミノ) - 7 '
 H - スピロ [シクロペンタン - 1 , 8 ' - キナゾリン] - 7 ' - オン；

30

5 ' - メチル - 2 ' - ((5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) アミノ) - 5 '
 , 6 ' - ジヒドロ - 7 ' H - スピロ [シクロペンタ - 3 - エン - 1 , 8 ' - キナゾリン]
 - 7 ' - オン；

4 , 4 - ジメチル - N - (6 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 -
ピリジニル) スピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4
] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミン；

4 , 4 - ジメチル - N - (6 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - ピリ
ダジン - 3 - イル) スピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' :
3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミン；および

40

4 , 4 - ジメチル - N - (6 - ((シス - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリ
ジン - 3 - イル) スピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3
 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミン

から選択される化合物およびこれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

薬学的に許容される媒体、補助剤または希釈剤と共に、有効量の請求項 1 に記載の化合
物を含む医薬組成物。

【請求項 3 3】

対象の癌を治療するための、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

50

抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤および様々な薬剤から選択される、少なくとも1種の化合物をさらに含む、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項35】

対象の腫瘍サイズを低減するための、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項36】

対象のcdk4またはcdk6介在障害を治療するための、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項37】

対象の腫瘍の転移を低減するための、請求項32に記載の医薬組成物。

10

【請求項38】

癌の治療のための薬剤を調製するための、請求項1に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は医薬品の分野に属し、具体的には、癌を治療するための化合物、組成物、使用および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

20

(発明の背景)

サイクリン依存性キナーゼ(Cdk)は、重要な細胞機能を果たすセリン/トレオニンプロテインキナーゼの群である。サイクリンは触媒Cdkを活性化する調節サブユニットである。Cdk1/サイクリンB1、Cdk2/サイクリンA、Cdk2/サイクリンE、Cdk4/サイクリンD、Cdk6/サイクリンDは細胞周期進行の重要な調節剤である。Cdkはまた、転写、DNA修復、分化、老化およびアポトーシスを調節する(Morgan D.O., Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 1997年、13:261-291頁)。

【0003】

Cdkの小分子阻害薬が癌を治療するために開発されてきた(de Carcer Gら、Curr Med Chem. 2007年、14:969-85頁)。Cdkが殆どのヒト癌の進行に重要な役割を果たすことは、大量の遺伝学的証拠が支持している(Malumbres M.ら、Nature Rev Cancer、2001年、1:222-231頁)。Cdk、その基質または調節剤中の遺伝的改変が、ヒト癌に関係することが示された。p16、p21およびp27を含むCdkの内因性タンパク質阻害薬は、Cdk活性を阻害し、その過剰発現は前臨床モデルにおいて腫瘍成長の細胞周期停止および阻害をもたらす(Kamb A., Curr. Top. Microbiol. Immunol. 1998年、227:139-148頁)。

30

【0004】

Cdkの小分子阻害薬も、心血管障害、腎臓病、特定の感染症および自己免疫疾患を含む異常細胞増殖が原因である、様々な他の疾患を治療するために用いることができる。細胞周期G1およびS期チェックポイント(p53、pRb、p15、p16ならびにサイクリンA、DおよびE、Cdk2およびCdk4)に関与する遺伝子を含む細胞増殖調節経路は、血管形成の後にプラーク進行、狭窄および再狭窄に関与している。Cdk阻害薬タンパク質p21の過剰発現は、血管形成に続いて血管平滑筋増殖および内膜過形成を阻害することが示された(Chang M.W.ら、J. Clin. Invest.、1995年、96:2260頁; Yang Z-Y.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. (米国) 1996年、93:9905頁)。小分子Cdk2阻害薬CVT-313(Ki=95nM)は、動物モデルにおいて内膜新生の有意な阻害を引き起こすことが示された(Brooks E.E.ら、J. Biol. Chem. 1997年、272:2

40

50

9207-29211頁)。細胞周期の非制御は、尿管に液体で満たされた嚢胞の成長を特徴とする腎多嚢胞病に関係している。Cdkの小分子阻害薬を用いる治療は、マウスモデルにおいて小嚢胞性乳腺炎の効果的な停止を与えた(Bukanov N.O.ら、Nature、2006年、4444:949-952頁)。菌類、熱帯熱マラリア原虫などの原虫寄生体、ならびにDNAおよびRNAウイルスを含む様々な感染因子による感染症は、Cdk阻害薬で治療することができる。Cdkは、単純性疱疹ウイルス(HSV)の複製に必要なことが示された(Schang L.M.ら、J.Virology、1998年、72:5626頁)。Cdkは酵母に不可欠なタンパク質である。滑液膜組織肥厚化は関節リウマチの進行に重要な役割を果たす。滑液膜組織増殖の阻害は炎症を抑えて、関節破壊を予防することができる。Cdk阻害薬タンパク質p16の過剰発現は、滑膜の線維芽細胞成長を阻害し(Taniguchi K.ら、Nat.Med.、1999年、5:760-767頁)、関節腫脹は、動物関節炎モデルにおいて実質的に阻害されることが示された。

10

【0005】

ある種のCdkの選択的阻害薬も、細胞周期進行の特異期を阻害することによって、通常の非形質転換細胞を防御するために用いることができる(Chenら、J.Natl.Cancer Institute、2000年、92:1999-2008頁)。細胞周期の異なる期を阻害する細胞毒性薬を使用する前に選択的なCdk阻害薬を用いる前治療は、細胞毒性の化学療法に関連した副作用を低減し、治療域を増加させることができる。Cdk(p16、p27およびp21)の細胞のタンパク質阻害薬の誘導は、阻害薬無反応細胞上ではなく阻害薬反応細胞上で、パクリタキセルまたはシスプラチン介在細胞毒性に対して強い抵抗性を付与することが示された(Schmidt, M、Oncogene、2001年、20:6164-71頁)。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Morgan D.O.、Annu.Rev.Cell.Dev.Biol.、1997年、13:261-291頁

【非特許文献2】de Carcer Gら、Curr Med Chem.、2007年、14:969-85頁

30

【非特許文献3】Malumbres M.ら、Nature Rev Cancer、2001年、1:222-231頁

【非特許文献4】Kamb A.、Curr.Top.Microbiol.Immunol.、1998年、227:139-148頁

【非特許文献5】Chang M.W.ら、J.Clin.Invest.、1995年、96:2260頁

【非特許文献6】Yang Z-Y.ら、Proc.Natl.Acad.Sci.(米国)1996年、93:9905頁

【非特許文献7】Brooks E.E.ら、J.Biol.Chem.、1997年、272:29207-29211頁

40

【非特許文献8】Bukanov N.O.ら、Nature、2006年、4444:949-952頁

【非特許文献9】Schang L.M.ら、J.Virology、1998年、72:5626頁

【非特許文献10】Taniguchi K.ら、Nat.Med.、1999年、5:760-767頁

【非特許文献11】Chenら、J.Natl.Cancer Institute、2000年、92:1999-2008頁

【非特許文献12】Schmidt, M、Oncogene、2001年、20:6164-71頁

50

【発明の概要】

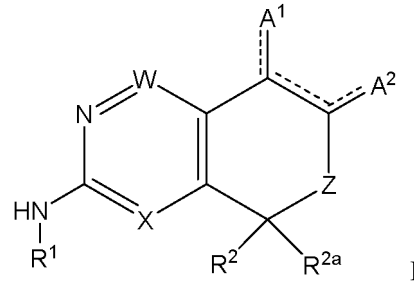
【0007】

(発明の記述)

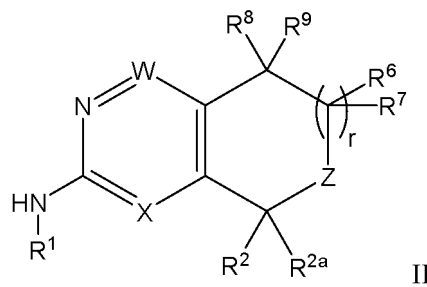
癌を治療するのに有用な化合物の種類は、下記式 I または I I

【0008】

【化1】



10



20

[式中、

A¹ および A² は、これらが結合している環炭素原子と一緒にあって、ベンゼン、シクロペンタジエン、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、2H-ピラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チオフェン、チアゾール、イソチアゾールまたはチアジアゾールを形成し、これらのいずれも、任意に部分的に飽和していてもよく、これらのいずれも、価数によって許容される場合1個以上のR^x基で任意に独立して置換されていてもよく、

30

WおよびXは独立してCHまたはNであり、

Zは存在しない、-O-、-S(O)_n-、または -NR³- であり、

R¹ は -Y-R^a であり

[式中、

Yは、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリールまたはヘテロアリールであり、これらのいずれも、価数によって許容される場合1個以上のR^x基で任意に独立して置換されていてもよく、

R^a は、複素環、-NR³R⁴、-C(=O)NR³R⁴、-O-R⁵、または -S(O)_n-R⁵ である。]

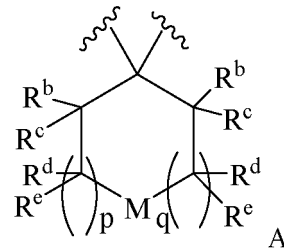
40

R² および R^{2a} はそれぞれ、独立してアルキルまたはアルケニルであり、そのいずれかは、価数によって許容される場合1個以上のR^xで任意に置換されていてもよく、

または、R² および R^{2a} は、これらが結合している環炭素原子と一緒にあって、下記式 A

【0009】

【化2】



のスピロ縮合環系を形成し、
ここで

Mは $-CR^dR^e-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ または $-NR^3-$ であり、

R^b 、 R^c 、 R^d および R^e はそれぞれ独立してHもしくは R^x であり、あるいは、隣接する炭素環原子上の R^b および R^d は、価数によって許容される場合二重結合を任意に形成していてもよく、また、隣接する炭素環原子上の R^d および R^e は価数によって許容される場合二重結合を任意に形成していてもよく、

R^3 および R^4 は各場合、独立して、

(i) 水素または

(ii) アルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル（これらのいずれも、価数によって許容される場合1個以上の R^x 基で任意に独立して置換されていてもよい。）

であり、

または、 R^3 および R^4 はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって、価数によって許容される場合1個以上の R^x 基で任意に独立して置換されている複素環を形成していてもよく、

R^{3*} および R^{4*} は各場合、独立して、

(i) 水素または

(ii) アルキル、アルケニル、アルキニルシクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル（これらのいずれも、価数によって許容される場合1個以上の R^x 基で任意に独立して置換されていてもよい。）

であり、

または、 R^{3*} および R^{4*} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、価数によって許容される場合1個以上の R^x 基で任意に独立して置換されている複素環を形成していてもよく、

R^5 および R^{5*} は各場合、

(i) 水素または

(ii) アルキル、アルケニル、アルキニルシクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル（これらのいずれも、価数によって許容される場合1個以上の R^x 基で任意に独立して置換されていてもよい。）

であり、

R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、Hまたは R^x であり、あるいは

(i) R^6 および R^7 は、これらが結合している環炭素原子と一緒にあって、価数によって許容される場合 $=O$ 、 $=S$ または $=NR^3$ を形成していてもよく、

(ii) R^8 および R^9 は、これらが結合している環炭素原子と一緒にあって、価数によって許容される場合 $=O$ 、 $=S$ または $=NR^3$ を形成していてもよく、

(iii) 隣接する環炭素原子上の2個の R^6 基は、価数によって許容される場合二重結合を形成していてもよく、

(iv) 隣接する環炭素原子上の R^6 および R^8 は、価数によって許容される場合二重結

10

20

30

40

50

合を形成していてもよく、

R^x は各場合、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{OR}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{S}(\text{O})_n \text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{NR}^3 \text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{C}(=\text{S})\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{OC}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{C}(=\text{S})\text{OR}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{C}(=\text{S})\text{NR}^3 \text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{S})\text{NR}^3 \text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{S})\text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{OC}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{OC}(=\text{S})\text{NR}^3 \text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{SO}_2 \text{NR}^3 \text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2 \text{R}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2 \text{NR}^3 \text{R}^4$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{S})\text{OR}^5$ 、または $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2 \text{R}^5$ であり、

ここで、前記アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキル基は、1個以上の $-(\text{アルキレン})_m - \text{OR}^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{S}(\text{O})_n \text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{C}(=\text{O})\text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{C}(=\text{S})\text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{C}(=\text{O})\text{OR}^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{OC}(=\text{O})\text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{C}(=\text{S})\text{OR}^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{C}(=\text{O})\text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{C}(=\text{S})\text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^{3*})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^{3*})\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^{3*})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^{3*})\text{C}(=\text{S})\text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{OC}(=\text{S})\text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{SO}_2 \text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^{3*})\text{SO}_2 \text{R}^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^{3*})\text{SO}_2 \text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^{3*})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{5*}$ 、 $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^{3*})\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{5*}$ 、または $-(\text{アルキレン})_m - \text{N}(\text{R}^{3*})\text{SO}_2 \text{R}^{5*}$ で独立してさらに置換されていてもよく、

n は、0、1または2であり、

m は0または1であり、

p および q は独立して、0、1または2であり、

r は、 Z が存在しない場合、1、2または3であり、 Z が存在する場合、0、1または2である。]

の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、塩および溶媒和物によって定義される。

【0010】

本発明の化合物はサイクリン依存性キナーゼ Cdk4 の選択的阻害薬であり、チロシンキナーゼおよび Cdk1 などの他のサイクリン依存性キナーゼを含む他のセリン-トレオニンキナーゼを阻害するより、高度の能力を有する Cdk4 を阻害するということである。 Cdk6 は、構造的、機能的に Cdk4 に類似する。本発明の化合物は、また Cdk4 を阻害する濃度と同等の濃度で Cdk6 を阻害する。本発明の好ましい実施形態は、 Cdk1 を阻害するより少なくとも約100倍強力に Cdk4 を阻害する式1の化合物である。

【0011】

本発明の化合物は、白血病および肺、胸、前立腺および皮膚(黒色腫などの)の固形癌を含む癌、および乾癬、HSV、HIV、再狭窄およびアテローム性動脈硬化症を含むが

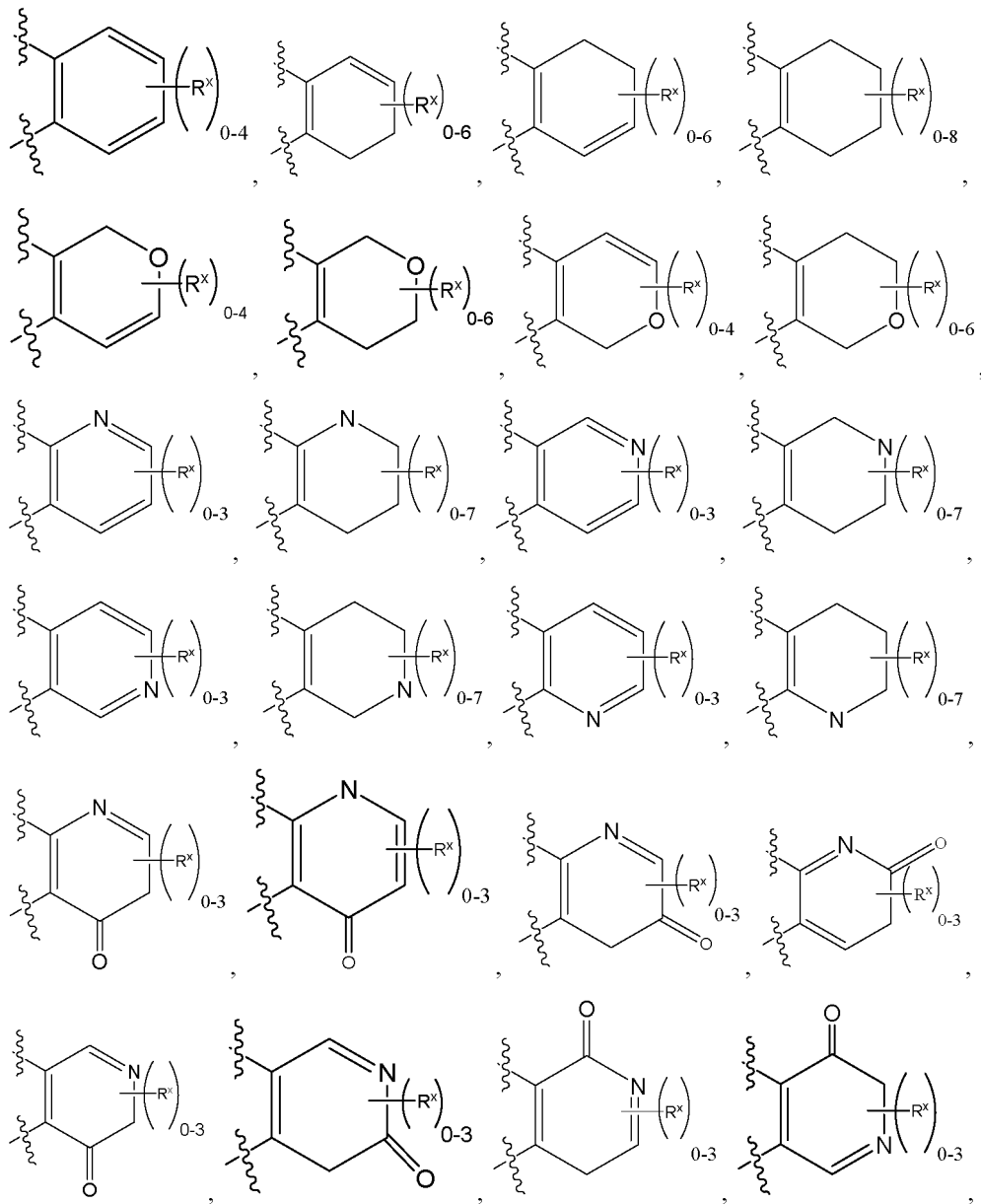
、これらに限定されない異常細胞増殖を伴う他の疾患を治療するのに有用である。

【0012】

式Iの範囲内の好ましい化合物は、A¹およびA²が、それらが結合している環原子と一緒に、

【0013】

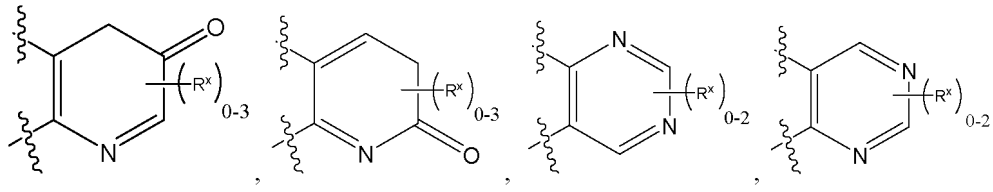
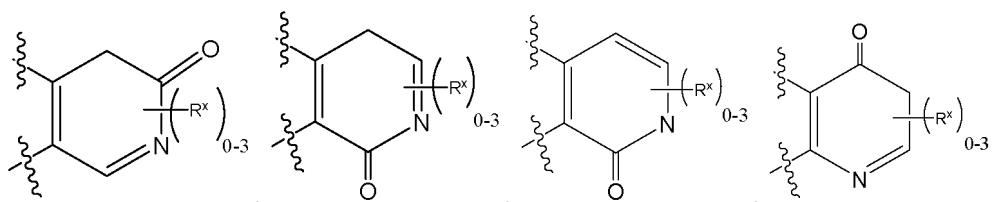
【化3】



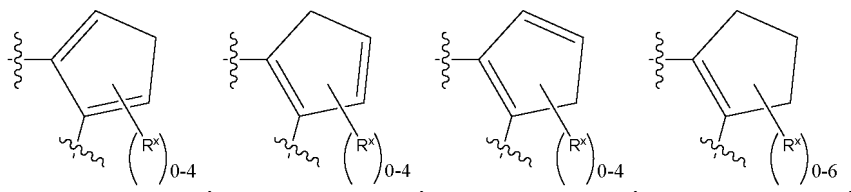
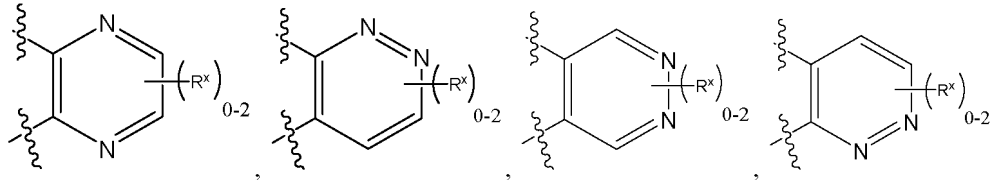
10

20

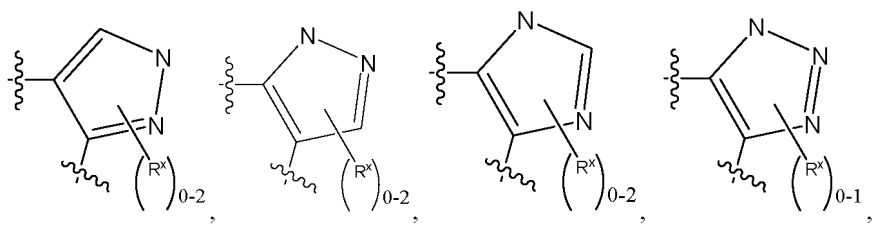
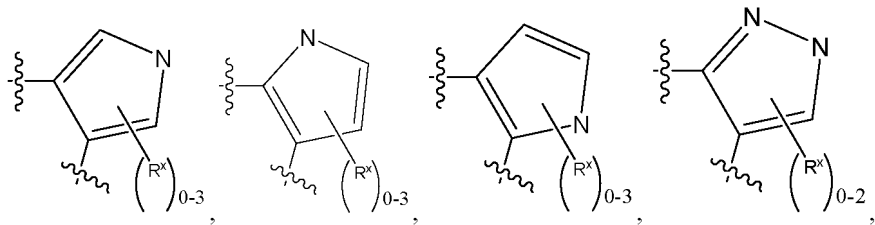
30



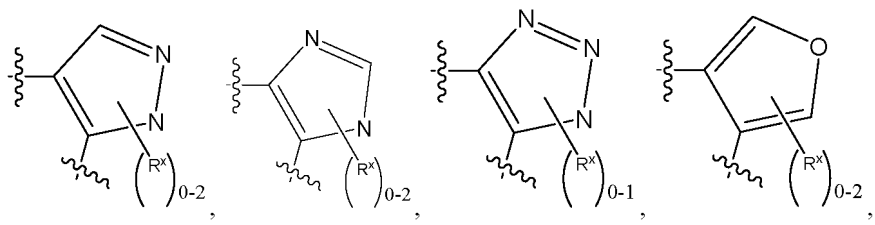
10



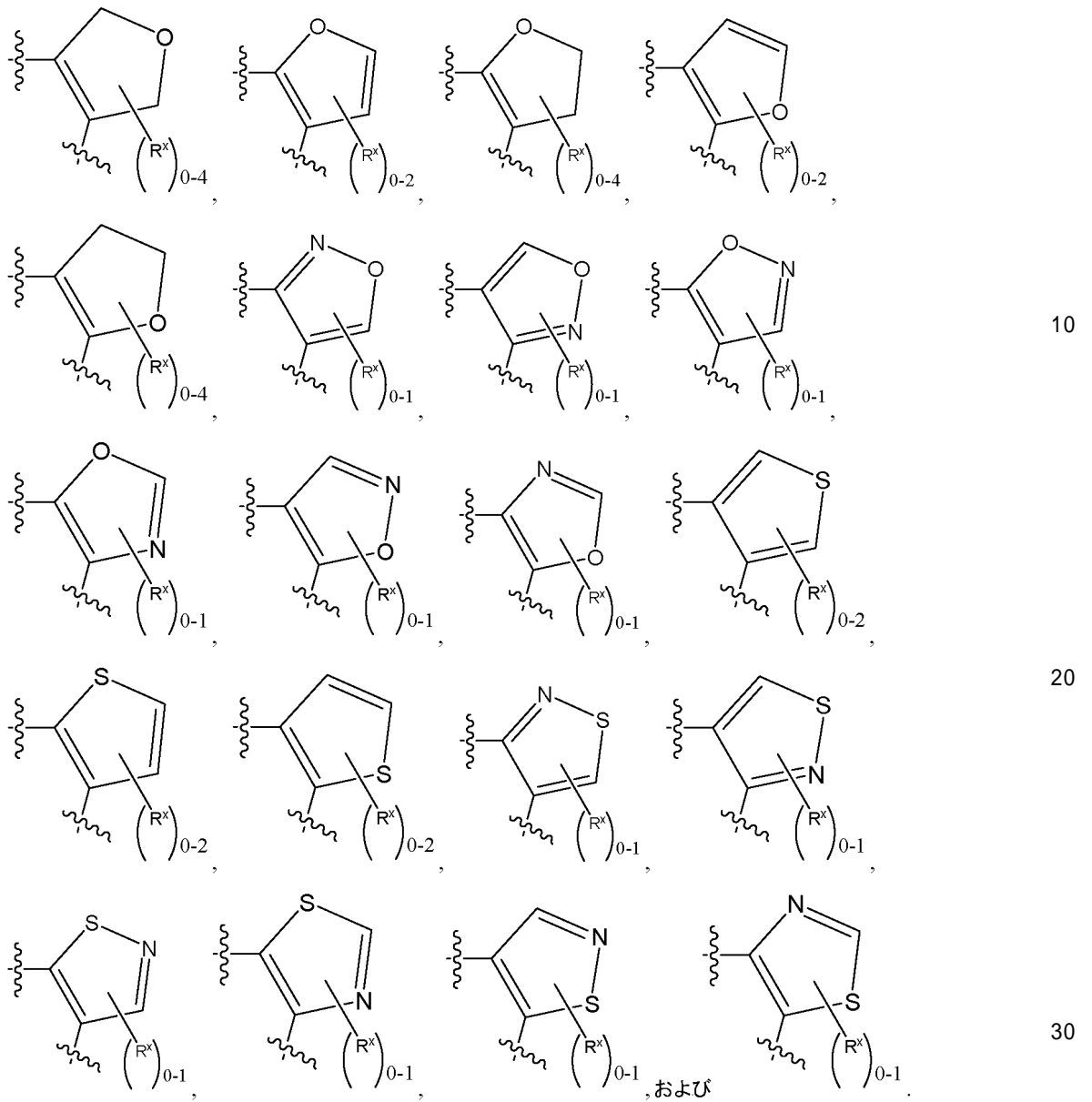
20



30



40



を形成する化合物を含む。

【 0 0 1 4 】

式 I および I I の範囲内の好ましい化合物は、Y が、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロペンタジエニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリルまたはチアゾリルである化合物を含む。

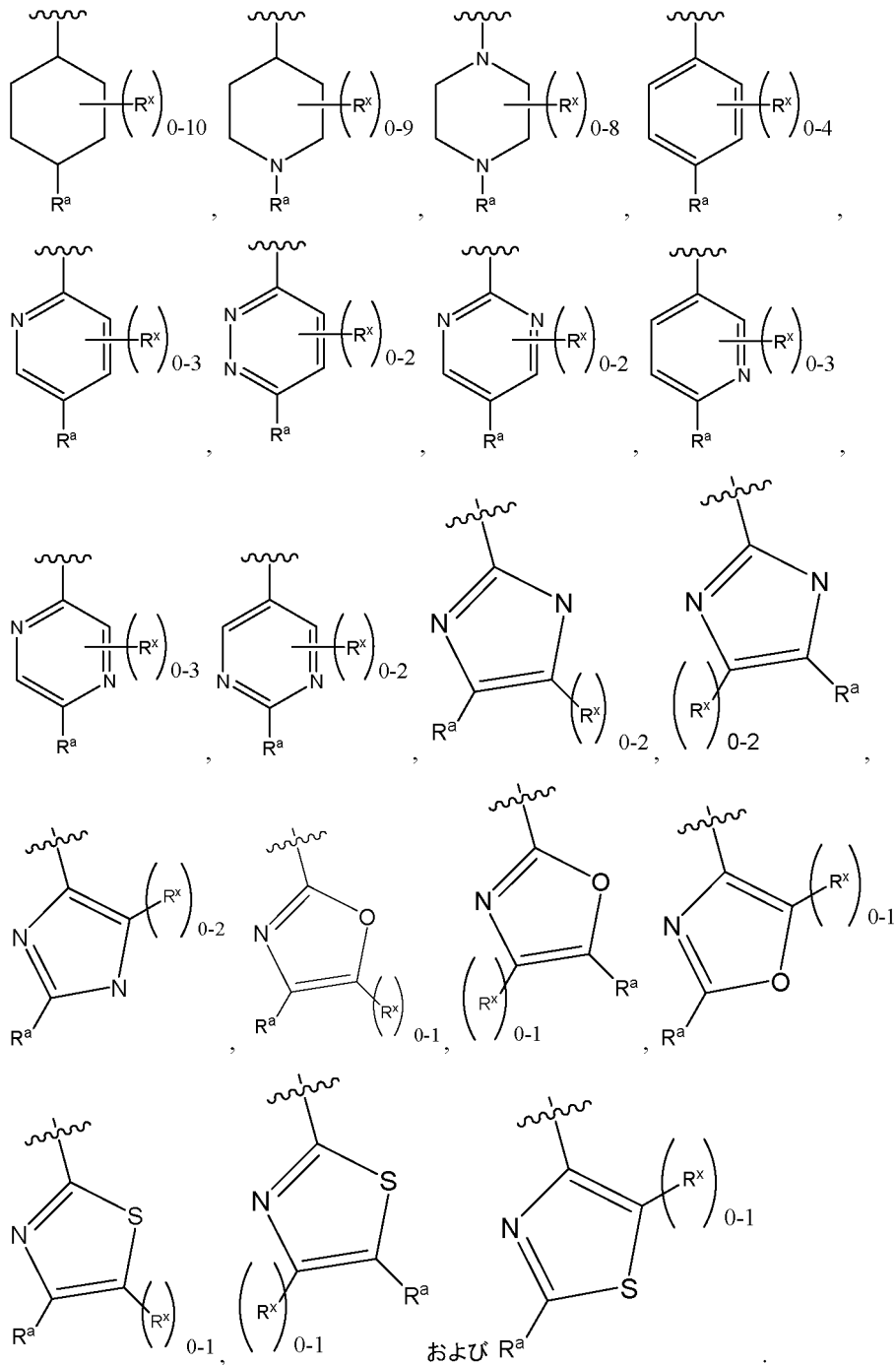
式 I および I I の範囲内の好ましい化合物は、Y が、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピペラジニル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、シクロペンタジエニル、ピロリル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、オキサゾリルまたはチアゾリルである化合物を含む。

【 0 0 1 5 】

式 I および I I の範囲内の好ましい化合物は、R¹ が

【 0 0 1 6 】

【化4】



10

20

30

から選択される化合物をさらに含む。

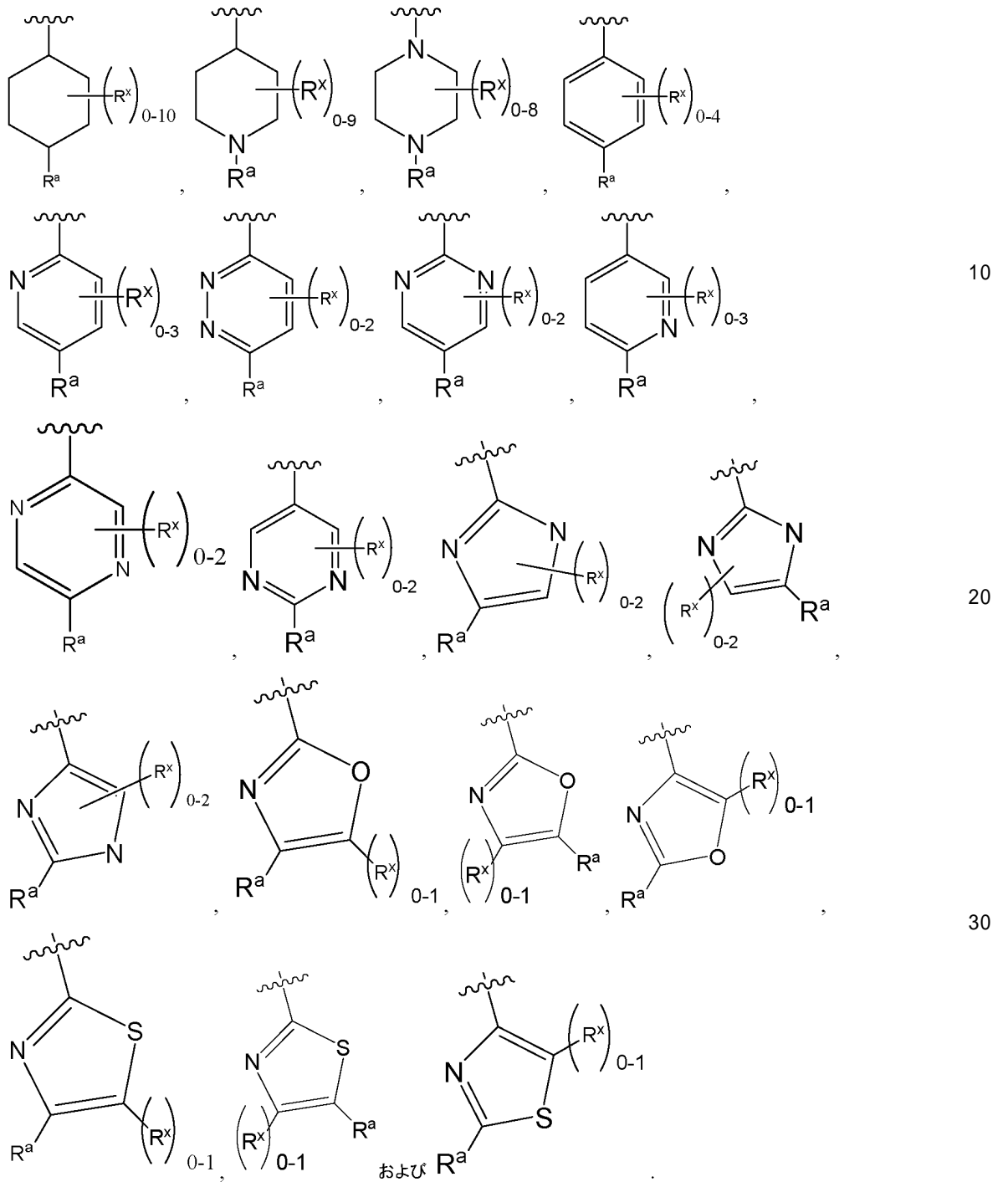
【0017】

式IおよびIIの範囲内の好ましい化合物は、 R^1 が

【0018】

40

【化5】



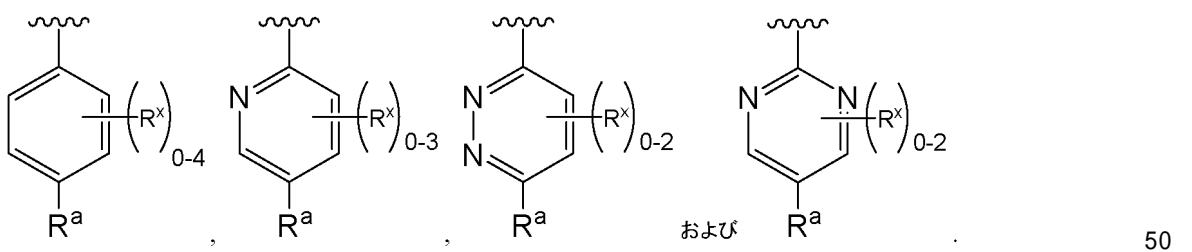
から選択される化合物をさらに含む。

【0019】

式IおよびIIの範囲内の好ましい化合物は、 R^1 が

【0020】

【化6】



10

20

30

40

50

から選択される化合物をさらに含む。

【0021】

式IおよびIIの範囲内の好ましい化合物は、 R^a が、

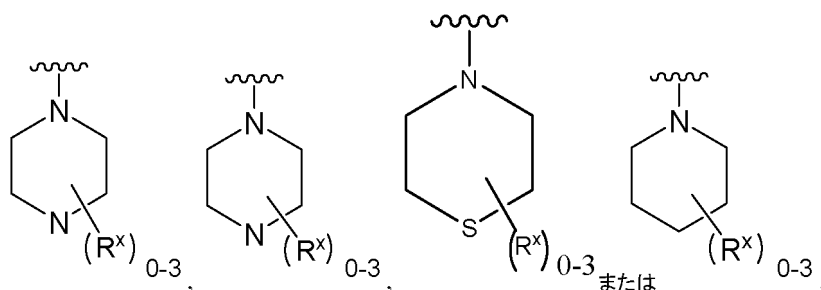
(a) R^5 が、1個以上の $-OR^5$ または $-NR^3R^4$ で任意に独立して置換されているアルキルである、 $-OR^5$ または $-S(O)_nR^5$;

(b) R^3 および R^4 が独立して、1個以上の $-OR^5$ または $-NR^3R^4$ で任意に独立して置換されているアルキルである、

または、 R^3 および R^4 が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、

【0022】

【化7】



10

を形成する $-C(=O)NR^3R^4$ または $-NR^3R^4$

から選択される化合物をさらに含む。

【0023】

式IおよびIIの範囲内の好ましい化合物は、 R^2 および R^{2a} が、それらが結合している環炭素原子と一緒にあって、

【0024】

20

[式中、 t は 0 または 1 であり、 v は、0、1、2、3 または 4 である。]
を有する化合物を含む。

【 0 0 2 7 】

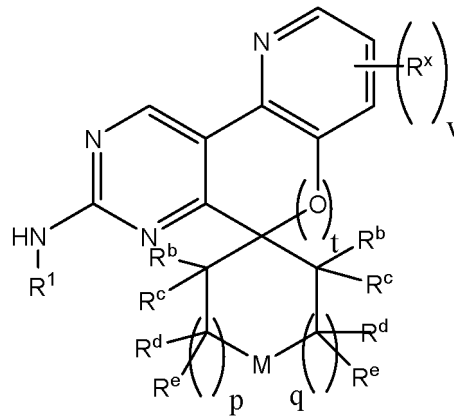
式 I A の範囲内の好ましい化合物は、以前に上にリストした好ましい Y、 R^1 、 R^a および / または R^2 / R^{2a} 置換基のうちのいずれかを有する化合物を含む。

【 0 0 2 8 】

式 I の範囲内の好ましい化合物は、下記式 I B

【 0 0 2 9 】

【 化 1 0 】



IB

[式中、 t は 0 または 1 であり、 v は、0、1、2、3 または 4 である。]
を有する化合物を含む。

【 0 0 3 0 】

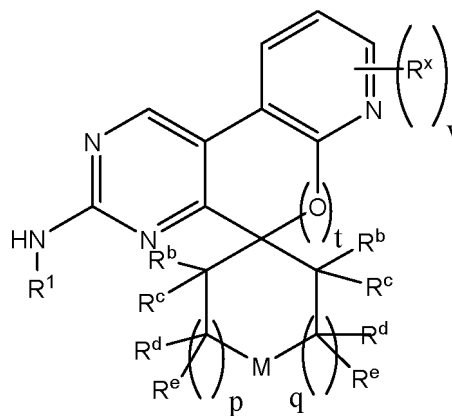
式 I B の範囲内の好ましい化合物は、以前に上にリストした好ましい Y、 R^1 、 R^a および / または R^2 / R^{2a} 置換基のうちのいずれかを有する化合物を含む。式 I B の範囲内の好ましい化合物は、 v が 0、1、2 または 3 である化合物を含む。

【 0 0 3 1 】

式 I の範囲内の好ましい化合物は、下記式 I C

【 0 0 3 2 】

【 化 1 1 】



IC

[式中、 t は 0 または 1 であり、 v は、0、1、2、3 または 4 である。]
を有する化合物を含む。

【 0 0 3 3 】

式 I C の範囲内の好ましい化合物は、以前に上にリストした好ましい Y、 R^1 、 R^a および / または R^2 / R^{2a} 置換基のうちのいずれかを有する化合物を含む。式 I C の範囲内の好ましい化合物は、 v が 0、1、2 または 3 である化合物を含む。

【 0 0 3 4 】

10

20

30

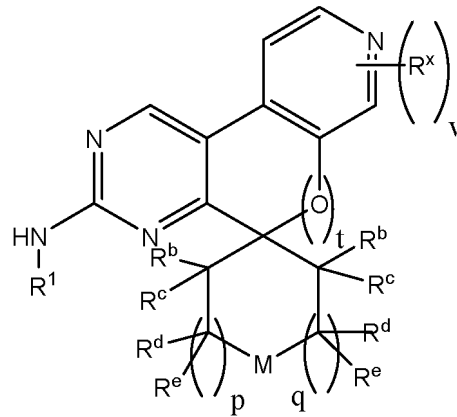
40

50

式 I の範囲内の好ましい化合物は、下記式 I D

【 0 0 3 5 】

【 化 1 2 】



ID

10

[式中、 t は 0 または 1 であり、 v は、 0、 1、 2、 3 または 4 である。]
を有する化合物を含む。

【 0 0 3 6 】

式 I D の範囲内の好ましい化合物は、以前に上にリストした好ましい Y、 R¹、 R^a および / または R² / R^{2a} 置換基のうちのいずれかを有する化合物を含む。式 I D の範囲内の好ましい化合物は、 v が 0、 1、 2 または 3 である化合物を含む。

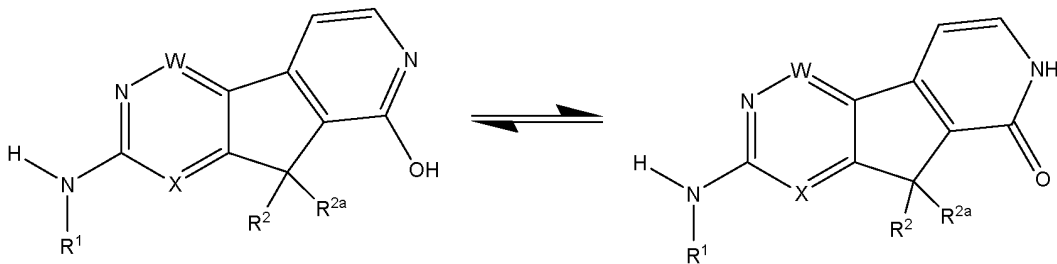
20

【 0 0 3 7 】

本発明の範囲内のある種の化合物はケト - エノール互変異性体として存在する。例えば下記のような化合物：

【 0 0 3 8 】

【 化 1 3 】



30

さらに本発明は、ヒトを含む哺乳動物において、癌、アテローム性動脈硬化症、手術後の血管狭窄、再狭窄および子宮内膜症などの異常細胞増殖からなる障害または症状；ヘルペスのような DNA ウイルスおよび HIV のような RNA ウイルスなどのウイルス感染および真菌感染を含む感染；乾癬、関節リウマチのような炎症、狼瘡、1 型糖尿病、糖尿病腎症、多発性硬化症および糸球体腎炎、宿主対移植片病を含む移植臓器拒絶などの自己免疫疾患、を治療する方法を提供し、この種の障害または症状を治療するのに有効である量の式 I または I I の化合物、または薬学的に許容されるその塩を前記哺乳動物に投与することを含む。

40

【 0 0 3 9 】

さらに本発明は、癌などの異常細胞増殖を治療するのに有用な式 I および I I の化合物を提供する。本発明は、骨髄性障害、異常細胞増殖障害、リンパ障害、ホジキン有毛細胞、白血病、乳部、肺、結腸、卵巣、頸部、前立腺 (prostate)、精巣、食道、胃、皮膚、骨、膵臓、甲状腺、胆汁道、口腔およびファリンズ (pharynx) (口)、唇、舌、口、咽頭、小腸、結腸 - 直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系の癌、膠芽腫、神経芽細胞腫、角化棘細胞腫、類表皮癌、大細胞癌、腺癌、腺腫、腺癌、濾胞腺癌、未分化癌腫、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝癌および腎癌、を治療する方

50

法を提供し、1種または複数の上記障害を患う対象に、治療上有効な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0040】

本発明の実施形態はまた、血管平滑筋細胞増殖によって引き起こされる疾患を患う対象を治療する方法である。本方法は、この種の障害を患う対象に対してある量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0041】

さらに本発明は、治療を必要とする痛風に患う対象に対して、症状を治療するのに十分な量の式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記対象を治療する方法を提供する。

10

【0042】

さらに本発明は、治療を必要とする腎多嚢胞病などの腎臓病を患う対象に対して、症状を治療するのに十分な量の式IおよびIIの化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記対象を治療する方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0043】

定義

本明細書において使用される「癌」および「癌性」という用語は、制御されない細胞増殖によって典型的に特徴付けられる、哺乳動物の生理的状态を指すまたは記載する。癌の例には、癌腫、リンパ腫、肉腫、芽細胞腫および白血病が含まれるが、これらに限定されない。そのような癌のより具体的な例としては、扁平上皮癌、肺癌、膵臓癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝臓癌、乳癌、結腸癌ならびに頭部および頸部癌が含まれる。本明細書において使用される「治療する」、「治療」および「療法」という用語は、治療的療法、予防的療法および抑制的療法を指す。

20

【0044】

本明細書において使用される「哺乳動物」という用語は、ヒト、ウシ、ウマ、イヌおよびネコなど、哺乳動物として分類されるすべての哺乳動物を指す。本発明の好ましい実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0045】

「治療」という用語には、治療的な治療および予防的な治療（障害の発生を全体として予防するまたは個体の疾患の前臨床的に明白な段階の発生を遅延させることのいずれか）が含まれる。

30

【0046】

「治療上有効な」という語句は、代替療法に通常関連する有害な副作用を回避しつつ、各薬剤自体の投与期間にわたって、障害の重篤度および発生頻度における改善目標を達成する各薬剤の量を表すものである。例えば、効果的な新生物治療剤は、患者の生存期間を延長し、その新生物に関連する急速に増殖する細胞の成長を阻害するまたは新生物の退行をもたらす。

