

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5208962号  
(P5208962)

(45) 発行日 平成25年6月12日(2013.6.12)

(24) 登録日 平成25年3月1日(2013.3.1)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C O 7 D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 471/04	1 1 7 A
<b>C O 7 F 9/6561</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 F 9/6561	C S P Z
<b>A 6 1 K 31/519</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	
<b>A 6 1 K 31/5377</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	
<b>C O 7 D 487/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 487/04	1 4 2

請求項の数 10 (全 125 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-541695 (P2009-541695)
(86) (22) 出願日	平成19年12月21日(2007.12.21)
(65) 公表番号	特表2010-513322 (P2010-513322A)
(43) 公表日	平成22年4月30日(2010.4.30)
(86) 国際出願番号	PCT/AU2007/001980
(87) 国際公開番号	W02008/077188
(87) 国際公開日	平成20年7月3日(2008.7.3)
審査請求日	平成22年4月28日(2010.4.28)
(31) 優先権主張番号	2006907283
(32) 優先日	平成18年12月22日(2006.12.22)
(33) 優先権主張国	オーストラリア(AU)
(31) 優先権主張番号	2007902479
(32) 優先日	平成19年5月9日(2007.5.9)
(33) 優先権主張国	オーストラリア(AU)

(73) 特許権者	508322820
	アベキサ・リミテッド
	AVEXA LIMITED
	オーストラリア3121ピクトリア州リッ
	チモンド、スワン・ストリート576番
(74) 代理人	100068526
	弁理士 田村 恭生
(74) 代理人	100100158
	弁理士 鮫島 睦
(74) 代理人	100138900
	弁理士 新田 昌宏
(74) 代理人	100162684
	弁理士 呉 英燦

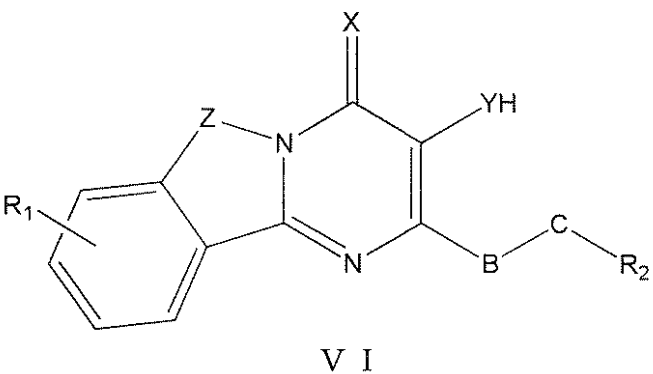
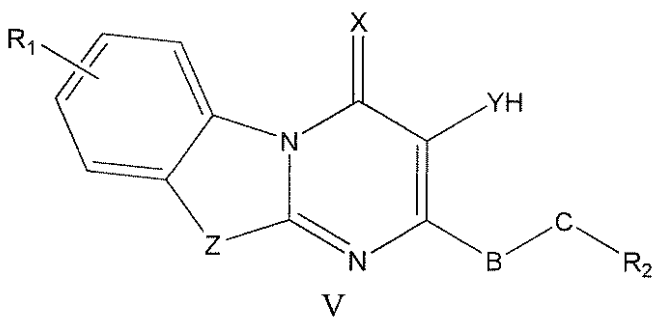
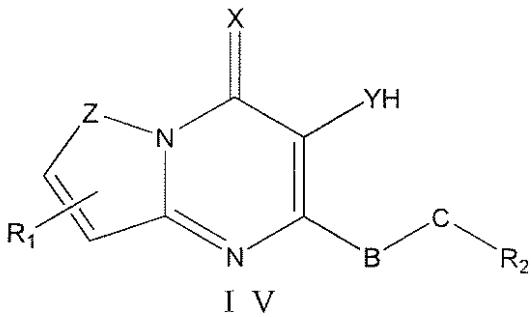
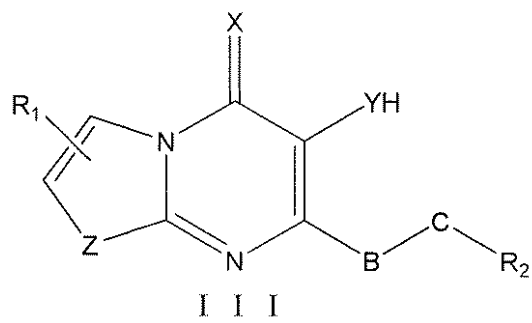
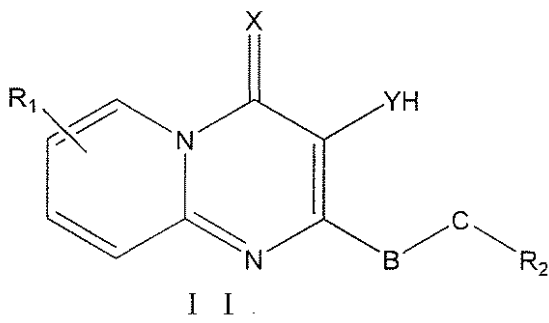
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二環式ピリミジノンおよびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I、I I I、I V、V および V I :



[式中、

Xは、OおよびSからなる群から選択され；

Yは、OおよびSからなる群から選択され；

R<sub>1</sub>は0～3個の置換基であり、そのそれぞれがCN、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>1-10</sub>アルキルPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルキルNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-O-C<sub>1-10</sub>アルキルNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、ハロ、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アリール、ヘテロアリール、-O-アルキルアリール、およびSO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>からなる群から独立して選択され；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はそれぞれ水素、CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルキルNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、および-NH(CO)(CO)NHC<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から独立して選択され；または、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は結合した窒素と共に5～7員環のヘテロ環を形成し、ヘテロ環はN、OおよびSから選択される0～2個の付加的なヘテロ原子を含み、SはS、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>の酸化状態であってよく、前述のヘテロ環は場合によっては炭素原子または窒素原子がハロ、アリール、C(O)C<sub>1-4</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>H、C<sub>1-4</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C

10

20

30

40

50

$C_{1-4}$  アルキル、 $NR_5R_6$  および  $C_{1-4}$  アルキル  $NR_5R_6$  から選択される一またはそれ以上の置換基で置換され；

$R_5$  および  $R_6$  はそれぞれ H、および  $C_{1-4}$  アルキルからなる群から独立して選択され、または  $R_5$  および  $R_6$  は結合した窒素と共に 5 ~ 7 員環のヘテロ環を形成し、ヘテロ環は N、O および S から選択される 0 ~ 2 個の付加的なヘテロ原子を含み、S は S、S(O) または S(O)<sub>2</sub> の酸化状態であってよく、前述のヘテロ環は場合によっては炭素原子または窒素原子が八口および  $C_{1-4}$  アルキルから選択される一またはそれ以上の置換基で置換され；

$R_1$  がアルキルアリールまたは -O-アルキルアリールの場合、前述のアルキルアリール置換基のアリール基は、場合によっては  $C_{1-10}$  アルキル、-O- $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルキル  $NR_3R_4$ 、-O- $C_{1-10}$  アルキル  $NR_3R_4$ 、八口、 $NR_3R_4$ 、アルキルアリール、-O-アルキルアリール、および  $SO_2NR_3R_4$  から選択される置換基で置換され

B は非存在であり；

C は非存在であり；

$R_2$  は、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群から選択され；

Z は O、S または  $NR_8$  であり、 $R_8$  は H、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  アルキル  $NR_3R_4$ 、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アリールまたはヘテロアリールであり；

上記で特に定義していない限り、各アルキル、アルキルアリール、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、場合によっては一またはそれ以上の  $C_1-C_3$  アルキル、 $C_3-C_6$  シクロアルキル、 $C_6$  アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1-C_3$  アルキル OH、アルキルアリール、OH、 $OC_1-C_3$  アルキル、八口、CN、 $NO_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_1-C_3$  アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_3$  アルキル)、 $CON(C_1-C_3$  アルキル)<sub>2</sub>、トリフルオロメチル、 $NH_2$ 、 $NH(C_1-C_3$  アルキル) または  $N(C_1-C_3$  アルキル)<sub>2</sub> で置換されていてよい]

の化合物からなる群から選択される化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 2】

$R_2$  がヘテロアリールである、請求項 1 記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩

【請求項 3】

$R_2$  が  $C_6$  アリールまたはアルキルアリールで置換されている、請求項 2 記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 4】

$R_2$  がアルキルアリールで置換されている、請求項 3 記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 5】

前述のアルキルアリールがベンジルである、請求項 4 記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 6】

前述のアルキルアリールが一またはそれ以上の八口置換基で置換されている、請求項 5 記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 7】

$NR_3R_4$  がモルホリンである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 8】

ヘテロアリールが、テトラゾール、トリアゾール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、およびチアジアゾールからなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩および医薬的に許容しうる担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 10】

有効成分として請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩を含む、患者のウイルス感染の治療または予防のための医薬組成物であって、ウイルス感染が HIV 感染である医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ウイルス感染、特に HIV 感染の治療のための新規の二環式ピリミジノン化合物およびその類似体に関する。 10

【背景技術】

【0002】

"ヒト免疫不全ウイルス"または"HIV"と命名されたレトロウイルスは、免疫系を徐々に破壊する複雑な疾患の病原体である。この疾患は、後天性免疫不全症候群または AIDS として知られている。2005年12月において、全世界で推定4000万の人々が HIV 患者であり、毎年300万以上の死者が発生している。

【0003】

レトロウイルス複製の特徴は、ウイルスゲノムのプロウイルス DNA への逆転写およびその宿主細胞ゲノムへの組み込みを含む。これらのステップは HIV 複製に必要であり、それぞれウイルスがコードする酵素、逆転写酵素およびインテグラーゼによってなされる。 20

【0004】

HIV 感染は、ウイルス粒子が細胞表面受容体および共役受容体へ結合し、その結果ウイルス粒子が細胞と融合する経路をたどる。ウイルスの内容物が細胞質に放出され、HIV ゲノムの逆転写が起こる。一連のステップを通じて、二本鎖プロウイルス DNA コピーが産生される。プロウイルス DNA は、インテグラーゼならびに他のウイルスタンパク質およびおそらくは細胞のタンパク質を含む、プレインテグレーション複合体 (PIC) として知られる複合体にて核に輸送される。一度核内に入ると、インテグラーゼの作用によってプロウイルスの DNA は宿主細胞ゲノムへ組み込まれる。一度組み込まれると、ウイルスゲノムの転写および翻訳が起こり得、その結果ウイルスタンパク質および新たなウイルス RNA ゲノムが産生される。これらのタンパク質およびゲノムは細胞表面に集合し、細胞型に依存して、おそらくは他の細胞内膜区画に集合する。集合した粒子は次いで細胞から出芽し、その間またはその後すぐに、ウイルスプロテアーゼの作用を通じて、この突起は成熟して感染性 HIV 粒子になる。 30

【0005】

プロウイルスゲノムの宿主細胞ゲノムへの組み込みは、インテグラーゼの作用を必要とするが、それはこの過程を少なくとも3ステップ、おそらくは4ステップで行う。第1のステップは、ウイルスゲノムの安定な核タンパク質複合体への構築を含み、第2にゲノムの3'末端から二のヌクレオチドをプロセッシングして遊離3'OH残基を有する付着末端を得ることを含み、第3にこれらの末端の宿主細胞ゲノムへの転移を含む。最終ステップは、宿主ゲノムにおけるギャップ充填および挿入部位の修復を含む。インテグラーゼがこの最終ステップを行うのかどうか、または細胞の修復酵素によって行われるのかどうかについて、いまだに多少の推測がある。 40

【0006】

現在 HIV 感染は、逆転写酵素、プロテアーゼまたは細胞への侵入を標的とする数多くの市販の阻害剤で治療できる。これらの薬物、またはこれらの薬物の組合せでの HIV 感染の治療は、AIDS および類似の疾患についての効果的な治療であると知られている。現在の阻害剤の欠点は、耐性の急出現および発生率の増加、ならびに多数の副作用を含み、それゆえ新しい種類のインテグラーゼなどのタンパク質を標的にする阻害剤が必要であ 50

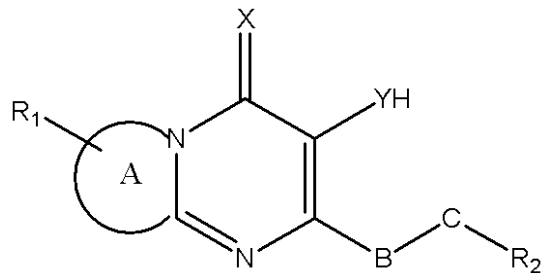
る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

第1の態様では、本発明は式I：



I

[式中、

Aは、含窒素環に縮合した単環式のまたは二環式の、芳香族またはヘテロ芳香族部分である；

Xは、OおよびSからなる群から選択される；

Yは、OおよびSからなる群から選択される；

R<sub>1</sub>は0～3個の置換基であり、そのそれぞれがCN、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>1-10</sub>アルキルPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルキルNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-O-C<sub>1-10</sub>アルキルNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、ハロ、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アリール、ヘテロアリール、-O-アルキルアリール、SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>からなる群から独立して選択される；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はそれぞれ水素、CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-NH(CO)(CO)NHC<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から独立して選択される；または、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は結合した窒素と共に5～7員環のヘテロ環を形成し、ヘテロ環はN、OまたはSから選択される0～2個の付加的なヘテロ原子を含み、SはS、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>の酸化状態であってよく、前述のヘテロ環は場合によっては炭素原子または窒素原子がハロ、アリール、C(O)C<sub>1-4</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>H、C<sub>1-4</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；C<sub>1-4</sub>アルキルNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>から選択される一またはそれ以上の置換基で置換される；

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれH、およびC<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から独立して選択され、またはR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は結合した窒素と共に5～7員環のヘテロ環を形成し、ヘテロ環はN、OまたはSから選択される0～2個の付加的なヘテロ原子を含み、SはS、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>の酸化状態であってよく、前述のヘテロ環は場合によっては炭素原子または窒素原子がハロおよびC<sub>1-4</sub>アルキルから選択される一またはそれ以上の置換基で置換される；

R<sub>1</sub>がアルキルアリールまたは-O-アルキルアリールの場合、前述のアルキルアリール置換基のアリール基は、場合によってはC<sub>1-10</sub>アルキル、-O-C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルキルNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-O-C<sub>1-10</sub>アルキルNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、ハロ、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、アルキルアリール、-O-アルキルアリール、SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>から選択される置換基で置換される

Bは非存在または-C(O)-である；

Cは非存在または、-O-、-NH-および-NH-NH-C(O)-からなる群から選択される；

R<sub>2</sub>は、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、およびR<sub>7</sub>からなる群から選択される；

R<sub>7</sub>はH、アルキルアリールおよびC<sub>1-10</sub>アルキルから選択される；

ただし、R<sub>2</sub>がR<sub>7</sub>の場合、BおよびCは存在しなければならないものとする]

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

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 8 】

第2の態様では、本発明は患者のウイルス感染の治療または予防の方法であり、前述の患者に式(I)の化合物またはその医薬的に許容しうる誘導体、塩もしくはプロドラッグの有効量を投与することを含む方法を提供する。

## 【 0 0 0 9 】

第3の態様では、患者のウイルス感染の治療用または予防用薬剤の調製における、式Iの化合物またはその医薬的に許容しうる誘導体、塩もしくはプロドラッグの使用を提供する。

## 【 0 0 1 0 】

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

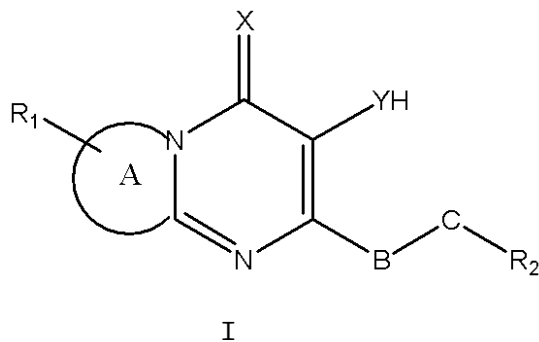
10

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 1 1 】

発明の詳細な説明：

第1の態様では、本発明は式I：



20

[ 式中、

Aは、含窒素環に縮合した単環式のまたは二環式の、芳香族またはヘテロ芳香族部分である；

Xは、OおよびSからなる群から選択される；

Yは、OおよびSからなる群から選択される；

R<sub>1</sub>は0～3個の置換基であり、そのそれぞれがCN、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>2-10</sub>アルケニル、C<sub>1-10</sub>アルキルPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルキルNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、-O-C<sub>1-10</sub>アルキルNR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、ハロ、NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アリール、ヘテロアリール、-O-アルキルアリール、SO<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>からなる群から独立して選択される；

30

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はそれぞれ水素、CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、-NH(CO)(CO)NHC<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から独立して選択される；または、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は結合した窒素と共に5～7員環のヘテロ環を形成し、ヘテロ環はN、OまたはSから選択される0～2個の付加的なヘテロ原子を含み、SはS、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>の酸化状態であってよく、前述のヘテロ環は場合によっては炭素原子または窒素原子がハロ、アリール、C(O)C<sub>1-4</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル、SO<sub>2</sub>H、C<sub>1-4</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>アルキル、NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>；C<sub>1-4</sub>アルキルNR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>から選択される一またはそれ以上の置換基で置換される；

40

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれH、およびC<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から独立して選択され、またはR<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は結合した窒素と共に5～7員環のヘテロ環を形成し、ヘテロ環はN、OまたはSから選択される0～2個の付加的なヘテロ原子を含み、SはS、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>の酸化状態であってよく、前述のヘテロ環は場合によっては炭素原子または窒素原子がハロおよびC<sub>1-4</sub>アルキルから選択される一またはそれ以上の置換基で置換される；

R<sub>1</sub>がアルキルアリールまたは-O-アルキルアリールの場合、前述のアルキルアリール

50

置換基のアリール基は、場合によっては $C_{1-10}$ アルキル、 $-O-C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ アルキル $NR_3R_4$ 、 $-O-C_{1-10}$ アルキル $NR_3R_4$ 、八口、 $NR_3R_4$ 、アルキルアリール、 $-O$ -アルキルアリール、 $SO_2NR_3R_4$ から選択される置換基で置換される

Bは非存在または $-C(O)-$ である；

Cは非存在または、 $-O-$ 、 $-NH-$ および $-NH-NH-C(O)-$ からなる群から選択される；

$R_2$ は、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および $R_7$ からなる群から選択される；

$R_7$ はH、アルキルアリールおよび $C_{1-10}$ アルキルから選択される；

ただし、 $R_2$ が $R_7$ の場合、BおよびCは存在しなければならないものとする ]  
の化合物またはその医薬的に許容しうる誘導体、塩もしくはプロドラッグを提供する。

10

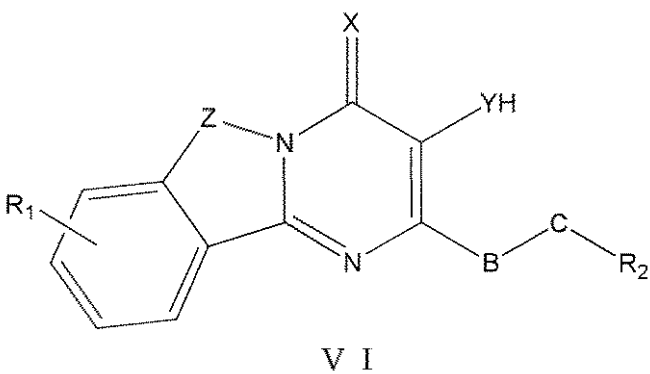
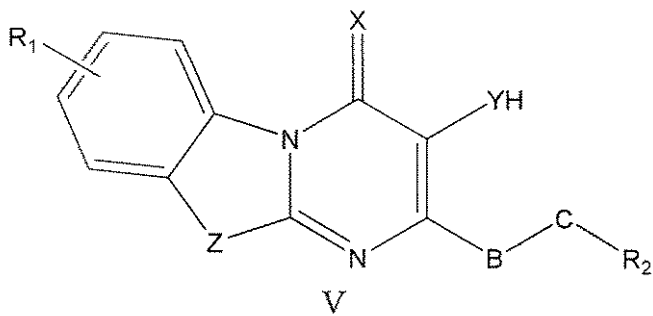
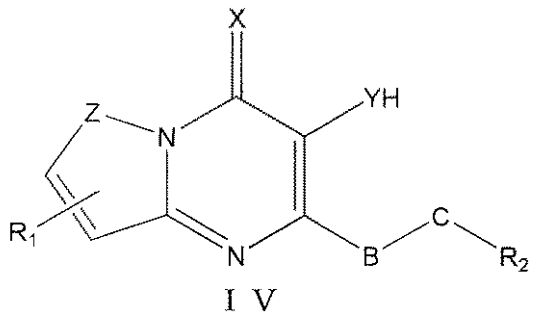
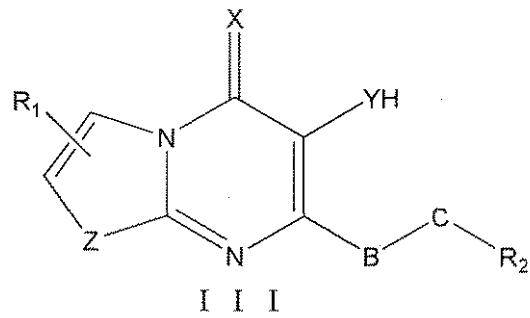
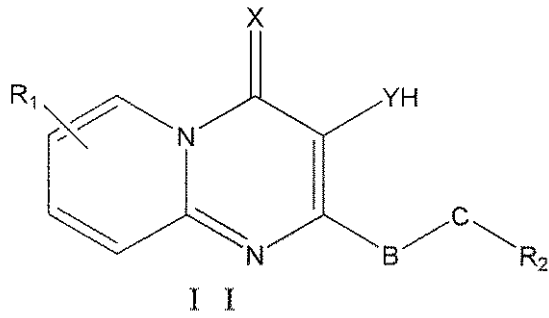
【0012】

好ましい形態では、 $R_2$ はヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。より好ましくは、 $R_2$ はアリールまたはアルキルアリールで置換される。

好ましい形態では、 $C_{2-10}$ アルケニルはアリルである。

【0013】

好ましい形態では、式Iの化合物は、式II、III、IV、VおよびVI：



の化合物からなる群から選択される。

式 I I I、I V および V の化合物において、Z は O、S または  $\text{NR}_8$  であり、 $\text{R}_8$  は H、 $\text{C}_{1-10}$  アルキル、 $\text{C}_{1-10}$  アルキル  $\text{NR}_3\text{R}_4$ 、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、アリールおよびヘテロアリールである。

【0014】

さらに好ましい形態では、式 I の化合物は、式 V I I :

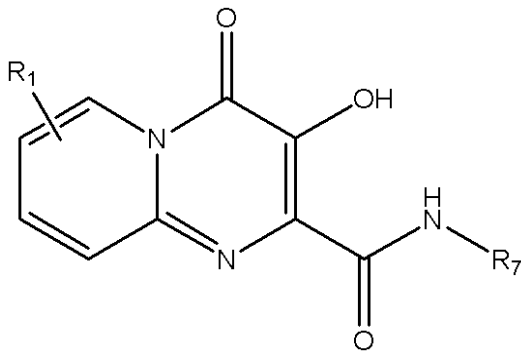
10

20

30

40





V I I

の化合物である。

好ましい形態では、 $\text{NR}_3\text{R}_4$  はモルホリンである。

好ましい形態では、 $\text{R}_7$  はフルオロベンジル、より好ましくは 4-フルオロベンジルである。

もう一つの好ましい形態では、 $\text{R}_7$  はジクロロベンジル、より好ましくは 3,4-ジクロロベンジルである。

好ましくは、ヘテロアリアルは、テトラゾール、トリアゾール、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾールからなる群から選択される。

【0015】

好ましくは、化合物は：

- 7-プロモ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド
- 3-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド
- 3-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミド
- 7-クロロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミド
- 7-クロロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド
- 7-(1,1-ジオキシド-イソチアゾリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド
- 7-(1,1-ジオキシド-[1,2]チアジナン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド
- 3-ヒドロキシ-4-オキソ-7-ペリリジン-1-イル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド
- 3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド
- 3-ヒドロキシ-7-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド
- 4-[2-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
- 7-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド
- 3-ヒドロキシ-4-オキソ-7-(2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド
- N-[2-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル]-N',N'-ジメチル-オキササルアミド

10

20

30

40

50

- 3-ヒドロキシ-7-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド
- 9-ジメチルアミノ-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド
- 9-エチル-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド
- 3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸3-クロロ-2-フルオロ-ベンジルアミド
- 7-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イルメチル)-アミド 10
- 7-(4-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸ベンジルアミド
- 7-(4-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド
- 7-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸(1H-テトラゾール-5-イル)-アミド
- 7-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-2-(2H-テトラゾール-5-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン
- 7-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-2-(2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボニル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン 20
- 7-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-2-(1H-テトラゾール-5-カルボニル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン
- 3-ヒドロキシ-8-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド
- 7-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸
- 7-(4-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸
- 3-ヒドロキシ-6-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド 30
- 3-ヒドロキシ-9-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド
- 7-ブromo-3-ヒドロキシ-4-チオキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド
- 3-メルカプト-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド
- 3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸N'-(2-(4-フルオロ-フェニル)-アセチル)-ヒドラジド
- 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン 40
- 3-ヒドロキシ-7-(モルホリン-4-スルホニル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド
- 3-ヒドロキシ-4-オキソ-7-スルファモイル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド
- 7-ジメチルスルファモイル-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド
- 3-ヒドロキシ-4-オキソ-7-ピロリジン-1-イルメチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド
- 7-ジメチルアミノメチル-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド 50

から選択される。

【0016】

第2の態様では、本発明は患者のウイルス感染の治療または予防の方法であり、前述の患者に式(I)の化合物またはその医薬的に許容しうる誘導体、塩もしくはプロドラッグの有効量を投与することを含む方法を提供する。

【0017】

第3の態様では、患者のウイルス感染の治療用または予防用薬剤の調製における、式Iの化合物またはその医薬的に許容しうる誘導体、塩もしくはプロドラッグの使用を提供する。

【0018】

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

【0019】

より好ましくは、HIVまたはSIV感染は他のインテグラーゼ阻害剤に耐性のあるウイルス株を含む。さらに好ましくは、ウイルス株はQ148K変異を有するHIVインテグラーゼ酵素を含む。本発明のある化合物は、S-1360、ラルテグラビル(Raltegravir)(Merck MK-0518)およびGS9137(Gilead GS-9137)などの発表されているインテグラーゼ阻害剤に耐性があるHIVインテグラーゼ酵素(Q148K)に対して、驚くほど高い活性を有することを示してきた。Q148Kに対して特に高い活性を示す化合物は、実施例6.13の化合物である(図1参照)。

【0020】

Q148Kの耐性プロファイルについての参考文献の例は、第14回CROI(レトロウイルスと日和見感染症に関する会議)、ロサンゼルス、2007年2月27日、ジョン・ワイ(John Wai)、メルク研究所による、'HIV-1インテグラーゼ鎖移行の次世代の阻害剤：構造多様性および耐性プロファイルに見られうる。

【0021】

本願明細書で用いられている"ハロ"または"ハロゲン"という用語は、フッ素(フルオロ)、塩素(クロロ)、臭素(プロモ)またはヨウ素(ヨード)を意味する。

【0022】

本願明細書で用いられている、単独でまたはNH(アルキル)もしくはN(アルキル)<sub>2</sub>などの複合語で用いられる"アルキル"という用語は、必要に応じて1~3、1~6、もしくは1~10個の炭素原子を有する一価の直鎖状または分枝状炭化水素基を意味する。例えば、適切なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、n-ヘキシル、2-、3-もしくは4-メチルペンチル、2-エチルブチル、n-ヘキシルまたは2-、3-、4-もしくは5-メチルペンチルを含むが、これらに限定されない。

【0023】

本願明細書で用いられている"アルケニル"という用語は、炭素原子間に一もしくはそれ以上の二重結合を有する直鎖状または分枝状炭化水素基を意味する。適切なアルケニル基は、エテニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルを含むが、これらに限定されない。

【0024】

本願明細書で用いられている"シクロアルキル"という用語は、環状炭化水素基を意味する。適切なシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含むが、これらに限定されない。

【0025】

本願明細書で用いられている"アリール"という用語は、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳香族の炭化水素基、例えばフェニルまたはナフチルを意味する。

【0026】

"アルキルアリール"という用語は、例えばベンジルを含む。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 7 】

"ヘテロ環"という用語は、単独でまたは複合語で用いられる場合、単環式炭化水素残基、多環式炭化水素残基、縮合炭化水素残基または共役炭化水素残基、好ましくは $C_{3-6}$ 炭化水素残基を含み、一またはそれ以上の炭素原子（および必要に応じて、それに結合した水素原子）がヘテロ原子に置換され、非芳香族残基が得られる。原子間の結合は、飽和または不飽和であってよい。適切なヘテロ原子は、O、NおよびSを含む。二またはそれ以上の炭素原子が置換される場合、これは二またはそれ以上の同一のヘテロ原子または異なるヘテロ原子による置換でよい。適切なヘテロ環基の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、キノリニル、イソキノリニル、チオモルホリノ、ジオキサニル、2,2'-ジメチル[1,3]-ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピロリルなどを含んでよい。

10

## 【 0 0 2 8 】

"ヘテロアリアル"という用語は、O、NおよびSから選択される一またはそれ以上のヘテロ原子を含む5または6員ヘテロ芳香族環を含む。ヘテロアリアル基の適切な例は、フラニル、チオフェニル、テトラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チオアゾリル、チオジアゾリルなどを含む。ヘテロ芳香族環は、5もしくは6員芳香族またはヘテロ芳香族環に縮合され、二環式芳香族環系、例えばベンゾフランを形成してよい。

## 【 0 0 2 9 】

20

特に明記しない限り、各アルキル、シクロアルキル、アルキルアリアル、アリアル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリアル基は、場合によっては一もしくはそれ以上の $C_{1-3}$ アルキル、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、 $C_6$ アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、 $C_{1-3}$ アルキルOH、アルキルアリアル、OH、 $OC_{1-3}$ アルキル、ハロ、CN、 $NO_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{1-3}$ アルキル、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_{1-3}$ アルキル)、 $CON(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、トリフルオロメチル、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)または $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ で置換されてよい。例えば、場合によって置換されるアリアル基は4-メチルフェニルまたは4-ヒドロキシフェニル基であってよく、場合によって置換されるアルキル基は2-ヒドロキシエチル、トリフルオロメチル、またはジフルオロメチルであってよい。各選択的アルキル、シクロアルキル、アルキルアリアル、アリアル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリアル置換基は、場合によっては置換されてもよい。

30

## 【 0 0 3 0 】

選択的置換基の例は、適切な窒素保護基も含む("有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)"、セオドラ・グリーンおよびピーター・ウッツ(Theodora Greene and Peter Wuts)著、第3版、ワイリー・インターサイエンス(Wiley Interscience)、1999参照)。

## 【 0 0 3 1 】

式Iの化合物の塩は、好ましくは医薬的に許容しうる塩であるが、医薬的に許容し得ない塩も本発明の範囲の中にあることは理解されることであろう。医薬的に許容しうる塩の調製において、これらは中間体として有用であるためである。

40

## 【 0 0 3 2 】

"医薬的に許容しうる誘導体"という用語は、いずれかの医薬的に許容しうる塩、水和物もしくはプロドラッグ、または患者への投与の際に、(直接的にもしくは間接的に)式Iの化合物もしくは抗菌的活性代謝物もしくはその残留物を提供することができる他の化合物を含んでよい。

## 【 0 0 3 3 】

適切な医薬的に許容しうる塩は、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸、および臭化水素酸などの医薬的に許容しうる無機酸の塩、または酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン

50

酸、乳酸、ムチン酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸および吉草酸などの医薬的に許容しうる有機酸の塩を含むが、これらに限定されない。

【0034】

塩基性塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アンモニウムなどの医薬的に許容しうるカチオンで形成される塩、トリエチルアミンから形成される塩などのアルキルアンモニウム、エタノールアミンで形成される塩などのアルコキシアンモニウム、およびエチレンジアミン、コリンまたはアルギニン、リシンもしくはヒスチジンなどのアミノ酸から形成される塩を含むが、これらに限定されない。医薬的に許容しうる塩の型についての一般的情報およびその形成は当業者に周知であり、"医薬塩のハンドブック (Handbook of Pharmaceutical salts)"、P.H. スタール (P.H. Stahl)、C.G. ウェームス (C.G. Wermuth) 著、第1版、2002、ワイリー-VCH (Wiley-VCH) などの一般教科書に記載されている。

10

【0035】

塩基性窒素含有基は、メチル、エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物のような低級ハロゲン化アルキル；ジメチル硫酸およびジエチル硫酸のようなジアルキル硫酸；などの薬剤で第4級となってもよい。

【0036】

ヒドロキシ基は、酢酸および2,2-ジメチルプロピオン酸などの低級アルキルカルボン酸を含む基でエステル化されてよく、またはメチルスルホン酸などのアルキルスルホン酸を含む基でスルホン化されてよい (例えば実施例15.10の化合物参照)。

20

【0037】

本発明は、式Iの化合物のプロドラッグを含む医薬組成物も含む。本発明は、式Iの化合物のプロドラッグを投与することによる患者のウイルス感染を治療または予防する方法も含む。遊離アミノ基、アミド基、ヒドロキシ基またはカルボン酸基を有する式Iの化合物は、プロドラッグに変換できる。

【0038】

プロドラッグは、アミノ酸残基、または二もしくはそれ以上の (例えば、2、3もしくは4) アミノ酸残基のポリペプチド鎖が式Iの化合物の遊離アミノ基、ヒドロキシ基およびカルボン酸基に共有結合で結合した化合物を含む。アミノ酸残基は、通常3文字表記によって指定される20種の天然アミノ酸を含むが、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルプリン、アラニン、アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニルスルホンも含む。プロドラッグは、炭酸、カルバミン酸、アミドおよびアルキルエステルが、カルボニル炭素プロドラッグ側鎖を通じて上記式Iの置換基に共有結合した化合物も含む。プロドラッグは、リン-酸素結合を通じて式Iの化合物の遊離ヒドロキシ基に結合した、式Iの化合物のリン酸誘導体 (酸、酸塩、またはエステルなど) も含む。

30

【0039】

式Iの化合物は不斉中心を有してよく、それゆえ二以上の立体異性体にて存在することができることも認識できるであろう。したがって発明は、そのラセミ混合物を含む混合物のみならず、一またはそれ以上の不斉中心での非常に純粋な、例えば約95% ee もしくは97% ee などの約90% ee を超える、または99% ee を超える異性体の化合物にも関する。そのような異性体は、例えばキラル中間体を用いる不斉合成によって、またはキラル分割によって調製されうる。

40

【0040】

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

【0041】

50

本発明の組成は、下記のように他の治療薬を含んでよく、製剤処方技術分野で周知の技術などに従って、例えば望ましい投与様式に適切な型の医薬品添加物（例えば、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤、香料など。）のみならず、従来の固体もしくは液体ビークルまたは希釈剤を使用することによって製剤化される。

【0042】

本発明の化合物は、いずれかの適切な方法によって投与されてよく、例えば、皮下の、静脈内の、筋肉内の、もしくは嚢内の注射または注入技術（例えば、無菌注射用水溶液もしくは非水溶液または懸濁液として）によるなど、非経口的に投与されてよい。

【0043】

製剤処方は、経口投与、直腸投与、経鼻投与、局所投与（頬側投与および舌下投与を含む）、腔内投与もしくは非経口（筋肉内投与、皮下投与および静脈内投与を含む）投与のための製剤を含み、または吸入もしくはガス注入による投与に適切な形態での製剤を含む。したがって発明の化合物は、従来のアジュバント、担体または希釈剤と共に、医薬組成物およびその単位用量の形態にされ得、そのような形態では、錠剤もしくは充填カプセル剤などの固体として、もしくは溶液、懸濁液、乳濁液、エリキシル剤もしくは同じものが充填されたカプセル剤としての液体として使用され得るが、これらは全て経口使用のための形態であり、直腸投与のための坐剤の形態にて；または非経口（皮下使用を含む）使用のための無菌注射剤の形態にて使用される。

10

【0044】

ヒトなどの霊長類に加え、さまざまな他の哺乳類も本発明の方法に従って治療される。例えば、乳牛、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラットまたは他のウシ科動物、ヒツジ科動物、ウマ科動物、イヌ科動物、ネコ科動物、げっ歯類もしくはネズミ科動物の各種属を含む哺乳類も治療されるが、これらに限定されない。しかしながら、方法は鳥類種（例えば、ニワトリ）などの他の種にも実践される。

20

【0045】

上記方法にて治療される対象は、乳牛、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、モルモット、ラットまたは他のウシ科動物、ヒツジ科動物、ウマ科動物、イヌ科動物、ネコ科動物、げっ歯類もしくはネズミ科動物の各種属を含む哺乳類、好ましくはヒトで、男性または女性であるが、これらに限定されない。

【0046】

"有効量"という用語は、組織、系、動物もしくはヒトの生物学的または医学的応答を誘発するであろう対象組成の量を意味し、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって探求されている。

30

【0047】

ウイルス感染、特にHIV感染治療の当業者であれば理解できるであろうが、"治療"という用語はウイルス感染が完治するということを経済的にも意味しない。"治療"という用語は、治療を受けている患者におけるウイルス量の幾分か減少および/または複製の阻害を含む。

【0048】

本願明細書で用いられている"組成"という用語は、特定量の特定成分の組合せから直接的にまたは間接的に得られるいずれかの生成物のみならず、特定量の特定成分を含む生成物を含むことを意図している。"医薬的に許容しうる"という用語によっては、担体、希釈剤または賦形剤は他の製剤の成分と適合し、その服用者にとって有害であってはならないことを意味する。

40

【0049】

化合物"の投与"および/または化合物"を投与する"という用語は、発明の化合物を、治療を必要としている個人に提供することを意味すると理解されなければならない。

【0050】

本発明の化合物の投与のための医薬組成物は、用量単位形態にて都合よく存在し得、薬学の技術分野で周知のいずれかの方法によって調製される。全方法は、有効成分を一ま

50

たはそれ以上の副成分を構成する担体と混合するステップを含む。通常は、医薬組成物は、有効成分を液体担体もしくは微粉化した固体担体またはその両方と一様および密接に混合することによって調製され、次いで必要ならば、生成物を望ましい剤形へ成形する。医薬組成物において、有効目的化合物は、疾患の経過または状態に望ましい効果を引き起こすのに十分な量にて含まれる。本願明細書で用いられている"組成"という用語は、特定量の特定成分の組合せから直接的にまたは間接的に得られるいずれかの生成物のみならず、特定量の特定成分を含む生成物を含むことを意図している。

#### 【0051】

医薬組成物は、無菌注射用水溶液または油性懸濁液の形態であってよい。この懸濁液は、上記の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて周知技術に従って製剤化される。無菌注射用製剤は、無毒性の非経口的に許容しうる希釈剤または溶剤中の無菌注射用溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液としてあってもよい。許容しうるピークルおよび溶剤の中で使用されるのは水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌固定油は、従来法で溶剤または懸濁化剤として使用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含むいずれかの無菌固定油が使用される。加えてオレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製において用いられている。

10

#### 【0052】

本発明の医薬組成物および方法は、上記の病状の治療に通常適用される他の治療的に有効な化合物をさらに含む。併用療法における使用のための適切な薬剤の選択は、従来の医薬原則に従って当業者によってなされる。治療薬の組合せは、上記のさまざまな疾患の治療または予防を達成するために相乗的に作用しうる。この手法を用いて、より低用量の各薬剤で治療効果を達成することができ、したがって有害な副作用の可能性を減少させる。

20

#### 【0053】

他の治療薬を本発明の化合物と組合せて使用する場合、それらは例えば医師用卓上参考書(Physician Desk Reference (PDR))に記載されている量、または当業者によって決定された量にて用いられる。

#### 【0054】

HIV阻害またはHIVインテグラーゼ酵素阻害を必要とする疾患の治療または予防において、適切な用量水準は一般的に、1日当たり患者の体重1kgにつき約0.01~500mgであろうが、これは単回投与または複数回投与にて投与される。好ましくは、用量水準は1日当たり約0.1~約250mg/kgであろう；より好ましくは1日当たり約0.5~約100mg/kgである。適切な用量水準は1日当たり約0.01~250mg/kg、1日当たり約0.05~100mg/kg、または1日当たり約0.1~50mg/kgでありうる。この範囲内で、用量は1日当たり0.05~0.5、0.5~5または5~50mg/kgでありうる。経口投与のために、組成は好ましくは1.0~1000ミリグラムの有効成分、特に1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、および1000.0ミリグラムの有効成分を含む錠剤の形態にて提供されるが、これは治療される患者に対する症候性の用量調節のためである。化合物は、1日当たり1~4回、好ましくは1日当たり1回または2回の投与計画で投与される。

30

40

#### 【0055】

しかしながら、いずれかの特定の患者のための特定の用量水準および用量の頻度は変化し得、使用する特定の化合物の活性、その化合物の代謝的安定性および作用期間、年齢、体重、一般的健康、性別、食事、投与の様式および期間、排泄率、薬物組合せ、特定疾患の重症度、ならびに治療を受けている宿主を含むさまざまな要因に依存するであろうことは、理解できるであろう。

#### 【0056】

50

本発明の本質をよりはっきりと理解しうるために、その好ましい形態を下記の限定されない実施例を参照することにより記載する。

【図面の簡単な説明】

【0057】

【図1】図1は、野生型および変異型HIVインテグラーゼ酵素を用いた鎖移行アッセイにおける、本発明の化合物を含む化合物の活性の表を示す。変異型酵素はQ148K変異を含み、S-1360、ラルテグラビル(Raltegravir)(Merck MK-0518)およびGS9137(Gilead GS-9137)などの発表されているインテグラーゼ阻害剤に耐性がある。

【発明を実施するための形態】

【0058】

実施例

方法

HPLC条件

全HPLC測定はWaters 2690 Alliance Systemにより行った。

【0059】

方法1

カラム：

Waters Exterra C18カラム(品番186000410)、30、流速0.4 mL/min、スペクトルは254 nmで測定した

緩衝液：

緩衝液A：100%水、緩衝液B：100%アセトニトリル、緩衝液C：2% TFA水溶液

勾配：(直線勾配曲線6)

【化1】

85%A:10%B:5%C  $\xrightarrow{5分}$  0%A:95%B:5%C  $\xrightarrow{2分}$  0%A:95%B:5%C  $\xrightarrow{0.25分}$  85%A:10%B:5%C  $\xrightarrow{2.75分}$  85%A:10%B:5%

【0060】

方法2

カラム：

Merck C18 Chromolithカラム(品番1.02129.0001)、30、流速4 mL/min、スペクトルは254 nmで測定した

緩衝液：

緩衝液A：100%水、緩衝液B：100%アセトニトリル、緩衝液C：2% TFA水溶液

勾配：(直線勾配曲線6)

【化2】

92%A:3%B:5%C  $\xrightarrow{2分}$  80%A:15%B:5%C  $\xrightarrow{1分}$  80%A:15%B:5%C  $\xrightarrow{0.15分}$  92%A:3%B:5%C  $\xrightarrow{0.85分}$  92%A:3%B:5%

【0061】

方法3

カラム：

Merck C18 Chromolithカラム(品番1.02129.0001)、30、流速4 mL/min、スペクトルは254 nmで測定した

緩衝液：

緩衝液A：100%水、緩衝液B：100%アセトニトリル、緩衝液C：2% TFA水溶液

勾配：(直線勾配曲線6)

10

20

30

40



## 【化3】

2.3分 0.7分 0.15分 0.85分  
 85%A:10%B:5%C → 45%A:50%B:5%C → 45%A:50%B:5%C → 85%A:10%B:5%C → 85%A:10%B:5%C

## 【0062】

## 方法4

カラム：

Merck C18 Chromolithカラム（品番1.02129.0001）、30、流速4 mL/min、スペクトルは254 nmで測定した

緩衝液：

緩衝液A：100%水、緩衝液B：100%アセトニトリル、緩衝液C：2% TFA水溶液

勾配：（直線勾配曲線6）

## 【化4】

2.3分 0.7分 0.15分 0.85分  
 70%A:25%B:5%C → 20%A:75%B:5%C → 20%A:75%B:5%C → 70%A:25%B:5%C → 70%A:25%B:5%C

## 【0063】

## 方法5

カラム：

Phenomenex Gemini C18カラム（品番344382-3）、30、流速0.4 mL/min、スペクトルは254 nmで測定した

緩衝液：

緩衝液A：100%水、緩衝液B：100%アセトニトリル、緩衝液C：2% TFA水溶液

勾配：（直線勾配曲線6）

## 【化5】

5分 1分 0.25分 3.75分  
 49%A:50%B:1%C → 4%A:95%B:1%C → 4%A:95%B:1%C → 49%A:50%B:1%C → 49%A:50%B:1%C

## 【0064】

## 方法6

カラム：

Phenomenex Gemini C18カラム（品番344382-3）、30、流速0.4 mL/min、スペクトルは254 nmで測定した

緩衝液：

緩衝液A：100%水、緩衝液B：100%アセトニトリル、緩衝液C：2% TFA水溶液

勾配：（直線勾配曲線6）

## 【化6】

4分 1分 0.25分 4.75分  
 69%A:30%B:1%C → 39%A:60%B:1%C → 39%A:60%B:1%C → 69%A:30%B:1%C → 69%A:30%B:1%C

## 【0065】

## 方法7

カラム：

Waters Symmetry（登録商標）C18カラム（品番WAT045905）、25、流速1 mL/min、スペクトルは254 nmで測定した

緩衝液：

緩衝液A：100%アセトニトリル、緩衝液B：0.1% TFA水溶液

勾配：（直線勾配曲線6）

10

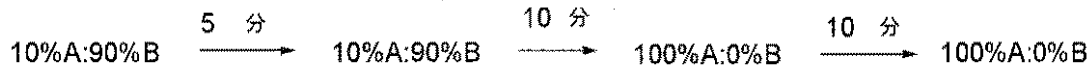
20

30

40

50

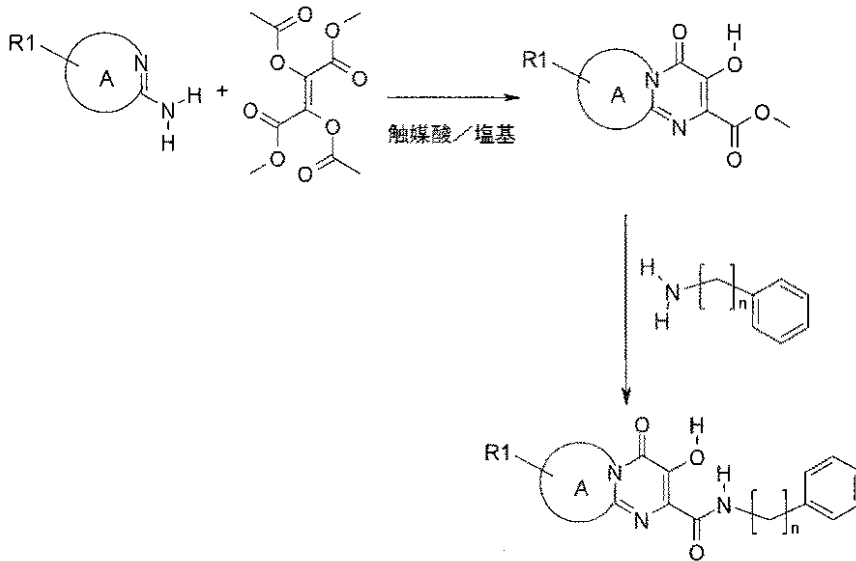
## 【化7】



## 【0066】

一般的スキーム1：合成

## 【化8】



一般的製法1：Organic Preparations and Procedures International, 22(4), 1990, 532-534 に基づく

