

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5535204号
(P5535204)

(45) 発行日 平成26年7月2日(2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日(2014.5.9)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	117A
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 471/04	CSP
A61K 31/519	(2006.01)	A61K 31/5377	
A61P 31/12	(2006.01)	A61K 31/519	
A61P 31/18	(2006.01)	A61P 31/12	

請求項の数 26 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-515028 (P2011-515028)
 (86) (22) 出願日 平成21年7月2日(2009.7.2)
 (65) 公表番号 特表2011-526248 (P2011-526248A)
 (43) 公表日 平成23年10月6日(2011.10.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2009/000858
 (87) 国際公開番号 W02010/000032
 (87) 国際公開日 平成22年1月7日(2010.1.7)
 審査請求日 平成24年3月28日(2012.3.28)
 (31) 優先権主張番号 2008903407
 (32) 優先日 平成20年7月2日(2008.7.2)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア(AU)
 (31) 優先権主張番号 61/161,931
 (32) 優先日 平成21年3月20日(2009.3.20)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 508322820
 アベキサ・リミテッド
 AVEXA LIMITED
 オーストラリア3121ビクトリア州リッ
 チモンド、スワン・ストリート576番
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 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

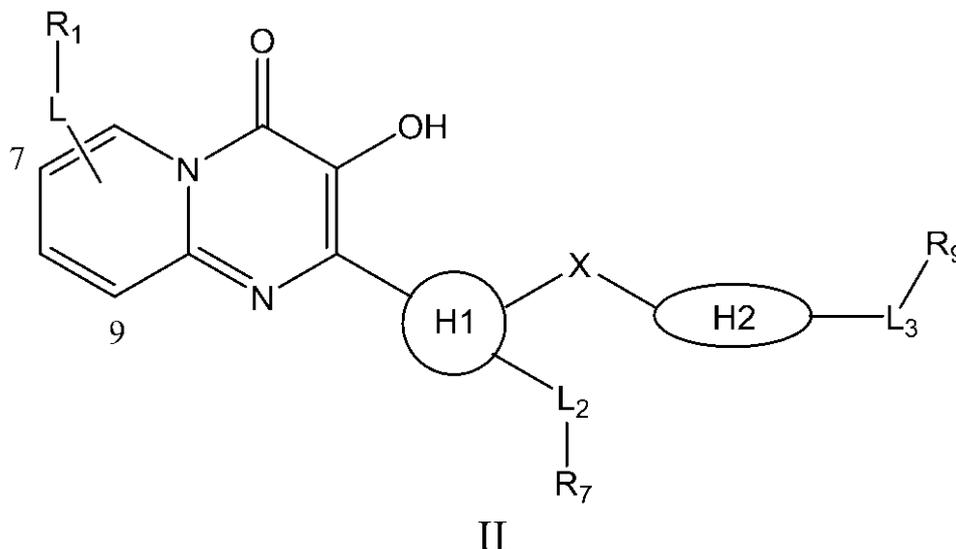
(54) 【発明の名称】 抗ウイルス特性を有する化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I :

【化 1】



で示される化合物または製薬的に許容し得る水和物、塩、またはプロドラッグ

[式中、

L - R₁は、それぞれ7位および9位の2個の置換基であり、

Lはそれぞれ独立に不在であるかまたはZ、- C₁₋₃アルキレン、>C=Z、- C Z₂-、- C (=Z) - C₁₋₃アルキレン、- C Z₂ - C₁₋₃アルキレン、- C₁₋₃アルキレン - C (=Z) -、- C₁₋₃アルキレン - C Z₂ -からなる群から選択され、ここでZはそれぞれ独立にO、S、およびNHから選択され；

R₁はそれぞれ以下からなる群：

水素、C₁₋₁₀アルキル（ここでアルキル鎖の炭素原子の1以上が場合により酸素原子に置き換わっていてもよい）、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、S(O)NR₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C₁₋₁₀アルキル、およびC₅₋₁₀シクロアルキル（ここでシクロアルキル環の炭素原子の1以上が1以上の酸素原子で置き換わっている）

10

から独立に選択され；

R₃およびR₄はそれぞれ以下からなる群：

水素、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルNR₅R₆、-(CO)(CO)NR₅R₆

から独立に選択されるか、または

R₃およびR₄は結合している窒素と一緒に、N、OまたはSから選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含む5～7員の複素環を形成し、ここでSは、S、S(O)またはS(O)₂の酸化状態であり、該複素環はハロ、C₁₋₄アルキル、CO₂C₁₋₄アルキル、NR₅R₆；C₁₋₄アルキルNR₅R₆から選択される1以上の置換基で炭素または窒素原子が置換されていてもよく、そしてさらに複素環の炭素原子の1つがカルボニル炭素であってよく；