【0047】

「H」という用語は、単一の水素原子を示す。この基は、例えば酸素原子に結合して、ヒドロキシル基を形成することができる。

40

【0048】

単独でまたは「ハロアルキル」および「アルキルアミノ」などの他の用語内で「アルキル」という用語を用いる場合、それは1から約12個の炭素原子を有する直鎖または分岐の基を包含する。より好ましいアルキル基は、炭素原子数1から約6の「低級アルキル」基である。そのような基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシルなどがある。さらに好ましいものは、炭素原子数1または2の低級アルキル基である。「アルキレニル」は、メチレニルおよびエチレニルなどの架橋性2価アルキル基を包含する。「R²で置換されている低級アルキル」という用語は、アセタール部分を含

50

ない。

【 0 0 4 9 】

「アルケニル」という用語は、炭素原子数 2 から約 1 2 の少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を有する直鎖または分岐の基を包含する。より好ましいアルケニル基は、炭素原子数 2 から約 6 の「低級アルケニル」基である。最も好ましい低級アルケニル基は、炭素原子数 2 から約 4 の基である。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニルおよび 4 - メチルブテニルなどがある。「アルケニル」および「低級アルケニル」という用語は、「シス」および「トランス」配置、あるいは「E」および「Z」配置を有する基を包含する。

【 0 0 5 0 】

「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を有し、炭素原子数 2 から約 1 2 の直鎖または分岐の基を示す。より好ましいアルキニル基は、炭素原子数 2 から約 6 の「低級アルキニル」基である。最も好ましいものは、炭素原子数 2 から約 4 の低級アルキニル基である。そのような基の例には、プロパルギル、ブチニルなどがある。

【 0 0 5 1 】

アルキル、アルキレニル、アルケニルおよびアルキニル基は、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環などの 1 個以上の官能基によって置換されていてもよい。

【 0 0 5 2 】

「ハロ」という用語は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などのハロゲンを意味する。

【 0 0 5 3 】

「ハロアルキル」という用語は、1 個以上のアルキル炭素原子が上記で定義したハロで置換されている基を包含する。具体的には、モノハロアルキル、ジハロアルキルおよびパーハロアルキルを含むポリハロアルキル基が包含される。一つの例としてモノハロアルキル基は、その基内にヨウ素原子、臭素原子、塩素原子またはフッ素原子を有することができる。ジハロおよびポリハロアルキル基は、2 以上の同一ハロ原子または異なるハロ基の組合せを有することができる。「低級ハロアルキル」は、炭素原子数 1 から 6 の基を包含する。さらに好ましいものは、炭素原子数 1 から 3 の低級ハロアルキル基である。ハロアルキル基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルなどがある。「パーフルオロアルキル」とは、すべての水素原子がフッ素原子で置き換わったアルキル基を意味する。例としては、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルなどがある。

【 0 0 5 4 】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、いずれかの炭素原子が 1 個以上のヒドロキシル基で置換されていてもよい炭素原子数 1 から約 1 0 の直鎖もしくは分岐アルキル基を包含する。より好ましいヒドロキシアルキル基は、炭素原子数 1 から 6 であり、1 個以上のヒドロキシル基を有する「低級ヒドロキシアルキル」基である。そのような基の例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルおよびヒドロキシヘキシルがある。さらに好ましいものは、炭素原子数 1 から 3 の低級ヒドロキシアルキル基である。

【 0 0 5 5 】

「アルコキシ」という用語は、炭素原子数 1 から約 1 0 のアルキル部分をそれぞれが有する直鎖もしくは分岐のオキシ含有基を包含する。より好ましいアルコキシ基は、炭素原子数 1 から 6 の「低級アルコキシ」基である。そのような基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよび tert - ブトキシがある。さらに好ましいものは、炭素原子数 1 から 3 の低級アルコキシ基である。アルコキシ基は、フッ素、塩素または臭素

10

20

30

40

50

などの1個以上のハロ原子でさらに置換され、「ハロアルコキシ」基を与えることができる。さらに好ましいものは、炭素原子数1から3の低級ハロアルコキシ基である。そのような基の例には、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシおよびフルオロプロポキシがある。

【0056】

単独または組合せでの「アリール」という用語は、1個または2個の環を有し、そのような環が縮合して結合していてもよい炭素環芳香族系を意味する。「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルなどの芳香族基を包含する。より好ましいアリールは、フェニルである。前記の「アリール」基は、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、低級アルキルアミノなどの1個以上の置換基を有することができる。-O-CH₂-O-で置換されているフェニルは、アリールベンゾジオキソリル置換基を形成する。

10

【0057】

「複素環式」（または「複素環」）という用語は、飽和および部分飽和でヘテロ原子を含有する環基であって、ヘテロ原子が窒素、硫黄および酸素から選択することができるものを包含する。それは、-O-O-、-O-S-または-S-S-部分を有する環を含むものではない。前記の「複素環式」基は、ヒドロキシル、Boc、ハロ、ハロアルキル、シアノ、低級アルキル、低級アラルキル、オキソ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノなどの1から3個の置換基を有することができる。

20

【0058】

飽和複素環基の例には、窒素原子1から4個を有する、3から6員の飽和単環式複素環基 [例：ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル]；酸素原子1から2個および窒素原子1から3個を有する、3から6員の飽和単環式複素環基 [例：モルホリニル]；硫黄原子1から2個および窒素原子1から3個を有する3から6員の飽和単環式複素環基 [例：チアゾリジニル]がある。部分飽和複素環基の例には、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル、ジヒドロチアゾリルなどがある。

【0059】

部分飽和および飽和複素環の特定の例としては、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1,2-ジヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリル、2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザ-フルオレニル、5,6,7-トリヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[3,4-a]イソキノリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジニル、ベンゾ[1,4]ジオキサニル、2,3-ジヒドロ-1H-1'-ベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリルおよびジヒドロチアゾリルなどがある。

30

【0060】

複素環式（または「複素環」）という用語には、複素環基がアリール基と縮合している基：例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル [例：テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル]などの窒素原子1から5個を有する不飽和縮合複素環基；酸素原子1から2個および窒素原子1から3個を有する不飽和縮合複素環基 [例：ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル]；硫黄原子1から2個および窒素原子1から3個を有する不飽和縮合複素環基 [例：ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル]；ならびに酸素もしくは硫黄原子1から2個を有する飽和、部分不飽和および不飽和の縮合複素環基 [例：ベンゾフリル、ベンゾチエニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキサニルおよびジヒドロベンゾフリル]も包含される。

40

50

【 0 0 6 1 】

「ヘテロアリアル」という用語は、基O、NおよびSから選択される1以上のヘテロ原子を含むアリアル環系を指し、環窒素および硫黄原子(複数可)は酸化されていてもよく、窒素原子(複数可)は四級化されていてもよい。例としては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル[例: 4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル]などの窒素原子1から4個を有する不飽和で5から6員の単環式複素環基; 例えばピラニル、2-フリル、3-フリルなどの酸素原子を有する不飽和で5から6員の単環式複素環基; 例えば2-チエニル、3-チエニルなどの硫黄原子を有する不飽和で5から6員の単環式複素環基; 例えばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル[例: 1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル]などの酸素原子1から2個および窒素原子1から3個を有する不飽和で5から6員の単環式複素環基; 例えば、チアゾリル、チアジアゾリル[例: 1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル]などの硫黄原子1から2個および窒素原子1から3個を有する不飽和で5から6員の単環式複素環基などがある。

10

【 0 0 6 2 】

単独で使用される場合またはアルキルスルホニルなどの他の用語に連結されている場合のいずれにおいても、「スルホニル」という用語は、それぞれ二価の基-SO₂-を示す。

20

【 0 0 6 3 】

「スルファミル」、「アミノスルホニル」および「スルファミジル」という用語は、アミン基で置換されているスルホニル基であって、スルホンアミド(-SO₂NH₂)を形成するものを示す。

【 0 0 6 4 】

「アルキルアミノスルホニル」という用語には、スルファミル基が独立して1個もしくは2個のアルキル基(複数可)で置換されている「N-アルキルアミノスルホニル」が含まれる。より好ましいアルキルアミノスルホニル基は、炭素原子数1から6の「低級アルキルアミノスルホニル」基である。さらに好ましいものは、炭素原子数1から3の低級アルキルアミノスルホニル基である。そのような低級アルキルアミノスルホニル基の例には、N-メチルアミノスルホニルおよびN-エチルアミノスルホニルがある。

30

【 0 0 6 5 】

単独で使用される場合または「カルボキシアルキル」などのように他の用語と共に使用される場合のいずれにおいても、「カルボキシ」または「カルボキシル」という用語は、-CO₂Hを示す。

【 0 0 6 6 】

単独で使用される場合または「アミノカルボニル」などのように他の用語と共に使用される場合のいずれにおいても、「カルボニル」という用語は、-(C=O)-を示す。

【 0 0 6 7 】

「アミノカルボニル」という用語は、式-C(=O)NH₂のアミド基を示す。

40

【 0 0 6 8 】

「N-アルキルアミノカルボニル」および「N,N-ジアルキルアミノカルボニル」という用語は、1または2個のアルキル基で独立して置換されているアミノカルボニル基を示す。より好ましいものは、アミノカルボニル基に結合した上記の低級アルキル基を有する「低級アルキルアミノカルボニル」である。

【 0 0 6 9 】

「N-アリアルアミノカルボニル」および「N-アルキル-N-アリアルアミノカルボニル」という用語は、アリアル基1個またはアルキル基1個およびアリアル基1個でそれぞれ置換されているアミノカルボニル基を示す。

【 0 0 7 0 】

50

「複素環アルキレニル」および「複素環アルキル」という用語は、複素環置換アルキル基を包含する。より好ましい複素環アルキル基は、炭素原子数 1 から 6 のアルキル部分および 5 員または 6 員のヘテロアリアル基を有する「5 または 6 員のヘテロアリアルアルキル」基である。さらに好ましいものは、炭素原子数 1 から 3 個のアルキル部分を有する低級ヘテロアリアルアルキレニル基である。例としては、ピリジルメチルおよびチエニルメチルなどの基がある。

【 0 0 7 1 】

「アラルキル」という用語は、アリアル置換アルキル基を包含する。好ましいアラルキル基は、炭素原子数 1 から 6 のアルキル基に結合したアリアル基を有する「低級アラルキル」基である。さらに好ましいものは、炭素原子数 1 から 3 のアルキル部分に結合した「フェニルアルキレニル」である。そのような基の例には、ベンジル、ジフェニルメチルおよびフェニルエチルなどがある。前記アラルキルにおけるアリアルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキルおよびハロアルコキシでさらに置換されていてもよい。

10

【 0 0 7 2 】

「アルキルチオ」という用語は、2 価の硫黄原子に結合した炭素原子数 1 から 10 の直鎖または分岐アルキル基を有する基を包含する。さらに好ましいものは、炭素原子数 1 から 3 の低級アルキルチオ基である。「アルキルチオ」の例はメチルチオ ($\text{CH}_3\text{S}-$) である。

【 0 0 7 3 】

「ハロアルキルチオ」という用語は、2 価の硫黄原子に結合した炭素原子数 1 から 10 のハロアルキル基を有する基を包含する。さらに好ましいものは、炭素原子数 1 から 3 の低級ハロアルキルチオ基である。「ハロアルキルチオ」の例はトリフルオロメチルチオである。

20

【 0 0 7 4 】

「アルキルアミノ」という用語は、アミノ基がそれぞれアルキル基 1 個およびアルキル基 2 個で独立して置換されている「N - アルキルアミノ」および「N, N - ジアルキルアミノ」を包含する。より好ましいアルキルアミノ基は、窒素原子に結合した炭素原子数 1 から 6 のアルキル基 1 個または 2 個を有する「低級アルキルアミノ」基である。さらに好ましいものは、炭素原子数 1 から 3 の低級アルキルアミノ基である。好適なアルキルアミノ基は、N - メチルアミノ、N - エチルアミノ、N, N - ジメチルアミノ、N, N - ジエチルアミノなどのモノアルキルアミノまたはジアルキルアミノであり得る。

30

【 0 0 7 5 】

「アリアルアミノ」という用語は、N - フェニルアミノなどの 1 個または 2 個のアリアル基で置換されているアミノ基を示す。アリアルアミノ基は、その基のアリアル環部分でさらに置換されていてもよい。

【 0 0 7 6 】

「ヘテロアリアルアミノ」という用語は、N - チエニルアミノのように、1 または 2 個のヘテロアリアル基で置換されているアミノ基を示す。「ヘテロアリアルアミノ」基は、その基のヘテロアリアル環部分でさらに置換されていてもよい。

【 0 0 7 7 】

「アラルキルアミノ」という用語は、1 個または 2 個のアラルキル基で置換されているアミノ基を示す。より好ましいものは、N - ベンジルアミノなどのフェニル - C_1 - C_3 - アルキルアミノ基である。アラルキルアミノ基は、アリアル環部分でさらに置換されていてもよい。

40

【 0 0 7 8 】

「N - アルキル - N - アリアルアミノ」および「N - アラルキル - N - アルキルアミノ」という用語は、アミノ基に対してそれぞれアラルキル 1 個およびアルキル基 1 個、またはアリアル基 1 個およびアルキル基 1 個で独立して置換されているアミノ基を示す。

【 0 0 7 9 】

「アミノアルキル」という用語は、1 から約 10 個の炭素原子を有する直鎖もしくは分

50

岐アルキル基であって、その炭素のうちのいずれか一つが1個以上のアミノ基で置換されていてもよいものを包含する。より好ましいアミノアルキル基は、1から6個の炭素原子および1個以上のアミノ基を有する「低級アミノアルキル」基である。そのような基の例には、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルおよびアミノヘキシルなどがある。さらに好ましいものは、炭素原子数1から3の低級アミノアルキル基である。

【0080】

「アルキルアミノアルキル」という用語は、アルキルアミノ基で置換されているアルキル基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルキル基は、炭素原子数1から6のアルキル基を有する「低級アルキルアミノアルキル」基である。さらに好ましいものは、炭素原子数1から3のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルキル基である。好適なアルキルアミノアルキル基は、N-メチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノエチル、N,N-ジエチルアミノメチルなどのように、モノまたはジアルキル置換されていてもよい。

10

【0081】

「アルキルアミノアルコキシ」という用語は、アルキルアミノ基で置換されているアルコキシ基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルコキシ基は、炭素原子数1から6のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシ」基である。さらに好ましいものは、炭素原子数1から3のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルコキシ基である。好適なアルキルアミノアルコキシ基は、N-メチルアミノエトキシ、N,N-ジメチルアミノエトキシ、N,N-ジエチルアミノエトキシなどのように、モノまたはジアルキル置換されていてもよい。

20

【0082】

「アルキルアミノアルコキシアルコキシ」は、アルキルアミノアルコキシ基で置換されているアルコキシ基を包含するものである。より好ましいアルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、炭素原子数1から6のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシアルコキシ」基である。さらに好ましいものは、炭素原子数1から3のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルコキシアルコキシ基である。好適なアルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、N-メチルアミノメトキシエトキシ、N-メチルアミノエトキシエトキシ、N,N-ジメチルアミノエトキシエトキシ、N,N-ジエチルアミノメトキシメトキシなどのように、モノまたはジアルキル置換されていてもよい。

30

【0083】

「カルボキシアルキル」という用語は、炭素原子数1から約10の直鎖または分岐アルキル基であって、その炭素原子のうちのいずれか一つが1個以上のカルボキシ基で置換されていてもよいものを包含する。より好ましいカルボキシアルキル基は、1から6個の炭素原子および1個のカルボキシ基を有する「低級カルボキシアルキル」基である。そのような基の例には、カルボキシメチル、カルボキシプロピルなどがある。さらに好ましいものは、1から3個の CH_2 基を有する低級カルボキシアルキル基である。

【0084】

「ハロスルホニル」という用語は、ハロゲン基で置換されているスルホニル基を包含する。そのようなハロスルホニル基の例には、クロロスルホニルおよびフルオロスルホニルがある。

40

【0085】

「アリールチオ」という用語は、2価の硫黄原子に結合した炭素原子数6から10のアリール基を包含する。「アリールチオ」の例としては、フェニルチオがある。

【0086】

「アラルキルチオ」という用語は2価の硫黄原子に結合した上記のようなアラルキル基を包含する。より好ましいものは、フェニル-C₁-C₃-アルキルチオ基である。「アラルキルチオ」の例には、ベンジルチオがある。

【0087】

50

「アリアルオキシ」という用語は、酸素原子に結合し、上記で定義した、任意に置換されているアリアル基を包含する。そのような基の例には、フェノキシなどがある。

【0088】

「アラルコキシ」という用語は、酸素原子を介して他の基に結合したオキシ含有アラルキル基を包含する。より好ましいアラルコキシ基は、上記の低級アルコキシ基に結合し、任意に置換されているフェニル基を有する「低級アラルコキシ」基である。

【0089】

「ヘテロアリアルオキシ」という用語は、酸素原子に結合し、上記で定義した、任意に置換されているヘテロアリアル基を包含する。

【0090】

「ヘテロアリアルアルコキシ」という用語は、酸素原子を介して他の基に結合したオキシ含有ヘテロアリアルアルキル基を包含する。より好ましいヘテロアリアルアルコキシ基は、上記の低級アルコキシ基に結合し、任意に置換されているヘテロアリアル基を有する「低級ヘテロアリアルアルコキシ」基である。

【0091】

「シクロアルキル」という用語は飽和炭素環基を含む。好ましいシクロアルキル基には、 $C_3 - C_6$ 環などがある。より好ましい化合物には、シクロペンチル、シクロプロピルおよびシクロヘキシルなどがある。

【0092】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、シクロアルキル置換されているアルキル基を包含する。好ましいシクロアルキルアルキル基は、1から6個の炭素原子を有するアルキル基に結合したシクロアルキル基を有する「低級シクロアルキルアルキル」基である。さらに好ましいものは、1から3個の炭素原子を有するアルキル部分に結合した「5 - 6員のシクロアルキルアルキル」である。そのような基の例にはシクロヘキシルメチルがある。前記基中のシクロアルキルは、ハロ、アルキル、アルコキシおよびヒドロキシによってさらに置換されていてもよい。

【0093】

「シクロアルケニル」という用語は、「シクロアルキルジエニル」化合物のように、1個以上の炭素 - 炭素二重結合を有する炭素環基を含む。好ましいシクロアルケニル基には、 $C_3 - C_6$ 環などがある。より好ましい化合物には、例えばシクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプタジエニルなどがある。

【0094】

「含む」という用語は、示された構成要素を含むが他の要素を排除しない、制限のないものを意味する。

【0095】

本発明はまた、前述のような血管新生が介在する疾患状態の急性または慢性的な治療における医薬の製造での、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を包む。本発明の化合物は、抗癌剤の製造に有用である。

【0096】

本発明は、少なくとも1種の薬学的に許容される担体、補助剤または希釈剤と共に、治療上有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を含む。

【0097】

本発明はまた、血管新生関連障害を有するまたはその障害を受けやすい対象におけるその障害の治療方法であって、その対象に対して治療上有効量の本発明の化合物を用いて対象を治療する段階を含む。

【0098】

併用

本発明の化合物は単独の活性医薬として投与することができるが、1個以上の本発明の化合物または他の薬剤との併用で使用することもできる。併用で投与する場合、治療剤は同時に投与されるか異なる時間に順次投与される別個の組成物として製剤することができ

10

20

30

40

50

る、または治療剤を単一の組成物として与えることができる。

【0099】

本発明の化合物および別の医薬の使用を定義する際において、「併用療法」（または「組合せ療法」という語句は、薬剤併用の有益な効果を与えるレジメンで順次に各薬剤を投与することを包むものであり、さらには一定比率のこれらの活性薬剤を含む単一のカプセル中または各薬剤の複数の別個のカプセルなどで、実質的に同時にこれら薬剤の併用投与を行うことをも包むものである。

【0100】

具体的には、本発明の化合物の投与は、放射線療法または細胞増殖抑制剤もしくは細胞毒剤など、新生物の予防または治療において当業者に公知の別の治療法と併用することができる。

10

【0101】

固定用量で処方する場合、このような組合せ剤では、許容される用量範囲内で本発明の化合物を用いる。本発明の化合物は、組合せ製剤が不適切である場合には、公知の抗癌剤または細胞毒剤と順次で投与することもできる。本発明は、投与順序において限定されるものではない。本発明の化合物は、公知の抗癌剤または細胞毒剤の投与の前、それと同時または投与後に投与することができる。

【0102】

現在、原発腫瘍の標準的な治療は、外科的切除とそれに続く放射線療法または静脈注射による化学療法からなる。代表的な化学療法は、DNAアルキル化剤、DNA挿入剤、CDK阻害薬または微小管毒からなる。使用される化学療法の用量は最大耐用量よりわずかに少ない量であることから、用量を制限する毒性には、吐き気、嘔吐、下痢、脱毛、好中球減少などがあるのが普通である。

20

【0103】

併用の薬物化学療法によって新生物の治療に選択されると考えられる、商業的使用、臨床評価および前臨床開発で入手可能な抗新生物薬が非常に多くある。そのような抗新生物薬はいくつかの主要なカテゴリーに入る。すなわちそれは、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型薬剤およびその他薬剤のカテゴリーである。

【0104】

本発明の化合物と併用することが可能な抗新生物剤の第1の群は、代謝拮抗型/チミジレートシンターゼ阻害薬抗新生物剤からなる。好適な代謝拮抗性抗新生物剤は、5-FU-フィブリノーゲン、アカンチ葉酸 (acanthiolic acid)、アミノチアジアゾール、ブレキナー (brequinar) ナトリウム、カルモフル、チバガイギーCGP-30694、シクロペンチルシトシン、リン酸ステアリン酸シタラピン、シタラピン抱合体、Lilly DATHF、Merrel Dow DDFC、デザグアニン (dezaguanine)、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドックス (didox)、吉富DMDC、ドキシフルリジン、Wellcome EHNA、Merck社EX-015、ファザラビン (fazarabine)、フロキシウリジン、リン酸フルダラビン (fludarabine)、5-フルオロウラシル、N-(2'-フラニジル)-5-フルオロウラシル、第一製薬FO-152、イソプロピルピロリジン、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、メトベンザプリム (methobenzaprim)、メトトレキセート、Wellcome MZPE S、ノルスペルミジン、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、ペントスタチン、ピリトレキシム (piritrexim)、プリカマイシン、アサヒケミカル (Asahi Chemical) PL-AC、タケダTAC788、チオグアニン、チアゾプリン、Erbamont TIF、トリメトレキサート、チロシンキナーゼ阻害薬、大鵬UFTおよびウリシチン (uricytin) からなる群から選択することができるが、これらに限定されるものではない。

30

40

50

【0105】

本発明の化合物と併用することができる抗新生物剤の第2の群は、アルキル化型抗新生物剤からなる。好適なアルキル化型抗新生物薬は、塩野義254-S、アルド-ホスファミド類縁体、アルトレタミン (altretamine)、アナキシロン (anaxirone)、Boehringer Mannheim BBR-2207、ベストラブシル (bestrabucil)、ブドチタン (budotitane)、湧永CA-102、カルボプラチン、カルムスチン、Chinoïn-139、Chinoïn-153、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、シプラテート (cypilate)、Degussa D-19-384、住友DACHP (Myr) 2、ジフェニルスプロムスチン、二白金細胞増殖抑制剤、Erbajスタマイシン誘導体、中外DWA-2114R、ITIE09、エルムスチン (elmustine)、Erbamont FCE-24517、リン酸エストラムスチンナトリウム、フォテムスチン (fotemustine)、Unimed G-6-M、Chinoïn GYKI-17230、ヘプスル-ファミン (hepsul-fam)、イホスファミド、イプロプラチン (iproplatin)、ロムスチン、マフォスファミド (mafosfamide)、ミトラクトール (mitolactol)、日本化薬NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、オキサリプラチン (oxaliplatin)、Upjohn PCNU、ブレドニムスチン、Proter PTT-119、ラニムスチン、セムスチン、SmithKline SK&F-101772、ヤクルト本社 SN-22、スピロムスチン (spiromustine)、田辺製薬TA-077、タウロムスチン (tauromustine)、テモゾロミド (temozolomide)、テロキシロン (teroxirone)、テトラプラチン (tetraplatin) およびトリメラモール (trimelamol) からなる群から選択することができるが、これらに限定されるものではない。

10

20

【0106】

本発明の化合物と併用することができる抗新生物剤の第3の群は、抗生物質型抗新生物剤からなる。好適な抗生物質型抗新生物剤は、大鵬4181-A、アクラルピシン、アクチノマイシンD、アクチノプランオン (actinoplanone)、Erbamont ADR-456、アエロプリシニン (aeroplysin) 誘導体、味の素AN-201-II、味の素AN3、日本曹達アノマイシン、アントラサイクリン、アジノマイシン (azinomycin) - A、ビスカベリン (bisucaberin)、Bristol-Myers BL-6859、Bristol-Myers BMY-25067、Bristol-Myers BMY-25551、Bristol-Myers BMY-26605、Bristol-Myers BMY-27557、Bristol-Myers BMY-28438、硫酸ブレオマイシン、プリオスタチン-1、大鵬C-1027、カリケマイシン (caliche mycin)、クロモキシマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、協和発酵DC-102、協和発酵DC-79、協和発酵DC-88A、協和発酵DC89-A1、協和発酵DC92-B、ジトリサルピシン (ditrisarubicin) B、塩野義DOB-41、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン-フィブリノーゲン、エルサミシン (elsamicin) - A、エピルピシン、エルブスタチン (erbstatin)、エソルピシン (esorubicin)、エスペラミシン (esperamicin) - A1、エスペラミシン - A1b、Erbamont FCE-21954、藤沢FK-973、ホストリエシン (fostriecin)、藤沢FR-900482、グリドバクチン (glidobactin)、グレガチン (gregatin) - A、グリーンカマイシン (grincamycin)、ヘルビマイシン (herbimycin)、イダルピシン、イルジン (illudins)、カズサマイシン、セサリロジン (kesarirhodins)、協和発酵KM-5539、キリンビールKRN-8602、協和発酵KT-5432、協和発酵KT-5594、協和発酵KT-6149、American Cyanamid LL-D49194、

30

40

50

明治製薬ME2303、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、SmithKline M-TAG、ネオエナクチン(neoenactin)、日本化薬NK-313、日本化薬NKT-01、SRIインターナショナル(International) NSC-357704、オキサリジン(oxalysine)、オキサウノマイシン(oxaunomycin)、ペプロマイシン、ピラチン(pilatatin)、ピラルビシン(pirarubicin)、ポロトラマイシン(porothramycin)、ピリンダマイシン(pyrimidanycin)A、Tobishi RA-I、ラパマイシン、リゾキシシン、ロドルビシン(rodorubicin)、シバノミシン(sibanomicin)、シウエンマイシン(siwenmycin)、住友SM-5887、雪印SN-706、雪印SN-07、ソランギシン(sorangicin)-A、スバルソマイシン、エスエス製薬SS-21020、エスエス製薬SS-7313B、エスエス製薬SS-9816B、ステフィマイシン(steffimycin)B、大鵬4181-2、タリソマイシン、タケダTAN-868A、テルペンタシン(terpentecin)、トラジン(thrazine)、トリクロザリン(tricrozarin)A、Upjohn U-73975、協和発酵UCN-10028A、藤沢WF-3405、吉富Y-25024およびゾルビシン(zorubicin)からなる群から選択することができるが、これらに限定されるものではない。

【0107】

本発明の化合物と併用することができる抗新生物剤の第4の群は、その他の抗新生物剤群からなり、それには、チューブリン相互作用剤、トポイソメラーゼII阻害薬、トポイソメラーゼI阻害薬およびホルモン剤などがある。それらは、アルファ-カロチン、アルファ-ジフルオロメチルアルギニン、アシトレチン(acitretin)、Biotech AD-5、杏林AHC-52、アルストニン(alstonine)、アモナフィド(amonafide)、アムフェチニル(amphethinile)、アムサクリン、Angiostat、アンキノマイシン(ankinomycin)、抗新生物薬A10、抗新生物薬A2、抗新生物薬A3、抗新生物薬A5、抗新生物薬AS2-1、Henkel APD、アフィジコリングリシネート、アスパラギナーゼ、Avarol、バツカリン(baccharin)、バトラシリン(batracylin)、ベンフルロン(benfluron)、ベンゾトリプト(benzotript)、Ipsen-Beaufour BIM-23015、ピサントレン、Bristol-Myers BM Y-40481、Vestar ボロン-10、プロモホスファミド、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、カラセミド(caracemide)、カルメチゾール(carmethizole)塩酸塩、味の素CDAF、クロルスルファキノキサロン、Chemes CHX-2053、Chemex CHX-100、Warner-Lambert CI-921、Warner-Lambert CI-937、Warner-Lambert CI-941、Warner-Lambert CI-958、クランフェヌール(clanfenuur)、クラビリデノン、ICN化合物1259、ICN化合物4711、Contracan、ヤクルト本社CPT-11、クリスナトール(crisnatol)、クラデルム(curaderm)、サイトカラシンB、シタラピン、サイトシチン(cytocytin)、Merz D-609、マレイン酸DABIS、ダカルバジン、ダテリプチニウム(datelliptinium)、ジテムニン(didemnin)-B、ジヘマトポルフイリンエーテル、ジヒドロレンペロン(dihydrolenperone)、ジナリン(dinaline)、ジスタマイシン、東洋製薬(Toyo Pharmar)DM-341、東洋製薬DM-75、第一製薬DN-9693、ドセタキセルエリブラビン(docetaxel elliptabin)、酢酸エリプチナム(elliptinium)、津村EPMTC、エポチロン(epothilones)、エルゴタミン、エトポシド、エトレチネート、フェンレチニド(fenretinide)、藤沢FR-57704、硝酸ガリウム、ゲンカダフニン(genkwadaphnin)、中外GLA-43、Glaxo GR-63178、グリフォラン(grifolan)NMF5N、ヘキサデシルホスホコリン、ミドリ

10

20

30

40

50

十字HO-221、ホモハリントン(homoharringtonine)、ヒドロキシ尿素、BTG ICRF-187、イルモフォシン(ilmofosine)、イソグルタミン、イソトレチノイン、大塚JI-36、Ramot K-477、大塚K-76COONa、呉羽化学K-AM、MECT社KI-8110、American Cyanamid L-623、ロイコレグリン(leukoregulin)、ロニダミン、Lundbeck LU-23-112、Lilly LY-186641、NCI(US)MAP、マリシン(marycin)、Merrel Dow MDL-27048、Medco MEDR-340、メルバロン(merbarone)、メロシアン誘導体、メチルアニリノアクリジン、Molecular Genetics MGI-136、ミナクチピン(minactivin)、ミトナフィデ(mitonafile) 10
)、ミトキドンモピダモール(mitoquidone mopidamol)、モトレチニド(motretinide)、全薬工業MST-16、N-(レチノイル)アミノ酸、日清製粉N-021、N-アシル化デヒドロアラニン、ナファザトロム、大正NCU-190、ノコダゾール誘導体、Normosang、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、オクレオチド(ocreotide)、小野ONO-112、オキザノシン(quizanocine)、Akzo Org-10172、パクリタキセル、パンクラチスタチン(pancratistatin)、パゼリプチン(pazelliptine) 20
)、Warner-Lambert PD-111707、Warner-Lambert PD-115934、Warner-Lambert PD-131141、Pierre Fabre PE-1001、ICRTペプチドD、ピロキサントロン(piroxantrone)、ポリヘマトポルフィリン、ポリプレイン酸(polypreic acid)、Efamolポルフィリン、プロビマン(probimane)、プロカルバジン、プログルミド、インビトロン(Invitron)プロテアーゼネキシンI、トービシ(Tobishi)RA-700、ラゾキサン、サッポロビールRBS、レストリクチン(restrictin)-P、レテリプチン(retelliptine)、レチノイン酸、Rhone-Poulenc RP-49532、Rhone-Poulenc RP-56976、SmithKline SK&F-104864、住友SM-108、クラレSMANCS、SeaPharm SP10094、スパトール(spatol)、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、Unimed、エスエス製薬SS-554、ストリボルジノン(strypoldinone)、Stypoldione、サントリーSUN0237、サントリーSUN2071、スーパーオキシドジスムターゼ、富山T-506、富山T-680、タキソール、帝人TEI-0303、テニポシド、タリブラスチン(thaliblastine)、Eastman Kodak TJB-29、トコトリエノール、トポテカン(topotecan)、Topostin、帝人TT82、協和発酵UCN-01、協和発酵UCN-1028、ウクライン(ukrain)、Eastman Kodak USB-006、硫酸ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ビネストラミド(vinestramide)、ビノレルピン(vinorelbine)、ピントリプトール(vintriptol)、ピンゾリジン(vinzolidine)、ウィタノリドおよび山之内YM-534からなる群から選択されるが、これらに限定されるものではない。 40

【0108】

あるいは、本発明の化合物は、アセマンナン(acemannan)、アクラルピシン、アルデスロイキン(aldesleukin)、アテムツズマブ(alemtuzumab)、アリトレチノイン(alitretinoin)、アルトレタミン(altreptamine)、アミホスチン、アミノレプリン酸、アムルピシン(amrubicin)、アムサクリン、アナグレリド(anagrelide)、アナストロゾール(anastrozole)、ANCER、アンセスチム(ancestim)、ARGLABIN、三酸化ヒ素、BAM002(Novelos)、ベキサロテン(bexarotene)、ビカルタミド(bicalutamide)、ブロクスウリジン、カペシタピン(50

capecitabine)、セルモロイキン(celmoleukin)、セトロレリックス(cetrorelix)、クラドリピン(cladribine)、クロトリマゾール、シタラピンオクフォスフェート(ocfosfate)、DA3030(Dong-A)、ダクリズマブ(daclizumab)、デニロイキンジフチトックス(denileukin diftitox)、デスロレリン(deslorelin)、デキスラゾキサン(dexrazoxane)、ジラゼブ、ドセタキセル(docetaxel)、ドコサノール(docosanol)、ドキセルカルシフェロール(doxercalciferol)、ドキシフルリジン、ドキソルピシン、プロモクリプチン、カルムスチン、シタラピン、フルオロウラシル、HITジクロフェナク、インターフェロン-アルファ、ダウノルピシン、ドキソルピシン、トレチノイン、エデルフォシン(edelfosine)、エドレコロマブ(edrecolomab)、エフロルニチン(eflornithine)、エミテフル(emittefur)、エピルピシン、エポエチン(epoetin)-ベータ、リン酸エトポシド、エキセメスタン(exemestane)、エキシスリンド(exisulind)、ファドロゾール(fadrozole)、フィルグラスチム(filgrastim)、フィナステリド、リン酸フルダラビン(fludarabine)、フォルメスタン(formestane)、フォテムスチン(fotemustine)、硝酸ガリウム、ゲムシタピン(gemcitabine)、ゲムツズマブゾガミシン(gemtuzumab zogamicin)、ギメラシル(gimeracil)/オテラシル(oteracil)/テガフル組合せ剤、グリコピン(glycopine)、ゴセレリン(goserelin)、ヘプタプラチン(heptaplatin)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎児アルファ-フェタンパク質、イバンドロン酸(ibandronic acid)、イダルピシン、(イミキモド(imiquimod)、インターフェロン-アルファ、天然インターフェロン-アルファ、インターフェロン-アルファ2、インターフェロン-アルファ2a、インターフェロン-アルファ2b、インターフェロン-アルファN1、インターフェロン-アルファn3、インターフェロン-アルファcon1、天然インターフェロン-アルファ、インターフェロン-ベータ、インターフェロン-ベータ1a、インターフェロン-ベータ1b、インターフェロン-ガンマ、天然インターフェロン-ガンマ1a、インターフェロン-ガンマ1b、インターロイキン-1ベータ、イオベングアン(iobenguane)、イリノテカン(irinotecan)、イルソグラジン(irsogladine)、ランレオチド(lanreotide)、LC9018(ヤクルト)、レフルノミド(lefleunomide)、レノグラスチム(lenograstim)、硫酸レンチナン、レトロゾール(letrozole)、白血球アルファ-インターフェロン、ロイプロレリン(leuprorelin)、レバミソール(levamisole)+フルオロウラシル、リアゾロール(liarozole)、ロバプラチン(lobaplatin)、ロニダミン、ロバスタチン(lovastatin)、マソプロコール(masoprocoul)、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェプリストン(mifepristone)、ミルテフォシン(miltefosine)、ミリモスチム(mirimosstim)、不適合二重鎖RNA、ミトグアゾン(mitoguazone)、ミトラクトール(mitolactol)、ミトキサントロン、モルグラモスチム(molgramostim)、ナファレリン(nafarelin)、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトグラスチム(nartograstim)、ネダプラチン(nedaplatin)、ニルタミド(nilutamide)、ノスカピン、新規な赤血球生成刺激タンパク質、NSC631570オクトレオチド(octreotide)、オペレルベキン(oprelvekin)、オサテロン(osaterone)、オキサリプラチン(oxaliplatin)、パクリタキセル、パミドロン酸、ペガスパルガーゼ(pegaspargase)、pegインターフェロンアルファ-2b、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ピシバニール、ピラルピシン(pirarubicin)、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロンアルファ-2a、ポルフィマー(porfimer)ナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド(r

10

20

30

40

50

altitrexed)、ラスブリカーゼ(rasburicase)、エチドロン酸レ
 ニウムRe186、RIIレチナミド、リツキシマブ(rituximab)、ロムルチ
 ド(romurtide)、サマリウム(153Sm)レキシドナム(lexidron
 am)、サルグラモスチム(sargramostim)、シゾフィラン(sizofir
 an)、ソブゾキサン(sobuzoxane)、ソネルミン(sonermin)、
 塩化ストロンチウム-89、スラミン、タソネルミン(tasonermin)、タザロ
 テン(tazarotene)、テガフル、テモポルフィン(temoporfin)
 、テモゾロミド(temozolomide)、テニポシド、テトラクロロデカオキシド
 、サリドマイド、チマルファシン(thymalfasin)、チロトロピンアルファ、
 トポテカン、トレミフェン(toremifene)、トシツモマブ(tositumo
 mab) - ヨウ素131、トラスツズマブ(trastuzumab)、トレオスルファン
 (treosulfan)、トレチノイン、トリロスタン、トリメトレキセート、トリ
 プトレリン(triptorelin)、天然腫瘍壊死因子アルファ、ウベニメクス、膀
 胱癌ワクチン、丸山ワクチン、メラノーマ溶解物ワクチン、バルルビシン(valrub
 icin)、ベルテポルフィン(verteporfin)、ビノレルピン(vinor
 elbine)、VIRULIZIN、ジノスタチンステマラマー(stimalame
 r)またはゾレドロン酸(zoledronic acid);アバレリックス(aba
 relix);AE941(Aeterna)、アンバムスチン(ambamustine)、
 アンチセンスオリゴヌクレオチド、bcl-2(Genta)、APC8015(
 Dendreon)、セツキシマブ(cetuximab)、デシタビン(decita
 bine)、デキサミノグルテチミド(dexaminoglutethimide)、
 ジアジコン、EL532(Elan)、EM800(Endorecherche)、エ
 ニウラシル(eniluracil)、エタニダゾール(etanidazole)、フ
 エンレチニド(fenretinide)、フィルグラスチム(filgrastim)
 SD01(Amgen)、フルベストラント(fulvestrant)、ガロシタビン
 (galocitabine)、ガストリン17免疫原、HLA-B7遺伝子療法(Vi
 cal)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、イブリツモマ
 ブチウキセタン(ibritumomab tiuxetan)、イロマスタット(ilomastat)、
 IM862(Cytran)、インターロイキン-2、イプロキシフ
 エン(iproxifen)、LDI200(Milkhaus)、レリジスチム(leridistim)、
 リンツズマブ(lintuzumab)、CA125MAb(Biomira)、癌MAb(Japan Pharmaceutical Development)、
 HER-2およびFcMAb(Medarex)、イディオタイプ105
 AD7MAb(CRC Technology)、イディオタイプCEAMAb(Tri
 lex)、LYM-1-ヨウ素131MAb(Techniclone)、多形上皮ムチ
 ン-イットリウム90MAb(Antisoma)、マリマスタット(marimastat)、
 メノガリル、ミツモマブ(mitumomab)、モテキサフィン(motex
 afin)ガドリニウム、MX6(Galderma)、ネララビン(nelarabine)、
 ノラトレキセド(nolatrexed)、P30タンパク質、ペグビソマント
 (pegvisomant)、ペメトレキセド(pemetrexed)、ポルフィロマイ
 シン、プリノマスタット(prinomastat)、RL0903(Shire)、
 ルビテカン(rubitecan)、サトラプラチン(satraplatin)、フェ
 ニル酢酸ナトリウム、スパルホシン酸(sparfosic acid)、SRL172
 (SR Pharma)、SU5416(SUGEN)、TA077(田辺)、テトラチ
 オモリブデン酸塩、タリブラスチン(thaliblastine)、トロンボポイエチ
 ン、エチルエチオプルプリン(etiopurpurin)スズ、チラパザミン(tir
 apazamine)、癌ワクチン(Biomira)、メラノーマワクチン(New
 York University)、メラノーマワクチン(Sloan Kettering
 Institute)、メラノーマ腫瘍崩壊ワクチン(New York Medical
 College)、ウイルスメラノーマ細胞溶解物ワクチン(Royal N

10

20

30

40

50

ewcastle Hospital) またはバルスポダル (valsopodar) などの他の抗新生物剤との併用療法で用いることもできる。

【0109】

あるいは、本発明の化合物は

N - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - ピリジニルメチル) - 1 - フタラジンアミン;
4 - [4 - [[[[4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ]カルボ
ニル] アミノ] フェノキシ] - N - メチル - 2 - ピリジンカルボキサミド;

N - [2 - (ジエチルアミノ) エチル] - 5 - [(5 - フルオロ - 1, 2 - ジヒドロ - 2
- オキソ - 3H - インドール - 3 - イリデン) メチル] - 2, 4 - ジメチル - 1H - ピロ
ール - 3 - カルボキサミド;

3 - [(4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) メトキシ] - 5 - [[[[4 - (1
- ピロリジニル) ブチル] アミノ]カルボニル] アミノ] - 4 - イソチアゾールカルボキ
キサミド;

N - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 7 - [(1 - メチル - 4 -
ピペリジニル) メトキシ] - 4 - キナゾリンアミン;

3 - [5, 6, 7, 13 - テトラヒドロ - 9 - [(1 - メチルエトキシ) メチル] - 5 -
オキソ - 12H - インデノ [2, 1 - a] ピロロ [3, 4 - c] カルバゾール - 12 - イ
ル] プロピルエステル N, N - ジメチル - グリシン;

N - [5 - [[[5 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2 - オキサゾリル] メチル] チオ]
- 2 - チアゾリル] - 4 - ピペリジンカルボキサミド;

N - [3 - クロロ - 4 - [(3 - フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] - 6 - [5 -
[[[2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ] メチル] - 2 - フラニル] - 4 - キナ
ゾリンアミン

4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル] - N - [4 - メチル - 3 - [[4 - (3
- ピリジニル) - 2 - プリミジニル] アミノ] - フェニル] ベンズアミド

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - [3 - (4 - モルホリ
ニル) プロボキシ] - 4 - キナゾリンアミン

N - (3 - エチニルフェニル) - 6, 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キナゾリ
ンアミン

N - (3 - ((((2R) - 1 - メチル - 2 - ピロリジニル) メチル) オキシ) - 5 - (30
トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - ((3 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) フ
ェニル) アミノ) - 3 - ピリジンカルボキサミド;

2 - (((4 - フルオロフェニル) メチル) アミノ) - N - (3 - ((((2R) - 1 -
メチル - 2 - ピロリジニル) メチル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル)
- 3 - ピリジンカルボキサミド;

N - [3 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] -
2 - (4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - ニコチンアミド。

6 - フルオロ - N - (4 - (1 - メチルエチル) フェニル) - 2 - ((4 - ピリジニルメ
チル) アミノ) - 3 - ピリジンカルボキサミド;

2 - ((4 - ピリジニルメチル) アミノ) - N - (3 - (((2S) - 2 - ピロリジニル
メチル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ピリジンカルボキサミ
ド;

N - (3 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - ((4 -
ピリジニルメチル) アミノ) - 3 - ピリジンカルボキサミド;

N - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 6 - イル) - 2 - ((
4 - ピリジニルメチル) アミノ) - 3 - ピリジンカルボキサミド;

N - (3 - ((((2S) - 1 - メチル - 2 - ピロリジニル) メチル) オキシ) - 5 - (30
トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - ((4 - ピリジニルメチル) アミノ) - 3 - ピリ
ジンカルボキサミド;

2 - ((4 - ピリジニルメチル) アミノ) - N - (3 - ((2 - (1 - ピロリジニル) エ 50

10

20

30

40

50

チル)オキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - 2 - ((4 - ピリジニルメチル) アミノ) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (4 - (ペンタフルオロエチル) - 3 - ((2 S) - 2 - ピロリジニルメチル) オキシ) フェニル) - 2 - ((4 - ピリジニルメチル) アミノ) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (3 - ((3 - アゼチジニルメチル) オキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - ((4 - ピリジニルメチル) アミノ) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (3 - (4 - ピペリジニルオキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - ((2 - (3 - ピリジニル) エチル) アミノ) - 3 - ピリジンカルボキサミド ;

N - (4 , 4 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - ニコチンアミド ;

2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - N - [3 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イルメトキシ) - 5 - トリフルオロメチルフェニル] - ニコチンアミド ;

N - [1 - (2 - ジメチルアミノ - アセチル) - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル] - 2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - ニコチンアミド ;