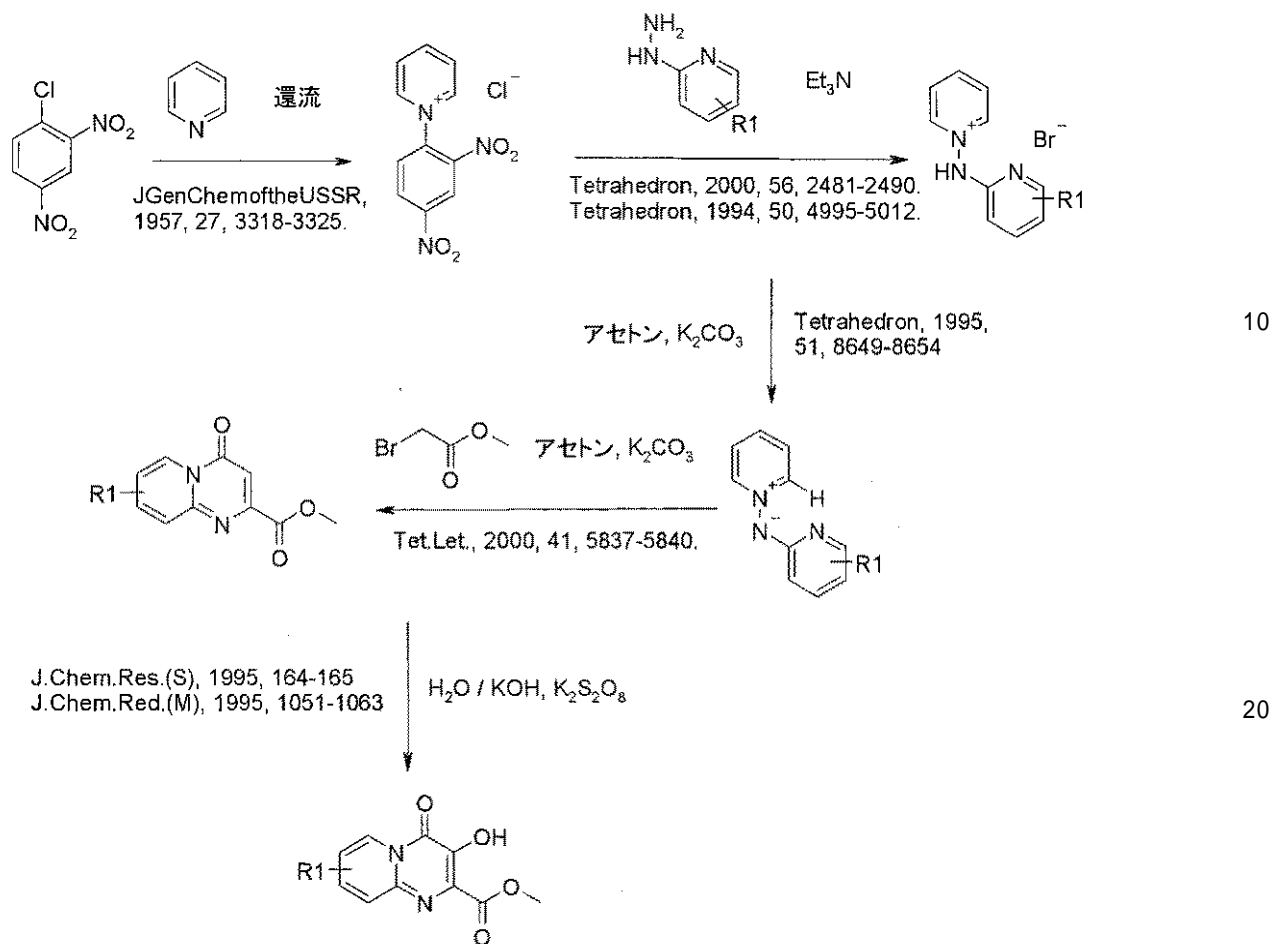
アミノ化合物は、スキーム1に示したようにフマル酸誘導体、または例えばアセチル基がトシルもしくはメシルなどの他の適切な脱離基によって置換されうるフマル酸の適切な類似体と反応しうる。反応は、メタノール、DME、DMA、DMSO、クロロホルム、THFまたはジオキサンなどの適切な溶媒中で行われうる。反応は、加熱されまたはマイクロ波照射にさらされうる（例えばB. R. ロバーツおよびC. R. ストラウス (B. R. Roberts & C. R. Strauss) 著、Acc. Chem. Res. 2005, 38, 653-661、"迅速で'低公害'の予測可能なマイクロ波補助による合成に向けて (Toward Rapid, 'Green' Predictable Microwave-assisted Synthesis)" 参照)。反応は、触媒量の酸または塩基の不存在下または存在下で行われうる。

30

## 【0067】

一般的スキーム2：別途合成1

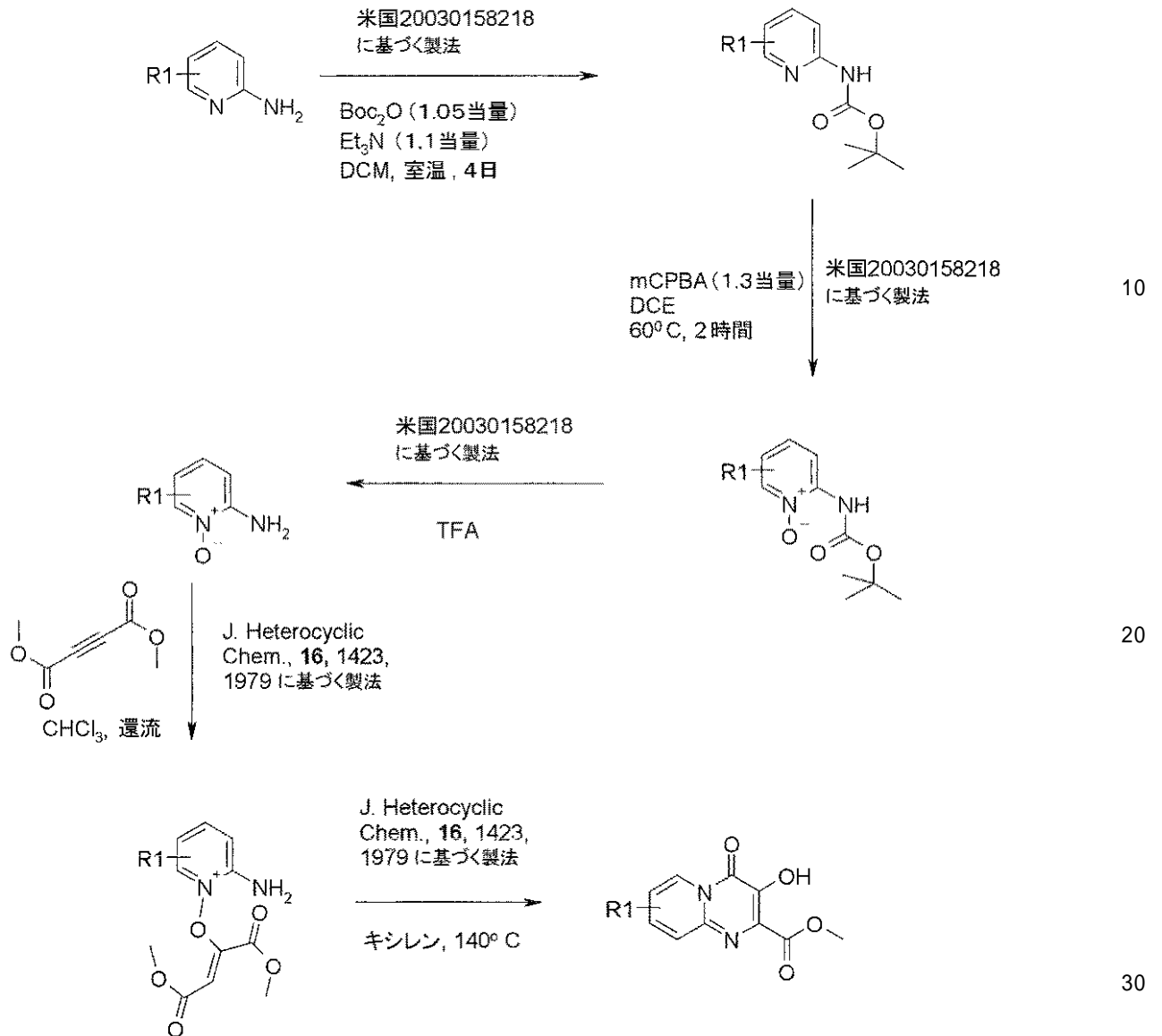
## 【化9】



## 【0068】

一般のスキーム3：別途合成2

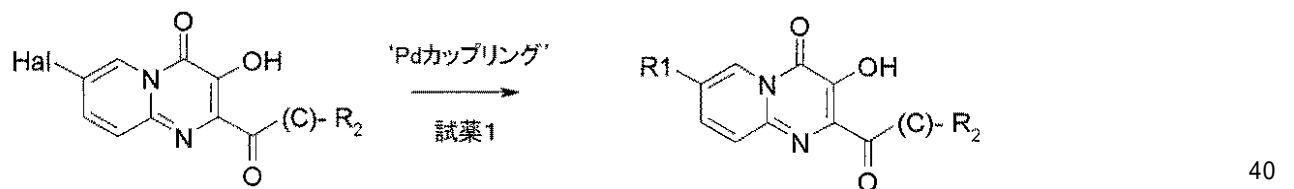
## 【化10】



## 【0069】

さらなる反応：スキーム4

## 【化11】



置換基がハロゲンである化合物は、上記で示したように当業者にとって周知の方法によつてさらに反応し得、'Pdカップリング'は鈴木カップリング、ブッフバルト (Buchwald) カップリング、ヘック (Heck) カップリングまたは菌頭カップリングおよび芳香族求核置換 (例えば、L. S.ヘジエダス (L. S. Hegedus) 著、"複雑な有機分子の合成における遷移金属 (Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules)"、ユニバーシティー・サイエンス・ブックス (University Science books)、1994、第1版またはM.スミス (M. Smith) 著、"有機合成 (Organic synthesis)"、2001、マクグロウ・ヒル・サイエンス (McGraw-Hill Science)、第2版に記載された反応を参照) などの反応を含み、場合によっては適切な形態のパラジウムなどの金属触媒を用い、試薬1はR<sub>1</sub>

10

20

30

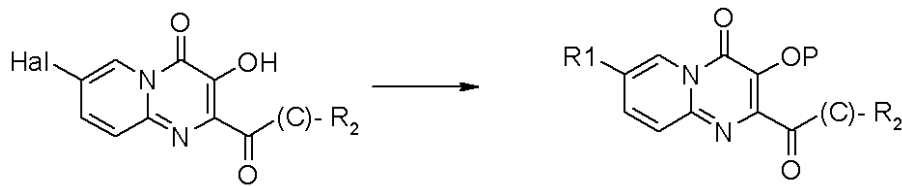
40

50

の誘導体である（例えば R<sub>1</sub> の誘導体は、ハロゲンまたはボロン酸を含む）。

【0070】

スキーム 5.

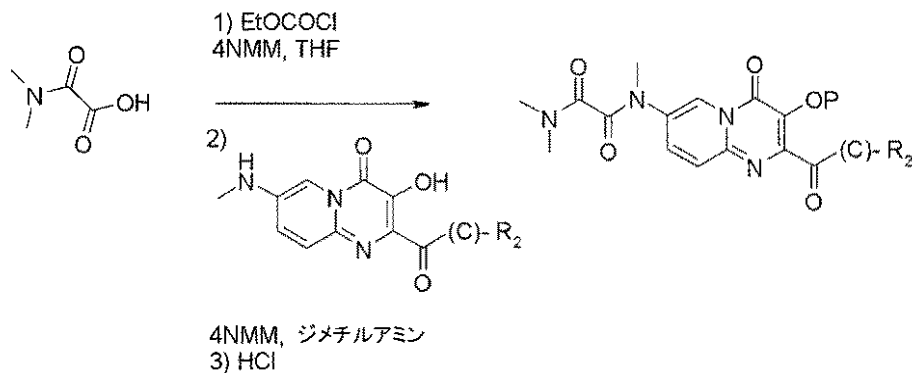


スキーム (5) に示したように、OH は当業者にとって周知の方法によって保護され得、例えば 'P' はベンジル (I. スタンズフィールド (I. Stansfield) 著、'HCV NS5B ポリメラーゼの活性部位阻害剤 (Active site inhibitors of HCV NS5B polymerase)' Bio-Org. Med-Chem. Lett、2004、14、5085-5088 参照) または "有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)"、セオドラ・グリーンおよびピーター・ウッツ (Theodora Greene and Peter Wuts) 著、第 3 版、ワイリー・インターサイエンス (Wiley Interscience)、1999 に記載されたような適切な保護基であってよい。

【0071】

スキーム 6.

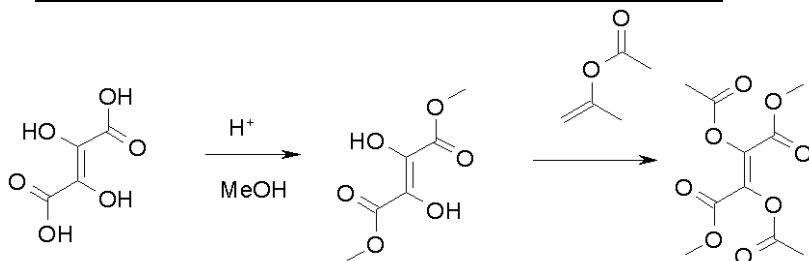
【化 12】



【実施例 1】

【0072】

実施例 1 : ジメチルジアセトキシシフマレートの調製



OPPI、22 (4)、1990、532-534 に記載された製法に従った。

窒素下で無水メタノール (50 mL) 中、ジヒドロキシシフマレート (10.7 g、72.5 mmol) のわずかに濁った攪拌溶液を冷却した (氷/水浴)。メタノール溶液の表面下、シリンジによって塩化チオニル (10.5 mL、144 mmol) を 20 分以上加えた。添加後、冷却槽を除去し、混合物を室温で 3 日間攪拌した。結果として生じる沈殿物を濾過によって収集し、冷却メタノール (10 mL) 水 (80 mL) で洗浄した。ジメチルジヒドロキシシフマレートは、白色固体 (11.8 g) として得られた。この物質 (10.8 g) および酢酸イソプロペニル (36 mL) を混合し、窒素下で 8 時間攪拌しながら加熱還流した。反応を室温まで冷却し、0 で一晩保存した。結果として生じる沈殿物を濾

10

20

30

40

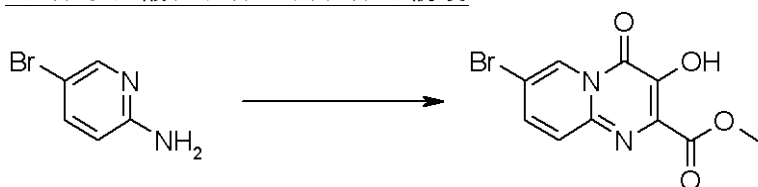
50

過によって収集し、冷却メタノール（5 mL）で洗浄し、ジメチルジアセトキシフマレート  
トの白色固体（6.4 g）を得た。

【実施例 2】

【0073】

実施例 2：7-ブロモ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-  
-カルボン酸メチルエステルの調製



10

乾燥メタノール（10 mL）中で2-アミノ-5-ブロモ-ピリジン（664 mg、3.8  
5 mmol）、ジメチルジアセトキシフマレート（1.00 g、3.84 mmol）および  
氷酢酸（10 滴）を混合し、加熱還流した。48時間後、反応を室温まで冷却し、真空中  
で濃縮した。酢酸エチル（2 mL）を残留物に加え、2分間超音波処理し、結果として生  
じる沈殿物を濾過によって収集し、冷却酢酸エチル（1 mL）で洗浄し、ポンプで乾燥さ  
せ、7-ブロモ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボ  
ン酸メチルエステルの黄色固体（24 mg、2%）を得た：<sup>1</sup>H NMR（300 MHz  
、CDCl<sub>3</sub>） 4.19（3H、s、OCH<sub>3</sub>）、7.53（2H、d、J = 1.4 Hz  
、H8およびH9）、9.00（1H、d、J = 1.4 Hz、H6）、10.53（1H、  
br s、OH）。

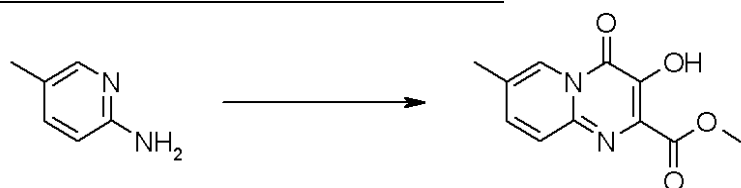
20

MS（ESI<sup>+</sup>）m/z 299（M[Br<sup>79</sup>]+1）、301（M[Br<sup>81</sup>]+1）、

HPLC 方法<sub>1</sub> 96.0% / 4.30分。

【0074】

実施例 2.1：3-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン  
-2-カルボン酸メチルエステルの調製



30

<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>） 2.40（3H、s、CH<sub>3</sub>）、4.11（  
3H、s、OCH<sub>3</sub>）、7.39（1H、dd、J = 9.1 Hz、1.8 Hz、H8）、7.  
60（1H、d、J = 9.1 Hz、H9）、8.68（1H、m、H6）。

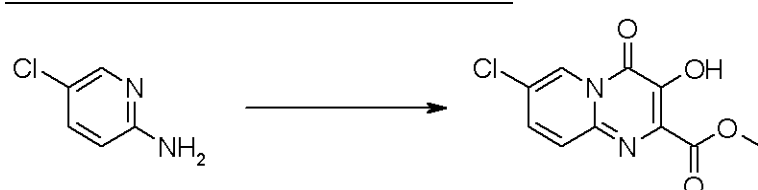
MS（ESI<sup>+</sup>）m/z 235（M+1）、（ESI<sup>-</sup>）m/z 233（M-1）

HPLC 方法<sub>1</sub> 100% / 3.74分。

【0075】

実施例 2.2：7-クロロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン  
-2-カルボン酸メチルエステルの調製

40



<sup>1</sup>H NMR（300 MHz、CDCl<sub>3</sub>） 8.74（1H、dd、J = 2.4 Hz、0  
9 Hz、H7）、7.52（1H、d、J = 9.4 Hz、H9）、7.41（1H、dd、  
J = 9.4 Hz、2.4 Hz、H8）、3.98（3H、s、CH<sub>3</sub>）。

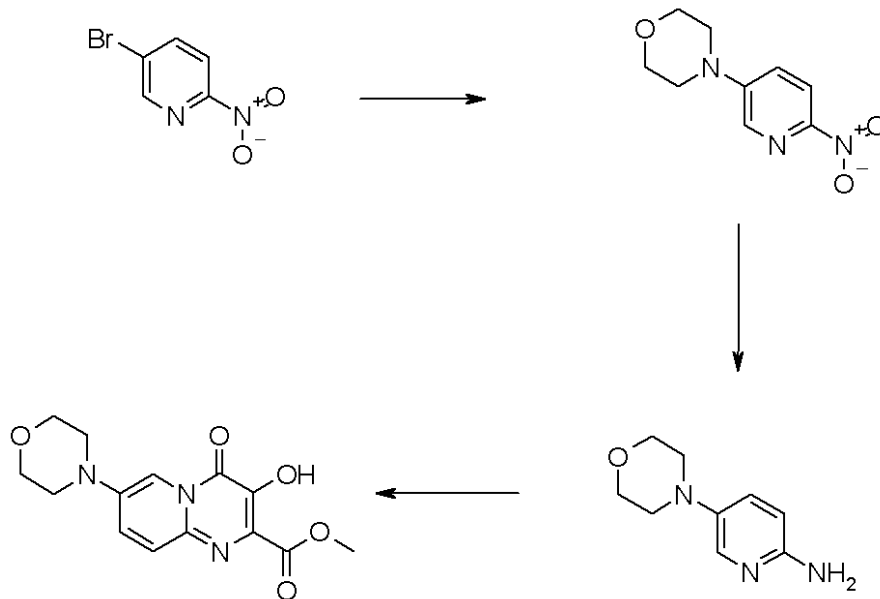
50

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 255 (M+1)、(ESI<sup>-</sup>) m/z 253 (M-1)

HPLC 方法<sub>1</sub> 9.6% / 4.14分。

【0076】

実施例 2.3 : 3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製



10

20

5-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イルアミンは、J. Med. Chem.、2005、48(7)、2388-2406に記載された製法に基づいて調製した。要約すると、DMSO中、60~70℃で5-プロモ-2-ニトロ-ピリジンをもルホリンおよび炭酸カリウムと反応させ、4-(6-ニトロ-ピリジン-3-イル)-モルホリンを収率84%にて得た。水素雰囲気下、パラジウム炭素で還元することで、5-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イルアミンを収率70%にて得た。これを、p-トルエンスルホン酸の代わりに氷酢酸が用いられた実施例2に記載された製法に基づいて、収率25%にて3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルに変化させた。

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) : 3.22 (4H, t, J = 5.0 Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 3.89 (4H, t, J = 5.0 Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 4.10 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.45 (1H, dd, J = 9.9, 2.7 Hz, H8), 7.63 (1H, d, J = 9.9 Hz, H9), 8.17 (1H, d, J = 2.7 Hz, H6), 10.32 (1H, s, OH)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 305 (M+1)

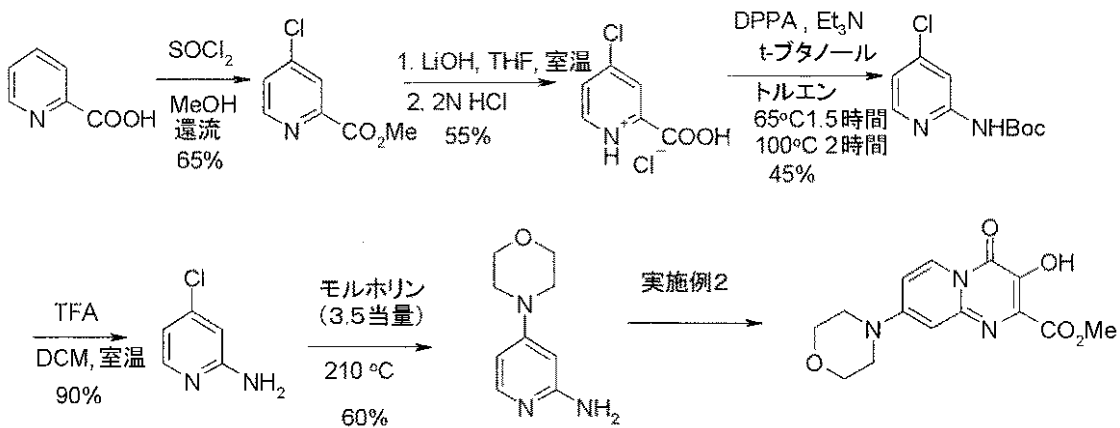
HPLC 方法<sub>7</sub> 97.4% / 11.7分。

【0077】

実施例 2.4 : 3-ヒドロキシ-8-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

40

## 【化13】



10

2-ピコリン酸を塩化チオニルおよびメタノールと反応させ、4-クロロ-2-ピコリン酸メチルが得られ、加水分解され、塩酸塩が得られ、クルチウス転位を受ける。Boc保護基の開裂により、2-アミノ-4-クロロピリジンを得た。W02006040520に記載された製法に基づき、4位にモルホリンを導入した。これを、反応が60で行われる実施例2に記載された製法に基づいて、中間体エステルに環化させた。

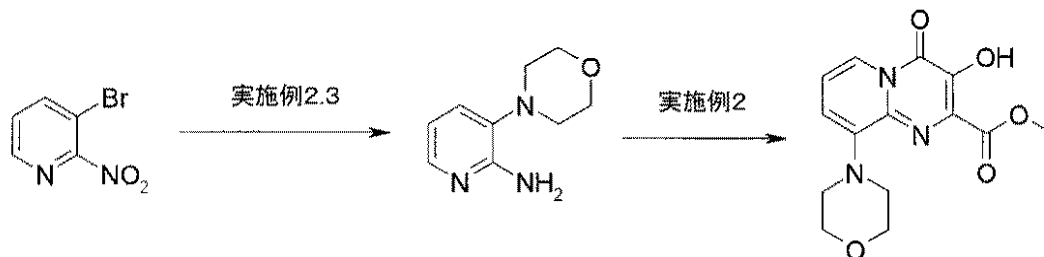
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.43 (t,  $J = 4.7\text{ Hz}$ , 4H)、3.73 (t,  $J = 4.7\text{ Hz}$ , 4H)、3.85 (s, 3H)、6.67 (d,  $J = 2.4$  20  
Hz, 1H)、7.27 (dd,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 2.5 Hz, 1H)、8.59 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1H)、9.29-9.63 (br s, 1H)

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  328 (M+23)

## 【0078】

実施例2.5：3-ヒドロキシ-9-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

## 【化14】



30

実施例2.3に記載された製法に基づいて3-プロモ-2-ニトロ-ピリジンを反応させることによって2-アミノ-3-モルホリノピリジンを得、実施例2に記載された製法に基づいて目的エステルに変化させた。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CDCl $_3$ ) 3.45-3.56 (m, 4H)、4.00-4.11 (m, 7H)、6.97 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1H)、7.22 (d,  $J = 7.3$  40  
Hz, 1H)、8.63 (dd,  $J = 7.2$ , 1.1 Hz, 1H)、10.31 (s, 1H)

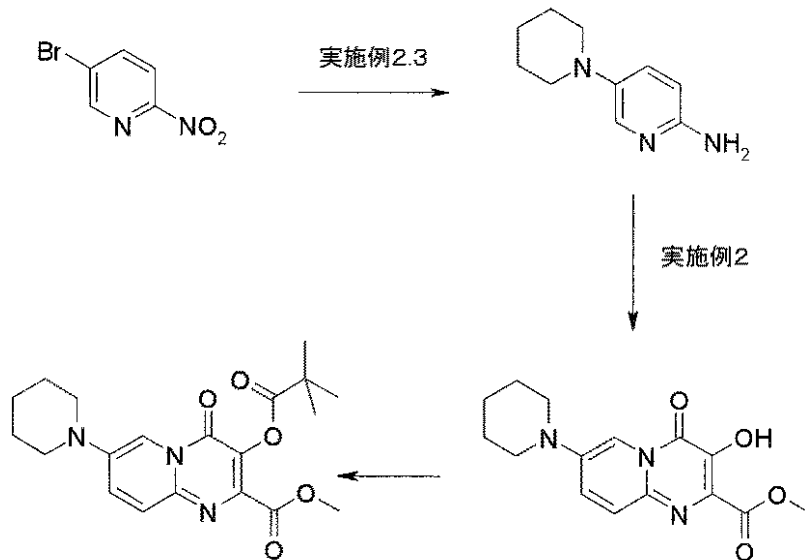
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  328 (M+23)

## 【0079】

実施例2.6：3-ヒドロキシ-4-オキソ-7-ペペリジン-1-イル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製



## 【化15】



10

ピペリジンを用いたこと以外は、実施例2.3に記載された製法に基づいた。結果として生じる2-アミノ-5-ピペリジノピリジン、実施例2に記載された製法に基づいて目的エステルに変化させた。粗生成物は、塩化ピバロイルを使用する以外は実施例17.1

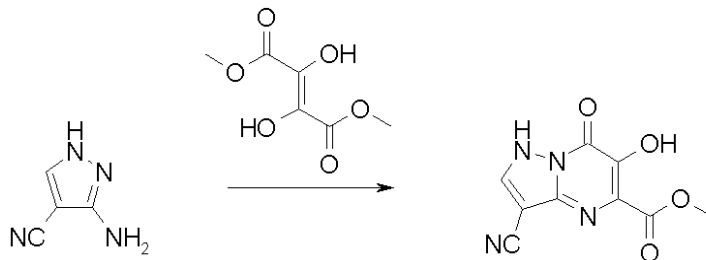
20

(ステップ1)の製法に基づいて反応させ、目的生成物を得た。  
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.43 (s, 9H)、1.58-1.82 (m, 6H)、3.24 (t,  $J = 4.8\text{ Hz}$ , 4H)、3.96 (s, 3H)、7.64-7.78 (m, 2H)、8.30 (d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ , 1H)

## 【実施例3】

## 【0080】

実施例3：3-シアノ-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製



30

3-アミノ-4-ピラゾールカルボニトリル (400 mg, 3.7 mmol) およびジヒドロキシマレート (978 mg, 5.5 mmol) を氷酢酸 (5 mL) に溶解し、混合物を100 °Cまで加熱した。2日後、反応をHPLC分析によって完結し、室温まで冷却した。酢酸エチル (10 mL) を加えて生成物の沈殿を開始し、結果として生じる沈殿物を

40

濾過によって収集した。生成物を収率62% (534 mg) にて単離した。

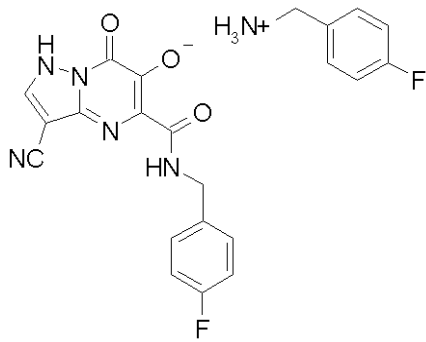
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 3.90 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) および 8.39 (1H, s,  $\text{CHC}[\text{CN}]$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 235 (M+1)

HPLC 方法 2 89.3% / 1.07分。

## 【0081】

実施例3.1：3-シアノ-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミド 4-フルオロベンジルアミンと結合した化合物の調製。



10

MeOH (10 mL) 中、3-シアノ-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル (100 mg、0.427 mmol) を懸濁し、これに4-フルオロベンジルアミン (122  $\mu$ L、1.07 mmol) を加え、反応を2日間加熱還流し、その後室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、熱メタノールから再結晶化し、黄色固体の生成物 (25 mg、18%) を得た。

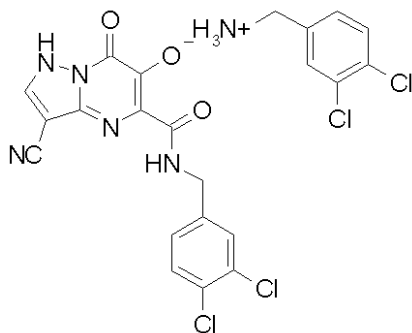
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) : 4.01 (2H、s、 $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{Ph}$ )、4.48 (2H、d、 $J = 6.6\text{ Hz}$ 、 $[\text{C}=\text{O}]\text{NHCH}_2$ )、7.14-7.49 (8H、m、Ar-CH)、8.08 (1H、s、 $\text{CHC}[\text{CN}]$ )、9.13 (1H、t、 $J = 6.6\text{ Hz}$ 、 $[\text{C}=\text{O}]\text{NHCH}_2$ )。

MS (ESI $^+$ ) m/z 328 [M+H] $^+$

20

【0082】

実施例 3.2 : 3-シアノ-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミド ; 3,4-ジクロロ-ベンジルアミンと結合した化合物の調製



30

実施例 3.1 の製法に基づいて調製される化合物。

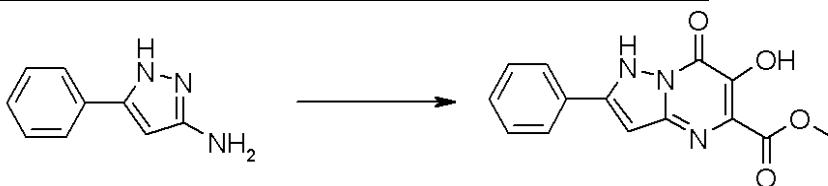
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) : 8.45 (1H、s、Ar-CH)、7.79-7.57 (4H、m、Ar-CH)、7.39-7.32 (2H、m、Ar-CH)、4.78 (2H、s、 $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2$ )、4.49 (2H、d、 $J = 6.3\text{ Hz}$ 、 $\text{NHCH}_2$ )。

MS (ESI $^+$ ) m/z 379 [M+H] $^+$

【0083】

40

実施例 3.3 : 6-ヒドロキシ-7-オキソ-2-フェニル-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製



実施例 3 の製法に基づいて調製される化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) : 3.94 (3H、s、 $\text{OCH}_3$ )、6. 50

50

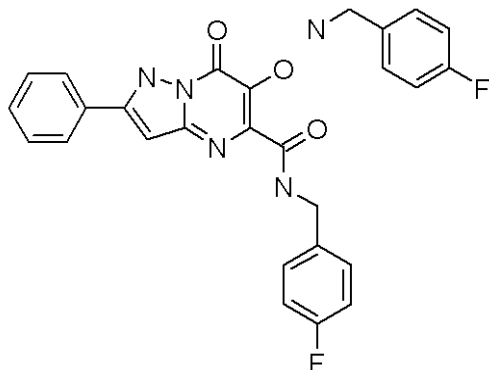
4.7 (1H, s, CHC[Ph]), 7.42-7.51 (3H, m, Ar-CH), 7.95 (2H, d, J = 6.6 Hz, Ar-CH)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 286 [M+1]<sup>+</sup>。

HPLC 方法 2 95.6% / 1.24分。

【0084】

実施例 3.4 : 6-ヒドロキシ-7-オキソ-2-フェニル-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド ; 4-フルオロ-ベンジルアミンと結合した化合物の調製



10

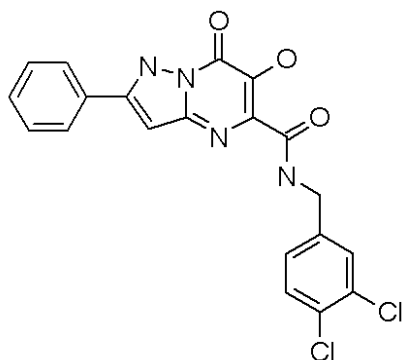
実施例 3.1 の製法に基づいて調製される化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D6-DMSO) : 4.01 (2H, s, NH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 4.47 (2H, d, J = 6.0 Hz, [C=O]NHCH<sub>2</sub>), 6.03 (1H, s, CHC[Ph]), 7.11-7.51 (11H, m, Ar-CH), 7.91 (2H, d, J = 7.2 Hz, Ar-CH)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 379 [M+H]<sup>+</sup>

【0085】

実施例 3.5 : 6-ヒドロキシ-7-オキソ-2-フェニル-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



30

実施例 3.1 の製法に基づいて調製される化合物。

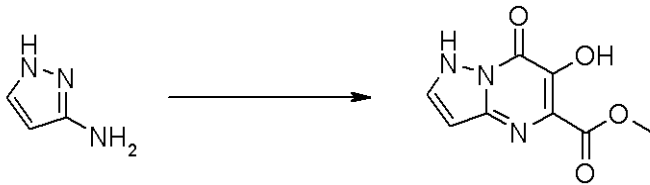
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D6-DMSO) : 4.58 (2H, d, J = 6.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 6.49 (1H, s, CHC[Ph]), 7.29-7.67 (6H, m, Ar-CH), 7.92 (2H, d, J = 7.2 Hz, Ar-CH), 9.20 (1H, t, J = 6.0 Hz, [C=O]NHCH<sub>2</sub>)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 429 [M+H]<sup>+</sup>

【0086】

実施例 3.6 : 6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

40



実施例 3 の製法に基づいて調製される化合物。

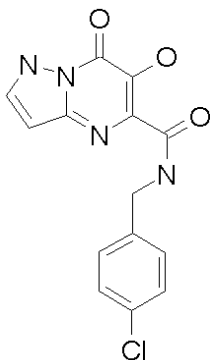
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ) : 7.96 (1H, s, CHCHNH)、6.05 (1H, d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ , CHCHNH)、3.87 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 210 (M+1)

HPLC 方法 3 97% / 1.18 分。

【0087】

実施例 3.7 : 6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミドの調製



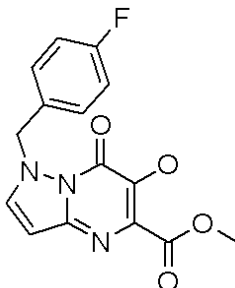
実施例 3.1 の製法に基づいて調製される化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ) : 10.0 (1H, s, OH)、9.35 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )、7.93 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.68 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.38-7.26 (4H, m, Ar-CH)、4.30 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z イオン化なし。

【0088】

実施例 3.8 : 1-(4-フルオロ-ベンジル)-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製



実施例 3 の製法に基づいて調製される化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ) : 8.48 (1H, d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.23-7.08 (4H, m, Ar-CH)、6.47 (1H, d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , Ar-CH)、5.76 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ )、3.81 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 318 [M+H]<sup>+</sup>

【0089】

実施例 3.9 : 1-(4-フルオロ-ベンジル)-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒド

10

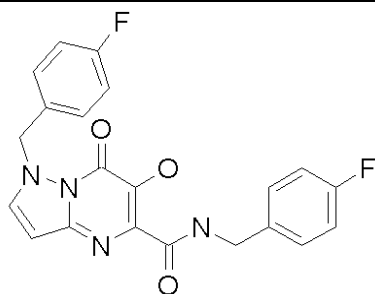
20

30

40

50

ロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



実施例 3.1 の製法に基づいて調製される化合物。

10

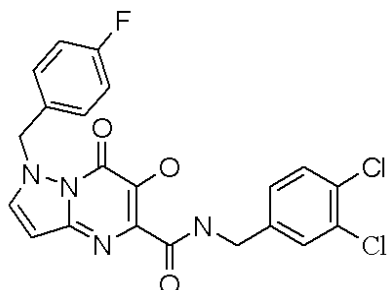
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 11.96 (1H, s, OH)、9.53 (1H, s, NH)、8.48 (1H, d,  $J = 3.3\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.36 (1H, d,  $J = 5.7\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.33 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.23 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.20 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.18-7.0 (4H, m, Ar-CH)、6.40 (2H, d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、5.73 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Ar}$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  411 [M+H]<sup>+</sup>。

【0090】

実施例 3.10 : 1-(4-フルオロ-ベンジル)-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

20



実施例 3.1 の製法に基づいて調製される化合物。

30

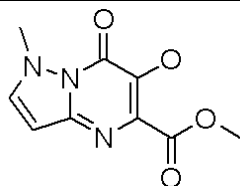
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 11.83 (1H, s, OH)、9.57 (1H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )、8.50 (1H, d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.56 (1H, m, Ar-CH)、7.31-7.04 (5H, m, Ar-CH)、6.41 (1H, d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , Ar-CH)、5.74 (3H, m,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  および Ar-CH)、4.41 (2H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  461 [M]<sup>+</sup>。

【0091】

実施例 3.11 : 6-ヒドロキシ-1-メチル-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

40

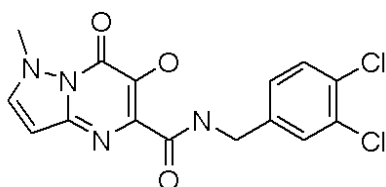


実施例 3 の製法に基づいて調製される化合物であり、さらに精製することなく次のステップで用いた。

【0092】

実施例 3.12 : 6-ヒドロキシ-1-メチル-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

50



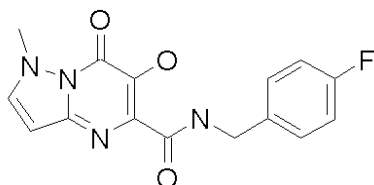
実施例 3.1 の製法に基づいて調製される化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 9.77 (1H, s, NH)、8.12 (1H, d,  $J = 3.3\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.60-7.52 (2H, m, Ar-CH)、7.34-7.30 (1H, m, Ar-CH)、6.32 (1H, d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.46 (2H, d,  $J = 5.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、4.02 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  367 および 369 [M+H]<sup>+</sup>。

【0093】

実施例 3.13 : 6-ヒドロキシ-1-メチル-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



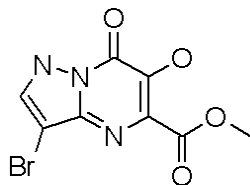
実施例 3.1 の製法に基づいて調製される化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 11.8 (1H, s, OH)、9.54 (1H, s, NH)、8.12 (1H, d,  $J = 3.3\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.38 (1H, d,  $J = 9.3\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.35 (1H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.15 (1H, d,  $J = 9.3\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.12 (1H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , Ar-CH)、6.33 (1H, d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.45 (2H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、4.05 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  317 [M+H]<sup>+</sup>。

【0094】

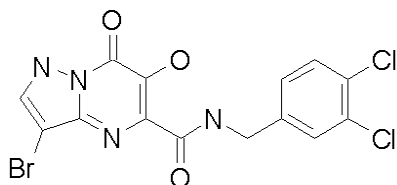
実施例 3.14 : 3-ブロモ-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製



実施例 3 の製法に基づいて調製される化合物であり、さらに精製することなく次のステップで用いた。

【0095】

実施例 3.15 : 3-ブロモ-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



10

20

30

40

50

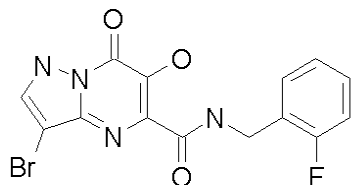
実施例 3.1 の製法に基づいて調製される化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 4.78 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7.35 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}[\text{Cl}]$ ), 7.60 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}[\text{Cl}]$ ), 7.61 (1H, d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCHC}[\text{Br}]$ ), 7.75 (1H, s,  $[\text{C}]\text{CHC}[\text{Cl}]$ ), 8.00 (1H, s,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 8.50 (1H, s, OH)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 473 [M+MeCN]<sup>+</sup>。

【0096】

実施例 3.16 : 3-ブromo-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 2-フルオロ-ベンジルアミドの調製



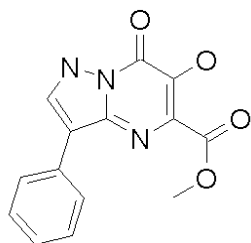
実施例 3.1 の製法に基づいて調製される化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 4.89 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7.21-7.45 (5H, m,  $4 \times \text{Ar-CH}$  および  $1 \times \text{NH}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J = 8.1, 7.4\text{ Hz}$ ,  $\text{Ar-CH}$ ), 8.74 (1H, s,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z イオン化なし。

【0097】

実施例 3.17 : 6-ヒドロキシ-7-オキソ-3-フェニル-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製



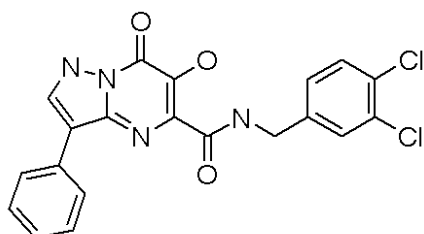
フェニルピラゾールアミン (100 mg, 0.63 mmol)、ジアセトキシフマレート (180 mg, 0.69 mmol) および p-トルエンスルホン酸 (5 mg) を 100 で 20 分間加熱し、その後室温まで冷却し、エタノール : i-プロパノールで 10 分間超音波処理した。結果として生じる沈殿物を収集し、エタノールで洗浄した。生成物を黄色固体として単離した (47 mg, 26%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 8.53 (1H, s,  $\text{Ar-CH}$ ), 7.82 (2H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{Ar-CH}$ ), 7.47 (2H, m,  $\text{Ar-CH}$ ), 7.29 (1H, m,  $\text{Ar-CH}$ ), 3.89 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 286 [M+H]<sup>+</sup>。

【0098】

実施例 3.18 : 6-ヒドロキシ-7-オキソ-3-フェニル-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



10

20

30

40

50

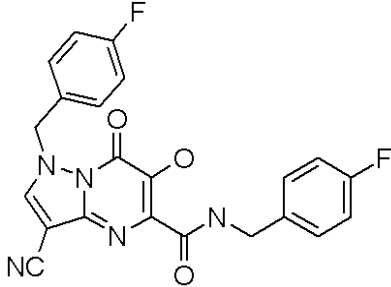
化合物は実施例 3.1 の製法に基づいて調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 9.29 (1H, m, NH), 8.48 (1H, bs, CHNH), 7.63 (1H, d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ , Ar-CH), 7.61 (2H, m, Ar-CH), 7.59 (1H, s, Ar-CH), 7.47-7.35 (4H, m, Ar-CH), 7.24 (1H, m, Ar-CH), 4.59 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 429 [M]<sup>+</sup>.

【0099】

実施例 3.19: 3-シアノ-1-(4-フルオロ-ベンジル)-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



室温で窒素下、DMF (2 mL) 中、4-フルオロベンジルアミンと結合した 3-シアノ-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド化合物 (実施例 3.1) (100 mg, 0.306 mmol) の攪拌懸濁液に、水素化ナトリウム (11.0 mg, 0.367 mmol) を一度に加えた。混合物を 30 分間攪拌し、その後 p-フルオロ塩化ベンジル (40  $\mu\text{L}$ , 0.366 mmol) を加え、混合物を 90 °C で 2 日間加熱した。この後、反応を室温まで冷却し、酢酸エチル (10 mL) と塩酸水溶液 (1 M, 10 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (3  $\times$  10 mL) で抽出した。混合有機物を水 (3  $\times$  10 mL)、かん水 (10 mL) で洗浄し、次いで濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (95 : 5 : 1 ジクロロメタン : メタノール : アンモニア水溶液) によって精製し、目的生成物 (50 mg, 36%) を得た。

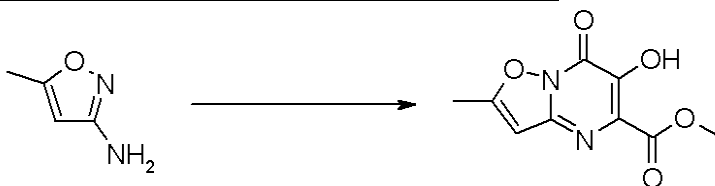
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 8.11 (1H, s,  $\text{CHC}[\text{CN}]$ ), 7.45 (1H, d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.42 (1H, d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.36 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.34 (1H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.15 (1H, d,  $J = 9.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.09 (1H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.05 (1H, d,  $J = 9.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.03 (1H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , Ar-H), 4.96 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.38 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 434 [M+H]<sup>+</sup>.