20

R₅およびR₆はそれぞれHおよびC₁₋₄アルキルからなる群から選択されるか、またはR₅およびR₆は結合している窒素と一緒に、N、OまたはSから選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含む5～7員の複素環を形成し、ここでSは、S、S(O)またはS(O)₂の酸化状態であり、該複素環はハロおよびC₁₋₄アルキルから選択される1以上の置換基で炭素または窒素原子が置換されていてもよく；

30

R₁がアルキルアリールであるとき、該アルキルアリール置換基のアリール基は、C₁₋₁₀アルキル、- O - C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、- O - C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、- O - アルキルアリール、SO₂NR₃R₄から選択される置換基で置換されていてもよく；

H₁は、N、OおよびSからなる群から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～6員の飽和、一部飽和または芳香族環であり；

L₂ - R₇は0～2個の置換基であって、

L₂はそれぞれ独立に不在であるか、またはZ、- C₁₋₃アルキレン、>C=Z、- C Z₂-、- C (=Z) - C₁₋₃アルキレン、- C Z₂ - C₁₋₃アルキレン、- C₁₋₃アルキレン - C (=Z) -、- C₁₋₃アルキレン - C Z₂ -からなる群から選択され、ここでZはそれぞれ独立にO、S、およびNHから選択され；

40

R₇はそれぞれ以下からなる群：

水素、C₁₋₁₀アルキル（ここでアルキル鎖の炭素原子の1以上が場合により酸素原子に置き換わっていてもよい）、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、S(O)NR₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C₁₋₁₀アルキル、およびC₅₋₁₀シクロアルキル（ここでシクロアルキル環の炭素原子の1またはそれ以上が1またはそれ以上の酸素原子で置き換わっていてもよい）

から独立に選択され；

XはCR₈R₈'であって、

R₈およびR₈'はそれぞれHおよびC H₃からなる群から独立に選択され；

50

H₂はN、OおよびSからなる群から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を含む5～6員の飽和、一部飽和または芳香族環であり；

L₃ - R₉は0～3個の置換基であって、

L₃はそれぞれ独立に不在であるかまたはZ、-C₁₋₃アルキレン、>C=Z、-CZ₂-、-C(=Z)-C₁₋₃アルキレン、-CZ₂-C₁₋₃アルキレン、-C₁₋₃アルキレン-C(=Z)-、-C₁₋₃アルキレン-CZ₂-からなる群から選択され、ここでZはそれぞれ独立にO、S、およびNHから選択され；

R₉は以下からなる群：

水素、C₁₋₁₀アルキル（ここでアルキル鎖の炭素原子の1以上が場合により酸素原子に置き換わっていてもよい）、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアリール、S(O)NR₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C₁₋₁₀アルキル、およびC₅₋₁₀シクロアルキル（ここでシクロアルキル環の炭素原子の1またはそれ以上が1またはそれ以上の酸素原子で置き換わっていてもよい）

から独立に選択され；

但し、L - R₁、L₂ - R₇、およびL₃ - R₉の少なくとも1つはヘテロ原子を含む基であり、

該プロドラッグは、(i)アミノ酸残基、または2またはそれ以上のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が式IIの化合物のフリーのアミノ基、ヒドロキシ基またはカルボン酸基に共有結合で結合した化合物、(ii)炭酸、カルバミン酸、アミドまたはアルキルエステルが、カルボニル基を介して式IIの化合物のフリーのアミノ基、ヒドロキシ基またはカルボン酸基に共有結合で結合した化合物、または(iii)リン-酸素結合を介して式IIの化合物のフリーのヒドロキシルに結合した、式IIの化合物のリン酸エステルである。

【請求項2】

R₈およびR₈'がそれぞれHである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

少なくとも1つのLR₁がモルホリノである、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

H₁が、チアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールからなる群から選択される5員の芳香族複素環である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

H₁が、イミダゾールおよびチアゾールからなる群から選択される、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

H₂がフェニルである、請求項1～5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

L₂ - R₇が不在である、請求項1～6のいずれかに記載の化合物。

【請求項8】

L₃ - R₉が少なくとも2個の置換基であり、1つ目のL₃ - R₉はハロであって、2つ目のL₃ - R₉において、L₃は不在または>C=Oから選択され、R₉はハロ、NR₃R₄およびSO₂NR₃R₄からなる群から選択される、請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

少なくとも1つのNR₃R₄が、モルホリノ、5員の環状スルホンアミドまたは6員の環状スルホンアミドである、請求項1～8のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

5員の環状スルホンアミドがイソチアゾリジンである、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

L - R₁が少なくとも2個の置換基であって、1つ目のL - R₁はハロであり、2つ目のL - R₁において、Lは不在または>C=Oから選択され、R₁はハロ、NR₃R₄およびS