2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - N - [3 - (ピロリジン - 2 - イルメトキシ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル] - ニコチンアミド ;

N - (1 - アセチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - 2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - ニコチンアミド ;

N - (4 , 4 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - ニコチンアミド ;

N - [4 - (tert - ブチル) - 3 - (3 - ピペリジルプロピル) フェニル] [2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) (3 - ピリジル)] カルボキサミド ;

N - [5 - (tert - ブチル) イソオキサゾール - 3 - イル] [2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) (3 - ピリジル)] カルボキサミド ; および

N - [4 - (tert - ブチル) フェニル] [2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) (3 - ピリジル)] カルボキサミド

を含む VEGFR 阻害薬との併用療法でも使用することができる。

【 0 1 1 0 】

US 6 2 5 8 8 1 2、US 2 0 0 3 / 0 1 0 5 0 9 1、WO 0 1 / 3 7 8 2 0、US 6 2 3 5 7 6 4、WO 0 1 / 3 2 6 5 1、US 6 6 3 0 5 0 0、US 6 5 1 5 0 0 4、US 6 7 1 3 4 8 5、US 5 5 2 1 1 8 4、US 5 7 7 0 5 9 9、US 5 7 4 7 4 9 8、WO 0 2 / 6 8 4 0 6、WO 0 2 / 6 6 4 7 0、WO 0 2 / 5 5 5 0 1、WO 0 4 / 0 5 2 7 9、WO 0 4 / 0 7 4 8 1、WO 0 4 / 0 7 4 5 8、WO 0 4 / 0 9 7 8 4、WO 0 2 / 5 9 1 1 0、WO 9 9 / 4 5 0 0 9、WO 0 0 / 5 9 5 0 9、WO 9 9 / 6 1 4 2 2、US 5 9 9 0 1 4 1、WO 0 0 / 1 2 0 8 9 および WO 0 0 / 0 2 8 7 1 という特許および特許出願に記載の他の化合物を、併用療法で用いることができる。

【 0 1 1 1 】

一部の実施形態において、この組合せは、少なくとも 1 種の抗血管新生薬と組み合わせた本発明の組成物を包含する。薬剤には、インビトロ合成で製造された化学組成物、抗生物質、抗原結合領域、放射性核種ならびにこれらの組合せおよび抱合体などが含まれるが、それらに限定されるものではない。薬剤には、作働薬、拮抗薬、アロステリック調節剤、毒素があり得るが、またはより一般的には薬剤は、その標的を阻害もしくは刺激することで (例えば、受容体または酵素の活性化または阻害)、細胞死を促進するまたは細胞増殖を停止させることができる。

【 0 1 1 2 】

抗腫瘍薬の例としては、乳癌および他の形態の癌の治療に用いることができる HERC

10

20

30

40

50

E P T I N (商標) (トラスツズマブ)、および R I T U X A N (商標) (リツキシマブ)、Z E V A L I N (商標) (イブリツモマブチウキセタン)、および非ホジキンリンパ腫および他の形態の癌の治療に用いることができる L Y M P H O C I D E (商標) (エブラツズマブ)、慢性骨髄性白血病および消化管間質性腫瘍の治療に用いることができる G L E E V A C (商標)、および非ホジキンリンパ腫の治療に用いることができる B E X X A R (商標) (ヨウ素 131 トシツモマブ) などがある。

【0113】

抗血管新生薬の例には、K D R (キナーゼドメイン受容体) 阻害薬 (例: キナーゼドメイン受容体に特異的に結合する抗体および抗原結合領域)、A V A S T I N (商標) または V E G F - T R A P (商標) などの抗 V E G F 剤 (例: V E G F に特異的に結合する抗体または抗原結合領域、または可溶性 V E G F 受容体もしくはそのリガンド結合領域)、および抗 V E G F 受容体剤 (例: それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域)、E R B I T U X (商標) (I M C - C 2 2 5)、V E C T I B I X (商標) (パニツムマブ (p a n i t u m u m a b)) I R E S S A (商標) (ゲフィチニブ)、T A R C E V A (商標) (エルロチニブ) などの E G F R 阻害薬 (例: それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域)、抗 A n g 1 および抗 A n g 2 剤 (例: それらまたはそれらの受容体に特異的に結合する抗体または抗原結合領域、例えば T i e 2 / T e k)、および抗 T i e 2 キナーゼ阻害薬などがある。本発明の医薬組成物は、肝細胞増殖因子 (H G F、分散因子としても知られる) の拮抗薬などの増殖因子に特異的に結合し、その活性を阻害する 1 種または複数の薬剤 (例えば、抗体、抗原結合領域または可溶性受容体)、ならびにその受容体「c - M e t」および c - M e t キナーゼ活性の小分子阻害薬に特異的に結合する抗体または抗原結合領域を含むこともできる。

【0114】

他の抗血管新生薬には、C a m p a t h、I L - 8、B - F G F、T e k 拮抗薬 (C e r e t t i ら、米国公開特許第 2003/0162712 号; 米国特許第 6413932 号明細書)、抗 T W E A K 剤 (例: 特異的に結合する抗体または抗原結合領域、または可溶性 T W E A K 受容体拮抗薬; W i l e y、米国特許第 6727225 号明細書参照)、インテグリンのそのリガンドへの結合に拮抗する A D A M ディスチンテグリンドメイン (F a n s l o w ら、米国公開特許第 2002/0042368 号)、特異的に結合する抗 e p h 受容体および/または抗エフリン抗体または抗原結合領域 (米国特許第 5981245 号明細書; 5728813 号明細書; 5969110 号明細書; 6596852 号明細書; 6232447 号明細書; 6057124 号明細書およびこれらの特許群構成員)、および抗 P D G F - B B 拮抗薬 (例: 特異的に結合する抗体または抗原結合領域) ならびに P D G F - B B リガンドに特異的に結合する抗体または抗原結合領域、および P D G F R キナーゼ阻害薬 (例: それに特異的に結合する抗体または抗原結合領域) などがある。

【0115】

追加の抗血管新生/抗腫瘍薬には、S D - 7784 (P f i z e r、米国); シレンギチド (c i l e n g i t i d e) (M e r c k K G a A、ドイツ、E P O 770622); ペガブタニブオクタトリウム (G i l e a d S c i e n c e s、米国); アルファスタチン (A l p h a s t a t i n) (B i o A c t a、英国); M - P G A (C e l g e n e、米国、US 5712291); イロマスタット (A r r i v a、米国、US 5892112); エマキサニブ (e m a x a n i b) (P f i z e r、米国、US 5792783); バタラニブ (N o v a r t i s、スイス); 2 - メトキシエストラジオール (E n t r e M e d、米国); T L C E L L - 12 (E l a n、アイルランド); 酢酸アネコルタブ (A l c o n、米国); アルファ - D 148 M a b (A m g e n、米国); C E P - 7055 (C e p h a l o n、米国); 抗 V n M a b (C r u c e l l、オランダ) D A C : 抗血管新生薬 (C o n j u C h e m、カナダ); A n g i o c i d i n (I n K i n e P h a r m a c e u t i c a l、米国); K M - 2550 (協和発酵、日本); S U - 0879 (P f i z e r、米国); C G P - 79787 (N o v a r t i s

10

20

30

40

50

、スイス、EP970070) ; ARGENTテクノロジー (Ariad、米国) ; YIGSR-Stealth (Johnson & Johnson、米国) ; フィブリノーゲンE断片 (BioActa、英国) ; 血管新生阻害薬 (Trigen、英国) ; TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals、米国) ; SC-236 (Pfizer、米国) ; ABT-567 (Abbott、米国) ; メタスタチン (EntreMed、米国) ; 血管新生阻害薬 (Tripep、スウェーデン) ; マスピソ (Sosei)、日本) ; 2-メトキシエストラジオール (Oncology Sciences Corporation、米国) ; ER-68203-00 (IVAX、米国) ; ベネフィン (Lane Labs、米国) ; Tz-93 (津村、日本) ; TAN-1120 (タケダ、日本) ; FR-111142 (藤沢、日本、JP02233610) ; 血小板因子4 (RepliGen、米国、EP407122) ; 血管内皮増殖因子拮抗薬 (Boreau、デンマーク) ; 癌療法 (University of South Carolina、米国) ; ベバシツマブ (pINN) (Genentech、米国) ; 血管新生阻害薬 (SUGEN、米国) ; XL784 (Exelixis、米国) ; XL647 (Exelixis、米国) ; MAb、アルファ5ベータ3インテグリン、第2世代 (Applied Molecular Evolution、米国およびMedImmune、米国) ; 遺伝子療法、網膜症 (Oxford Biomedica、英国) ; エンザスタウリン塩酸塩 (米国N)、(Lilly、米国) ; CEP7055 (Cephalon、米国およびSanofi-Synthelabo、フランス) ; BC1 (Genoa Institute of Cancer Research、イタリア) ; 血管新生阻害薬 (Alchemia、オーストラリア) ; VEGF拮抗薬 (Regeneron、米国) ; rBPI21およびBPI由来抗血管新生剤 (XOMA、米国) ; PI88 (Progen、オーストラリア) ; シレンギチド (pINN)、(Merck KGaA、ドイツ; Munich Technical University、ドイツ、Scripps Clinic and Research Foundation、米国) ; セツキシマブ (INN)、(Aventis、フランス) ; AVE8062 (味の素、日本) ; AS1404 (Cancer Research Laboratory、ニュージーランド) ; SG292 (Telios、米国) ; エンドスタチン (Boston Childrens Hospital、米国) ; ATN161 (Attenuon、米国) ; アンギオスタチン (Boston Childrens Hospital、米国) ; 2-メトキシエストラジオール (Boston Childrens Hospital、米国) ; ZD6474 (AstraZeneca、英国) ; ZD6126 (Angiogene Pharmaceuticals、英国) ; PPI2458 (Praecis、米国) ; AZD9935 (AstraZeneca、英国) ; AZD2171 (AstraZeneca、英国) ; パタラニブ (pINN) (Novartis、スイスおよびSchering AG、ドイツ) ; 組織因子経路阻害薬 (EntreMed、米国) ; ペガブタニブ (Pinn) (Gilead Sciences、米国) ; キサントリゾール (Yonsei University、韓国) ; 遺伝子に基づくワクチン、VEGF-2 (Scripps Clinic and Research Foundation、米国) ; SPV5.2 (Supratek、カナダ) ; SDX103 (University of California、サンジエゴ、米国) ; PX478 (ProlX、米国) ; メタスタチン (EntreMed、米国) ; トロポニンI (Harvard University、米国) ; SU6668 (SUGEN、米国) ; OXI4503 (OXIGENE、米国) ; o-グアニジン類 (Dimensional Pharmaceuticals、米国) ; モツポラミン (motuporamine) C (British Columbia University、カナダ) ; CDP791 (Celltech Group、英国) ; アチプリモド (pINN) (GlaxoSmithKline、英国) ; E7820 (エーザイ、日本) ; CYC381 (Harvard University、米国) ; AE941 (Aeterna、カナダ) ; ワクチン、血管新生 (EntreMed、米国) ; ウロキナーゼプラスミノゲン活性化剤阻害薬

10

20

30

40

50

(Dendreon、米国)；オグルファニド(ogluflanide)(pINN)(Melmotte、米国)；HIF-1アルファ阻害薬(Xenova、英国)；CEP5214(Cephalon、米国)；BAYRES2622(Bayer、ドイツ)；アンギオシジン(InKine、米国)；A6(Angstrom、米国)；KR31372(Korea Research Institute of Chemical Technology、韓国)；GW2286(GlaxoSmithKline、英国)；EHT0101(ExonHit、フランス)；CP868596(Pfizer、米国)；CP564959(OSI、米国)；CP547632(Pfizer、米国)；786034(GlaxoSmithKline、英国)；KRN633(キリンビール、日本)；薬物送達系、眼内、2-メトキシエストラジオール(EntreMed、米国)；アンジネックス(Maastricht University、オランダおよびMinnesota University、米国)；ABT510(Abbott、米国)；AAL993(Novartis、スイス)；VEGI(ProteomTech、米国)；腫瘍壊死因子-アルファ阻害薬(National Institute on Aging、米国)；SU11248(Pfizer、米国およびSUGEN、米国)；ABT518(Abbott、米国)；YH16(Yantai Rongchang、中国)；S-3APG(Boston Childrens Hospital、米国およびEntreMed、米国)；MAb、KDR(ImClone Systems、米国)；MAb、アルファ5ベータ1(Protein Design、米国)；KDRキナーゼ阻害薬(Celltech Group、英国およびJohnson & Johnson、米国)；GFB116(South Florida University、米国およびYale University、米国)；CS706(三共、日本)；コンプレタスタチンA4プロドラッグ(Arizona State University、米国)；コンドロイチン分解酵素AC(IBEX、カナダ)；BAYRES2690(Bayer、ドイツ)；AGM1470(Harvard University、米国、タケダ、日本およびTAP、米国)；AG13925(Agouron、米国)；テトラチオモリブデン酸塩(University of Michigan、米国)；GCS100(Wayne State University、米国)CV247(Ivy Medical、英国)；CKD732(Chong Kun Dang、韓国)；MAb、血管内皮増殖因子(Xenova、英国)；イルソグラジン(INN)(日本新薬、日本)；RG13577(Aventis、フランス)；WX360(Wilex、ドイツ)；スクアラミン(pINN)(Genaera、米国)；RPI4610(Sirna、米国)；癌療法(Marinova、オーストラリア)；ヘパラーゼ阻害薬(Insight、イスラエル)；KL3106(Kolon、韓国)；ホオノキオール(Emory University、米国)；ZKCDK(Schering AG、ドイツ)；ZKアンギオ(ZK Angio)(Schering AG、ドイツ)；ZK229561(Novartis、スイスおよびSchering AG、ドイツ)；XMP300(XOMA、米国)；VGA1102(大正、日本)；VEGF受容体調節剤(Pharmacopeia、米国)；VE-カドヘリン-2拮抗薬(ImClone Systems、米国)；バソスタチン(National Institutes of Health、米国)；ワクチン、Flk-1(ImClone System、米国)；TZ93(津村、日本)；タムスタチン(Beth Israel Hospital、米国)；切断可溶性FLT1(血管内皮増殖因子受容体1)(Merck & Co、米国)；Tie-2リガンド(Regeneron、米国)；およびトロンボスポンジン1阻害薬(Allegheny Health, Education and Research Foundation、米国)などがある。

【0116】

あるいは、本発明の化合物は、VEGF拮抗薬などの他の抗新生物薬、p38阻害薬、KDR阻害薬、EGF阻害薬(パニツムマブなどの)およびCDK阻害薬などの他のキナーゼ阻害薬、TNF阻害薬、金属マトリクス(metallomatrix)プロテアー

10

20

30

40

50

ゼ阻害薬 (MMP)、セレコキシブなどのCOX-2阻害薬、NSAIDまたは³阻害薬、ホスファチジルイニチソル3-キナーゼ阻害薬、AKT/PCK阻害薬、プロテアソーム阻害薬 (Velcade (商標) などの)、Trail受容体作用薬 (AMG 655 などの)、Trail (AMG 951 などの)、XIAP阻害薬、BCI2阻害薬、Auroraキナーゼ阻害薬、Rafキナーゼ阻害薬、ユビキチンリガーゼ阻害薬、HGF阻害薬 (AMG 102 などの) およびc-Met阻害薬 (WO06/116713 および米国特許出願 11/879,034号に記載された化合物などの) との併用療法で用いることもできる。

【0117】

本発明の化合物の群には、これらの薬学的に許容される塩および溶媒和物も含まれる。10
 「薬学的に許容される塩」という用語は、遊離酸または遊離塩基のアルカリ金属塩を形成したり、付加塩を形成したりするのに一般に用いられる塩を包含する。その塩の性質は、それが薬学的に許容されるのであれば、あまり重要ではない。本発明の化合物の好適な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製することができる。そのような無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸がある。適切な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族、複素環式、カルボン酸およびスルホン酸の有機酸から選択することができ、その例にはギ酸、酢酸、アジピン酸、酪酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸 (embonic) (パモ酸)、メタン
 スルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、樟脳酸、カンファースルホン酸、ジグルコン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ドデシルスルホン酸、グルコヘプタン酸、グリセロホスホン酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パーム酸 (palmoic)、ペクチン酸、過硫酸、2-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバリン酸、プロピオン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、メシル酸、ウンデカン酸、ステアリン酸、アルギン酸、ベータ-ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸およびガラクトツロン酸から選択することができる。本発明の化合物
 の好適な薬学的に許容される塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から形成される塩などの金属塩、または1級、2級、3級アミン、環状アミンを含む置換アミン、例えばカフェイン、アルギニン、ジエチルアミン、N-エチルピペリジン、ア ইসチジン (aistidine)、グルカミン、イソプロピルアミン、リジン、モルホリン、N-エチルモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミンなどの有機塩基から形成される塩などがある。これらの塩はいずれも、例えば本発明の化合物と適切な酸または塩基を反応させることで、相当する本発明の化合物から、従来の手段によって調製することができる。同一分子中に塩基性基および酸性基が存在する場合、本発明の化合物は、内部塩を形成することもできる。40

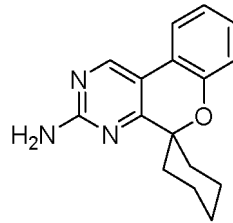
【0118】

本発明の化合物は、以下の実施例に反映される合成法によっても、また、当業者に知られている他の方法によっても調製することができる。LC-MSデータはすべてAgilent 1100シリーズLC/MSD、カラム: CAPCELL UG120 (3 μm、4.6 mm I.D. x 50 mm) 溶媒系: 0.1%ギ酸を含むH₂O-MeCNを用いて得られた。分取逆HPLC分離はすべてC-18カラム溶媒系: MeCN/H₂O (各々0.1% TFA含有する) を用いて行った。

【実施例1】

【0119】

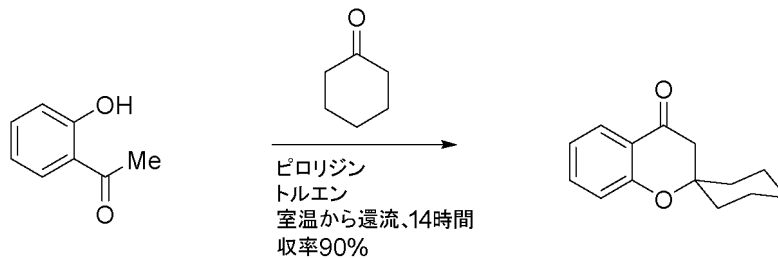
【化14】



6

スピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロヘキサン]-3-アミン 10
【0120】

【化15】



1

20

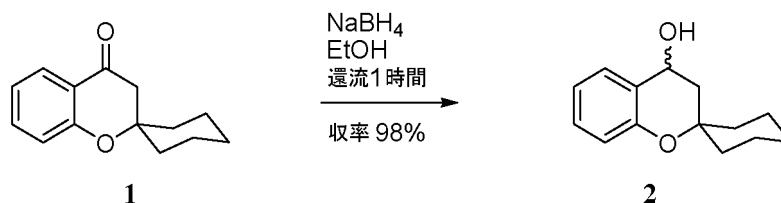
スピロ[クロメン-2,1'-シクロヘキサン]-4(3H)-オン(1)

1-(2-ヒドロキシフェニル)エタノン(6.8g、50mmol)およびシクロヘキサノン(6.7mL、65mmol)の、トルエン(25mL)中の攪拌した混合物にピロリジン(6.3mL、75mmol)を室温で滴下した。結果として生じた混合物を、室温で1.5時間攪拌し、次いで、12時間還流した(Dean-Starkコンデンサー装備)。冷却後、反応混合物は氷冷した2NHCl水溶液に注ぎ、EtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機物を2NNAOH水溶液(2回)、次いで、塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、殆ど無色の液体としてスピロ[クロメン-2,1'-シクロヘキサン]-4(3H)-オン(1)(10g、収率92%)が得られた。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 7.84(1H, d, J=7.8Hz)、7.47(1H, t, J=7.6Hz)、6.90-7.00(2H, m)、2.71(2H, s)、1.93-2.06(2H, m)、1.59-1.78(3H, m)、1.43-1.56(4H, m)、1.27-1.40(1H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値217.1

30

【0121】

【化16】



1

2

40

3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロヘキサン]-4-オール(2)

水素化ホウ素ナトリウム(0.88g、23.35mmol)のEtOH(15mL)中の攪拌した懸濁液に、スピロ[クロメン-2,1'-シクロヘキサン]-4(3H)-オン(1)(10.1g、47mmol)のEtOH(50mL)溶液を添加漏斗を介して室温で滴下した。結果として生じた混合物を、予備加熱した油浴中で1時間還流した。反応混合物を真空下で濃縮し、氷および飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、EtOAc(2

50

回)で抽出した。合わせた有機物を塩水(1回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮して3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロヘキサン]-4-オール(2)(10.5g、収率98%)が無色の油として得られた。この粗製物は精製せずに、次のステップに用いた。

【0122】

【化17】



10

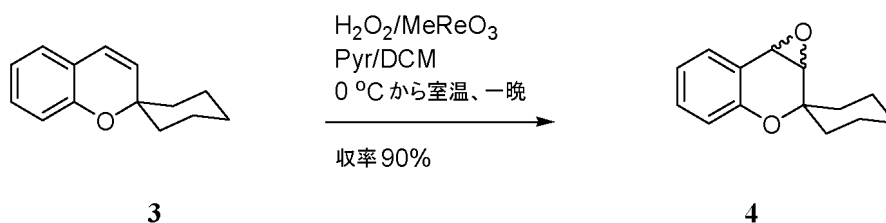
スピロ[クロメン]-2,1'-シクロヘキサン(3)

粗製の3,4-ジヒドロスピロ[クロメン-2,1'-シクロヘキサン]-4-オール(2)(10.4g、47mmol)および2N塩化水素(55mL、220mmol)の混合物を、加熱し12時間還流した。次いで、反応混合物は室温に冷却しH₂Oに注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。(注：後処理時点では反応は完了していなかった。)合わせた有機物を塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製の残渣をコンピフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)にかけ、スピロ[クロメン-2,1'-シクロヘキサン](3)(5.1g、収率55%)が無色の結晶性固体として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 7.09(1H, td, J=7.6, 1.6Hz)、7.04(1H, dd, J=7.4, 1.6Hz)、6.83(1H, td, J=7.4, 1.2Hz)、6.76(1H, d, J=8.2Hz)、6.41(1H, d, J=9.8Hz)、5.76(1H, d, J=9.8Hz)、1.73-1.86(2H, m)、1.40-1.71(7H, m)、1.27-1.38(1H, m)。LCMS-E SI(POS)、M/Z、M+1: 実測値201.1

20

【0123】

【化18】



30

1a',7b'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,2'-オキシレノ[c]クロメン](4)

粗製のスピロ[クロメン-2,1'-シクロヘキサン](3)(2.2g、11mmol)およびメチルトリオキソレニウム(vii)(0.055g、0.22mmol)の氷冷し攪拌したDCM(30mL)溶液に、ピリジン(0.21mL、2.6mmol)を加え、続いて31.1%過酸化水素(2.7mL、27mmol)を窒素雰囲気下で滴下した。結果として生じた混合物を、0で10分間、および室温で一晩攪拌した。2.2mLのNaClO(市販Clorox)を、室温で滴下した。結果として生じた混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷水に注ぎ、DCM(2回)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄上で乾燥し、塩水で洗浄した(1回)。真空下で濃縮し、粗製の1a',7b'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,2'-オキシレノ[c]クロメン](4)(2.3g、収率96%)が得られた。この粗製物は精製せずに次のステップに用いた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 7.44(1H, dd, J=7.4, 1.6Hz)、7.21-7.27(1H, m)、6.

40

50

9.2 (1H, td, J = 7.4, 1.2 Hz)、6.79 (1H, d, J = 7.8 Hz)、3.99 (1H, d, J = 3.9 Hz)、3.66 (1H, d, J = 4.3 Hz)、1.26 - 1.89 (10H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1: 実測値 217.1

【0124】

【化19】



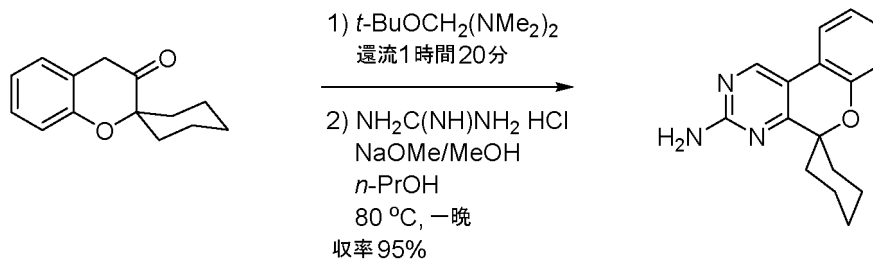
10

スピロ[クロメン-2,1'-シクロヘキサン]-3(4H)-オン(5)
 三フッ化ホウ素エーテレート(3.2 mL、26 mmol)を、1a', 7b'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,2'-オキシレノ[c]クロメン](4)(2.3 g、11 mmol)の攪拌したベンゼン(100 mL)溶液に窒素雰囲気下で添加し、室温で2時間維持した。後処理に際して、混合物を氷を含む飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機物を塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、スピロ[クロメン-2,1'-シクロヘキサン]-3(4H)-オン(5)(2.46 g、収率98%)が得られた。それを精製せずに次のステップに用いた。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1: 217.1

20

【0125】

【化20】



30

5

6

スピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロヘキサン]-3-アミン(6)

スピロ[クロメン-2,1'-シクロヘキサン]-3(4H)-オン(5)(0.52 g、2.41 mmol)およびtert-ブトキシ-ビス(ジメチルアミノ)メタン(0.75 mL、3.61 mmol)の混合物を80分間還流しながら攪拌した。温度を80°Cまで下げ、n-プロパノール(6 mL)、塩酸グアニジン(1.2 g、12.0 mmol)およびMeOH中のナトリウムメトキシド(4.37 M溶液、1.5 mL、7.22 mmol)を、順次添加した。結果として生じた混合物を、80°Cで一晩攪拌し、次いで氷を含む飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機物を塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、粗製のスピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロヘキサン]-3-アミン(6)(0.67 g、収率98%)がオレンジの固体として得られた。EtOAc/ヘキサンで磨砕し、高純度のスピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロヘキサン]-3-アミン(6)が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.75(1H, s)、7.76(1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz)、7.17(1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz)、6.94-7.04(2H, m)、6.86(2H, br. s.)、1.49-1.87(9H, m)、1.20-1.30(1

40

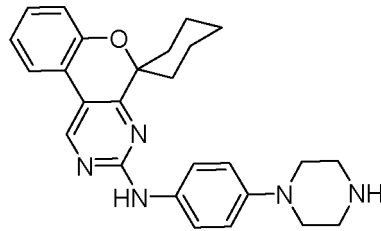
50

H, m)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1：実測値 268.1

【実施例 2】

【0126】

【化 2 1】



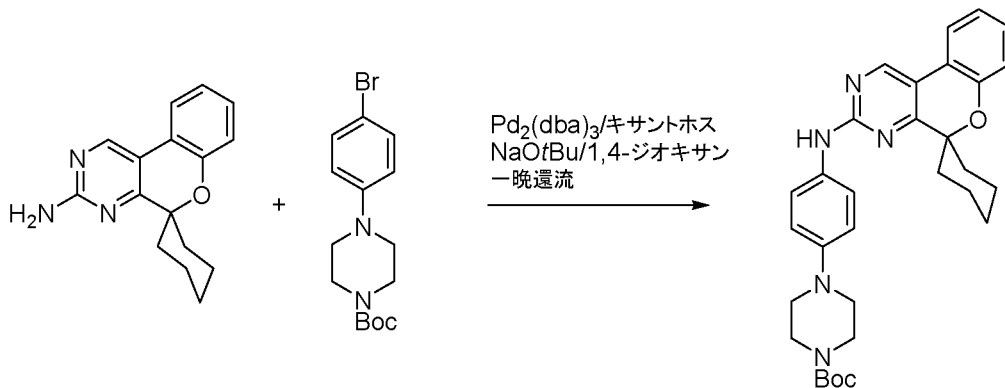
9

10

N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - アミン

【0127】

【化 2 2】



6

7

8

20

tert - ブチル 4 - (4 - (スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - イルアミノ) フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキシレート (8)

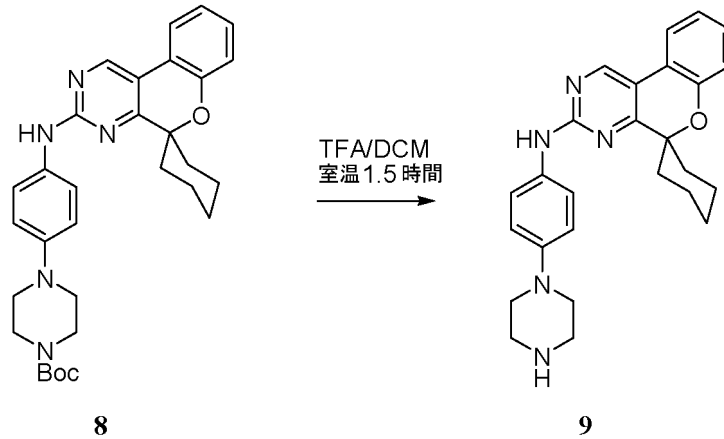
30

10 mL 一苜 RBF に、スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - アミン (6) (0.29 g、1.1 mmol)、tert - ブチル 4 - (4 - ブロモフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (7) (0.37 g、1.1 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (o) (0.012 g、0.011 mmol)、9,9 - ジメチル - 4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサントエン (0.016 g、0.023 mmol (XantPhos) およびナトリウム tert - ブトキシド (0.15 g、1.52 mmol) を順次装入した。次いで、このフラスコを排気および N₂ での埋戻しを 3 サイクル行い、その後 N₂ 下で 1,4 - ジオキサン (4 mL) を注射器で注入した。次いで、結果として生じた混合物を、還流で一晩攪拌した。反応物は冷却し、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) にかけて、tert - ブチル 4 - (4 - (スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - イルアミノ) フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキシレート (8) (40 mg、収率 7 %) がオフホワイト色の固体として得られた。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1：実測値 528.3、計算値：528.29

40

【0128】

【化23】



10

N-(4-(1-(tert-butyl (4-(spiro[chromeno[3,4-d]pyrimidin-5,1'-cyclohexane]-3-yl)amino)phenyl)pyrrolidine)carbamate)spiro[chromeno[3,4-d]pyrimidin-5,1'-cyclohexane]-3-amine (9)

TFA (1.0 mL, 13 mmol) を、tert-ブチル 4-(4-(spiro[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロヘキサン]-3-イルアミノ)フェニル)-1-ピペラジincarboxylate (8) (0.040 g, 0.075 mmol) の攪拌した DCM (7 mL) 溶液に滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。揮発分は除去し残渣を EtOAc に溶解し、続いて、氷温の 2 N NaOH 水溶液 (2 回) で洗浄した。有機物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮し、EtOAc/ヘキサンで磨砕し、高純度の N-(4-(1-(tert-butyl (4-(spiro[chromeno[3,4-d]pyrimidin-5,1'-cyclohexane]-3-yl)amino)phenyl)pyrrolidine)carbamate)spiro[chromeno[3,4-d]pyrimidin-5,1'-cyclohexane]-3-amine (9) (0.025 g, 収率 80%) が淡黄色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.56 (1H, br. s.), 8.93 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.60 (2H, d, J = 9.4 Hz), 7.22 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.98 - 7.08 (2H, m), 6.89 (2H, d, J = 9.4 Hz), 2.94 - 3.02 (4H, m), 2.77 - 2.87 (4H, m), 1.52 - 1.96 (9H, m), 1.21 - 1.34 (1H, m)。LCMS-ESI (POS)、M/Z、M+1: 実測値 428.2

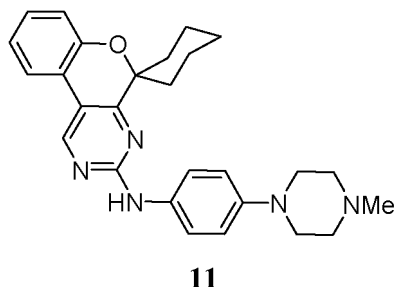
20

30

【実施例3】

【0129】

【化24】

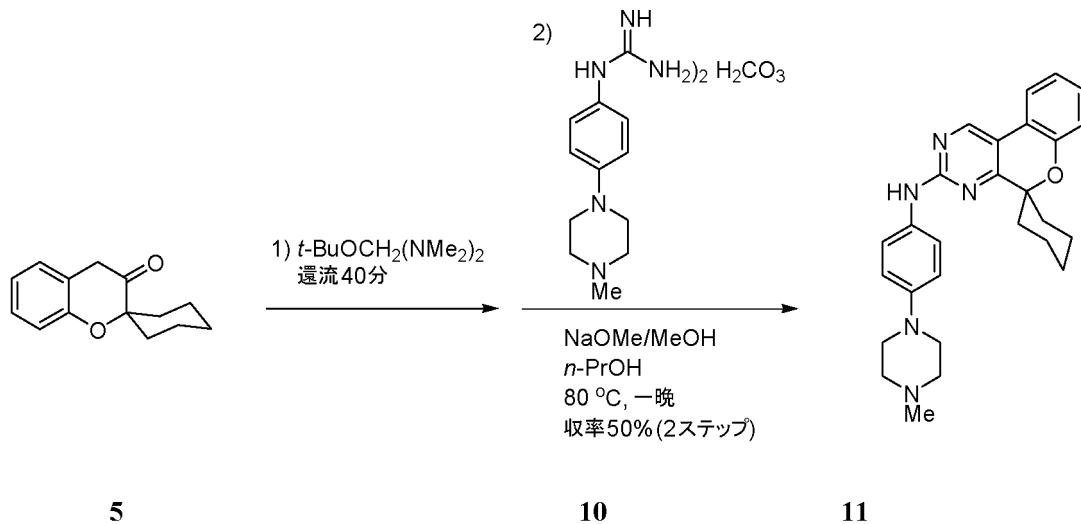


40

N-(4-(4-methyl-1-(tert-butyl (4-(spiro[chromeno[3,4-d]pyrimidin-5,1'-cyclohexane]-3-yl)amino)phenyl)pyrrolidine)carbamate)spiro[chromeno[3,4-d]pyrimidin-5,1'-cyclohexane]-3-amine

【0130】

【化25】



10

表題化合物(11)を、塩酸グアニジンとその炭酸塩として対応するアリールグアニジン [J . Med . Chem . , 1993 , Vol . 36 , No . 19 . , 2716頁] に置き換えたことを除いて、実施例1に記載のものと類似する化学反応を用いて、調製した。

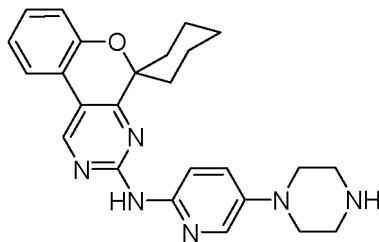
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 9.57 (1H, br. s.), 8.93 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.22 (1H, td, $J = 7.8, 1.6$ Hz), 6.99 - 7.08 (2H, m), 6.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.00 - 3.14 (4H, m), 2.42 - 2.48 (4H, m), 2.22 (3H, s), 1.55 - 1.95 (9H, m), 1.26 - 1.34 (1H, m)。LCMS-ESI (POS)、M/Z、M+1: 実測値 442.1。

20

【実施例4】

【0131】

【化26】

**12**

30

N-(5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル)スピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロヘキサン]-3-アミン

表題化合物12を、実施例2に記載のものと類似する化学反応を用いて、化合物6から調製した。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 10.60 (1H, br. s.), 9.07 (1H, s), 8.89 (2H, br. s.), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 9.5, 2.7$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 3.35 - 3.47 (4H, m), 3.23 - 3.34 (4H, m), 1.84 - 2.03 (4H, m), 1.70 - 1.83 (3H, m), 1.58 - 1.69 (2H, m), 1.25 - 1.42 (1H, m); LCMS-ESI (POS)、M/Z、M+1: 実測値 429.2

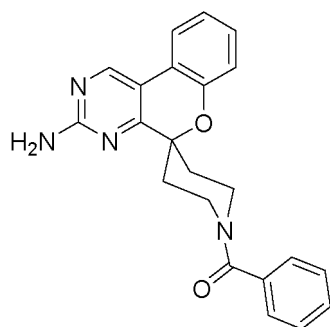
40

【実施例5】

【0132】

50

【化 2 7】



13

10

1'-(フェニルカルボニル)スピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,4'-ピペリジン]-3-アミン

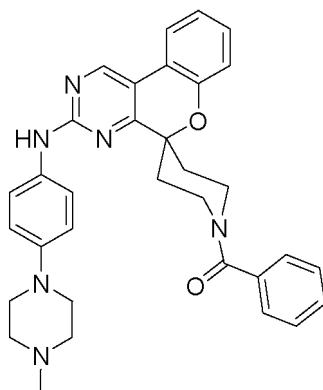
表題化合物 13 を、実施例 1 に記載のものと類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.81 (1H, s)、7.79 (1H, dd, J = 7.6, 1.4 Hz)、7.37 - 7.52 (5H, m)、7.17 - 7.23 (1H, m)、7.01 - 7.09 (2H, m)、6.97 (2H, br. s.)、4.27 - 4.45 (2H, m)、3.50 - 3.59 (2H, m)、1.98 - 2.08 (4H, m)。LCMS-ESI (POS)、M/Z、M+1: 実測値 373.1

20

【実施例 6】

【0133】

【化 2 8】



14

30

N-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル)-1'-(フェニルカルボニル)スピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,4'-ピペリジン]-3-アミン

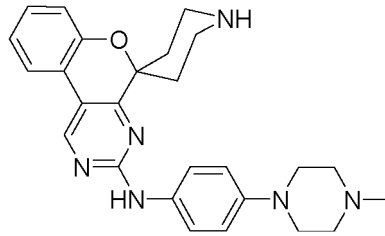
表題化合物 (14) を、実施例 3 に記載のものと類似する化学反応を用いて調製した。逆相分析 HPLC での保持時間: 7.462 分。LCMS-ESI (POS)、M/Z、M+1: 実測値 547.2

40

【実施例 7】

【0134】

【化 2 9】



15

N - (4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピペリジン] - 3 - アミン 10

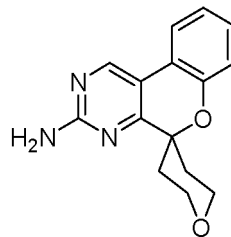
表題化合物 15 は、化合物 (14) (実施例 6) と共に、反応条件下でインサイチュール脱保護によって得られ、次いで、クロマトグラフィーによって精製した。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 9 . 66 (1 H , br . s .)、8 . 98 (1 H , s)、8 . 25 (1 H , s)、7 . 86 (1 H , d , J = 7 . 8 Hz)、7 . 60 (2 H , d , J = 9 . 0 Hz)、7 . 21 - 7 . 29 (1 H , m)、7 . 03 - 7 . 12 (2 H , m)、6 . 91 (2 H , d , J = 9 . 0 Hz)、3 . 00 - 3 . 18 (8 H , m)、2 . 41 - 2 . 48 (4 H , m)、2 . 11 - 2 . 28 (5 H , m)、1 . 94 (2 H , d , J = 13 . 3 Hz)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 443 . 2

20

【実施例 8】

【0135】

【化 3 0】



16

2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピラン] - 3 - アミン

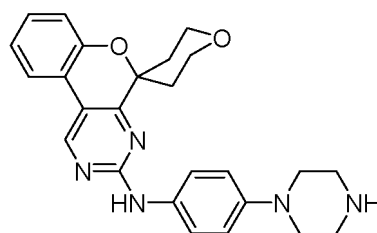
表題化合物 (16) を、実施例 1 に記載のものと類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 8 . 79 (1 H , s)、7 . 78 (1 H , dd , J = 8 . 2 , 1 . 6 Hz)、7 . 16 - 7 . 23 (1 H , m)、6 . 99 - 7 . 07 (2 H , m)、6 . 94 (2 H , br . s .)、3 . 72 - 3 . 83 (4 H , m)、2 . 04 - 2 . 17 (2 H , m)、1 . 65 - 1 . 77 (2 H , m)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 270 . 1

30

【実施例 9】

【0136】

【化 3 1】



17

50

N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピラン] - 3 - アミン

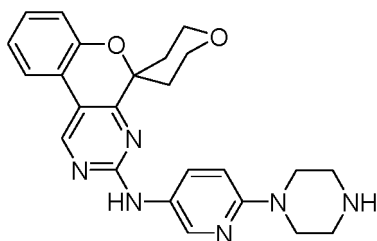
表題化合物 (17) を、実施例 2 に記載のものと類似する化学反応を用いて、化合物 (16) から調製した。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 9 . 63 (1 H , br . s .)、8 . 97 (1 H , s)、7 . 85 (1 H , dd , J = 7 . 6 , 1 . 4 Hz)、7 . 59 (2 H , d , J = 9 . 0 Hz)、7 . 19 - 7 . 27 (1 H , m)、7 . 01 - 7 . 12 (2 H , m)、6 . 90 (2 H , d , J = 9 . 4 Hz)、3 . 74 - 3 . 90 (4 H , m)、2 . 93 - 3 . 05 (4 H , m)、2 . 77 - 2 . 87 (4 H , m)、2 . 10 - 2 . 24 (2 H , m)、1 . 80 (2 H , d , J = 12 . 9 Hz)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 430 . 1

10

【実施例 10】

【0137】

【化32】



18

20

N - (6 - (1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピラン] - 3 - アミン

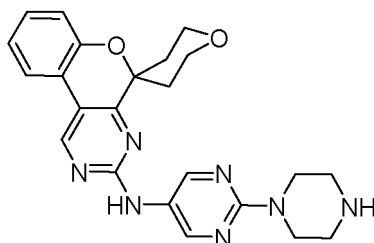
表題化合物 (18) は実施例 2 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 (16) から調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) ppm 9 . 80 (1 H , s)、9 . 01 (1 H , s)、8 . 81 (2 H , br . s .)、8 . 59 (1 H , d , J = 2 . 4 Hz)、8 . 01 (1 H , dd , J = 9 . 3 , 2 . 7 Hz)、7 . 88 (1 H , dd , J = 7 . 7 , 1 . 3 Hz)、7 . 23 - 7 . 30 (1 H , m)、7 . 07 - 7 . 13 (2 H , m)、7 . 05 (1 H , d , J = 9 . 3 Hz)、3 . 80 - 3 . 86 (4 H , m)、3 . 65 - 3 . 72 (4 H , m)、3 . 17 - 3 . 31 (4 H , m)、2 . 10 - 2 . 23 (2 H , m)、1 . 82 (2 H , d , J = 12 . 7 Hz) ; LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 431 . 2

30

【実施例 11】

【0138】

【化33】



19

40

N - (2 - (1 - ピペラジニル) - 5 - ピリミジニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピラン] - 3 - アミン

表題化合物 (19) を、実施例 2 に記載のものと類似する化学反応を用いて、化合物 (16) から調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) ppm 9 . 74 (1 H , s)、9 . 00 (1 H , s)、8 . 81 (2 H , br . s .)、8 . 77 (2 H , s)、7 . 87 (1 H , dd , J = 7 . 6 , 1 . 2 Hz)、7 . 22 - 7 . 29 (1 H , m)、7 . 05 - 7 . 11 (2 H , m)、3 . 88 - 3 . 94 (4 H , m)、3 .