【実施例 4】

【0100】

実施例 4: 6-ヒドロキシ-2-メチル-7-オキソ-7H-イソキサゾロ[2,3-a]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製



蓋をしたバイアル中で 5-メチル-イソキサゾール-3-イルアミン (392 mg, 3.99 mmol)、ジメチルジアセトキシフマレート (1.04 g, 3.99 mmol) および



p-トルエンスルホン酸 (10 mg) を混合し、100 °C まで加熱した。5 時間後、反応を室温まで冷却し、エタノール (2.5 mL) およびイソプロピルエーテル (2.5 mL) を残留物に加え、15 分間超音波処理した。結果として生じる沈殿物を濾過によって収集し、冷却エタノール (5 mL) で洗浄し、ポンプで乾燥させ、6-ヒドロキシ-2-メチル-7-オキソ-7H-イソキサゾロ[2,3-a]ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル (331 mg、37%) を得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、D<sub>6</sub> DMSO) 2.50 (3H、s、CH<sub>3</sub>)、3.84 (3H、s、OCH<sub>3</sub>)、6.67 (1H、s、H3)、10.31 (1H、br s、OH)。

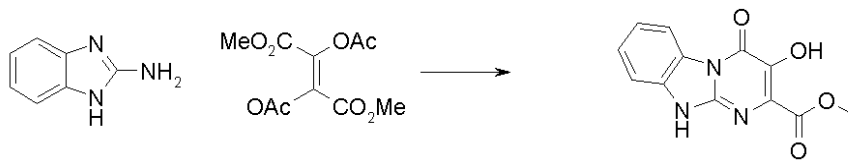
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 225 (M+1)

HPLC 方法 4 99.3% / 0.52 分。

【実施例 5】

【0101】

実施例 5 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製



2-アミノベンズイミダゾール (200 mg、1.50 mmol)、ジメトキシジアセトキシフマレート (430 mg、1.65 mmol) および p-トルエンスルホン酸 (5 mg) を、封管内にて 100 °C で 2 時間加熱した。残留物をエタノール/iプロピルエーテル (5 mL) で粉にし、10 分間超音波処理した。結果として生じる沈殿物を収集し、熱アセトニトリルから再結晶化し、3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステル (153 mg、39%) を得た。

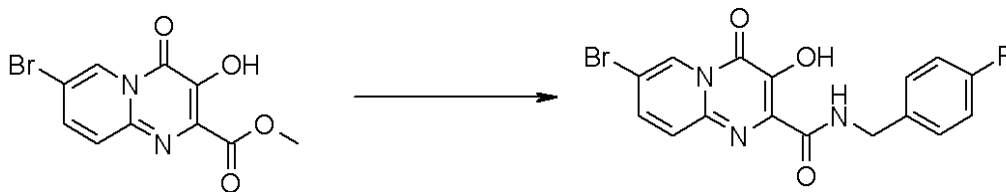
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、D<sub>6</sub>-DMSO) : 3.90 (3H、s、OCH<sub>3</sub>)、7.10 (1H、m、Ar-CH)、7.25-7.51 (3H、m、2 × Ar-CH および NH) および 8.43 (1H、d、J = 7.8 Hz、Ar-CH)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 260 (M+1)

【実施例 6】

【0102】

実施例 6 : 7-ブロモ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



乾燥メタノール (4 mL) 中、7-ブロモ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステル (20 mg、0.07 mmol) および p-フルオロベンジルアミン (19 μL、0.17 mmol) を、攪拌しながら加熱還流した。反応進行を HPLC によってモニターした。6 時間後、反応を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物をジエチルエーテル (2 mL) で粉にし、沈殿物を濾過によって収集し、ジエチルエーテル (10 mL) で洗浄し、ポンプで乾燥させ、7-ブロモ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド (24 mg、92%) の黄褐色固体を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、D<sub>6</sub> DMSO) 4.51 (2H、s、NCH<sub>2</sub>)、7.33 (6H)、8.57 (1H、m、H6)、11.21 (1H、br s、NH)。

10

20

30

40

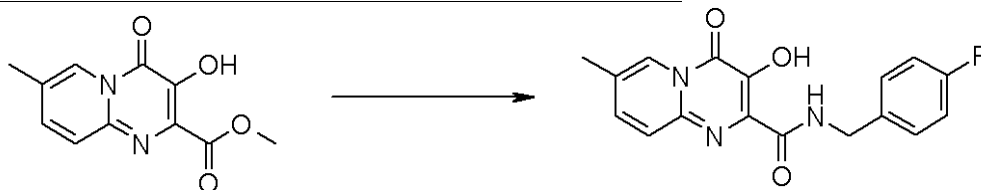
50

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 392 (M[Br<sup>79</sup>]+1)、394 (M[Br<sup>81</sup>]+1)、  
HPLC 方法<sub>1</sub> 99.6% / 6.5分。

実施例6に記載された製法に基づいて、下記の化合物が得られた(6.1~6.13)：

【0103】

実施例6.1：3-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン  
-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



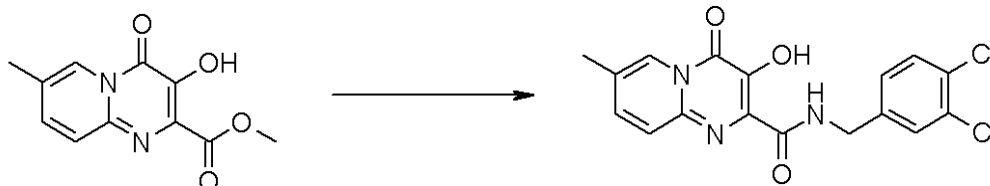
10

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 328 (M+1)、

HPLC 方法<sub>1</sub> 94.8% / 6.20分。

【0104】

実施例6.2：3-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン  
-2-カルボン酸3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



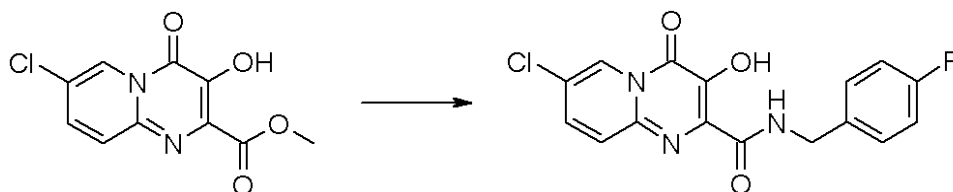
20

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 378 (M[Cl<sup>35</sup>]+1)。

HPLC 方法<sub>1</sub> 100% / 6.74分。

【0105】

実施例6.3：7-クロロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン  
-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



30

<sup>1</sup>H NMR (300MHz、CDCl<sub>3</sub>) 9.95 (1H、bs、NH<sub>a</sub>)、8.93  
1H、app. t、NH<sub>b</sub>)、8.62 (1H、s、H6<sub>a</sub>)、7.58 (1H、d、J=  
4Hz、H8)、7.45-7.27 (2H、m、ArH)、7.26-7.21 (2H、m、  
ArH)、7.07-6.99 (2H、m、ArH)、6.99-6.90 (2H、m、ArH  
)、4.52 (0.32H、d、=.4Hz、CH<sub>2a</sub>)、4.31 (0.68H、d、J 6.  
6Hz、CH<sub>2b</sub>)。

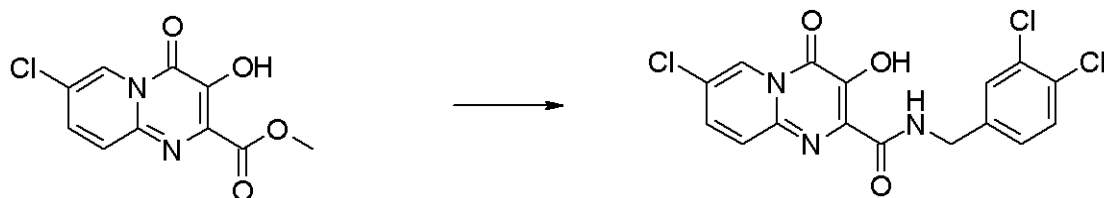
40

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 348 (M+1)、(ESI<sup>-</sup>) m/z 346 (M-1)

HPLC 方法<sub>1</sub> 93% / 6.35分。

【0106】

実施例6.4：7-クロロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン  
-2-カルボン酸3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



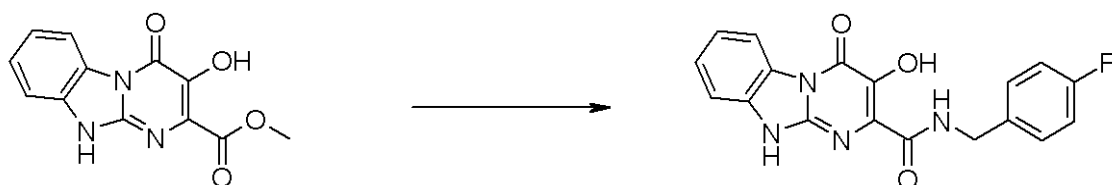
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.95 (1H, bs,  $\text{NH}_a$ ), 9.13 (1H, app. t,  $\text{NH}_b$ ), 8.65 (1H, s,  $\text{H6}_a$ ), 7.57 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ,  $\text{H8}$ ), 7.40-7.33 (2H, m, ArH), 7.26-7.24 (1H, m, ArH), 7.153 (1H, dd,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ,  $1.8\text{ Hz}$ , ArH), 7.05 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , ArH), 4.51 (0.41H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{2a}$ ), 4.30 (0.59H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{2b}$ )

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  400 (M+1), (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  396 (M-1)

HPLC 方法<sub>1</sub> 91% / 6.89分。

【0107】

実施例 6.5 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



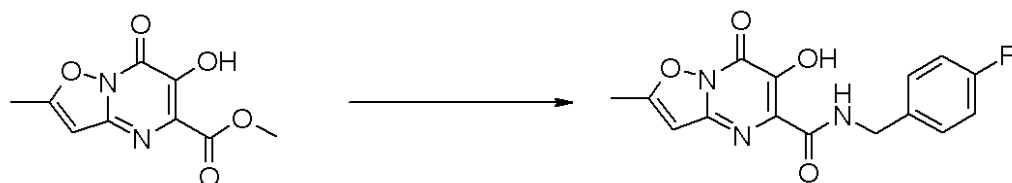
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ) : 4.51 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 7.14-7.50 (7H, m, Ar-CH), 8.44 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH) および 9.27 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  353 (M+1)

HPLC 方法<sub>5</sub> 92% / 3.10分。

【0108】

実施例 6.6 : 6-ヒドロキシ-2-メチル-7-オキソ-7H-イソキサゾロ[2,3-a]ピリミジン-5-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{DMSO}$ ) 2.49 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4.48 (2H, d,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 6.50 (s, 1H,  $\text{H3}$ ), 6.95 (2H, m, ArH), 7.30 (2H, m, ArH), 9.14 (1H, br s, NH)。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  318 (M+1), (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  316 (M-1)

HPLC 方法<sub>1</sub> 90% / 5.50分。

【0109】

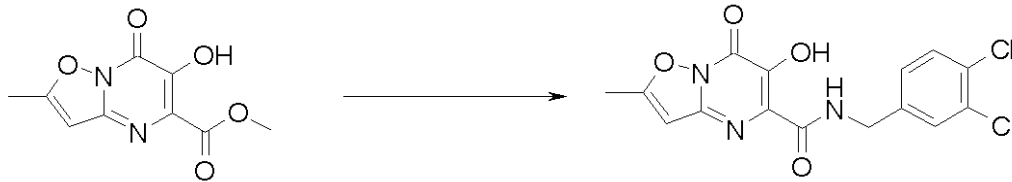
実施例 6.7 : 6-ヒドロキシ-2-メチル-7-オキソ-7H-イソキサゾロ[2,3-a]ピリミジン-5-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

10

20

30

40



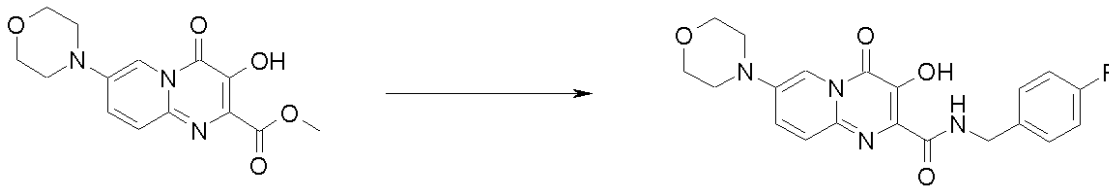
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{DMSO}$ ) 2.49 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4.48 (2H, d,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.3\text{ Hz}$ , ArH), 7.52 (2H, m, ArH), 10.45 (1H, br s, NH).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  368 ( $\text{M}[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4] + 1$ ), (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  366 ( $\text{M}[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4] - 1$ )

HPLC 方法 4 92% / 1.83分。

【0110】

実施例 6.8 : 3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



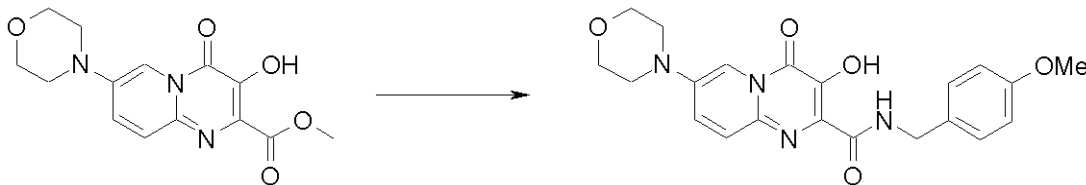
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 12.13 (1H, s, OH), 9.67 (1H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 8.00 (1H, s,  $\text{CHC}[\text{モルホリン}]$ ), 7.85 (1H, d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}[\text{モルホリン}]$ ), 7.50 (1H, d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}[\text{モルホリン}]$ ), 7.39 (2H, m, Ar-CH), 7.16 (2H, m, Ar-CH), 4.50 (2H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.76 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ) および 3.16 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  397 ( $\text{M} + 1$ )

HPLC 方法 6 98% / 6.40分。

【0111】

実施例 6.9 : 3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-メトキシ-ベンジルアミドの調製



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 12.25 (1H, s, OH), 9.55 (1H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 7.99 (1H, s,  $\text{CHC}[\text{モルホリン}]$ ), 7.84 (1H, d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}[\text{モルホリン}]$ ), 7.50 (1H, d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}[\text{モルホリン}]$ ), 7.29 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH), 6.91 (2H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH), 4.44 (2H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.79-3.72 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.70 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) および 3.18 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  411 ( $\text{M} + 1$ )

HPLC 方法 6 99% / 6.21分。

【0112】

実施例 6.10 : 3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸ベンジルアミドの調製

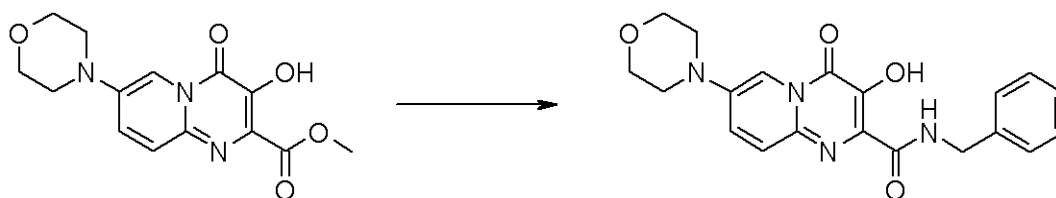
10

20

30

40

50



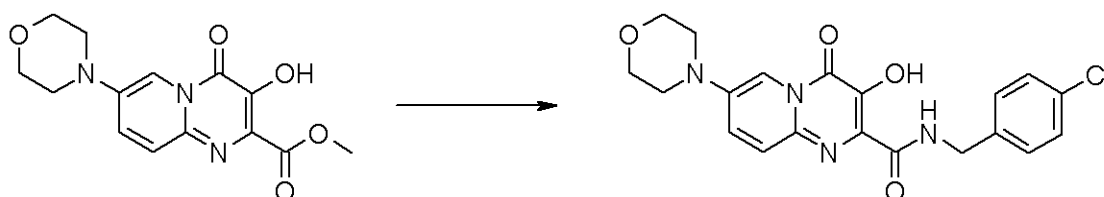
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 12.17 (1H, s, OH)、9.66 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、7.99 (1H, s,  $\text{CHC}$  [モルホリン])、7.85 (1H, d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}$  [モルホリン])、7.50 (1H, d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}$  [モルホリン])、7.38-7.25 (5H, m, Ar-C H)、4.52 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、3.77 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ) および 3.18 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  381 (M+1)

HPLC 方法 6 97% / 6.32分。

【0113】

実施例 6.11 : 3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミドの調製



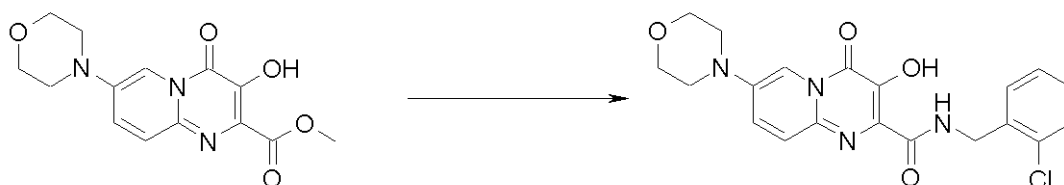
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 12.10 (1H, s, OH)、9.69 (1H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、7.99 (1H, s,  $\text{CHC}$  [モルホリン])、7.85 (1H, d,  $J = 9.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}$  [モルホリン])、7.50 (1H, d,  $J = 9.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}$  [モルホリン])、7.52-7.36 (4H, m, Ar-C H)、4.50 (2H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、3.76 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ) および 3.18 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  415 (M+1)

HPLC 方法 6 95% / 7.22分。

【0114】

実施例 6.12 : 3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 2-クロロ-ベンジルアミドの調製



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 12.00 (1H, s, OH)、9.63 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )、8.00 (1H, s,  $\text{CHC}$  [モルホリン])、7.85 (1H, d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}$  [モルホリン])、7.53 (1H, d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}$  [モルホリン])、7.48 (1H, m, Ar-CH)、7.37-7.31 (3H, m, Ar-CH)、4.61 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )、3.78 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ) および 3.19 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  415 (M+1)<sup>+</sup>

HPLC 方法 5 90% / 3.85分。

【0115】

10

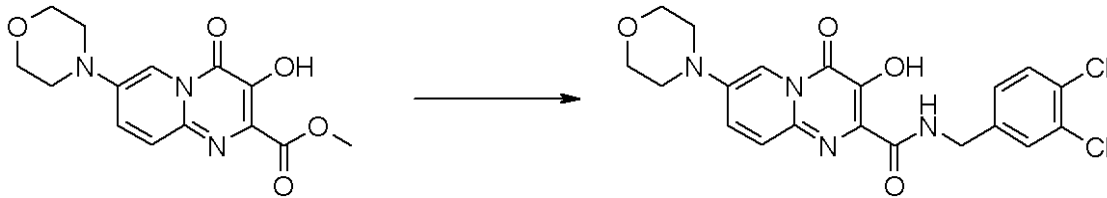
20

30

40

50

実施例 6.13 : 3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



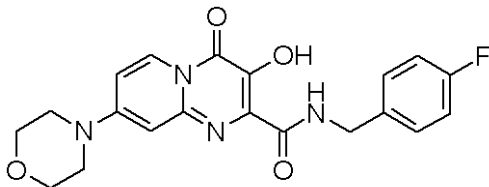
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 12.00 (1H, s, OH)、9.73 (1H, bs,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、7.99 (1H, s,  $\text{CHC}$ [モルホリン])、7.85 (1H, d,  $J = 9.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CHCHC}$ [モルホリン])、7.61 (2H, m,  $\text{CHCHC}$ [モルホリン]および $\text{CHC}[\text{Cl}]\text{C}[\text{Cl}]$ )、7.50 (2H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.35 (2H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.51 (2H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、3.77 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ) および 3.18 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 449 (M[C1<sup>35</sup>, C1<sup>35</sup>]+1)、(ESI<sup>-</sup>) m/z 447 (M[C1<sup>35</sup>, C1<sup>35</sup>]-1)

HPLC 方法 5 94% / 4.84分。

【0116】

実施例 6.14 : 3-ヒドロキシ-8-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



実施例 2.4 の生成物を用いて、実施例 6 に記載された製法に基づき (1.3 当量の 4-フルオロベンジルアミンのみを用いた以外は)、目的化合物を得た。

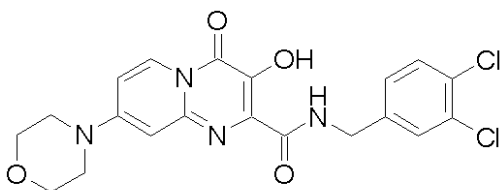
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 11.60 (1H, s, OH)、9.50 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ , NH)、8.55 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.41-7.36 (2H, m, Ar-CH)、7.22-7.12 (3H, m, Ar-CH)、6.51 (1H, s, Ar-CH)、4.47 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )、3.72 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ )、3.34 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )。

(ESI<sup>-</sup>) m/z 397 (M-1)

HPLC 方法 7 94.4% / 9.0分。

【0117】

実施例 6.15 : 3-ヒドロキシ-8-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



実施例 2.4 の生成物を用いて、実施例 6 に記載された製法に基づき (1.3 当量の 3,4-ジクロロベンジルアミンのみを用いた以外は)、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 11.50 (1H, s, OH)、9.61 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ , NH)、8.57 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.63-7.60 (2H, m, Ar-CH)、7.34 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , A

10

20

30

40

50

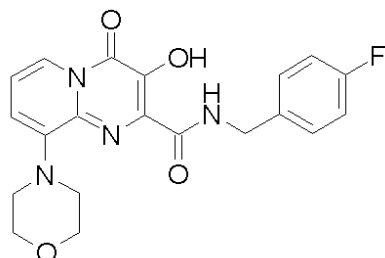
r-CH)、7.22 (1H, d, J = 8.4 Hz, Ar-CH)、6.53 (1H, s, Ar-CH)、4.49 (2H, d, J = 6.3 Hz, NHCH<sub>2</sub>)、3.75 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)、3.37 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>)。

(ESI<sup>-</sup>) m/z 447 (M[C<sup>13</sup>]-1)

HPLC 方法 7 93.2% / 10.2分。

【0118】

実施例 6.16 : 3-ヒドロキシ-9-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



10

実施例 2.5 の生成物を用いて、実施例 6 に記載された製法に基づき (1.3 当量の 4-フルオロベンジルアミンのみを用いた以外は)、目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.23 (4H, s, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)、3.76 (4H, s, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)、4.61 (2H, d, J = 5.7 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、6.91 (2H, m, ArH)、7.09 (2H, t, J = 8.4 Hz, ArH)、7.34 (2H, bt, ArH)、7.98 (1H, s, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、8.61 (1H, d, J = 7.2 Hz, ArH)、11.80 (1H, s, OH)。

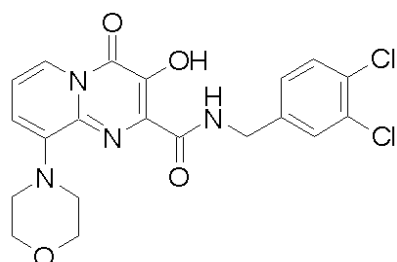
20

(ESI<sup>+</sup>) m/z 399 (M+1)

HPLC 方法 7 97.0% / 11.6分。

【0119】

実施例 6.17 : 3-ヒドロキシ-9-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



30

実施例 2.5 の生成物を用いて、実施例 6 に記載された製法に基づき (1.3 当量の 3,4-ジクロロベンジルアミンのみを用い、反応をメタノール/テトラヒドロフランの 1:1 混合液中で行った以外は)、目的化合物を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.35 (4H, s, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)、3.97 (4H, s, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)、4.64 (2H, d, J = 6.0 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、6.99 (2H, m, ArH)、7.24 (1H, m, ArH)、7.48 (2H, m, ArH)、8.50 (1H, bs, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、8.69 (1H, d, J = 7.8 Hz, ArH)、11.84 (1H, s, OH)。

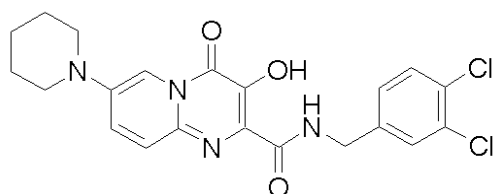
(ESI<sup>+</sup>) m/z 471 (M+Na)

HPLC 方法 7 91.0% / 13.1分。

【0120】

実施例 6.18 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-7-ペリジン-1-イル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

50



実施例 2.6 の生成物を用いて、実施例 6 に記載された製法に基づき (1.3 当量の 3, 4-ジクロロベンジルアミンのみを用いた以外は)、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.58 (2H, bm, 環状- $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{NCH}_2-$ )、1.73 (4H, bs, 環状- $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{NCH}_2-$ )、3.20 (4H, bm, 環状- $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{NCH}_2-$ )、4.62 (2H, d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ 、 $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ )、7.50 (4H, m, ArH)、8.24 (1H, dd,  $J = 1.8\text{ Hz}$ 、ArH)、8.51 (1H, bs,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ )、11.86 (1H, s, OH)。

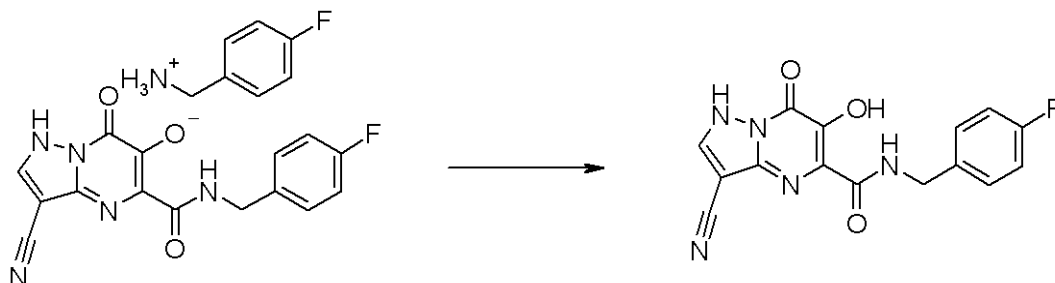
(ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  445 ( $\text{M}[\text{Cl}^3\text{S}]-1$ )

HPLC 方法 7 91.0% / 14.9 分。

【実施例 7】

【0121】

実施例 7 : 3-シアノ-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



水 (1 mL) 中、5-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-7-オキソ-2-フェニル-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-オラート; 4-フルオロ-ベンジル-アンモニウム (25 mg) を懸濁し、塩酸水溶液 (1.0 M, 1 mL) を加えた。混合物を 5 分間超音波処理し、結果として生じる沈殿物を濾過によって収集し、水 (2 mL) で洗浄し、ポンプで乾燥させ、3-シアノ-6-ヒドロキシ-7-オキソ-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの無色固体 (13 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 4.53 (2H, d,  $J = 5.9\text{ Hz}$ 、 $\text{NHCH}_2$ )、7.15 (2H, m, ArH)、7.42 (2H, m, ArH)、8.36 (1H, s, H2)、7.92 (2H, d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ 、Ar-CH)、9.14 (1H, t,  $J = 5.9\text{ Hz}$ 、 $\text{NHCH}_2$ )、11.25 (1H, br s, OH)

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  326 ( $\text{M}-1$ )

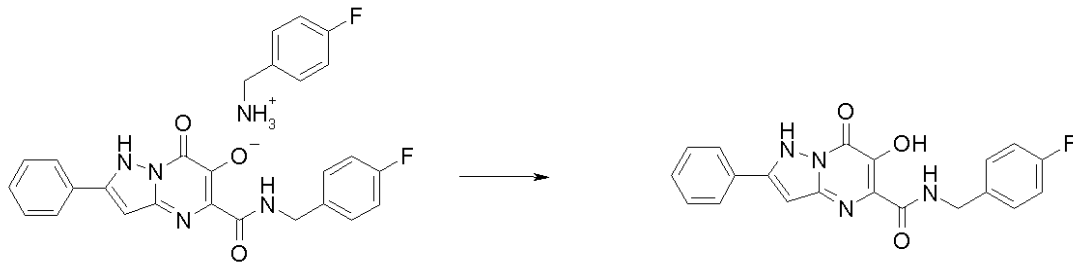
HPLC 方法 5 95.4% / 4.14 分。

実施例 7 に記載された製法に基づいて、下記の化合物を得た。

【0122】

実施例 7.1 : 6-ヒドロキシ-7-オキソ-2-フェニル-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製





10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 4.58 (2H, d,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 6.50 (1H, s, H3), 7.15 (2H, m, ArH), 7.42 (5H, m, ArH), 7.93 (2H, m, ArH), 9.10 (1H, t,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 10.80 (1H, br s, OH), 11.84 (1H, br s, NH)

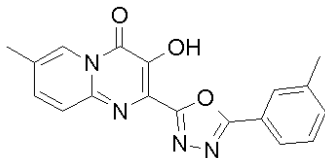
MS (ESI+)  $m/z$  379 (M+1)

【実施例 8】

【0123】

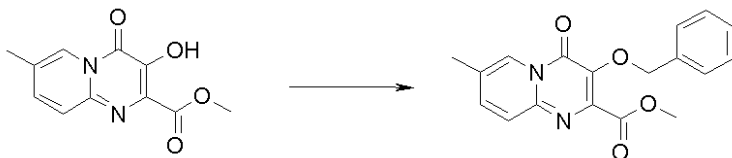
実施例 8 : 3-ヒドロキシ-7-メチル-2-(5-*m*-トリル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オンの調製

20



【0124】

実施例 8.1 : 3-ベンジルオキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製



30

$\text{N}_2$  雰囲気下、実施例 2.1 から得られた生成物 (1.5 g, 6.4 mmol) と炭酸カリウム (2.7 g, 19.6 mmol) をアセトン (30 mL) と混合した。混合物を 70 で 25 分間攪拌し、その後臭化ベンジル (2.0 g, 11.7 mmol) を加え、混合物を 10 時間還流した。室温まで冷却した後、混合物を水 (100 mL) に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) による精製によって、目的化合物 (1.5 g, 70%) を得た。

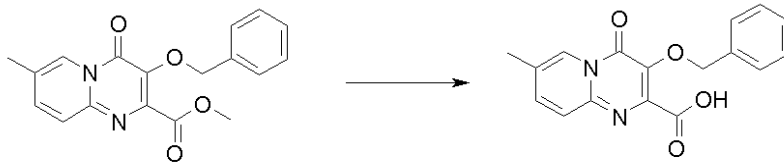
40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.44 (d,  $J = 0.9\text{ Hz}$ , 3H), 3.92 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.65 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H), 8.76-8.85 (m, 1H)。

MS (ESI+)  $m/z$  325 (M+1), 347 (M+23)。

【0125】

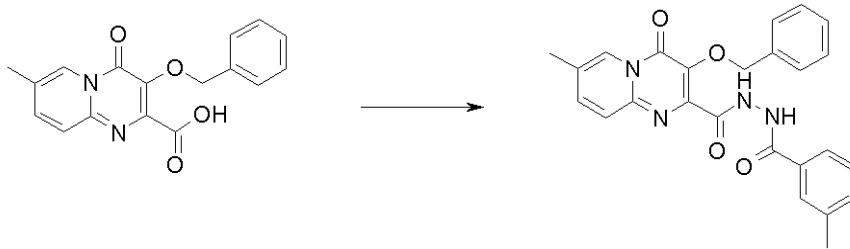
実施例 8.2 : 3-ベンジルオキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-2-カルボン酸の調製



メタノール(20 mL)中、実施例8.1から得られた生成物(400 mg、1.23 mmol)の攪拌溶液に、室温で1 N水酸化リチウム水溶液(2.46 mL)を加えた。3時間後、1 N塩酸水溶液(20 mL)を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相をかん水で洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で濃縮した。生成物を実施例8.3で直接用いた。

【0126】

実施例8.3：3-メチル-安息香酸N'-(3-ベンジルオキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボニル)-ヒドラジドの調製



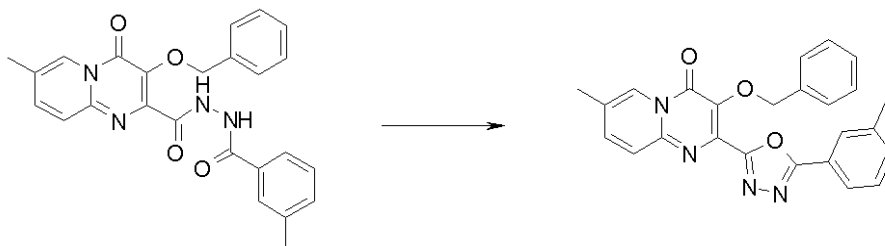
テトラヒドロフラン(10 mL)中の実施例8.2から得られた生成物(200 mg、0.644 mmol)の溶液に、3-メチルベンゾイルヒドラジン(94.8 mg、0.632 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(6.98 mg、0.0576 mmol)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(98 mg、0.632 mmol)を室温で連続的に加えた。12時間後、反応溶液を水(20 mL)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2 N塩酸水溶液(20 mL)、2 N水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)で洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で濃縮し、目的化合物(53%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{DMSO-d}_6$ ) : 2.39 (s、3H)、2.44 (s、3H)、5.21 (s、2H)、7.30-7.45 (m、5H)、7.56-7.63 (m、2H)、7.69-7.79 (m、3H)、7.84 (dd、 $J = 9.4$ 、 $2.1$  Hz、1H)、8.78-8.85 (m、1H)、10.56 (d、 $J = 11.1$  Hz、2H)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 443 (M+1)、465 (M+23)。

【0127】

実施例8.4：3-ベンジルオキシ-7-メチル-2-(5-m-トリル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



実施例8.3から得られた生成物(202 mg、0.457 mmol)、四塩化炭素(0

10

20

30

40

50

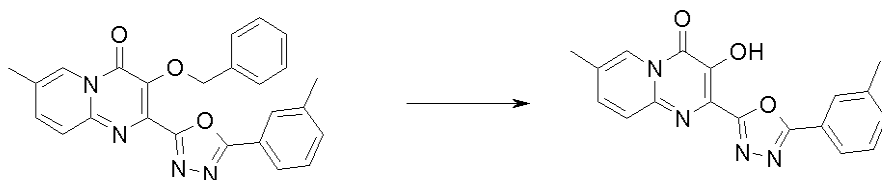
. 221 mL、2.28 mmol) およびトリエチルアミン (0.165 mL、1.19 mmol) をアセトニトリル (10 mL) と混合した。この混合物に、室温でトリフェニルホスフィン (291 mg、1.11 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応溶液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、水 (50 mL) およびかん水 (50 mL) で連続的に洗浄し、次いで乾燥させた ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 1:1) にかき、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.41 (s、3H)、2.46 (d、 $J = 1.1$  Hz、3H)、5.32 (s、2H)、7.28-7.33 (m、3H)、7.46-7.52 (m、4H)、7.75-7.90 (m、4H)、8.82-8.86 (m、1H)。  
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 425 (M+1)、447 (M+23)。

10

【0128】

実施例 8.5 : 3-ヒドロキシ-7-メチル-2-(5-m-トリル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



20

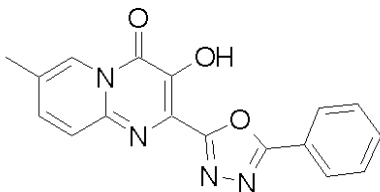
室温で $\text{N}_2$ 下、アセトニトリル (5 mL) 中、実施例 8.4 から得られた生成物 (20 mg、0.047 mmol) の攪拌溶液に、ヨウ化トリメチルシリル (54  $\mu\text{L}$ 、0.38 mmol) を滴加した。2時間後、メタノール (5 mL) を加え、溶液を10分間攪拌した。水 (10 mL) を加え、反応をジクロロメタンで抽出した。有機相を亜硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で濃縮し、目的化合物 (88.6%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) : 2.43 (s、3H)、2.49 (s、3H)、7.38-7.50 (m、3H)、7.65 (d、 $J = 8.8$  Hz、1H)、8.03-8.09 (m、2H)、8.78 (s、1H)、9.92 (br s、1H)。  
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 335 (M+1)、357 (M+23)。

30

【0129】

実施例 8.6 : 3-ヒドロキシ-7-メチル-2-(5-フェニル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



実施例 8.1 ~ 8.5 に記載された製法に基づき、3-ヒドロキシ-7-メチル-2-(5-フェニル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを調製した。

40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 2.43 (s、3H)、7.45 (d、 $J = 8.5$  Hz、1H)、7.54-7.68 (m、4H)、8.26 (d、 $J = 6.6$  Hz、2H)、8.77 (s、1H)

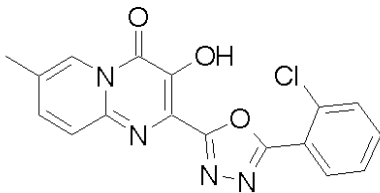
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 321 (M+1)

HPLC 方法  $\gamma$  82.8% / 14.3分。

【0130】

実施例 8.7 : 2-[5-(2-クロロ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

50



実施例 8.1 ~ 8.5 に記載された製法に基づき、2-[5-(2-クロロ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを調製した。

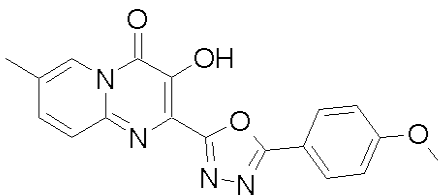
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.43 (d,  $J = 1.1\text{ Hz}$ , 3 H)、7.44 (dd,  $J = 9.2, 2.2\text{ Hz}$ , 1 H)、7.49 (dd,  $J = 7.7, 1.5\text{ Hz}$ , 1 H)、7.55 (dt,  $J = 7.5, 1.8\text{ Hz}$ , 1 H)、7.60-7.66 (m, 2 H)、8.13 (dd,  $J = 7.7, 1.8\text{ Hz}$ , 1 H)、8.76-8.79 (m, 1 H)、9.71-9.91 (brs, 1 H) 10

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 377 (M+ Na<sup>+</sup>)

HPLC 方法 7 92.2% / 15.4分。

【0131】

実施例 8.8 : 2-[5-(4-メトキシ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



20

実施例 8.1 ~ 8.5 に記載された製法に基づき、2-[5-(4-メトキシ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.43 (s, 3 H)、3.92 (s, 3 H)、7.07 (d,  $J = 8.9\text{ Hz}$ , 2 H)、7.44 (dd,  $J = 9.5\text{ Hz}, 1.9\text{ Hz}$ , 1 H)、7.64 (d,  $J = 9.4\text{ Hz}$ , 1 H)、8.21 (d,  $J = 8.9\text{ Hz}$ , 2 H)、8.78 (d,  $J = 1.9\text{ Hz}$ , 1 H)、9.88-10.10 (brs, 1 H) 30

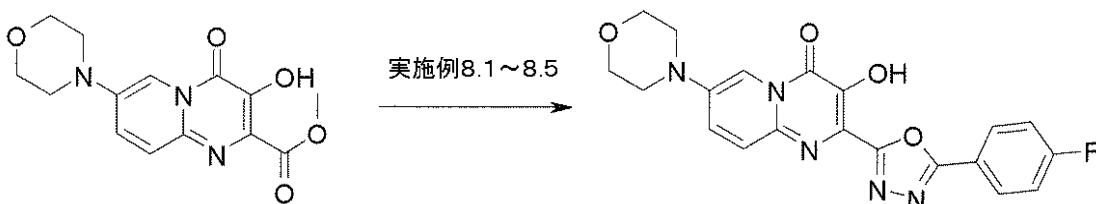
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 373 (M+ Na<sup>+</sup>)

HPLC 方法 7 92.4% / 15.3分。

【0132】

実施例 8.9 : 2-[5-(4-フルオロ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

【化16】



40

実施例2.3

実施例 2.3 から得られた生成物を出発物質として用い、実施例 8.1 ~ 8.5 に記載された製法に基づき、2-[5-(4-フルオロ-フェニル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを調製した。

50

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.23 (t,  $J = 4.8\text{ Hz}$ , 4H), 3.80 (t,  $J = 4.8\text{ Hz}$ , 4H), 7.52 (t,  $J = 9.0\text{ Hz}$ , 2H), 7.67 (d,  $J = 10.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (dd,  $J = 10.0\text{ Hz}$ , 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 2.3\text{ Hz}$ , 1H), 8.16 (dd,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 5.1 Hz, 2H), 10.46-10.60 (br s, 1H)

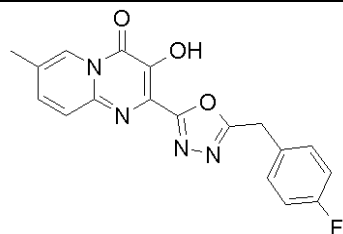
HPLC 方法 7 98.4% / 8.5分。

【実施例 9】

【0133】

実施例 9 : 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

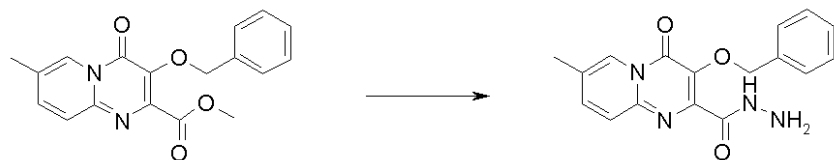
10



【0134】

実施例 9.1 : 3-ベンジルオキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸ヒドラジドの調製

20



メタノール (30 mL) 中、実施例 8.1 から得られた生成物 (800 mg、2.56 mmol) の攪拌溶液に、室温でヒドラジン (6.0 当量) を加えた。混合物を 45 °C で 4 時間加熱し、真空中で部分的に濃縮し (乾固せず)、次いで室温まで冷却した。結果として生じる固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、目的化合物 (650 mg、収率 78%) を得た。

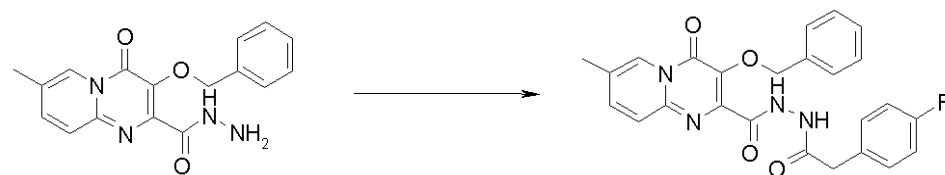
30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.42 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.8, 2.1\text{ Hz}$ , 1H), 8.78 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 9.7 (br s, 1H)。

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  325 (M+1), 347 (M+23)。

【0135】

実施例 9.2 : 3-ベンジルオキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 N'-(2-(4-フルオロ-フェニル)-アセチル)-ヒドラジドの調製



40

実施例 9.1 から得られた生成物 (160 mg、0.524 mmol) および炭酸ナトリウム (106 mg、1 mmol) を無水テトラヒドロフラン (25 mL) と混合し、次いで氷浴中で冷却した。この攪拌溶液に、塩化 4-フルオロフェニルアセチル (90 mg、0.55 mmol) を滴加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮した。ショートカラムクロマトグラフィーにより目的化合物 (210

50

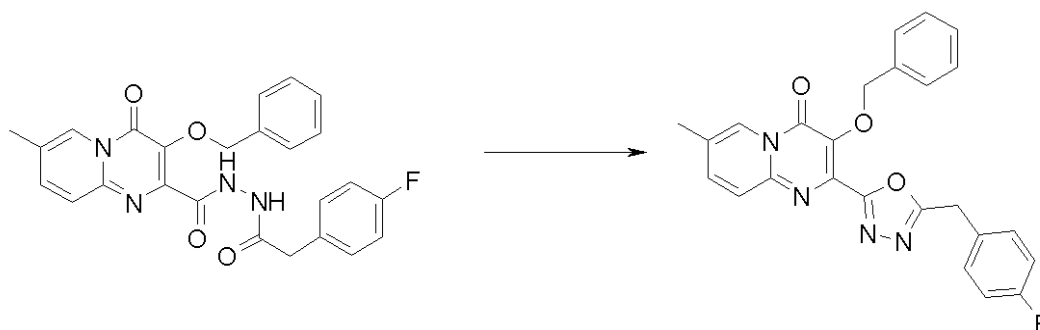
mg、収率 86%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.45 (s, 3H)、3.67 (s, 2H)、5.40 (s, 2H)、6.95-7.10 (m, 2H)、7.30-7.42 (m, 5H)、7.50-7.60 (m, 3H)、7.64 (d,  $J = 9.4\text{ Hz}$ , 1H)、8.70-8.80 (m, 2H)、10.42 (brs, 1H)。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  461 (M+1)、483 (M+23)。

【0136】

実施例 9.3 : 3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



10

実施例 8.4 に記載された製法に基づき、実施例 9.2 で得られた生成物を反応させ、目的生成物 (70%) を得た。

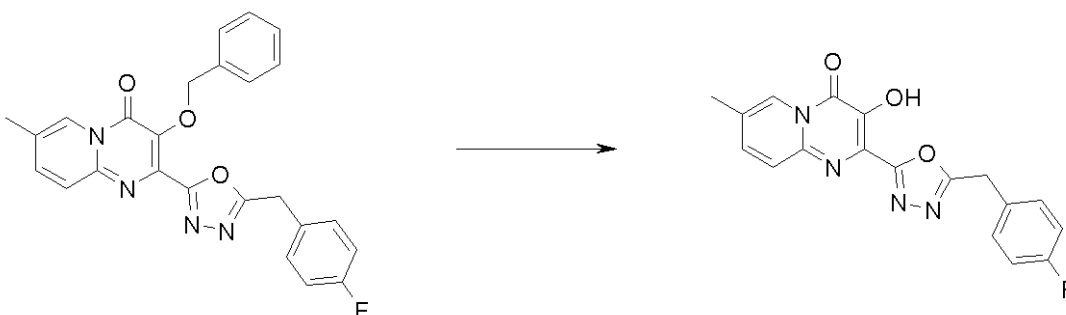
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.46 (d,  $J = 0.9\text{ Hz}$ , 3H)、4.25 (s, 2H)、5.39 (s, 2H)、6.96-7.05 (m, 2H)、7.27-7.34 (m, 5H)、7.38-7.45 (m, 2H)、7.56 (dd,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 2.0 Hz, 1H)、7.70 (d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ , 1H)、8.78-8.83 (m, 1H)。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  443 (M+1)、465 (M+23)。

【0137】

実施例 9.4 : 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

30



実施例 8.5 に記載された製法に基づき、実施例 9.3 で得られた生成物を反応させ、目的生成物 (52%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.42 (s, 3H)、4.37 (s, 2H)、7.02-7.11 (m, 2H)、7.32-7.48 (m, 3H)、7.61 (d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ , 1H)、8.76 (s, 1H)、9.79 (brs, 1H)。

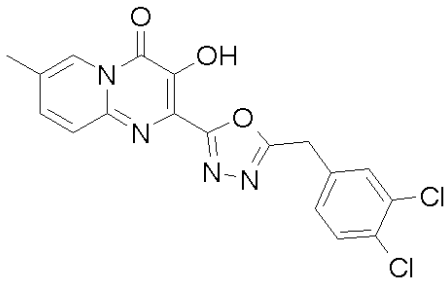
MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  351 (M-1)

HPLC 方法 7 97.3% / 8.5分。

【0138】

実施例 9.5 : 2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

40



実施例 9.1 ~ 9.4 に記載された製法に基づき、2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを調製した。

10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.43 (s, 3H)、4.35 (s, 2H)、7.26 (1H、重複)、7.41-7.55 (m, 3H)、7.64 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H)、8.76 (s, 1H)、9.55-9.85 (br s, 1H)

MS (ESI $^-$ )  $m/z$  401 (M-1)

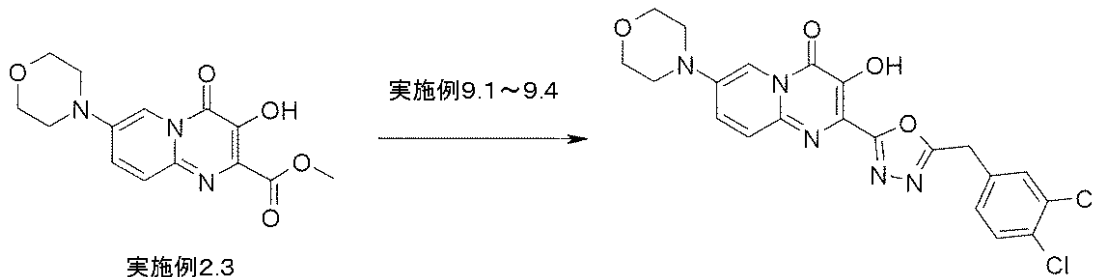
HPLC 方法 7 97.6% / 18.0分。

【0139】

実施例 9.6 : 2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

20

【化17】



実施例2.3

実施例 2.3 で調製した出発物質を用いて、実施例 9.1 ~ 9.4 に記載された製法に基づき、2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを調製した。

30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 3.18-3.24 (m, 4H)、3.75-3.83 (m, 4H)、4.47 (s, 2H)、7.40 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H)、7.61 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H)、7.65 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H)、7.72 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)、7.85 (dd,  $J = 9.9, 2.5$  Hz, 1H)、8.01 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H)、10.41 (s, 1H)

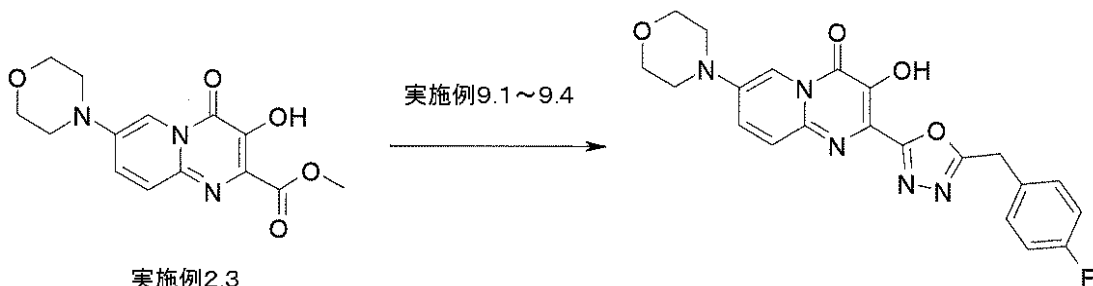
HPLC 方法 7 94.1% / 17.2分。

【0140】

実施例 9.7 : 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

40

【化18】



実施例2.3

50

実施例 2.3 で調製した出発物質を用いて、実施例 9.1 ~ 9.4 に記載された製法に基づき、2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.20 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4 H)、3.79 (t,  $J = 4.8$  Hz, 4 H)、4.42 (s, 2 H)、7.21 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2 H)、7.43 (dd,  $J = 8.8, 5.5$  Hz, 2 H)、7.61 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H)、7.85 (dd,  $J = 9.8, 2.5$  Hz, 1 H)、8.00 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H)、10.39 (s, 1 H)。