10

20

30

40

50

$O_2NR_3R_4$ からなる群から選択される、請求項1～10のいずれかに記載の化合物。

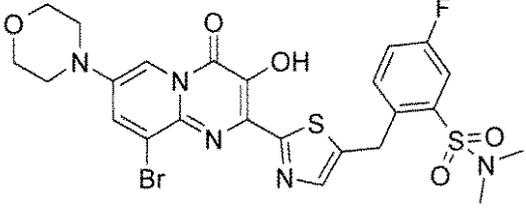
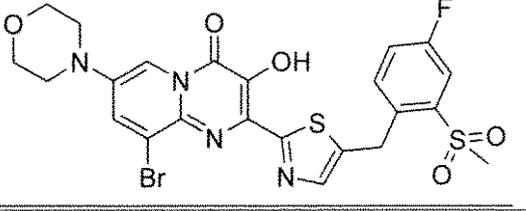
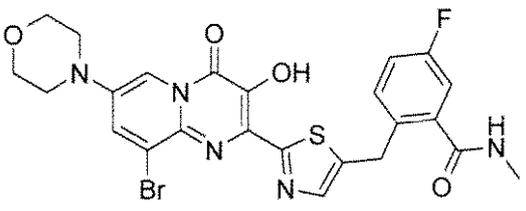
【請求項12】

但書のヘテロ原子を含む基が NR_3R_4 および $SO_2NR_3R_4$ から選択される、請求項1～11のいずれかに記載の化合物。

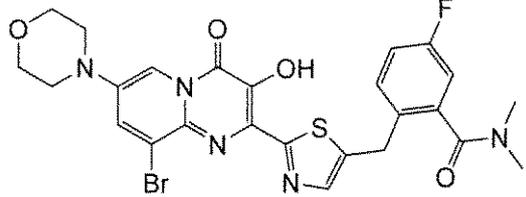
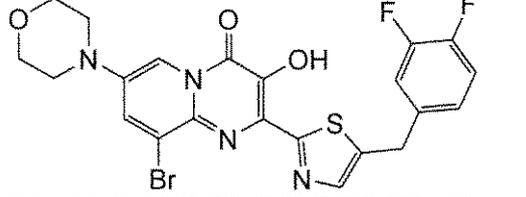
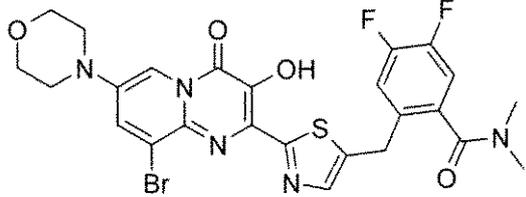
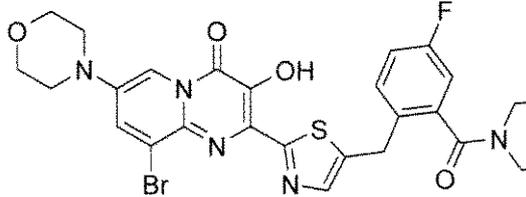
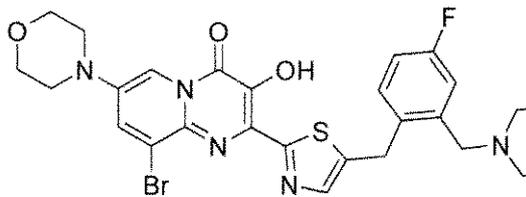
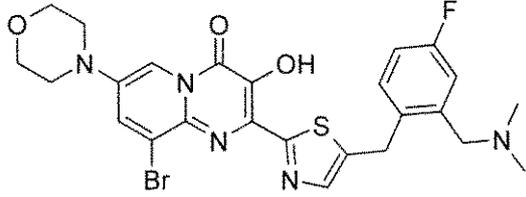
【請求項13】

以下からなる群：

【表3】

	<p>2-[2-(9-ブロモ-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- イル)-チアゾール-5-イルメチ ル]-5-フルオロ-N,N-ジメチル- ベンゼンスルホンアミド</p>	10
	<p>9-ブロモ-2-[5-(4-フルオロ-2- メタンスルホニル-ベンジル)- チアゾール-2-イル]-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</p>	
	<p>2-[2-(9-ブロモ-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- イル)-チアゾール-5-イルメチ ル]-5-フルオロ-N-メチル-ベン ズアミド</p>	

【表4】

	2-[2-(9-プロモ-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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-5-フルオロ-N,N-ジメチルベンズアミド
	9-プロモ-2-[5-(3,4-ジフルオロ-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
	2-[2-(9-プロモ-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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-4,5-ジフルオロ-N,N-ジメチルベンズアミド
	9-プロモ-2-[5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-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
	9-プロモ-2-[5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-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
	9-プロモ-2-[5-(2-ジメチルアミノメチル-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-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

10

20

30

【表 5】

	<p>9-プロモ-2-{5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-イソチアゾリジン-2-イルメチル)-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</p>	
	<p>9-プロモ-2-{5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-[1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-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</p>	10
	<p>9-プロモ-2-{5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-イソチアゾリジン-2-イル)-4-フルオロ-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-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</p>	20
	<p>N-{2-[2-(9-プロモ-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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-5-フルオロ-フェニル}-N,N',N'-トリメチル-オキサールアミド</p>	30
	<p>9-プロモ-2-{5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-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</p>	