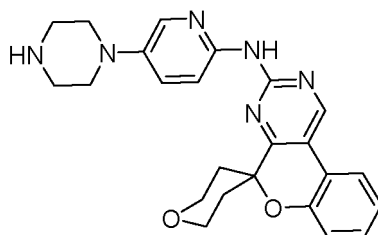
50

7.8 - 3.84 (4H, m)、3.15 - 3.24 (4H, m)、2.07 - 2.19 (2H, m)、1.76 - 1.84 (5H, m) ; LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 432.2。

【実施例 12】

【0139】

【化34】



20

10

N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 4 ' - ピラン] - 3 - アミン

表題化合物 (20) を実施例 2 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 (16) から調製した。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 9.77 (1H , s)、9.03 (1H , s)、8.04 (1H , d , J = 9.0 Hz)、8.00 (1H , d , J = 3.1 Hz)、7.89 (1H , d , J = 7.8 Hz)、7.45 (1H , dd , J = 9.0 , 3.1 Hz)、7.23 - 7.30 (1H , m)、7.04 - 7.12 (2H , m)、3.83 (4H , d , J = 7.8 Hz)、2.96 - 3.11 (4H , m)、2.76 - 2.89 (4H , m)、2.10 - 2.25 (2H , m)、1.81 (2H , d , J = 12.9 Hz)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 431.2。

20

【実施例 13】

【0140】

【化35】



21

30

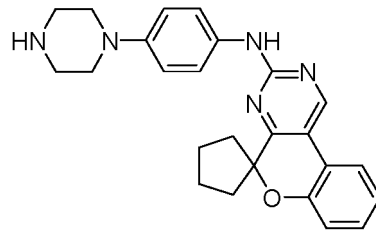
スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロペンタン] - 3 - アミン
表題化合物 (21) を、実施例 1 に記載のものと類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 8.75 (1H , s)、7.76 (1H , dd , J = 7.8 , 1.6 Hz)、7.15 (1H , td , J = 7.6 , 1.6 Hz)、7.00 (1H , td , J = 7.4 , 1.2 Hz)、6.84 - 6.93 (3H , m)、2.05 - 2.18 (2H , m)、1.68 - 2.01 (6H , m)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 254.1。

40

【実施例 14】

【0141】

【化36】



22

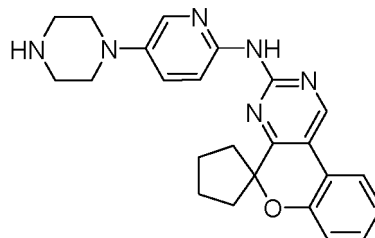
N-(4-(1-ピペラジニル)フェニル)スピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロペンタン]-3-アミン 10

表題化合物(22)を、実施例2に記載のものと類似する化学反応を用いて、化合物(21)から調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 9.57(1H, s)、8.92(1H, s)、7.83(1H, dd, J=7.8, 1.6 Hz)、7.59(2H, d, J=9.0 Hz)、7.15-7.23(1H, m)、7.01-7.08(1H, m)、6.93(1H, dd, J=8.0, 1.0 Hz)、6.84-6.91(2H, m)、2.97(4H, dd, J=6.1, 3.7 Hz)、2.82(4H, dd, J=5.9, 3.9 Hz)、2.14-2.25(2H, m)、1.99-2.09(2H, m)、1.86-1.96(2H, m, J=7.6, 4.1 Hz)、1.77-1.86(2H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1 : 実測値414.1。 20

【実施例15】

【0142】

【化37】



23

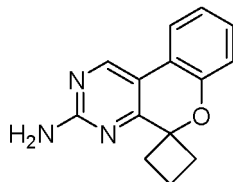
N-(5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル)スピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロペンタン]-3-アミン 30

表題化合物(23)を、実施例2に記載のものと類似する化学反応を用いて、化合物(21)から調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 9.62(1H, s)、8.92(1H, s)、7.97(1H, d, J=9.4 Hz)、7.92(1H, d, J=2.7 Hz)、7.80(1H, dd, J=7.8, 1.2 Hz)、7.36(1H, dd, J=9.0, 3.1 Hz)、7.12-7.19(1H, m)、6.96-7.03(1H, m)、6.88(1H, dd, J=8.0, 1.0 Hz)、2.92-3.01(4H, m)、2.72-2.83(4H, m)、2.07-2.18(2H, m)、1.96-2.04(2H, m)、1.81-1.92(2H, m)、1.69-1.80(2H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1 : 実測値415.1。 40

【実施例16】

【0143】

【化38】



24

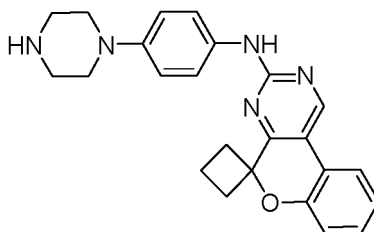
スピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロブタン]-3-アミン
表題化合物(24)を、実施例1に記載のものと類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.75(1H, s)、7.76(1H, dd, J=7.8, 1.6Hz)、7.17(1H, td, J=7.8, 1.6Hz)、6.97-7.05(2H, m)、6.94(2H, br.s.)、2.53-2.60(2H, m)、2.29-2.38(2H, m)、1.81-2.03(2H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値240.1。

10

【実施例17】

【0144】

【化39】



25

N-(4-(1-ピペラジニル)フェニル)スピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロブタン]-3-アミン

表題化合物(25)を、実施例2に記載のものと類似する化学反応を用いて、化合物(24)から調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 9.64(1H, s)、8.93(1H, s)、7.83(1H, dd, J=7.8, 1.6Hz)、7.66(2H, d, J=9.0Hz)、7.17-7.25(1H, m)、6.99-7.09(2H, m)、6.89(2H, d, J=9.4Hz)、2.92-3.02(4H, m)、2.78-2.87(4H, m)、2.56-2.66(2H, m)、2.36-2.47(2H, m)、1.87-2.07(2H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値400.1。

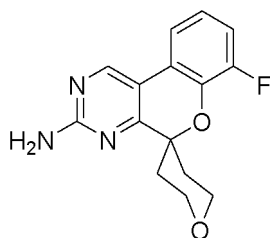
20

30

【実施例18】

【0145】

【化40】



26

7-フルオロ-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,4'-ピラン]-3-アミン

【0146】

40

50

【化41】



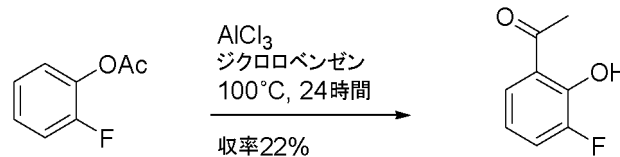
27

酢酸2-フルオロフェニル(27)

塩化アセチル(32 mL、446 mmol)を、2-フルオロフェノール(45 mL、446 mmol)およびピリジン(40 mL、491 mmol)の攪拌したDCM(300 mL)溶液に添加漏斗を介して室温でゆっくり添加した。2時間後、2NHCl(300 mL)を添加し、水層は分離し、DCM(1回)で抽出した。有機物を合わせ、塩水(2回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮し、酢酸2-フルオロフェニル(27)(69.0 g、収率100%)が無色の油として得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.18-7.40(4H, m)、2.32(3H, s)。

【0147】

【化42】



27

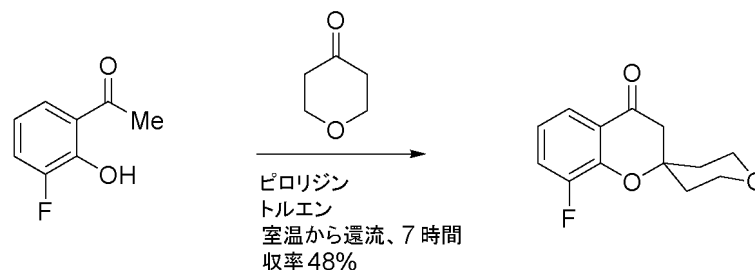
28

1-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(28)

酢酸2-フルオロフェニル(27)(69.9 g、453.49 mmol)のジクロロベンゼン(40 mL)溶液を、塩化アルミニウム(65 g)のジクロロベンゼン(50 mL)溶液に滴下した。100 で24時間温めた後に、反応混合物を室温まで放冷し、ジクロロメタンで希釈し、0 に冷却し2NHCl水溶液にゆっくり注いだ。混合物は、20分間完全に攪拌し、水層はジクロロメタン(2回)で分離し、抽出した。有機抽出物を合わせ、塩水で洗浄し(2回)、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)にかけ、1-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(28)(15.0 g、収率21.5%)が白色固形物として得られた。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.68-7.79(2H, m)、7.07(1H, t, J = 8.4 Hz)、5.73(1H, d, J = 4.3 Hz)、2.57(3H, s)。

【0148】

【化43】



28

29

8-フルオロ-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ピラン]-4(3H)-オン(29)

10

20

30

40

50

ピロリジン(4.8 mL、58 mmol)を、1-(3-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(28)(5.9 g、39 mmol)およびテトラヒドロ-4h-ピラン-4-オン(4.6 mL、50 mmol)の攪拌したトルエン(40 mL)溶液に室温で加えた。発熱がおさまった後、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、Dean-Stark還流条件に6時間かけた。反応混合物を冷却し、氷を含む2 N HCl水溶液に注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機物を、2 N HCl水溶液(1回)、2 N NaOH水溶液(2回)、塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。真空下で濃縮すると、8-フルオロ-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ピラン]-4(3H)-オン(29)(4.4 g、収率48%)が得られ、それ以上精製せずに次のステップに用いた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.51-7.60(2H, m)、7.00-7.07(1H, m)、3.60-3.73(4H, m)、2.93(2H, s)、1.71-1.92(4H, m)。

【0149】

【化44】



29

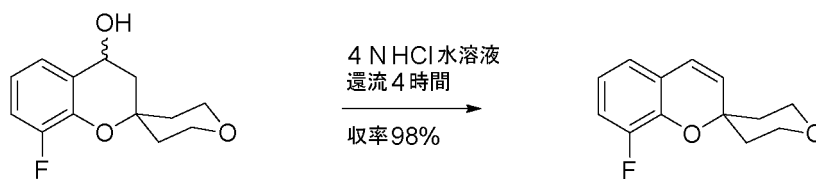
30

8-フルオロ-2',3,3',4,5',6'-ヘキサヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ピラン]-4-オール(30)

8-フルオロ-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ピラン]-4(3H)-オン(29)(4.4 g、19 mmol)のEtOH(90 mL)溶液を、水素化ホウ素ナトリウム(0.33 mL、9.3 mmol)の攪拌したEtOH(30 mL)懸濁液に室温で滴下した。結果として生じた混合物を、還流で2時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣をEtOAcで溶解し、飽和NaHCO₃水溶液(2回)、塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮して、8-フルオロ-2',3,3',4,5',6'-ヘキサヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ピラン]-4-オール(30)(4.4 g、収率99%)が淡黄色の油として得られ、これは精製せずに次のステップに用いた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.22(1H, dd, J=7.8, 0.8 Hz)、7.02-7.11(1H, m)、6.81-6.89(1H, m)、5.49(1H, d, J=6.3 Hz)、4.67-4.78(1H, m)、3.56-3.77(4H, m)、2.14(1H, dd, J=13.7, 5.9 Hz)、1.75-1.86(3H, m)、1.60-1.75(2H, m)。

【0150】

【化45】



30

31

8-フルオロ-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ピラン](31)

8-フルオロ-2',3,3',4,5',6'-ヘキサヒドロスピロ[クロメン-2

10

20

30

40

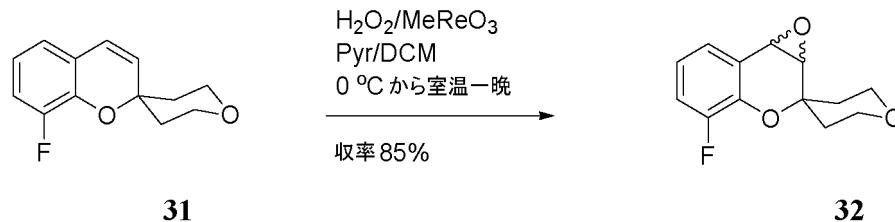
50

, 4'-ピラン]-4-オール(30)(4.4g、18mmol)と4N塩化水素(55mL、220mmol)の混合物を、還流で4時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、H₂Oに注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機物を塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。真空下で濃縮し、8-フルオロ-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ピラン](31)(4.0g、収率98%)が無色の結晶性固体として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 7.04-7.12(1H, m)、6.93(1H, m)、6.82-6.89(1H, m)、6.54(1H, dd, J=9.8, 2.0Hz)、5.89(1H, d, J=9.8Hz)、3.62-3.78(4H, m)、1.72-1.87(4H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値221.1

10

【0151】

【化46】



31

32

20

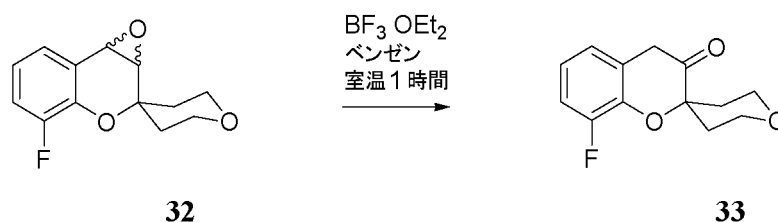
4-フルオロ-1a,2',3',5',6',7b-ヘキサヒドロスピロ[オキシレノ[c]クロメン-2,4'-ピラン](32)

8-フルオロ-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ピラン](31)(4.0g、18mmol)とメチルトリオキシソレニウム(VII)(0.091g、0.36mmol)の、氷冷し攪拌したDCM(50mL)溶液、およびピリジン(0.36mL、4.4mmol)に、水性の過酸化水素(31%、2.7mL、27mmol)を、窒素雰囲気下で滴下した。結果として生じた混合物を、0で10分間、および室温で一晩攪拌した。3.6mLのNaClO(市販Clorox)を、室温で滴下した。結果として生じた混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷水へ注ぎ、DCMで抽出した(2回)。合わせた有機物を塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。真空下で濃縮し、未反応の31(約9%)を含む、4-フルオロ-1a,2',3',5',6',7b-ヘキサヒドロスピロ[オキシレノ[c]クロメン-2,4'-ピラン](32)(4.0g、収率93%)を得た。この物質は精製せずに次のステップに用いた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 7.30-7.35(1H, m)、7.19-7.28(1H, m)、6.92-7.00(1H, m)、4.12(1H, dd, J=4.7, 2.0Hz)、3.65-3.87(4H, m)、3.52-3.61(1H, m)、2.00-2.09(1H, m)、1.73-1.85(2H, m)、1.25-1.34(1H, m)。

30

【0152】

【化47】



32

33

40

8-フルオロ-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[クロメン-2,4'-ピラン]-3(4H)-オン(33)

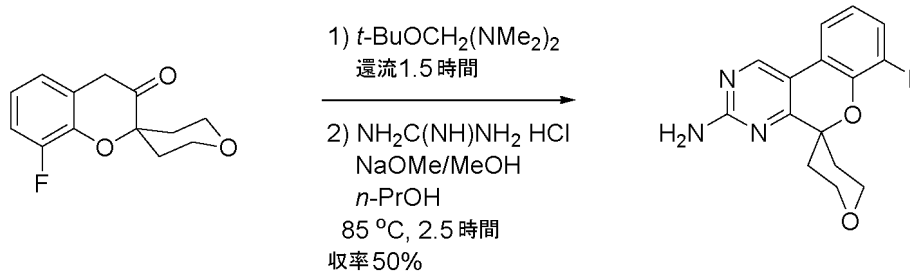
三フッ化ホウ素エーテレート(0.5mL、4mmol)を、粗製の4-フルオロ-1

50

a, 2', 3', 5', 6', 7b - ヘキサヒドロスピロ [オキシレノ [c] クロメン - 2, 4' - ピラン] (32) (2.0 g, 8 mmol) の攪拌したベンゼン (40 mL) 溶液に窒素雰囲気下で加え、室温で70分間攪拌した。後処理に際して、混合物を氷を含む飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ、EtOAc (2回) で抽出した。合わせた有機物を塩水 (1回) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮し、粗製の8-フルオロ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロスピロ [クロメン - 2, 4' - ピラン] - 3 (4H) - オン (33) (1.97 g, 収率99%) が得られ、精製せずに次のステップに用いた。

【0153】

【化48】



33

26

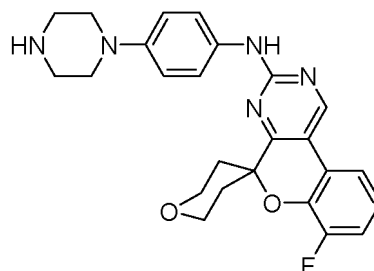
7-フルオロ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロスピロ [クロメノ [3, 4 - d] ピリミジン - 5, 4' - ピラン] - 3 - アミン (26)

粗製の8-フルオロ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロスピロ [クロメン - 2, 4' - ピラン] - 3 (4H) - オン (33) (1.600 g, 6.77 mmol) と *tert*-ブトキシ - ビス (ジメチルアミノ) メタン (2.10 mL, 10.2 mmol) の溶液を、還流しながら1.5時間攪拌した。温度を85 °Cまで下げ、*n*-プロパノール (5 mL)、塩酸グアニジン (3.2 g, 34 mmol)、およびMeOH中のナトリウムメトキシド (4.37 M溶液) (4.6 mL, 20 mmol) を順次加えた。結果として生じた混合物を、85 °Cで2.5時間攪拌し、次いで氷を含む飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、EtOAc (2回) で抽出した。合わせた有機物を塩水 (1回) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。真空下で濃縮後の残渣をコンピフラッシュフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) にかけて、7-フルオロ - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロスピロ [クロメノ [3, 4 - d] ピリミジン - 5, 4' - ピラン] - 3 - アミン (26) (0.95 g, 2ステップにわたって収率49%) がオフホワイト色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.81 (1H, s)、7.59 - 7.64 (1H, m)、7.09 - 7.16 (1H, m)、6.98 - 7.08 (3H, m)、3.70 - 3.88 (4H, m)、2.07 - 2.21 (2H, m)、1.76 (2H, d, J = 12.5 Hz)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1 : 実測値288.1。

【実施例19】

【0154】

【化49】



34

10

20

30

40

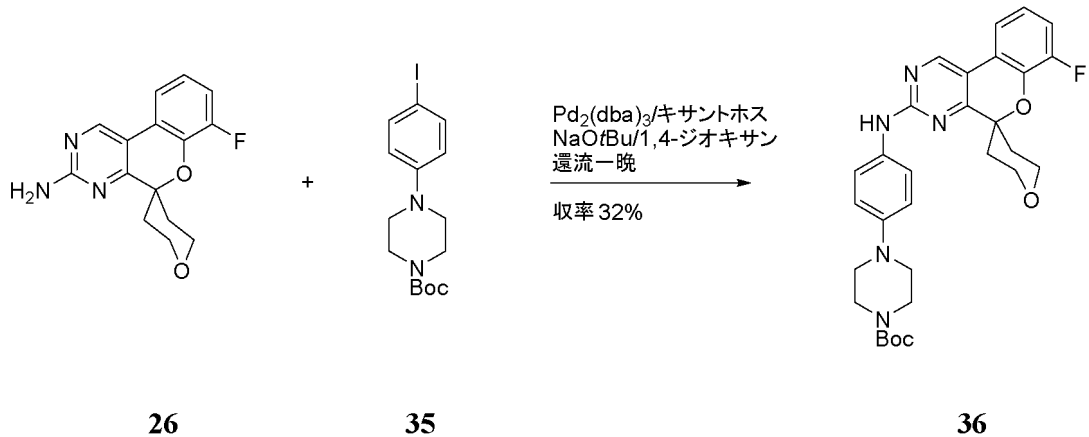
50

7-フルオロ-N-(4-(1-ピペラジニル)フェニル)-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,4'-ピラン]-3-アミン

表題化合物(34)を、実施例2に記載のものと類似する化学反応を用いて、化合物(36)から調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 9.73(1H, s)、8.99(1H, s)、7.68(1H, d, J=7.8Hz)、7.59(2H, d, J=9.0Hz)、7.14-7.22(1H, m)、7.02-7.10(1H, m)、6.91(2H, d, J=9.0Hz)、3.72-3.93(4H, m)、2.94-3.05(4H, m)、2.79-2.88(4H, m)、2.13-2.25(2H, m)、1.84(2H, d, J=13.7Hz)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値448.1。

【0155】

【化50】



26

35

36

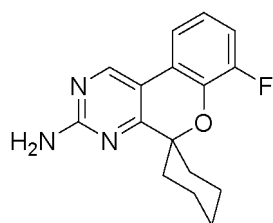
4-(4-(7-フルオロ-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,4'-ピラン]-3-イル)アミノ)フェニル)-1-ピペラジニカルボキシレート(36)

10mL一苜RBFに、(26)(0.105g、0.37mmol)、tert-ブチル4-(4-ヨードフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(35)(0.14g、0.37mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(o)(0.0033g、0.0037mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(0.0047g、0.0080mmol)(XantPhos)、およびナトリウムtert-ブトキシド(0.049g、0.51mmol)を順次装入した。次いで、フラスコに排気とN₂での埋戻しを3サイクル行い、N₂下で1,4-ジオキサン(1.8mL)を注射器で注入した。次いで、結果として生じた混合物を、予備加熱した油浴に還流しながら一晩攪拌した。反応物を冷却し、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)にかけ、4-(4-(7-フルオロ-2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,4'-ピラン]-3-イル)アミノ)フェニル)-1-ピペラジニカルボキシレート(36)(0.065g、収率32%)が得られた。これは次のステップでそのまま用いた。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値548.2。

【実施例20】

【0156】

【化51】



37

7 - フルオロスピロ [クロメノ [3, 4 - d] ピリミジン - 5, 1' - シクロヘキサン] - 3 - アミン 10

表題化合物 (37) を、下に明示されたステップを除いて、実施例 18 に記載のものと類似する化学反応を用いて、化合物 (40) から調製した。

【0157】

【化52】



38

39

4' - フルオロ - 1 a' , 7 b' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 2' - オキシレノ [c] クロメン] (39)

8 - フルオロスピロ [クロメン - 2, 1' - シクロヘキサン] (38) (1.82 g、8.3 mmol) を、t - BuOH (30 mL) と H₂O (20 mL) とを含む攪拌した混合溶媒溶液に、NBS (1.7 g、9.6 mmol) を3分割して30分間にわたって室温で添加した。攪拌は室温で5時間継続した。水酸化ナトリウム (1.0 g、25 mmol) の H₂O (12 mL) 溶液を、室温で添加した。攪拌は室温で1.5時間継続した。次いで、この混合物を H₂O に注ぎ、EtOAc で抽出した (2回)。合わせた有機物を塩水 (1回) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮し、4' - フルオロ - 1 a' , 7 b' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 2' - オキシレノ [c] クロメン] (39) (2.0 g、収率 102%) が、淡赤色の油として得られた。これは非常に高純度で、それ以上の精製をせずに次のステップに用いた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 7.09 - 7.14 (1H, m)、7.02 - 7.09 (1H, m)、6.82 - 6.89 (1H, m)、3.89 (1H, dd, J = 4.3, 2.0 Hz)、3.51 (1H, d, J = 4.7 Hz)、2.10 - 2.20 (1H, m)、1.86 - 1.98 (1H, m)、1.31 - 1.78 (8H, m)。

【0158】

【化53】



39

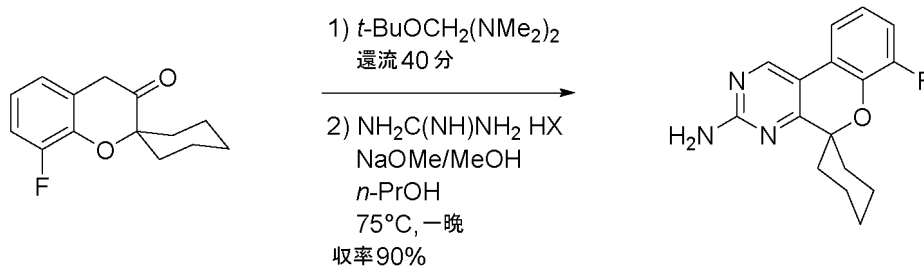
40

8 - フルオロスピロ [クロメン - 2, 1' - シクロヘキサン] - 3 (4H) - オン (40)

4'-フルオロ-1a', 7b'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 2'-オキシレノ[c]クロメン](39)(2.0g、8.5mmol)、ピリジニウムトシレート(2.4g、9.4mmol)およびトルエン(50mL)の混合物を、2時間還流し、次いで冷却し、氷を含む飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機物を、飽和NaHCO₃水溶液(3回)で完全に洗浄し、続いて塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。8-フルオロスピロ[クロメン-2, 1'-シクロヘキサン]-3(4H)-オン(40)(1.84g、収率92%)が赤味がかった油として得られ、これは精製せずに次のステップに用いた。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 7.00-7.07(1H, m)、6.92-7.00(1H, m)、6.84-6.90(1H, m)、3.60(2H, s)、1.57-1.87(9H, m)、1.29-1.36(1H, m)。

【0159】

【化54】



40

37

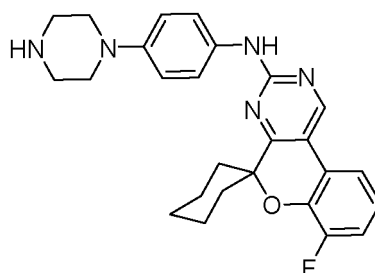
7-フルオロスピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5, 1'-シクロヘキサン]-3-アミン(37)

8-フルオロスピロ[クロメン-2, 1'-シクロヘキサン]-3(4H)-オン(40)(1.84g、7.85mmol)のtert-ブトキシ-ビス(ジメチルアミノ)メタン(3.57mL、17.3mmol)溶液を、40分間還流しながら加熱した。短時間冷却した後、*n*-プロパノール(35mL)、塩酸グアニジン(4.50g、47.1mmol)、MeOH中のナトリウムメトキシド(4.37M)(5.39mL、23.6mmol)を順次添加した。結果として生じた混合物を、75℃で一晩撹拌した。後処理に際して、混合物を氷を含む飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機物を塩水(2回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、粗製の7-フルオロスピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5, 1'-シクロヘキサン]-3-アミン(37)(2.15g、収率95.9%)が得られた。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.78(1H, s)、7.59(1H, d, J=7.8Hz)、7.07-7.14(1H, m)、6.94-7.03(3H, m)、1.56-1.89(9H, m)、1.20-1.33(1H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値286.1。

【実施例21】

【0160】

【化55】



41

10

20

30

40

50

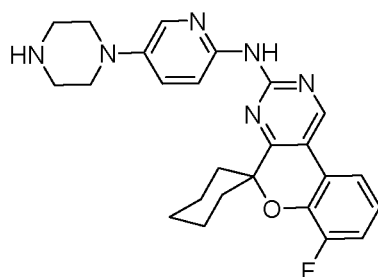
7 - フルオロ - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - アミン

表題化合物 (4 1) を、実施例 1 9 に記載のものと類似する化学反応を用いて、化合物 (3 7) から調製した。¹H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) ppm 9 . 6 6 (1 H , s)、8 . 9 5 (1 H , s)、7 . 6 6 (1 H , d , J = 7 . 8 Hz)、7 . 5 5 - 7 . 6 2 (2 H , m)、7 . 1 1 - 7 . 1 9 (1 H , m)、6 . 9 9 - 7 . 0 7 (1 H , m)、6 . 8 6 - 6 . 9 2 (2 H , m)、2 . 9 4 - 3 . 0 2 (4 H , m)、2 . 7 8 - 2 . 8 7 (4 H , m)、1 . 8 5 - 1 . 9 7 (4 H , m)、1 . 5 9 - 1 . 8 1 (5 H , m)、1 . 2 7 - 1 . 3 7 (1 H , m)。LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 4 4 6 . 2。

【実施例 2 2】

【0161】

【化56】



42

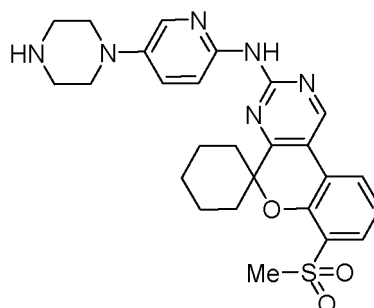
7 - フルオロ - N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - アミン

表題化合物 (4 2) を、実施例 1 9 に記載のものと類似する化学反応を用いて、化合物 (3 7) から調製した。¹H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) ppm 9 . 7 9 (1 H , s)、9 . 0 1 (1 H , s)、8 . 0 3 (1 H , d , J = 9 . 4 Hz)、7 . 9 9 (1 H , d , J = 2 . 7 Hz)、7 . 6 9 (1 H , d , J = 7 . 8 Hz)、7 . 4 4 (1 H , dd , J = 9 . 0 , 3 . 1 Hz)、7 . 1 3 - 7 . 2 2 (1 H , m)、7 . 0 1 - 7 . 0 9 (1 H , m)、3 . 0 1 - 3 . 0 8 (4 H , m)、2 . 8 0 - 2 . 8 9 (4 H , m)、1 . 5 8 - 1 . 9 9 (9 H , m)、1 . 2 6 - 1 . 4 2 (1 H , m)。LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 4 4 7 . 3

【実施例 2 3】

【0162】

【化57】



43

7 - (メチルスルホニル) - N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - アミン

表題化合物 (4 3) は実施例 2 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 (4 5) から調製した。¹H NMR (5 0 0 MHz , MeOD - d₃) 9 . 1 5 (1

10

20

30

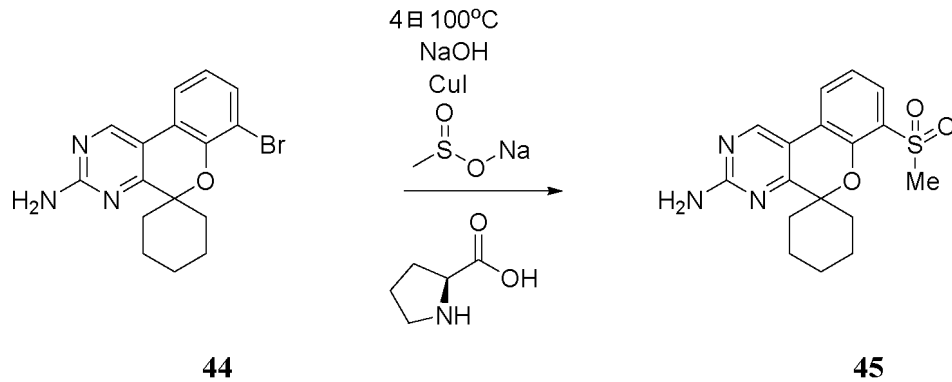
40

50

H, s)、8.23 (1H, m)、8.21 (1H, m)、7.97 (1H, d, J = 2.7 Hz)、7.95 (1H, dd, J1 = 7.8 Hz, J2 = 1.4 Hz)、7.57 (1H, d, J = 9.6 Hz)、7.33 (1H, t, J = 7.8 Hz)、3.54 (4H, m)、3.44 (4H, m)、3.30 (3H, s)、2.04 - 2.16 (6H, m)、1.84 (1H, br d, J = 13.5 Hz)、1.67 (2H, m)、1.41 (1H, m); LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1: 実測値 507.0。

【0163】

【化58】



10

7-(ブromo)スピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロヘキサン]-3-アミン(44)

20

化合物(44)は、実施例20に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.79(1H, s)、7.78(1H, dd, J1 = 7.9 Hz, J2 = 1.3 Hz)、7.43(1H, dd, J1 = 8.1 Hz, J2 = 1.5 Hz)、7.00(2H, br s)、6.95(1H, t, J = 7.8 Hz)、1.80 - 1.88(6H, m)、1.75(1H, br d, J = 11.8 Hz)、1.58 - 1.62(2H, m)、1.23 - 1.31(1H, m); LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1: 実測値 346.2。

7-(メチルスルホニル)スピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロヘキサン]-3-アミン(45)

30

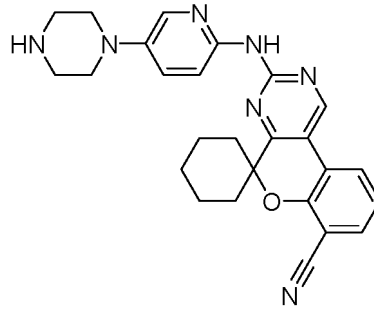
銅(I)ヨウ化物(28 mg、0.15 mmol、0.4 eq)を7-ブromoスピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロヘキサン]-3-アミン(44)(0.126 g、0.36 mmol)、(S)-ピロリジン-2-カルボキシル酸(0.034 g、0.29 mmol)、メタンサルフィン酸ナトリウム(0.074 g、0.73 mmol)および水酸化ナトリウム(0.015 g、0.36 mmol)の脱気したDMSO(1 mL)溶液に、アルゴン下で添加した。この混合物を100℃で4日間加熱した。後処理の後、シリカゲルクロマトグラフィーにかけて、15 mgの7-(メチルスルホニル)スピロ[クロメノ[3,4-d]ピリミジン-5,1'-シクロヘキサン]-3-アミン(45)が茶色の固体として得られた。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1: 実測値 345.9

40

【実施例24】

【0164】

【化59】



46

10

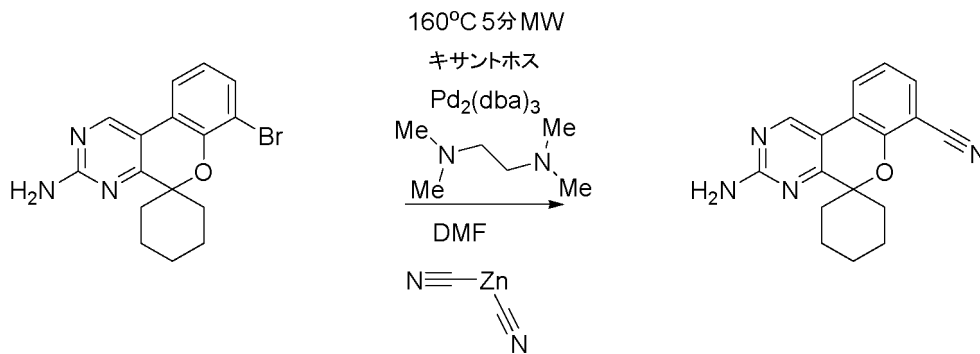
3 - ((5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) アミノ) スピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 7 - カルボニトリル

表題化合物 (46) は実施例 2 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 (47) から調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) 10 . 40 (1 H , br s)、9 . 12 (1 H , s)、8 . 93 (2 H , br s)、8 . 25 (1 H , dd , J₁ = 8 . 1 Hz , J₂ = 1 . 5 Hz)、8 . 08 (1 H , d , J = 2 . 9 Hz)、8 . 01 (1 H , d , J = 9 . 0 Hz)、7 . 71 (1 H , dd , J₁ = 7 . 5 Hz , J₂ = 1 . 4 Hz)、7 . 68 (1 H , dd , J₁ = 9 . 5 Hz , J₂ = 3 . 4)、7 . 24 (1 H , t , J = 7 . 9 Hz)、3 . 38 (4 H , m)、3 . 26 (4 H , m)、1 . 90 - 2 . 01 (4 H , m)、1 . 77 - 1 . 85 (3 H , m)、1 . 65 - 1 . 71 (2 H)、1 . 26 - 1 . 43 (1 H , m) ; LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 454 . 3。

20

【0165】

【化60】



44

47

30

3 - アミノスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 7 - カルボニトリル (47)

7 - ブロモスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン - 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 3 - アミン (44) (0 . 233 g、0 . 673 mmol)、Zn (CN)₂ (0 . 0474 g、0 . 404 mmol)、および TMEDA (0 . 0202 mL、0 . 135 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を窒素の泡を溶液の中に 1 分間吹き込むことによって脱気し、次に Pd₂ (dba)₃ (0 . 0462 g、0 . 0505 mmol)、および Xantphos (4、5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9、9 - ジメチル - 9H - キサントフェン、0 . 0584 g、0 . 101 mmol) を添加した。混合物はマイクロ波照射で 160 5 分間加熱した。反応混合物は水で希釈し、10% iPrOH / DCM (75 mL 3 回) で抽出した。有機層は MgSO₄ で乾燥し、真空内で濃縮した。40 g のコンビフラッシュカラム [(乾燥して装入)、50% EtOAc : ヘキサンから 100% EtOAc で、次いで 4% MeOH / 36% DCM / EtOAc で溶出] で精製し、白色固形物 (0 . 133 g、68%) として 3 - アミノスピロ [クロメノ [3 , 4 - d] ピリミジン

40

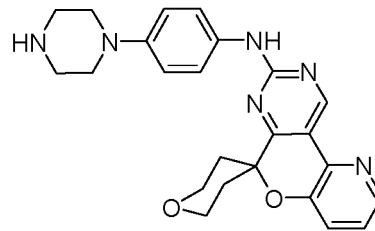
50

- 5 , 1 ' - シクロヘキサン] - 7 - カルボニトリル (4 7) が得られた。LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 2 9 3 . 0

【実施例 2 5】

【0166】

【化61】



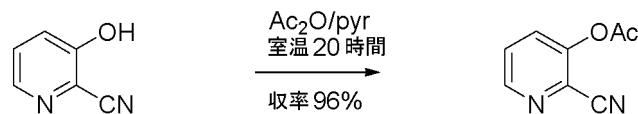
48

10

N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4 , 6 ' - ピリド [2 ' , 3 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 8 ' - アミン

【0167】

【化62】



49

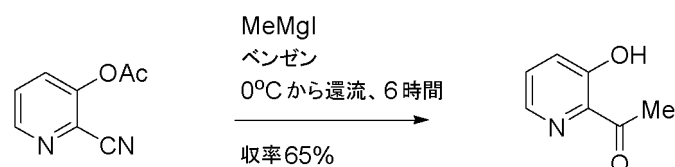
20

酢酸 2 - シアノピリジン - 3 - イル (4 9)

無水酢酸 (4 . 1 mL、43 . 71 mmol) を、3 - ヒドロキシピコリノニトリル (5 . 0 g、41 . 63 mmol) の攪拌したピリジン (15 mL) 溶液に室温でゆっくり添加した。結果として生じた混合物は、室温で一晩攪拌し、次いで、真空内で濃縮した。残渣は EtOAc で溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 回) および塩水 (1 回) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。コンビフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) によって精製し酢酸 2 - シアノピリジン - 3 - イル (4 9) (6 . 5 g、収率 96 . 30%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8 . 67 (1 H, dd, J = 4 . 7, 1 . 2 Hz)、8 . 03 (1 H, dd, J = 8 . 6, 1 . 2 Hz)、7 . 87 (1 H, dd)、2 . 42 (3 H, s)。

【0168】

【化63】



49

50

40

1 - (3 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) エタノン (5 0)

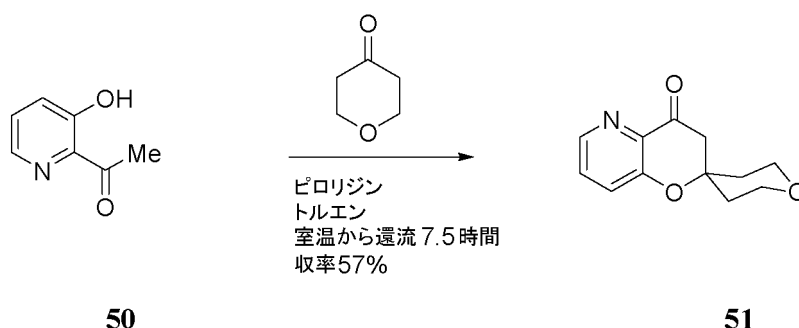
火炎で乾燥した 250 mL 丸底フラスコに、エーテル (67 . 0 mL、200 mmol) 中のヨウ化メチルマグネシウムを装入した。この溶液を氷水浴中で攪拌しながら、ベンゼン (45 mL) 中の酢酸 2 - シアノピリジン - 3 - イル (4 9) (6 . 5 g、40 mmol) を 40 分間にわたって挿入した。結果として生じた混合物は、5 . 5 時間還流し、次いで氷水浴で冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液で慎重に反応を停止した。水層は、2 NH₄Cl 水溶液で慎重に中和し、次いで、EtOAc (2 回) で抽出した。合わせた有機層は

50

、塩水（1回）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥した。コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）による精製をして、淡黄色の固体として1-（3-ヒドロキシピリジン-2-イル）エタノン（50）（3.6g、収率65%）が得られた。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ）ppm 11.58（1H, s）、8.27（1H, dd, $J = 4.3, 1.6\text{ Hz}$ ）、7.61（1H, dd, $J = 8.4, 4.3\text{ Hz}$ ）、7.47（1H, dd, $J = 8.4, 1.6\text{ Hz}$ ）、2.69（3H, s）。

【0169】

【化64】



10

2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,2'-ピラノ[3,2-b]ピリジン]-4'-(3'H)-オン（51）

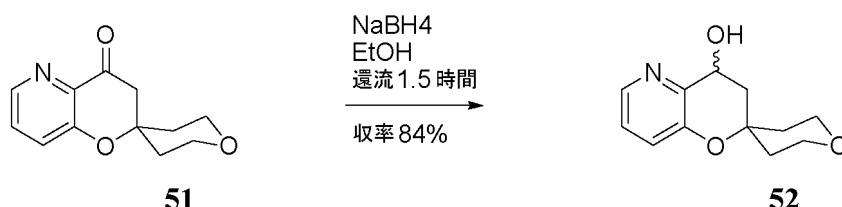
20

ピロリジン（5.5mL、66mmol）を、1-（3-ヒドロキシピリジン-2-イル）エタノン（50）（6.0g、44mmol）およびテトラヒドロ-4h-ピラン-4-オン（5.3mL、57mmol）の攪拌したトルエン（100mL）溶液に滴下し、室温で2時間攪拌した。次いで、混合物はDean-Stark条件下で5.5時間還流した。揮発物を除去し、残渣はコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）によって精製し、2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,2'-ピラノ[3,2-b]ピリジン]-4'-(3'H)-オン（51）（5.4g、収率57%） $^1\text{H NMR LC-MS}$ が赤味がかかった油として得られたが、室温で放置すると凝固した。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ）ppm 8.36（1H, dd, $J = 3.3, 2.2\text{ Hz}$ ）、7.55-7.62（2H, m）、3.62-3.73（4H, m）、2.99（2H, s）、1.72-1.89（4H, m）。LCMS-ESI（POS）、M/Z、M+1：実測値220.0。

30

【0170】

【化65】



40

2,3,3',4',5,6-ヘキサヒドロスピロ[ピラン-4,2'-ピラノ[3,2-b]ピリジン]-4'-オール（52）

2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,2'-ピラノ[3,2-b]ピリジン]-4'-(3'H)-オン（51）（5.4g、24.63mmol）のEtOH（45mL）溶液を、水素化ホウ素ナトリウム（0.69g、18.47mmol）の攪拌したEtOH（15mL）懸濁液に添加漏斗によって室温で滴下した。結果として生じた混合物は、1.5時間還流した。反応混合物は真空内で濃縮し、氷を含む飽和 NaHCO_3 水溶液に注ぎ、EtOAc（2回）で抽出した。合わせた有機物を塩水（1回）で洗浄

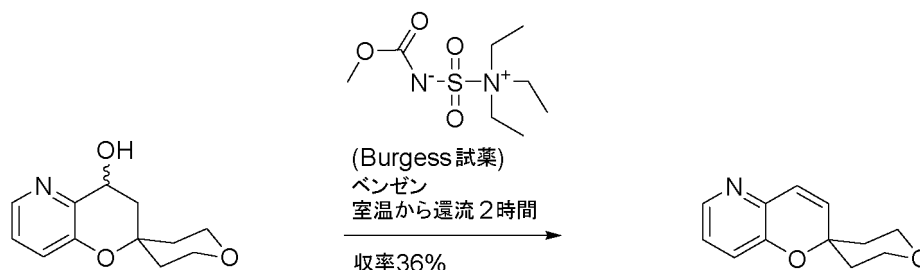
50

し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空内で濃縮して2, 3, 3', 4', 5, 6 - ヘキサヒドロスピロ[ピラン - 4, 2' - ピラノ[3, 2 - b]ピリジン] - 4' - オール (52) (4.6 g、収率84%)が無色の油として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.16 (1H, dd, J = 3.9, 2.0 Hz)、7.17 - 7.27 (2H, m)、5.45 (1H, d, J = 4.3 Hz)、4.63 - 4.71 (1H, m)、3.60 - 3.73 (4H, m)、2.17 (1H, dd, J = 14.1, 6.3 Hz)、1.97 (1H, dd, J = 14.1, 6.7 Hz)、1.59 - 1.86 (4H, m)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1: 実測値 222.1。

【0171】

【化66】

10



52

53

20

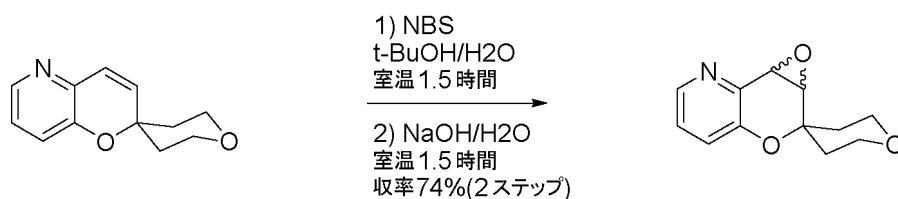
2, 3, 5, 6 - テトラヒドロスピロ[ピラン - 4, 2' - ピラノ[3, 2 - b]ピリジン] (53)

Burgess試薬 (1.6 g、6.6 mmol) を、2, 3, 3', 4', 5, 6 - ヘキサヒドロスピロ[ピラン - 4, 2' - ピラノ[3, 2 - b]ピリジン] - 4' - オール (52) (1.2 g、5.5 mmol) の攪拌したベンゼン (30 mL) 溶液に一括で室温で添加した。結果として生じた混合物は、室温で20分間攪拌し、次いで、1.5時間還流した。混合物は氷を含む2N NaOH水溶液に注ぎ、EtOAc (3回) で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空内で濃縮した。残渣は、コンピフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) によって精製し、2, 3, 5, 6 - テトラヒドロスピロ[ピラン - 4, 2' - ピラノ[3, 2 - b]ピリジン] (53) (0.40 g、収率36%)が無色の液体として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.11 (1H, dd, J = 4.7, 1.6 Hz)、7.10 - 7.15 (1H, m)、7.05 (1H, dd, J = 8.4, 4.7 Hz)、6.59 (1H, d, J = 10.6 Hz)、5.88 (1H, d, J = 9.8 Hz)、3.86 - 3.96 (2H, m)、3.75 - 3.82 (2H, m)、1.94 - 2.03 (2H, m)、1.77 - 1.88 (2H, m)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1: 実測値 204.1。

【0172】

【化67】

30



53

54

40

1a, 2', 3', 5', 6', 7b - ヘキサヒドロスピロ[オキシレノ[4, 5]ピラノ[3, 2 - b]ピリジン - 2, 4' - ピラン] (54)

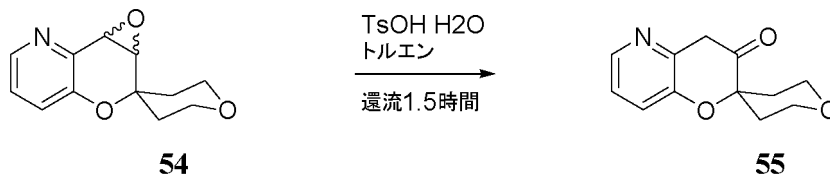
NBS (0.85 g、4.8 mmol) を、(53) (0.81 g、4.0 mmol)

50

の攪拌した *t*-BuOH (10 mL) と水 (14 mL) の混合溶媒溶液に 4 分割して 10 分間にわたって添加し、室温で 3 時間攪拌した。次いで、NaOH (0.236 g、5.90 mmol) の水 (12 mL) 溶液を添加し、室温で 100 分間攪拌した。生成物は *t*-ブチルメチルエーテル (2 回) に抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮し、1a, 2', 3', 5', 6', 7b-ヘキサヒドロスピロ[オキシレノ[4,5]ピラノ[3,2-b]ピリジン-2,4'-ピラン] (54) (0.77 g、収率 88%) が無色のフィルムとして得られ、それ以上の精製をしないで次のステップに用いた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.14 (1H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz)、7.11 - 7.20 (2H, m)、4.07 (1H, d, J = 4.3 Hz)、3.85 - 3.97 (2H, m)、3.63 - 3.77 (2H, m)、3.54 (1H, d, J = 4.3 Hz)、1.96 - 2.03 (2H, m)、1.71 - 1.82 (1H, m)、1.42 (1H, dd, J = 14.1, 2.3 Hz)。LCMS-ESI (POS)、M/Z、M+1: 実測値 220.0。

【0173】

【化68】



10

20

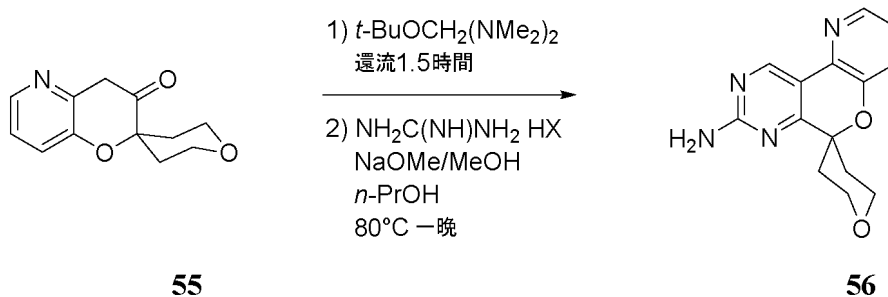
2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,2'-ピラノ[3,2-b]ピリジン]-3'(4'H)-オン (55)

1a, 2', 3', 5', 6', 7b-ヘキサヒドロスピロ[オキシレノ[4,5]ピラノ[3,2-b]ピリジン-2,4'-ピラン] (54) (0.77 g、3.5 mmol) および *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.73 g、3.9 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液を 1.5 時間還流した。冷却の後、反応混合物は氷を含む飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ、次いで、EtOAc (3 回) で抽出した。有機層は Na₂SO₄ 上で乾燥し真空内で濃縮し、2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,2'-ピラノ[3,2-b]ピリジン]-3'(4'H)-オン (55) (0.66 g、収率 86%) が黒ずんだフィルムとして得られ、それ以上の精製をしないで次のステップで用いた。LCMS-ESI (POS)、M/Z、M+1: 実測値 220.0

30

【0174】

【化69】



40

2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,6'-ピリド[2',3':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-8'-アミン (56)

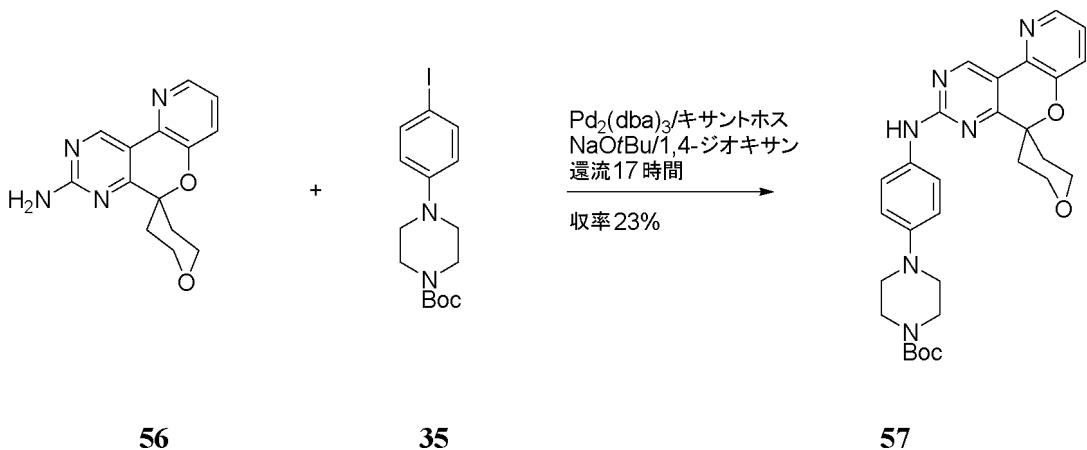
2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,2'-ピラノ[3,2-b]ピリジン]-3'(4'H)-オン (55) (0.61 g、2.78 mmol) の *tert*-ブトキシ-ビス(ジメチルアミノ)メタン (1.15 mL、5.6 mmol) 溶液を 105 で 1.5 時間加熱し、次いで、80 に冷却した。N-プロパノール (15 mL)、塩酸グアニジン (1.33 g、13.9 mmol) およびナトリウムメタノレート (1.