MS (ESI $^-$ )  $m/z$  422 (M-1)

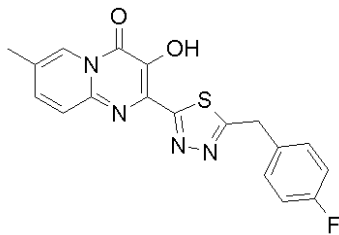
HPLC 方法 7 94.1% / 14.7分。

10

【実施例 10】

【0141】

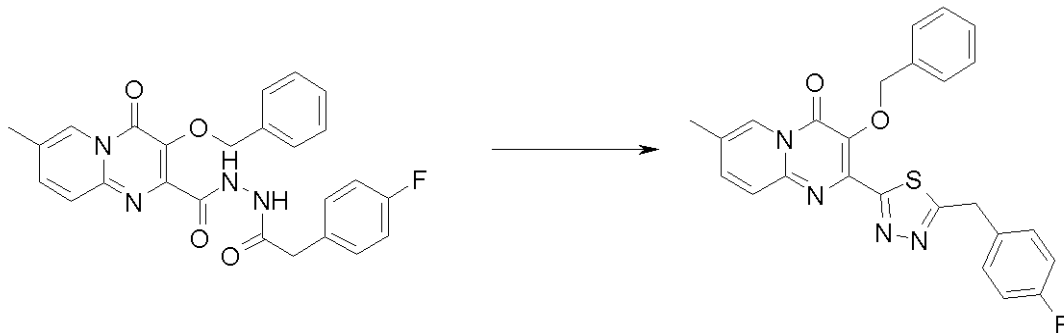
実施例 10 : 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



20

【0142】

実施例 10.1 : 3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



30

実施例 9.2 から得られた生成物 (80 mg, 0.173 mmol) およびローソン試薬 (Lawesson's Reagent) (200 mg, 0.5 mmol) をトルエン (15 mL) と混合し、10 時間還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ジクロロメタン/ジエチルエーテル 2 : 6 : 1) により目的化合物 (60 mg, 75.3%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.42 (s, 3 H)、4.53 (s, 2 H)、5.26 (s, 2 H)、7.17-7.26 (m, 2 H)、7.29-7.35 (m, 3 H)、7.40-7.49 (m, 4 H)、7.67 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H)、7.80 (dd,  $J = 9.4$  Hz, 1.9 Hz, 1 H)、8.77 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1 H)。

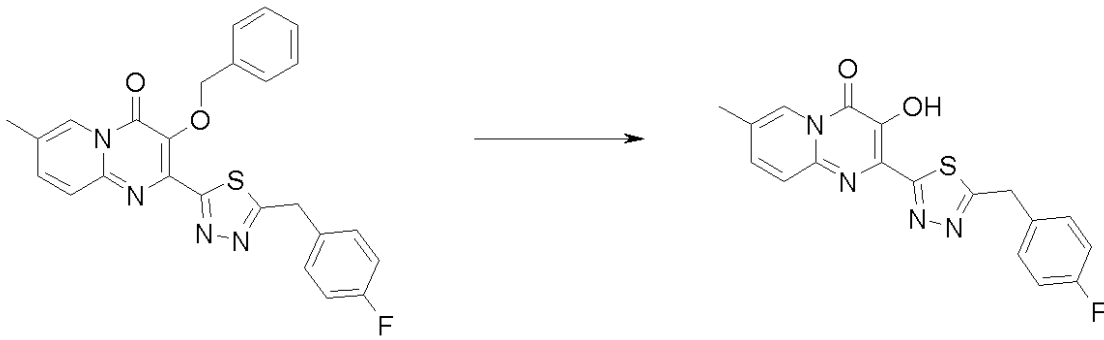
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  459 (M+1)、481 (M+23)。

40

【0143】

実施例 10.2 : 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製





10

実施例 8.5 に記載された製法に基づいて、実施例 10.1 で得られた生成物を反応させ、目的生成物 (34%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.39 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 4H), 8.71-8.77 (m, 1H), 10.80 (br s, 1H)。

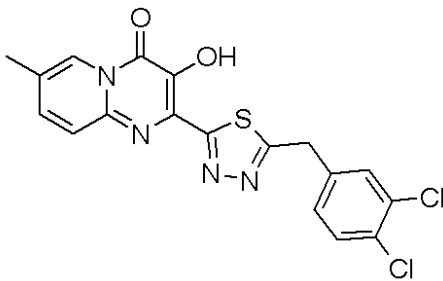
MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  369 (M+1), 391 (M+23)。

HPLC 方法 7 96.7% / 15.8分。

【0144】

実施例 10.3 : 2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

20



実施例 10.1 ~ 10.2 に記載された製法に基づき、2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを調製した。

30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.16-3.25 (m, 4H), 3.73-3.83 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 10.71 (s, 1H)

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  417 (M[ $\text{Cl}^{35}$ ]-1)

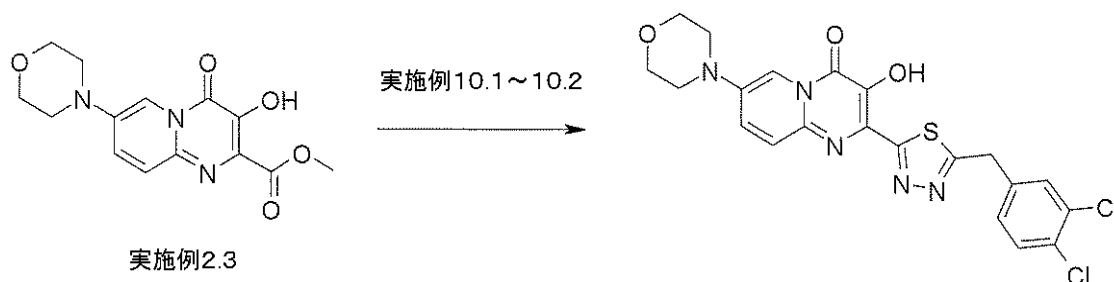
HPLC 方法 7 97.8% / 19.8分。

【0145】

実施例 10.4 : 2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

40

【化19】



50

実施例 2.3 で調製した出発物質を用いて、実施例 10.1 ~ 10.2 に記載された製法に基づき、2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを調製した。

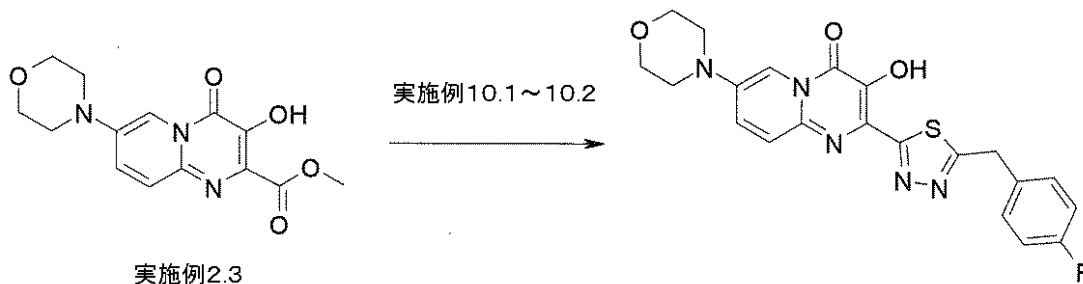
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.15-3.25 (m, 4H)、3.70-3.85 (m, 4H)、4.60 (s, 2H)、7.42 (dd,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 2.1 Hz, 1H)、7.60 (d,  $J = 9.8\text{ Hz}$ , 1H)、7.65 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1H)、7.74 (d,  $J = 2.1\text{ Hz}$ , 1H)、7.86 (dd,  $J = 9.8\text{ Hz}$ , 2.5 Hz, 1H)、8.01 (d,  $J = 2.3\text{ Hz}$ , 1H)、10.50-11.10 (br s, 1H)

MS (ESI $^-$ ) m/z 488 (M-1)

HPLC 方法 7 97.6% / 19.3分。

【0146】

実施例 10.5 : 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製  
【化20】



実施例 2.3 で調製した出発物質を用いて、実施例 9.1 ~ 9.4 に記載された製法に基づき、2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.20 (t,  $J = 4.8\text{ Hz}$ , 4H)、3.78 (t,  $J = 4.8\text{ Hz}$ , 4H)、4.56 (s, 2H)、7.21 (t,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 2H)、7.47 (dd,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 5.5 Hz, 2H)、7.59 (d,  $J = 9.8\text{ Hz}$ , 1H)、7.85 (dd,  $J = 9.9\text{ Hz}$ , 2.7 Hz, 1H)、8.01 (d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ , 1H)、10.80 (s, 1H)

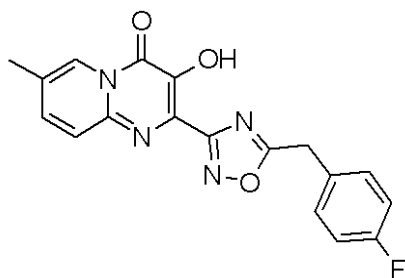
MS (ESI $^-$ ) m/z 438 (M-1)

HPLC 方法 7 94.1% / 14.2分。

【実施例 11】

【0147】

実施例 11 : 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



【0148】

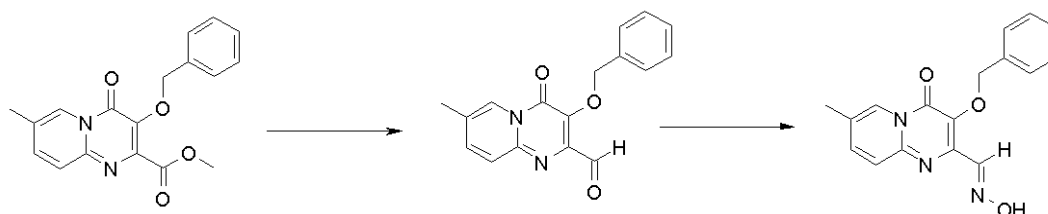
実施例 11.1 : 3-ベンジルオキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルバルデヒドオキシムの調製

10

20

30

40



実施例 8.1 から得られた生成物 (3.1 g、10 mmol) を無水テトラヒドロフラン (50 mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  まで冷却した。この攪拌溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (テトラヒドロフラン中 13 mL、1 N) を滴加した。4 時間後、TLC は出発物質が消費されたことを示し、反応溶液を硫酸ナトリウム水溶液でクエンチした。不溶性物質を濾過で除去し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル/ジクロロメタン (1:1 5 mL) の混合溶媒に溶解し、かん水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過した。

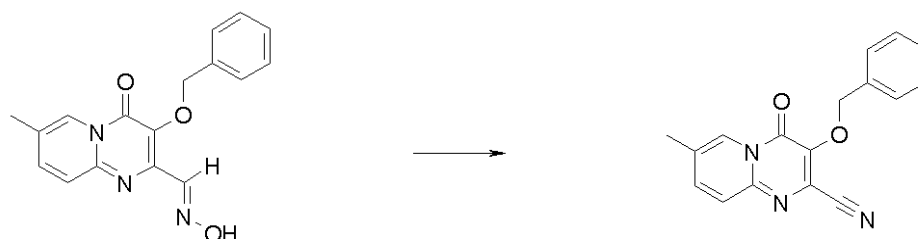
10

水 (120 mL) 中、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (760 mg、11 mmol) の溶液に、上記アルデヒド溶液を加え、次いで炭酸水素ナトリウム (900 mg、10.7 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、結果として生じる沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、目的生成物 (2.77 g、全 2 ステップ収率 90%) を得た。

【0149】

実施例 11.2: 3-ベンジルオキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボニトリルの調製

20



30

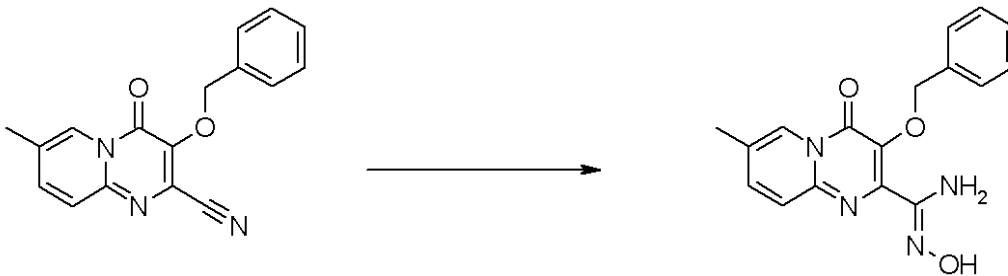
トリクロロ1,3,5-トリアジン (576 mg、3.15 mmol) を無水 N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (1 mL) に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。この溶液に、DMF (5 mL) 中の実施例 11.1 から得られた生成物 (927 mg、3 mmol) の溶液を滴加した。混合物を室温で 2 時間保温し、次いで酢酸エチル (50 mL) を加え、有機相を分離し、かん水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で濃縮した。ショートフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、目的化合物 (530 mg、60.7%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ): 2.45 (d、 $J = 1.2\text{ Hz}$ 、3H)、5.54 (s、2H)、7.30-7.40 (m、3H)、7.48-7.54 (m、2H)、7.55-7.58 (m、2H)、8.77 (dd、 $J = 2.7、1.2\text{ Hz}$ 、1H)。

40

【0150】

実施例 11.3: 3-ベンジルオキシ-N-ヒドロキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボキサミジンの調製

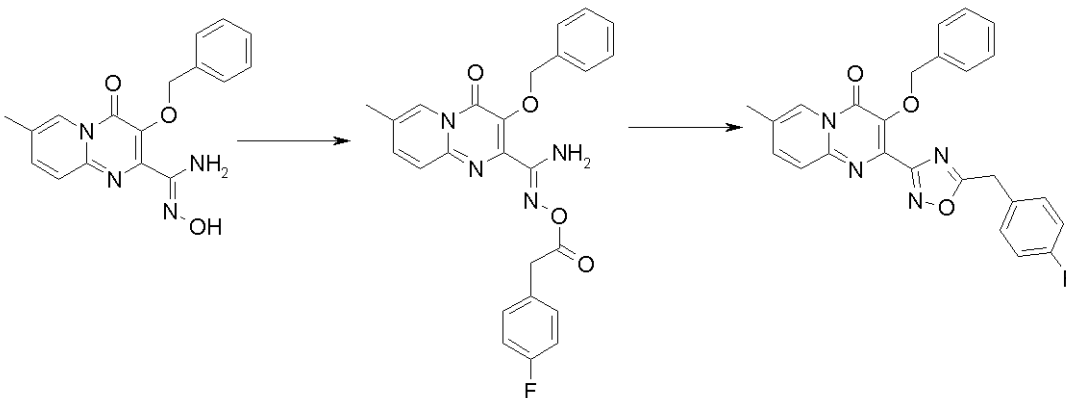


実施例 1.1.2 から得られた生成物 (530 mg、1.82 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.549 g、7.9 mmol) をエタノール (50 mL) と混合した。この攪拌溶液に、炭酸水素ナトリウム (663 mg、7.9 mmol) を加え、混合物を 70 °C で 3 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物を混合溶媒 (ジクロロメタン/エタノール 200 mL : 10 mL) に溶解し、水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮し、目的化合物 (472 mg、80%) を得た。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 325 (M+1)、347 (M+23)、379 (M+55)。

【0151】

実施例 1.1.4 : 3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



実施例 1.1.3 から得られた生成物 (472 mg、1.46 mmol) を、ジクロロメタン/テトラヒドロフラン (120 mL : 120 mL) の混合溶媒に攪拌しながら溶解した。トリエチルアミン (155 mg、1.53 mmol) を加え、次いで塩化 4-フルオロフェニルアセチル (263 mg、1.53 mmol) を滴加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、結果として生じる残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮した。結果として生じる固体を精製することなく用いた。

上記固体 (668 mg) をトルエン (25 mL) 中で懸濁し、混合物を 24 時間還流した。溶媒を真空中で濃縮し、目的化合物を定量的に得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 2.46 (d、J = 0.7 Hz、3 H)、4.32 (s、2 H)、5.38 (s、2 H)、7.00-7.08 (m、2 H)、7.20-7.30 (m、3 H?)、7.32-7.37 (m、2 H)、7.44-7.52 (m、2 H)、7.55 (dd、J = 9.2、1.9 Hz、1 H)、7.74 (d、J = 9.1 Hz、1 H)、8.81-8.85 (m、1 H)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 443 (M+1)、465 (M+23)。

【0152】

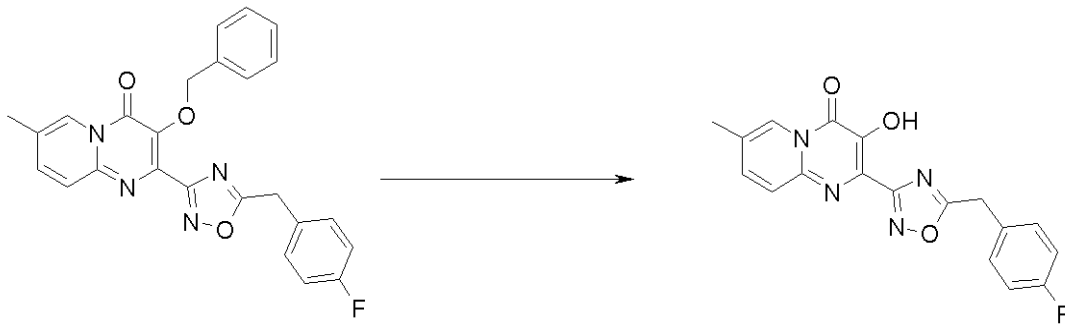
実施例 1.1.5 : 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

10

20

30

40



実施例 8.5 に記載された製法に基づいて、実施例 11.4 で得られた生成物を反応させ、目的生成物 (68%) を得た。 10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.41 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H)、4.39 (s, 2H)、7.01-7.12 (m, 2H)、7.32-7.44 (m, 3H)、7.68 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.72-8.90 (br s, 1H)。

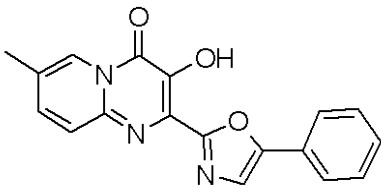
MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  353 (M+1)、375 (M+23)。

HPLC 方法 7 94.5% / 14.4 分。

【実施例 12】

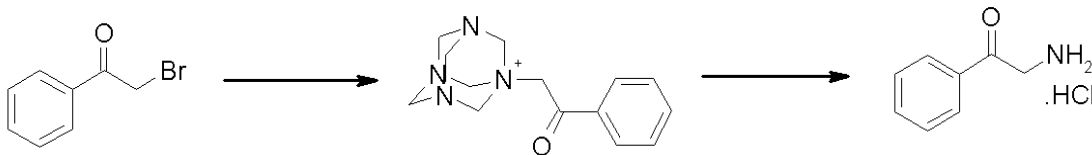
【0153】

実施例 12 : 3-ヒドロキシ-7-メチル-2-(5-フェニル-オキサゾール-2-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製 20



【0154】

実施例 12.1 : 2-アミノ-1-フェニル-エタノンの調製 30

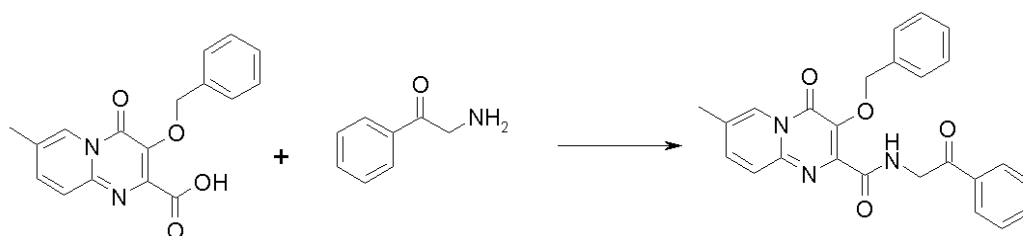


-ブromoアセトフェノン (7.0 g, 0.035 mol)、ウロトロピン (5.4 g, 0.0385 mol) およびヨウ化ナトリウム (5.8 g, 0.0385 mol) をエタノール (425 mL) 中で混合し、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを冷却エタノールで洗浄し、結果として生じる固体をエタノール (100 mL) に溶解し、6 N 塩酸水溶液 (20 mL) を加えた。混合物を 5 時間還流し、次いで室温まで冷却した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。結果として生じる残留物をジイソプロピルエーテル/濃塩酸 (100/1) から再結晶化し、目的生成物 (4.1 g, 69%) を得た。 40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.57 (s, 2H)、7.56-7.691 (m, 2H)、7.71-7.76 (m, 1H)、8.00-8.03 (m, 2H)、8.52 (br s, 3H)。

【0155】

実施例 12.2 : 3-ベンジルオキシ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 (2-オキソ-2-フェニル-エチル)-アミドの調製



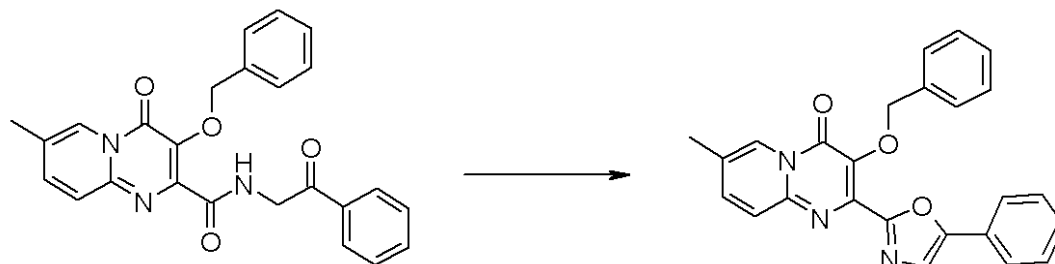
室温でテトラヒドロフラン (15 mL) 中、実施例 8.2 から得られた生成物 (324 mg、1 mmol) の攪拌溶液に、実施例 12.1 から得られた生成物 (162 mg、1.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (162 mg、1.2 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (191 mg、1 mmol) およびトリエチルアミン (112 mg、1.1 mmol) を連続的に加えた。3 時間後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) でクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を水、かん水で洗浄し、次いで (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィーによって目的生成物 (215 mg、45%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.45 (s, 3H)、4.93 (d, J = 4.5 Hz, 2H)、5.44 (s, 2H)、7.26-7.32 (m, 3H)、7.51-7.72 (m, 7H)、8.03 (d, J = 7.5 Hz, 2H)、8.65 (s, 1H, NH)、8.79 (s, 1H)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 428 (M+1)、450 (M+Na<sup>+</sup>)、482 (M+MeOH+Na<sup>+</sup>)。

【0156】

実施例 12.3: 3-ベンジルオキシ-7-メチル-2-(5-フェニル-オキサゾール-2-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



室温でアセトニトリル (5 mL) 中、実施例 12.2 から得られた生成物 (170 mg、0.4 mmol) の攪拌溶液に、四塩化炭素 (360 mg、2.4 mmol)、トリエチルアミン (130 mg、1.28 mmol) およびトリフェニルホスフィン (320 mg、1.2 mmol) を連続的に加えた。2 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を水、かん水で洗浄し、次いで乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィーにより目的化合物 (142 mg、86%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.45 (s, 3H)、5.46 (s, 2H)、7.29-7.37 (m, 6H)、7.54-7.61 (m, 6H)、7.75 (d, 1H)、8.80 (s, 1H)。

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 380 (M-1); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 410 (M+1)、432 (M+Na<sup>+</sup>)、464 (M+MeOH+Na<sup>+</sup>)、841 (2M+Na<sup>+</sup>)

【0157】

実施例 12.4: 3-ヒドロキシ-7-メチル-2-(5-フェニル-オキサゾール-2-イル)

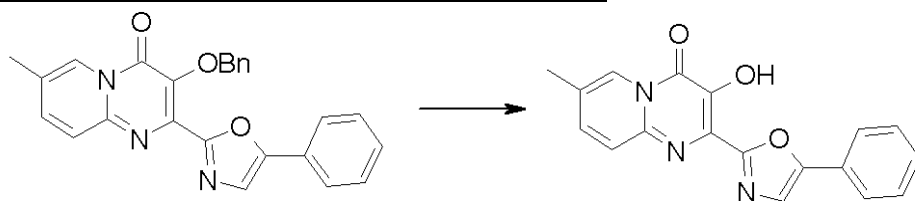
10

20

30

40

50

-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

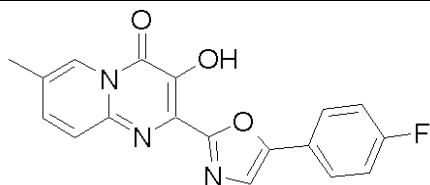
実施例 12.3 から得られた生成物 (62 mg、0.5 mmol) およびヨウ化ナトリウム (440 mg、2.9 mmol) をアセトニトリル (5 mL) と混合した。この攪拌溶液に、塩化トリメチルシリル (316 mg、2.9 mmol) を滴加した。混合物を 1 時間攪拌し、次いでメタノール (5 mL) を加え、続いて水 (20 mL) を加えることによってクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した。混合有機層をかん水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で 1 mL の容量になるまで濃縮した。ヘキサン (15 mL) を滴加し、結果として生じる固体を濾過によって収集し、真空下で乾燥させ、目的生成物 (38 mg、79%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.40 (s、3H)、7.40-7.57 (m、6H)、7.84 (s、2H)、8.74 (s、1H)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 320 (M+1)、342 (M+Na<sup>+</sup>)、374 (M+MeOH+Na<sup>+</sup>)、661 (2M+Na<sup>+</sup>)。

HPLC 方法 7 95.0% / 15.6分。

【0158】

実施例 12.5 : 2-[5-(4-フルオロ-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

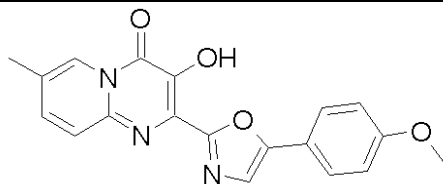
実施例 12.1 ~ 12.4 に記載された製法に基づき、2-[5-(4-フルオロ-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを調製した。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.43 (s、3H)、7.45 (d、J = 8.5 Hz、1H)、7.54-7.68 (m、4H)、8.26 (d、J = 6.6 Hz、2H)、8.77 (s、1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 321 (M+1)

HPLC 方法 7 82.8% / 15.5分。

【0159】

実施例 12.6 : 2-[5-(4-メトキシ-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

実施例 12.1 ~ 12.4 に記載された製法に基づき、2-[5-(4-メトキシ-フェニル)-オキサゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを調製した。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.40 (s、3H)、3.87 (s、3H)

10

20

30

40

50

)、6.99 (d、 $J = 8.3 \text{ Hz}$ 、2H)、7.39 (d、 $J = 9.2 \text{ Hz}$ 、1H)、7.45 (s、1H)、7.62 (d、 $J = 9.2 \text{ Hz}$ 、1H)、7.77 (d、 $J = 8.5 \text{ Hz}$ 、2H)、8.75 (s、1H)、10.75-11.35 (brs、1H)

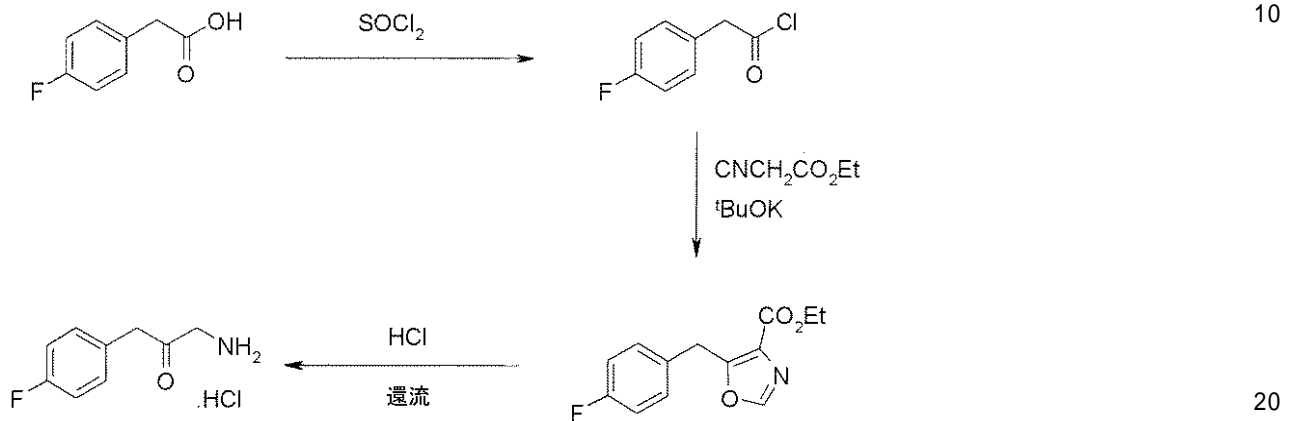
MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  372 (M+Na<sup>+</sup>)

HPLC 方法 7 94.1% / 16.1分。

【0160】

実施例 12.7：1-アミノ-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩の調製

【化21】

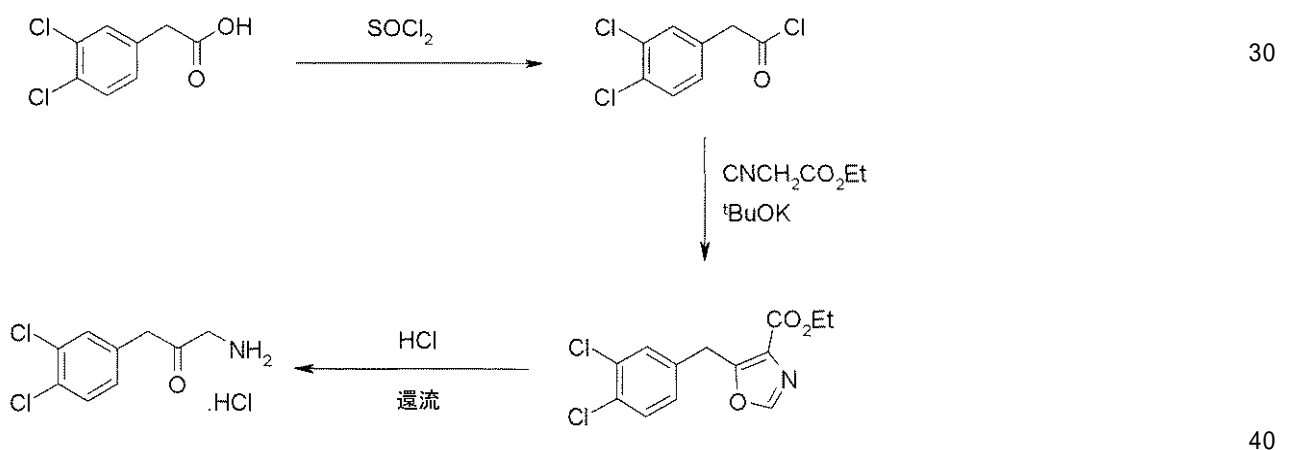


Tetrahedron. 1994、50 (21)、6287-6298およびChem. Pharm. Bull. 1984、32 (7)、2536-2543に記載された製法に基づき、1-アミノ-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩を得た。

【0161】

実施例 12.8：1-アミノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩の調製

【化22】

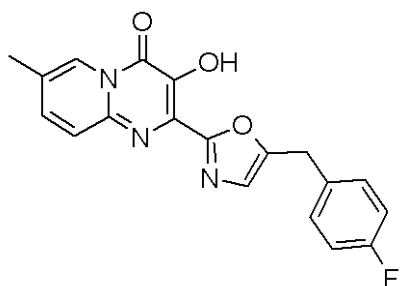


Tetrahedron. 1994、50 (21)、6287-6298およびChem. Pharm. Bull. 1984、32 (7)、2536-2543に記載された製法に基づき、1-アミノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩を得た。

【0162】

実施例 12.9：2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-オキサゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製





実施例 12.7 から得られた物質を用いて、実施例 12.2 ~ 4 の製法に基づいて、2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-オキサゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド

10

[1,2-a]ピリミジン-4-オンを得た。  
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.41 (s, 3H)、4.17 (s, 2H)、6.81-7.18 (m, 3H)、7.26-7.60 (m, 4H)、8.77 (s, 1H)、10.40-11.80 (brs, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 352 (M+1)

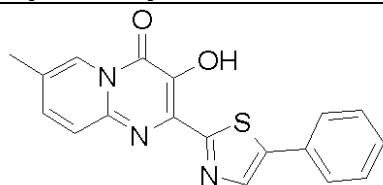
HPLC 方法 7 89.6% / 15.5分。

【実施例 13】

【0163】

実施例 13 : 3-ヒドロキシ-7-メチル-2-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-ピリド[1,2a]ピリミジン-4-オンの調製

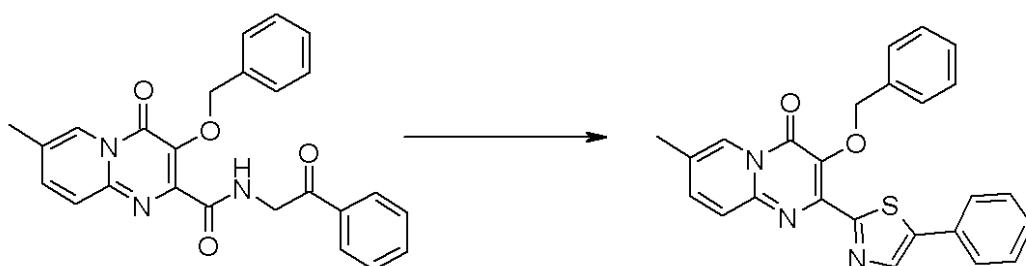
20



【0164】

実施例 13.1 : 3-ベンジルオキシ-7-メチル-2-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

30



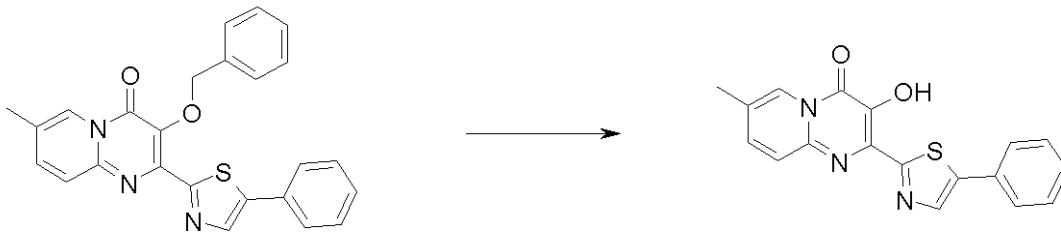
実施例 12.2 から得られた生成物 (100 mg, 0.23 mmol) およびローソン試薬 (Lawesson's Reagent) (120 mg, 0.3 mmol) をトルエン (10 mL) と混合し、12 時間還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより目的化合物 (27 mg, 収率 27%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.44 (s, 3H)、5.55 (s, 2H)、7.30-7.70 (m, 11H)、7.80 (d,  $J = 9.2\text{ Hz}$ , 1H)、8.28 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)。

【0165】

実施例 13.2 : 3-ヒドロキシ-7-メチル-2-(5-フェニル-チアゾール-2-イル)-ピリド[1,2a]ピリミジン-4-オンの調製



10

実施例 8.5 に記載された製法に基づき、実施例 13.1 で得られた生成物を反応させ、目的生成物 (80%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.39 (s, 3H)、7.32-7.56 (m, 5H)、7.62-7.70 (m, 2H)、8.12 (s, 1H)、8.75 (s, 1H)、11.65 (brs, 1H)。

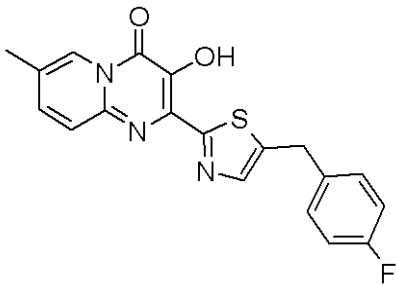
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 336 (M+1)

HPLC 方法 7 98.7% / 17.5 分。

【0166】

実施例 13.3 : 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

20



実施例 12.7 から得られた物質を用いて、実施例 13.1 ~ 13.2 の製法に基づいて、2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2.35 (d,  $J = 1.2\text{ Hz}$ , 3H)、4.31 (s, 2H)、7.18 (t,  $J = 9.9\text{ Hz}$ , 2H)、7.39 (dd,  $J = 8.9\text{ Hz}$ ,  $5.5\text{ Hz}$ , 2H)、7.45-7.60 (m, 2H)、7.95 (s, 1H)、8.58-8.64 (m, 1H)、11.31 (s, 1H)

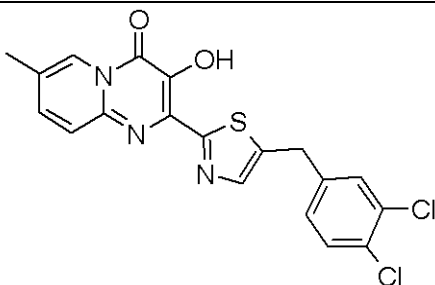
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 390 (M+ Na<sup>+</sup>)

HPLC 方法 7 96.7% / 18.5 分。

【0167】

実施例 13.4 : 2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

40



実施例 12.8 から得られた物質を用いて、実施例 13.1 ~ 13.2 の製法に基づいて、2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-メチル

50

-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを得た。

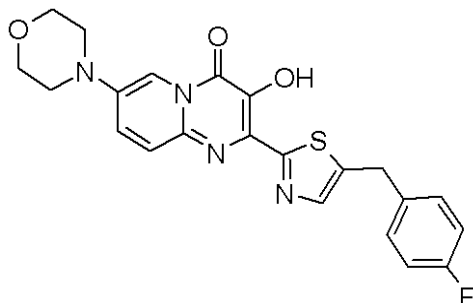
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d^6$ ) 2.36 (d,  $J = 1.2\text{ Hz}$ , 3H), 4.34 (s, 2H), 7.37 (dd,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.62 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.67 (d,  $J = 2.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.98 (s, 1H), 8.60-8.65 (m, 1H), 11.28 (s, 1H)

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  418 (M+1)

HPLC 方法 798.8% / 19.8分。

【0168】

実施例 13.5 : 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



実施例 2.3 および実施例 12.7 から得られた物質を用いて、実施例 13.1 ~ 13.2 の製法に基づいて、2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを得た。

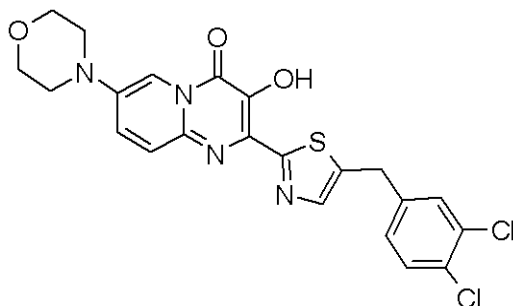
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d^6$ ) 3.14-3.21 (m, 4H), 3.74-3.81 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 7.18 (t,  $J = 8.9\text{ Hz}$ , 2H), 7.39 (dd,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 5.5 Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 9.9\text{ Hz}$ , 1H), 7.83 (dd,  $J = 9.9\text{ Hz}$ , 2.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 2.5\text{ Hz}$ , 1H), 11.25 (s, 1H)

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  461 (M+Na $^+$ )

HPLC 方法 786.3% / 19.6分。

【0169】

実施例 13.6 : 2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



実施例 2.3 および実施例 12.8 から得られた物質を用いて、実施例 13.1 ~ 13.2 の製法に基づいて、2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d^6$ ) 3.14-3.21 (m, 4H), 3.74-3.82 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 7.36 (dd,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 10.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.67 (d,  $J = 2.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.74-7.86 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 11.18-11.28 (br s, 1H)

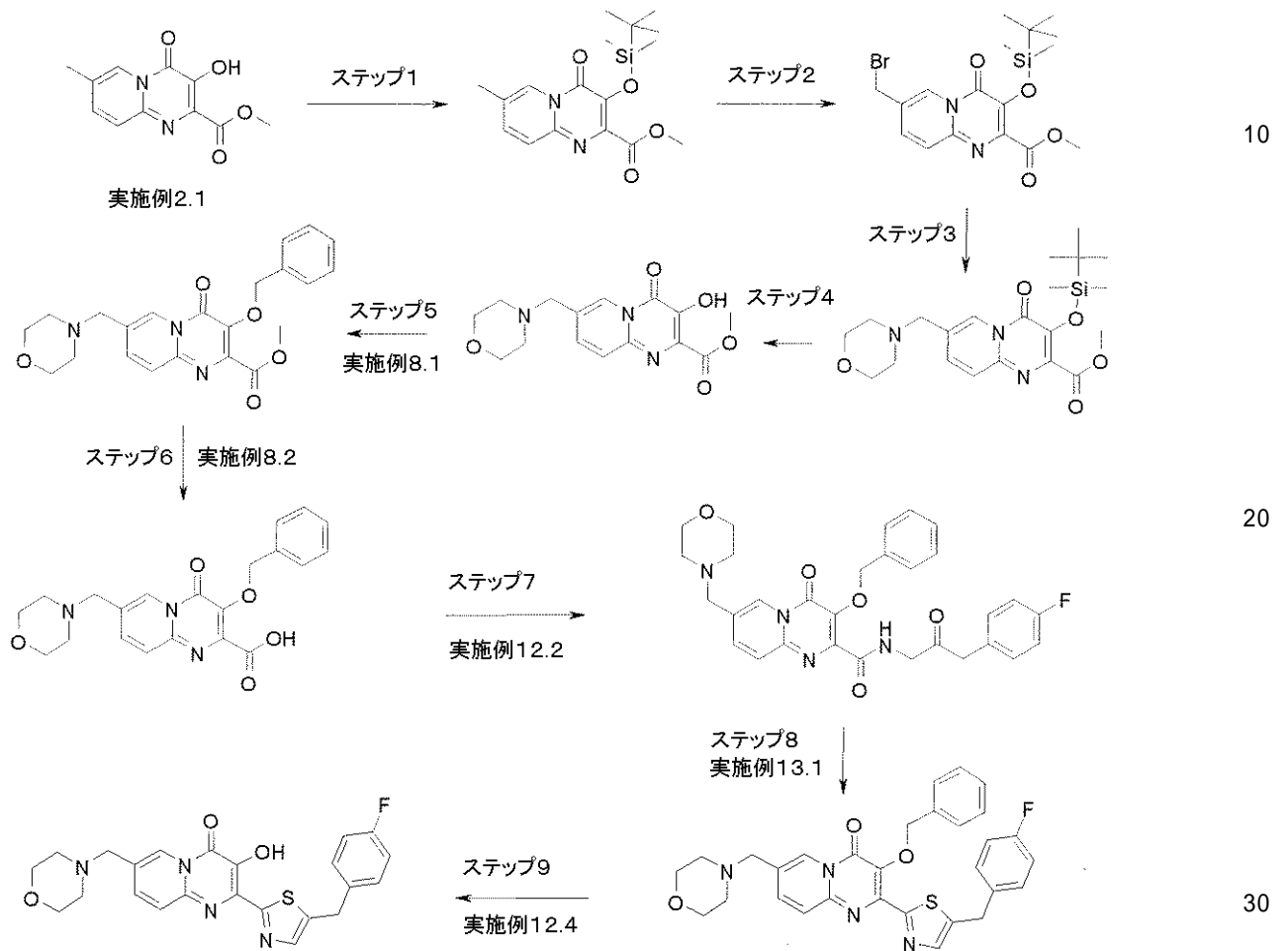
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 487 (M-1)

HPLC 方法 7 97.1% / 19.7分。

【0170】

実施例 13.7 : 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-7-モルホリン-4-イルメチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

【化23】



【0171】

ステップ 1 :

実施例 2.1 から得られた生成物 (3.66 g、15.6 mmol)、塩化 t-ブチルジメチルシリル (3.52 g) およびイミダゾール (2.66 g) をジクロロメタン/DMF (30 mL/10 mL) に加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (30 mL) で希釈し、有機相を水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4 : 1) にかき、目的化合物 (5.02 g、92%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.32 (s, 6H)、0.99 (s, 9H)、2.39 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)、7.42 (dd, J = 9.1、1.8 Hz, 1H)、7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H)、8.68 (bs, 1H)。

【0172】

ステップ 2 :

窒素雰囲気下、四塩化炭素 (80 mL) 中、ステップ 1 から得られた生成物 (5 g、14 mmol) の攪拌溶液に、N-ブロモスクシンイミド (4.1 g) および t-ブチルペルオキシド (0.348 g) を加えた。反応混合物を 5 時間還流し、次いで室温まで冷却した。溶液をジクロロメタン (200 mL) で希釈し、水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 8 : 1)

40

50

にかけ、目的化合物の黄色固体 (3.0 g、48%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 0.26 (s、6H)、0.94 (s、9H)、3.86 (s、3H)、4.88 (s、2H)、7.66 (d、 $J = 9.2\text{ Hz}$ 、1H)、7.79 (dd、 $J = 9.3$ 、 $2.0\text{ Hz}$ 、1H)、9.03 (d、 $J = 1.8\text{ Hz}$ 、1H)

【0173】

ステップ3 :

ステップ2から得られた生成物 (1.1 g、2.6 mmol) およびモルホリン (672 mg、7.73 mmol) をジクロロメタン/メタノールの混合溶媒 (1 : 1、20 mL) に溶解した。溶液を室温で4時間攪拌し、次いで部分的に真空中で濃縮し、ジクロロメタン (40 mL) で希釈し、かん水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1 : 1) による精製によって、目的生成物 (1.03 g、92%) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 0.26 (s、6H)、0.93 (s、9H)、2.43 (t、 $J = 4.5\text{ Hz}$ 、4H)、3.53-3.62 (m、6H)、3.86 (s、3H)、7.64 (dd、 $J = 9.1$ 、 $0.6\text{ Hz}$ 、1H)、7.76 (dd、 $J = 9.2$ 、 $1.9\text{ Hz}$ 、1H)、8.74 (dd、 $J = 1.8$ 、 $0.6\text{ Hz}$ 、1H)

【0174】

ステップ4 :

ステップ4から得られた生成物 (100 mg、0.23 mmol) を、氷酢酸/水/テトラヒドロフラン (1 : 1 : 3、5 mL) の攪拌混合溶媒に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水 (10 mL) を加え、次いで固体炭酸水素ナトリウムを加え、pH ~ 7 に調整した。混合物をジクロロメタンで2回抽出し、混合有機層を洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮し、目的化合物 (65 mg、88%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.42 (t、 $J = 4.5\text{ Hz}$ 、4H)、3.53-3.63 (m、6H)、3.88 (s、3H)、7.58 (d、 $J = 9.2\text{ Hz}$ 、1H)、7.64 (dd、 $J = 9.4$ 、 $1.7\text{ Hz}$ 、1H)、8.62-8.67 (m、1H)、10.24 (s、1H)

【0175】

ステップ5 ~ 9 :

実施例 8.1 (反応を70で行い、溶媒としてDMFを用いた以外は)、実施例 8.2、実施例 12.2、実施例 13.1 および実施例 12.4 に記載された製法に基づき、2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イルメチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.40 (m、4H、N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)、3.53 (s、2H、Ar-CH<sub>2</sub>-N)、3.57 (t、 $J = 4.7\text{ Hz}$ 、4H、N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)、4.30 (s、2H、CH<sub>2</sub>-チアゾール)、7.17 (t、 $J = 8.9\text{ Hz}$ 、2H、ArH)、7.39 (dd、 $J = 8.9\text{ Hz}$ 、 $5.4\text{ Hz}$ 、2H、ArH)、7.52 (d、 $J = 8.9\text{ Hz}$ 、1H、H9)、7.65 (dd、 $J = 8.9$ 、 $2.4\text{ Hz}$ 、1H、H8)、7.95 (s、1H、CH(チアゾール))、8.66 (m、1H、H6)、11.33 (s、1H、OH)。

40

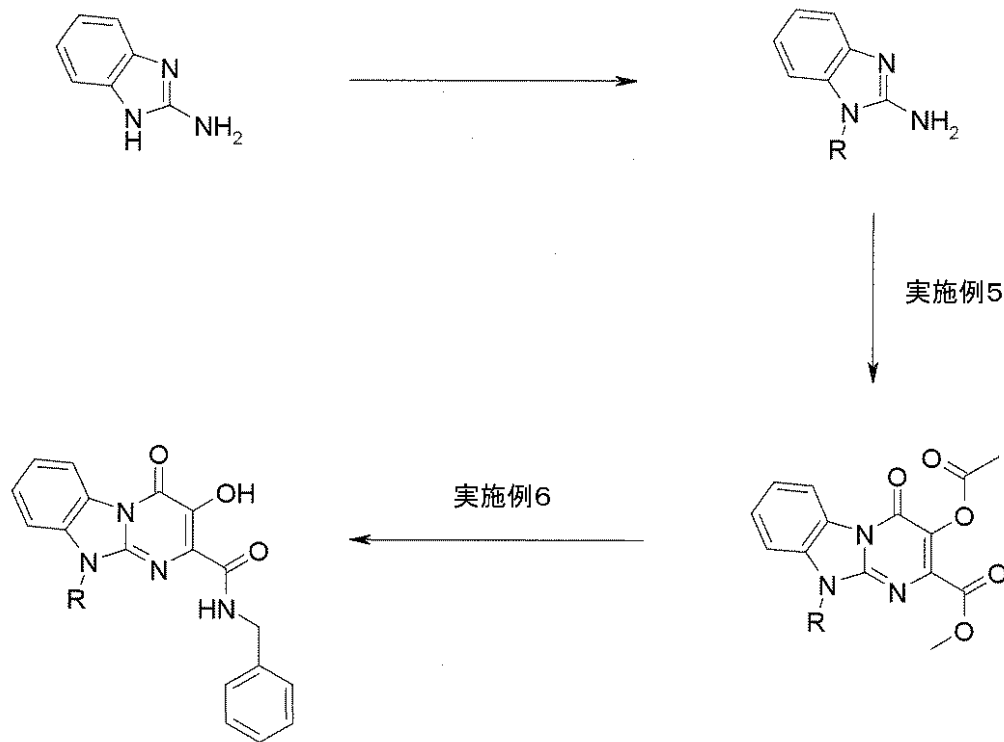
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 453 (M+ 1)

【実施例 14】

【0176】

実施例 14 : 置換 3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸ベンジルアミドの調製 : 一般的経路

## 【化 2 4】

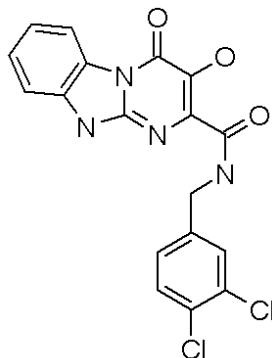


WO2005/058869に記載された製法に基づいて、2-アミノベンズイミダゾールをアルキル化した。実施例5に記載された製法に基づいてメチルエステルを調製し、実施例6に記載された製法に基づいてアミド誘導体に変化させた。再結晶または調製用HPLC（ギ酸塩を得る）のいずれかによって最終生成物を精製した。下記の実施例（14.1～14.17）は、上記の製法に基づいて調製される。

## 【0177】

実施例14.1：3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-]ピリミジン-2-カルボン酸3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

30



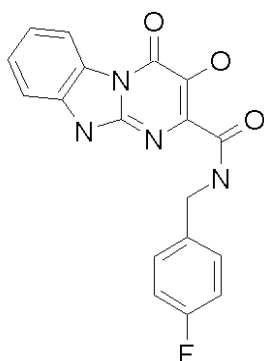
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DSMO) : 9.38 (1H, m, NHCH<sub>2</sub>), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 7.72-7.25 (6H, m, Ar-CH), 4.52 (2H, d, J = 6.3 Hz, NHCH<sub>2</sub>).