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 1 4】

患者におけるウイルス感染の治療または予防において使用するための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的許容し得る水和物、塩またはプロドラッグ。

【請求項 1 5】

ウイルス感染が HIV または SIV 感染である、請求項 1 4 記載の化合物またはその製薬的許容し得る水和物、塩またはプロドラッグ。

【請求項 1 6】

HIV または SIV 感染が、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んでなる、請求項 1 5 記載の化合物またはその製薬的許容し得る水和物、塩またはプロドラッグ。

【請求項 1 7】

40

50

前記他のインテグラーゼ阻害剤がラルテグラビルまたはエルビテグラビルである、請求項 16 記載の化合物またはその製薬的許容し得る水和物、塩またはプロドラッグ。

【請求項 18】

ウイルス株が、Q148H/G140S 二重突然変異、N155H/E92Q 二重突然変異、121Y/T124K 二重突然変異または Q148K/G140A/E138A 三重突然変異を含む HIV インテグラーゼ酵素を含んでなる、請求項 15 ~ 17 のいずれか記載の化合物またはその製薬的許容し得る水和物、塩またはプロドラッグ。

【請求項 19】

患者におけるウイルス感染の治療または予防のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物またはその製薬的に許容し得る水和物、塩またはプロドラッグの使用。

10

【請求項 20】

ウイルス感染が HIV または SIV 感染である、請求項 19 記載の使用。

【請求項 21】

HIV または SIV 感染が、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んでなる、請求項 20 記載の使用。

【請求項 22】

前記他のインテグラーゼ阻害剤がラルテグラビルまたはエルビテグラビルである、請求項 21 記載の使用。

【請求項 23】

ウイルス株が、Q148H/G140S 二重突然変異、N155H/E92Q 二重突然変異、121Y/T124K 二重突然変異または Q148K/G140A/E138A 三重突然変異を含む HIV インテグラーゼ酵素を含んでなる、請求項 20 ~ 22 のいずれか記載の使用。

20

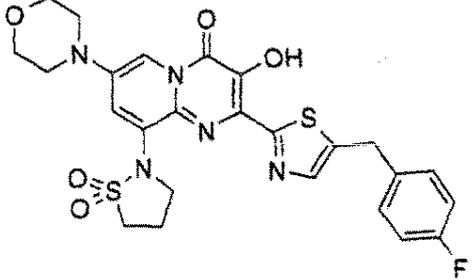
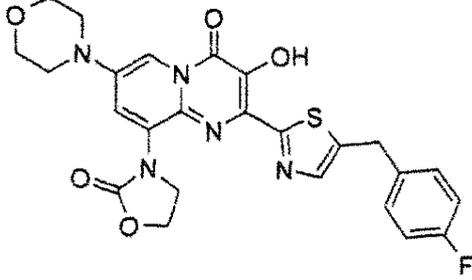
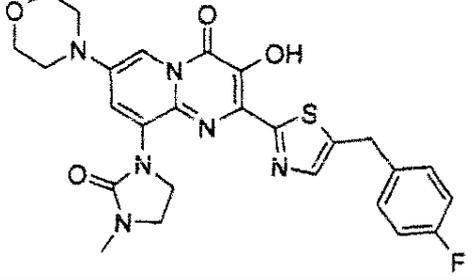
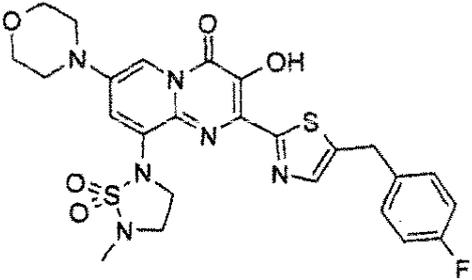
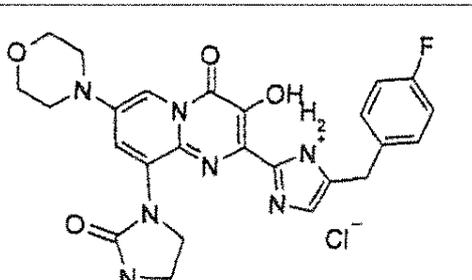
【請求項 24】

請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物および製薬的に許容し得る担体、希釈剤または賦形剤を含んでなる医薬組成物。