50

9 mL、8.3 mmol) を、順次添加した。混合物は 80 で一晩攪拌した。後処理に際して、反応混合物は氷を含む飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ、EtOAc (3回) で抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮し、コンビフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) によって精製し 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4, 6' - ピリド [2', 3' : 5, 6] ピラノ [3, 4 - d] ピリミジン] - 8' - アミン (56) (150 mg) がオフホワイト色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 9.10 (1H, s)、8.25 (1H, dd, J = 4.7, 1.2 Hz)、7.30 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz)、7.15 (1H, dd, J = 8.2, 4.7 Hz)、5.24 (2H, s)、3.88 - 4.01 (4H, m)、2.26 - 2.40 (2H, m)、1.81 - 1.92 (2H, m, J = 14.1, 2.0 Hz)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1 : 実測値 271.0。

【0175】

【化70】

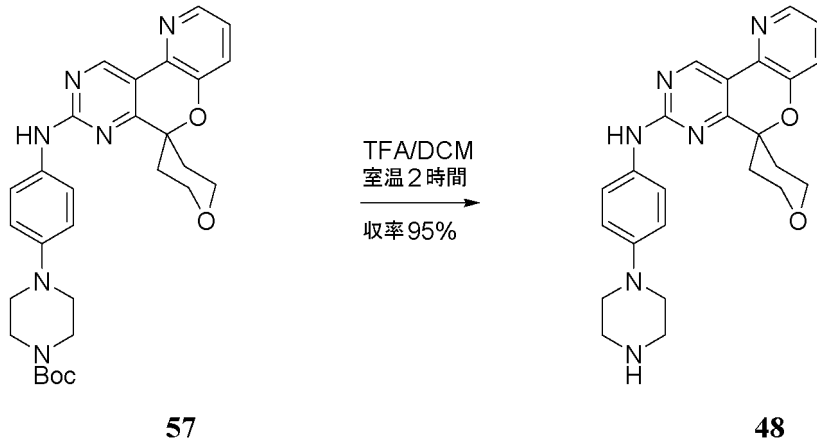


4 - (4 - (2, 3, 5, 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4, 6' - ピリド [2', 3' : 5, 6] ピラノ [3, 4 - d] ピリミジン] - 8' - イルアミノ) フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキシレート (57)

10 mL 一首丸底フラスコに、2, 3, 5, 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4, 6' - ピリド [2', 3' : 5, 6] ピラノ [3, 4 - d] ピリミジン] - 8' - アミン (56) (0.12 g、0.44 mmol)、tert - ブチル 4 - (4 - ヨードフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.26 g、0.67 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (o) (4.1 mg、0.0044 mmol)、9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (7.7 mg、0.013 mmol) およびナトリウム t - ブトキシド (60 mg、0.62 mmol) を装入した。次いでフラスコは排気 - N₂ での埋戻しの 3 サイクルを施した。次いで、1, 4 - ジオキサン (3 mL) を N₂ 下で注射器によって導入した。次いで、結果として生じた粗製の混合物は、17 時間還流しながら攪拌した。混合物を室温に冷却し、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) にかけて、高純度の 4 - (4 - (2, 3, 5, 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4, 6' - ピリド [2', 3' : 5, 6] ピラノ [3, 4 - d] ピリミジン] - 8' - イルアミノ) フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキシレート (57) (0.055 g、収率 23%) が淡黄色のフィルムとして得られ、次のステップに用いた。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1 : 実測値 531.2。

【0176】

【化71】



10

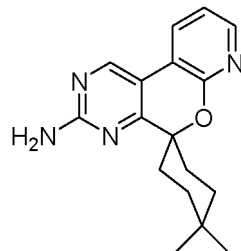
N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4 , 6 ' - ピリド [2 ' , 3 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 8 ' - アミン (4 8)

4 - (4 - (2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4 , 6 ' - ピリド [2 ' , 3 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 8 ' - イルアミノ) フェニル) - 1 - ピペラジニルカルボキシレート (5 7) (0 . 0 5 5 g , 0 . 1 0 m m o l) および T F A (2 . 0 0 m L , 2 6 m m o l) の D C M (1 5 m L) 中の混合物を、室温で 2 時間 20
 攪拌した。揮発物を真空下で除去した後、残渣は E t O A c に溶解し、氷を含む 2 N N a O H 水溶液に注ぎ、E t O A c (2 回) で抽出した。合わせた有機物を N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮した。残渣は、E t O A c / ヘキサンで磨砕し、N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4 , 6 ' - 30
 ピリド [2 ' , 3 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 8 ' - アミン (4 8) (0 . 0 5 0 g) が淡黄色の固体として得られた。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 9 . 8 9 (1 H , s) , 9 . 1 1 (1 H , s) , 8 . 3 1 (1 H , d d , J = 4 . 7 , 1 . 6 H z) , 7 . 6 6 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 5 5 (1 H , d d , J = 8 . 0 , 1 . 4 H z) , 7 . 3 3 (1 H , d d , J = 8 . 2 , 4 . 7 H z) , 6 . 9 8 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 3 . 8 1 - 3 . 9 7 (4 H , m) , 3 . 0 2 - 3 . 1 1 (4 H , m) , 2 . 8 5 - 2 . 9 5 (4 H , m) , 2 . 2 0 - 2 . 3 3 (2 H , m) , 1 . 9 1 (2 H , d , J = 1 3 . 7 H z) 。 L C M S - E S I (P O S) 、 M / Z 、 M + 1 : 実測値 4 3 2 . 1 。

【実施例 26】

【0177】

【化72】

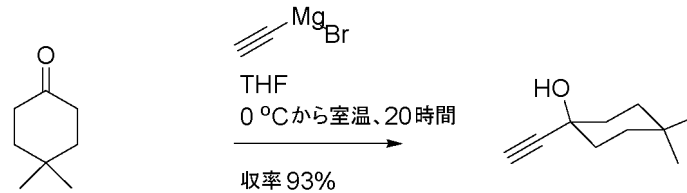
**58**

40

4 , 4 - ジメチルスピロ [シクロヘキサン - 1 , 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 3 ' - アミン

【0178】

【化73】



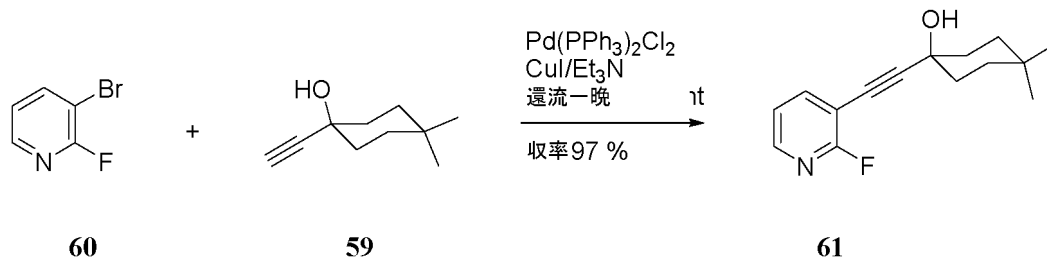
59

1 - エチニル - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサノール (5 9)

乾燥した 250 mL 一 首 丸 底 フ ラ ス コ に、エチニル臭化マグネシウムの 0.5 mL THF 溶
液 (105 mL、52 mmol) を 装 入 し た。こ の 溶 液 を 氷 水 浴 中 で 冷 却 し な が ら、4,
4 - ジメチルシクロヘキサノール (6.0 g、48 mmol) の THF (100 mL) 溶
液 を 20 分 間 に わ た っ て 添 加 漏 斗 を 通 し て 滴 下 し た。結 果 と し て 生 じ た 混 合 物 は、0
で 攪 拌 し、次 い で、室 温 ま で 徐 々 に 一 晩 暖 め た。そ の 混 合 物 は 氷 を 含 む 飽 和 NH_4Cl 水 溶
液 に 注 ぎ、EtOAc (2 回) で 抽 出 し た。合 わ せ た 有 機 物 を 塩 水 (1 回) で 洗 浄 し、 Na_2SO_4
上 で 乾 燥 し、真 空 内 で 濃 縮 し て、1 - エチニル - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキ
サノール (5 9) (6.7 g、収 率 93%) オ フ ホ ワ イ ト 色 の 固 体 と し て 得 ら れ た (生 成
物 は 昇 華 す る 傾 向 が あ る)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm
5.24 (1 H, s)、3.31 (1 H, s)、1.50 - 1.69 (4 H, m)、1
.22 - 1.40 (4 H, m)、0.87 (6 H, d, $J = 3.1$ Hz)。

【0179】

【化74】



60

59

61

1 - (2 - (2 - フ ル オ ロ ピ リ ジ ン - 3 - イ ル) エ チ ニ ル) - 4 , 4 - ジ メ チ ル シ ク ロ ヘ キ サ ノ ー ル (6 1)

250 mL 一 首 丸 底 フ ラ ス コ に、1 - エチニル - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサノール
(5 9) (6.7 g、44 mmol)、トランス - ジクロロビス (トリフェニル - ホスフ
イン) パラジウム (ii) (1.4 g、2.0 mmol)、およびヨウ化銅 (i) (0.
76 g、4.0 mmol)、続い て トリエチルアミン (100 mL、716 mmol) を
装 入 し た。次 い で、フ ラ ス コ は N_2 で 10 分 間 パ ー ジ し、3 - プ ロ モ - 2 - フ ル オ ロ ピ リ
ジ ン (6 0) (7.00 g、40 mmol) を 導 入 し た。 N_2 で の パ ー ジ を 15 分 間 継 続
し、結 果 と し て 生 じ た 混 合 物 を 105 度 で 一 晩 攪 拌 し た。冷 却 の 後、反 応 混 合 物 は セ ラ イ
ト の 層 を 通 し て 濾 過 し、ケ ー キ は DCM (500 mL) で 洗 浄 し た。濾 液 は 真 空 内 で 濃 縮
し、粗 製 の 残 渣 は コ ン ビ フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (EtOAc / ヘ キ サ ン)
に かけ、1 - (2 - (2 - フ ル オ ロ ピ リ ジ ン - 3 - イ ル) エ チ ニ ル) - 4 , 4 - ジ メ チ ル
シ ク ロ ヘ キ サ ノ ー ル (6 1) (9.5 g、収 率 97%) が 油 と し て 得 ら れ た。 ^1H NMR
(500 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.12 - 8.19 (1 H, m)、
7.79 - 7.86 (1 H, m)、7.14 - 7.19 (1 H, m)、2.05 (1 H,
s)、1.90 - 1.98 (2 H, m)、1.80 - 1.88 (2 H, m)、1.40 -
1.60 (4 H, m)、0.97 (6 H, d, $J = 3.7$ Hz)。 LCMS - ESI (P
OS)、M/Z、M + 1 : 実 測 値 248.1

【0180】

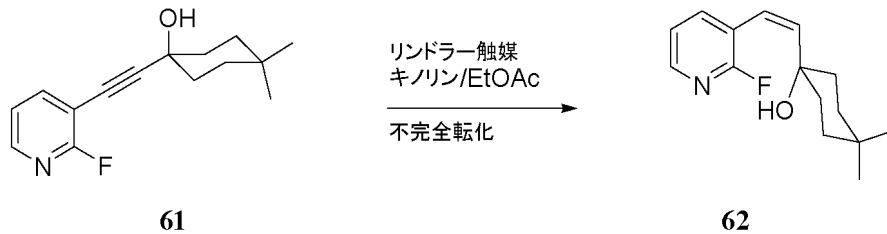
10

20

30

40

【化75】

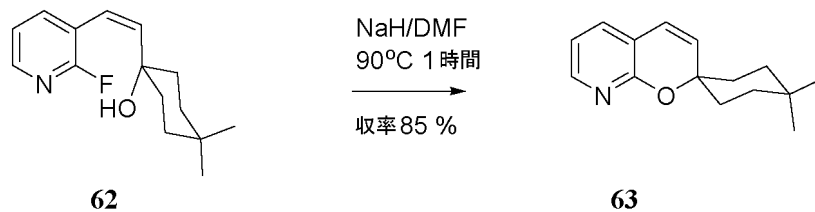


(Z)-1-(2-(2-フルオロピリジン-3-イル)ビニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサノール(62)

1 L-首丸底フラスコに、EtOAc (70 mL) に溶解した1-(2-(2-フルオロピリジン-3-イル)エチニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサノール(61) (3.5 g、14 mmol) およびキノリン(1.7 mL、14 mmol) を装入した。フラスコをN₂ で短時間パージし、リンドラー触媒(CaCO₃ 上5% Pd、Pbで被毒したもの)(1.5 g、14 mmol) を添加した。結果として生じた混合物は、排気およびH₂での埋戻しの3サイクルを施し、次いで風船を用いて5時間水素化した。リンドラー触媒(CaCO₃ 上5% Pd、Pbで被毒したもの)(1.5 g、14 mmol) をさらに1当量加え、週末(2日)の間にわたって、風船を用いる水素化を継続した。その反応はDCM(100 mL)で反応を停止し、セライトの層を通して真空濾過した。ケーキは、追加のDCMで完全に洗浄した。真空内で濃縮の後、残渣はコンピフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)にかけ、(Z)-1-(2-(2-フルオロピリジン-3-イル)ビニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサノール(62)(約1.6 g)が殆ど無色の液体として得られた(いくらかの未反応出発物質(61)を含む)。この生成物は次のステップに用いた。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値250.1

【0181】

【化76】



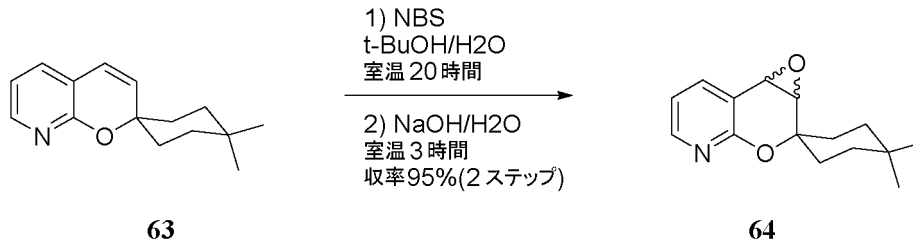
4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピラノ[2,3-b]ピリジン](63)

水素化ナトリウム(60% 鉱油中分散物、0.40 g、11 mmol)を、低純度の(Z)-1-(2-(2-フルオロピリジン-3-イル)ビニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサノール(62)(2.2 g、8.8 mmol)の室温で攪拌したDMF(90 mL)溶液に一括で添加した。結果として生じた混合物は、室温で5分間攪拌し、次いで、90 °Cで1時間加熱した。冷却の後、混合物は氷冷した飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機物を塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空内で濃縮した。コンピフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)によって精製し、4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピラノ[2,3-b]ピリジン](63)(0.7 g、収率約85%)が淡黄色の固体として得られた。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.02(1H, dd, J = 5.1, 2.0 Hz)、7.25(1H, dd, J = 7.0, 2.0 Hz)、6.80(1H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz)、6.31(1H, d, J = 9.8 Hz)、5.70(1H, d, J = 9.8 Hz)、1.92-2.04(2H, m)、1.73-1.84(2H, m)、1.60-1.72(2H, m)、1.19-1

. 30 (2H, m)、1.01 (3H, s)、0.95 (3H, s)。LCMS-ESI (POS)、M/Z、M+1：実測値230.2

【0182】

【化77】



10

4,4-ジメチル-1a',7b'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,2'-オキシレノ[4,5]ピラノ[2,3-b]ピリジン](64)

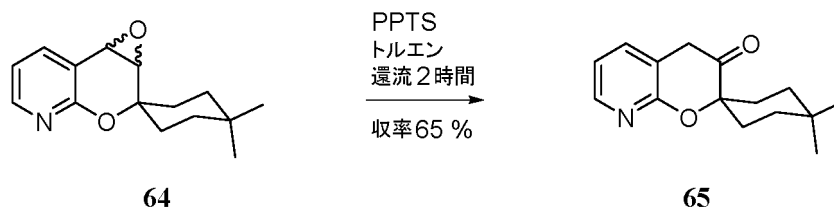
NBS (0.62 g, 3.5 mmol) を、4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピラノ[2,3-b]ピリジン(63) (0.70 g, 3.1 mmol) の攪拌した t-BuOH (20 mL) と H₂O (10 mL) の混合溶媒溶液に 2 分割して室温で 10 分間にわたって添加した。LC-MS がプロモヒドリン形成の完了を示すまで、室温で攪拌を継続した。水酸化ナトリウム (0.37 g, 9.2 mmol) (10 mL) の水溶液を、反応混合物に添加した。LC-MS がエポキシド形成の完了を示した 3 時間、室温で攪拌を継続した。後処理に際して、混合物は飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ、EtOAc (3 回) で抽出した。合わせた有機物は、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮し、粗製の 4,4-ジメチル-1a',7b'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,2'-オキシレノ[4,5]ピラノ[2,3-b]ピリジン](64) (0.88 g、収率 > 95%) が無色の油として得られ、それ以上の精製をしないで次のステップに用いた。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.22 (1H, dd, J = 5.1, 2.0 Hz)、7.69 (1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz)、6.92 (1H, dd, J = 7.2, 5.0 Hz)、3.90 (1H, d, J = 4.2 Hz)、3.55 (1H, d, J = 4.2 Hz)、2.07 - 2.12 (1H, m)、1.81 - 1.92 (2H, m)、1.61 - 1.73 (2H, m)、1.49 - 1.56 (1H, m)、1.36 - 1.41 (1H, m)、1.20 - 1.26 (1H, m)、1.02 (3H, s)、0.98 (3H, s)。LCMS-ESI (POS)、M/Z、M+1：実測値246.1

20

30

【0183】

【化78】



40

4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピラノ[2,3-b]ピリジン]-3'(4'H)-オン(65)

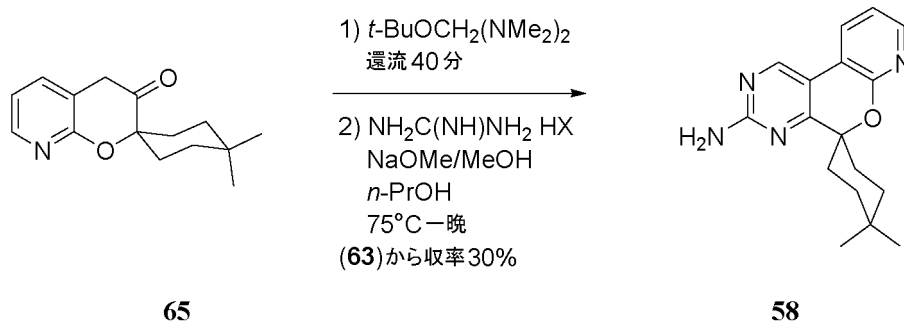
4,4-ジメチル-1a',7b'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,2'-オキシレノ[4,5]ピラノ[2,3-b]ピリジン](64) (0.75 g, 3.1 mmol) およびピリジニウムトシレート (0.88 g, 3.5 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液を、加熱して 2 時間還流した。冷却の後、混合物は氷を含む飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ、EtOAc (2 回) で抽出した。合わせた有機物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 回) で続いて塩水 (1 回) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮して、粗製の 4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピラノ[2,3-b]ピ

50

リジン]-3'-(4'H)-オン(65)(0.53g、収率71%)が得られ、精製をしないで次のステップに用いた。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.23(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz)、7.46(1H, dd, J=7.4, 2.0Hz)、7.02(1H, dd, J=7.4, 5.1Hz)、3.61(2H, s)、1.75-1.97(4H, m)、1.61-1.69(2H, m)、1.24-1.32(2H, m)、1.02(3H, s)、0.97(3H, s)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値246.1、計算値246.14。

【0184】

【化79】



10

4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-アミン(58)

20

4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピラノ[2,3-b]ピリジン]-3'-(4'H)-オン(65)(0.88g、3.6mmol)およびtert-ブトキシ-ビス(ジメチルアミノ)メタン(1.6mL、7.9mmol)の2.5mL THF溶液を加熱し30分間還流した。短時間冷却した後、n-プロパノール(15mL)、塩酸グアニジン(2.1g、22mmol)およびナトリウムメトキシド(MeOH中、4.37M)(2.5mL、11mmol)を順次添加した。結果として生じた混合物は、85で40分間攪拌した。後処理に際して、混合物は氷を含む飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機物を飽和NaHCO₃水溶液(1回)続いて塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空内で濃縮した。コンピフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)によって精製し、4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-アミン(58)(0.23g、化合物(63)から収率30%)がオフホワイト色の固体として得られた。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) ppm 8.61(1H, s)、8.19(1H, dd, J=4.9, 2.0Hz)、7.89(1H, dd, J=7.6, 2.0Hz)、7.01(1H, dd, J=7.6, 4.9Hz)、5.26(2H, br.s.)、2.11-2.20(2H, m)、1.82-1.97(4H, m)、1.27-1.34(2H, m)、1.05(3H, s)、1.02(3H, s)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値297.0。

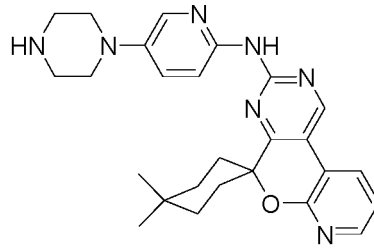
30

40

【実施例27】

【0185】

【化80】



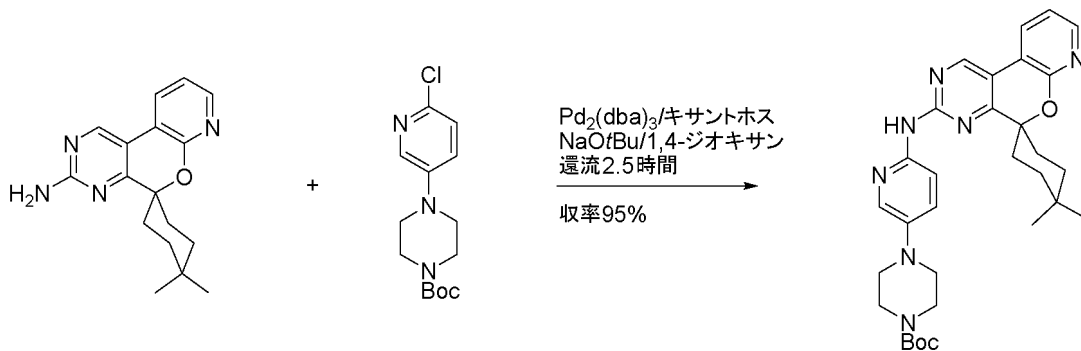
66

10

4,4-ジメチル-N-(5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル)スピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-アミン

【0186】

【化81】



20

58

67

68

tert-ブチル4-(6-(4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-イル)アミノ)-3-ピリジニル)-1-ピペラジニルカルボキシレート(68)

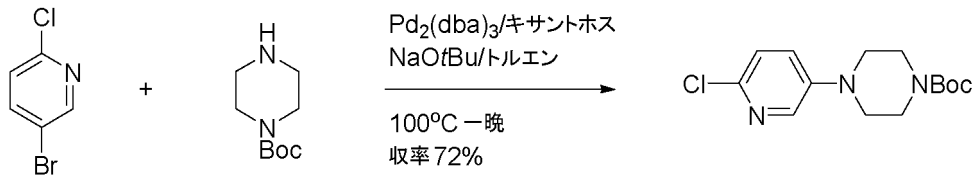
30

4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-アミン(58)(56mg、189 μ mol)、tert-ブチル4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(67)(68mg、227 μ mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(o)(8.7mg、9.4 μ mol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-キサンテン(14mg、24 μ mol)、1,4-ジオキサン(2mL)およびナトリウムtert-ブトキシド(54mg、567 μ mol)を25mL一首丸底フラスコに装入した。N₂下で1,4-ジオキサンを添加する前に、容器は、排気およびN₂での埋戻しの3サイクルを施した。混合物はLC-MSが完了を示した2.5時間の間、N₂下で還流しながら攪拌した。揮発物を除去した後、残渣をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM)によって精製し、オフホワイト色の固体として、tert-ブチル4-(6-(4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-イル)アミノ)-3-ピリジニル)-1-ピペラジニルカルボキシレート(68)(100mg、収率95%)が得られた。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1: 実測値558.3

40

【0187】

【化82】



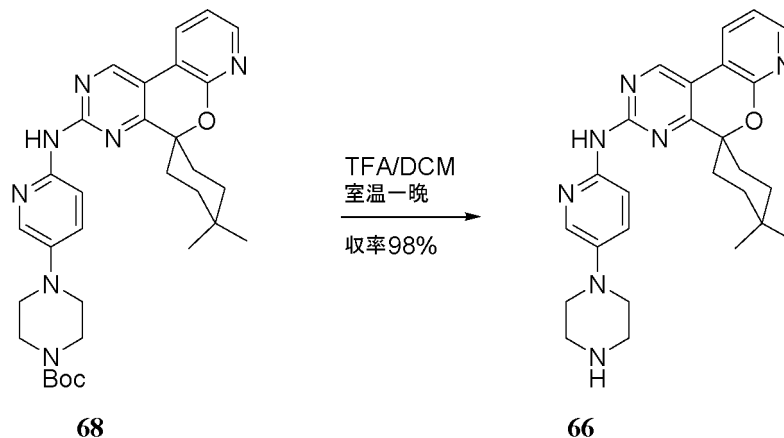
67

tert-ブチル 4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (67)

250 mL 一首丸底フラスコに 5-ブロモ-2-クロロピリジン (11.4 g、59.2 mmol)、tert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート (11.0 g、59.2 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、(0.542 g、0.592 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン (1.03 g、1.78 mmol)、およびナトリウム t-ブトキシド (8.54 g、88.9 mmol) を装入した。トルエン (100 mL) を N_2 下で導入する前に、フラスコは、排気および N_2 での埋戻しの 3 サイクルを施した。結果として生じた混合物を、100 で一晩攪拌した。冷却の後、生成物はコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) によって精製し、オフホワイト色の固体として tert-ブチル 4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (66) (12.7 g、収率 72.0%) が得られた。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.08 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)、7.43 (1H, d, $J = 8.8, 3.2$ Hz)、7.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)、3.42 - 3.49 (4H, m)、3.14 - 3.21 (4H, m)、1.42 (9H, s)。LCMS-ESI (POS)、M/Z、M+1: 実測値 298.1

【0188】

【化83】



68

66

ヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-アミン (66)

トリフルオロ酢酸 (2 mL、26.9 mmol) を tert-ブチル 4-(6-(4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-イル)アミノ)-3-ピリジニル)-1-ピペラジンカルボキシレート (68) (100 mg、0.18 mmol) の攪拌した DCM (8 mL) 溶液に添加し、室温で一晩攪拌した。後処理に際して、混合物は氷および 4 N HCl 水溶液に注ぎ、10% i-PrOH/クロロホルム (3回) で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。真空内で濃縮した後、残渣は EtOAc/ヘキサンで磨砕し、高純度の 4,4-ジメチル-N-(5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル)スピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'

10

20

30

40

50

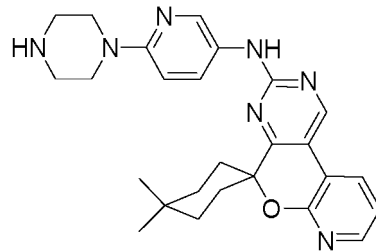
- アミン (66) (80 mg、収率 98%) (2ステップで収率 93%) がオフホワイト色の固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.85 (1H, s)、9.06 (1H, s)、8.29 (1H, dd, J = 7.6, 1.7 Hz)、8.11 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz)、8.03 (1H, d, J = 9.3 Hz)、8.00 (1H, d, J = 2.9 Hz)、7.40 (1H, dd, J = 9.2, 3.1 Hz)、7.12 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz)、3.00 - 3.09 (4H, m)、2.82 - 2.90 (4H, m)、2.09 - 2.19 (2H, m)、1.81 (2H, d, J = 13.4 Hz)、1.66 - 1.77 (2H, m)、1.30 (2H, d, J = 13.0 Hz)、1.01 (6H, d, J = 2.0 Hz)。LCMS-ESI (POS)、M/Z、M+1: 実測値 458.0。

10

【実施例 28】

【0189】

【化 84】



69

20

4,4-ジメチル-N-(6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル)スピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-アミン(トリTFA塩)

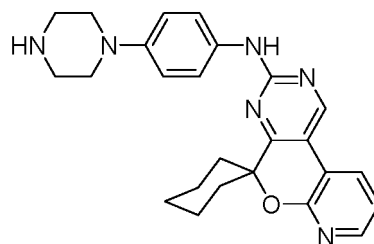
表題化合物(69)は、実施例27に記載されたものと類似する化学反応を用いて、化合物(58)から調製した。¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄)(TFA塩とみなす) ppm 8.97(1H, s)、8.75(1H, d, J = 2.7 Hz)、8.35(1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz)、8.17(1H, dd, J = 9.4, 2.7 Hz)、8.13(1H, dd, J = 5.3, 1.8 Hz)、7.19 - 7.27(2H, m)、3.80 - 3.90(4H, m)、3.38 - 3.45(4H, m)、2.18 - 2.34(2H, m)、1.81 - 1.99(4H, m)、1.35(2H, d, J = 13.7 Hz)、1.06(6H, d, J = 2.7 Hz)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1: 実測値 458.2。

30

【実施例 29】

【0190】

【化 85】



70

40

N-(4-(1-ピペラジニル)フェニル)スピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-アミン

表題化合物(70)は、実施例26および27に記載されたものと類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.67(1H, s)、9.00(1H, s)、8.26(1H, dd, J = 7.8, 2.0 Hz)、8.10(1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz)、7.59(2H, d, J = 9.0

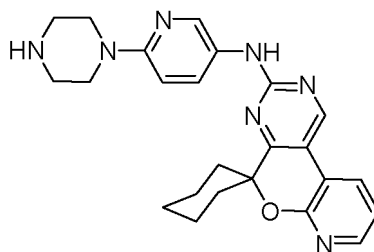
50

0 Hz)、7.11 (1H, dd, J = 7.4, 5.1 Hz)、6.89 (2H, d, J = 9.4 Hz)、2.95 - 3.03 (4H, m)、2.79 - 2.87 (4H, m)、1.20 - 1.97 (10H, m)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1: 実測値 429.2。

【実施例 30】

【0191】

【化 86】



71

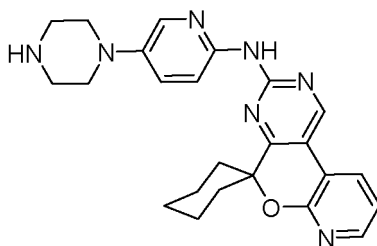
N-(6-(1-ピペラジニル)-3-ピリジニル)スピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-アミン

表題化合物(71)は、実施例26および27に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 9.67 (1H, s)、8.99 (1H, s)、8.45 (1H, d, J = 2.7 Hz)、8.26 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz)、8.10 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz)、7.87 (1H, dd, J = 9.4, 2.7 Hz)、7.11 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz)、6.81 (1H, d, J = 9.0 Hz)、3.31 - 3.35 (4H, m)、2.74 - 2.83 (4H, m)、1.26 - 1.96 (10H, m)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1: 実測値 430.1。

【実施例 31】

【0192】

【化 87】



72

N-(5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル)スピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-アミン

表題化合物(72)は、実施例26および27に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 10.61 (1H, br. s.)、9.13 (1H, s)、8.86 (2H, br. s.)、8.37 (1H, dd, J = 7.6, 1.7 Hz)、8.17 (1H, dd, J = 4.9, 1.7 Hz)、8.07 (1H, d, J = 2.9 Hz)、7.96 (1H, d, J = 9.0 Hz)、7.77 (1H, dd, J = 9.4, 2.6 Hz)、7.16 (1H, dd, J = 7.6, 4.9 Hz)、3.35 - 3.42 (4H, m)、3.23 - 3.32 (4H, m)、1.89 - 2.00 (4H, m)、1.72 - 1.86 (3H, m)、1.64 (2H, br. d, J = 9.3 Hz)、1.25 - 1.42 (1H, m)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1: 実測値 430.1。

【実施例 32】

【0193】

10

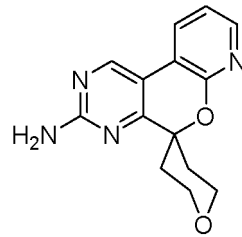
20

30

40

50

【化 8 8】



73

2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]3'-アミン 10

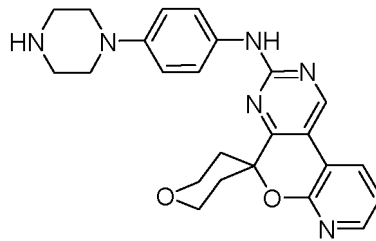
表題化合物(73)は、実施例26に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.87(1H, s)、8.22(1H, dd, J=7.4, 2.0Hz)、8.08(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz)、7.05-7.13(3H, m)、3.72-3.85(4H, m)、2.09-2.23(2H, m)、1.75(2H, d, J=12.1Hz)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値271.1。

【実施例33】

【0194】

【化 8 9】

20



74

N-(4-(1-ピペラジニル)フェニル)-2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3'-アミン 30

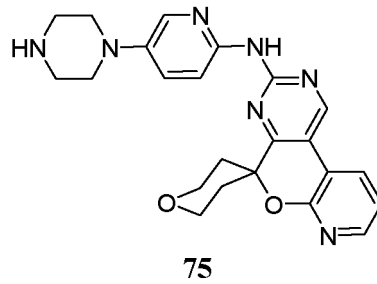
表題化合物(74)は実施例27に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物(73)から調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 9.74(1H, br.s.)、9.03(1H, s)、8.29(1H, dd, J=7.6, 1.8Hz)、8.12(1H, dd, J=4.9, 1.8Hz)、7.59(2H, d, J=9.0Hz)、7.14(1H, dd, J=7.6, 4.9Hz)、6.91(2H, d, J=9.4Hz)、3.78-3.89(4H, m)、2.95-3.04(4H, m)、2.76-2.86(4H, m)、2.16-2.28(2H, m)、1.76-1.88(2H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値431.2

40

【実施例34】

【0195】

【化90】



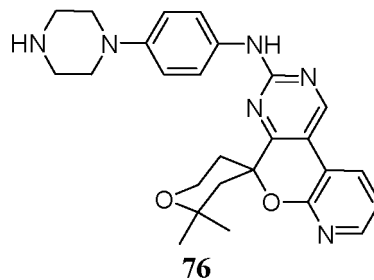
N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4 , 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 3 ' - アミン 10

表題化合物 (75) は、実施例 27 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 (73) から調製した。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 9 . 90 (1 H , s)、9 . 09 (1 H , s)、8 . 33 (1 H , dd , J = 7 . 8 , 2 . 0 Hz)、8 . 14 (1 H , dd , J = 4 . 9 , 1 . 8 Hz)、7 . 97 - 8 . 06 (2 H , m)、7 . 46 (1 H , dd , J = 9 . 0 , 3 . 1 Hz)、7 . 16 (1 H , dd , J = 7 . 4 , 5 . 1 Hz)、3 . 79 - 3 . 90 (4 H , m)、3 . 00 - 3 . 09 (4 H , m)、2 . 79 - 2 . 90 (4 H , m)、2 . 15 - 2 . 31 (2 H , m)、1 . 71 - 1 . 90 (2 H , m)。LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 432 . 2。 20

【実施例35】

【0196】

【化91】



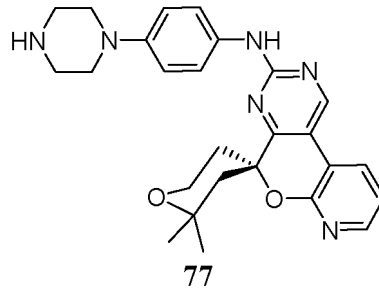
(ラセミ) - 2 , 2 - ジメチル - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4 , 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5 , 6] ピラノ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 3 ' - アミン

表題化合物 (76) は、実施例 26 および 27 に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 9 . 73 (1 H , s)、9 . 03 (1 H , s)、8 . 29 (1 H , dd , J = 7 . 6 , 1 . 8 Hz)、8 . 13 (1 H , dd , J = 4 . 9 , 1 . 8 Hz)、7 . 58 (2 H , d , J = 9 . 0 Hz)、7 . 14 (1 H , dd , J = 7 . 4 , 4 . 7 Hz)、6 . 90 (2 H , d , J = 9 . 4 Hz)、4 . 00 - 4 . 13 (1 H , m)、3 . 73 (1 H , dd , J = 11 . 7 , 3 . 9 Hz)、2 . 91 - 3 . 03 (4 H , m)、2 . 78 - 2 . 88 (4 H , m)、2 . 26 - 2 . 37 (1 H , m)、1 . 79 - 1 . 90 (3 H , m)、1 . 45 (3 H , s)、1 . 12 (3 H , s)。LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 459 . 2。 40

【実施例36】

【0197】

【化92】



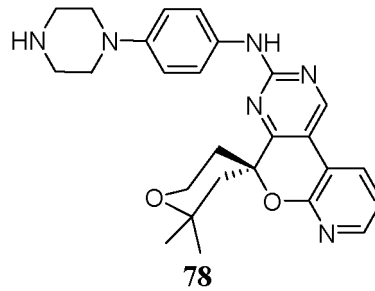
(4S) - 2, 2 - ジメチル - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロスピロ[ピラン - 4, 5' - ピリド[3', 2': 5, 6]ピラノ[3, 4 - d]ピリミジン] - 3' - アミン

10

または

【0198】

【化93】



20

(4R) - 2, 2 - ジメチル - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロスピロ[ピラン - 4, 5' - ピリド[3', 2': 5, 6]ピラノ[3, 4 - d]ピリミジン] - 3' - アミン

表題化合物(77)は、実施例26および27に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.83(1H, s)、9.06(1H, s)、8.76(2H, br s)、8.32(1H, dd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 2.0 Hz)、8.15(1H, dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 1.9 Hz)、7.66(2H, br d, J = 9.1 Hz)、7.16(1H, dd, J₁ = 7.6, J₂ = 4.9 Hz)、7.00(2H, br d, J = 9.1 Hz)、4.09(1H, dt, J₁ = 12.4 Hz, J₂ = 1.7 Hz)、3.74(1H, ddd, J₁ = 11.7 Hz, J₂ = 5.4 Hz, J₃ = 1.5 Hz)、3.30(4H, m)、3.26(4H, m)、2.33(1H, ddd, J₁ = 13.5 Hz, J₂ = 14.2 Hz, J₃ = 5.4 Hz)、1.87(3H, m)、1.46(3H, s)、1.13(3H, s)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1: 実測値459.2。

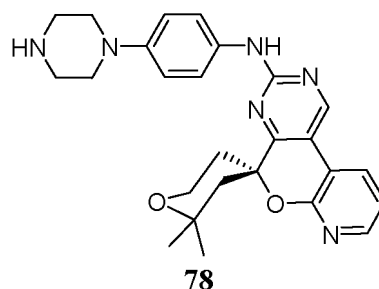
30

【実施例37】

【0199】

【化94】

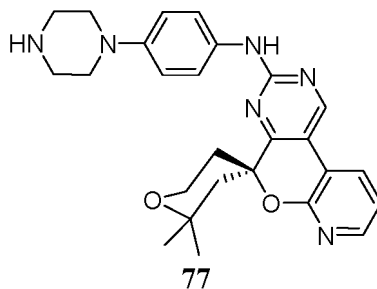
40



(4R) - 2, 2 - ジメチル - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロスピロ[ピラン - 4, 5' - ピリド[3', 2': 5, 6]ピラノ[3, 4 - d]ピリミジン] - 3' - アミン

50

, 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4, 5' - ピリド [3', 2' : 5, 6] ピラノ [3, 4 - d] ピリミジン] - 3' - アミンまたは
 【0200】
 【化95】



10

(4S) - 2, 2 - ジメチル - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4, 5' - ピリド [3', 2' : 5, 6] ピラノ [3, 4 - d] ピリミジン] - 3' - アミン

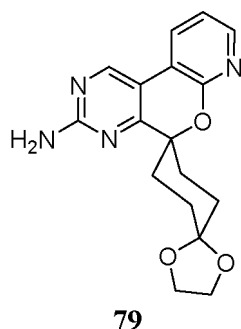
表題化合物 (78) は、実施例 26 および 27 に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 9.82 (1H, s)、9.05 (1H, s)、8.73 (2H, br s)、8.30 (1H, dd, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 1.7 Hz)、8.14 (1H, dd, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 1.9 Hz)、7.65 (2H, br d, J = 9.1 Hz)、7.14 (1H, dd, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 4.7 Hz)、6.99 (2H, br d, J = 9.0 Hz)、4.07 (1H, dt, J₁ = 11.9, J₂ = 1.7 Hz)、3.73 (1H, dd, J₁ = 11.3 Hz, J₂ = 5.4 Hz, J₃ = 1.2 Hz)、3.29 (4H, m)、3.25 (4H, m)、2.23 (1H, ddd, J₁ = 13.4 Hz, J₂ = 14.5 Hz, J₃ = 5.7 Hz)、1.83 (3H, m)、1.45 (3H, s)、1.12 (3H, s); LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1: 実測値 459.2。