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 403 (M-1)

40

## 【0178】

実施例14.2：3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-]ピリミジン-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



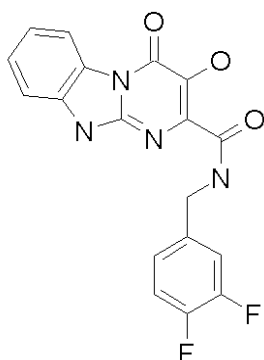
10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6 DMSO) : 9.27 (1H, m,  $\text{NHCH}_2$ ), 8.44 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH), 7.50-7.14 (7H, m, Ar-CH), 4.51 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 353 (M+1).

【0179】

実施例 1.4.3 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジフルオロ-ベンジルアミドの調製



20

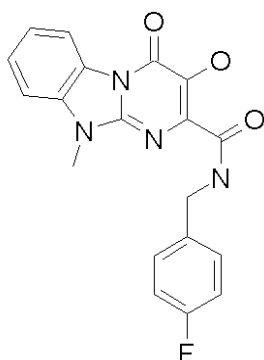
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 9.31 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 8.44 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH), 7.51-7.18 (6H, m, Ar-CH), 4.51 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ).

30

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 370 (M-1).

【0180】

実施例 1.4.4 : 3-ヒドロキシ-10-メチル-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



40

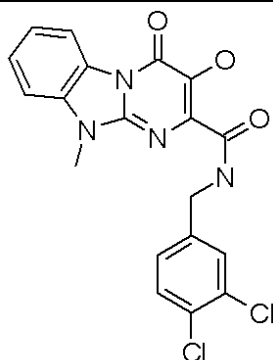
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6 DMSO) : 11.89 (OH), 9.61 (1H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 8.44 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , Ar-CH), 7.54 (2H, m, Ar-CH), 7.41 (2H, dd,  $J = 9.0, 5.7\text{ Hz}$ , Ar-CH), 7.35-7.30 (1H, m, Ar-CH), 7.17 (2H, m, Ar-CH), 4.54 (2H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.78 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 367 (M+1).

50

## 【0181】

実施例 14.5 : 3-ヒドロキシ-10-メチル-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



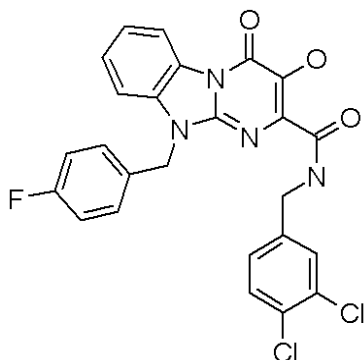
10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D<sub>6</sub> DMSO) : 11.71 (OH)、9.61 (1H、t、 $J = 6.6$  Hz、NHCH<sub>2</sub>)、8.44 (1H、d、 $J = 8.1$  Hz、Ar-CH)、7.63-7.52 (4H、m、Ar-CH)、7.38-7.34 (2H、m、Ar-CH)、4.54 (2H、d、 $J = 6.6$  Hz、NHCH<sub>2</sub>)、3.79 (3H、s、CH<sub>3</sub>)。MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  417 (M+1)。

## 【0182】

実施例 14.6 : 10-(4-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

20



30

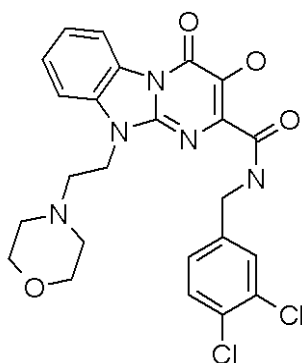
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D<sub>6</sub> DMSO) : 11.8 (1H、s、OH)、9.75 (1H、bs、NH)、8.47 (1H、d、 $J = 4.8$  Hz、Ar-CH)、7.64 (1H、d、 $J = 5.1$  Hz、Ar-CH)、7.63 (1H、s、Ar-CH)、7.55 (1H、d、 $J = 5.1$  Hz、Ar-CH)、7.54 (1H、d、 $J = 4.8$  Hz、Ar-CH)、7.48 (1H、dd、 $J = 4.8$ 、4.5 Hz、Ar-CH)、7.45 (1H、dd、 $J = 4.8$ 、4.2 Hz、Ar-CH)、7.38-7.32 (2H、m、Ar-CH)、7.17 (1H、d、 $J = 5.4$  Hz、Ar-CH)、7.15 (1H、d、 $J = 5.1$  Hz、Ar-CH)、5.61 (2H、s、Ar-CH<sub>2</sub>)、4.57 (2H、d、 $J = 3.6$  Hz、CH<sub>2</sub>NH)。MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  511 (M+1)。

40

## 【0183】

実施例 14.7 : 3-ヒドロキシ-10-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製





10

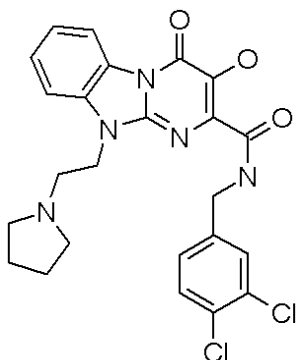
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6 DMSO): 11.77 (1H, s, OH)、9.60 (1H, t,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , NH)、8.46 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.67-7.51 (4H, m, Ar-CH)、7.35 (2H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.53 (2H, d,  $J = 6.4\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )、4.49 (2H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ )、3.30 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ )、2.69 (2H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、2.94-2.43 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  516 (M)<sup>+</sup>。

【0184】

実施例 14.8: 3-ヒドロキシ-4-オキソ-10-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

20



30

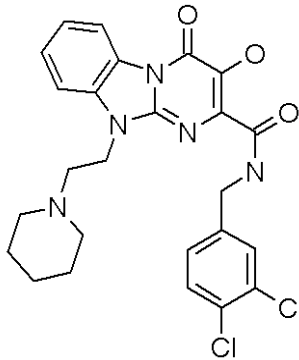
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6 DMSO): 8.09 (1H, s, NH)、7.70-7.65 (3H, m, Ar-CH)、7.37-7.29 (4H, m, Ar-CH)、5.30 (0.7H, s, 互変異性体 B  $\text{NCH}_2$ )、4.62 (1.3H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ , 互変異性体 A  $\text{NCH}_2$ )、4.31 (2H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、2.98-2.92 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、2.65 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )、2.59 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )、1.82-1.77 (4H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  500 (M)<sup>+</sup>。

40

【0185】

実施例 14.9: 3-ヒドロキシ-4-オキソ-10-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



10

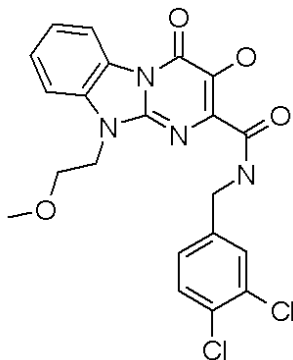
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6 DMSO) : 11.58 (1H, bs, OH)、8.69 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , Ar-CH)、8.12 (1H, bs, NH)、7.48 (2H, d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.45 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.35-7.30 (2H, m, Ar-CH)、7.23 (1H, dd,  $J = 8.1$ 、 $1.8\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.62 (2H, d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、4.31 (2H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、2.72 (2H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、2.46 (4H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )、1.62-1.41 (6H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  514および516 (M)<sup>+</sup>。

【0186】

20

実施例 14.10 : 3-ヒドロキシ-10-(2-メトキシ-エチル)-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-]ピリミジン-2-カルボン酸3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



30

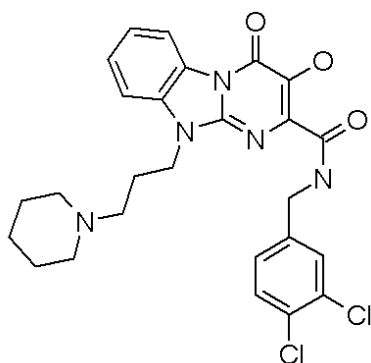
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6 DMSO) : 11.78 (1H, s, OH)、9.66 (1H, bs, NH)、8.45 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.65-7.60 (3H, m, Ar-CH)、7.53 (1H, m, Ar-CH)、7.37-7.30 (2H, m, Ar-CH)、4.55 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、4.52 (2H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、3.72 (2H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、3.27 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  461および463 (M+1)。

40

【0187】

実施例 14.11 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-10-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-]ピリミジン-2-カルボン酸3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



10

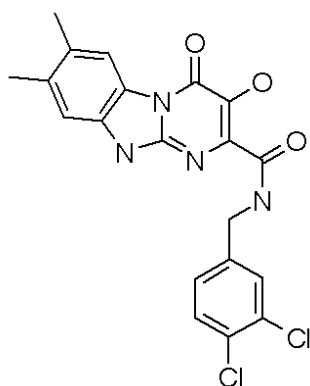
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6 DMSO) : 11.70 (1H, bs, OH)、9.39 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )、8.47 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.65-7.51 (4H, m, Ar-CH)、7.37-7.24 (2H, m, Ar-CH)、4.42 (2H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ )、4.31 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )、2.25 (2H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ )、1.99-1.92 (6H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$  および  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、1.17-1.11 (6H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 528 および 530 (M+1)。

【0188】

実施例 14.12 : 3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

20



30

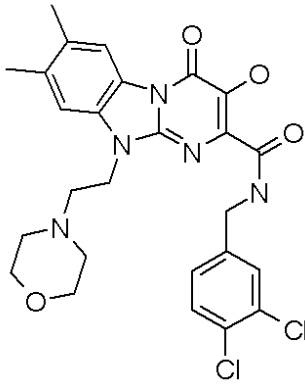
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6 DMSO) : 9.30 (1H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , NH)、8.22 (1H, s, Ar-CH)、7.60 (2H, m, Ar-CH)、7.35 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.21 (1H, s, Ar-CH)、4.51 (2H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、2.34 (6H, s,  $2 \times \text{CH}_3$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 431 (M)<sup>+</sup>。

【0189】

実施例 14.13 : 3-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-10-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

40



10

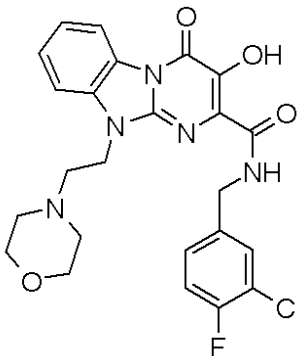
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D<sub>6</sub> DMSO) : 11.70 (1H, s, OH)、9.53 (1H, bs, NH)、8.25 (1H, s, Ar-CH)、7.62 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH)、7.59 (1H, d, J = 2.4 Hz, Ar-CH)、7.44 (1H, s, Ar-CH)、7.33 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz, Ar-CH)、4.53 (2H, d, J = 6.3 Hz, NHCH<sub>2</sub>)、4.44 (2H, t, J = 5.7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N)、3.31 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)、2.68 (2H, t, J = 5.7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N)、2.43 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>)、2.38 (3H, s, CH<sub>3</sub>)、2.35 (3H, s, CH<sub>3</sub>)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 544 および 546 (M+1)。

20

【0190】

実施例 14.14 : 3-ヒドロキシ-10-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-4-オキシ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3-クロロ-4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



30

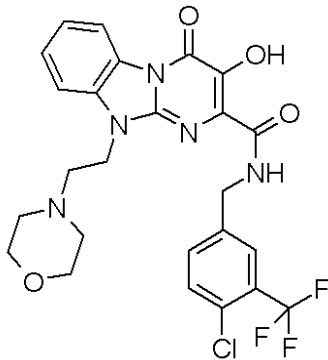
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.52 (4H, bdd, J = 4.5 Hz, 2x-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 2.79 (2H, t, J = 6.3, 7.2 Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NAr-), 3.59 (4H, bdd, J = 4.2 Hz, 2x-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 4.31 (t, J = 6.6 Hz, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NAr-), 4.61 (2H, dd, J = 6.0 Hz, -NHCH<sub>2</sub>-), 7.15 (1H, t, J = 8.4, 8.7 Hz, ArCH), 7.25 (1H, dd, J = 2.4, 4.5 Hz ArCH), 7.32 (2H, m, ArCH)、7.42 (1H, dd, J = 2.4, 6.9 Hz ArCH)、7.50 (2H, dt, J = 1.5, 7.8 Hz, ArCH)、8.00 (1H, s, NH)、8.72 (1H, s, NH)、8.68 (1H, d, J = 8.1 Hz, ArCH)、11.62 (1H, s, OH)。

40

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 500 (M[C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>]<sup>+</sup>)

【0191】

実施例 14.15 : 3-ヒドロキシ-10-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-4-オキシ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジルアミドの調製



10

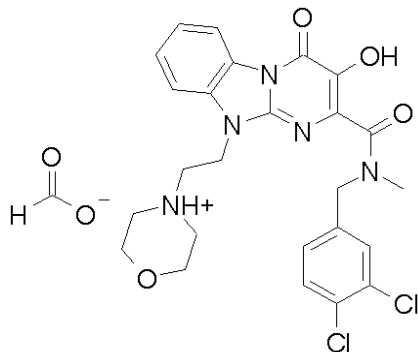
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.51 (4H, bdd,  $J = 4.5\text{ Hz}$ ,  $2 \times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 2.77 (2H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$ ), 3.59 (4H, bdd,  $J = 4.5\text{ Hz}$ ,  $2 \times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4.31 (t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$ ), 4.68 (2H, dd,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ), 7.30 (2H, m, ArCH), 7.47 (2H, dt,  $J = 0.9$ ,  $8.0\text{ Hz}$ , ArCH), 7.50 (2H, bdd,  $J = 0.9$ , ArCH), 7.68 (1H, bs, ArCH), 8.07 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , ArCH), 11.55 (1H, s, OH)。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  550 ( $[\text{C}_{13}^5]+1$ )

【0192】

20

実施例 14.16 : 3-ヒドロキシ-10-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-4-オキシ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸(3,4-ジクロロ-ベンジル)-メチル-アミド ; ギ酸塩の調製



30

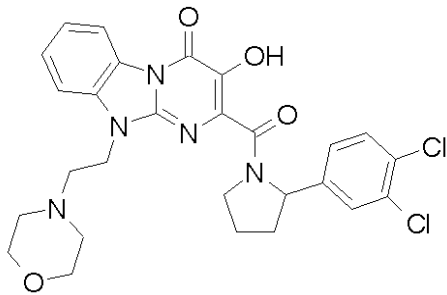
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.52 (4H, bdd,  $J = 4.5\text{ Hz}$ ,  $2 \times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 2.79 (2H, t,  $J = 6.3$ ,  $7.2\text{ Hz}$ ,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$ ), 3.59 (4H, bdd,  $J = 4.2\text{ Hz}$ ,  $2 \times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4.31 (t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$ ), 4.61 (2H, dd,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ), 7.15 (1H, t,  $J = 8.4$ ,  $8.7\text{ Hz}$ , ArCH), 7.25 (1H, dd,  $J = 2.4$ ,  $4.5\text{ Hz}$ , ArCH), 7.32 (2H, m, ArCH), 7.42 (1H, dd,  $J = 2.4$ ,  $6.9\text{ Hz}$ , ArCH), 7.50 (2H, dt,  $J = 1.5$ ,  $7.8\text{ Hz}$ , ArCH), 8.00 (1H, s, NH), 8.72 (1H, s, NH), 8.68 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , ArCH), 11.62 (1H, s, OH)。

40

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  530 ( $[\text{C}_{13}^5]+1-\text{塩}$ )

【0193】

実施例 14.17 : 2-[2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-ピロリジン-1-カルボニル]-3-ヒドロキシ-10-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-10H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



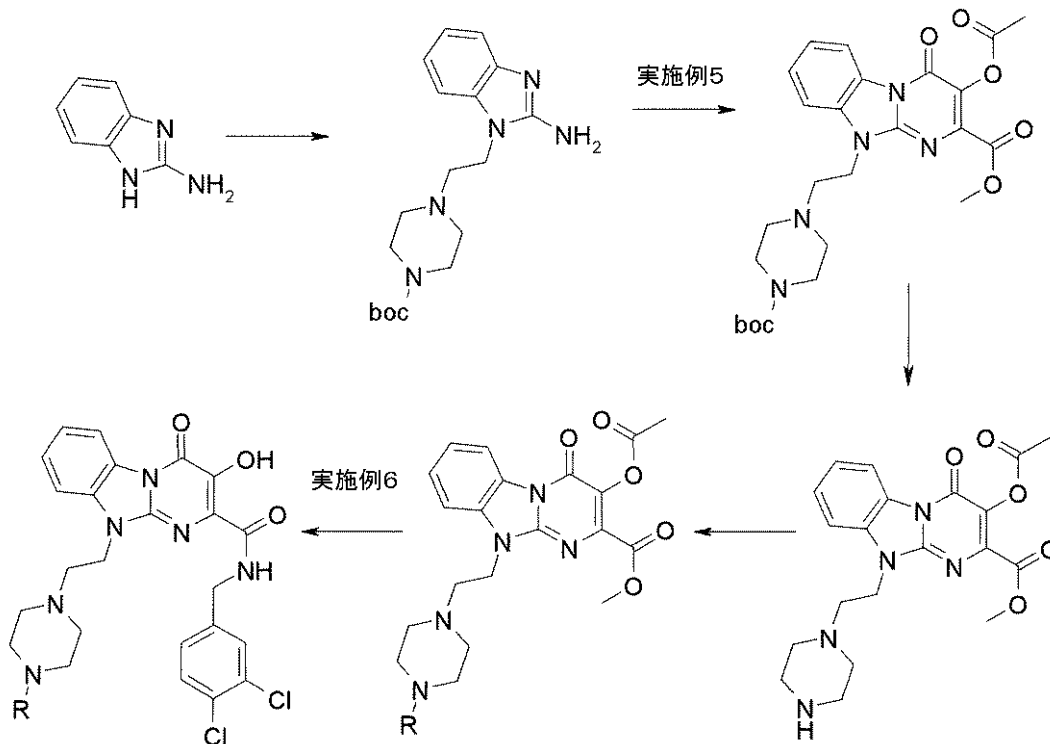
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.52 (4H, bdd,  $J = 4.5$  Hz,  $2 \times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 2.79 (2H, t,  $J = 6.3, 7.2$  Hz,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$ ), 3.59 (4H, bdd,  $J = 4.2$  Hz,  $2 \times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4.31 (t,  $J = 6.6$  Hz,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$ ), 4.61 (2H, dd,  $J = 6.0$  Hz,  $-\text{NHCH}_2-$ ), 7.15 (1H, t,  $J = 8.4, 8.7$  Hz,  $\text{ArCH}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J = 2.4, 4.5$  Hz  $\text{ArCH}$ ), 7.32 (2H, m,  $\text{ArCH}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J = 2.4, 6.9$  Hz  $\text{ArCH}$ ), 7.50 (2H, dt,  $J = 1.5, 7.8$  Hz,  $\text{ArCH}$ ), 8.00 (1H, s,  $\text{NH}$ ), 8.72 (1H, s,  $\text{NH}$ ), 8.68 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{ArCH}$ ), 11.62 (1H, s,  $\text{OH}$ )  
 $\text{MS (ESI}^+) \text{ m/z } 556 (\text{M}[\text{Cl}^3\text{]}+1)$

【実施例15】

【0194】

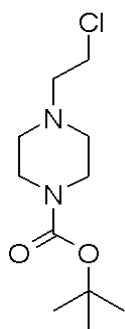
実施例15：3-ヒドロキシ-4-オキシ-10-(2-ピペラジン-1-イル-エチル)-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸ベンジルアミドの調製：一般的方法

【化25】



【0195】

実施例15.1.1：4-(2-クロロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製



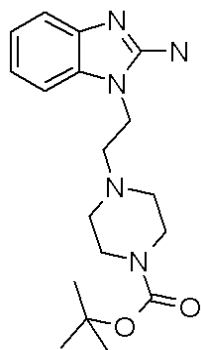
WO2002/44141に記載された特許製法に従って、4-(2-クロロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.45 (2H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.40 (4H, t,  $J = 4.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2.52 (2H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.42 (4H, t,  $J = 4.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 1.49 (9H, s,  $\text{C}[\text{CH}_3]_3$ ).

$\text{MS (ESI}^+)$   $m/z$  249 ( $\text{M}+1$ ).

【0196】

実施例 15.1.2 : 4-[2-(2-アミノ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製



WO2005/058869に記載された製法に従って、4-[2-(2-アミノ-ベンゾイミダゾール-1-イル)-エチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.43 (1H, d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , Ar-CH), 7.17-7.06 (3H, m, Ar-CH), 5.78 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 3.64 (2H, t,  $J = 5.7\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.46 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2.56 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2.43 (2H, t,  $J = 5.7\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.46 (9H, s,  $\text{C}[\text{CH}_3]_3$ ).

$\text{MS (ESI}^+)$   $m/z$  346 ( $\text{M}+1$ ).

【0197】

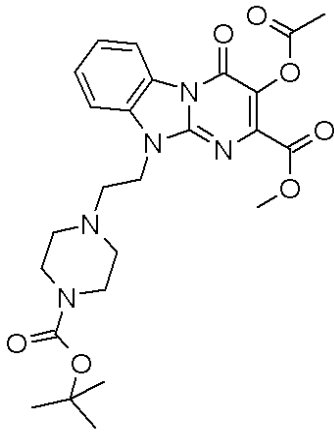
実施例 15.2 : 3-アセトキシ-10-[2-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

10

20

30

40



10

3-アセトキシ-10-[2-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルは、実施例5に示した製法に基づいて調製した。

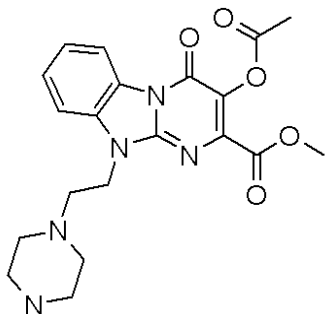
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) : 8.66 (1H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.58 (1H, m, Ar-CH)、7.42 (2H, m, Ar-CH)、4.29 (2H, t,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、3.96 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ )、3.55 (4H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )、2.88 (2H, t,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、2.70 (4H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )、2.20 (3H, s,  $\text{O}=\text{CCH}_3$ )、1.47 (9H, s,  $\text{C}[\text{CH}_3]_3$ )。

20

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  514 (M+1)。

【0198】

実施例15.3 : 3-アセトキシ-4-オキソ-10-(2-ピペラジン-1-イル-エチル)-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製



30

3-アセトキシ-10-[2-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステル (33 mg, 0.064 mmol) をトリフルオロ酢酸 (0.20 mL) で処理し、室温で1時間攪拌した。この後、混合物を濃縮し、粗残留物を目的生成物 (27 mg, 100%) とした。

40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) : 8.76 (1H, bs, NH)、8.47 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.85 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.65 (1H, dd,  $J = 8.1, 7.8\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.47 (1H, dd,  $J = 8.1, 7.8\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.57 (2H, t,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、3.88 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ )、3.27-3.07 (10H, m,  $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  および  $8 \times \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ )、2.31 (3H, s,  $[\text{C}=\text{O}]\text{CH}_3$ )。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  414 (M+1)。

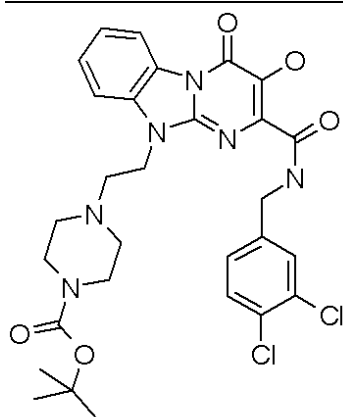
【0199】

実施例15.4 : 4-{2-[2-(3,4-ジクロロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキ

50



シ-4-オキソ-4H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-10-イル]-エチル}-  
ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製



10

実施例 6 に基づいた製法に従って、実施例 15.2 から得られた生成物を 4-{2-[2-(3,4-ジクロロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-10-イル]-エチル}-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルに変化させた。

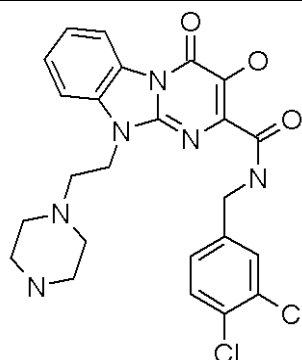
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6 DMSO) : 8.68 (1H, d,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , Ar-CH), 8.02 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 7.49-7.14 (6H, m, Ar-CH), 4.63 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.31 (2H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.34 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2.79 (2H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.45 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 1.47 (9H, s,  $\text{C}[\text{CH}_3]_3$ ).

20

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  615 および 617 ( $M+1$ ).

【0200】

実施例 15.5 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-10-(2-ピペラジン-1-イル-エチル)-  
4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジ  
クロロ-ベンジルアミドの調製



30

実施例 6 に基づいた製法に従って、実施例 15.3 から得られた生成物を 3-ヒドロキシ-4-オキソ-10-(2-ピペラジン-1-イル-エチル)-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドに変化させた。

40

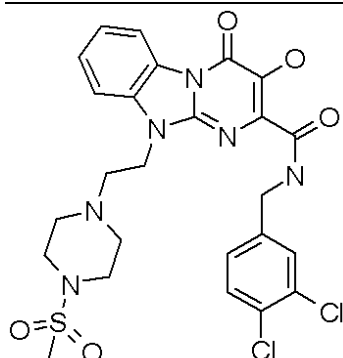
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6 DMSO) : 9.65 (1H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 8.46 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH), 7.68-7.60 (3H, m, Ar-CH), 7.58-7.50 (1H, m, Ar-CH), 7.38-7.31 (2H, m, Ar-CH), 4.54 (2H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.47 (2H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.16 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2.66 (2H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.41 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ).

50

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 515 および 517 (M+1)。

【0201】

実施例 15.6 : 3-ヒドロキシ-10-[2-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



10

3-アセトキシ-4-オキソ-10-(2-ピペラジン-1-イル-エチル)-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステル(実施例 15.3)(97mg、0.235mmol)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、それにトリエチルアミン(98μL、0.71mmol)を加え、次いで塩化メシル(21μL、0.26mol)を加えた。反応を室温で攪拌し、その後溶媒を蒸発させ、実施例6に記載された製法に基づき、残留物を3-ヒドロキシ-10-[2-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドに変化させた。

20

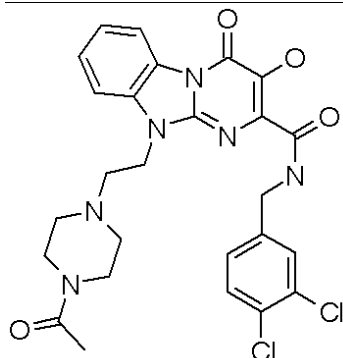
<sup>1</sup>H NMR (300MHz, D6 DMSO) : 9.60 (1H, t, J = 6.3 Hz, NHCH<sub>2</sub>)、8.47 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH)、7.68-7.52 (4H, m, Ar-CH)、7.36-7.31 (2H, m, Ar-CH)、4.55 (2H, d, J = 6.3 Hz, NHCH<sub>2</sub>)、4.51 (2H, t, J = 5.7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N)、2.87 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>)、2.79 (2H, t, J = 5.7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N)、2.74 (3H, s, SCH<sub>3</sub>)、2.57 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>)。

30

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 593 および 595 (M+1)。

【0202】

実施例 15.7 : 10-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

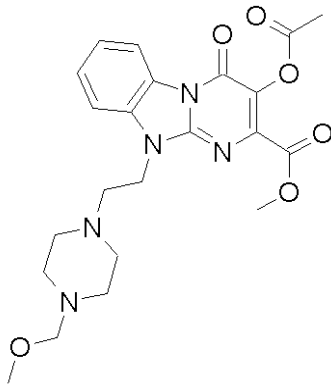


40

3-アセトキシ-4-オキソ-10-(2-ピペラジン-1-イル-エチル)-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステル(実施例 15.3)(100mg、0.242mmol)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、それにトリエチルアミン(96μL、0.70mmol)を加え、次いで塩化アセチル(21μL、0.266mol)を加えた。反応を室温で3時間攪拌し、その後溶媒を蒸発させ

50





10

3-アセトキシ-4-オキソ-10-(2-ピペラジン-1-イル-エチル)-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステル(実施例15.3)(97mg、0.235mmol)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、それにジイソプロピルエチルアミン(95 $\mu$ L、0.52mmol)を加え、次いで塩化メトキシメチル(20 $\mu$ L、0.258mmol)を加えた。反応を室温で24時間攪拌し、その後溶媒を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィー(98:1.5:0.5ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水溶液)によって精製し、目的生成物(30mg、28%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz、D6-DMSO): 8.68(1H、d、 $J=8.4\text{Hz}$  Ar-CH)、7.54(1H、dd、 $J=8.1、7.8\text{Hz}$ 、Ar-CH)、7.41-7.35(2H、m、Ar-CH)、4.42(2H、t、 $J=6.3\text{Hz}$ 、 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、3.99(3H、s、 $\text{OCH}_3$ )、3.60(2H、s、 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ )、3.52-3.45(2H、m、 $\text{CH}_2\text{N}$ )、3.31(2H、m、 $\text{CH}_2\text{N}$ )、2.83(2H、t、 $J=6.3\text{Hz}$ 、 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、2.55-2.46(4H、m、 $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )、2.09(3H、s、 $\text{OCH}_3$ )、2.06(3H、s、 $\text{O}=\text{CCH}_3$ )。

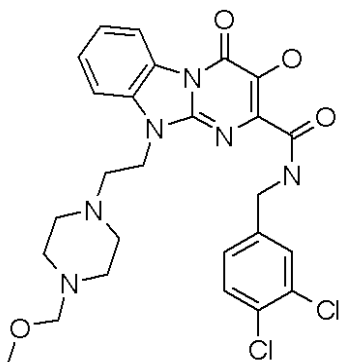
20

MS(ESI $^+$ )  $m/z$  458(M+1)。

#### 【0205】

実施例15.9.2: 3-ヒドロキシ-10-[2-(4-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

30



40

実施例6に基づいた製法を用いて、実施例15.9.1から得られた生成物を3-ヒドロキシ-10-[2-(4-メトキシメチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸3,4-ジクロロ-ベンジルアミドに変化させた。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz、D6-DMSO): 8.70(1H、d、 $J=8.1\text{Hz}$ 、Ar-CH)、7.90(1H、m、NH)、7.52-7.19(6H、m、Ar-CH)、4.63(2H、d、 $J=6.0\text{Hz}$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}$ )、4.32(2H、t、 $J=6.6\text{Hz}$ 、 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ )、3.85(2H、s、 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ )、3.65(2H、m、 $\text{CH}_2\text{N}$ )、3.50(2H、m、 $\text{CH}_2\text{N}$ )、2.81(2H、t、 $J=6.6\text{Hz}$ 、NC

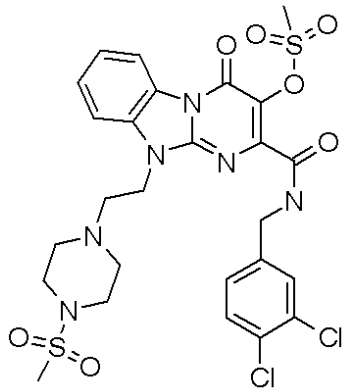
50

$H_2CH_2N$ )、2.51 (4H、m、 $CH_2NCH_2$ )、2.04 (3H、s、 $OCH_3$ -)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 557 および 559 (M+1)。

【0206】

実施例 15.10：メタンスルホン酸 2-(3,4-ジクロロ-ベンジルカルバモイル)-10-[2-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-4-オキソ-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イルエステルの調製



10

3-ヒドロキシ-4-オキソ-10-(2-ピペラジン-1-イル-エチル)-4,10-ジヒドロ-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸、3,4-ジクロロ-ベンジルアミド (実施例 15.5) (75 mg、0.146 mmol) および トリエチルアミン (60  $\mu$ L、0.31 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、これに塩化メシル (18  $\mu$ L、0.31 mmol) を加えた。反応を室温で 15 分間攪拌し、その後溶媒を真空中で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (95 : 4.5 : 0.5 ジクロロメタン : メタノール : アンモニア水溶液) によって精製し、目的生成物 (65 mg、76%) を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、D<sub>6</sub>-DMSO) : 8.48 (1H、t、J = 6.6 Hz、NHCH<sub>2</sub>)、7.82 (1H、d、J = 8.1 Hz、Ar-CH)、7.62 (4H、m、Ar-CH)、7.35 (2H、m、Ar-CH)、4.57 (2H、m、CH<sub>2</sub>N)、4.49 (2H、t、J = 6.0 Hz、NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N)、4.16 (2H、d、J = 6.6 Hz、NHCH<sub>2</sub>)、2.88 (4H、m、CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>)、2.78 (2H、m、NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N)、2.55 (2H、m、CH<sub>2</sub>N)、2.06 (6H、s、2 × S-CH<sub>3</sub>)。

30

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 671 および 673 (M+1)。

【実施例 16】

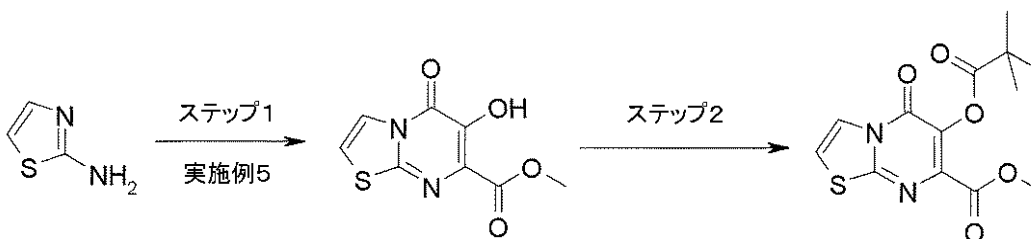
【0207】

実施例 16：置換 6-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例 16.1：6-(2,2-ジメチル-プロピオニルオキシ)-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの調製

40

【化 26】



【0208】

ステップ 1 :

50

実施例 5 に記載された製法を 2-アミノチアゾールに適用し、目的エステルを得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) 3.86 (s、3H)、7.55 (d、 $J = 4.7\text{ Hz}$ 、1H)、7.96 (d、 $J = 4.9\text{ Hz}$ 、1H)、10.21 (s、1H)  
【0209】

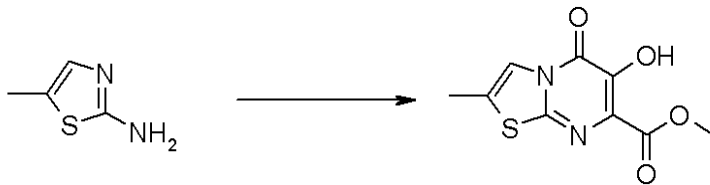
ステップ 2 :

上記エステル (620 mg、2.7 mmol) およびトリエチルアミン (2.21 g、21 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解した。上記溶液に、塩化ピバロイル (362 mg、3.0 mmol) を室温で滴加した。添加完了後、混合物を 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を (ヘキサン/酢酸エチル 1 : 1) を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製し、目的生成物 (610 mg、83%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) 1.30 (s、9H)、3.84 (s、3H)、7.73 (d、 $J = 5.0\text{ Hz}$ 、1H)、8.08 (d、 $J = 4.8\text{ Hz}$ 、1H)  
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  333 ( $M + Na^+$ )

【0210】

実施例 16.2 : 6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの調製



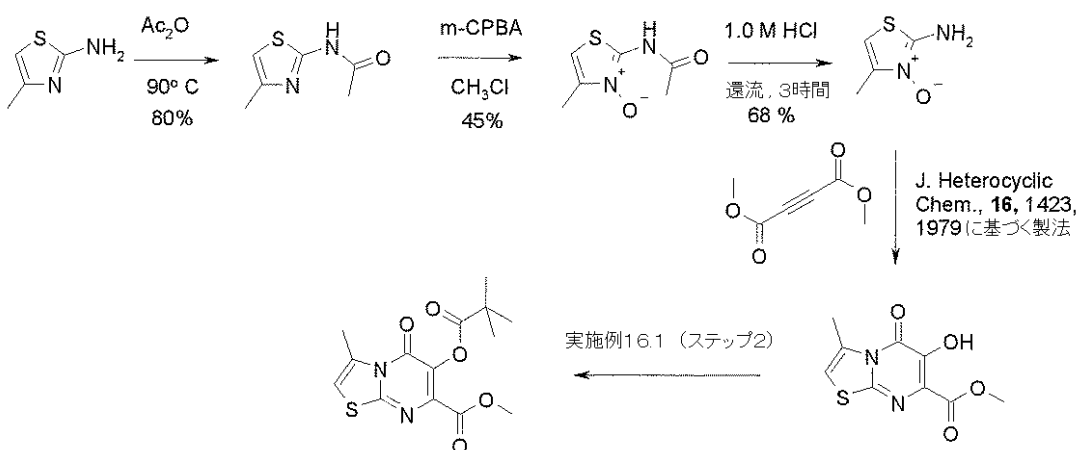
実施例 5 に記載された製法を 2-アミノ-5-メチルチアゾールに適用し、目的エステルを得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) 2.41 (d、 $J = 1.4\text{ Hz}$ 、3H)、3.85 (s、3H)、7.81 (d、 $J = 1.5\text{ Hz}$ 、1H)、10.21 (s、1H)。  
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  263 ( $M + Na^+$ )

【0211】

実施例 16.3 : 6-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの調製

【化 27】



2-アミノ-4-メチルチアゾールを 90 で無水酢酸によって処理することにより、収率 80% にて N-酢酸に変化させた。これを mCPBA で収率 45% にて酸化し、次いで加水分解し、2-アミノ-4-メチルチアゾールの N-オキソを得、J. Heterocyclic Chem., 1979, 16 に記載された条件に置き、粗エステルを得た。これを、実施例 16.1 に記載された製法 (ステップ 2) を用いてアシル化し、目的生成物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、CDCl $_3$ ) 1.41 (s、9H)、2.82 (s、3H)、3.93 (s、3H)、6.55 (s、1H)

10

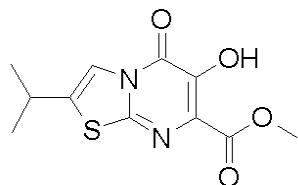
20

30

40

50

## 【 0 2 1 2 】

実施例 16.4 : 6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの調製

実施例 5 に記載された製法を 2-アミノ-5-イソプロピルチアゾールに適用し、目的エステルを得た。 10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) 1.29 (d、 $J = 7.0\text{ Hz}$ 、6 H)、3.12-3.23 (m、1 H)、3.85 (s、3 H)、7.75 (d、 $J = 1.2\text{ Hz}$ 、1 H)、10.23 (s、1 H)。

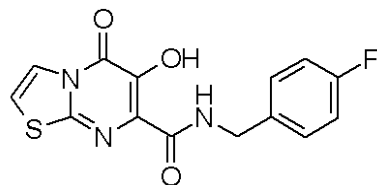
MS (ESI $^-$ )  $m/z$  267 (M-1)

## 【実施例 17】

## 【 0 2 1 3 】

実施例 17 : 置換 6-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸ベンジルアミドの調製

実施例 17.1 : 6-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製 20



実施例 16.1 で得られた生成物から出発し、実施例 6 の製法に基づいて、6-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドを得た。 30

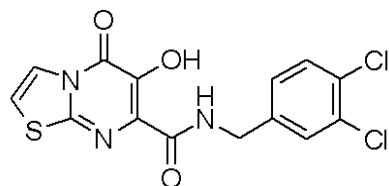
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) : 12.35 (1 H、s、OH)、9.74 (1 H、t、 $J = 6.3\text{ Hz}$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}$ )、7.97 (1 H、d、 $J = 5.1\text{ Hz}$ 、Ar-CH)、7.52 (1 H、d、 $J = 5.1\text{ Hz}$ 、Ar-CH)、7.38 (2 H、dd、 $J = 7.8$ 、8.0 Hz、Ar-CH)、7.58 (2 H、dd、 $J = 7.8$ 、8.0 Hz、Ar-CH)、4.45 (2 H、d、 $J = 6.3\text{ Hz}$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}$ )。

MS (ESI $^-$ )  $m/z$  318 (M-H)。

## 【 0 2 1 4 】

実施例 17.2 : 6-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

実施例 16.1 で得られた生成物から出発し、実施例 6 の製法に基づいて、6-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドを得た。 40



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) : 12.22 (1 H、s、OH)、9.79 (1 H、t、 $J = 5.7\text{ Hz}$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}$ )、7.97 (1 H、d、 $J = 5.4\text{ Hz}$ 、A 50

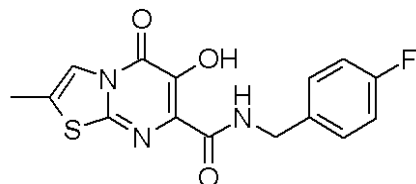
r-CH)、7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH)、7.60 (1H, s, Ar-CH)、7.52 (1H, d, J = 5.4 Hz, Ar-CH)、7.34 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH)、4.47 (2H, d, J = 5.7 Hz, CH<sub>2</sub>NH)。

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 368 (M[C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>S]-1)

HPLC 方法 7 99.1% / 15.4分。

【0215】

実施例 17.3 : 6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



10

実施例 16.2 で得られた生成物から出発し、実施例 6 の製法に基づいて、6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドを得た。

(300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) 2.38 (3H, s, -CHC(S)CH<sub>3</sub>), 4.42 (2H, d, J = 5.7 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-), 7.13 (2H, m, ArH), 7.37 (2H, m, ArH), 7.79 (1H, s, -CHC(S)CH<sub>3</sub>), 9.72 (1H

20

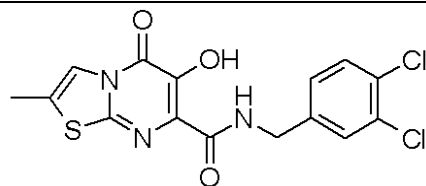
, t, J = 6.3 Hz, -NHCH<sub>2</sub>-)。

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 332 (M[C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>S]-1)。

HPLC 方法 7 98.4% / 10.6分。

【0216】

実施例 17.4 : 6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



30

実施例 16.2 で得られた生成物から出発し、実施例 6 の製法に基づいて、6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドを得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) : 12.21 (1H, s, OH), 9.76 (1H, t, J = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 7.81 (1H, s, Ar-CH), 7.59 (2H, d, J = 7.8 Hz, Ar-CH), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz, Ar-CH), 4.46 (2H, d, J = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 2.40 (3H, s, CH<sub>3</sub>)。

40

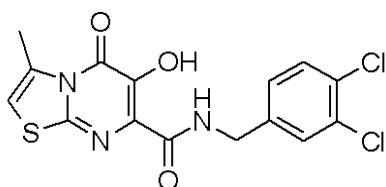
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 382 (M[C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>S]-1)。

HPLC 方法 7 99.1% / 14.6分。

【0217】

実施例 17.5 : 6-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製





実施例 16.3 で得られた生成物から出発し、実施例 6 の製法に基づいて、6-ヒドロキシ-3-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドを得た。

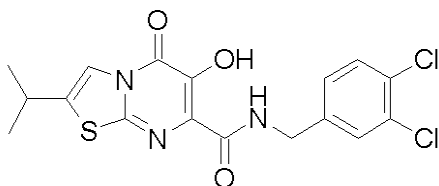
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.80 (3H, s,  $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{N})\text{C}(\text{H}_3)$ ), 4.57 (2H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ), 6.37 (1H, s,  $-(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}-\text{S}-$ ), 7.18 (1H, m, ArH), 7.43 (2H, m, ArH), 7.95 (1H, m,  $-\text{NHCH}_2-$ ).

MS (ESI $^-$ ) m/z 332 ( $[\text{C}_{13}^5]-1$ ).