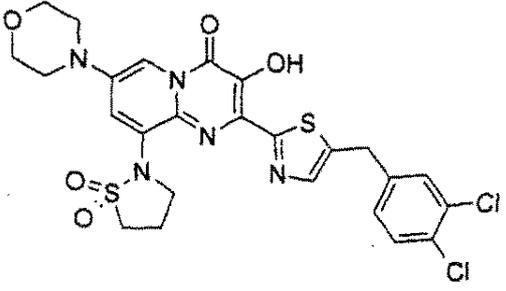
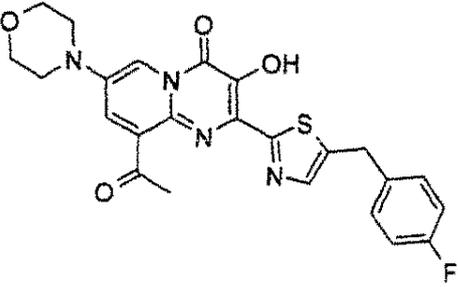
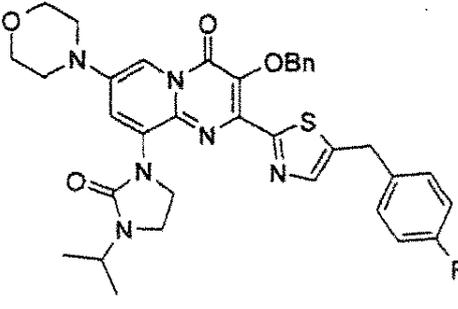
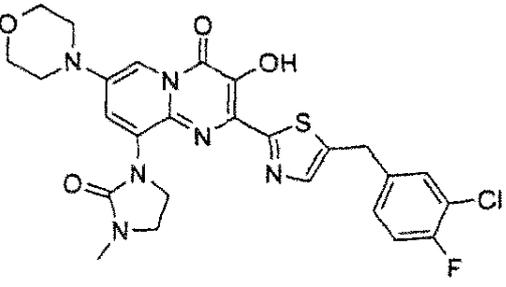
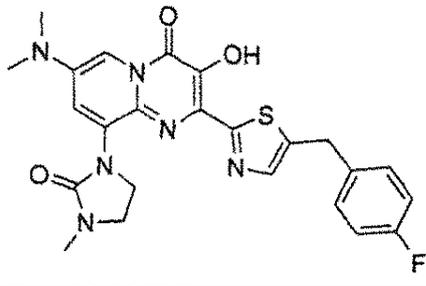
【請求項 25】

以下からなる群：

【表 6】

	<p>9-(1,1-ジオキソ-1) 6-イソチアゾリジン-2-イル)-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</p>	10
	<p>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-9-(2 -オキソ-オキサゾリジン-3 -イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン</p>	20
	<p>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-9-(3-メチル-2-オキソ-イミ ダゾリジン-1-イル)-7- モルホリン-4-イル-ピリ ド[1,2-a]ピリミジン-4 -オン</p>	30
	<p>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-9-(5-メチル-1,1-ジオキソ -1,1,6-[1,2,5]チア ジアゾリジン-2-イル)-7 -モルホリン-4-イル-ピ リド[1,2-a]ピリミジン- 4-オン</p>	40
	<p>5-(4-フルオロ-ベンジ ル)-2-[3-ヒドロキシ-9 -(3-メチル-2-オキソ- イミダゾリジン-1-イル)- 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-イル]-1H-イミダゾール-1- イウム;クロリド</p>	

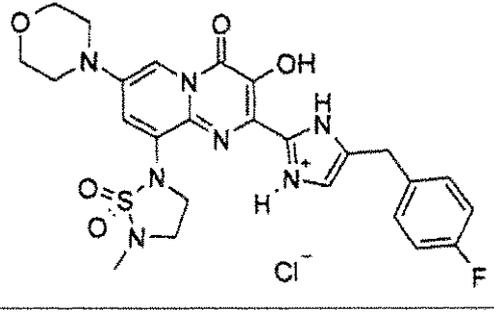
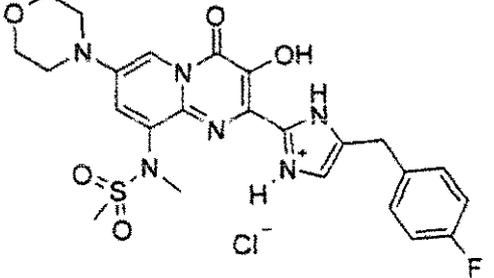
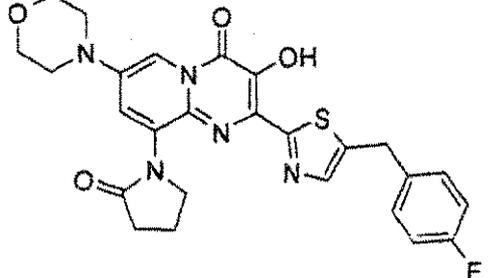
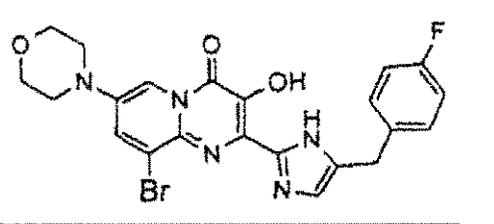
【表 7】