20

【実施例 38】

【0201】

【化96】



30

ジスピロ [1, 3 - ジオキソラン - 2, 1' - シクロヘキサン - 4', 5'' - ピリド [3', 2' : 5, 6] ピラノ [3, 4 - d] ピリミジン] - 3'' - アミン

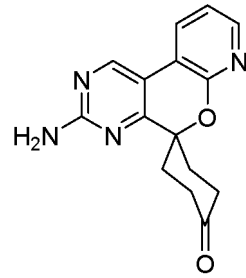
40

表題化合物 (79) は、実施例 26 および 27 に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.84 (1H, s)、8.20 (1H, dd, J = 7.8, 2.0 Hz)、8.06 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz)、6.99 - 7.12 (3H, m)、3.91 (4H, s)、2.11 - 2.23 (2H, m)、1.80 - 1.99 (4H, m)、1.57 - 1.70 (2H, m)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1: 実測値 327.1

【実施例 39】

【0202】

【化97】



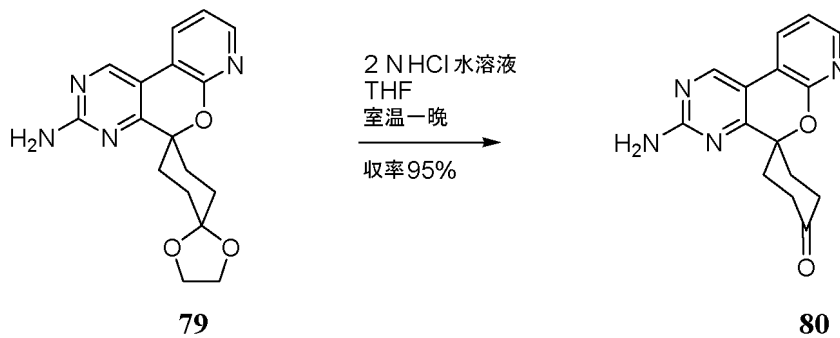
80

10

3'-アミノ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-4-オン

【0203】

【化98】



79

80

20

3'-アミノ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-4-オン(80)

ジ-スピロ[1,3-ジオキサラン-2,1'-シクロヘキサン-4',5''-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-3''-アミン(79)(0.50 g、1.5 mmol)のTHF(40 mL)およびHCl(水性2 N、20 mL、20 mmol)溶液を、室温で一晩攪拌した。後処理に際して、混合物は氷を含む2 N NaOH水溶液および飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、EtOAc(3回)で抽出した。合わせた有機物を塩水(2回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣は、EtOAc/ヘキサンで磨砕し、黄色の固体として3'-アミノ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-4-オン(80)(0.41 g、収率95%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.90(1H, s)、8.26(1H, dd, J=7.4, 2.0 Hz)、8.10(1H, dd, J=4.9, 1.8 Hz)、7.14(1H, dd, J=7.6, 4.9 Hz)、7.09(2H, br. s.)、2.63-2.78(2H, m)、2.12-2.42(4H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値283.0。

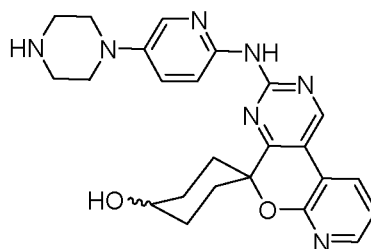
30

40

【実施例40】

【0204】

【化99】



81

3'-((5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル)アミノ)スピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-4-オール

10

表題化合物(81)は、実施例27に記載されたものに類似する化学反応を用いて(82)から調製した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 9.82(1H, s)、9.06(1H, s)、8.30(1H, dd, J=7.6, 2.0Hz)、8.13(1H, dd, J=4.9, 1.7Hz)、7.97-8.05(2H, m)、7.44(1H, dd, J=9.0, 3.2Hz)、7.13(1H, dd, J=7.6, 4.9Hz)、4.72(1H, d, J=4.4Hz)、3.48-3.59(1H, m)、3.03-3.07(4H, m)、2.81-2.88(4H, m)、1.92-2.06(4H, m)、1.64-1.80(4H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値446.2。

20

(注:生成物は、逆相HPLCに基づいて2つの立体異性体の4.4:1混合物である。示した¹H NMRデータは主要な異性体のものである。)

【0205】

【化100】



80

82

30

3'-アミノスピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-4-オール(82)

水素化ホウ素ナトリウム(0.022mL、0.64mmol)を3'-アミノ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-4-オン(80)(0.18g、0.64mmol)の混合溶媒EtOH/THF(13mL/5mL)中の攪拌した懸濁液に、室温で一度に添加した。結果として生じた混合物を、0.5時間、室温で攪拌した。後処理に際して、混合物は氷を含む飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、EtOAc(3回)で抽出した。合わせた有機物を塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空内で濃縮し、オレンジの固体として3'-アミノスピロ[シクロヘキサン-1,5'-ピリド[3',2':5,6]ピラノ[3,4-d]ピリミジン]-4-オール(82)(0.15g、収率80%)が得られた。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.83(1H, s)、8.19(1H, dd, J=7.5, 1.8Hz)、8.06(1H, dd, J=4.9, 1.7Hz)、7.08(1H, dd, J=7.5, 5.0Hz)、7.02(2H, br. s.)、4.69(1H, d, J=4.6Hz)、3.43-3.56(1H, m)、1.82-1.98(4H, m)、1.64-1.77(4H, m)。LCMS-

40

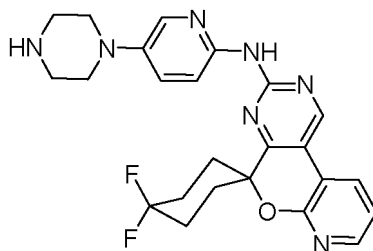
50

E S I (P O S)、M / Z、M + 1 : 実測値 2 8 5 . 0。

【実施例 4 1】

【0 2 0 6】

【化 1 0 1】



83

10

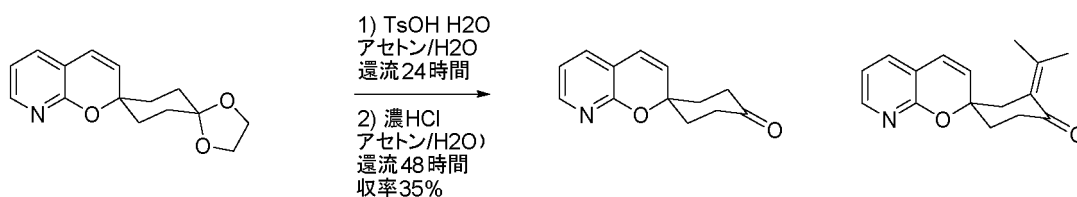
4, 4 - ジフルオロ - N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) スピロ [シクロヘキサン - 1, 5 ' - ピリド [3 ' , 2 ' : 5, 6] ピラノ [3, 4 - d] ピリミジン] - 3 ' - アミン

表題化合物 (8 3) は、実施例 2 6 および 2 7 に記載されたものに類似する化学反応を用いて (8 7) から調製した。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 1 . 6 8 (1 H , b r . s .)、9 . 6 0 (2 H , b r . s .)、9 . 2 5 (1 H , s)、8 . 5 1 (1 H , d d , J = 7 . 8 , 2 . 0 H z)、8 . 2 5 (1 H , d d , J = 4 . 9 , 1 . 8 H z)、8 . 1 4 (1 H , d d , J = 9 . 4 , 2 . 7 H z)、8 . 0 5 (1 H , d , J = 2 . 7 H z)、7 . 8 2 (1 H , d , J = 9 . 4 H z)、7 . 2 6 (1 H , d d , J = 7 . 6 , 4 . 9 H z)、3 . 3 9 - 3 . 5 7 (4 H , m)、3 . 2 5 (4 H , b r . s .)、2 . 0 3 - 2 . 3 7 (8 H , m)。L C M S - E S I (P O S)、M / Z、M + 1 : 実測値 4 6 6 . 1

20

【0 2 0 7】

【化 1 0 2】



84

85

86

30

4 H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 2 ' - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン] - 4 - オン (8 5)

ジスピロ [1, 3 - ジオキソラン - 2, 1 ' - シクロヘキサン - 4 ' , 2 " - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン] (8 4) (1 . 0 g、3 . 9 m m o l) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (3 . 7 g、1 9 m m o l) のアセトン (5 0 m L) 溶液および H ₂ O (2 m L) を 1 8 時間還流した。濃 H C l (4 m L) を添加し、反応が H P L C によって完了を示すまで、還流をさらに 2 4 時間継続した。後処理に際して、反応混合物は、氷を含む飽和 N a H C O ₃ 水溶液と 2 N N a O H 水溶液の混合物に注ぎ、E t O A c (2 回) で抽出した。合わせた有機物を飽和している N a H C O ₃ 水溶液 (1 回)、続いて塩水 (1 回) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、真空内で濃縮した。残渣は、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (第 1 のカラム (M e O H / D C M)) に施し、副生成物 3 - (1 - メチルエチリデン) - 4 H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 2 ' - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン] - 4 - オン (8 6) (0 . 2 0 g、収率 2 0 %) が鮮黄色固体として得られた。第 1 のカラムから早期の溶出画分を組み合わせて、真空内で濃縮し、残渣は、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (第 2 カラム (E t O A c / ヘキサン)) の別のランで精製し、所望の 4 H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 2 ' - ピラノ [2, 3 - b

40

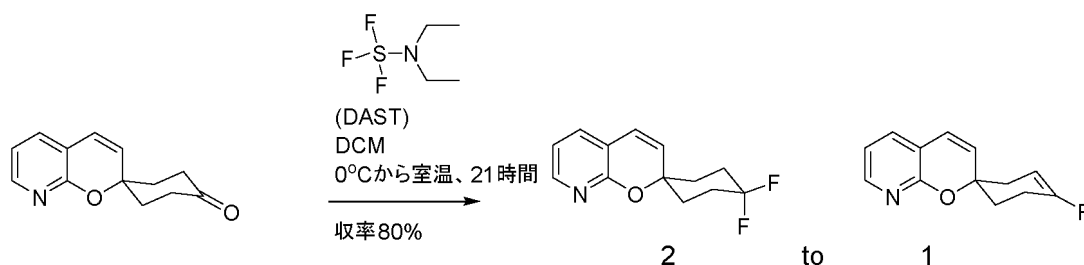
50

】ピリジン】-4-オン(85)(0.29g、収率35%)がオフホワイト色の結晶性固体として得られた。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) ppm 8.08(1H, dd, J=5.0, 1.8Hz)、7.35(1H, dd, J=7.2, 1.8Hz)、6.90(1H, dd, J=7.3, 5.1Hz)、6.44(1H, d, J=9.8Hz)、5.67(1H, d, J=9.5Hz)、2.94-3.09(2H, m)、2.43-2.53(2H, m)、2.27-2.36(2H, m)、1.90-2.01(2H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値216.1

【0208】

【化103】

10



85

87

88

20

4,4-ジフルオロスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピラノ[2,3-b]ピリジン](87)

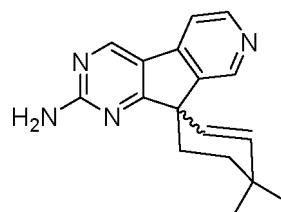
DAST(0.36mL、2.7mmol)を4H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピラノ[2,3-b]ピリジン]-4-オン(85)(0.29g、1.3mmol)の攪拌した氷冷DCM(30mL)溶液にN₂下で添加した。結果として生じた混合物を室温まで暖め、21時間室温で攪拌した。この混合物は氷を含む飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、DCM(2回)で抽出した。合わせた有機物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、4,4-ジフルオロスピロ[シクロヘキサン-1,2'-ピラノ[2,3-b]ピリジン](87)および4-フルオロスピロ[シクロヘキサ-3-エン-1,2'-ピラノ[2,3-b]ピリジン](88)の2:1混合物が得られた(0.25g、収率80%)。この物質は分離せずに次のステップに用いた。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値238.1.

30

【実施例42】

【0209】

【化104】



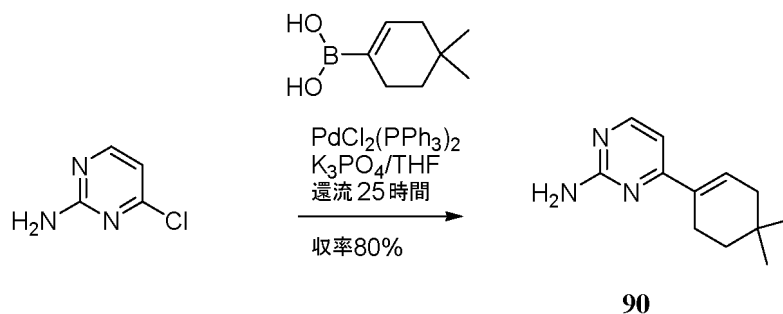
89

40

(ラセミ)-4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサ-2-エン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミン

【0210】

【化105】



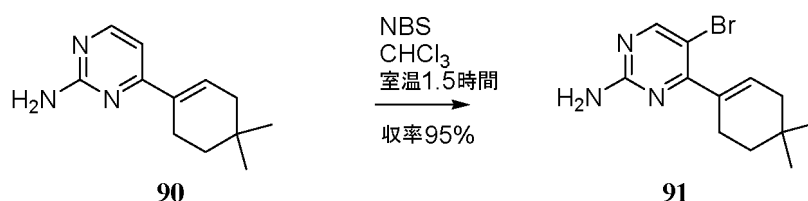
10

4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 2 - アミン (9 0)
 25 mL 一苜 R B F に、4 - クロロピリミジン - 2 - アミン (0 . 8 0 g 、 6 . 2 m m o l)、4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニルボロン酸 (1 . 0 g 、 6 . 5 m m o l)、トランス - ジクロロビス (トリフェニル - ホスフィン) パラジウム (i i) (0 . 1 4 g 、 0 . 1 9 m m o l)、およびリン酸三カリウム (1 . 4 g 、 6 . 5 m m o l) を装入した。次いで、T H F (1 0 m L) を N₂ 下で加える前に、フラスコに、排気および N₂ での埋戻しの 3 つのサイクルを施した。結果として生じた混合物は、25 時間還流して加熱した。後処理に際して、混合物は氷を含む飽和 N a H C O₃ 水溶液に注ぎ、E t O A c (3 回) で抽出した。合わせた有機物を塩水 (1 回) で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣はコンピフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン) によって精製し、オフホワイト色の固体として 4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 2 - アミン (9 0) (1 . 0 g 、 収率 8 0 %) が得られた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) ppm 8 . 1 4 (1 H , d , J = 5 . 1 H z)、6 . 7 3 - 6 . 7 9 (1 H , m)、6 . 6 6 (1 H , d , J = 5 . 1 H z)、6 . 3 8 (2 H , b r . s .)、2 . 3 0 - 2 . 4 0 (2 H , m)、1 . 9 6 - 2 . 0 5 (2 H , m)、1 . 4 4 (2 H , t , J = 6 . 5 H z)、0 . 9 2 (6 H , s)。L C M S - E S I (P O S)、M / Z、M + 1 : 実測値 2 0 4 . 1。

20

【0211】

【化106】



30

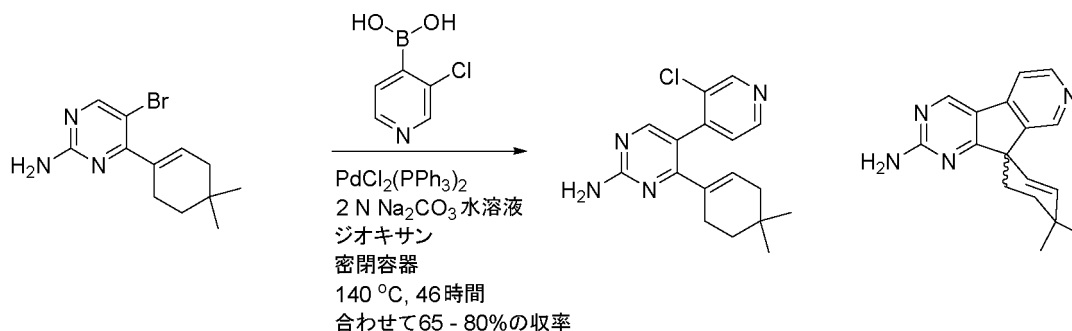
5 - ブロモ - 4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 2 - アミン (9 1)

N - プロモスクシンイミド (4 8 2 m g 、 2 7 0 6 μ m o l) を、4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 2 - アミン (9 0) (0 . 5 5 g 、 2 7 0 6 μ m o l) の攪拌した C H C l₃ (5 m L) 溶液に添加し 1 . 5 時間室温で攪拌した。粗製混合物をコンピフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン) によって精製し、オフホワイト色の固体として 5 - ブロモ - 4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 2 - アミン (9 1) (7 9 0 m g) が得られた。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) ppm 8 . 3 1 (1 H , s)、5 . 9 2 - 6 . 0 9 (1 H , m)、5 . 1 7 (2 H , b r . s .)、2 . 2 8 - 2 . 4 6 (2 H , m)、1 . 9 2 - 2 . 0 6 (2 H , m)、1 . 5 1 (2 H , t , J = 6 . 5 H z)、1 . 0 1 (6 H , s)。L C M S - E S I (P O S)、M / Z、M + 1 : 実測値 2 8 2 . 0。

40

【0212】

【化107】



10

91

92

89

(ラセミ) - 4, 4 - ジメチルスピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1, 9' - ピリド [4', 3' : 3, 4] シクロペンタ [1, 2 - d] ピリミジン] - 2' - アミン (89) および 5 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 2 - アミン (92)

75 mL 圧力容器に、5 - ブロモ - 4 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 2 - アミン (91) (0.64 g、2.3 mmol)、3 - クロロピリジン - 4 - イルボロン酸 (1.2 g、7.9 mmol) およびトランス - ジクロロビス (トリフェニル - ホスフィン) パラジウム (ii) (0.48 g、0.68 mmol) および 1, 4 - ジオキサン (40 mL) を装入した。混合物をかき混ぜ 5 分間 N_2 でパージした。次いで、炭酸ナトリウム (2 M 水溶液、7.9 mL、16 mmol) を導入し、さらに 5 分間継続して N_2 でパージした。容器は密封し 140 °C で 46 時間加熱した。冷却後、混合物はセライトの層を通して濾過した。濾過ケーキは、EtOAc および H_2O で完全に洗浄した。飽和 NaHCO_3 水溶液を濾液に加え、層を分離した。水層は EtOAc (1 回) で抽出した。合わせた有機層は、2 N HCl 水溶液 (2 回) で洗浄した。合わせた水層は、EtOAc (1 回) で抽出し、次いで、氷冷 4 N NaOH 水溶液で塩基性化し、EtOAc (2 回) で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。真空中で濃縮後の残渣は、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) によって精製し、主生成物 5 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 2 - アミン (92) (0.47 g、収率 66%) がオフホワイト色の固体として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 8.67 (1H, s)、8.54 (1H, d, $J = 4.7$ Hz)、8.16 (1H, s)、7.20 (1H, d, $J = 5.5$ Hz)、5.71 - 5.81 (1H, m)、2.26 - 2.39 (2H, m)、1.70 - 1.81 (2H, m)、1.42 (2H, t, $J = 6.5$ Hz)、0.86 (6H, s)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 315.1。

20

30

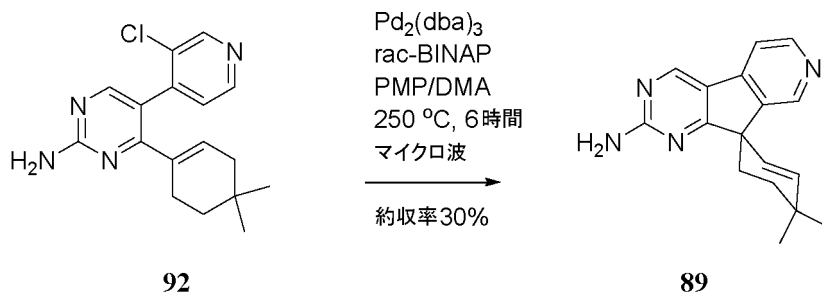
【0213】

副生成物として、(ラセミ) - 4, 4 - ジメチルスピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1, 9' - ピリド [4', 3' : 3, 4] シクロペンタ [1, 2 - d] ピリミジン] - 2' - アミン (89) (0.035 g、5 収率、5%) が淡黄色固体として得られた。

40

【0214】

【化108】



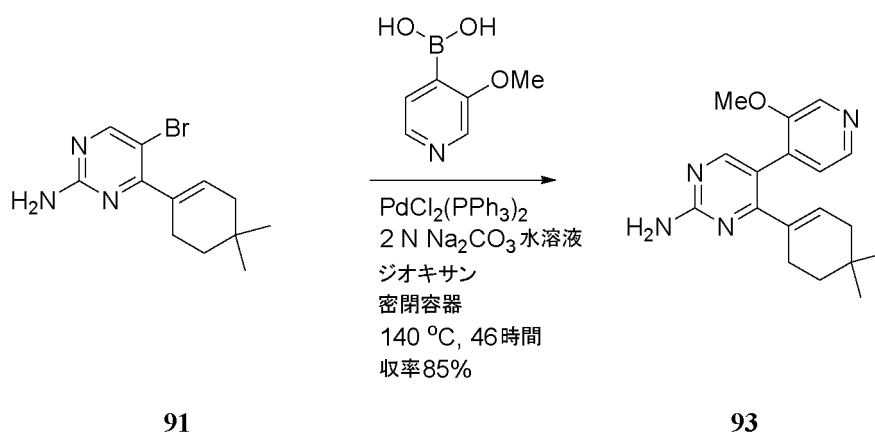
(ラセミ) - 4, 4 - ジメチルスピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1, 9' - ピリド [4', 3' : 3, 4] シクロペンタ [1, 2 - d] ピリミジン] - 2' - アミン (89) 10

マイクロ波反応槽に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (o) (99 mg、0.11 mmol)、2 - (ジフェニルホスフィノ) - 1 - (2 - (ジフェニルホスフィノ) ナフタレン - 1 - イル) ナフタレン (134 mg、0.22 mmol) および 5 - (3 - クロロピリジン - 4 - イル) - 4 - (4, 4 - ジメチルスピロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 2 - アミン (92) (85 mg、0.27 mmol) の DMA (3.6 mL) 溶液を装入した。1, 2, 2, 6, 6 - ペンタメチルピペリジン (244 μL 、1.35 mmol) を導入する前に、容器を3分間 N_2 でパージした。3分間 N_2 でパージした後に、容器を蓋しマイクロ波条件にかけた (250 で6時間)。混合物はセライト層を通して濾過し、濃縮乾固させた。残渣はコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM) によって精製し、(ラセミ) - 4, 4 - ジメチルスピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1, 9' - ピリド [4', 3' : 3, 4] シクロペンタ [1, 2 - d] ピリミジン] - 2' - アミン (89) (54 mg、収率72%) がオフホワイト色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOH - d₄) (TFA塩とみなす) 20

ppm 9.01 (1H, s)、8.59 - 8.65 (2H, m)、8.20 (1H, dd, $J = 6.1, 1.0\text{ Hz}$)、6.03 (1H, d, $J = 9.8\text{ Hz}$)、5.13 (1H, d, $J = 9.8\text{ Hz}$)、2.13 - 2.27 (2H, m)、1.72 - 1.96 (2H, m)、1.24 (6H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1 : 実測値 279.1。

【0215】

【化109】



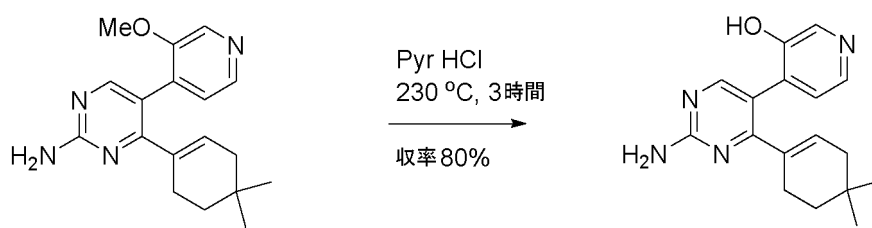
4 - (4, 4 - ジメチルスピロヘキサ - 1 - エニル) - 5 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (93) 40

75 mL 圧力容器に、3 - メトキシピリジン - 4 - イルボロン酸 (2.93 g、19.1 mmol)、およびトランス - ジクロロビス (トリフェニル - ホスフィン) パラジウム (ii) (0.448 g、0.638 mmol)、次いで、5 - ブロモ - 4 - (4, 4 - ジメチルスピロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 2 - アミン (91) (1.80 g、6.38 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (50 mL) 溶液を装入した。混合物は、 N_2 で 50

5 分間パージし、炭酸ナトリウムの 2 M 水溶性溶液 (2 2 . 3 m L 、 4 4 . 7 m m o l) を導入した。N₂ でのパージをさらに 5 分間継続した。容器は密封し 1 3 5 で 2 2 時間加熱した。後処理に際して、混合物は飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ、EtOAc (2 回) で抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣はコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM) によって精製し、4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) - 5 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (9 3) (1 . 5 6 g 、 収率 7 8 . 8 %) がオフホワイト色の固体として得られた。¹H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) ppm 8 . 2 5 - 8 . 3 1 (2 H , m) 、 8 . 1 4 (1 H , s) 、 7 . 1 1 (1 H , d , J = 4 . 7 H z) 、 5 . 5 4 - 5 . 6 2 (1 H , m) 、 5 . 0 8 (2 H , b r . s .) 、 3 . 8 5 (3 H , s) 、 2 . 2 4 - 2 . 3 4 (2 H , m) 、 1 . 6 9 - 1 . 7 4 (2 H , m) 、 1 . 3 9 (2 H , t , J = 6 . 3 H z) 、 0 . 8 5 (6 H , s) 。 LCMS - ESI (POS) 、 M / Z 、 M + 1 : 実測値 3 1 1 . 2 。

【 0 2 1 6 】

【 化 1 1 0 】



93

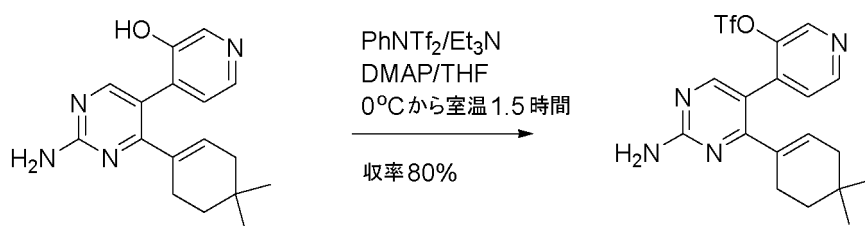
94

4 - (2 - アミノ - 4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - オール (9 4)

4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) - 5 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (9 3) (0 . 2 4 g 、 0 . 7 7 m m o l) およびピリジン塩酸塩 (0 . 7 2 g 、 6 . 2 m m o l) の混合物を、2 3 5 で 3 時間油浴中で撹拌した。冷却の後、粗製の固体は飽和 NH₄Cl 水溶液および EtOAc によって回収した。層を分離した後、水性物は EtOAc (1 回) で抽出した。水層は氷冷飽和 NaHCO₃ 水溶液で塩基性化し、1 0 % i - PrOH / クロロホルム (3 回) で抽出した。有機層は合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮し 4 - (2 - アミノ - 4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - オール (9 4) (0 . 1 8 g 、 収率 7 9 %) がオフホワイト固体として得られた。¹H NMR (5 0 0 M H z , MeOH - d₄) ppm 8 . 1 3 (1 H , s) 、 8 . 0 7 (1 H , s) 、 8 . 0 2 (1 H , d , J = 4 . 9 H z) 、 7 . 1 9 (1 H , d , J = 4 . 9 H z) 、 5 . 5 1 - 5 . 5 6 (1 H , m) 、 2 . 3 4 - 2 . 4 0 (2 H , m) 、 1 . 6 5 - 1 . 7 2 (2 H , m) 、 1 . 4 1 (2 H , t , J = 6 . 4 H z) 、 0 . 8 7 (6 H , s) 。 LCMS - ESI (POS) 、 M / Z 、 M + 1 : 実測値 2 9 7 . 1 。

【 0 2 1 7 】

【 化 1 1 1 】



94

95

4 - (2 - アミノ - 4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) ピリミジン - 5

10

20

30

40

50

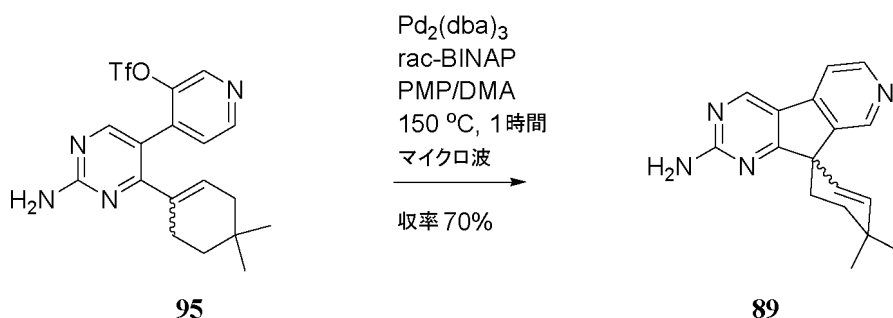
-イル)ピリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート(95)

N-フェニルトリフルイミド(0.36g、1.0mmol)を、4-(2-アミノ-4-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-3-オール(94)(0.10g、0.34mmol)、トリエチルアミン(0.19mL、1.3mmol)、および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(触媒量)の、攪拌した氷冷THF(12mL)溶液に、0 で5分間、次いで室温で1.5時間添加した。混合物は、加熱なしで真空中で濃縮し、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)によって精製し、4-(2-アミノ-4-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート(95)(0.11g、収率76%)が殆ど無色の結晶性固体として得られた。

¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 8.64(1H,d,J=4.7Hz)、8.57(1H,s)、8.17(1H,s)、7.36(1H,d,J=5.1Hz)、5.47-5.53(1H,m)、5.43(2H,br.s.)、2.39(2H,br.s.)、1.67-1.73(2H,m)、1.42(2H,t,J=6.3Hz)、0.87(6H,s)。LCMS-EESI(POS)、M/Z、M+1:実測値429.1。

【0218】

【化112】



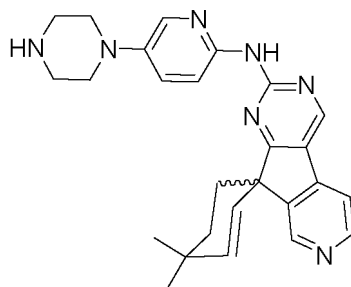
(ラセミ)-4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサ-2-エン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミン(89)

マイクロ波反応容器に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(o)(0.062g、0.068mmol)、2-(ジフェニルホスフィノ)-1-(2-(ジフェニルホスフィノ)ナフタレン-1-イル)ナフタレン(0.084g、0.14mmol)、および4-(2-アミノ-4-(4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)ピリミジン-5-イル)ピリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホネート(95)(0.29g、0.68mmol)のDMA(3.5mL)溶液を装入した。1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン(0.61mL、3.4mmol)を注射器によって導入する前に、容器を3分間N₂でパージした。さらに3分間N₂でパージした後に、容器を蓋しマイクロ波条件にかけた(150 1時間)。粗製生成混合物はセライトの層を通して濾過した。濾液は真空中で濃縮し、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM)(ラセミ)-4,4-ジメチルスピロ[シクロヘキサ-2-エン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミン(89)(0.13g、収率69%)がオフホワイト色の固体として得られた。

【実施例43】

【0219】

【化 1 1 3】



96

10

(ラセミ) - 4, 4 - ジメチル - N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) スピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1, 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3, 4] シクロペンタ [1, 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミン

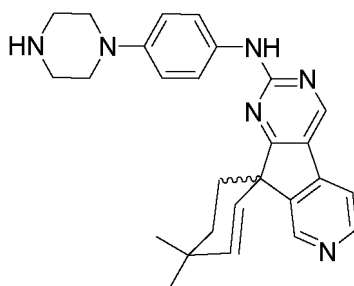
表題化合物 (9 6) は、実施例 2 7 に記載されものに類似する化学反応を用いて、化合物 (8 9) から調製した。¹H NMR (5 0 0 MHz , MeOH) (TFA 塩とみなす) ppm 9 . 3 7 (1 H , s)、8 . 8 4 (1 H , s)、8 . 7 9 (1 H , d , J = 6 . 1 Hz)、8 . 4 2 (1 H , d , J = 5 . 9 Hz)、7 . 9 7 - 8 . 0 7 (2 H , m)、7 . 8 6 (1 H , d , J = 9 . 3 Hz)、6 . 1 1 (1 H , d , J = 9 . 8 Hz)、5 . 2 0 (1 H , d , J = 9 . 8 Hz)、3 . 5 0 - 3 . 5 5 (4 H , m)、3 . 4 2 - 3 . 4 7 (4 H , m)、2 . 1 8 - 2 . 3 2 (2 H , m)、1 . 9 9 - 2 . 0 8 (1 H , m)、1 . 8 1 - 1 . 9 0 (1 H , m)、1 . 2 9 (6 H , d , J = 3 . 4 Hz)。LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 4 4 0 . 2。

20

【実施例 4 4】

【0 2 2 0】

【化 1 1 4】



97

30

(ラセミ) - 4, 4 - ジメチル - N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) スピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1, 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3, 4] シクロペンタ [1, 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミン

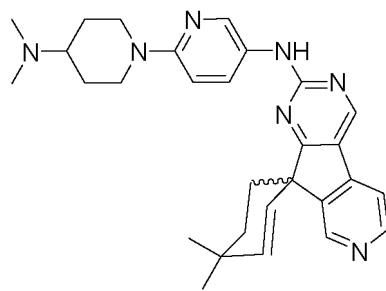
表題化合物 (9 7) は実施例 2 7 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 (8 9) から調製した。¹H NMR (4 0 0 MHz , MeOH) (TFA 塩とみなす) ppm 9 . 1 2 (1 H , s)、8 . 6 1 - 8 . 7 1 (2 H , m)、8 . 2 4 (1 H , d , J = 6 . 3 Hz)、7 . 7 4 (2 H , d , J = 9 . 0 Hz)、7 . 0 4 (2 H , d , J = 9 . 0 Hz)、6 . 0 8 (1 H , d , J = 9 . 8 Hz)、5 . 1 7 (1 H , d , J = 9 . 8 Hz)、3 . 4 0 (8 H , s)、1 . 6 4 - 2 . 4 5 (4 H , m)、1 . 2 8 (6 H , d , J = 2 . 0 Hz) LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 4 3 9 . 1。

40

【実施例 4 5】

【0 2 2 1】

【化 1 1 5】



98

10

(ラセミ) - N - (6 - (4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジニル) - 3 - ピリジニル) - 4 , 4 - ジメチルスピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミン

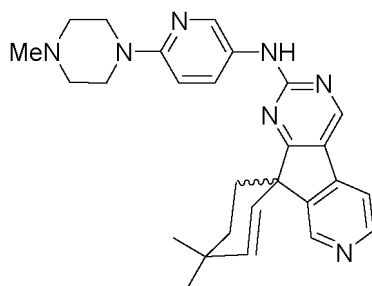
表題化合物 (9 8) は、実施例 2 7 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 (8 9) から調製した。¹H NMR (4 0 0 MHz , MeOH - d 4) (TFA 塩とみなす) ppm 9 . 2 0 (1 H , s)、8 . 5 4 - 8 . 8 0 (3 H , m)、8 . 3 1 (1 H , d , J = 6 . 3 Hz)、8 . 2 0 (1 H , dd , J = 9 . 4 , 2 . 7 Hz)、7 . 2 6 (1 H , br . s .)、6 . 0 7 (1 H , d , J = 9 . 8 Hz)、5 . 1 7 (1 H , d , J = 9 . 8 Hz)、4 . 4 1 (2 H , d , J = 1 3 . 7 Hz)、3 . 5 0 - 3 . 5 9 (1 H , m)、3 . 0 9 - 3 . 2 1 (2 H , m)、2 . 9 1 (6 H , s)、1 . 6 9 - 2 . 3 3 (8 H , m)、1 . 2 6 (6 H , d , J = 6 . 7 Hz)。LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 4 8 2 . 2。

20

【実施例 4 6】

【0 2 2 2】

【化 1 1 6】



99

30

(ラセミ) - 4 , 4 - ジメチル - N - (6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル) スピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミン

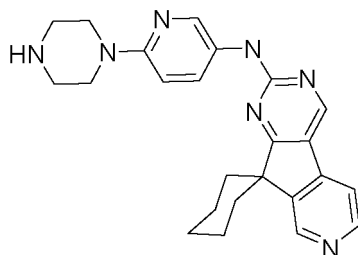
表題化合物 (9 9) は、実施例 2 7 に記載されたものに類似する化学反応を用いて (8 9) から調製した。¹H NMR (4 0 0 MHz , MeOD - d 3) (TFA 塩とみなす) ppm 9 . 1 6 (1 H , s)、8 . 6 6 - 8 . 7 5 (2 H , m)、8 . 6 1 (1 H , d , J = 2 . 7 Hz)、8 . 2 9 (1 H , d , J = 5 . 5 Hz)、8 . 1 2 (1 H , dd , J = 9 . 0 , 2 . 7 Hz)、7 . 0 3 (1 H , d , J = 9 . 4 Hz)、6 . 0 8 (1 H , d , J = 9 . 8 Hz)、5 . 1 7 (1 H , d , J = 9 . 8 Hz)、4 . 2 9 (4 H , br . s .)、3 . 6 1 (4 H , s)、2 . 9 9 (3 H , s)、1 . 6 5 - 2 . 4 6 (4 H , m)、1 . 2 7 (6 H , d , J = 7 . 4 Hz)。LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 4 5 4 . 3。

40

【実施例 4 7】

【0 2 2 3】

【化 1 1 7】



100

N - (6 - (1 - ピペラジニル) - 3 - ピリジニル) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミン

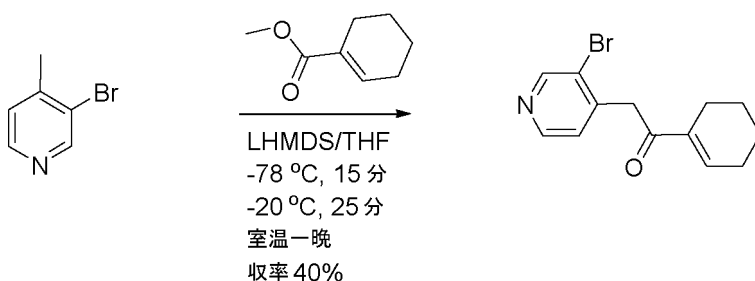
10

表題化合物 (1 0 0) は、実施例 2 7 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 (1 0 4) から調製した。¹H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) 1 0 . 3 4 (1 H , br s)、9 . 2 8 (1 H , s)、9 . 1 3 (1 H , s)、8 . 8 3 (2 H , br s)、8 . 8 2 (1 H , d , J = 5 . 9 Hz)、8 . 5 7 (1 H , br s)、8 . 3 3 (1 H , d , J = 6 . 1 Hz)、8 . 0 5 (1 H , br s)、7 . 0 1 (1 H , d , J = 8 . 8 Hz)、3 . 6 8 (4 H , m)、3 . 2 1 (4 H , m)、2 . 1 5 (2 H , m)、1 . 8 5 (2 H , m)、1 . 7 5 (6 H , m) ; LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 4 1 4 . 2。

20

【 0 2 2 4】

【化 1 1 8】



30

101

2 - (3 - プロモピリジン - 4 - イル) - 1 - シクロヘキセニルエタノン (1 0 1)

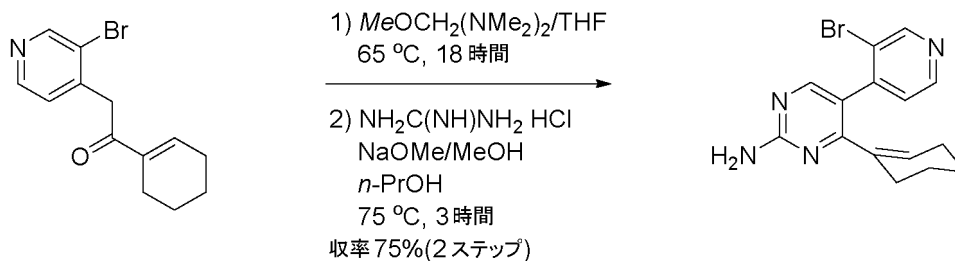
リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中に1Mの溶液)(21 mL、21 mmol)を、アセトンドライアイス浴中で冷却した3-プロモ-4-メチルピリジン(3.0 g、17 mmol)の攪拌したTHF(15 mL)溶液に5分間にわたって添加した。結果として生じた混合物を10分間攪拌し、アセトンドライアイス浴を氷塩浴(-20)に取り替えた。攪拌はさらに20分間継続した。1-(カルボメトキシ)シクロヘキセン(3.3 mL、24 mmol)のTHF(15 mL)溶液を、この温度で注射器によって加えた。結果として生じた混合物を徐々に室温まで暖め、一晩攪拌した。後処理に際して、混合物は氷を含む飽和NH₄Cl水溶液に注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣はコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)によって精製し、2-(3-プロモピリジン-4-イル)-1-シクロヘキセニルエタノン(101)(2.0 g、収率41%)がオフホワイト色の固体として得られた。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.71(1H, s)、8.46(1H, d, J = 5.1 Hz)、7.17(1H, d, J = 4.7 Hz)、7.02 - 7.11(1H, m)、4.13(2H, s)、2.22 - 2.40(4H, m)、1.55 - 1.77(4H, m)。LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 2 8 0 . 0。

40

【 0 2 2 5】

50

【化119】



101

102

10

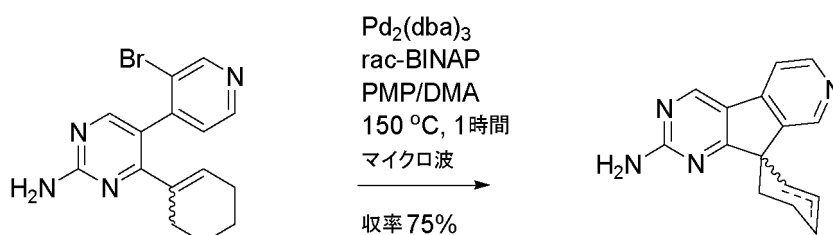
5 - (3 - プロモピリジン - 4 - イル) - 4 - シクロヘキセニルピリミジン - 2 - アミン (1 0 2)

2 - (3 - プロモピリジン - 4 - イル) - 1 - シクロヘキセニルエタノン (1 0 1) (0 . 6 4 g 、 2 . 3 m m o l) 、 メトキシ - N , N , N ' , N ' - テトラメチルメタンジ
アミン (1 . 7 m L 、 1 1 m m o l) の T H F (2 m L) 溶液を 6 5 (油浴) で一晩攪
拌した。塩酸グアニジン (2 . 2 g 、 2 3 m m o l) 、 n - プロパノール (9 m L) およ
びナトリウムメトキシド (4 . 3 7 M の M e O H 溶液) (3 . 7 m L 、 1 6 m m o l) は
、連続して添加した。結果として生じた混合物は、7 5 で 3 時間攪拌した。冷却の後、
混合物は氷を含む飽和 NaHCO_3 水溶液に注ぎ、E t O A c (2 回) で抽出した。合わ
せた有機物を Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣はコンビフラッシュカラ
ムクロマトグラフィー (M e O H / D C M) によって精製し、5 - (3 - プロモピリジン
- 4 - イル) - 4 - シクロヘキセニルピリミジン - 2 - アミン (1 0 2) (0 . 5 7 g 、
収率 7 5 %) が淡黄色固体として得られた。 ^1H N M R (4 0 0 M H z , M e O H - d
4) p p m 8 . 7 3 (1 H , s) 、 8 . 5 1 (1 H , d , J = 4 . 9 H z) 、 8 .
0 7 (1 H , s) 、 7 . 4 1 (1 H , d , J = 4 . 9 H z) 、 5 . 5 5 - 5 . 6 1 (1 H
、 m) 、 2 . 3 1 - 2 . 4 4 (2 H , m) 、 1 . 9 0 (2 H , b r . s .) 、 1 . 6 2 -
1 . 7 2 (2 H , m) 、 1 . 4 8 - 1 . 6 1 (2 H , m) 。 L C M S - E S I (P O S)
、 M / Z 、 M + 1 : 実測値 3 3 1 . 0 。

20

【0226】

【化120】



102

103

30

スピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4] シクロペン
タ [1 , 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミンおよびスピロ [シクロヘキサ - 3 - エン -
1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン] - 2
' - アミン (1 0 3)

40

マイクロ波反応容器に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (2 6
m g 、 0 . 0 3 m m o l) 、 2 - (ジフェニルホスフィノ) - 1 - (2 - (ジフェニルホ
スフィノ) ナフタレン - 1 - イル) ナフタレン (3 6 m g 、 0 . 0 6 m m o l) 、 およ
び 5 - (3 - プロモピリジン - 4 - イル) - 4 - シクロヘキセニルピリミジン - 2 - アミン
(A) (9 5 m g 、 0 . 2 9 m m o l) の D M A (2 . 5 m L) 溶液を装入した。1 , 2
, 2 , 6 , 6 - ペンタメチルピペリジン (0 . 2 6 m L 、 1 . 4 m m o l) を注射器によ
って導入する前に、容器は 3 分間 N_2 でパージした。3 分間窒素でパージした後に、容器
を蓋しマイクロ波条件 (1 5 0 で 1 時間) にかけた。粗製物をセライトの層を通して濾

50

過し、濃縮乾固した。残渣はコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー（MeOH/DCM）によって精製し、スピロ[シクロヘキサ-2-エン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミンおよびスピロ[シクロヘキサ-3-エン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミンの5:3異性体混合物として(103)(54mg、収率75%)が得られた。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値251.2.