HPLC 方法 7 99.6% / 10.6分。

【0218】

実施例 17.6 : 6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



実施例 16.4 で得られた生成物から出発し、実施例 6 の製法に基づいて、6-ヒドロキシ-2-イソプロピル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドを得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 1.27 (6H, d,  $2 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ), 3.15 (1H, m,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ), 4.44 (2H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 7.31 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.1\text{ Hz}$ , ArH), 7.58 (2H, m, ArH), 7.74 (1H, d,  $J = 1.2\text{ Hz}$ , ArH), 9.78 (1H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$ ), 12.22 (1H, s, OH).

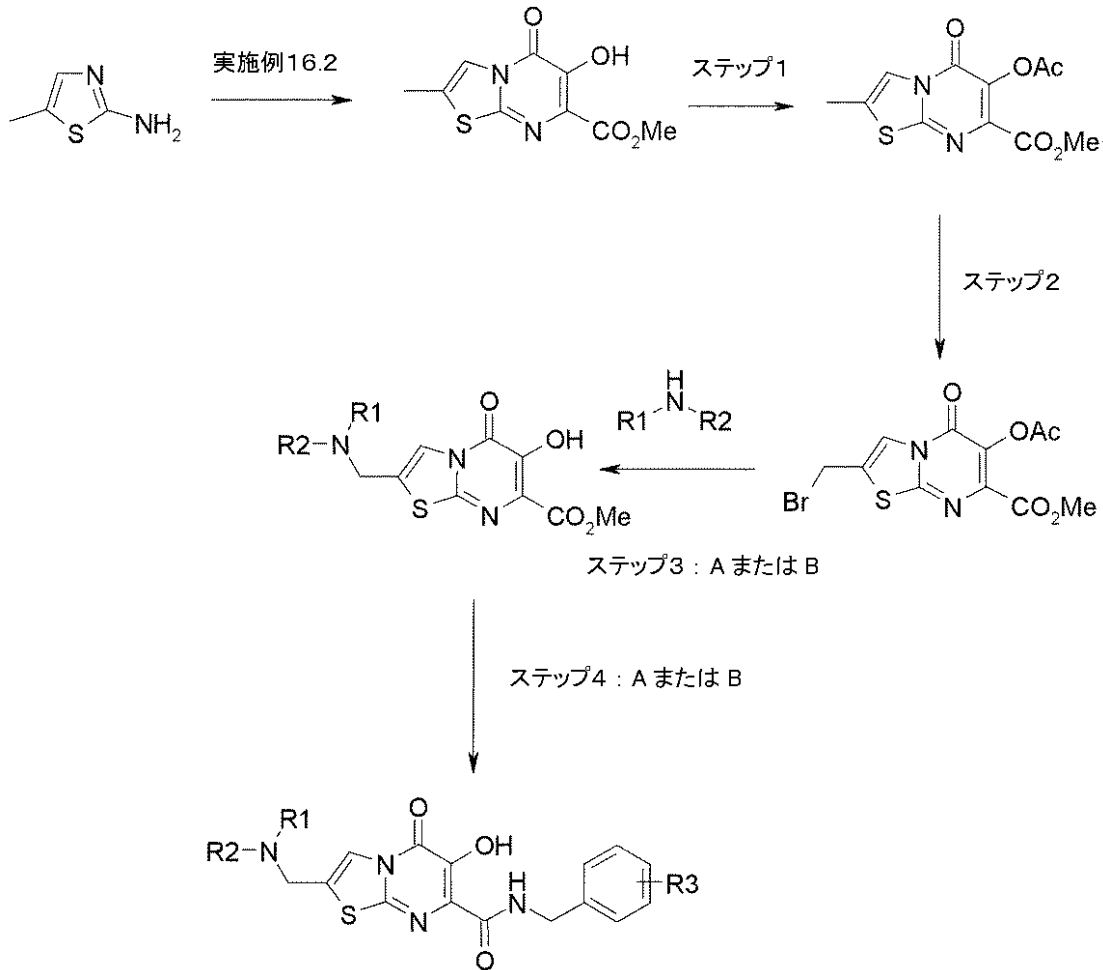
MS (ESI $^+$ ) m/z 434 ( $[\text{C}_{13}^5]+\text{Na}$ ).

HPLC 方法 7 99.0% / 15.2分。

【0219】

実施例 17.7 : 置換 2-アミノメチル-6-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸ベンジルアミドの調製-一般的方法

## 【化28】



10

20

## 【0220】

ステップ1

## 【化29】



30

ジクロロメタン (50 mL) 中、実施例 16.2 から得られた生成物 (660 mg、2.75 mmol) の攪拌溶液を冷却した (氷/水浴)。N,N-ジメチルアミノピリジン (500 mg、4.13 mmol) を加え、10 分後、塩化アセチル (320 mg、4.13 mmol) を滴加した。混合物を室温まで加温し、6 時間攪拌した。TLC は出発エステルが消費されたことを示し、混合物を塩酸水溶液 (4.0 M)、かん水で 2 回洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空中で濃縮し、目的化合物の黄色固体 (70 mg、90%) を得た。

40

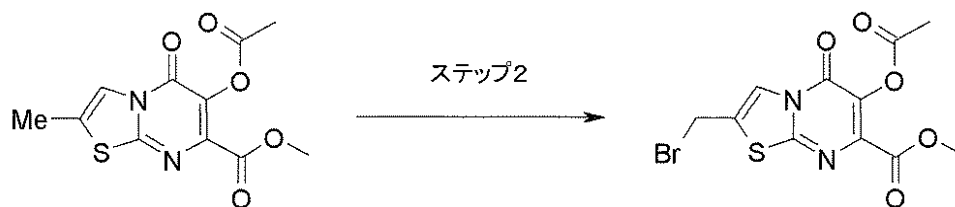
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.38 (s、3H)、2.49 (s、3H)、3.96 (s、3H)、7.70 (s、1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 305 (M+23)

## 【0221】

ステップ2

## 【化30】



四塩化炭素 (400 mL) 中、ステップ1の中間体 (6 g、21 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (3.02 g) および t-ブチルペルオキシド (1.03 g) を混合し、加熱還流した。1時間後、さらにN-ブロモスクシンイミド (1.14 g) を加えた。反応混合物をさらに4時間還流し、次いで室温まで冷却した。固体を濾過によって収集し、次いでジクロロメタンに溶解し、溶液を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発乾固させ、粗生成物を得た。ジクロロメタン/ヘキサンからの再結晶によるさらなる精製によって、目的化合物の白色固体 (3.0 g、39%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) 2.31 (s、3H)、3.87 (s、3H)、5.02 (d、 $J = 0.9$  Hz、2H)、8.33 (t、 $J = 0.8$  Hz、1H)。  
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  383 (M [Br $^{79}$ ]+23)、385 (M [Br $^{81}$ ]+23)

## 【0222】

ステップ3：A

ジクロロメタン (6 mL) 中、ステップ2の生成物 (0.33 mmol) およびアミン (1 mmol) を、室温で20時間攪拌した。結果として生じる沈殿物を濾過によって収集し、冷却メタノールで洗浄し、次のステップ反応にて直接用いた。

## 【0223】

ステップ3：B

ジクロロメタン (20 mL) 中のステップ3：Aから得られた生成物 (0.83 mmol) の攪拌溶液に、室温でアミン (2.49 mmol) を滴加した。混合物を室温で24時間保温した。混合物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、塩酸水溶液 (1.0 M、20 mL) で抽出した。水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 M) を用いて水相を pH = 10 に調整し、次いでジクロロメタン (2 × 30 mL) で抽出した。混合有機層を乾燥させ (Na $_2$ SO $_4$ )、濾過し、真空中で濃縮した。再結晶または調製用 HPLC のいずれかによって、生成物をさらに精製した。

## 【0224】

ステップ4：A

実施例6に記載された製法に基づいた。再結晶または調製用 HPLC のいずれかによって、生成物をさらに精製した。

## 【0225】

ステップ4：B

メタノール (20 mL) 中のステップ3：Bから得られた生成物 (0.14 mmol) の攪拌溶液に、1.3当量のベンジルアミンを加えた。結果として生じる混合物を24時間還流し、次いで真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 M、10 mL) で洗浄し、有機層に塩酸水溶液 (1.0 M、15 mL) を加えた。結果として生じる沈殿物を濾過によって収集し、冷水で洗浄し、次いでヘキサンで洗浄した。固体を真空中で乾燥させ、目的化合物を塩酸塩として得た。

## 【0226】

実施例17.7.1：6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミドの調製

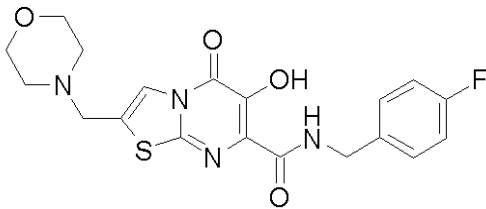
ステップ3：Aおよびステップ4：Aを用いて、下記の化合物を調製した：

10

20

30

40



(300 MHz, D6-DMSO) 2.43 (4H, bs, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)、3.56 (4H, bs, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)、4.43 (2H, d, J = 6.3 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-)、7.14 (2H, m, ArH)、7.36 (2H, m, ArH)、7.96 (1H, s, S-C=CH-N-)、9.74 (1H, bs, O=C-NH-CH<sub>2</sub>)。 10

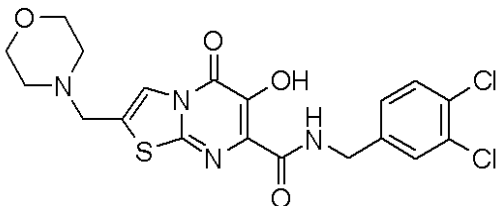
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 419 (M[C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]-1)

HPLC 方法 7 96.7% / 12.2分。

【0227】

実施例 17.7.2 : 6-ヒドロキシ-2-モルホリン-4-イルメチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

ステップ3 : Aおよびステップ4 : Aを用いて、下記の化合物を調製した :



(300 MHz, D6-DMSO) 2.49 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)、3.61 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)、4.49 (2H, d, J = 6.3 Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-)、7.36 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz, ArH)、7.62 (2H, m, ArH)、8.03 (1H, s, S-C=CH-N-)、9.82 (1H, bt, O=C-NH-CH<sub>2</sub>)、12.25 (1H, s, OH)。 20

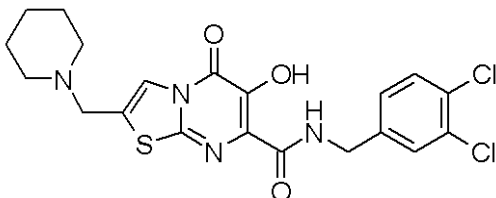
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 467 (M[C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]-1)

HPLC 方法 7 99.1% / 13.9分。

【0228】

実施例 17.7.3 : 6-ヒドロキシ-5-オキソ-2-ピペリジン-1-イルメチル-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

ステップ3 : Aおよびステップ4 : Aを用いて、下記の化合物を調製した :



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D6-DMSO) : 11.84 (1H, s, OH)、8.03 (1H, m, NHCH<sub>2</sub>)、7.77 (1H, s, Ar-CH)、7.45 (2H, m, Ar-CH)、7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz, Ar-CH)、4.58 (2H, d, J = 6.3 Hz, NHCH<sub>2</sub>)、3.56 (2H, s, NCH<sub>2</sub>[C])、2.45 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>)、1.59-1.45 (6H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)。 40

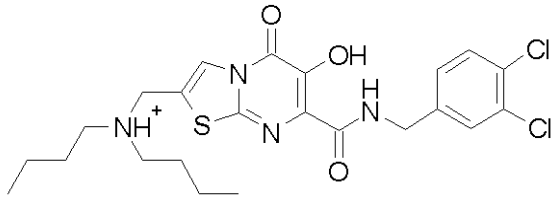
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 465 (M[C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]-1)

HPLC 方法 7 97.7% / 10.3分。

【0229】

実施例 17.7.4 : 塩化ジブチル-[7-(3,4-ジクロロ-ベンジルカルバモイル)-6-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-2-イルメチル]-アンモニウムの調製 50

ステップ3 : Bおよびステップ4 : Bを用いて、下記の化合物を調製した :



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 12.25 (1H, s, OH)、10.79 (1H, bs,  $\text{N}^+\text{HCl}$ )、9.80 (1H, t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )、8.30 (1H, s, Ar-CH)、7.57 (1H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.56 (2H, bs,  $\text{NCH}_2[\text{C}]$ )、4.45 (2H, d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、3.01 (4H, m,  $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2$ )、1.66 (4H, m,  $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )、1.31 (4H, m,  $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、0.89 (6H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ,  $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )。

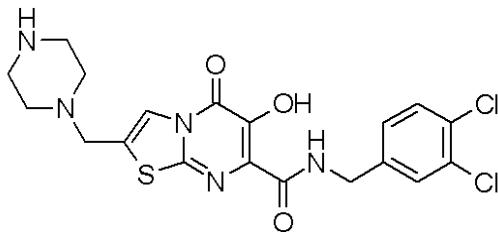
MS (ESI $^-$ )  $m/z$  509 ( $[\text{C}1^{35}] - 1$ )

HPLC 方法 7 98.5% / 11.5分。

【0230】

実施例 17.7.5 : 6-ヒドロキシ-5-オキソ-2-ピペラジン-1-イルメチル-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

ステップ3 : Aおよびステップ4 : Aを用いて、下記の化合物を調製した :



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 10.94 (1H, s, OH)、7.85 (1H, s, Ar-CH)、7.59 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.55 (1H, s, Ar-CH)、7.30 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.47 (2H, d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、4.32 (2H, s,  $\text{NCH}_2[\text{C}]$ )、2.89 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )、2.50 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )。

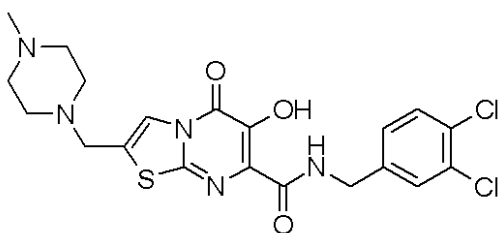
MS (ESI $^-$ )  $m/z$  466 ( $[\text{C}1^{35}] - 1$ )

HPLC 方法 7 96.3% / 9.97分。

【0231】

実施例 17.7.6 : 6-ヒドロキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

ステップ3 : Aおよびステップ4 : Aを用いて、下記の化合物を調製した :



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO) 2.17 (3H, -N-CH $_3$ )、2.33 (4H, bs, N-CH $_2$ -CH $_2$ -O)、2.46 (4H, bs, N-CH $_2$ -CH $_2$ -O)、4.44 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ , -NH-CH $_2$ -)、7.30 (1H, dd,  $J = 2.1$ 、8.1 Hz, ArH)、7.57 (2H, m, ArH)、7.94 (1H, s, S-C=CH-

10

20

30

40

50

N-), 9.87 (1H, bt, O=C-NH-CH<sub>2</sub>).

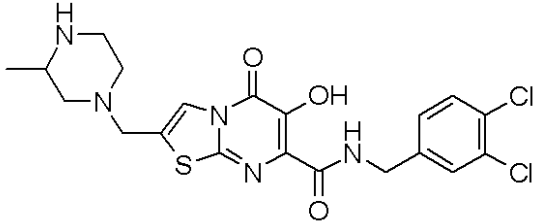
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 482 (M[C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>+</sup> + 1)

HPLC 方法 7 95.9% / 10.3分。

【0232】

実施例 17.7.7 : 6-ヒドロキシ-2-(3-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

ステップ3 : Aおよびステップ4 : Aを用いて、下記の化合物を調製した :



10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D6-DMSO) : 7.82 (1H, s, Ar-CH), 7.57 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 7.54 (1H, s, Ar-CH), 7.29 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 4.56 (2H, d, J = 5.7 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 3.69 (2H, s, CH<sub>2</sub>N), 3.67-2.83 (5H, m, NCH[C<sub>13</sub>H<sub>3</sub>]CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2.14 (1H, t, J = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>N), 1.86 (1H, t, J = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>N), 1.02 (3H, d, J = 6.3 Hz, CH<sub>3</sub>CH).

20

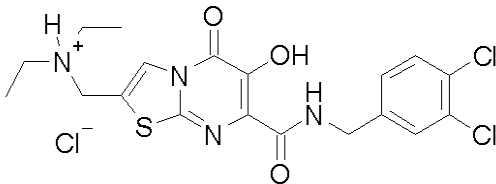
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 480 (M[C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>-</sup> - 1)

HPLC 方法 7 81.4% / 10.1分。

【0233】

実施例 17.7.8 : 2-ジエチルアミノメチル-6-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミド塩酸塩の調製

ステップ3 : Bおよびステップ4 : Bを用いて、下記の化合物を調製した :



30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D6-DMSO) : 12.25 (1H, s, OH), 11.09 (1H, bs, NH<sup>+</sup>Et<sub>2</sub>), 9.81 (1H, t, J = 6.3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 8.32 (1H, s, Ar-CH), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 7.56 (1H, s, Ar-CH), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 4.54 (2H, s, CH<sub>2</sub>NH<sup>+</sup>), 4.46 (2H, d, J = 6.3 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 3.06 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (6H, m, 2 x CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

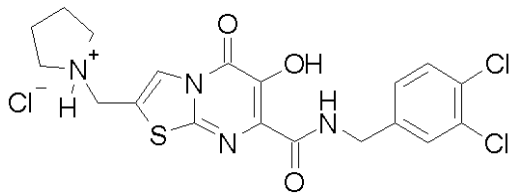
40

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 453 (M[C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S]<sup>-</sup> - 1)

HPLC 方法 7 98.5% / 10.2分。

【0234】

実施例 17.7.9 : 6-ヒドロキシ-5-オキソ-2-ピロリジン-1-イルメチル-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミド塩酸塩の調製



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 12.26 (1H, s, OH)、11.01 (1H, bs,  $\text{NH}^+$ )、9.80 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、8.26 (1H, s, Ar-CH)、7.58 (1H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.57 (1H, s, Ar-CH)、7.31 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.57 (2H, bs,  $\text{CH}_2\text{NH}^+$ )、4.45 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、3.47 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ )、3.10 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ )、2.04-1.85 (4H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )。

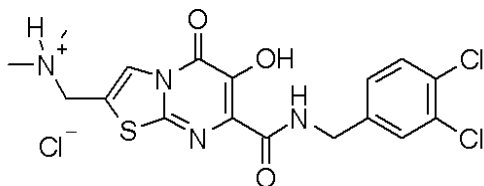
MS (ESI $^-$ ) m/z 451 (M[C1 $^{35}$ ]-1)

HPLC 方法 7 99.4% / 10.1分。

【0235】

実施例 17.7.10 : 2-ジメチルアミノメチル-6-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミド塩酸塩の調製

ステップ3 : Bおよびステップ4 : Bを用いて、下記の化合物を調製した :



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 12.26 (1H, s, OH)、11.18 (1H, bs,  $\text{NH}^+$ )、9.81 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、8.25 (1H, s, Ar-CH)、7.60 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.58 (1H, s, Ar-CH)、7.33 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.51 (2H, bs,  $\text{CH}_2\text{NH}^+$ )、4.48 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、2.75 (6H, s,  $2 \times \text{CH}_3$ )。

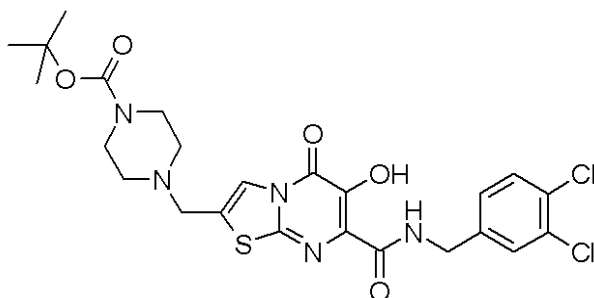
MS (ESI $^-$ ) m/z 427 (M[C1 $^{35}$ ]-1)

HPLC 方法 7 98.0% / 9.9分。

【0236】

実施例 17.7.11 : 4-[7-(3,4-ジクロロ-ベンジルカルバモイル)-6-ヒドロキシ-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-2-イルメチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

ステップ3 : Aおよびステップ4 : Aを用いて、下記の化合物を調製した :



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 12.24 (1H, s, OH)、9.80 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、8.00 (1H, s, Ar-CH)、7.61 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.59 (1H, s, Ar-CH)、7.33 (1H, d,

10

20

30

40

50

$J = 8.4 \text{ Hz}$ 、Ar-CH)、4.46 (2H、d、 $J = 6.0 \text{ Hz}$ 、 $\text{CH}_2\text{NH}$ )、3.71 (2H、s、 $\text{CH}_2\text{N}$ )、3.33 (4H、m、 $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )、2.41 (4H、m、 $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )、1.40 (9H、s、 $\text{C}[\text{CH}_3]_3$ )。

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 566 ( $\text{M}[\text{C}_{13}^5] - 1$ )

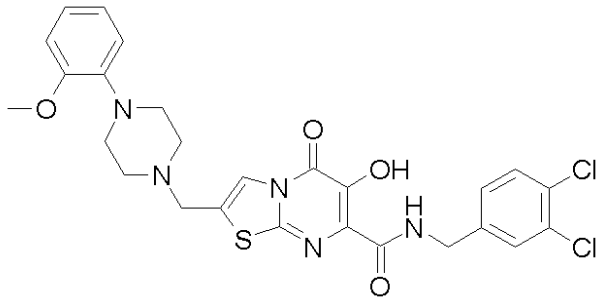
HPLC 方法 7 98.3% / 11.4分。

【0237】

実施例 17.7.12 : 6-ヒドロキシ-2-[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イルメチル]-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

ステップ3 : Aおよびステップ4 : Aを用いて、下記の化合物を調製した :

10



(300 MHz、D6-DMSO) 2.61 (4H、bs、2x-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-)、2.96 (4H、bs、2x-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-)、3.60 (2H、s、-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-)、3.75 (3H、s、-OCH<sub>3</sub>)、4.45 (2H、dd、 $J = 6.6 \text{ Hz}$ 、-(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、6.90 (4H、m、ArH)、7.26 (1H、dd、 $J = 1.5$ 、9.1 Hz、ArH)、7.53 (3H、m、ArH)、12.1 (1H、bs、OH)。

20

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 572 ( $\text{M}[\text{C}_{13}^5] - 1$ )

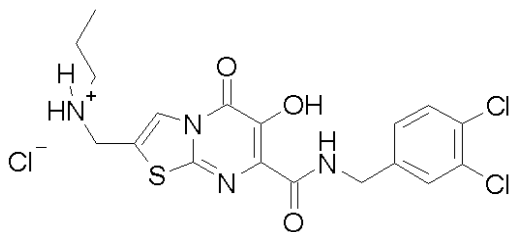
HPLC 方法 7 97.0% / 11.2分。

【0238】

実施例 17.7.13 : 6-ヒドロキシ-5-オキソ-2-プロピルアミノメチル-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミド塩酸塩の調製

30

ステップ3 : Bおよびステップ4 : Bを用いて、下記の化合物を調製した :



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、D6-DMSO) 0.91 (3H、t、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -)、1.65 (2H、q、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2$ -)、2.87 (2H、t、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、4.37 (2H、s、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>CH<sub>2</sub>-)、4.47 (2H、dd、 $J = 6.6 \text{ Hz}$ 、-(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、7.33 (1H、dd、 $J = 2.1$ 、8.4 Hz、ArH)、7.59 (2H、m、ArH)、8.23 (1H、s、ArH)、9.36 (1H、bs、-(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、9.79 (1H、t、 $J = 6.0 \text{ Hz}$ 、ArH)、12.3 (1H、bs、OH)。

40

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 439 ( $\text{M}[\text{C}_{13}^5] - 1$ )

HPLC 方法 7 96.0% / 10.2分。

【0239】

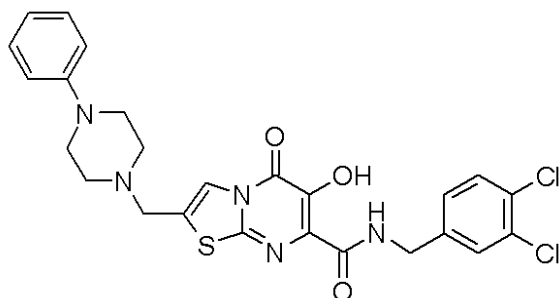
実施例 17.7.14 : 6-ヒドロキシ-5-オキソ-2-(4-フェニル-ピペラジン-1-イルメチル)-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジ

50



ルアミドの調製

ステップ3：Aおよびステップ4：Aを用いて、下記の化合物を調製した：



10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 2.62 (4H, bs,  $\text{PhNCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$ ), 3.14 (4H, bs,  $\text{PhNCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ ), 3.74 (2H, s,  $\text{PhNCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{-}$ ), 4.46 (2H, d,  $J = 6.0\text{ Hz}$ ,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2\text{-}$ ), 6.77 (2H, t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , ArH), 6.93 (2H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , ArH), 7.20 (2H, t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , ArH), 7.32 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.2\text{ Hz}$ , ArH), 7.60 (2H, m, ArH), 8.0 (1H, s, ArH) 9.88 (1H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2\text{-}$ ).

MS (ESI $^-$ ) m/z 542 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}] - 1$ )

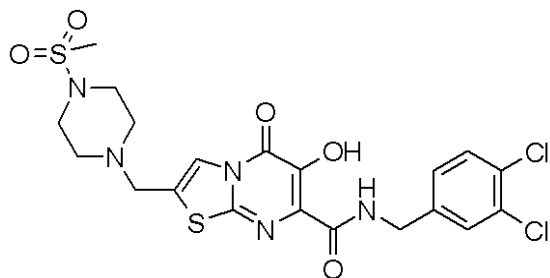
HPLC 方法  $\gamma$  75.0% / 11.4分。

20

【0240】

実施例 17.7.15：6-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

ステップ3：Aおよびステップ4：Aを用いて、下記の化合物を調製した：



30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 2.54 (4H, bs,  $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$ ), 2.88 (3H, bs,  $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$ ), 3.14 (4H, bs,  $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$ ), 3.65 (2H, s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{-}$ ), 4.43 (2H, bs,  $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2\text{-}$ ), 7.25 (1H, bs, ArH), 7.51 (2H, bs, ArH), 7.71 (1H, bs, ArH).

MS (ESI $^-$ ) m/z 544 ( $\text{M}[\text{Cl}^{35}] - 1$ )

HPLC 方法  $\gamma$  92.0% / 10.9分。

40

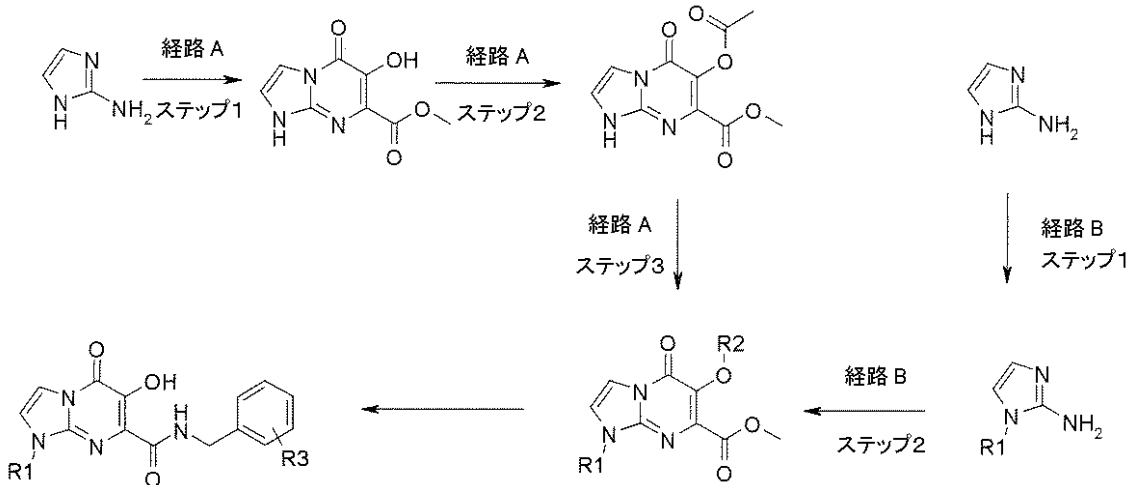
【実施例 18】

【0241】

実施例 18：置換6-ヒドロキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸ベンジルアミドの調製

実施例 18.1 一般的方法

## 【化31】



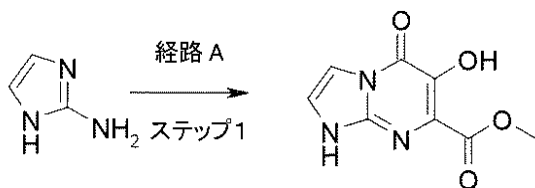
10

## 【0242】

## 実施例18.1.1: 経路A

実施例18.1.1.1: 6-ヒドロキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの調製(ステップ1)

## 【化32】



20

無水メタノール(20 mL)中、2-アミノイミダゾール-硫酸(7.4 g、56 mmol)を懸濁し、-78℃まで冷却した。この混合物に、無水メタノール(20 mL)中のナトリウムメトキシド(3.0 g、56 mmol)の溶液をゆっくりと加えた。添加完了後、混合物を室温まで加温し、室温で4時間保温した。固体を濾過によって収集し、無水メタノールで洗浄し、洗浄液を合一し、真空中で濃縮乾固し、2-アミノイミダゾール(4.1 g、収率90%)を得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 4.95-5.30 (brs, 2H)、6.40 (s, 2H)

## 【0243】

25 mL フラスコ中で、ジメチルジアセトキシフマレート(3.2 g、12 mmol)、2-アミノイミダゾール(1.03 g、12 mmol)およびp-トルエンスルホン酸(395 mg、2.0 mmol)を混合し、予熱した油浴(120℃)内に浸した。6時間後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(10 mL)およびメタノール(0.6 mL)を残留物に加え、混合物を2分間超音波処理した。結果として生じる沈殿物を濾過によって収集し、冷却酢酸エチル(1 mL)で洗浄し、ポンプで乾燥させ、粗生成物を得た。メタノールからの再結晶によって、6-ヒドロキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステル(1.03 g、41%)を得た。

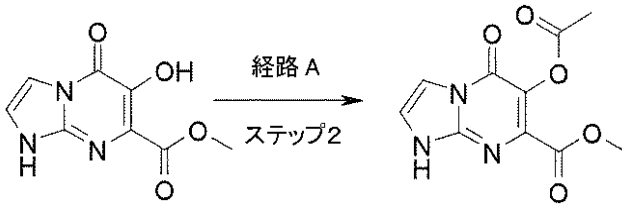
40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.85 (s, 3H)、7.56-7.64 (m, 2H)、9.00-9.40 (brs, 1H)、12.30-12.70 (brs, 1H)

## 【0244】

実施例18.1.1.2: 6-アセトキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの調製(ステップ2):

## 【化33】



実施例18.1.1.1から得られた生成物(300mg、1.43mmol)およびN、N-ジメチルアミノピリジン(262mg、2.15mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、次いで5℃まで冷却した。この攪拌混合物に、ジクロロメタン(5mL)中の塩化アセチルの溶液(112mg、1.43mmol)を滴加した。この温度で30分間保温後、混合物を室温まで加温し、さらに12時間攪拌した。

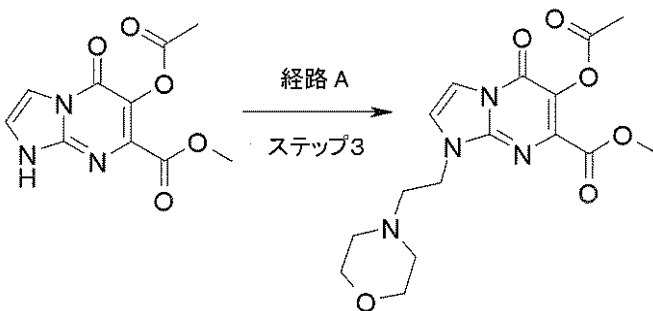
溶媒を減圧下で除去し、結果として生じる残留物をジクロロメタン/メタノール(20:1)を溶離液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。6-アセトキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの黄色固体(195mg、54.2%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、DMSO- $d_6$ ) 2.26 (s、3H)、3.84 (s、3H)、7.72 (d、 $J = 2.6\text{ Hz}$ 、1H)、7.75 (d、 $J = 2.6\text{ Hz}$ 、1H)、13.20-13.26 (brs、1H)

## 【0245】

実施例18.1.1.3：6-アセトキシ-1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの調製(ステップ3)

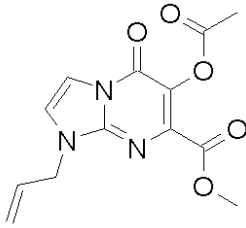
## 【化34】



実施例18.1.1.2から得られた生成物(30mg、0.12mmol)および18-クラウン-6(3mg、10%w/w)を室温でアセトニトリル(5mL)と混合した。この攪拌溶液に、無水炭酸カリウム(83mg、0.60mmol)および4-(2-クロロエチル)-モルホリン塩酸塩(25mg、0.132mmol)を加えた。混合物を2時間加熱還流し、次いで室温まで冷却した。反応を真空中で乾固近くまで濃縮し、酢酸エチル(15mL)を加え、混合物を水(2×10mL)で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ、真空中で濃縮し、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を溶離液として用いて残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。6-アセトキシ-1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの白色固体(15mg、34%)を得た。

## 【0246】

実施例18.1.1.4：6-アセトキシ-1-アリル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの調製



室温で反応混合物に水素化ナトリウム（1.1当量）を加え、30分後に臭化アリル（1.1当量）を加え、反応混合物を70℃まで加熱する以外は、実施例18.1.1.3に記載された製法に基づいた。

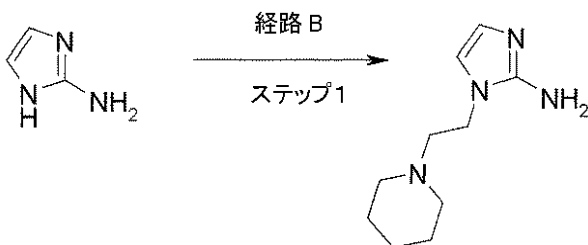
$^1\text{H NMR}$ （500 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ）： 7.65（1H、d、 $J = 2.7\text{ Hz}$ 、Ar-CH）、7.10（1H、d、 $J = 2.7\text{ Hz}$ 、Ar-CH）、5.98（1H、ddt、 $J = 17.1、10.5、5.7\text{ Hz}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、5.39（2H、m、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、4.78（2H、dt、 $J = 5.7、1.8\text{ Hz}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、3.95（3H、s、 $\text{OCH}_3$ ）、2.37（3H、s、 $\text{C}=\text{OCH}_3$ ）。

【0247】

実施例18.1.2：経路B

実施例18.1.2.1：1-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1H-イミダゾール-2-イルアミンの調製（ステップ1）

【化35】



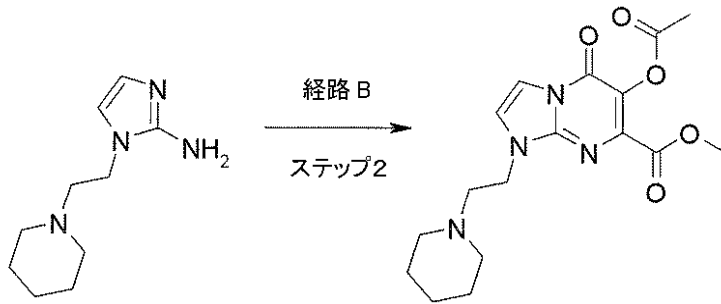
DMF（2 mL）中で、2-アミノイミダゾール-5-イルアミン硫酸（500 mg、1.89 mmol）および炭酸カリウム（580 mg、4.16 mmol）を懸濁し、クロロエチルピペリジン-1-イルアミン塩酸塩（766 mg、4.16 mmol）を加えた。反応を100℃で2.5時間加熱し、その後室温まで冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（95：4.5：0.5 ジクロロメタン：メタノール：アンモニア水溶液）によって精製し、褐色油の生成物（83 mg、11%）を単離した。

$^1\text{H NMR}$ （300 MHz、 $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ）： 6.59（1H、s、Ar-CH）、6.45（1H、s、Ar-CH）、5.41（2H、bs、 $\text{NH}_2$ ）、3.80（2H、t、 $J = 5.0\text{ Hz}$ 、 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ）、2.59（2H、t、 $J = 5.0\text{ Hz}$ 、 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ）、2.46（4H、m、 $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ）、1.57（4H、m、 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ）、1.45（2H、m、 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ）。

【0248】

実施例18.1.2.2：6-アセトキシ-5-オキソ-1-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルの調製（ステップ2）

## 【化36】



10

実施例4に記載された製法に基づき、6-アセトキシ-5-オキソ-1-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルを得た。

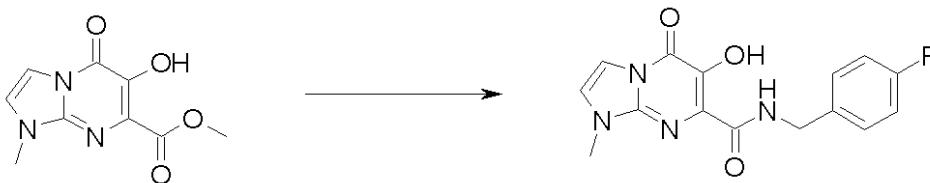
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 7.60 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ , Ar-CH), 7.42 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ , Ar-CH), 4.33 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.95 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.76 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.54 (4H, m,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2.37 (3H, s,  $\text{O}=\text{CCH}_3$ ), 1.63-1.43 (6H, m,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  363 (M+1).

## 【0249】

20

実施例18.2 : 6-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミドの調製

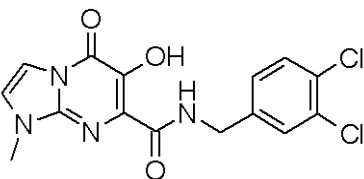


30

ヨードメタンから出発し、実施例18.1.2に記載された製法に基づいて、6-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸メチルエステルを得た。実施例6に記載された製法に基づいて、6-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミドを得た。

## 【0250】

実施例18.3 : 6-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



40

実施例18.2に記載された製法に基づき、6-ヒドロキシ-1-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸3,4-ジクロロ-ベンジルアミドを得た。

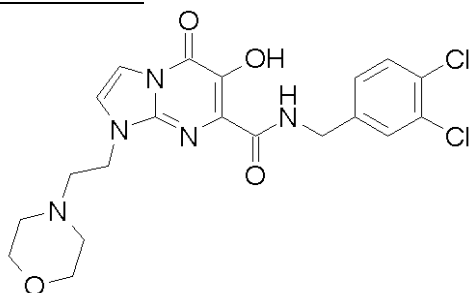
(300 MHz, DMSO) 3.67 (3H, s,  $\text{N-CH}_3$ ), 4.50 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $-\text{NH-CH}_2-$ ), 7.32 (1H, dd,  $J = 2.1, 8.1\text{ Hz}$ ,  $-(\text{CH}_3)\text{N-CH-CH-N-}$ ), 7.58 (4H, m, ArH), 9.56 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ).

50

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 365 (M[C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]-1)

【0251】

実施例 18.4 : 6-ヒドロキシ-1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



10

実施例 18.1.1.3 の生成物を用い、実施例 6 に記載された製法に基づいて、6-ヒドロキシ-1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドを調製した。

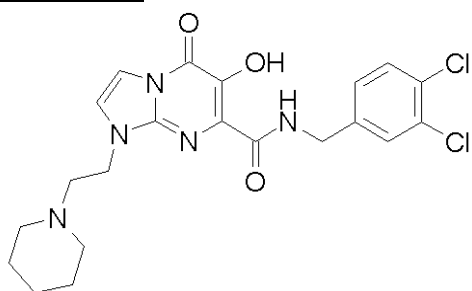
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) : 9.57 (1H, t, J = 6.6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7.67 (1H, d, J = 2.7 Hz, Ar-CH), 7.60 (3H, m, Ar-CH), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz, Ar-CH), 4.53 (2H, d, J = 6.6 Hz, NHCH<sub>2</sub>), 7.26 (2H, t, J = 5.4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.43 (4H, t, J = 4.8 Hz, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 2.68 (2H, t, J = 5.4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.45 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

20

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 464 (M[C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]-1)

【0252】

実施例 18.5 : 6-ヒドロキシ-5-オキソ-1-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



30

実施例 6 に記載された製法に基づき、実施例 18.1.2.2 から得られた生成物を反応させることによって、6-ヒドロキシ-5-オキソ-1-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドを得た。

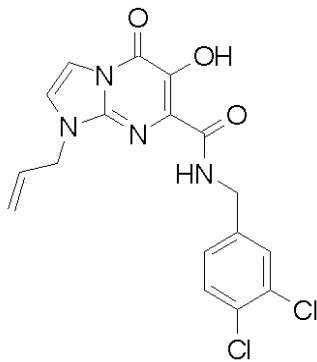
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO) : 11.43 (1H, s, OH), 9.55 (1H, bs, NH), 7.64-7.59 (4H, m, Ar-CH), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz, Ar-CH), 4.51 (2H, d, J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 4.23 (2H, t, J = 6.3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.62 (2H, t, J = 6.3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 2.41-2.38 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 1.23 (6H, m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

40

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 464 (M[C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]+1).