	<p>2-[5-(3,4-ジクロロ -ベンジル)-チアゾール-2 -イル]-9-(1,1-ジオ キソ-1,6-イソチアゾリジ ン-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</p>	10
	<p>9-アセチル-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</p>	20
	<p>3-ベンジルオキシ-2-[5 -(4-フルオロ-ベンジル) -チアゾール-2-イル]-9 -(3-イソプロピル-2-オ キソ-イミダゾリジン-1-イ ル)-7-モルホリン-4-イ ル-ピリド[1,2-a]ピリ ミジン-4-オン</p>	30
	<p>2-[5-(3-クロロ-4- フルオロ-ベンジル)-チアゾ ール-2-イル]-3-ヒドロ キシ-9-(3-メチル-2- オキソ-イミダゾリジン-1- イル)-7-モルホリン-4- イル-ピリド[1,2-a]ピ リミジン-4-オン</p>	40
	<p>7-ジメチルアミノ-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-9-(3-メチ ル-2-オキソ-イミダゾリ ジン-1-イル)-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン</p>	

【表 8】

	<p>2 - (7 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 9 - (3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (4 - フルオロベンジル) - 1H - イミダゾール - 3 - イウムクロリド</p>	10
	<p>5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 9 - (3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 7 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 3 - イウムクロリド</p>	
	<p>5 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 9 - (3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 7 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 3 - イウムクロリド</p>	30
	<p>5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 7 - モルホリノ - 4 - オキソ - 9 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 3 - イウムクロリド</p>	
	<p>5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 7 - モルホリノ - 4 - オキソ - 9 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 3 - イウムクロリド</p>	

【表 9】

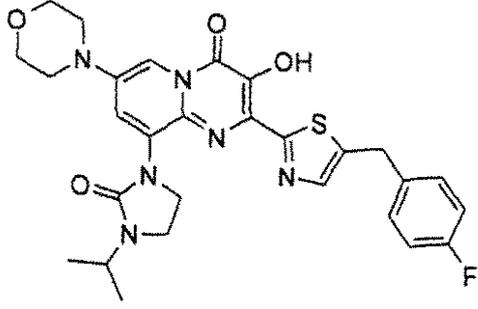
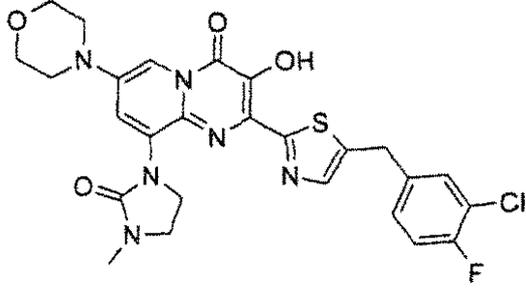
	<p>4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - [3 - ヒドロキシ - 9 - (5 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - 1, 1, 6 - [1, 2, 5] チアジアゾリジン - 2 - イル) - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル] - 3H - イミダゾール - 1 - イウムクロリド</p>	10
	<p>5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 9 - (N - メチルメチル - スルホンアミド) - 7 - モルホリン - 4 - オキソ - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 3 - イウムクロリド</p>	20
	<p>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 - 9 - (2 - オキソ - ビロリジン - 1 - イル) - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン</p>	30
	<p>2 - (9 - ブロモ - 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 - イル) - 5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1H - イミダゾール - 1 - イウムクロリド</p>	40

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 26】

以下からなる群：

【表 10】

	<p>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-9-(3-イソプロピル-2-オキサ-イミダゾリジン-1-イル)-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン</p>
	<p>2-[5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-9-(3-メチル-2-オキサ-イミダゾリジン-1-イル)-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン</p>

10

20

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ウイルス感染、特に公知の HIV 阻害剤に耐性を示す HIV 感染、の治療に有用な化合物に関する。

【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月の時点で、全世界で推定4000万人が HIV に感染しており、死者は毎年300万人を超える。

30

【0003】

レトロウイルス複製は、ウイルスゲノムのプロウイルス DNA への逆転写と、その宿主細胞ゲノムへの組み込みである。これらのステップは HIV 複製に必要であり、ウイルスがコードする酵素、即ち逆転写酵素およびインテグラーゼがそれぞれ関与する。

【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、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。

40

【0005】

50

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、それは少なくとも3ステップ、おそらくは4ステップで実行される。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であり、第2に、ゲノムの3'末端から2個のヌクレオチドをプロセッシングしてフリーの3'OH残基を有する付着末端を生じ、第3に、これらの末端が宿主細胞ゲノムへトランスファーされる。最後のステップは、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である。インテグラーゼがこの最終ステップを行うのか、細胞の修復酵素によって行われるのかについては、いまだに明らかにされていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【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としては、耐性の急出現および発生率の増加、ならびに多くの副作用が挙げられる。