【0227】

【化121】



10

スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミン(104)

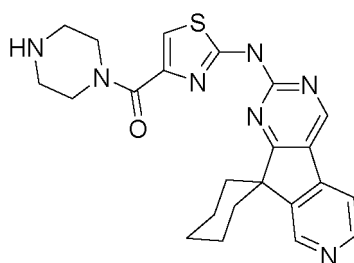
EtOH(10mL)およびEtOAc(6mL)の混合溶媒中の異性体混合物(103)(90mg)を、パラジウム(10wt%(乾量基準)、活性炭(約1.9mg、18μmol)上)の存在下、20時間の間、H₂の一雰囲気下で水素化した。混合物はセライトの層を通して濾過し、真空中で濃縮し、スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミン(104)(74mg、収率82%)がオフホワイト色の固体として得られた。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 8.91(1H,s)、8.66(1H,s)、8.56(1H,d,J=5.1Hz)、7.50(1H,dd,J=5.1,0.8Hz)、5.53(2H,br.s.)、1.55-2.15(10H,m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値253.1.

20

【実施例48】

【0228】

【化122】



105

N-(4-(1-ピペラジニルカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル)スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミン

40

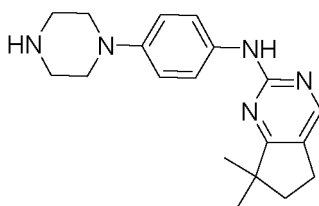
表題化合物(105)は、実施例27に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物(104)から調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 9.10(1H,s)、8.97(1H,s)、8.90(1H,s)、8.38(1H,d,J=5.2Hz)、8.05(1H,s)、7.95(1H,d,J=5.2Hz)、6.73(1H,s)、5.20(1H,br.s.)、3.39(4H,m)、2.80(4H,m)、2.18(2H,br.s.)、2.14(2H,s)、1.98(2H,br.s.)、1.81(2H,br.s.)、1.59(2H,br.s.)、存在する回転異性体を参照のこと; LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値448.1

50

。【実施例 49】

【0229】

【化123】



106

10

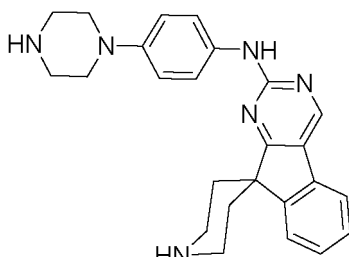
7,7-ジメチル-N-(4-(1-ピペラジニル)フェニル)-6,7-ジヒドロ5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-アミン

表題化合物(106)は、実施例26および27に記載されたものに類似する化学反応を用いて、2,2-ジメチルシクロペンタノンから調製した。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値324.2。

【実施例50】

【0230】

【化124】



107

20

N-(4-(1-ピペラジニル)フェニル)スピロ[インデノ[2,1-d]ピリミジン-9,4'-ピペリジン]-2-アミン

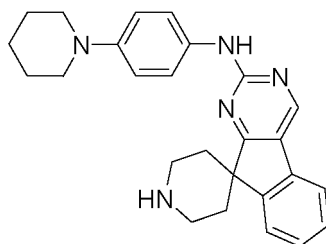
表題化合物(107)は市販のN-BOC-1-[4-スピロ-ピペリジン]-2-インダノンから実施例26および27に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 9.52(1H, br.s.)、8.86(1H, s)、7.53-7.82(4H, m)、7.23-7.38(2H, m)、6.89(2H, d, J=8.6Hz)、3.43-3.53(2H, m)、2.91-3.07(6H, m)、2.77-2.87(4H, m)、1.75-1.86(2H, m)、1.56-1.67(2H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値413.2。

30

【実施例51】

【0231】

【化125】



108

40

N-(4-(1-ピペリジニル)フェニル)スピロ[インデノ[2,1-d]ピリミジン-9,4'-ピペリジン]-2-アミン

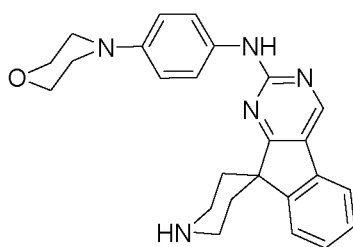
50

表題化合物(108)は、市販のN-BOC-1-[4-スピロ-ピペリジン]-2-インダノンから実施例3に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 8.69(1H, s)、7.55-7.65(4H, m)、7.30-7.37(2H, m)、7.18(1H, s)、6.99(2H, t, J=9.3Hz)、3.77(1H, br t, J=10)、3.47(1H, br s)、¥3.31(1H, br t, J=9.6Hz)、3.18-3.22(1H, m)、3.14(2H, t, J=4.3)、3.10(2H, t, J=5.4Hz)、3.07(1H, m)、2.17(1H, br t, J=10.8Hz)、2.07(1H, br t, J=10.0Hz)、1.85(1H, br d, J=13.0Hz)、1.72-1.77(2H, m)、1.66-1.71(2H, m)、1.56-1.60(1H, m)、1.50-1.55(1H, m); LCMS-EI(POS)、M/Z、M+1:実測値412.1

【実施例52】

【0232】

【化126】



109

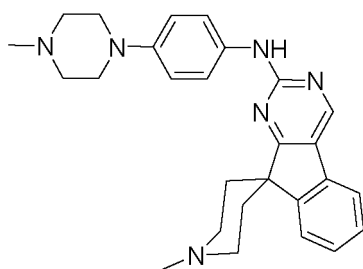
N-(4-(4-モルホリニル)フェニル)スピロ[インデノ[2,1-d]ピリミジン-9,4'-ピペリジン]-2-アミン

表題化合物(109)は市販のN-BOC-1-[4-スピロ-ピペリジン]-2-インダノンから実施例3に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) ppm 9.66(1H, s)、9.16(1H, d, J=10.5Hz)、8.95(1H, s)、8.69(1H, q, J=10.0Hz)、7.82(1H, d, J=7.3Hz)、7.62(2H, d, J=8.8Hz)、7.47(1H, d, J=7.6Hz)、7.39-7.44(1H, m)、7.34-7.39(1H, m)、7.01(2H, d, J=9.0Hz)、3.79-3.90(2H, m)、3.75-3.79(4H, m)、3.47(2H, d, J=12.7Hz)、3.03-3.15(4H, m)、2.25-2.36(2H, m)、1.78(2H, d, J=13.9Hz); LCMS-EI(POS)、M/Z、M+1:実測値414.1

【実施例53】

【0233】

【化127】



110

1'-メチル-N-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル)スピロ[インデノ[2,1-d]ピリミジン-9,4'-ピペリジン]-2-アミン

表題化合物(110)は、ヨウ化メチルを用いるビスアルキル化によって実施例50の

10

20

30

40

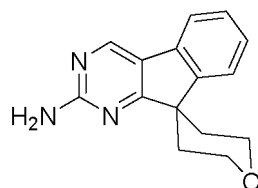
50

化合物107から調製した。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1：実測値441.2

【実施例54】

【0234】

【化128】



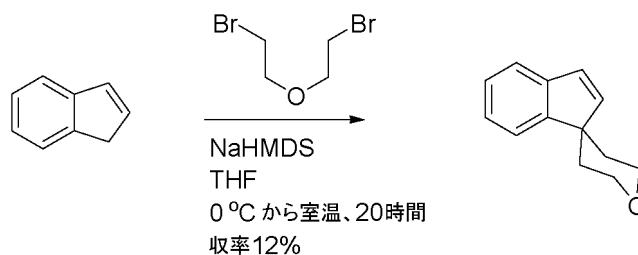
111

2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[インデノ[2,1-d]ピリミジン-9,4'-ピラン]-2-アミン

表題化合物(111)は、実施例1に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物112から調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.70(1H, s)、7.70(1H, d, J=7.4Hz)、7.62(1H, d, J=7.4Hz)、7.28-7.36(1H, m)、7.20-7.28(1H, m)、6.83(2H, br.s.)、4.32-4.45(2H, m)、3.80-3.94(2H, m)、1.88-2.03(2H, m)、1.50-1.66(2H, m) LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1：実測値254.1

【0235】

【化129】



112

2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピラン](112)

オープン乾燥した200mL一首丸底フラスコに、NaHMDS(1MTHF溶液)(67mL、67.2mmol)を装入した。この溶液を氷水浴中で攪拌、冷却しながら、N₂雰囲気下でインデン(3.7g、31.9mmol)のTHF(6mL)溶液を添加した。結果として生じた混合物は、0で2時間攪拌し、次いで、1-ブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)エタン(7.4g、31.9mmol)の攪拌し氷冷却したTHF(15mL)溶液に挿入した。結果として生じた混合物は、0で3時間攪拌し、一晩で室温まで暖めた。後処理に際して、反応混合物は氷を含む飽和NH₄Cl水溶液に注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機物を塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣はコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)によって精製し、2',3',5',6'-テトラヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピラン](112)(0.7g、収率12%)がオフホワイト色の固体として得られた。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 7.35-7.44(2H, m)、7.22-7.32(2H, m)、6.99(1H, d, J=5.9Hz)、6.82(1H, d, J=5.5Hz)、4.09-4.15(2H, m)、3.82(2H, td, J=11.9, 2.3Hz)、2.24(2H, td)、1.30-1.37(2H, m)。

【実施例55】

10

20

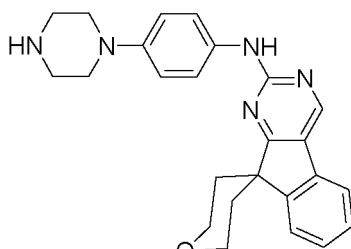
30

40

50

【 0 2 3 6 】

【 化 1 3 0 】



113

10

N - (4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロスピロ [インデノ [2 , 1 - d] ピリミジン - 9 , 4 ' - ピラン] - 2 - アミン

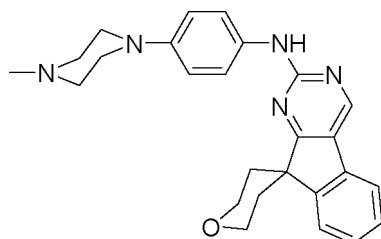
表題化合物 (1 1 3) は、実施例 2 7 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 1 1 1 から調製した。¹H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) ppm 9 . 5 4 (1 H , s)、8 . 8 8 (1 H , s)、7 . 7 7 (1 H , d , J = 7 . 0 Hz)、7 . 5 8 - 7 . 7 0 (3 H , m)、7 . 2 6 - 7 . 4 1 (2 H , m)、6 . 8 9 (2 H , d , J = 9 . 0 Hz)、4 . 3 6 - 4 . 4 7 (2 H , m)、3 . 8 5 - 3 . 9 6 (2 H , m)、2 . 9 3 - 3 . 0 3 (4 H , m)、2 . 7 7 - 2 . 8 8 (4 H , m)、1 . 9 7 - 2 . 0 8 (2 H , m)、1 . 6 2 (2 H , d , J = 1 2 . 9 Hz)。LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 4 1 4 . 1。

20

【 実施例 5 6 】

【 0 2 3 7 】

【 化 1 3 1 】



114

30

N - (4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロスピロ [インデノ [2 , 1 - d] ピリミジン - 9 , 4 ' - ピラン] - 2 - アミン

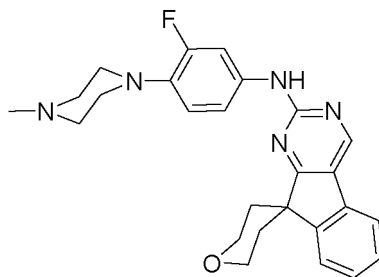
表題化合物 (1 1 4) は、実施例 1 および 3 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 1 1 2 から調製した。¹H NMR (5 0 0 MHz , DMSO - d₆) ppm 9 . 7 0 (1 H , br . s .)、9 . 6 3 (1 H , s)、8 . 9 1 (1 H , s)、7 . 7 9 (1 H , d , J = 7 . 1 Hz)、7 . 7 4 (2 H , d , J = 9 . 0 Hz)、7 . 6 7 (1 H , d , J = 7 . 3 Hz)、7 . 3 8 (1 H , dt , J = 7 . 5 , 1 . 0 Hz)、7 . 3 2 (1 H , dt , J = 7 . 5 , 1 . 2 Hz)、7 . 0 1 (2 H , d , J = 9 . 3 Hz)、4 . 3 7 - 4 . 4 6 (2 H , m)、3 . 9 3 (2 H , dt , J = 1 1 . 3 , 4 . 2 Hz)、3 . 7 8 (2 H , d , J = 1 3 . 2 Hz)、3 . 5 4 (2 H , d , J = 1 2 . 0 Hz)、3 . 1 2 - 3 . 2 8 (2 H , m)、2 . 9 3 (2 H , t , J = 1 2 . 1 Hz)、2 . 8 8 (3 H , d , J = 2 . 9 Hz)、2 . 0 4 (2 H , ddd , J = 1 3 . 8 , 9 . 8 , 4 . 3 Hz)、1 . 6 4 (2 H , br d , J = 1 3 . 4 Hz) ; LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 4 2 8 . 2。

40

【 実施例 5 7 】

【 0 2 3 8 】

【化 1 3 2】



115

10

N - (3 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル) - 2 ' , 3 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロスピロ [インデノ [2 , 1 - d] ピリミジン - 9 , 4 ' - ピラン] - 2 - アミン

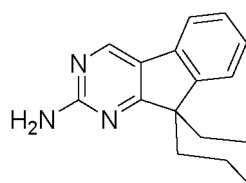
表題化合物 (1 1 5) は、実施例 1 および 3 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 1 1 2 から調製した。¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 9 . 9 0 (1 H , s)、9 . 7 3 (1 H , b r . s .)、8 . 9 7 (1 H , s)、7 . 8 7 (1 H , d d , J = 1 5 . 3 , 2 . 3 H z)、7 . 8 1 (1 H , d , J = 6 . 8 H z)、7 . 6 8 (1 H , d , J = 7 . 3 H z)、7 . 5 2 (1 H , d d , J = 8 . 8 , 2 . 0 H z)、7 . 3 9 (1 H , d d d , J = 7 . 5 , 1 . 1 H z)、7 . 3 4 (1 H , d d d , J = 7 . 5 , 1 . 2 H z)、7 . 0 6 - 7 . 1 4 (1 H , m)、4 . 3 7 - 4 . 4 6 (2 H , m)、3 . 9 4 (2 H , d t , J = 1 1 . 4 , 4 . 2 , 4 . 2 H z)、3 . 5 2 (2 H , d , J = 1 2 . 2 H z)、3 . 4 5 (2 H , d , J = 1 3 . 2 H z)、3 . 2 3 (2 H , q , J = 1 0 . 7 H z)、3 . 0 0 (2 H , t , J = 1 1 . 9 H z)、2 . 8 8 (3 H , d , J = 3 . 4 H z)、2 . 0 5 (2 H , d d d , J = 1 3 . 9 , 1 0 . 0 , 4 . 3 H z)、1 . 6 4 (2 H , b r d , J = 1 3 . 9 H z) ; L C M S - E S I (P O S)、M / Z、M + 1 : 実測値 4 4 6 . 2

20

【実施例 5 8】

【 0 2 3 9】

【化 1 3 3】



116

30

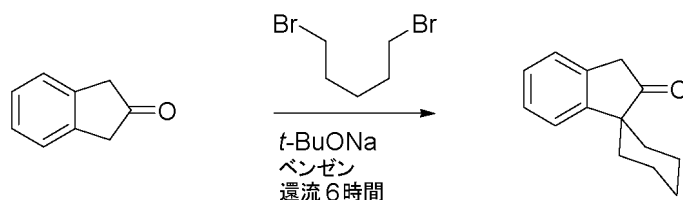
スピロ [シクロヘキサン - 1 , 9 ' - インデノ [2 , 1 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミン

表題化合物 (1 1 6) は、実施例 1 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 1 1 7 から調製した。¹H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) ppm 8 . 5 9 (1 H , s)、7 . 6 2 (2 H , d , J = 7 . 8 H z)、7 . 3 4 (1 H , t d , J = 7 . 4 , 1 . 2 H z)、7 . 2 8 (1 H , t d , J = 7 . 5 , 1 . 0 H z)、5 . 2 5 (2 H , b r . s .)、2 . 0 6 - 2 . 1 9 (2 H , m)、1 . 6 2 - 1 . 9 0 (8 H , m)。L C M S - E S I (P O S)、M / Z、M + 1 : 実測値 2 5 2 . 1

40

【 0 2 4 0】

【化134】



117

スピロ[シクロヘキサン-1,1'-インデン]-2'(3'H)-オン(117) 10

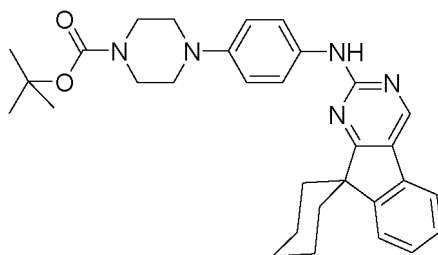
1,5-ジブロモペンタンを、室温で2-インダノン(7.0g、53.0mmol)およびt-BuONa(12g、125mmol)の攪拌したベンゼン(60mL)溶液に添加した。結果として生じた混合物は、加熱し6時間還流した。冷却の後、混合物は氷を含む2NHCl水溶液に注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機層は、塩水(2回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣はコンピフラッシュカラムクロマトグラフィー(Et₂O/ヘキサン)にかけ、低純度のスピロ[シクロヘキサン-1,1'-インデン]-2'(3'H)-オン(117)(0.32g)が得られたが、それ以上の精製をしないで次のステップに用いた。

【実施例59】

【0241】

20

【化135】



118

tert-ブチル4-(4-(スピロ[シクロヘキサン-1,9'-インデノ[2,1-d]ピリミジン]-2'-イルアミノ)フェニル)-1-ピペラジincarボキシレート 30

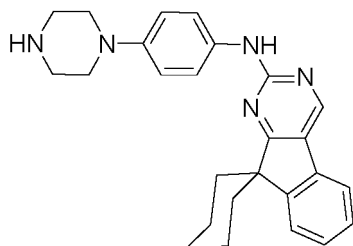
表題化合物(118)は、実施例27に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物116から調製した。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d) ppm 8.68(1H,s)、7.54-7.66(4H,m)、7.28-7.38(2H,m)、7.13(1H,br s)、6.98(2H,d,J=8.8Hz)、3.61-3.64(4H,m)、3.11-3.13(4H,m)、2.20-2.35(2H,m)、1.70-1.90(8H,m)、1.51(9H,s)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値512.2

【実施例60】

【0242】

40

【化136】



119

N-(4-(1-ピペラジニル)フェニル)スピロ[シクロヘキサン-1,9'-インデ 50

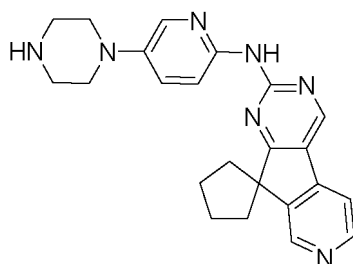
ノ[2,1-d]ピリミジン]-2'-アミン

表題化合物(119)は、実施例27に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物118から調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 9.51(1H, s)、8.6(1H, s)、7.76(1H, d, J=7.3Hz)、7.68(2H, d, J=9.6Hz)、7.62(1H, d, J=7.3Hz)、7.34(1H, td, J=7.5, 1.0Hz)、7.27(1H, td, J=7.4, 1.2Hz)、6.89(2H, d, J=9.6Hz)、2.97-3.00(4H, m)、2.83-2.85(4H, m)、2.23-2.33(2H, m)、1.87(1H, s)、1.60-1.80(8H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値412.1

【実施例61】

【0243】

【化137】

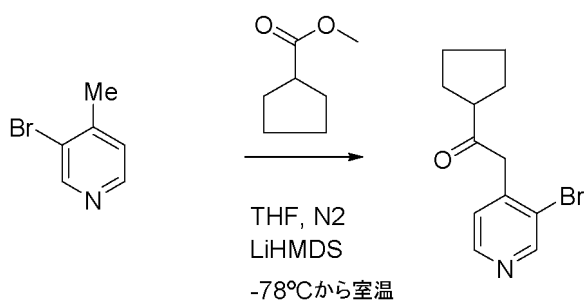


120

N-(5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル)スピロ[シクロペンタン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミン

【0244】

【化138】



121

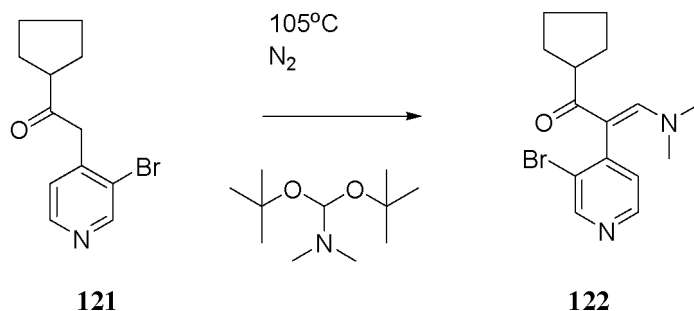
2-(3-プロモ-4-ピリジニル)-1-シクロペンチルエタノン(121)

窒素雰囲気下で、LiHMDS(テトラヒドロフラン1.0M溶液、49.6mL、49.6mmol)を、-78で5分間にわたってメチルシクロペンタンカルボキシレート(3.630g、28.3mmol)および3-プロモ-4-メチルピリジン(2.62mL、23.6mmol)の無水THF10mL溶液に添加した。10分後、溶液を20に暖め、2時間攪拌した。次いで、この溶液は氷水中で冷却し、pHを25%クエン酸で4.5に調節した。DCMでの抽出の後、有機層はNa₂SO₄上で乾燥し、次いで、濃縮して、2-(3-プロモ-4-ピリジニル)-1-シクロペンチルエタノン(121)(6.86g、粗製)が得られた。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.68(1H, s)、8.48(1H, d, J=4.9Hz)、7.37(H, d, J=4.9Hz)、4.07(2H, s)、3.08(1H, ddd, J₁=16.1Hz, J₂=7.3Hz, J₃=1.2Hz)、1.80-1.85(2H, m)、1.72-1.77(2H, m)、1.55-1.59(4H, m); LCMS-ESI(POS

)、M/Z、M+1：実測値 268.0

【0245】

【化139】



10

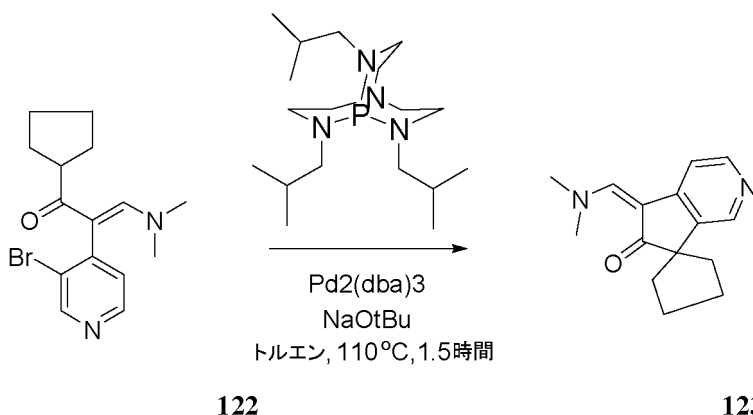
(2E)-2-(3-ブromo-4-ピリジニル)-1-シクロペンチル-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン(122)

窒素雰囲気下で、2-(3-ブromo-4-ピリジニル)-1-シクロペンチルエタノン(121)(6.86g、25.9mmol)およびtert-ブトキシ-N,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン(7.31mL)の溶液を105で3時間加熱した。次いで、この反応物を20に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を120gのコンビフラッシュカラム(乾燥して装入)で精製し、100%EtOAcで溶出した。生成物を含む画分は合わせ、真空下で濃縮し、(2E)-2-(3-ブromo-4-ピリジニル)-1-シクロペンチル-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン(122)(5.79g、76%)が得られた。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.68(1H, s)、8.44(1H, d, J=4.9Hz)、7.64(1H, s)、7.25(1H, d, J=4.9Hz)、2.71(6H, br s)、1.40-1.72(8H, m); ; LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1：実測値323.0

20

【0246】

【化140】



30

(3'Z)-3'-((ジメチルアミノ)メチリデン)スピロ[シクロペンタン-1,1'-インデン]-2'(3'H)-オン(123)

2-(3-ブromoピリジン-4-イル)-1-シクロペンチル-3-(ジメチルアミノ)プロプ-2-エン-1-オン(122)(4.738g、14.63mmol)およびナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート(4.23g、44mmol)の脱気した20mL無水トルエン溶液にPd₂(dba)₃(0.806g、0.879mmol)、および2,8,9-トリイソブチル-2,5,8,9-テトラアザ-1-ホスファ-ビスシクロ[3.3.3]ウンデカン(0.603g、1.757mmol)を窒素雰囲気下で添加した。反応は110で1.5時間加熱し20に冷却し、真空下で濃縮して、(3'Z)-3'-((ジメチルアミノ)メチリデン)スピロ[シクロペンタン-1,1'-インデン]-2'(3'H)-オン(123)が主として得られた。LCMS-ESI

40

50

(POS)、M/Z、M+1：実測値243.1.

【0247】

【化141】



10

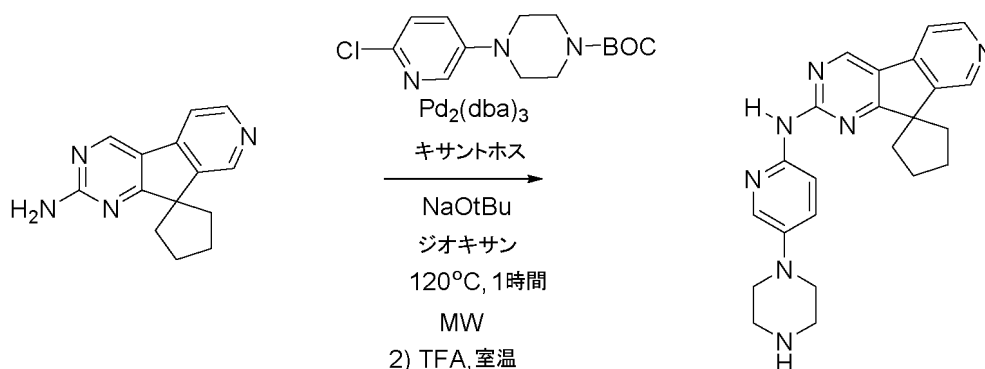
スピロ[シクロペンタン-1, 9'-ピリド[4', 3':3, 4]シクロペンタ[1, 2-d]ピリミジン]-2'-アミン(124)

(3'Z)-3'-((ジメチルアミノ)メチリデン)-スピロ[シクロペンタン-1, 1'-インデン]-2'(3'H)-オン(123)(3.15g、14.63mmol)および塩酸グアニジン(14.0g、146mmol)の50mLiPrOH溶液を、215で加熱し、溶媒を蒸留させた。5分間の加熱の後、混合物は20に冷却した。50mLのH₂Oを加え、溶液は固形分を砕くために超音波で処理した。10% iPrOH/DCMで抽出した後、有機物を真空下で濃縮した。残渣は、80gコンビフラッシュカラム(乾燥して装入)で精製し、DCM-6%MeOH/DCMのグラディエントで溶出した。生成物を含む画分は合わせ、真空下で濃縮した。得られた残渣は、Et₂O、次いでアセトンで磨砕し、スピロ[シクロペンタン-1, 9'-ピリド[4', 3':3, 4]シクロペンタ[1, 2-d]ピリミジン]-2'-アミン(124)(0.824g、23%)が得られた。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.78(1H, s)、8.63(1H, d, J=1Hz)、8.46(1H, d, J=4.9Hz)、7.65(1H, dd, J₁=4.9Hz, J₂=1.2Hz)、7.11(2H, br s)、2.05-2.10(6H, m)、1.89-1.93(2H, m); LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1：実測値239.1。

20

【0248】

【化142】



30

N-(5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル)スピロ[シクロペンタン-1, 9'-ピリド[4', 3':3, 4]シクロペンタ[1, 2-d]ピリミジン]-2'-アミン(125)

tert-ブチル4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.12g、0.41mmol)、スピロ[シクロペンタン-1, 9'-ピリド[4', 3':3, 4]シクロペンタ[1, 2-d]ピリミジン]-2'-アミン(124)(0.081g、0.34mmol)およびナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート(0.098g、1.0mmol)の脱気した4mL1,4-ジオキサン溶液にPd₂(dba)₃(0.031g、0.034mmol)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチル-9H-キサンテン(0.039g、0.068mmol)を添加し、120°Cで1時間加熱し、その後MWとTFAで室温で処理して化合物125を得た。

40

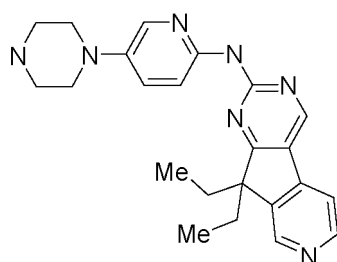
50

o 1) を窒素雰囲気下で添加した。この溶液はマイクロ波照射で 120 で 1 時間加熱した。次いで、溶液は 40 g のコンピフラッシュカラム (乾燥して装入) で精製し、40 % EtOAc / ヘキサンから EtOAc、次いで 2 % MeOH / DCM から 5 % MeOH / DCM のグラディエントで溶出させた。生成物を含む画分は合わせ、真空下で濃縮した。得られた残渣は、5 mL DCM および 1 mL TFA に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。有機物は真空下で除去し、N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) スピロ [シクロペンタン - 1 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン] - 2 ' - アミン (125) (253 mg , 100 %) が TFA 塩として得られた。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.69 (1H , s)、9.31 (1H , s)、9.01 (1H , s)、8.60 (2H , br s)、8.83 (1H , d , J = 6.2 Hz)、8.36 (1H , d , J = 5.5 Hz)、8.12 (1H , d , J = 3.2 Hz)、8.10 (1H , d , J = 8.9 Hz)、7.63 (1H , dd , J₁ = 9.4 Hz , J₂ = 3.1 Hz)、3.39 (4H , m)、3.27 (4H , m)、2.12 - 2.20 (8H , m) ; LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 400.1。

【実施例 62】

【0249】

【化143】



126

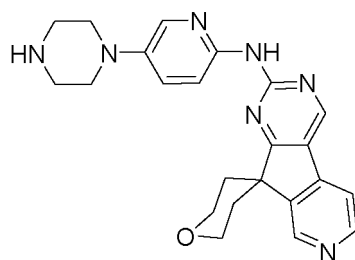
9,9 - ジエチル - N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) - 9H - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピリミジン - 2 - アミン

表題化合物 (126) は、実施例 61 に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 10.82 (1H , s)、9.34 (1H , s)、9.03 (1H , s)、8.88 (1H , d , J = 5.9 Hz)、8.84 (2H , br s)、8.39 (1H , d , J = 5.9 Hz)、8.13 (1H , d , J = 3.2 Hz)、8.10 (1H , d , J = 8.9 Hz)、7.65 (1H , d , J₁ = 9.3 Hz , J₂ = 3.1 Hz)、3.94 (4H , m)、3.28 (4H , m)、2.21 (2H , dq , J₁ = 13.7 Hz , J₂ = 7.4 Hz)、2.12 (2H , dq , J₁ = 13.7 Hz , J₂ = 7.0 Hz)、0.38 (6H , t , J = 7.4 Hz) ; LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 402.2。

【実施例 63】

【0250】

【化144】



127

N - (5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) - 2,3,5,6 - テトラヒドロスピロ [ピラン - 4 , 9 ' - ピリド [4 ' , 3 ' : 3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - d] ピ

リミジン] - 2' - アミン

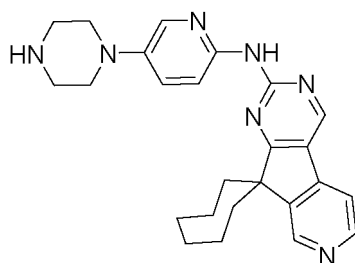
表題化合物(127)は、実施例61に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.74(1H, s)、9.36(1H, s)、9.24(1H, s)、8.91(2H, br s)、8.86(1H, d, J=6.3Hz)、8.39(1H, d, J=5.9Hz)、8.14(1H, d, J=3.2Hz)、8.07(1H, d, J=9.0Hz)、7.65(1H, dd, J₁=9.0Hz, J₂=3.1Hz)、4.35(2H, m)、3.93(2H, m)、3.41(4H, m)、3.28(4H, m)、2.14(2H, m)、1.80(2H, m); LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値416.2。

【実施例64】

【0251】

【化145】

10



128

20

N-(5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル)スピロ[シクロヘプタン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミン

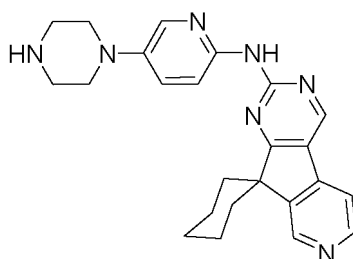
表題化合物(128)は、実施例61に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.89(1H, s)、9.03(1H, s)、8.54(1H, d, J=5.1Hz)、8.16(1H, d, J=9.0Hz)、8.03(1H, d, J=3.2Hz)、7.77(1H, d, J=4.9Hz)、7.47(1H, dd, J₁=9.0Hz, J₂=3.0Hz)、3.15(4H, m)、2.99(4H, m)、2.10(2H, m)、1.90-1.96(2H, m)、1.81-1.86(4H, m)、1.77(4H, m); LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値428.2。

30

【実施例65】

【0252】

【化146】



129

40

N-(5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル)スピロ[シクロヘキサン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミン

表題化合物(129)は、実施例61に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.74(1H, s)、9.36(1H, s)、9.18(1H, s)、8.89(2H, br s)、8.85(1H, d, J=6.2Hz)、8.40(1H, d, J=5.9Hz)、8.13(1H, d, J=2.7Hz)、8.10(1H, br s)、7.66(1H, dd, J₁=

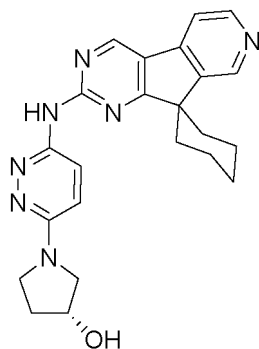
50

9.0 Hz, J = 3.2 Hz), 3.40 (4H, m), 3.28 (4H, m), 2.18 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.72 - 1.82 (6H, m); LCMS - ESI (POS), M/Z, M + 1: 実測値 414.2。

【実施例 66】

【0253】

【化147】



130

10

(3R) - 1 - (6 - (スピロ[シクロヘキサン - 1, 9' - ピリド[4', 3':3, 4]シクロペンタ[1, 2-d]ピリミジン] - 2' - イルアミノ) - 3 - ピリダジニル) - 3 - ピロリジノール

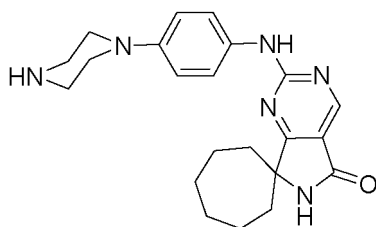
20

表題化合物(130)は、実施例61に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 10.18(1H, s)、9.03(1H, s)、8.89(1H, s)、8.55(1H, d, J = 4.9 Hz)、8.07(1H, d, J = 9.6 Hz)、7.80(1H, dd, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 1 Hz)、6.99(1H, d, J = 9.8 Hz)、4.99(1H, d, J = 3.7 Hz)、4.43(1H, m)、3.52 - 3.57(3H, m)、3.38(2H, br d, J = 10.5)、2.01 - 2.14(3H, m)、1.93(1H, m)、1.72 - 1.77(8H, m); LCMS - ESI (POS), M/Z, M + 1: 実測値 416.2。

【実施例 67】

【0254】

【化148】



131

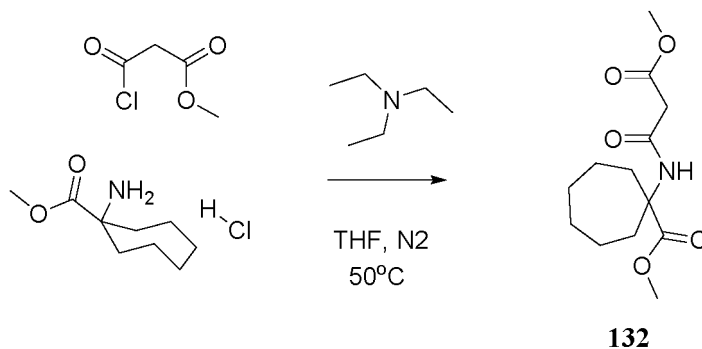
30

2' - ((4 - (1 - ピペラジニル)フェニル)アミノ)スピロ[シクロヘプタン - 1, 7' - ピロロ[3, 4-d]ピリミジン] - 5' (6'H) - オン

【0255】

40

【化149】



10

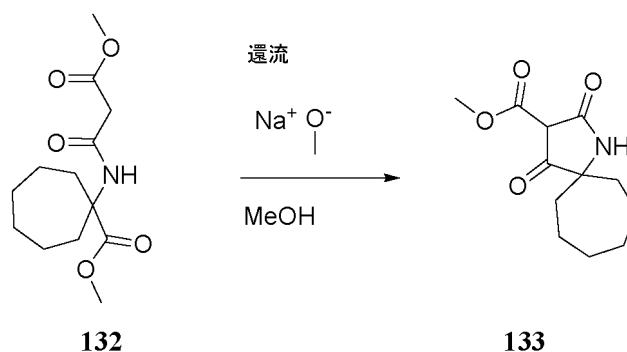
メチル1-((3-メトキシ-3-オキソプロパノイル)アミノ)シクロヘプタンカルボキシレート(132)

メチル3-クロロ-3-オキソプロパノアート(4.50 mL、42.0 mmol)は、メチル1-アミノシクロヘプタンカルボキシレート塩酸塩(7.04 g、33.9 mmol)およびトリエチルアミン(11.8 mL、84.7 mmol)の50 mL THF溶液に慎重に添加し、次いで、50 で2時間加熱した。室温に冷却した後に、溶媒は真空下で除去し、残渣はエーテルと水との間で抽出した。有機層は Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、メチル1-((3-メトキシ-3-オキソプロパノイル)アミノ)シクロヘプタンカルボキシレート(132)が黄色の油(7.04、粗製)として得られた。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1: 272.0.

20

【0256】

【化150】



30

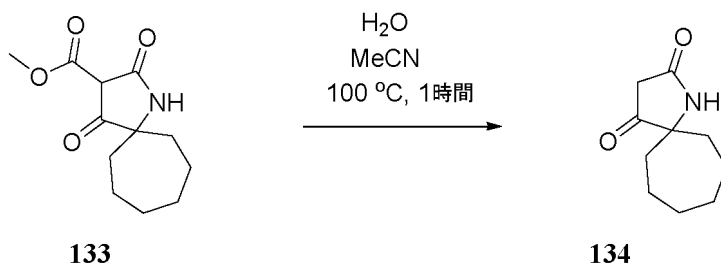
メチル2,4-ジオキソ-1-アザスピロ[46]ウンデカン-3-カルボキシレート(133)

メチル1-((3-メトキシ-3-オキソプロパノイル)アミノ)-シクロヘプタンカルボキシレート(132)(7.29 g、26.9 mmol)およびナトリウムメトキシド(メタノール中25重量%、17.4 mL、80.6 mmol)の50 mL MeOH溶液を温和な還流で2時間加熱した。20 に冷却した後、反応物は真空下で濃縮し有機溶媒を最小限に抑えた。残渣は氷水に投入し、1 N HClでpHを約2-3に調節した。DCMで抽出した後、有機層は Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮して、メチル2,4-ジオキソ-1-アザスピロ[46]ウンデカン-3-カルボキシレート(133)(5.84 g、粗製)が得られた。LCMS-ESI(NEG)、M/Z、M+1: 実測値238.0.

40

【0257】

【化151】



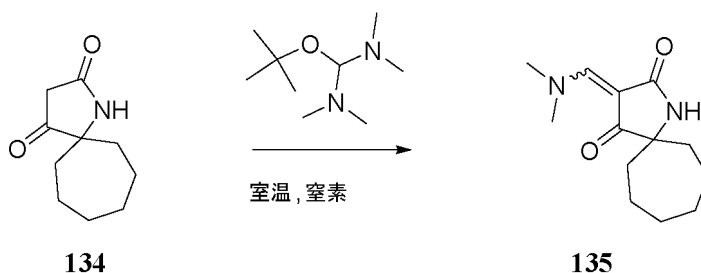
1 - アザスピロ [4 6] ウンデカン - 2 , 4 - ジオン (1 3 4)

10

メチル 2 , 4 - ジオキソ - 1 - アザスピロ [4 6] ウンデカン - 3 - カルボキシレート (1 3 3) (5 . 8 4 g , 2 4 . 4 m m o l) のアセトニトリル (1 0 0 m L) 溶液および水 (1 . 3 2 m L , 7 3 . 2 m m o l) を穏やかに還流するように 1 時間加熱した。2 0 に冷却後に、溶媒を真空下で除去し、1 - アザスピロ [4 6] ウンデカン - 2 , 4 - ジオン (1 3 4) が黄褐色の着色固体 (4 . 0 8 g 、粗製) として得られた。LCMS - ESI (NEG)、M / Z、M + 1 : 実測値 1 8 0 . 1 .

【0258】

【化152】



20

3 - ((ジメチルアミノ)メチリデン) - 1 - アザスピロ [4 6] ウンデカン - 2 , 4 - ジオン (1 3 5)

tert - ブトキシ - ビス (ジメチルアミノ)メタン (2 . 0 4 m L , 9 . 8 8 m m o l) を、1 - アザスピロ [4 6] ウンデカン - 2 , 4 - ジオン (1 3 4) (0 . 8 9 5 g 、 4 . 9 4 m m o l) の D C M (1 0 m L) 溶液に加え、室温で 2 時間攪拌した。生成物を濾過によって白色固形物として集めた。追加生成物は濾液の濃縮および D C M を用いる磨砕によって得られた。生成物を合わせると、白色固形物として 3 - ((ジメチルアミノ)メチリデン) - 1 - アザスピロ [4 6] ウンデカン - 2 , 4 - ジオン (1 3 5) (8 0 3 m g 、 6 8 . 8 %) が得られた。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 7 . 8 0 (1 H , s)、7 . 1 9 (1 H , s)、3 . 5 9 (3 H , s)、3 . 2 6 (3 H , s)、1 . 6 6 - 1 . 7 8 (2 H , m)、1 . 3 8 - 1 . 6 3 (1 0 H , m)

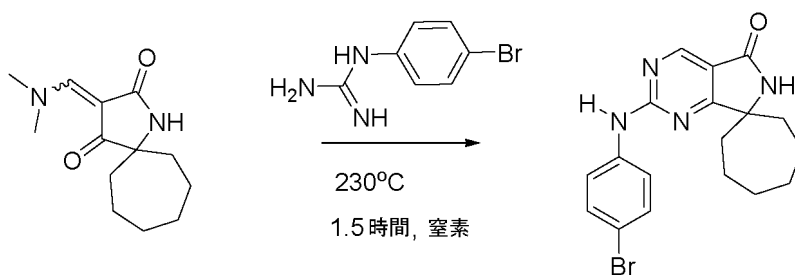
30

2 : 1 の比で存在する E 異性体および Z 異性体 ; LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 2 3 7 . 1 .

40

【0259】

【化153】



135

136

10

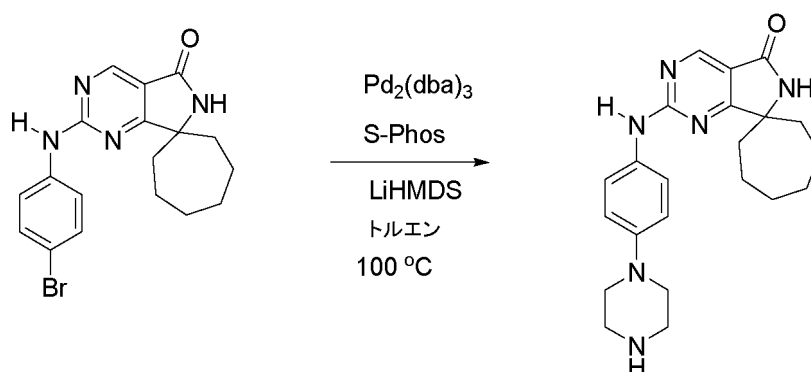
2' - ((4 - ブロモフェニル) アミノ) スピロ [シクロヘプタン - 1 , 7' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5' (6' H) - オン (136)

窒素雰囲気下で、3 - ((ジメチルアミノ) メチリデン) - 1 - アザスピロ [46] ウンデカン - 2 , 4 - ジオン (135) (1.06 g、4.49 mmol) および 1 - (4 - ブロモフェニル) グアニジン塩酸塩 (1.69 g、6.73 mmol) の固形混合物を、230 に設定した熱浴中で溶解した。1.5時間の後、反応物を20 に冷却した。残渣は、メタノール (3回) で磨砕し、2' - ((4 - ブロモフェニル) アミノ) スピロ [シクロヘプタン - 1 , 7' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5' (6' H) - オン (136) が淡茶色固体 (680 mg、粗製) として得られた。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1 : 実測値 387.0 .