【0253】

実施例 18.6 : 1-アシル-6-ヒドロキシ-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-7-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



10

実施例 6 に記載された製法を実施例 18.1.1.4 から得られた生成物に適用することによって、目的生成物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, D6-DMSO) : 9.57 (1H, m,  $\text{NHCH}_2$ ), 7.66-7.57 (4H, m, Ar-CH), 7.33 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , Ar-CH), 6.10-5.97 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.27 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.23 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.77 (2H, d,  $J = 5.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.51 (2H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )。MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  393 ( $\text{M}[\text{Cl}^3\text{S}] + 1$ )。

【実施例 19】

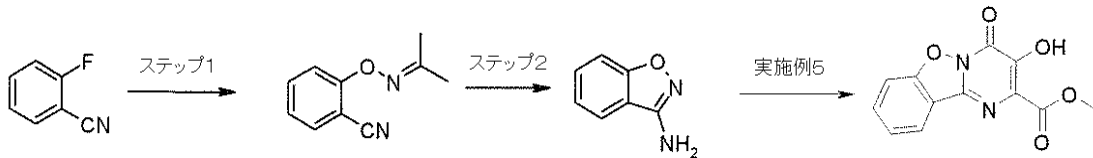
【0254】

20

実施例 19 : 置換 2-ヒドロキシ-1-オキソ-1H-9-オキサ-4,9a-ジアザ-フルオレン-3-カルボン酸ベンジルアミドの調製

実施例 19.1 : 2-ヒドロキシ-1-オキソ-1H-9-オキサ-4,9a-ジアザ-フルオレン-3-カルボン酸メチルエステルの調製

【化 37】



30

ステップ 1 およびステップ 2 については、J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 1293 に記載された製法に基づき、3-アミノ-ベンゾイソキサゾールを得た。実施例 5 に記載された製法に基づき、目的エステルを得た。

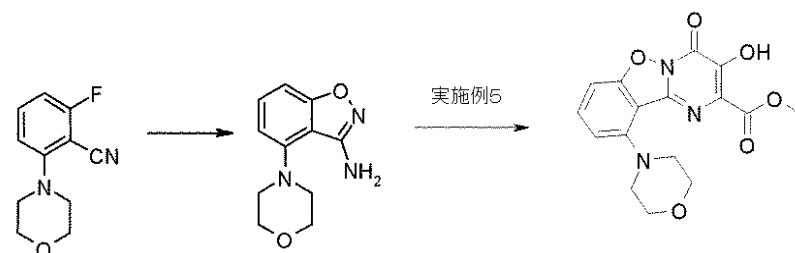
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 3.90 (s, 3H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 8.12 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 10.92 (s, 1H)。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  283 ( $\text{M} + \text{Na}$ )。

【0255】

実施例 19.2 : 2-ヒドロキシ-5-モルホリン-4-イル-1-オキソ-1H-9-オキサ-4,9a-ジアザ-フルオレン-3-カルボン酸メチルエステルの調製

【化 38】



40

実施例 19.1 に記載された製法に基づき、2-フルオロ-6-モルホリン-4-イル-ベン

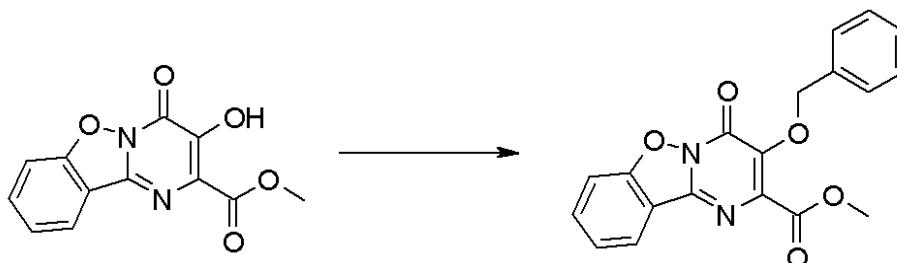
50

ゾニトリルを出発物質として用いることによって、目的エステルを調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) 3.24-3.45 (4 H)、3.85 (t、 $J = 4.6\text{ Hz}$ 、4 H)、3.90 (s、3 H)、6.89 (d、 $J = 8.3\text{ Hz}$ 、1 H)、7.25 (d、 $J = 8.1\text{ Hz}$ 、1 H)、7.68 (t、 $J = 8.4\text{ Hz}$ 、1 H)、10.78 (s、1 H)

【0256】

実施例 19.3：2-ベンジルオキシ-1-オキソ-1H-9-オキサ-4,9a-ジアザ-フルオレン-3-カルボン酸メチルエステルの調製



10

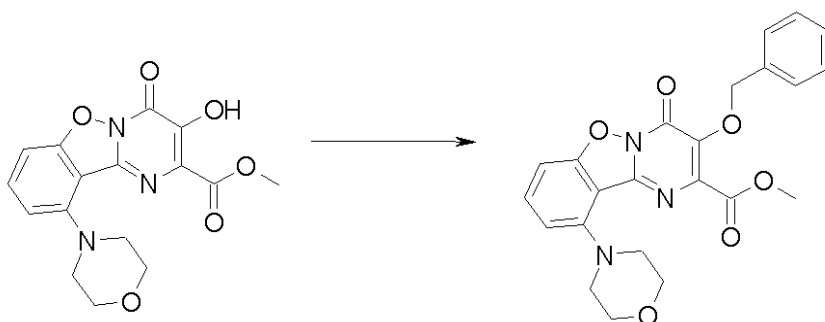
テトラヒドロフラン (10 mL) 中、実施例 19.1 から得られた生成物 (50 mg、0.19 mmol) およびベンジルアルコール (46 mg、0.42 mmol) の溶液を冷却した (氷/水浴)。この溶液に、トリフェニルホスフィン (111 mg、0.423 mmol) およびジイソプロピルアゾジカルボン酸 (85 mg、0.42 mmol) を加えた。混合物を室温まで加温し、2 時間後、揮発物を真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:1) によって精製し、目的化合物の白色固体 (53 mg、79%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) 3.82 (s、3 H)、5.23 (s、2 H)、7.31-7.52 (m、5 H)、7.57-7.67 (m、1 H)、7.93 (d、 $J = 3.2\text{ Hz}$ 、2 H)、8.18 (d、 $J = 7.7\text{ Hz}$ 、1 H)

【0257】

実施例 19.4：2-ベンジルオキシ-5-モルホリン-4-イル-1-オキソ-1H-9-オキサ-4,9a-ジアザ-フルオレン-3-カルボン酸メチルエステルの調製



30

実施例 8.1 に記載された製法に基づき、DMF を溶媒として用いて反応を 70 で行い、目的化合物を得た。

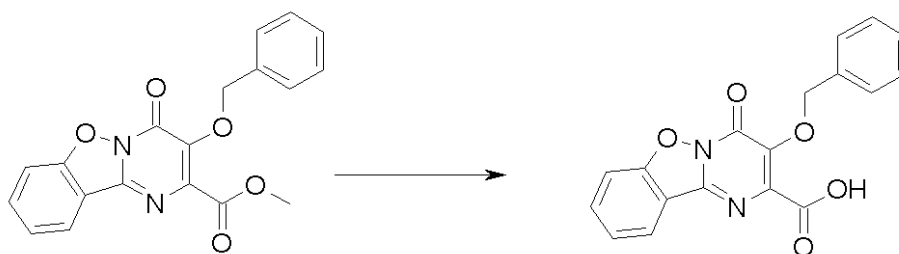
40

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) 3.33-3.40 (m、4 H)、3.77-3.86 (m、7 H)、5.21 (s、2 H)、6.93 (d、 $J = 8.2\text{ Hz}$ 、1 H)、7.29-7.50 (m、6 H)、7.75 (t、 $J = 8.4\text{ Hz}$ 、1 H)。

【0258】

実施例 19.5：2-ベンジルオキシ-1-オキソ-1H-9-オキサ-4,9a-ジアザ-フルオレン-3-カルボン酸の調製



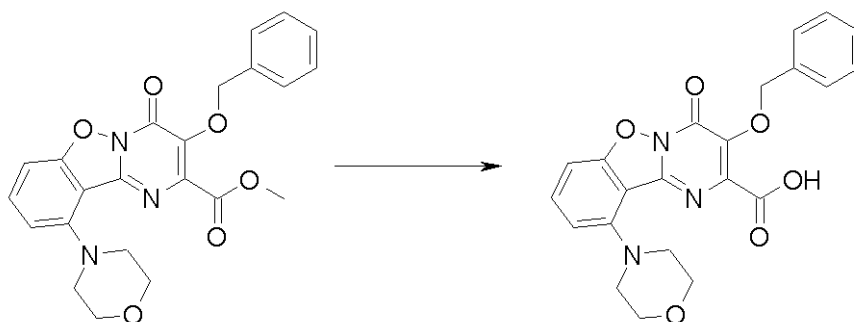


実施例 19.3 から得られた生成物を用いて、実施例 8.2 に記載された製法に基づいて、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 5.21 (s, 2H)、7.30-7.45 (m, 3H)、7.50 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H)、7.56-7.69 (m, 1H)、7.93 (d,  $J = 3.6$  Hz, 2H)、8.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、13.78-13.98 (brs, 1H)。

【0259】

実施例 19.6 : 2-ベンジルオキシ-5-モルホリン-4-イル-1-オキソ-1H-9-オキサ-4,9a-ジアザ-フルオレン-3-カルボン酸の調製



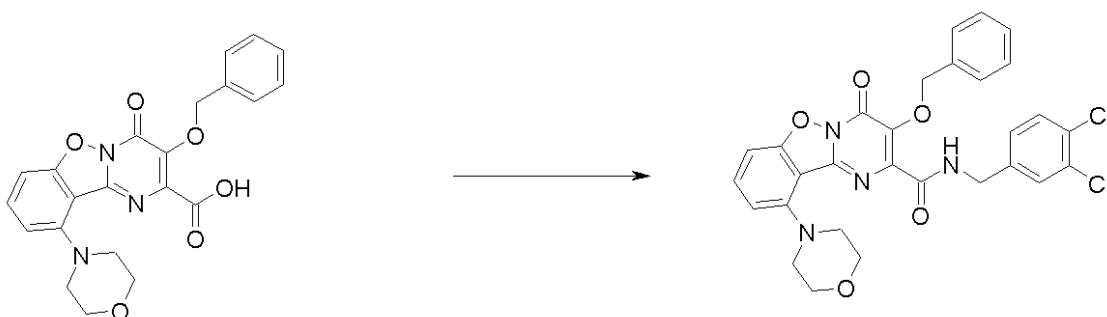
実施例 19.4 から得られた生成物を用いて、実施例 8.2 に記載された製法に基づいて、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.34-3.41 (m, 4H)、3.78-3.86 (m, 4H)、5.20 (s, 2H)、6.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H)、7.30-7.44 (m, 4H)、7.46-7.54 (m, 2H)、7.75 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H)、13.58-13.79 (brs, 1H)

MS (ESI $^-$ )  $m/z$  420 (M-1)

【0260】

実施例 19.7 : 2-ベンジルオキシ-5-モルホリン-4-イル-1-オキソ-1H-9-オキサ-4,9a-ジアザ-フルオレン-3-カルボン酸 3,4-ジクロロベンジルアミドの調製



N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (110 mg, 0.522 mmol) を、ジクロロメタン (100 mL) 中の実施例 19.6 から得られた生成物 (200 mg, 0.475 mmol) の攪拌溶液に加えた。30分後、N,N-ジメチルアミノピリジン (6 mg, 0.05 mmol)、3,4-ジクロロベンジルアミン (92 mg, 0.52 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (70 mg, 0.52 mmol) を連続的に加えた。

10

20

30

40

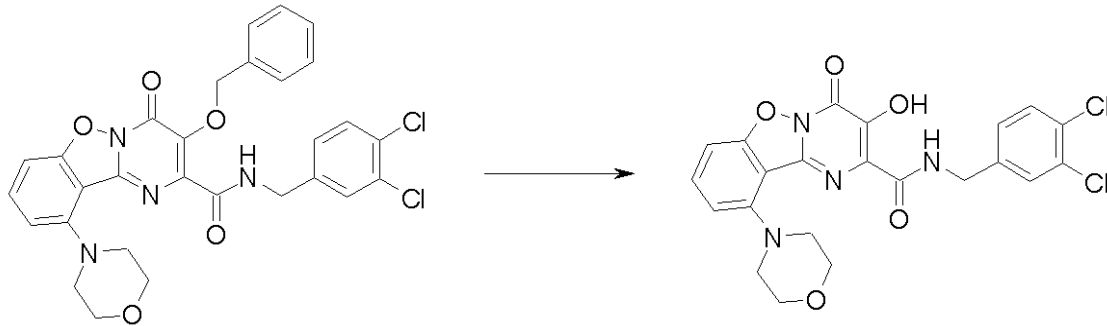
50

混合物を室温で一晩攪拌し、水溶液処理 (aqueous work-up) および抽出によって得た粗生成物を、(ヘキサン/酢酸エチル 4 : 1) を溶離液とするカラムクロマトグラフィーによってさらに精製し、目的生成物の黄色固体 (120 mg、44%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.37-3.45 (m、4 H)、3.85-3.95 (m、4 H)、4.51 (d、 $J = 5.8 \text{ Hz}$ 、2 H)、5.43 (s、2 H)、6.84 (d、 $J = 8.3 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.06-7.16 (m、2 H)、7.28-7.36 (m、3 H)、7.37-7.49 (m、4 H)、7.55-7.71 (m、2 H)。

【0261】

実施例 19.8 : 2-ヒドロキシ-5-モルホリン-4-イル-1-オキソ-1H-9-オキサ-4,9a-ジアザ-フルオレン-3-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



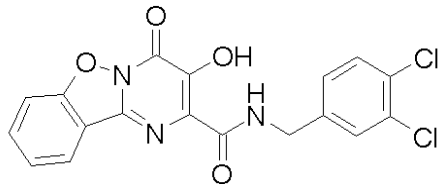
ジクロロメタン (5 mL) 中の実施例 19.7 から得られた生成物 (12 mg、0.021 mmol) の攪拌溶液に、塩化鉄 (III) (10 mg、0.062 mmol) を加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次いで溶液が透明になるまで塩酸水溶液 (1.0 M) を滴加した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を混合溶媒 (ヘキサン/酢酸エチル 10/1) から再結晶化し、目的化合物の灰色固体 (8 mg、80%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) : 12.28 (1 H、s、OH)、8.62 (1 H、m、 $\text{NHCH}_2$ )、7.28 (3 H、m、Ar-CH)、7.40 (1 H、d、 $J = 8.7 \text{ Hz}$ 、Ar-CH)、7.30 (1 H、d、 $J = 8.4 \text{ Hz}$ 、Ar-CH)、6.95 (1 H、d、 $J = 8.1 \text{ Hz}$ 、Ar-CH)、4.62 (2 H、d、 $J = 6.6 \text{ Hz}$ 、 $\text{NHCH}_2$ )、3.77 (4 H、m、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ )、2.49 (4 H、m、 $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )。

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 487 ( $[\text{M}[\text{Cl}]^3]^-1$ )

【0262】

実施例 19.9 : 2-ヒドロキシ-1-オキソ-1H-9-オキサ-4,9a-ジアザ-フルオレン-3-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



実施例 19.5 から得られた生成物を用いて、実施例 19.7 および実施例 19.8 に記載された製法に基づいて、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) 4.55 (2 H、d、 $J = 6.0 \text{ Hz}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ )、7.37 (1 H、dd、 $J = 8.4$ 、 $2.1 \text{ Hz}$ 、ArH)、7.61 (3 H、m、ArH)、7.87 (2 H、m、ArH)、8.07 (1 H、d、 $J = 7.5 \text{ Hz}$ 、ArH)、9.77 (1 H、t、 $J = 6.0 \text{ Hz}$ 、 $\text{O}=\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2$ )、12.79 (1 H、s、OH)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 404 ( $[\text{M}[\text{Cl}]^3]^+1$ )

HPLC 方法 7 96.2% / 19.0 分。

10

20

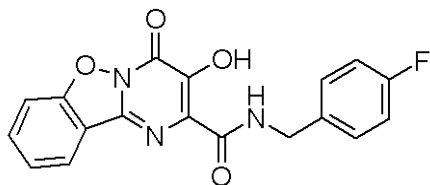
30

40

50

## 【0263】

実施例 19.10 : 2-ヒドロキシ-1-オキソ-1H-9-オキサ-4,9a-ジアザ-フルオレン-3-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



実施例 19.5 から得られた生成物を用いて、実施例 19.7 および実施例 19.8 に記載された製法に基づいて、目的化合物を得た。 10

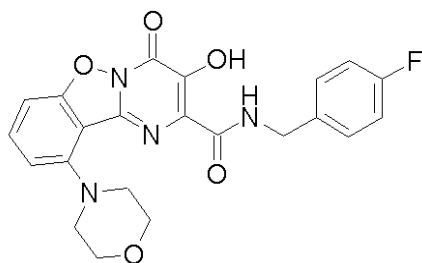
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 4.54 (2H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , -NH-CH<sub>2</sub>-), 7.17 (2H, t,  $J = 9.0, 2.4\text{ Hz}$ , ArH), 7.42 (2H, m, ArH), 7.60 (1H, m, ArH), 7.87 (1H, m, ArH), 8.06 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , ArH), 9.72 (1H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 12.93 (1H, s, OH)。

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  352 (M-1)

HPLC 方法 7 93.1% / 12.5分。

## 【0264】

実施例 19.11 : 2-ヒドロキシ-5-モルホリン-4-イル-1-オキソ-1H-9-オキサ-4,9a-ジアザ-フルオレン-3-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミドの調製 20



実施例 19.6 から得られた生成物を用いて、実施例 19.7 および実施例 19.8 に記載された製法に基づいて、目的化合物を得た。 30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 3.29 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.71 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.60 (2H, dd,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , -NH-CH<sub>2</sub>-), 6.94 (1H, dd,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , ArH), 7.21 (2H, t,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , ArH), 7.29 (1H, dd,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , ArH), 7.45 (2H, m, ArH), 7.70 (1H, dd,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , ArH), 8.43 (1H, t, O=C-NH-CH<sub>2</sub>), 12.42 (1H, s, OH)。

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  437 (M[C<sup>13</sup>]<sup>5</sup>)-1)

HPLC 方法 7 91.0% / 15.7分。

## 【実施例 20】

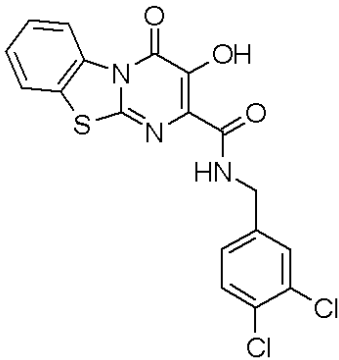
## 【0265】

実施例 20 : 置換 3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-9-チア-1,4a-ジアザ-フルオレン-2-カルボン酸ベンジルアミドの調製

実施例 4 および実施例 6 に記載された製法に基づいて、下記の化合物を調製した :

## 【0266】

実施例 20.1 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-9-チア-1,4a-ジアザ-フルオレン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 12.35 (1H, s, OH)、9.82 (1H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )、8.90 (1H, m, Ar-CH)、8.01 (1H, m, Ar-CH)、7.63-7.56 (4H, m, Ar-CH)、7.35 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.48 (2H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )

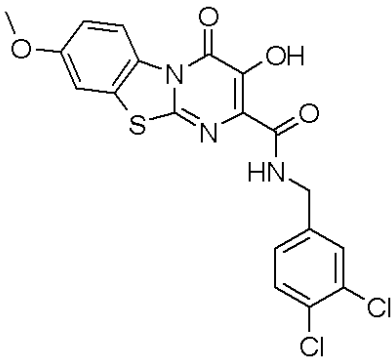
MS (ESI $^-$ )  $m/z$  418 ( $\text{M}[\text{Cl}^3\text{S}]^-$ )

HPLC 方法 7 91% / 18.8分。

【0267】

実施例 20.2 : 3-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-オキソ-4H-9-チア-1,4a-ジアザフルオレン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

20



30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 12.30 (1H, s, OH)、9.75 (1H, t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ )、8.77 (1H, d,  $J = 9.3\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.63-7.59 (3H, m, Ar-CH)、7.33 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.13 (1H, d,  $J = 9.3\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.46 (2H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ )、3.83 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )。

HPLC 方法 7 95.3% / 19.1分。

【実施例 21】

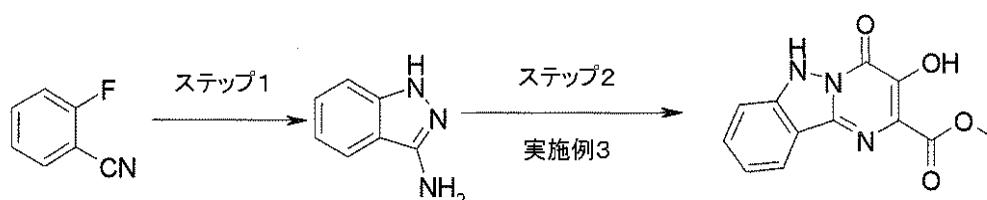
【0268】

実施例 21 : 置換 3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-カルボン酸ベンジルアミドの調製

40

実施例 21.1 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-カルボン酸メチルエステルの調製

【化 39】



【0269】

50

## ステップ 1 :

2-フルオロベンゾニトリル (605 mg、5 mmol) および 85% ヒドラジン水和物水溶液 (352 mg、6 mmol) を 1-ブタノール (3 mL) と混合した。混合物を攪拌しながら 5 時間加熱還流し、次いで室温まで冷却した。結果として生じる沈殿物を濾過によって収集し、ジクロロメタンで洗浄し、真空中で濾過ケーキを乾燥させ、3-アミノベンズピラゾール (293 mg、44%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) : 5.26-5.36 (br s、2H)、6.84-6.93 (m、1H)、7.18-7.24 (m、2H)、7.67 (dt、 $J = 8.1$ 、0.9 Hz、1H)、11.33 (s、1H)。

【0270】

10

## ステップ 2 :

実施例 3 に記載された製法に基づき、ステップ 1 から得られた生成物を反応させ、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) : 3.91 (s、3H)、7.33 (t、 $J = 7.7$  Hz、1H)、7.48 (dt、 $J = 8.0$ 、0.8 Hz、1H)、7.70 (t、 $J = 7.7$  Hz、1H)、8.09 (d、 $J = 8.0$  Hz、1H)、10.25 (s、1H)、13.10-13.80 (br s、1H)。

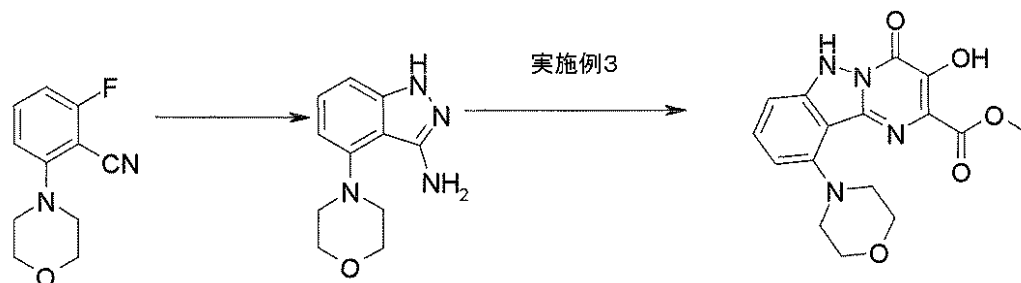
MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  258 (M-1)

【0271】

実施例 2 1.2 : 3-ヒドロキシ-10-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-カルボン酸メチルエステルの調製

20

【化 40】



30

実施例 2 1.1 に記載された製法に基づき、2-フルオロ-6-モルホリン-4-イル-ベンゾニトリルを出発物質として用いることによって、目的エステルを調製した。

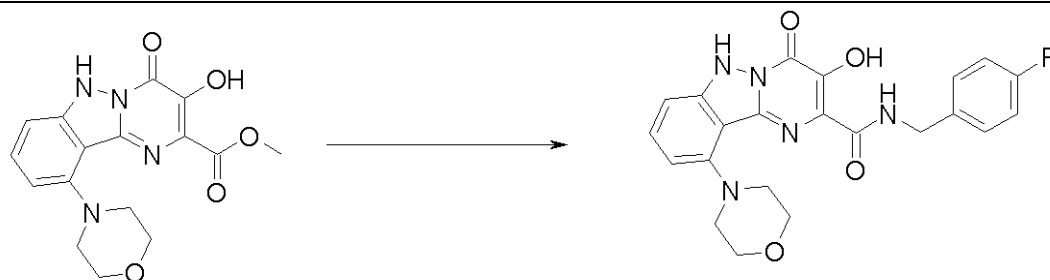
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) : 3.30 (m、4H (水ピークによって不明瞭))、3.88 (t、 $J = 4.5$  Hz、4H)、3.92 (s、3H)、6.67 (d、 $J = 7.9$  Hz、1H)、6.98 (d、 $J = 8.1$  Hz、1H)、7.55 (t、 $J = 8.0$  Hz、1H)、10.15 (s、1H)、13.20-13.55 (br s、1H)

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  343 (M-1)

【0272】

実施例 2 1.3 : 3-ヒドロキシ-10-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製

40



50

メタノール (15 mL) 中、実施例 21.2 から得られた生成物 (172 mg、0.5 mmol)、ナトリウムメトキシド (54 mg、1.0 mmol) および 4-フルオロベンジルアミン (1.87 mg、1.5 mmol) を混合し、一晩攪拌しながら加熱還流した。混合物を室温まで冷却し、結果として生じる固体を濾過によって収集し、ジクロロメタン (30 mL) に溶解した。溶液を塩酸水溶液 (2.0 M)、水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮し、目的化合物 (84 mg、38.4%) を得た。

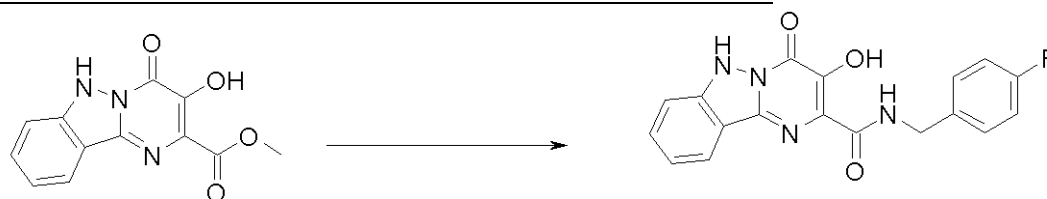
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) : 13.61 (1H、s、NH)、11.97 (1H、s、OH)、8.45 (1H、t、 $J = 6.0\text{ Hz}$ 、 $\text{NHCH}_2$ )、7.56 (1H、t、 $J = 6.0\text{ Hz}$ 、Ar-CH)、7.45 (2H、dd、 $J = 9.0$ 、8.0 Hz、Ar-CH)、7.20 (2H、dd、 $J = 9.0$ 、9.0、Hz、Ar-CH)、7.00 (1H、d、 $J = 8.1\text{ Hz}$ 、Ar-CH)、6.71 (1H、d、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、Ar-CH)、4.61 (2H、d、 $J = 6.0\text{ Hz}$ 、 $\text{NHCH}_2$ )、3.69 (4H、m、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ )、3.15 (4H、m、 $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ )。

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 436 (M-1)

HPLC 方法 7 98.9% / 13.6分。

【0273】

実施例 21.4 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



実施例 21.3 に記載された製法に基づいて、目的化合物を調製した。

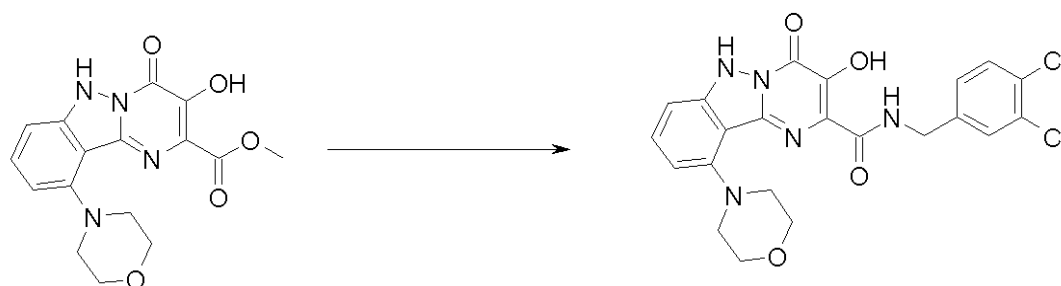
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO) 4.55 (2H、d、 $J = 6.6\text{ Hz}$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ )、7.18 (2H、m、ArH)、7.42 (4H、m、ArH)、7.70 (1H、t、 $J = 7.2$ 、7.8 Hz、ArH)、8.09 (1H、d、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、ArH)、9.67 (1H、t、 $J = 6.6\text{ Hz}$ 、 $\text{O}=\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2$ )、12.40 (1H、s、OH)。

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 351 (M-1)

HPLC 方法 7 96.4% / 13.9分。

【0274】

実施例 21.5 : 3-ヒドロキシ-10-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



実施例 21.3 に記載された製法に基づいて、目的化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO) 3.19 (4H、s、 $\text{N-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ )、3.75 (4H、s、 $\text{N-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ )、4.63 (2H、d、 $J = 6.3\text{ Hz}$ 、 $-\text{NH-CH}_2-$ )、6.70 (1H、dd、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、ArH)、7.00 (1H、dd、 $J = 8.4\text{ Hz}$ 、ArH)、7.41 (1H、dd、 $J = 6.9$ 、2.1 Hz、ArH)

、7.56 (1H, t, J = 8.2 Hz, ArH)、7.66 (2H, m, ArH)、8.59 (1H, t, J = 5.7 Hz, O=C-NH-CH<sub>2</sub>)、11.81 (1H, s, OH)。

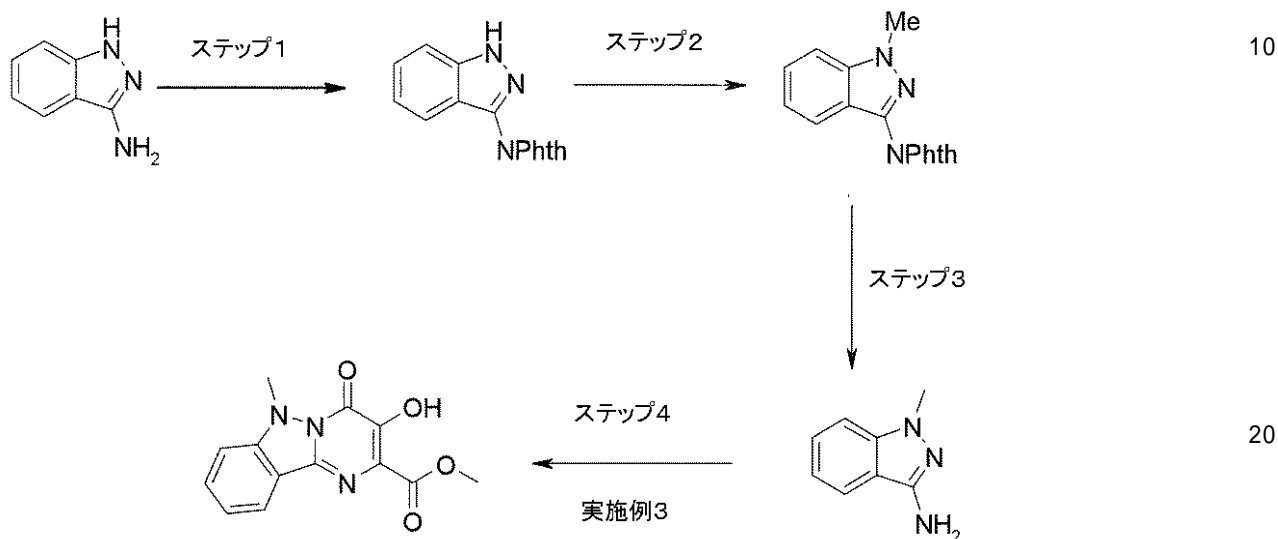
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 486 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC 方法 7 94.3% / 15.8分。

【0275】

実施例 2 1.6 : 3-ヒドロキシ-6-メチル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-カルボン酸メチルエステルの調製

【化41】



【0276】

ステップ 1 :

3-アミノベンゾピラゾール (266 mg、2 mmol) および無水フタル酸 (296 mg、2 mmol) を混合し、170 で30分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、その後メタノール (10 mL) を加え、次いで混合物を2分間超音波処理した。固体を濾過によって収集し、メタノールで洗浄し、目的生成物 (352 mg、67%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D6-DMSO) 7.13-7.20 (m, 1H)、7.40-7.48 (m, 1H)、7.60-7.66 (m, 1H)、7.70 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H)、7.94-8.07 (m, 4H)、13.44 (s, 1H)。

【0277】

ステップ 2 :

DMF (50 mL) 中のステップ 1 から得られた生成物 (2.63 g、10 mmol) および炭酸カリウム (2.76 g、20 mmol) の攪拌溶液に、ヨードメタン (1.41 g、10 mmol) を室温で滴加した。3時間後、反応混合物を室温まで冷却し、氷水 (300 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。混合有機層をかん水で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させ、結果として生じる残留物を酢酸エチルから再結晶化し、目的化合物 (2.27 g、82%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D6-DMSO) 4.12 (s, 3H)、7.19 (ddd, J = 8.0, 7.0, 0.8 Hz, 1H)、7.49 (ddd, J = 8.6, 6.9, 1.1 Hz, 1H)、7.71 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H)、7.73 (dt, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H)、7.94-8.06 (m, 4H)。

【0278】

ステップ 3 :

ステップ 2 から得られた生成物 (277 mg、1 mmol) を、メタノール (15 mL) および85%ヒドラジン水和物水溶液 (588 mg、10 mmol) の混合液中で懸濁した。混合物を1時間加熱還流し、次いで室温まで冷却した。水 (40 mL) を加え、混合物をジクロロメタン (3 × 20 mL) で抽出した。混合有機層をかん水で洗浄し、乾燥

10

20

30

40

50

させ、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール 10 : 1）によって精製し、目的化合物（105 mg、72%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO) 3.71 (s, 3H)、5.39 (s, 2H)、6.85-6.93 (m, 1H)、7.21-7.33 (m, 2H)、7.66 (dt,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H)。

【0279】

ステップ4 :

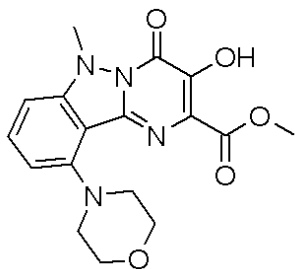
実施例3に記載された製法に基づいて、ステップ3から得られた生成物を反応させ、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 3.87 (s, 3H)、3.90 (s, 3H)、7.35-7.47 (m, 1H)、7.76 (d,  $J = 3.5$  Hz, 2H)、8.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、10.35 (s, 1H)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 296 (M+23)

【0280】

実施例21.7 : 3-ヒドロキシ-6-メチル-10-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-カルボン酸メチルエステルの調製



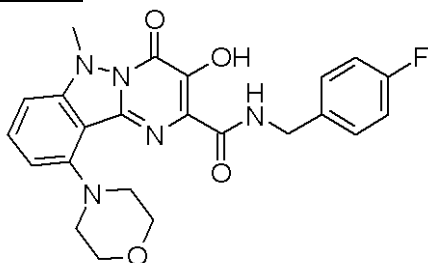
4-モルホリン-4-イル-1H-インダゾール-3-イルアミンを用いて、実施例21.6に記載された製法に基づいて、目的化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 3.30 (4H, 水ピークによって不明瞭)、3.82 (s, 3H)、3.84-3.93 (m, 7H)、6.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、7.23 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、7.61 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H)、10.24 (s, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 381 (M+23)

【0281】

実施例21.8 : 3-ヒドロキシ-6-メチル-10-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-カルボン酸4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



実施例21.3に記載された製法に基づいて、目的化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 3.15 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)、3.66 (4H, s, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)、4.62 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz, -NH-CH<sub>2</sub>-)、6.70 (1H, dd,  $J = 7.8$  Hz, ArH)、7.21 (3H,

10

20

30

40

50



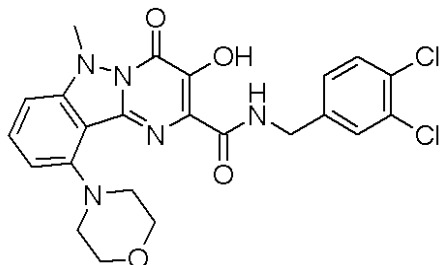
m、ArH)、7.45 (2H、m、ArH)、7.62 (1H、t、J = 8.1 Hz、ArH)、8.39 (1H、t、J = 6.3 Hz、O=C-NH-CH<sub>2</sub>)、12.02 (1H、s、OH)。

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 450 (M-1)

HPLC 方法<sub>7</sub> 99.7% / 12.6分。

【0282】

実施例 2.1.9 : 3-ヒドロキシ-6-メチル-10-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



10

実施例 2.1.3 に記載された製法に基づいて、目的化合物を調製した。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、D6-DMSO) 3.23 (4H、bs、-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)、3.73 (4H、bs、-NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)、3.82 (3H、s、-NCH<sub>3</sub>)、4.63 (2H、d、J = 6.6 Hz、-(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、6.84 (2H、d、J = 8.1 Hz、ArH)、7.27 (2H、d、J = 8.1 Hz、ArH)、7.39 (2H、dd、J = 2.4、8.0 Hz、ArH)、7.65 (3H、m、ArH)、9.73 (1H、t、J = 6.6 Hz、-(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、11.87 (1H、s、OH)。

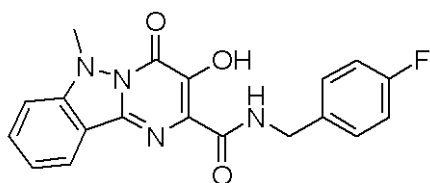
20

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 524 (M[Cl<sup>3 5</sup>]+Na)

HPLC 方法<sub>7</sub> 96.0% / 14.2分。

【0283】

実施例 2.1.10 : 3-ヒドロキシ-6-メチル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



30

実施例 2.1.3 に記載された製法に基づいて、目的化合物を調製した。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、D6-DMSO) 3.84 (3H、s、-NCH<sub>3</sub>)、4.55 (2H、d、J = 6.0 Hz、-(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、7.18 (2H、m、ArH)、7.47 (3H、m、ArH)、7.76 (2H、dd、J = 1.5、9.1 Hz、ArH)、8.06 (1H、dd、J = 0.9、8.5 Hz、ArH)、9.68 (1H、bt、-(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、12.47 (1H、bs、OH)。

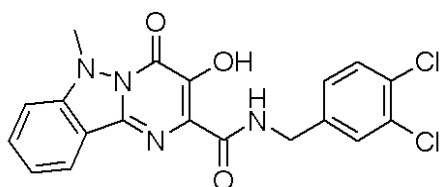
40

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 365 (M-1)

HPLC 方法<sub>7</sub> 85.0% / 12.8分。

【0284】

実施例 2.1.11 : 3-ヒドロキシ-6-メチル-4-オキソ-4,6-ジヒドロ-ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



実施例 2.1.3 に記載された製法に基づいて、目的化合物を調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 3.84 (3H, s, -NCH<sub>3</sub>), 4.56 (2H, d, J = 6.6 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7.37 (2H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz, ArH), 7.47 (1H, m, ArH), 7.62 (2H, m, ArH), 7.77 (2H, d, J = 3.6 Hz, ArH), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz, ArH), 9.73 (1H, bs, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12.34 (1H, bs, OH)。

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 415 (M[Cl<sup>35</sup>]-1), 417 (M[Cl<sup>37</sup>]-1)

HPLC 方法 7 88.0% / 14.4分。

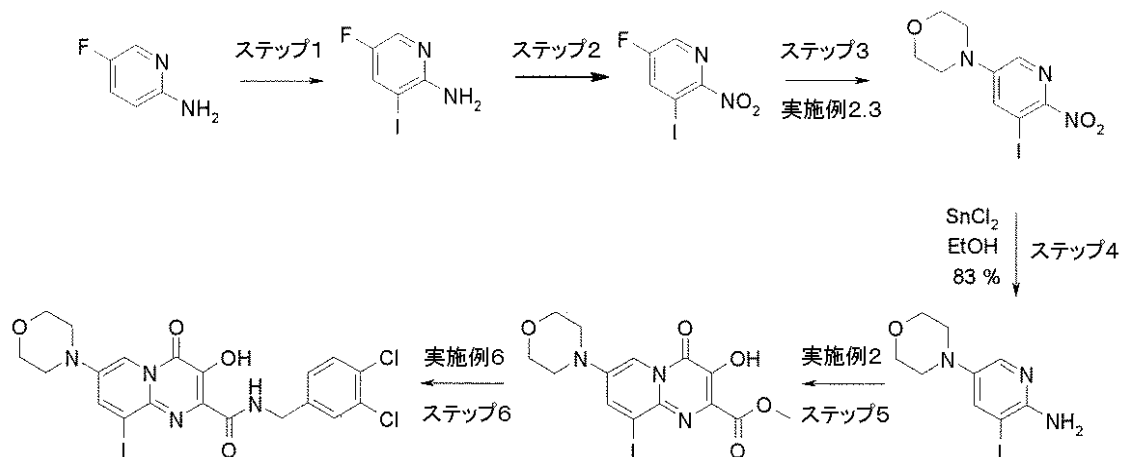
【実施例 2.2】

【0285】

実施例 2.2 : 二置換 3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸ベンジルアミドの調製

実施例 2.2.1 : 3-ヒドロキシ-9-ヨード-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

【化 4.2】



【0286】

ステップ 1 :

硫酸水溶液 (2.0 M, 30 mL) 中の 5-フルオロ-2-アミノピリジン (2.0 g, 17.9 mmol) の攪拌溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (1.53 g, 7.16 mmol) を加え、反応を 100 °C まで加熱した。反応混合物に、水 (10 mL) 中のヨウ化ナトリウム (2.68 g, 17.9 mmol) の溶液を滴加した。添加完了後、混合物を 1 時間還流し、次いで室温まで冷却した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴加して pH ~ 7.0 に調整し、混合物をジクロロメタン (3 ×) で抽出した。混合有機層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、かん水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 4 : 1) にかき、目的化合物 (2.56 g, 60%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.70-5.03 (brs, 2H), 7.69 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 239 (M+1)

【0287】

10

20

30

40

50

## ステップ 2 :

ステップ 1 から得られた生成物 (400 mg、1.68 mmol) を濃硫酸 (2 mL) に溶解し、-10 °C まで冷却した。この攪拌溶液に、30% 過酸化水素水溶液 (2.3 g、20.2 mmol) および濃硫酸 (4.2 mL) の混合液を滴加した。混合液を -10 °C で 30 分間保温し、その後 8 °C まで加温し、この温度で一晩攪拌した。混合液を氷水 (50 mL) 上に注ぎ、ジクロロメタン (3 ×) で抽出した。混合有機層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、かん水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 5 : 1) にかけて、目的生成物 (36 mg、8.0%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 8.13 (dd、 $J = 6.9$ 、 $2.3$  Hz、1 H)、8.35 (d、 $J = 2.4$  Hz、1 H)。

【0288】

## ステップ 3 :

実施例 2.3 に記載された製法に基づいて、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 3.36 (t、 $J = 4.9$  Hz、4 H)、3.88 (t、 $J = 4.8$  Hz、4 H)、7.69 (d、 $J = 2.6$  Hz、1 H)、8.06 (d、 $J = 2.6$  Hz、1 H)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 358 (M+23)

【0289】

## ステップ 4 :

$\text{N}_2$  雰囲気下、ステップ 3 から得られた生成物 (607 mg、1.8 mmol) を無水エタノール (50 mL) に溶解した。無水塩化スズ (IV) (2.75 g、14.5 mmol) および 2 ~ 3 滴の水を連続的に加えた。混合物を一晩還流し、その後、真空中で濃縮した。残留物を水と混合し、水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 M) を加えて pH ~ 11 に調整した。結果として生じる混合物をジクロロメタン (3 ×) で抽出し、混合有機層をかん水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1 : 2) にかけて、目的生成物 (489 mg、89%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 2.94-3.03 (m、4 H)、3.77-3.87 (m、4 H)、4.50-4.76 (br s、2 H)、7.56 (d、 $J = 2.6$  Hz、1 H)、7.78 (d、 $J = 2.6$  Hz、1 H)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 306 (M+1)。

【0290】

## ステップ 5 :

実施例 2 に記載された製法に基づき、ステップ 4 から得られた生成物を反応させ、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ) 3.14-3.22 (m、4 H)、3.70-3.81 (m、4 H)、3.89 (s、3 H)、8.00 (d、 $J = 2.6$  Hz、1 H)、8.47 (d、 $J = 2.6$  Hz、1 H)、10.31 (s、1 H)

【0291】

## ステップ 6 :

実施例 6 に記載された製法に基づき、ステップ 5 から得られた生成物を反応させ、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ) 3.14-3.21 (m、4 H)、3.72-3.81 (m、4 H)、4.62 (d、 $J = 6.6$  Hz、2 H)、7.39 (dd、 $J = 8.3$ 、 $1.8$  Hz、1 H)、7.61-7.67 (m、2 H)、8.01 (d、 $J = 2.6$  Hz、1 H)、8.50 (d、 $J = 2.6$  Hz、1 H)、8.95 (t、 $J = 6.5$  Hz、1 H)、11.82 (s、1 H)。

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 573 (M[ $\text{Cl}^{35}$ ]-1)

HPLC 方法  $\gamma$  92.7% / 12.4 分。

【0292】

10

20

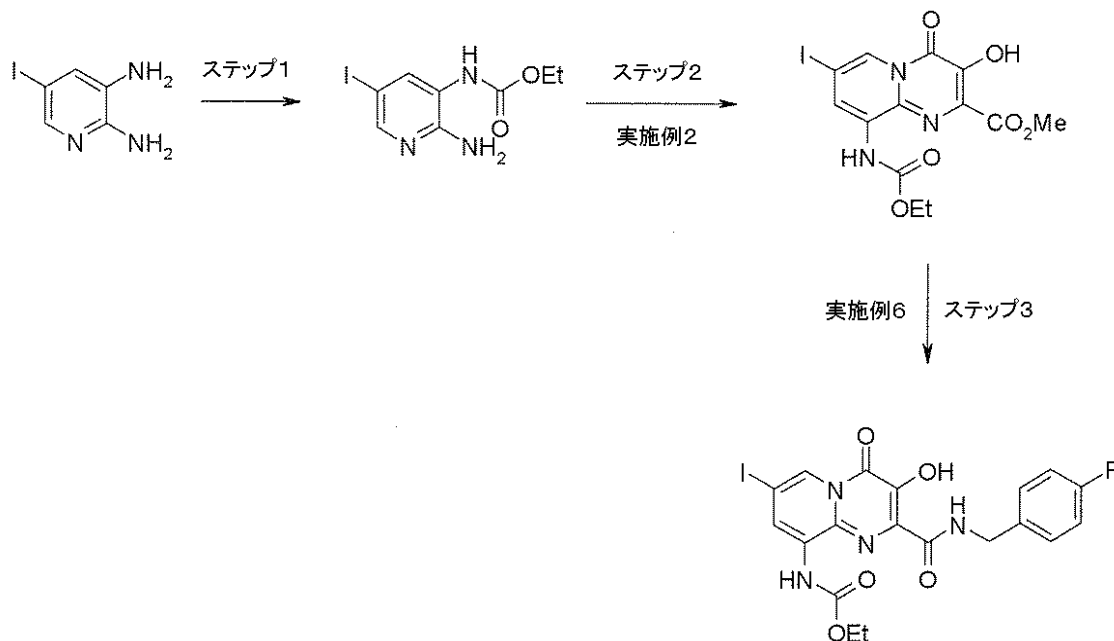
30

40

50

実施例 2.2.2 : [2-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-7-ヨード-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-9-イル]-カルバミン酸エチルエステルの調製

【化 4 3】



10

20

【0293】

ステップ 1 :

ピリジン (15 mL) 中の 2,3-ジアミノ-5-ヨードピリジン (2.35 g, 10 mmol) を氷浴内で冷却した。上記攪拌溶液に、クロロギ酸エチル (1.08 g, 10 mmol) を滴加した。混合物を 0 で 15 分間、次いで室温で 3 時間攪拌し、その後、水 (30 mL) および酢酸エチル (30 mL) で希釈した。有機相を水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) にかき、目的化合物 (2.52 g, 82%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)、4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H)、6.05 (s, 2H)、7.87 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H)、7.92 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)。

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  308 (M+1)

30

【0294】

ステップ 2 :

実施例 2 に記載された製法に基づき、目的生成物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)、3.90 (s, 3H)、4.23 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H)、8.19 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H)、8.56 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H)、8.70 (s, 1H)、10.66 (s, 1H)

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  456 (M+23)。

40

【0295】

ステップ 3 :

実施例 6 に記載された製法に基づき、目的生成物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)、4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H)、4.62 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H)、7.20 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H)、7.38 (dd,  $J = 8.8, 5.4$  Hz, 2H)、8.39 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H)、8.56 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H)、9.99 (s, 1H)、10.47 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H)、12.66 (s, 1H)

MS (ESI $^-$ )  $m/z$  525 (M-1)

50

HPLC 方法 790.4%

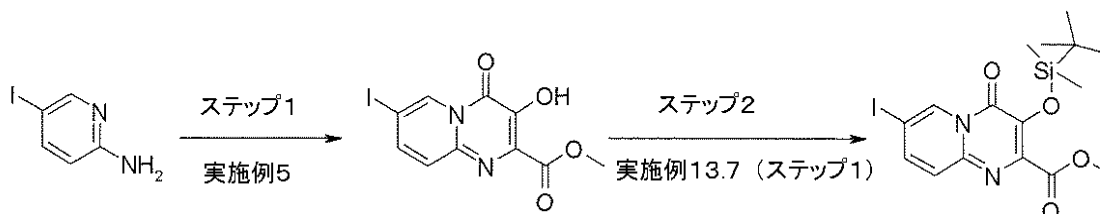
【実施例23】

【0296】

実施例23：置換7-ベンジル-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸およびアミドの調製

実施例23.1：3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-7-ヨード-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

【化44】



【0297】

ステップ1：

2-アミノ-5-ヨードピリジンから出発し、実施例5に記載された製法に基づいて、目的エステルを得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 3.85 (s, 3H)、7.37 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, H9)、7.79 (dd,  $J = 9.3, 2.1$  Hz, 1H, H8)、8.86 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H6)、8.50 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H)、10.46 (s, 1H, OH)。

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  347 (M+1)

【0298】

ステップ2：

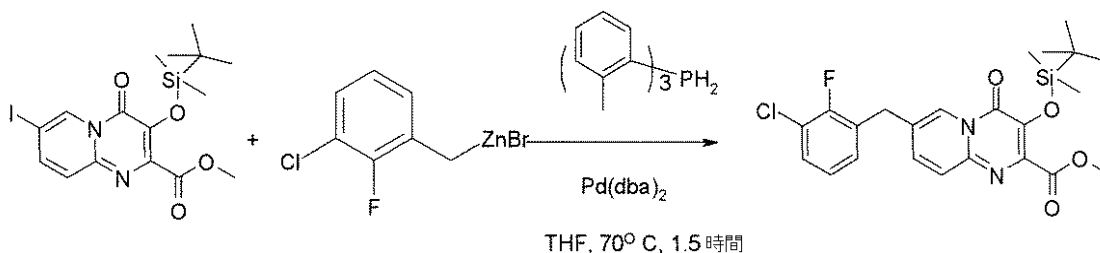
実施例13.7 (ステップ1)に記載された製法に基づき、目的シリル化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 0.25 (s, 6H)、0.93 (s, 9H)、3.85 (s, 3H)、7.44 (dd,  $J = 9.2, 0.8$  Hz, 1H)、7.94 (dd,  $J = 9.3, 1.9$  Hz, 1H)、8.97 (dd,  $J = 1.9, 0.8$  Hz, 1H)

【0299】

実施例23.2：3-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-7-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

【化45】



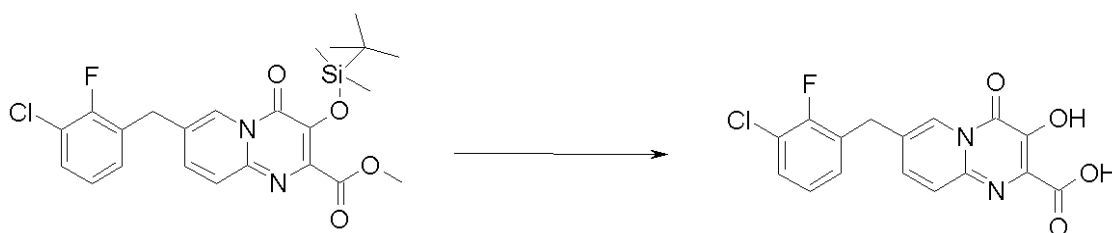
トリ-フラン-2-イル-ホスファンの代わりにトリ-*o*-トリルホスファンを用いた以外は、目的化合物はW02004046115に記載された製法に基づいて調製した。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CDCl $_3$ ) : 0.33 (s, 6H)、1.00 (s, 9H)、3.97 (s, 3H)、4.03 (s, 2H)、7.01-7.14 (m, 2H)、7.29-7.43 (m, 2H)、7.61 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H)、8.75 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H)。

【0300】

50

実施例 23.3 : 7-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸の調製



メタノール (5 mL) 中の実施例 23.2 から得られた生成物 (22 mg、0.046 mmol) の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 M、1.1 mL) を加えた。混合物を 50 で 24 時間攪拌した。次いで塩酸水溶液 (1.0 M) を滴加し、pH 3 ~ 4 に調整した。メタノールを減圧下で蒸発させ、結果として生じる固体を濾過によって収集し、真空中で乾燥させ、目的化合物の褐色固体 (13 mg、81%) を得た。

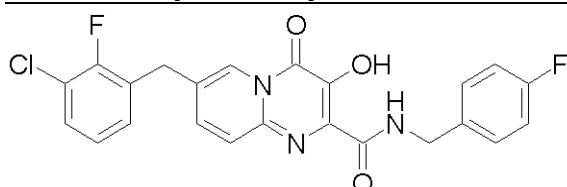
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) : 8.73 (1H、s、Ar-CH)、7.78 (1H、d、 $J = 9.3\text{ Hz}$ 、Ar-CH)、7.72 (1H、d、 $J = 9.3\text{ Hz}$ 、Ar-CH)、7.49 (1H、dd、 $J = 7.5、6.6\text{ Hz}$ 、Ar-CH)、7.35 (1H、dd、 $J = 7.5、5.7\text{ Hz}$ 、Ar-CH)、7.20 (1H、dd、 $J = 7.8、7.2\text{ Hz}$ 、Ar-CH)、4.18 (2H、s、 $\text{CH}_2\text{Ar}$ )。

MS (ESI $^-$ ) m/z 347 (M [Cl $^{35}$ ]-1)