【0007】

野生型のウイルスインテグラーゼ酵素におけるある特定の突然変異が、文献で公開された数多くの公知のインテグレーション阻害剤に耐性を付与することが知られている。特に、インテグラーゼにQ148H/G140Sの二重変異およびインテグラーゼにN155H/E92Qの二重変異を含むウイルス変異体は、アイセントレス（ラルテグラビル、MK0518）では治療できないとされる一般的なウイルスのうちの2つである。Q148K/G140A/E138Aの三重変異もまたラルテグラビルに対し耐性を示す。Kobayashi et al, Antiviral Research, received 17 April 2008, accepted 17 June 2008; and Vacca et al; Discovery of MK-2048 - subtle changes confer unique resistance properties to a series of tricyclic hydroxypyrroleインテグラーゼstrand transfer inhibitors; Abstract from the 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention; 22-25 July 2007, Sydney, Australiaを参照。

20

【課題を解決するための手段】

【0008】

30

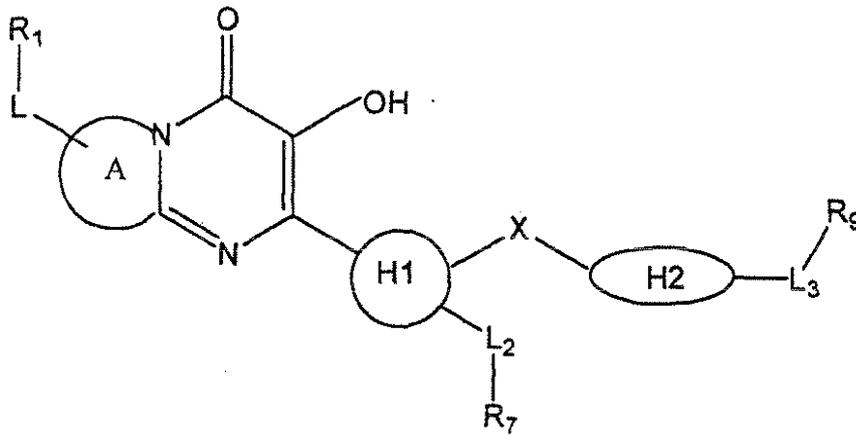
オーストラリア仮出願第2006907283号、同第2007902479号、同第2007903401号、および同第2007904114号、並びにこれら出願に基づいて優先権を主張する国際特許出願PCT/AU2007/001980の明細書は、HIVインテグラーゼ活性を阻害する広範なクラスの化合物を記載している。本発明によって、あるサブクラスの化合物が（他のクラスの化合物と比較して）、インテグラーゼにQ148H/G140Sの二重変異およびインテグラーゼにN155H/E92Qの二重変異を含むウイルス変異体に対して顕著な効果を有することが示された。このサブクラスの化合物はまた、Q148K/G140A/E138A三重変異に対しても顕著な効果を示す。

【0009】

40

第一の態様では、本発明は、式I：

【化1】



10

I

[式中、

A は、窒素を含む環に融合した6員の芳香族またはヘテロ芳香族部分であり；

L - R₁は0～3個の置換基であって；

Lはそれぞれ独立に不在であるかまたはZ、-C₁₋₃アルキレン、>C=Z、-CZ₂、
-C(=Z)-C₁₋₃アルキレン、-CZ₂-C₁₋₃アルキレン、-C₁₋₃アルキレン-C(=Z)、
-C₁₋₃アルキレン-CZ₂からなる群から選択され、ここでZはそれぞれ独立に
O、S、およびNHから選択され；

20

R₁はそれぞれ以下からなる群：

水素、C₁₋₁₀アルキル（ここでアルキル鎖の炭素原子の1以上が場合により酸素原子に置き換わっていてもよい）、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、S(O)NR₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C₁₋₁₀アルキル、およびC₅₋₁₀シクロアルキル（ここでシクロアルキル環の炭素原子の1以上が場合により1以上の酸素原子で置き換わっていてもよい）

から独立に選択され；

R₃およびR₄はそれぞれ以下からなる群：

水素、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀NR₅R₆、-(CO)(CO)NR₅R₆

30

から独立に選択されるか、または

R₃およびR₄は結合している窒素と一緒に、N、OまたはSから選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含む5～7員の複素環を形成し、ここでSは、S、S(O)またはS(O)₂の酸化状態であり、該複素環はハロ、C₁₋₄アルキル、CO₂C₁₋₄アルキル、NR₅R₆；C₁₋₄アルキルNR₅R₆から選択される1以上の置換基で炭素または窒素原子が置換されていてもよく、そしてさらに複素環の炭素原子の1つがカルボニル炭素であってよく；

R₅およびR₆はそれぞれHおよびC₁₋₄アルキルからなる群から選択されるか、または
R₅およびR₆は結合している窒素と一緒に、N、OまたはSから選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含む5～7員の複素環を形成し、ここでSは、S、S(O)またはS(O)₂の酸化状態であり、該複素環はハロおよびC₁₋₄アルキルから選択される1以上の置換基で炭素または窒素原子が置換されていてもよく；