20

【0260】

【化154】



136

131

30

2' - ((4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) アミノ) スピロ [シクロヘプタン - 1 , 7' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5' (6' H) - オン (131)

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 M のテトラヒドロフラン溶液、1.68 mL、1.68 mmol) を N₂ 雰囲気下で、2' - ((4 - ブロモフェニル) アミノ) スピロ [シクロヘプタン - 1 , 7' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5' (6' H) - オン (136) (0.217 g、0.560 mmol)、およびピペラジン (0.145 g、1.68 mmol) の無水トルエン (3 mL) 溶液に添加した。窒素で溶液を脱気した後、S - Phos (0.092 g、0.224 mmol) およびトリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (0.051 g、0.056 mmol) を添加し、反応物は 100 で 2 時間加熱した。追加のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 (1.68 mL、1.68 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.051 g、0.056 mmol) および S - Phos (0.092 g、0.224 mmol) を添加し、反応物は 100 でさらに 1 時間加熱し、20 に冷却した。反応物はメタノールで反応を停止し、真空下で濃縮した。残渣は DCM で磨砕し、固形分は濾過によって除去した。濾液は真空下で濃縮し、分取 HPLC により 20% MeCN - 60% MeCN / H₂O / 0.1% TFA のグラディエントで溶出させて精製した。生成物を含む画分は合わせ、真空下で濃縮した。メ

40

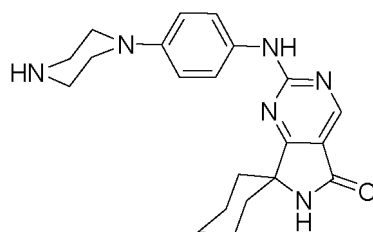
50

タノールで磨砕し 2' - ((4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) アミノ) スピロ [シクロヘプタン - 1 , 7' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5' (6' H) - オン (131) が白色固形物 (26 mg、粗製) として得られた。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) ppm 10.02 (1H , s)、8.75 (1H , s)、8.73 (2H , br . s .)、8.62 (1H , s)、7.68 (2H , d , J = 8.5 Hz)、6.99 (2H , d , J = 9.2 Hz)、3.28 - 3.32 (4H , m)、3.21 - 3.28 (4H , m)、1.92 - 2.02 (2H , m)、1.77 - 1.86 (2H , m)、1.55 - 1.77 (8H , m) ; LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 393.2。

【実施例 68】

【0261】

【化155】



137

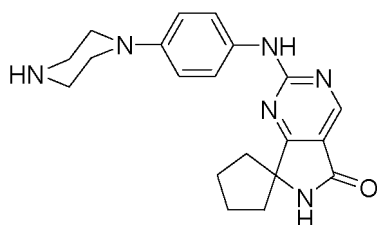
2' - ((4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) アミノ) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 7' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5' (6' H) - オン

表題化合物 (137) は、実施例 67 に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) ppm 10.03 (1H , s)、8.88 (1H , s)、8.78 (2H , br . s .)、8.64 (1H , s)、7.66 (2H , d , J = 7.9 Hz)、6.98 (2H , d , J = 9.2 Hz)、3.27 - 3.31 (4H , m)、3.22 - 3.27 (4H , m)、1.74 - 1.89 (4H , m)、1.61 - 1.72 (3H , m)、1.45 - 1.53 (2H , m)、1.31 - 1.40 (1H , m) ; LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 379.1。

【実施例 69】

【0262】

【化156】



138

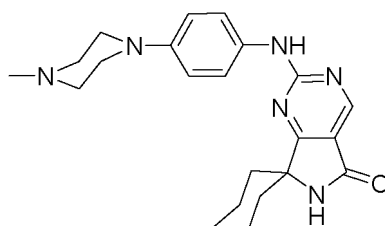
2' - ((4 - (1 - ピペラジニル) フェニル) アミノ) スピロ [シクロペンタン - 1 , 7' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5' (6' H) - オン

表題化合物 (138) は、実施例 67 に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) ppm 10.02 (1H , s)、8.74 (2H , br . s .)、8.64 (1H , s)、8.61 (1H , s)、7.66 (2H , d , J = 8.5 Hz)、6.97 (2H , d , J = 9.2 Hz)、3.27 - 3.32 (4H , m)、3.21 - 3.27 (4H , m)、2.02 - 2.10 (2H , m)、1.87 - 1.94 (4H , m)、1.77 - 1.84 (2H , m) ; LCMS - ESI (POS)、M / Z、M + 1 : 実測値 365.2。

【実施例 70】

【0263】

【化157】



139

10

2' - ((4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) フェニル) アミノ) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 7' - ピロロ [3 , 4 - d] ピリミジン] - 5' (6' H) - オン

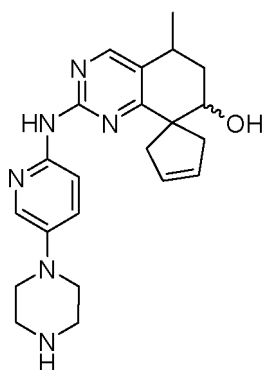
表題化合物 (139) は、実施例 67 に記載されたものに類似する化学反応を用いて調製した。¹H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) ppm 10.06 (1H , s)、9.71 (1H , br. s.)、8.91 (1H , s)、8.65 (1H , s)、7.67 (2H , d , J = 8.1 Hz)、7.00 (2H , d , J = 9.3 Hz)、3.79 (2H , d , J = 13.0 Hz)、3.53 (2H , d , J = 11.5 Hz)、3.12 - 3.27 (2H , m)、2.93 (2H , t , J = 12.0 Hz)、2.88 (3H , d , J = 3.4 Hz)、1.75 - 1.89 (4H , m)、1.62 - 1.73 (3H , m)、1.50 (2H , d , J = 12.2 Hz)、1.37 (1H , m) ; LCM S - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 393.2。

20

【実施例 71】

【0264】

【化158】



140

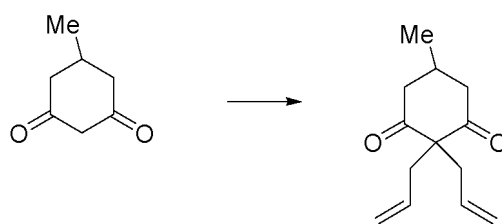
30

(7' S) - 5' - メチル - 2' - ((5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) アミノ) - 6' , 7' - ジヒドロ 5' H - スピロ [シクロペンタ - 3 - エン - 1 , 8' - キナゾリン] - 7' - オール

【0265】

【化159】

40



141

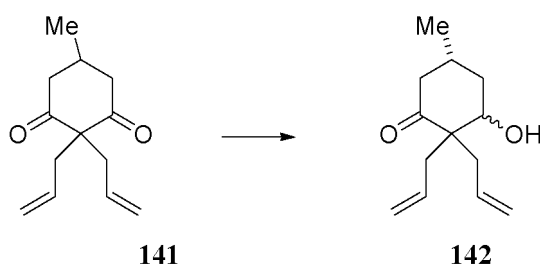
2 , 2 - ジアリル - 5 - メチルシクロヘキサン - 1 , 3 - ジオン (141)

50

機械的攪拌、添加ポートおよび還流凝縮器を備えた2 L三首フラスコに5 - メチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (50.53 g、400.5 mmol) のアセトン (500 mL) 溶液、続いて粉末の炭酸カリウム (100 g) を装入し、50 で4時間加熱した。濾過の後、溶媒を真空下で除去し、OおよびCアルキル化生成物の混合物を含む77.6 gの油を与えた。この混合物は2 N HCl (600 mL) に投入し、加熱し1時間還流した。冷却の後、酸溶液はジクロロメタンで抽出された。有機層は10% NaOH溶液、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。真空下で溶媒を除去すると、油として2, 2 - ジアリル - 5 - メチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (141) (37.48 g、収率45%) が得られた。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 5.50 (2H, m)、5.05 - 4.97 (4H, m)、2.673 (dd, J = 19.5, 5 Hz, 2H)、2.443 (dd, J = 19.5, 13 Hz, 2H) 2.428 (d, J = 8.5 Hz, 4H)、2.039 (m, 1H)、0.947 (d, J = 8.5 Hz, 3H) ppm ; フィルム 1695 cm⁻¹。

【0266】

【化160】

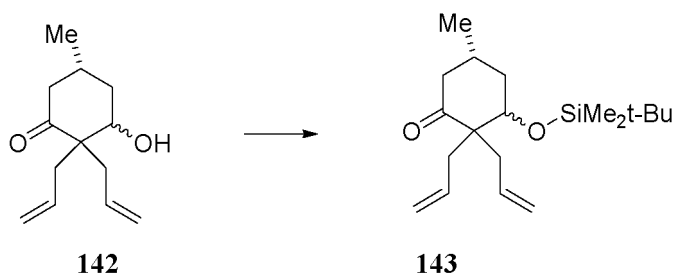


2, 2 - ジアリル - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルシクロヘキサノン (142)

LiHAl(OtBu)₃ (44 mL、44 mmol) 1 MのTHF溶液を、2, 2 - ジアリル - 5 - メチルシクロヘキサン - 1, 3 - ジオン (141) (6.00 g、29 mmol) の低温 (0) 60 mL THF 溶液に滴下した。30分間攪拌の後、反応物を低温の5%クエン酸溶液に慎重に注いだ。有機層を分離しTHFを除去して濃縮した。水層はジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層は、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで、濃縮して、キャピラリGC分析が示すように、ジオールへの過還元物約2%を含む2, 2 - ジアリル - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルシクロヘキサノン (142) (シス/トランス) の6:1混合物5.86 gが得られた。この混合物は、次のステップに直接用いた。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) (主要異性体の重要シグナル) 3.681 (dd, J = 11, 5 Hz, 1H)、0.973 (d, J = 6 Hz, 3H) ppm ; フィルム 3440、1703 cm⁻¹。

【0267】

【化161】



2, 2 - ジアリル - 3 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - メチルシクロヘキサノン (143)

tert - ブチルジメチルシリル塩化物 (TBDMSCl) (5.14 g、34.1 mmol) を、2, 2 - ジアリル - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルシクロヘキサノン (142) (5.68 g、27.3 mmol) およびイミダゾール (4.64 g、68.2 mmol)

10

20

30

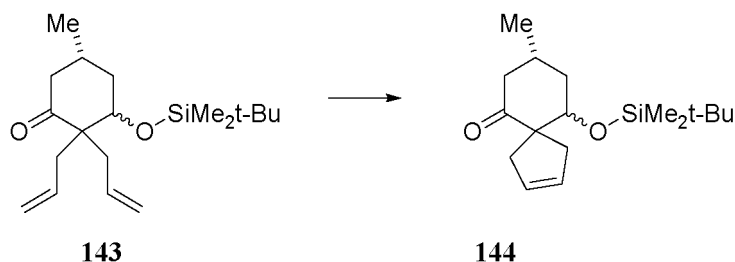
40

50

の50 mL DMF溶液に40 で添加した。数日後に、反応が70%の転化率に達し、さらに1.6 gのTBDMSおよび1.5 gのイミダゾールを添加した。完了してから、溶媒を真空下で除去し、残渣を氷水上に注ぎ、エーテルに抽出した。エーテル層は水、重炭酸ナトリウム溶液および塩水で洗浄した。濃縮して、異性体の混合物7.65 gを得た。一部(5.3 g)をヘキサン、続いてジクロロメタンで溶出して、シリカクロマトグラフィーによって精製し、2,2-ジアリル-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-メチルシクロヘキサノン(143)(3.82 g)のシス:トランス異性体の8:1混合物が得られた。¹H NMR(500 MHz, DMSO)(シス異性体の重要シグナル) 5.63(, 1H)、5.53(m, 1H)、5.02(m, 2H)、4.97(m, 2H)、3.671(dd, J = 11, 5 Hz, 1H)、2.56(m, 1H)、2.53(, 1H)、2.24(, 1H)、2.19(, 1H)、2.06(, 1H)、1.98(, 1H)、1.82(, 1H)、1.67(, 1H)、1.60(, 1H)、0.988(d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.887(s, 9H)、0.083(s, 3H)、0.042(s, 3H) ppm ; (トランス異性体の重要シグナル) 4.028(dd, J = 4, 2 Hz, 0.1H)、0.983(d, J = 6.5 Hz, 0.3H); フィルム 1708 cm⁻¹。

【0268】

【化162】



10-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)-8-メチルスピロ[45]デカ-2-エン-6-オン(144)

ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ベンジリジニルテニウム(IV)塩化物(Grubbs触媒第1世代)(0.193 g)を2,2-ジアリル-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5-メチルシクロヘキサノン(143)(4.97 g、15.4 mmol)の脱気した500 mLジクロロメタン溶液にアルゴン雰囲気下で添加し、60時間撹拌した。次いで、その混合物は、2NのNaOH、5%のクエン酸および塩水で洗浄した。有機層は硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで、真空下で濃縮し4.37 gの暗色固体が得られた。シリカクロマトグラフィーによって1:1ヘキサン/ジクロロメタンで溶出して精製し、10-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)-8-メチルスピロ[45]デカ-2-エン-6-オン(144)の9:1シス/トランス混合物3.88 gが無色の固体として得られた。融点56-59。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆)(シス異性体のシグナル) 5.550(dt, J = 5.5, 2.5 Hz, 1H)、5.408(dm, J = 6 Hz, 1H)、3.686(dd, J = 11, 4 Hz, 1H)、3.038(dq, J = 16, 2.5 Hz, 1H)、2.833(dp, J = 17, 2 Hz, 1H)、2.314(dd, J = 14.5, 13, 1H)、2.11-2.16(m, 2H)、2.066(m, 1H)、1.833(, 1H)、1.694(m, 1H)、1.420(ddd, J = 15, 12.5, 12 Hz, 1H)、0.975(d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.822(s, 9H)、0.072(s, 3H)、0.031(s, 3H)、0.029(s, 3H) ppm ; フィルム 1710 cm⁻¹; (トランス異性体の重要シグナル) 4.028(dd, J = 3.4, 2.1 Hz, 0.11H)、0.963(d, J = 6.5 Hz, 0.3H) ppm ; LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1: 実測値 295.1。

【0269】

10

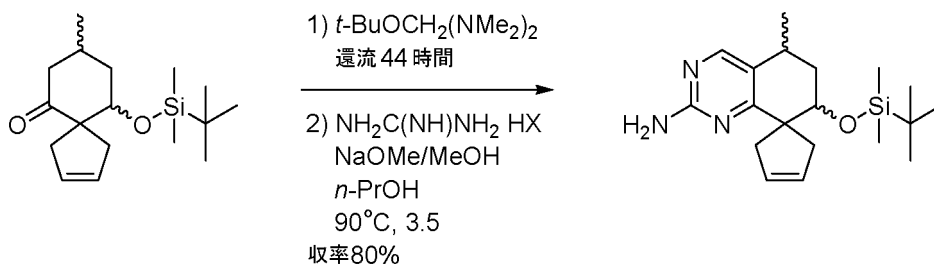
20

30

40

50

【化163】



144

145

10

7' - (tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) - 5' - メチル - 6, 7' - ジヒドロ - 5' H - スピロ [シクロペンタ - 3 - エン - 1, 8' - キナゾリン] - 2' - アミン (145)

表題化合物 (145) は、実施例 1 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物 (144) から収率 80% で調製した。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 346.1、計算値 346.22。

【0270】

(7'S) - 5' - メチル - 2' - ((5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) アミノ) - 6', 7' - ジヒドロ - 5' H - スピロ [シクロペンタ - 3 - エン - 1, 8' - キナゾリン] - 7' - オール (140) を、実施例 1 に記載されたものおよび実施例 7 2 に記載するシリル除去に類似する化学反応を用いて (145) から調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) ppm 11.45 (1H, br. s.), 9.10 (2H, br. s.), 8.63 (1H, s), 8.05 (1H, dd, $J = 9.4, 2.7$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 5.95 - 6.09 (1H, m), 5.71 - 5.83 (1H, m), 3.78 (1H, dd, $J = 11.2, 2.9$ Hz), 3.36 - 3.48 (4H, m), 3.29 (4H, br. s.), 2.91 - 3.02 (2H, m), 2.70 - 2.86 (2H, m), 2.23 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 1.97 - 2.09 (1H, m), 1.41 (1H, q), 1.33 (3H, d, $J = 6.7$ Hz)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 393.2。

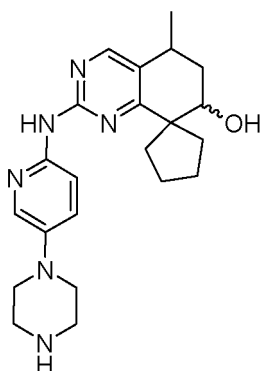
20

30

【実施例 72】

【0271】

【化164】



146

40

(7'S) - 5' - メチル - 2' - ((5 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピリジニル) アミノ) - 6', 7' - ジヒドロ - 5' H - スピロ [シクロペンタ - 3 - エン - 1, 8' - キナゾリン] - 7' - オール

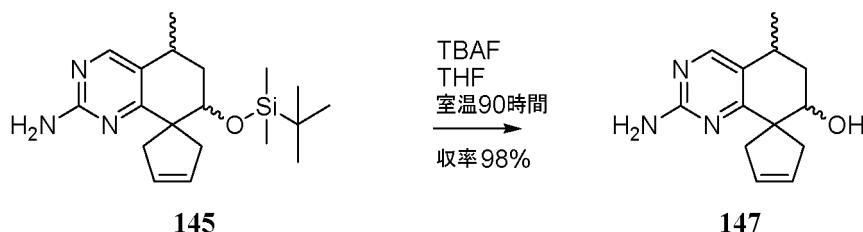
表題化合物 146 は、実施例 1 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、148 から調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOH) ppm 8.55 (1H, s), 8.10 (1H, dd, $J = 9.6, 2.9$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 2$

50

. 3 Hz)、7.49 (1H, d, J = 9.4 Hz)、3.88 (1H, dd, J = 10.6, 3.1 Hz)、3.46 - 3.53 (4H, m)、3.40 - 3.46 (4H, m)、2.99 - 3.10 (1H, m)、2.12 - 2.28 (3H, m)、1.56 - 2.08 (7H, m)、1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1 : 実測値 395.2。

【0272】

【化165】



10

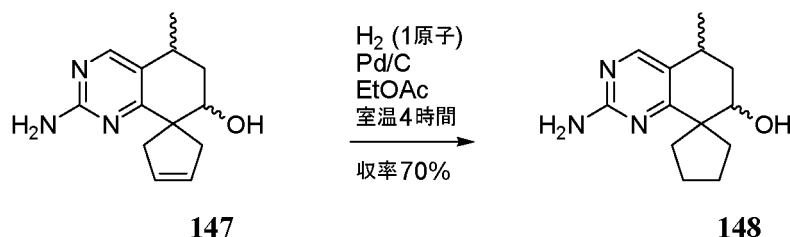
2'-アミノ-5'-メチル-6',7'-ジヒドロ-5'H-スピロ[シクロペンタ-3-エン-1,8'-キナゾリン]-7'-オール(147)

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中に1.0M、13.0mL、13mmol)を、145(1.1g、3.2mmol)のTHF(20mL)溶液に添加し、LCMSが完了を示す90時間室温で撹拌した。真空中で濃縮した後、残渣はコンピフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM) によって精製し、アルコール147(0.75g)が¹H NMRおよび逆相HPLC分析に基づいてシスとトランス異性体の8:1の混合物として得られた。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1 : 実測値232.1。

20

【0273】

【化166】



30

2'-アミノ-5'-メチル-6',7'-ジヒドロ-5'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-キナゾリン]-7'-オール(148)

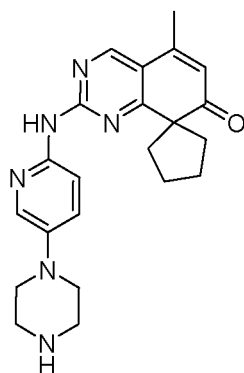
EtOAc(30mL)中に2'-アミノ-5'-メチル-6',7'-ジヒドロ-5'H-スピロ[シクロペンタ-3-エン-1,8'-キナゾリン]-7'-オール(147)(0.65g、2.8mmol)の溶液を、パラジウム10wt%(乾燥量基準)、活性炭上の湿式Degussa型E101 NE/W(約0.3g(2.8mmol))の存在下で、1気圧のH₂で4時間水素化した。次いで、混合物はセライト層を通して濾過し、真空中で濃縮し2'-アミノ-5'-メチル-6',7'-ジヒドロ-5'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-キナゾリン]-7'-オール(148)(0.46g、収率70%)が得られた。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1 : 実測値234.1。

40

【実施例73】

【0274】

【化167】



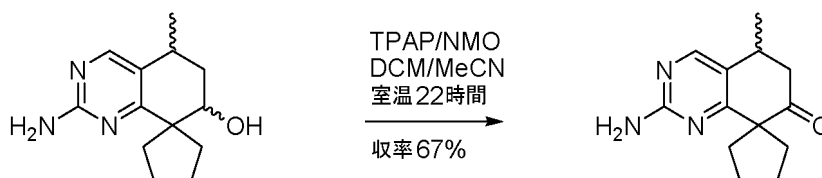
149

5'-メチル-2'-((5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル)アミノ)-7'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-キナゾリン]-7'-オン

表題化合物149は、実施例2に記載されたものに類似する化学反応を用いて、化合物152から調製した。¹H NMR(400MHz, MeOH) ppm 8.85(1H, s)、8.17(1H, dd, J=9.6, 2.9 Hz)、7.96(1H, d, J=2.7 Hz)、7.63(1H, d, J=9.4 Hz)、6.18(1H, d, J=1.2 Hz)、3.49-3.59(4H, m)、3.40-3.49(4H, m)、2.45(3H, d, J=1.2 Hz)、2.13-2.30(4H, m)、1.92-2.12(4H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値391.1、計算値391.22。

【0275】

【化168】



148

150

2'-アミノ-5'-メチル-5',6'-ジヒドロ-7'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-キナゾリン]-7'-オン(150)

2'-アミノ-5'-メチル-6',7'-ジヒドロ-5'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-キナゾリン]-7'-オール(148)(0.42g、1.8mmol)のDCM(10mL)溶液、4-メチルモルホリン4-オキシド(0.53g、4.5mmol)、および過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(0.095g、0.27mmol)を、4Aモレキュラーシーブ(<5ミクロン、活性化(約1.8g))と共に、室温で22時間攪拌した。後処理に際して、混合物はセライトの層を通して濾過し、真空中で濃縮した後の残渣は、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM)によって精製し、低純度の2'-アミノ-5'-メチル-5',6'-ジヒドロ-7'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-キナゾリン]-7'-オン(150)(0.28g、収率67%)が無色のフィルムとして得られた。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値232.1。

【0276】

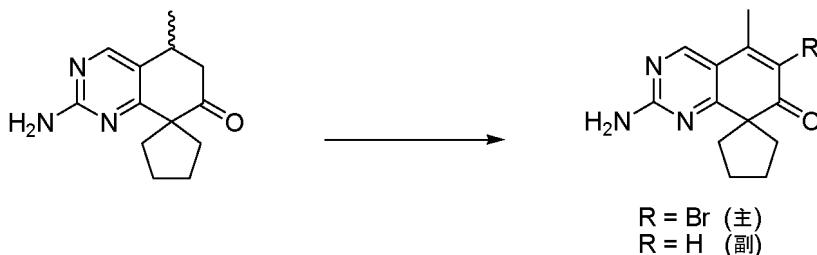
10

20

30

40

【化169】



150

151 (R = Br)

152 (R = H)

10

2'-アミノ-6'-ブromo-5'-メチル-7'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-キナゾリン]-7'-オン(151)および2'-アミノ-5'-メチル-7'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-キナゾリン]-7'-オン(152)

2'-アミノ-5'-メチル-5',6'-ジヒドロ-7'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-キナゾリン]-7'-オン(150)(0.27g、1.2mmol)のDCM(10mL)およびEtOAc(10mL)の混合溶媒溶液を、臭化銅(II)(0.52g、2.3mmol、15分間に2等分して加えた)と共に、加熱して9時間還流し、次いで、室温一晚撈拌した。臭化銅(II)(0.52g、2.3mmol)をさらに反応混合物に添加し、混合物は加熱してさらに6時間還流した。臭化銅(II)(0.52g、2.3mmol)をさらに反応混合物に添加し、混合物は加熱してもう一度一晚還流した。後処理に際して、混合物は室温に冷却し、氷を含む飽和NH₄Cl水溶液に注ぎ、EtOAc(2回)で抽出した。合わせた有機層は、塩水(1回)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗製の残渣は、THF(12mL)およびジイソプロピルエチルアミン(209μL、1.2mmol)に溶解し、加熱して20時間還流した。揮発物を除去した後、残渣はコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)によって精製し、2'-アミノ-6'-ブromo-5'-メチル-7'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-キナゾリン]-7'-オン(151)(57mg)が淡黄色の固体としておよび2'-アミノ-5'-メチル-7'H-スピロ[シクロペンタン-1,8'-キナゾリン]-7'-オン(152)(20mg)が得られた。(151)として: LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1: 実測値308.0:(152)として: ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.38(1H, s)、5.97(1H, s)、5.41(2H, br. s.)、2.30(3H, d, J = 1.2 Hz)、1.88-2.22(8H, m)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1: 実測値230.2。

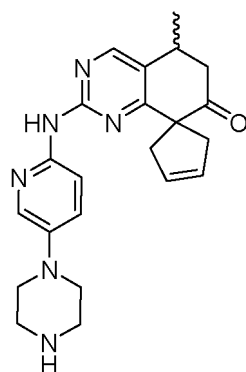
20

30

【実施例74】

【0277】

【化170】



153

40

(5'R)-5'-メチル-2'-((5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル)ア

50

ミノ) - 5', 6' - ジヒドロ - 7' H - スピロ [シクロペンタ - 3 - エン - 1, 8' - キナゾリン] - 7' - オン

表題化合物 153 は、実施例 73 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、154 から調製した。¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) ppm 8.66 (1H, s)、8.18 (1H, dd, J = 9.7, 2.8 Hz)、7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz)、7.47 (1H, d, J = 9.5 Hz)、5.88 (1H, d, J = 2.0 Hz)、5.75 (1H, d, J = 2.0 Hz)、3.48 - 3.56 (4H, m)、3.37 - 3.47 (5H, m)、3.20 (1H, d, J = 16.6 Hz)、2.83 - 3.03 (4H, m)、2.56 (1H, dd, J = 14.4, 6.6 Hz)、1.33 (3H, d, J = 6.8 Hz)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 391.1。

【0278】

【化171】



147

154

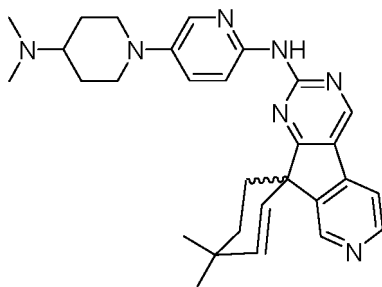
2' - アミノ - 5' - メチル - 5', 6' - ジヒドロ - 7' H - スピロ [シクロペンタ - 3 - エン - 1, 8' - キナゾリン] - 7' - オン

表題化合物 (154) は、実施例 73 に化合物 150 のために記載されたものに類似する化学反応を用いて、147 から調製した。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M+1 : 実測値 230.2。

【実施例 75】

【0279】

【化172】



155

(ラセミ) - 4, 4 - ジメチル - N - (6 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ピリジニル) スピロ [シクロヘキサ - 2 - エン - 1, 9' - ピリド [4', 3' : 3, 4] シクロペンタ [1, 2 - d] ピリミジン] - 2' - アミン (155) は、実施例 27 に記載されたものに類似する化学反応を用いて、89 から調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) (TFA 塩とみなす) ppm 9.46 (1H, d, J = 2 Hz)、8.90 (1H, s)、8.85 (1H, d, J = 6.4 Hz)、8.53 (1H, dd, J = 6, 2.8 Hz)、8.22 (1H, dt, J = 9.2, 3.2 Hz)、7.98 (1H, d, J = 3.2 Hz)、7.65 (1H, d, J = 9.6 Hz)、6.13 (1H, d, J = 9.6 Hz)、5.22 (1H, d, J = 9.6 Hz)、4.91 (3H, br. s.)、4.90 (3H, s)、3.99 (2H, dm, J = 12.8 Hz)、3.46 (1H, tt, J = 12, 4 Hz)、2.99 (2H, td, J = 12.4, 1.6 Hz)、2.94 (6H, m)、2.31 - 2.24 (4H,

10

20

30

40

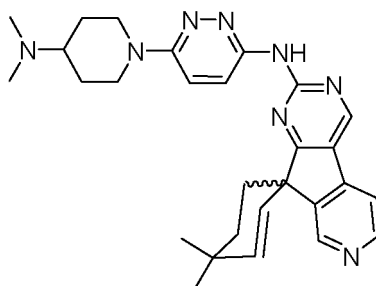
50

m)、2.06(1H, m)、1.99(3H, m)、1.310(3H, s)、1.30(3H, s)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値482.4。

【実施例76】

【0280】

【化173】



156

10

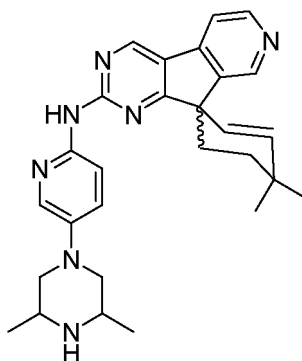
(ラセミ)-4,4-ジメチル-N-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-ピリダジン-3-イル)スピロ[シクロヘキサ-2-エン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミン(156)を、実施例27に記載されたものに類似する化学反応を用いて、89から調製した。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄)(TFA塩とみなす) ppm 9.49(1H, s)、8.92(1H, s)、8.86(1H, d, J=6Hz)、8.51(1H, dd, J=6, 2Hz)、8.11(1H, d, J=10Hz)、8.00(1H, d, J=10Hz)、6.14(1H, d, J=10Hz)、5.21(1H, d, J=9.6Hz)、4.91(3H, br. s.)、4.89(3H, s)、4.53(2H, dm, J=14Hz)、3.58(1H, tt, J=12, 3.6Hz)、3.18(2H, br t, J=12Hz)、2.91(6H, s)、2.94(6H, m)、2.27-2.21(4H, m)、2.09(1H, m)、1.85(3H, m)、1.30(6H, br s)。LCMS-ESI(POS)、M/Z、M+1:実測値483.3。

20

【実施例77】

【0281】

【化174】



157

40

(ラセミ)-4,4-ジメチル-N-(6-(4-(ジメチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)スピロ[シクロヘキサ-2-エン-1,9'-ピリド[4',3':3,4]シクロペンタ[1,2-d]ピリミジン]-2'-アミン(157)を、実施例27に記載されたものに類似する化学反応を用いて、89から調製した。

¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄)(TFA塩とみなす) ppm 9.46(1H, s)、8.90(1H, s)、8.85(1H, d, J=6Hz)、8.5

50

3 (1H, br d, J = 5.6 Hz)、8.22 (1H, d, J = 9.6 Hz)、8.06 (1H, d, J = 2.8 Hz)、7.73 (1H, d, J = 9.6 Hz)、6.13 (1H, d, J = 9.6 Hz)、5.22 (1H, d, J = 9.6 Hz)、4.91 (1.2H, br. s.)、3.98 (2H, dd, J = 13.6, 2.4 Hz)、3.59 (2H, m)、2.89 (2H, dd, J = 12.8, 11.6 Hz)、2.27 (2H, m)、2.06 (1H, m)、1.88 (1H, m)、1.45 (6H, d, J = 6.8 Hz)、1.31 (3H, s)、1.30 (3H, s)。LCMS - ESI (POS)、M/Z、M + 1: 実測値 468.2。

【0282】

生物学的試験

本発明の化合物の薬理学的特性は、下記に述べるもののようなインビトロアッセイによって確認することができる。

【0283】

本化合物のCdk4およびCdk6の阻害活性を、組み換えのCdk4/CyclinD1またはCdk6/CyclinD3タンパク質複合体を用いて、キナーゼ阻害アッセイで測定する。アッセイにおいて用いるタンパク質基質は網膜芽細胞腫タンパク質(Rb)である。キナーゼ反応は96ウェルフィルタプレート(MSDVN6B50、Millipore)中で行う。キナーゼ緩衝液(20mM Tris-HCl、pH7.4、50mM NaCl、1mM DTT、1mg/mL BSA)で化合物を連続的に希釈し、2.5ng/mL Cdk4/CyclinD1またはCdk6/CyclinD3, 25 μ M ATP, 10 μ Ci/mL [³³P]-ATP, 0.1 μ g/mL Rbを含有する反応混合物のキナーゼ緩衝液に添加する。この混合物を室温で、1時間温置し、等容積の20% TCAでタンパク質を沈殿させる。プレートはメーカーの説明書に従って10% TCAで洗浄し、室温で乾燥する。リン酸化されたRbの量をTopCount (PerkinElmer)で測定する。化合物のIC₅₀はソフトウェアプログラムPrism5 (GraphPad Software)を用いて、非線形回帰曲線のあてはめによって決定する。

【0284】

化合物の細胞活動は細胞系のDNA合成阻害アッセイで測定する。Rb陽性(例えばColo-205、MDA-MB-435)またはRb陰性(例えばMDA-MB-436、H2009)の癌細胞を3000-5000細胞/ウェルの密度で96ウェルCytostarプレート(GE Healthcare (Cat# RPNQ0163))に植えつける。化合物の希釈液は細胞に添加する。37Cで24時間の温置の後、¹⁴C-チミジンを添加する(0.1 μ Ci/ウェル)。37Cの温置のさらに48時間後に、細胞のDNA中への¹⁴C-チミジンの取り込みをTopCount (PerkinElmer)で測定した。化合物のIC₅₀はソフトウェアプログラムPrism5 (GraphPad Software)を用いて、非線形回帰曲線のあてはめによって決定する。

【0285】

化合物のCdk4またはCdk6阻害活性はまた、異なるフォーマットのキナーゼアッセイ、例えば、均一時間分解蛍光エネルギー移動(HTRF)アッセイ(Jia Y.ら, Anal Biochem. 2006; 356: 273-281)または蛍光偏光法(FP)アッセイ(Sportsman JR,ら, Comb Chem High Throughput Screen. 2003; 6: 195-200)で測定することができる。

【0286】

本明細書に例示した化合物はアッセイされており、Cdk4のIC₅₀は3.5 μ mから0.8 nmの範囲を示し、Cdk6のIC₅₀は2.62 μ mから1.1 nmと測定した。例示の活性値を次の表5に示す。

【0287】

10

20

30

40

【表 1】
表5

化合物例	Cdk 4 IC ₅₀ (μM)	Cdk 6 IC ₅₀ (μM)
3	0.0142	0.0142
15	0.084	0.0135
23	2.85	2.62
25	0.33	0.54
27	0.074	0.068
29	0.0059	0.0011
35	0.077	0.06
40	0.084	0.033
44	0.0008	0.027
48	0.044	0.266
49	0.668	ND
50	0.0562	0.081
63	0.41	ND
68	1.14	ND
71	0.71	0.51
73	2.5	ND
74	3.5	1.8
76	0.0146	0.205

10

20

【0288】

製剤

本発明には、1種または複数の無毒性で薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/または補助剤(本明細書では、総称して「担体」材料と称する)、ならびに所望に応じて他の有効成分と共に式I-IIの活性化化合物を含む医薬組成物のクラスも包含される。本発明の活性化化合物は、いずれか好適な経路によって、好ましくはそのような経路に適合する医薬組成物の形態で、所期の処置に有効な用量で投与することができる。本発明の化合物および組成物は例えば、経口投与、粘膜投与、局所投与、直腸投与、肺投与(吸入噴霧などによって)または血管内投与、静脈投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉投与、胸骨内投与および注入法などの非経口投与によって、従来の薬学的に許容される担体、補助剤および媒体を含む単位製剤で投与することができる。

30

【0289】

本発明の医薬活性化化合物は、従来の製薬法に従って処理して、ヒトおよび他の哺乳動物などの患者への投与向けの医薬を製造することができる。

【0290】

経口投与の場合、医薬組成物は例えば、錠剤、カプセル、懸濁液または液体の形態を取ることができる。その医薬組成物は好ましくは、特定量の有効成分を含む単位製剤の形態で製造する。そのような単位製剤の例は錠剤またはカプセルである。例えばこれらは、約1から2000mg、好ましくは約1から500mgの量の有効成分を含むことができる。ヒトまたは他の哺乳動物についての好適な1日用量は、患者の状態および他の因子に応じて大きく変動し得るものであるが、やはり通常の方法を用いて決定することができる。

40

【0291】

投与される化合物の量および本発明の化合物および/または組成物を用いた疾患状態の治療のための投与レジメンは、対象の年齢、体重、性別および医学的状态、疾患の種類、疾患の重篤度、投与の経路および頻度、ならびに用いる特定の化合物などの各種因子に依存する。そこで、投与レジメンは大きく変動し得るものであるが、標準的な方法を用いて常法により決定することができる。約0.01から500mg/体重kg、好ましくは約0.01から約50mg/体重kg、より好ましくは約0.01から約30mg/体重kgの1日用量が適切であると考えられる。その1日用量は、1日1から4回で投与することができる。

50

【0292】

治療目的の場合に、本発明の活性化合物は通常、指定の投与経路に適した1種または複数の補助剤と組み合わせる。経口投与する場合、化合物は乳糖、ショ糖、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよび/またはポリビニルアルコールと混合し、簡便に投与できるように打錠またはカプセル封入することができる。そのようなカプセルまたは錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化合物の分散液で提供することができるように、徐放製剤を含むことができる。

10

【0293】

乾癬および他の皮膚状態の場合、1日2から4回、患部領域に本発明の化合物の局所製剤を塗布することが好ましい場合がある。

【0294】

局所投与に好適な製剤には、皮膚浸透に好適な液体もしくは半液体製剤（例：擦剤、ローション、軟膏、クリームまたはペースト）および眼球、耳または鼻への投与に好適な点滴剤などがある。本発明の化合物の有効成分の好適な局所用量は、1日1から4回投与で、好ましくは1日1回または2回投与で0.1mgから150mgである。局所投与の場合、有効成分は製剤の0.001重量%から10重量%、例えば1重量%から2重量%含有することができる。ただしそれは10重量%含有してもよいが、好ましくは5重量%以下、より好ましくは製剤の0.1%から1%である。

20

【0295】

軟膏で製剤する場合、パラフィン系または水混和性軟膏基剤と共に有効成分を用いることができる。あるいは、有効成分を水中油型クリーム基剤でクリームに製剤することができる。所望する場合には、クリーム基剤の水相は例えば、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マニトール、ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物などの多価アルコールを少なくとも30重量%含むことができる。この局所製剤は望ましくは、皮膚または他の罹患領域への有効成分の吸収または浸透を促進する化合物を含むことができる。そのような皮膚浸透促進剤の例には、DMSOおよび関連類縁体などがある。

30

【0296】

本発明の化合物は、経皮機器によって投与することもできる。好ましくは経皮投与は、貯留部と多孔性膜型のパッチまたは固体マトリクス型のパッチのいずれかを用いて行う。いずれの場合も活性薬剤は、貯留部またはマイクロカプセルから連続的に膜を通して、被投与者の皮膚または粘膜と接触している活性薬剤透過性接着剤中に送られる。活性薬剤が皮膚を通して吸収される場合、制御された所定流量の活性薬剤が被投与者に投与される。マイクロカプセルの場合、封入剤も膜として機能し得る。

【0297】

本発明の乳濁液の油相は、既知の方法で既知の成分から構成することができる。その相は乳化剤のみを含有することができるが、少なくとも1種類の乳化剤と、脂肪もしくは油または脂肪および油の両方との混合物を含むことができる。好ましくは親水性乳化剤を、安定剤として作用する親油性乳化剤と共に含有させる。油と脂肪の両方を含有させることも好ましい。そして、安定剤（複数可）を含むまたは含まない乳濁液（複数可）はいわゆる乳化ロウを構成し、このロウは油および脂肪と共に、クリーム製剤の油状分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤の使用に好適な乳化剤および乳濁液安定剤には、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリル単独もしくはロウとの混合、または当業界で周知の他の材料などがある。

40

【0298】

医薬乳濁液製剤で使用されると考えられる殆どの油での活性化合物の溶解度が非常に低

50

いので、製剤に好適な油または脂肪の選択は、所望の外観特性が得られるか否かに基づいたものとする。従ってクリームは、好ましくは非グリース状で非染色性の洗浄可能な製品であって、チューブその他の容器からの漏出を回避する上で好適な粘稠度を有するものでなければならない。ジソアジピン酸エステル、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸 2 - エチルヘキシルもしくは分岐エステルの混合物などの直鎖または分岐の 1 または 2 塩基アルキルエステルを用いることができる。これらは、必要とされる特性に依存して、単独または組み合わせて使用することができる。あるいは、白色軟質パラフィンおよび/または液体パラフィンその他の鉱油などの高融点脂質を用いることができる。

10

【 0 2 9 9 】

眼球への局所投与に好適な製剤には、有効成分を好適な担体、特に有効成分用の水性溶媒に溶解または懸濁させた点眼液などもある。有効成分は好ましくは、0.5 から 20 重量%、有利には 0.5 から 10 重量%、特に約 1.5 重量%の濃度でそのような製剤に存在させる。

【 0 3 0 0 】

非経口投与用の製剤は、水系または非水系の等張性無菌注射溶液または懸濁液の形態とすることができる。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤での使用について言及した 1 種もしくは複数の担体または希釈剤を用いて、または他の好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁剤を用いることによって、無菌粉剤または粒剤から調製することができる。本化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガムおよび/または各種緩衝液に溶かすことができる。他の補助剤および投与形態は、製薬業界で広く公知である。有効成分は、生理食塩水、デキストロースもしくは水、またはシクロデキストリン（すなわち、Captisol）、共溶媒可溶化剤（すなわち、プロピレングリコール）またはミセル可溶化剤（すなわち、Tween 80）などの好適な担体との組成物として、注射によって投与することもできる。

20

【 0 3 0 1 】

無菌注射製剤は、無毒性で非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射溶液または懸濁液、例えば 1, 3 - ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用可能な許容される媒体および溶媒には、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液などがある。さらに、無菌の固定油を溶媒または懸濁媒体として従来のように用いることができる。このためには、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射製剤で用いることができる。

30

【 0 3 0 2 】

肺投与の場合、医薬組成物はエアロゾルの形態で、または乾燥粉末エアロゾルを含む吸入器を用いて投与することができる。

【 0 3 0 3 】

薬剤の直腸投与用の坐剤は、常温では固体であるが直腸温度では液体であることから、直腸で融解して薬剤を放出するカカオバターおよびポリエチレングリコールなどの好適な非刺激性賦形剤と薬剤とを混合することで調製することができる。

40

【 0 3 0 4 】

医薬組成物は、滅菌などの従来製の製薬操作を行うことができる、および/または保存剤、安定剤、湿展剤、乳化剤、緩衝剤などの従来製の補助剤を含有させることができる。錠剤および丸薬はさらに、腸溶コーティングを行って製剤することができる。このような組成物は、湿展剤、甘味剤、香味剤および芳香剤などの補助剤を含有することもできる。

【 0 3 0 5 】

以上の説明は単に本発明を説明するものであって、本発明を開示の化合物に限定するものではない。当業者には明白である改変および変更は、添付の特許請求の範囲で定義される本発明の範囲および性質に含まれるものである。

50

【 0 3 0 6 】

上記の説明から、当業者であれば、本発明の本質的特徴を容易に確認することができ、本発明の精神および範囲を逸脱しない限りにおいて、本発明についての各種変更および改良を行って、多様な用途および条件に本発明を適合させることができる。

【 0 3 0 7 】

前述の文献、特許、特許出願および刊行物はいずれも、あたかもこれらが本明細書に記載されているように、参照により本明細書にその全内容が組み込まれるものとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519
C 0 7 D 491/20	(2006.01)	C 0 7 D 491/20
C 0 7 D 491/147	(2006.01)	C 0 7 D 491/147
C 0 7 D 491/22	(2006.01)	C 0 7 D 491/22
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 6
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	A 6 1 K 31/517
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12

- (72)発明者 エクステロビッチ, ジョン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 1 3 1、サン・フランシスコ、チャーチ・ストリート・1
8 4 5
- (72)発明者 ファン, ピンチエン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 5 3 9、フリーモント、カレンダ・コモン・2 1 5 7
- (72)発明者 ファイツシャー, ベンジャミン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 4 0 3、サン・マテオ、イエーツ・ウェイ・1 0 2 0、ナン
バー・3 1 3
- (72)発明者 フー, ジアシユヨン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 4 0 4、フォスター・シテイ、ペリカン・コート・2 2 1
- (72)発明者 リー, カーシユエ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 4 0、マウンテン・ビュー、モンテレナ・コート・1 6
1
- (72)発明者 リー, ジーホン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 3 0、ミルプレー、アニタ・ドライブ・4 6 7
- (72)発明者 マギー, ローレンス・アール
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 4 4、パシフィカ、ビツグ・サー・ウェイ・3 9
- (72)発明者 シャルマ, ラジブ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 5 4 3 9、フリーモント、ウォルデン・コート・1 6 5 6
- (72)発明者 ワン, シヤオドン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 0 3 0、ミルプレー、テイラー・ブルバード・8 2 1

審査官 小出 直也

- (56)参考文献 特開2007-523206(JP, A)
特開2007-516202(JP, A)
特表2009-538341(JP, A)
特表2008-528679(JP, A)
特表2004-517075(JP, A)
特表2003-528101(JP, A)
特表2003-514901(JP, A)
国際公開第2008/038692(WO, A1)
国際公開第2007/110340(WO, A1)
国際公開第02/076396(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)