HPLC 方法 7 96.1% / 13.2分。

【0301】

実施例 23.4 : 7-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



実施例 23.3 から得られた生成物、4-フルオロベンジルアミンを用いて、実施例 6 に記載された製法に基づいて、目的化合物を得た。

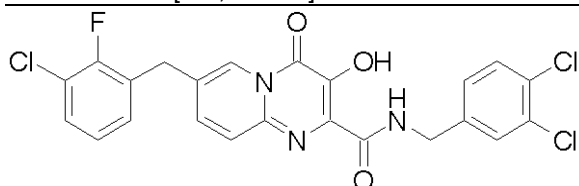
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO) 4.13 (2H、s、Cl,F-Ph- $\text{CH}_2$ -)、4.48 (2H、d、 $J = 6.3\text{ Hz}$ 、-(O=C)NH $\text{CH}_2$ -)、7.17 (4H、m、ArH)、7.39 (3H、m、ArH)、7.50 (3H、m、ArH)、9.64 (1H、s、ArH)、9.68 (1H、t、 $J = 6.0\text{ Hz}$ 、-(O=C)NH $\text{CH}_2$ -)、12.21 (1H、s、OH)

MS (ESI $^-$ ) m/z 454 (M [Cl $^{35}$ ]-1)

HPLC 方法 7 94.0% / 18.1分。

【0302】

実施例 23.5 : 7-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



実施例 23.3 から得られた生成物、3,4-ジクロロベンジルアミンを用いて、実施例 6 に記載された製法に基づいて、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 4.13 (2H, s, C1, F-Ph-CH<sub>2</sub>-), 4.49 (2H, d, J = 6.0 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7.17 (4H, t, J = 6.9 Hz, ArH), 7.32 (2H, m, ArH), 7.59 (7H, m, ArH), 8.65 (1H, s, ArH), 9.74 (1H, t, J = 6.6 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12.08 (1H, s, OH)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 506 (M[C1<sup>35</sup>]+1)

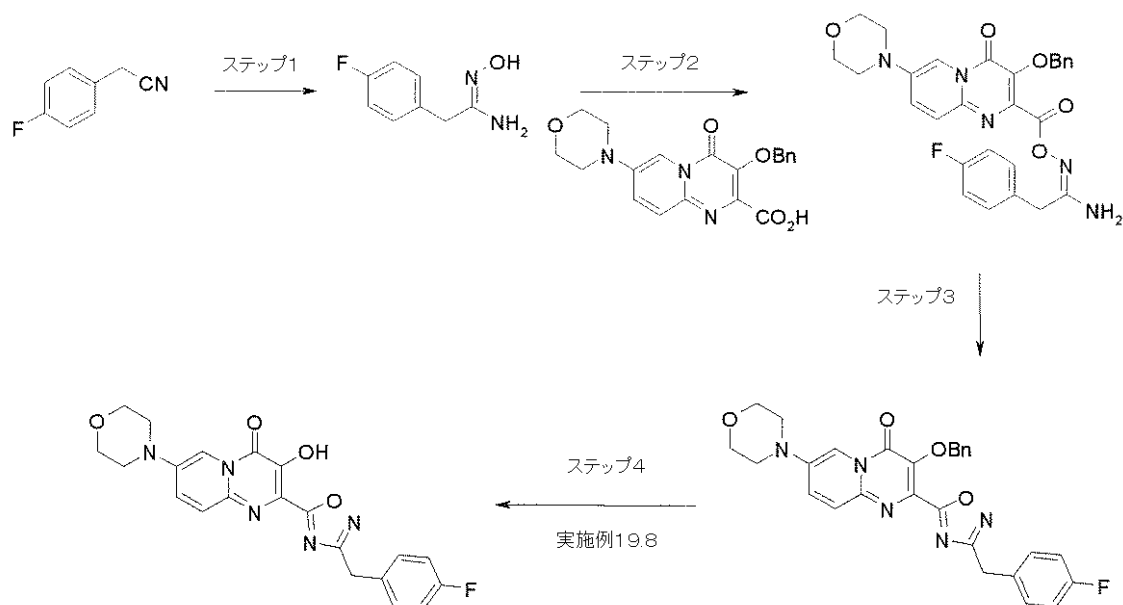
HPLC 方法 7 99.0% / 18.0分。

【実施例24】

【0303】

実施例24.1: 2-[3-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

【化46】



【0304】

ステップ1:

J. Med. Chem. 1999, 42 (20), 4088-4098に記載された製法を用いた。

【0305】

ステップ2:

実施例2.3から得られた生成物を用いて、実施例8.1および実施例8.2の製法に基づいて、3-ベンジルオキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸を調製した。窒素雰囲気下、アセトニトリル(30 mL)中で、この化合物(159 mg)をステップ1から得られた生成物(300 mg, 0.79 mmol)、トリフェニルホスファン(619 mg)およびトリエチルアミン(0.3 mL)と混合し、室温で10分間攪拌した。四塩化炭素(0.4 mL)を滴加し、混合物を1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をジクロロメタンに溶解し、かん水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル 1:4)にかけ、目的化合物の黄色固体(280 mg, 67%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO): 3.18-3.29 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.74-3.86 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 6.29-6.72 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.46 (m, 7H), 7.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H)

【0306】

ステップ3:

トルエン (30 mL) 中のステップ 2 から得られた生成物の溶液 (260 mg、0.49 mmol) を、12 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:4) による精製によって、目的化合物の黄色固体 (183 mg、73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO): 3.27 (t,  $J = 4.7\text{ Hz}$ , 4H)、3.80 (t,  $J = 4.7\text{ Hz}$ , 4H)、4.22 (s, 2H)、5.21 (s, 2H)、7.17 (t,  $J = 8.9\text{ Hz}$ , 2H)、7.25-7.44 (m, 7H)、7.76 (d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ , 1H)、8.07 (dd,  $J = 9.8, 2.6\text{ Hz}$ , 1H)、8.20 (d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ , 1H)

【0307】

ステップ 4:

実施例 19.8 に記載された製法に基づき、目的化合物を得た。

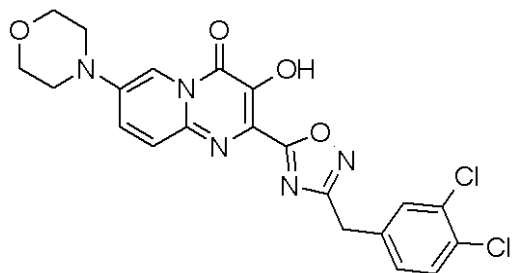
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO): 10.67 (1H, s, OH)、7.97 (1H, s, Ar-CH)、7.84 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.62 (1H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.42 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.39 (1H, d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.19 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.16 (1H, d,  $J = 9.0\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.23 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>)、3.78 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)、3.20 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>)。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  424 (M+1)

HPLC 方法 7 91.7% / 12.0 分。

【0308】

実施例 24.2: 2-[3-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製



3,4-ジクロロベンジルニトリルから出発し、実施例 24.1 に記載された製法に基づいて、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO): 10.71 (1H, s, OH)、7.98 (1H, s, Ar-CH)、7.85 (1H, d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ , Ar-CH)、7.66 (3H, m, Ar-CH)、7.36 (1H, d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , Ar-CH)、4.24 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>)、3.78 (4H, m, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)、3.22 (4H, m, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>)。

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  474 (M[Cl<sup>35</sup>+1])

【実施例 25】

【0309】

実施例 25.1: 2-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン; ナトリウム塩の調製

10

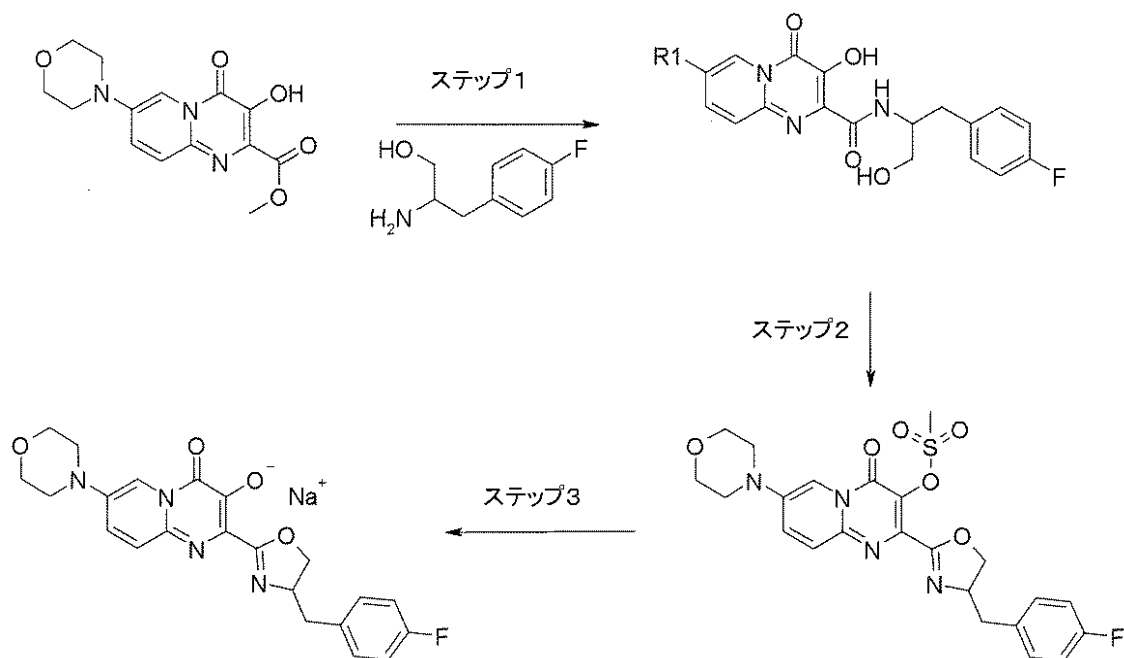
20

30

40



## 【化47】



10

## 【0310】

20

## ステップ1:

エタノール (15 mL) 中の実施例 2.3 から得られた生成物 (305 mg、1 mmol) および 2-アミノ-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロパン-1-オール (169 mg、1 mmol) の攪拌混合物を、2日間加熱還流した。溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物を得、次のステップで直接用いた。

## 【0311】

## ステップ2:

ジクロロメタン (50 mL) 中、ステップ 2 から得られた生成物の攪拌混合物に、塩化メタンスルホニル (228 mg、2.0 mmol) およびトリエチルアミン (0.5 mL、3.59 mmol) を加えた。2時間後、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、水 (50 mL) およびかん水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 1:5) によって精製し、目的化合物 (250 mg、50%、2ステップ) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) 2.82 (dd、 $J = 13.8$ 、6.7 Hz、1H)、2.97 (dd、 $J = 14.0$  Hz、6.8 Hz、1H)、3.25-3.31 (m、4H)、3.50 (s、3H)、3.76-3.85 (m、4H)、4.01-4.13 (m、1H)、4.40-4.48 (m、1H)、4.50-4.63 (m、1H)、7.12 (t、 $J = 9.0$  Hz、2H)、7.37 (dd、 $J = 8.6$ 、5.7 Hz、2H)、7.82 (d、 $J = 9.5$  Hz、1H)、8.18 (dd、 $J = 9.7$ 、2.6 Hz、1H)、8.2

40

MS (ESI $^+$ )  $m/z$  503 (M+1)

## 【0312】

## ステップ3:

メタノール (25 mL) 中、ステップ 3 から得られた生成物 (228 mg) および固体水酸化ナトリウム (40 mg、1 mmol) を混合した。結果として生じる混合物を室温で1時間攪拌し、氷水 (100 mL) を加えた。結果として生じる沈殿物を濾過によって収集し、冷水で洗浄し、目的化合物のナトリウム塩 (170 mg、76%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz、D6-DMSO) 3.07 (2H、m、 $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{F}$ )、3.24 (4H、m、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ )、3.85 (4H、m、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ )

50

)、4.54 (1H、m、環状-NCHCH<sub>2</sub>O-)、7.00 (2H、t、J = 9.0 Hz、ArH)、7.30 (2H、m、ArH)、7.64 (1H、d、J = 10.0 Hz、ArH)、7.80 (1H、dd、J = 2.7、9.9 Hz、ArH)、8.13 (1H、d、J = 2.4 Hz、ArH)。

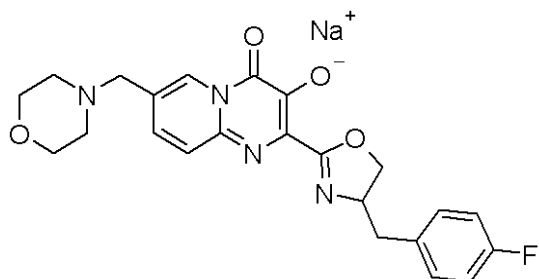
MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 423 (M-Na-1)

HPLC 方法 7 87.0% / 17.7分。

【0313】

実施例 25.2 : 2-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-4,5-ジヒドロ-オキサゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-イルメチル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン ; ナトリウム塩の調製

10



実施例 13.7 (ステップ 4) から得られた生成物を用いて、実施例 25.1 に記載された製法に基づいて、目的化合物を得た。

20

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 461 (M-Na+1)

HPLC 方法 7 85.4% / 11.4分。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、D6-DMSO) : 8.55 (1H、s、Ar-CH)、7.42 (3H、m、Ar-CH)、6.89 (2H、m、Ar-CH)、6.75 (1H、m、Ar-CH)、4.27 (2H、m、OCH<sub>2</sub>CH[N])、3.72 (4H、m、CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)、3.59 (2H、s、Ar-CH<sub>2</sub>)、3.25 (1H、m、OCH<sub>2</sub>CH[N])、2.51 (4H、m、CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>)

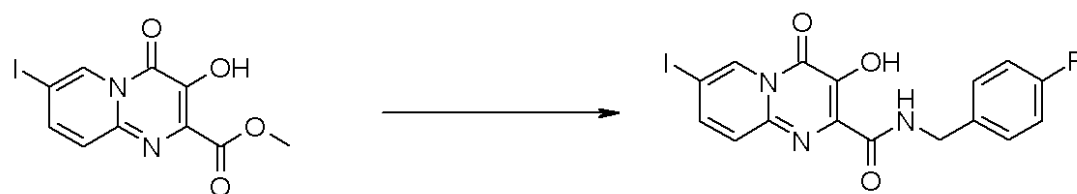
【実施例 26】

【0314】

実施例 26.1 : 7-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製

30

実施例 26.1.1 : 3-ヒドロキシ-7-ヨード-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



40

実施例 6 に記載された製法に基づいて、実施例 23.1 (ステップ 1) から得られた生成物を反応させ、目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、D6-DMSO) : 4.59 (2H、d、J = 6.9 Hz、NHCH<sub>2</sub>)、7.15 (2H、m、ArH)、7.29 (1H、d、J = 9.4 Hz、H9)、7.38 (2H、dd、J = 8.3、5.9 Hz、ArH)、7.81 (1H、dd、J = 9.4、1.7 Hz、H8)、9.71 (1H、t、J = 6.9 Hz、NHCH<sub>2</sub>)、12.33 (1H、s、OH)、

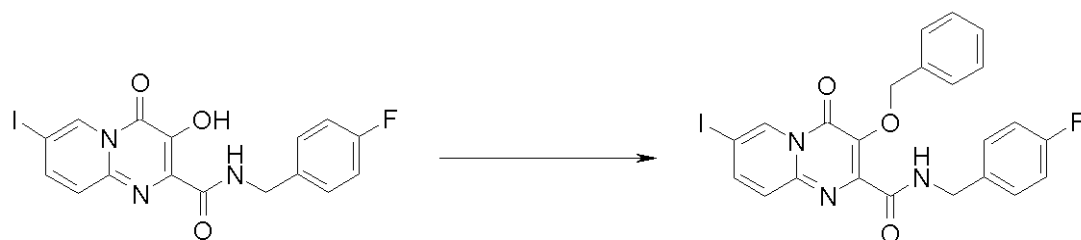
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 440 (M+1)。

HPLC 方法 7 97.5% / 15.5分。

【0315】

50

実施例 26.1.2 : 3-ベンジルオキシ-7-ヨード-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



10

実施例 18.1 に記載された製法に基づき、目的生成物を得た。

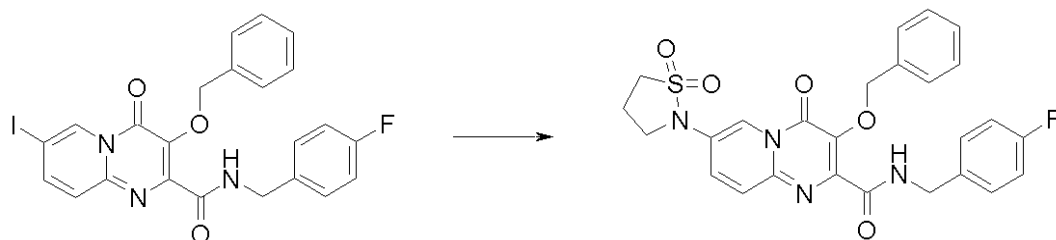
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 4.41 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 5.12 (2H, s,  $\text{ArCH}_2\text{O}$ ), 7.04 (2H, t,  $J = 9.1$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7.32-7.39 (7H, m,  $\text{ArH}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J = 0.6$ , 9.3 Hz, H9), 8.06 (1H, dd,  $J = 2.1$ , 9.3 Hz, H8), 9.01-9.13 (2H, m, H6 および  $\text{NHCH}_2$ )

$\text{MS (ESI}^+) m/z$  530 ( $M+1$ )

【0316】

実施例 26.1.3 : 3-ベンジルオキシ-7-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製

20



30

実施例 26.1.2 から得られた生成物 (100 mg, 0.189 mmol)、イソチアゾリジン 1,1-ジオキソド (46 mg, 0.378 mmol)、ヨウ化銅 (I) (4 mg, 0.019 mmol)、 $N,N$ -ジメチルエチルジアミン (3 mg, 0.039 mmol) および炭酸カリウム (55 mg, 0.378 mmol) を DMF (4.0 mL) 中で混合し、80 °C まで加熱した。2 時間後、TLC は反応が完結したことを示した。反応混合物を室温まで冷却し、塩酸水溶液 (1.0 M, 40 mL) に注いだ。結果として生じる固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させ、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 50 : 1) にかき、目的生成物 (93 mg, 95%) を得た。

40

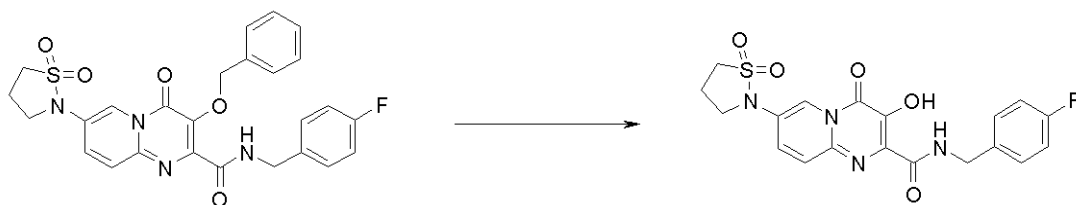
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 3.64 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz, 環状-( $\text{SO}_2$ )- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.89 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz, 環状-( $\text{SO}_2$ )- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ -), 4.43 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 5.14 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.06 (2H, t,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7.32-7.48 (7H, m,  $\text{ArH}$ ), 7.84 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J = 2.8$ , 9.7 Hz,  $\text{ArH}$ ), 8.61 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 9.07 (1H, t,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ )。

【0317】

実施例 26.1.4 : 7-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド

50

## ドの調製



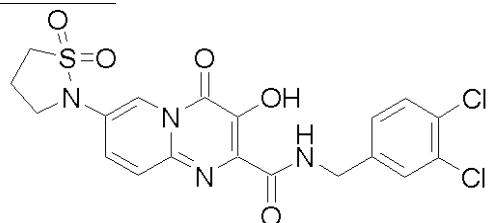
実施例 19.8 に記載された製法に基づき、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 3.62 (2H, t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ 、環状-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-)、3.84 (2H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ 、環状-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-)、4.50 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ 、-(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、7.16 (2H, t,  $J = 8.7\text{ Hz}$ 、ArH)、7.41 (2H, m, ArH)、7.64 (1H, d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ 、ArH)、7.83 (1H, dd,  $J = 2.7$ 、9.9 Hz, ArH)、8.35 (1H, d,  $J = 1.8\text{ Hz}$ 、ArH)、9.74 (1H, bt, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、12.28 (1H, s, OH)。

MS (API<sup>+</sup>)  $m/z$  455 (M+Na)

【0318】

実施例 26.2 : 7-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



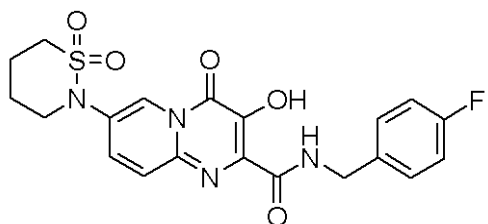
実施例 26.1 に記載された製法に基づき、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) 3.62 (2H, t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ 、環状-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-)、3.84 (2H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ 、環状-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-)、4.52 (2H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ 、-(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、7.36 (1H, dd,  $J = 2.1$ 、8.1 Hz, ArH)、7.62 (3H, m, ArH)、7.84 (1H, dd,  $J = 2.1$ 、9.9 Hz, ArH)、8.36 (1H, d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ 、ArH)、9.78 (1H, bt, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、12.14 (1H, s, OH)。

MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  481 (M[Cl<sup>3 5</sup>]-1)

【0319】

実施例 26.3 : 7-(1,1-ジオキソ-[1,2]チアジナン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



実施例 26.1 に記載された製法に基づき、目的化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, D6-DMSO) : 12.32 (1H, s, OH)、9.72 (1H, t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ 、NH)、8.60 (1H, s, Ar-CH)、7.71 (1

10

20

30

40

50

H、d、J = 9.6 Hz、Ar-CH)、7.56 (1H、d、J = 9.6 Hz、Ar-CH)、7.43 (2H、m、Ar-CH)、7.18 (1H、d、J = 8.7 Hz、Ar-CH)、7.15 (1H、d、J = 8.7 Hz、Ar-CH)、4.51 (2H、d、J = 6.3 Hz、NHCH<sub>2</sub>)、3.77 (2H、m、CH<sub>2</sub>N)、3.42 (2H、m、CH<sub>2</sub>S)、2.18 (2H、m、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)、1.86 (2H、m、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S)。

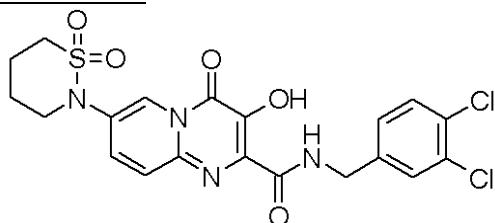
MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 447 (M+1)

HPLC 方法 796.1% / 12.0分。

【0320】

実施例 26.4 : 7-(1,1-ジオキソ-[1,2]チアジナン-2-イル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製

10



実施例 26.1に記載された製法に基づき、目的化合物を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、D6-DMSO) 1.84 (2H、bm、環状-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-)、2.18 (2H、bm、環状-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-)、3.40 (2H、bm、環状-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-)、3.74 (2H、bm、環状-(SO<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-)、4.50 (2H、d、J = 6.6 Hz、-(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、7.50 (1H、dd、J = 1.8、8.2 Hz、ArH)、7.58 (3H、m、ArH)、7.69 (1H、dd、J = 2.4、9.9 Hz、ArH)、8.58 (1H、d、J = 1.8 Hz、ArH)、9.76 (1H、t、J = 6.9 Hz、-(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、12.16 (1H、s、OH)。

MS (API<sup>+</sup>) m/z 497 (M[C1<sup>35</sup>]+1)

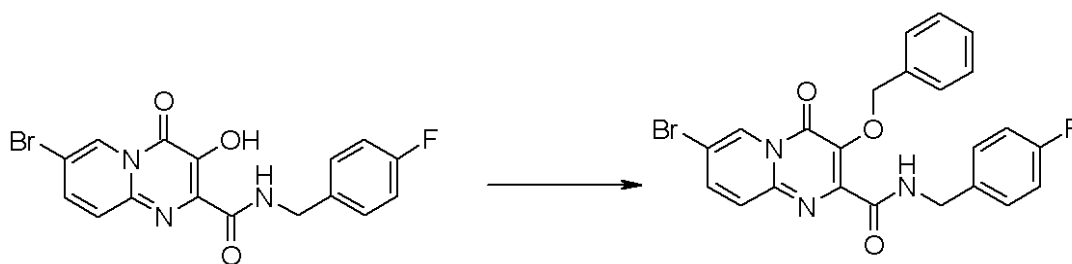
30

HPLC 方法 792.0% / 13.2分。

【0321】

実施例 26.5 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-7-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製

実施例 26.5.1 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-7-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製



40

実施例 6 から得られた生成物を実施例 8.1に記載された条件下で反応させ、目的生成物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、D6-DMSO) 4.43 (2H、d、J = 6.0 Hz、NHCH<sub>2</sub>)、5.15 (2H、s、CH<sub>2</sub>O)、7.06 (2H、t、J = 8.8 Hz、Ar

50

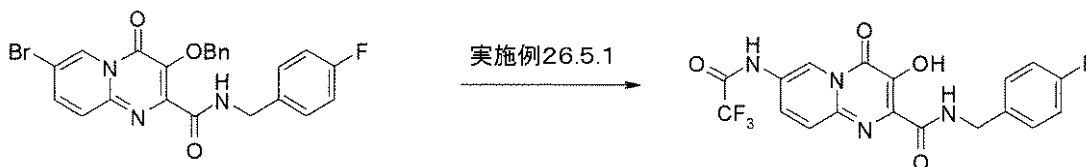
H)、7.28-7.51 (7H、m、ArH)、7.69 (1H、d、 $J = 9.5$  Hz、H9)、8.02 (1H、dd、 $J = 1.7, 9.6$  Hz、H8)、9.02 (1H、d、 $J = 1.5$  Hz、H6)、9.09 (1H、t、 $J = 5.9$  Hz、NHCH<sub>2</sub>)。

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 482 (M [Br<sup>79</sup>]+1)、484 (M [Br<sup>81</sup>]+1)

【0322】

実施例 26.5.2 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-7-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミドの調製

【化48】



10

実施例 26.5.1 から得られた生成物を、トリフルオロアセトアミドを用いて実施例 26.1.3 に記載された条件下で反応させ、目的化合物 (22 mg、31%) を得た。

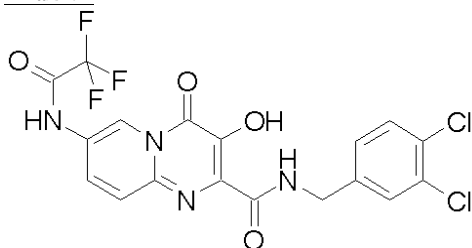
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz、D6-DMSO) 4.49 (2H、d、 $J = 6.0$  Hz、-NH-CH<sub>2</sub>-)、7.15 (2H、m、ArH)、7.42 (2H、m、ArH)、7.57 (1H、d、 $J = 9.6$  Hz、ArH)、7.83 (1H、d、 $J = 9.6$  Hz、ArH)、9.36 (1H、dd、 $J = 1.8$  Hz、ArH)、9.72 (1H、bt、O=C-NH-CH<sub>2</sub>)、11.96 (1H、s、OH)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 423 (M-1)

HPLC 方法 7 96.7% / 12.4 分。

【0323】

実施例 26.6 : 3-ヒドロキシ-4-オキソ-7-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸 3,4-ジクロロ-ベンジルアミドの調製



30

実施例 26.5 に記載された製法に基づき、目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR ((300 MHz、D6-DMSO) 4.49 (2H、bd、 $J = 6.6$  Hz、-(C=O)NHCH<sub>2</sub>-)、7.34 (1H、m、ArH)、7.60 (3H、m、ArH)、7.89 (1H、dd、 $J = 2.4, 9.9$  Hz、ArH)、9.37 (1H、d、 $J = 2.1$  Hz、ArH)、9.75 (1H、bt、-(O=C)NHCH<sub>2</sub>-)、12.14 (1H、s、OH)。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 423 (M-1)

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 473 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

HPLC 方法 7 82.0% / 13.7 分。

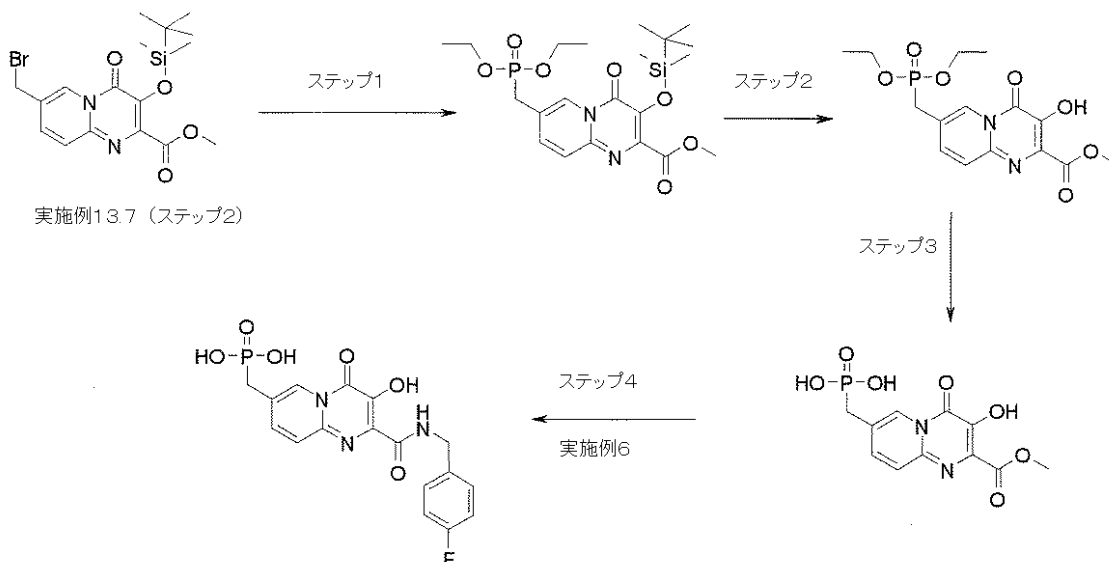
【実施例 27】

【0324】

実施例 27.1 : [2-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イルメチル]-ホスホン酸の調製

40

## 【化49】



## 【0325】

ステップ1：(実施例13.7(ステップ2)から得られた生成物を用いた)

トルエン(10ml)中の実施例13.7(ステップ2)から得られた生成物(347mg、0.81mmol)の攪拌溶液に、亜リン酸トリエチル(268mg、1.62mmol)を加えた。混合物を4時間加熱還流し、その後、真空中で濃縮乾固した。残留物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 30:1)にかけ、目的化合物(373mg、95%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 0.33(s、6H)、0.99(s、9H)、1.30(t、 $J=7.0\text{Hz}$ 、6H)、3.15(d、 $J=21.4\text{Hz}$ 、2H)、3.98(s、3H)、4.04-4.16(m、4H)、7.55-7.68(m、2H)、8.75(d、 $J=3.0\text{Hz}$ 、1H)

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 507 (M+23)

## 【0326】

ステップ2：

メタノール(5mL)中、ステップ1から得られた生成物(115mg、0.24mmol)およびp-トルエンスルホン酸(5mg、0.024mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、粗生成物を定量的に得、次のステップで直接用いた。

## 【0327】

ステップ3：

ステップ2から得られた粗生成物をアセトニトリル(4mL)に溶解し、攪拌溶液を冷却した(氷/水浴)。ヨウ化トリメチルシリル(191mg、0.97mmol)を滴加し、2時間後、溶液を室温まで加温し、一晩攪拌した。反応混合物をメタノールでクエンチし、次いで真空中で濃縮した。結果として生じる残留物にアセトニトリル(4mL)を加え、混合物を5分間超音波処理した。結果として生じる固体を濾過によって収集し、アセトニトリルで洗浄し、真空中で乾燥させ、目的生成物(62mg、87%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 3.36(d、重複、2H)、4.08(s、3H)、7.94(d、 $J=9.4\text{Hz}$ 、1H)、8.13(d、 $J=9.2\text{Hz}$ 、1H)、8.95(s、1H)

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 313 (M-1)

## 【0328】

ステップ4：

実施例6に記載された製法に基づき、目的化合物を得た。

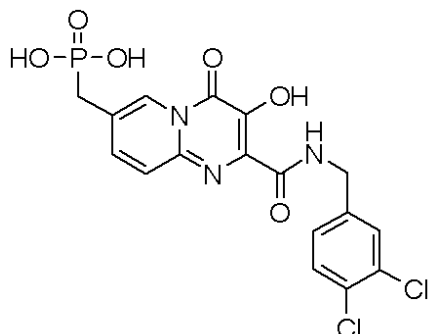
$^1\text{H NMR}$  (300MHz、 $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ) 3.07(2H、d、 $J=20.7\text{Hz}$ 、

-PCH<sub>2</sub>Ph-), 4.49 (2H, d, J = 5.7 Hz, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 7.15 (2H, m, ArH), 7.50 (4H, m, H7, H8および2×ArH), 8.58 (1H, s, H6), 9.74 (1H, bs, -(O=C)NHCH<sub>2</sub>-), 12.15 (1H, bs, OH)

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 406 (M-1)

【0329】

実施例 27.2 : [2-(3,4-ジクロロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イルメチル]-ホスホン酸の調製



10

実施例 27.1 に記載された製法に基づき、目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D6-DMSO) 2.97 (2H, d, J = 21.3 Hz, PCH<sub>2</sub>), 4.49 (1H, d, J = 5.4 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 7.49 (5H, m, H8, H9および2×ArH), 8.58 (1H, bs, H6), 9.75 (1H, bs, CH<sub>2</sub>NH), 11.8 (1H, bs, OH)

MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 456 (M[Cl<sup>35</sup>]-1)

20

【実施例 28】

【0330】

実施例 28 生物学的アッセイ

下記のアッセイ技術を用いて、本発明の化合物の生物活性について検査しうる：

【0331】

実施例 28.1 3'プロセシング/鎖移行組合せアッセイ：

発表された方法 (オベンデン (Ovenden) ら、Phytochemistry. 2004 Dec ; 65 (24) : 30 255-9.) と同様の、組合せ 3'-プロセシング/鎖移行アッセイ法を用いることができる。アッセイは、96 ウェルプレート型に適合させうる。要約すると、400 ng の検査化合物を 30 nM の基質 DNA とインキュベートするが、基質 DNA はアニールした U5 LTR 配列オリゴヌクレオチドからなり、ジゴキシゲニン (DIG ; 5'-ACTGCTAGAGATTTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-DIG-3') またはピオチン (5'-Bio-GACCCCTTTTAGTTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGT-3') でタグをつけ、各基質が逆ストランド上に DIG タグまたは Bio タグのいずれかを有するようにしている。反応は 37 °C で 2 時間行い、3'プロセシングおよび鎖移行活性の結果として産生される生成物はストレプトアビジンプレートに結合し、抗 DIG アルカリホスファターゼ複合体および p-ニトロフェニルリン酸基質を用いて検出される。

40

【0332】

実施例 28.2 鎖移行特異的アッセイ：

鎖移行特異的アッセイは、前処理した LTR 末端 (5'-Bio-GACCCCTTTTAGTTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCA-3') を表すピオチン化基質を用いる以外は、3'プロセシング/鎖移行組合せアッセイと同様の形式である。

10 mM Tris-Cl pH 8.0、100 mM NaCl、2 mM EDTA 中で、オリゴヌクレオチド 5'-ピオチン-GACCCCTTTTAGTTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCA-3' および 5'-ACTGCTAGAGATTTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-Dig-3' を、終濃度 30 μM でアニールする。

50



各反応(40  $\mu$ l)は、20 mM Tris-Cl pH7.5、25 mM NaCl、5 mM  $MnCl_2$ 、5 mM  $MgCl_2$ 、5 mM B-ME、50  $\mu$ g/mL BSA、0.05% (v/v) Tween-20を含む反応緩衝液中、30 nM基質DNAおよび400 ngインテグラーゼを含む。

化合物をDMSO中、1/10最終反応体積で加える。

反応を37 で2時間インキュベートし、次いで33 mM Tris-Cl pH7.5、664 mM NaCl、16.6 mM EDTA、0.166 mg/mL超音波処理サケ精子DNAを含む調整緩衝液60  $\mu$ lを加える。

次いで試料をストレプトアビジンコートプレートに移し、酵素反応の生成物を室温で1時間結合させる。

次いでプレートを30 mM NaOH、200 mM NaCl、1 mM EDTAで3  $\times$  5分洗浄し、次いでwash2(10 mM Tris-Cl pH8.0、6 mM EDTA、0.1 mg/mLヌクレアーゼフリーBSA)で3  $\times$  5分洗浄する。

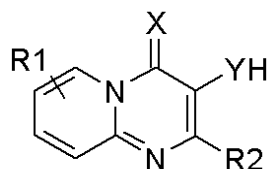
次いで、wash2緩衝液で1/2000に希釈した抗ジゴキシゲニンホスファターゼFab(ロシュ、0.1 U/mL)を各ウェルに加え、プレートを37 で1時間インキュベートする。

次いでプレートをTBS-Tween-20(0.1%)で3回洗浄し、次いでTBSで2回洗浄し、100  $\mu$ l基質(1 mg/mL p-ニトロフェニルリン酸、0.1 M Tris、pH9.8中)を加え、十分な色が発生するまでプレートをインキュベートする。

【0333】

#### 実施例28.3 HIV複製の阻害

2  $\mu$ g/mLポリブレンを含むRF-10(RF-10/2)中、細胞を50,000細胞/50  $\mu$ l/ウェルで96ウェルマイクロタイタープレートに蒔く。化合物をRF-10/2中の4  $\times$  終濃度で調製し、30  $\mu$ lを細胞に加える。ウイルス(40  $\mu$ l、RF-10/2中、1600 pfuを含む)を各ウェルに加えるか、またはネガティブコントロールおよび化合物細胞毒性のアッセイのために40  $\mu$ l RF-10/2を加える。24時間後、さらに90  $\mu$ lの培地または1  $\times$  化合物を含む培地を各ウェルに加える。感染4日後、100  $\mu$ lの培地を各ウェルから除去し、化合物を含むまたは含まない100  $\mu$ lの新たな培地と交換する。48時間後、上清を収集し、細胞外p24の水準を決定する。上清を1/10,000に希釈し、Vironostika p24アッセイキットを用いてp24水準をアッセイする。EC<sub>50</sub>は、HIV p24産生をドラッグコントロールがない場合の50%まで阻害するために必要な濃度として計算される。

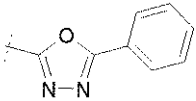
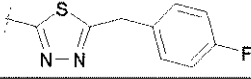
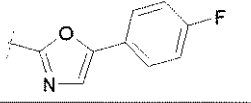
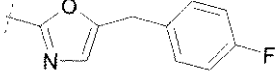
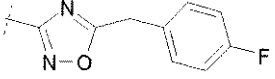


10

20

30

【表 1】

X	Y	R 1	R 2	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	CC50 (μM)
0	0	7-Br	CONHCH <sub>2</sub> (4F-Ph)	++	+++	+
0	0	7-Me	CONHCH <sub>2</sub> (4F-Ph)	++		NT
0	0	7-Me	CONHCH <sub>2</sub> (3,4-ClPh)	+++	+++	+
0	0	7-Me	CONHCH <sub>2</sub> (3,4-ClPh)	NT	+++	+
0	0	7-Me	CONHCH <sub>2</sub> (4F-Ph)	NT	+++	+
0	0	7-Me		+	NT	NT
0	0	7-Me		+++	NT	NT
0	0	7-Me		+	NT	NT
0	0	7-Me		+++	NT	NT
0	0	7-Me		+++	NT	NT

10

20

N/A : 該当なし

NT : 検査せず

+++は、0.001 μM ~ 1 μMの間の値を示す

++は、1 μM ~ 10 μMの間の値を示す

+は、1 μMを超える値を示す

## 【0334】

実施例 2.8.4 野生型および変異型 (Q148K) HIV インテグラーゼに対する活性の比較

30

## 実施例 2.8.4.1 鎖移行アッセイ :

発表された方法 (オベンデン (Ovenden) ら、Phytochemistry, 2004 Dec ; 65 (24) : 3255-9.) と同様の鎖移行アッセイ法を用いる。要約すると、400 ng の野生型または薬剤耐性変異型の酵素を検査化合物と混合し、30 nM 基質 DNA とインキュベートする。基質 DNA は HIV DNA 末端を模倣するように設計するが、3' 末端プロセッシングを受け、アニールした U5 LTR 配列オリゴヌクレオチドからなり、ジゴキシゲニン (DIG ; 5'-ACTGCTAGAGATTTTCCACACTGACTAAAAGGGTCT-DIG-3') またはピオチン (5'-Bio-GACCCTTTTAGTCAAGTGTGGA AAAATCTCTAGCA-3') でタグをつけ、各基質が逆ストランド上に DIG タグまたは Bio タグのいずれかを有するようにしている。反応は 37 °C で 1 時間行う。鎖移行活性の結果として産生する生成物は、ストレプトアビジンプレートに結合し、抗 DIG アルカリホスファターゼ複合体および p-ニトロフェニルリン酸基質を用いて検出される。

40

図 1 は、野生型インテグラーゼおよび Q148K 変異を含むインテグラーゼに対する、選択化合物から得られた鎖移行アッセイの結果の例を示す。

## 【0335】

## 実施例 2.8.4.2 変異酵素 :

HIV インテグラーゼは、HIV-1 gag および pol 配列の大部分を含むシャトルベクター (pGEM) 内で部位特異的変異誘発を用いて変異させ、発表されたインテグラーゼ阻害剤に対して耐性を付与すると発表されたインテグラーゼ配列を作成した。これら

50

は、Q148Kなどの変異を含むが、これに限定されない。次いでインテグラーゼコード領域をPCRにかけ、細菌発現ベクターにクローン化した。目的変異の特異的導入は、配列分析によって確認した。タンパク質を発現させ、精製し、鎖移行アッセイに用いた。

【0336】

本願明細書を通じて、"comprise"という単語、または"comprises"もしくは"comprising"などの変形は、記載した元素、整数もしくはステップ、または元素、整数もしくはステップの群を含むが、他の元素、整数もしくはステップ、または元素、整数もしくはステップの群を排除しないことを意味すると理解されるであろう。

【0337】

本願明細書で言及した全ての出版物は、参照することにより本願明細書に組み込まれる。文書、行為、物質、装置、物品または本願明細書に含まれているこれらと同等のものいずれの考察も、もっぱら本発明についての背景を提供するためのものである。本出願の各請求項の優先日前にオーストラリアまたは他の場所で存在していたからといって、これらの事項のいずれかまたは全てが先行技術ベースの一部を形成する、または本発明に関連する技術分野における共通一般知識であったということを認めるものではない。

【0338】

当業者にとって当然のことながら、広く記載したように、発明の精神または範囲から離れることなく、特定の実施態様で示したように発明に多数の変形および/または変更がされてよい。本実施態様はそれゆえ、あらゆる点で実例的であり、制限的ではないと考えられる。

【0339】

参考文献

Tisler, M. and Zupet, R., *Organic Preparations and Procedures International*, 22(4), 1990, 532-534.

Vompe A.F. & Turitsyna N.F., *J.Gen.Chem.of the USSR*, 1957, 27, 3318-3325.

Martinez-Barrasa V., Delgado F., Burgos C., Garcia-Navio J.L., Izquierdo M.L. & Alvarez-Builla J., *Tetrahedron*, 2000, 56, 2481-2490.

Carceller R., Garcia-Navio J.L., Izquierdo M.L., Alvarez-Builla J., Fajardo M., Gomez-Sal P. & Gago F., *Tetrahedron*, 1994, 50(17), 4995-5012.

Burgos C., Delgado F., Garcia-Navio J.L., Izaquierdo M.L. & Alvarez-Builla J., *Tetrahedron*, 1995, 51(31), 8649-8654.

de la Rosa R., Martinez-Barrasa V., Burgos C. & Alvarez-Builla J., *Tet.Let.*, 2000, 41, 5837-5840.

Behrman E.J., Kiser R.L., Garas W.F., Behrman E.C. & Pitt B.M., *J.Chem.Res.(M)*, 1995, 1051-1063.

10

20

30

【 図 1 】

移行アッセイ結果

	化合物	18042907 フェルヒ		20002907 フェルヒ		平均値	標準偏差
		IC50 (nM)	IC90 (nM)	IC50 (nM)	IC90 (nM)		
P1	AVX15504	0.8	85	1	94	0.73	0.31
野生型	AVX15504	0.42	89	1	95		
	AVX15507	0.3	90	0.6	95	0.32	0.10
	AVX15507	0.88	90	0.46	95		
	AVX15507	0.16	94	0.2	96	0.15	0.05
	AVX15507	0.11	93	0.1	96		
	AVX15670	5	93	0.9	88	2.38	1.94
	AVX15670	3.2	94	1.1	89		
	AVX14713	0.68	94	0.16	92	0.19	0.04
	AVX14713	0.07	93	0.11	93		
	AM939	4	97	1.6	97	1.87	1.43
	AM939	1.8	98	0.66	97		
P2	AVX15504	1.4	77	5	74	1.63	2.22
Q148K	AVX15504	2.1	75	6	75		
	AVX15507	0.1	84	0.3	84	0.44	0.34
	AVX15507	0.22	82	0.65	87		
	AVX15507	0.009	85	0.28	88	0.04	0.03
	AVX15507	0.01	87	0.66	88		
	AVX15670	4.3	69	13	60	13.69	10.80
	AVX15670	4.3	70	23	59		
	AVX14713	0.1	89	1	86	0.06	0.42
	AVX14713	0.2	90	0.69	87		
	AM939	16	72	36	92	17.00	14.09
	AM939	8	76	12	77		
	AVX14713	90	64	20	60		
	AVX14713	291	66	400	70		

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 0 5
C 0 7 D 513/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 5 5
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(31)優先権主張番号 2007903401

(32)優先日 平成19年6月25日(2007.6.25)

(33)優先権主張国 オーストラリア(AU)

(31)優先権主張番号 2007904114

(32)優先日 平成19年7月31日(2007.7.31)

(33)優先権主張国 オーストラリア(AU)

(72)発明者 エリック・デイル・ジョーンズ

オーストラリア3 1 6 5 ビクトリア州イースト・ベントリー、ビクター・ロード1 8 番

(72)発明者 ジョナサン・アラン・ビクター・コーツ

オーストラリア3 1 9 3 ビクトリア州ボーマリス、ハッチソン・アベニュー9 エイ番

(72)発明者 デイビッド・イアン・ローズ

オーストラリア3 0 8 1 ビクトリア州ハイデルバーグ・ハイツ、マートル・ストリート1 5 番

(72)発明者 ジョン・ジョセフ・デッドマン

オーストラリア3 0 5 3 ビクトリア州カールトン、ケイ・ストリート1 1 4 番

(72)発明者 ニコラス・アンドリュー・バンデグラフ

オーストラリア3 1 8 1 ビクトリア州ブララン、ラーノック・ストリート1 0 番

(72)発明者 リサ・ジェーン・ウィンフィールド

オーストラリア3 1 8 2 ビクトリア州セイント・キルダ、スペンサー・ストリート4 / 1 番

(72)発明者 ネーラナット・ティエントン

オーストラリア3 1 4 4 ビクトリア州マルバーン、ワットルツリー・ロード3 0 / 1 5 8 - 1 6 0 番

(72)発明者 ウィリアム・イッサ

オーストラリア3 1 6 5 ビクトリア州ヌナウェイディング、オーシャネシー・ストリート4 番

(72)発明者 ニール・チョイ

オーストラリア3 1 0 7 ビクトリア州ローワー・テンプルストウ、フェアバンク・クレセント4 1 番

(72)発明者 キャサリン・マクファーレン

オーストラリア3 1 6 6 ビクトリア州ハンティングデイル、ロス・ストリート5 番

審査官 富永 保

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 5 / 0 6 1 4 9 0 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CA/REGISTRY(STN)