40

R₁がアルキルアリールであるとき、該アルキルアリール置換基のアリール基は、C₁₋₁₀アルキル、-OC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、-OC₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、-O-アルキルアリール、SO₂NR₃R₄から選択される置換基で置換されていてもよく；

H₁は、N、OおよびSからなる群から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～6員の飽和、一部飽和または芳香族環であり；

50

$L_2 - R_7$ は0～2個の置換基であって、

L_2 はそれぞれ独立に不在であるか、またはZ、 $-C_{1-3}$ アルキレン、 $>C=Z$ 、 $-CZ_2$ 、 $-C(=Z)-C_{1-3}$ アルキレン、 $-CZ_2-C_{1-3}$ アルキレン、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $C(=Z)$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- CZ_2 からなる群から選択され、ここでZはそれぞれ独立にO、S、およびNHから選択され；

R_7 はそれぞれ以下からなる群：

水素、 C_{1-10} アルキル（ここでアルキル鎖の炭素原子の1以上が場合により酸素原子に置き換わっていてもよい）、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、ハロ、 NR_3R_4 、アルキルアリアル、 $S(O)NR_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキル、および C_{5-10} シクロアルキル（ここでシクロアルキル環の炭素原子の1またはそれ以上が1またはそれ以上の酸素原子で置き換わっていてもよい）

から独立に選択され；

Xは CR_8R_8' であって、

R_8 および R_8' はそれぞれHおよび CH_3 、好ましくはH、からなる群から独立に選択され；

H_2 はN、OおよびSからなる群から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を含む5～6員の飽和、一部飽和または芳香族環であり；

$L_3 - R_9$ は0～3個の置換基であって、

L_3 はそれぞれ独立に不在であるかまたはZ、 $-C_{1-3}$ アルキレン、 $>C=Z$ 、 $-CZ_2$ 、 $-C(=Z)-C_{1-3}$ アルキレン、 $-CZ_2-C_{1-3}$ アルキレン、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $C(=Z)$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- CZ_2 からなる群から選択され、ここでZはそれぞれ独立にO、S、およびNHから選択され；

R_9 は以下からなる群：

水素、 C_{1-10} アルキル（ここでアルキル鎖の炭素原子の1以上が場合により酸素原子に置き換わっていてもよい）、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、ハロ、 NR_3R_4 、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、アルキルアリアル、 $S(O)NR_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキル、および C_{5-10} シクロアルキル（ここでシクロアルキル環の炭素原子の1またはそれ以上が1またはそれ以上の酸素原子で置き換わっていてもよい）

から独立に選択され；

但し、 $L - R_1$ 、 $L_2 - R_7$ 、および $L_3 - R_9$ の少なくとも1つはヘテロ原子を含む基である]

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る誘導体、塩またはプロドラッグを提供する。

【0010】

第2の態様において、本発明は、有効量の式Iで示される化合物またはその製薬的に許容し得る誘導体、塩またはプロドラッグを患者に投与することを含んでなる、患者におけるウイルス感染の治療または予防方法を提供する。

【0011】

第3の態様において、本発明は、患者におけるウイルス感染の治療または予防のための医薬の製造における、式Iで示される化合物またはその製薬的に許容し得る誘導体、塩またはプロドラッグの使用を提供する。

【0012】

第4の態様において、本発明は、第1の態様の化合物および製薬的に許容し得る担体、希釈剤または賦形剤を含んでなる医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

第一の態様では、本発明は、式I：

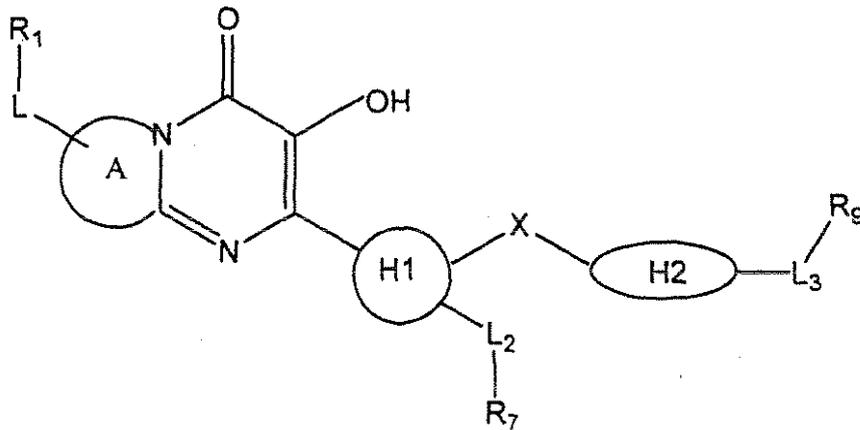
10

20

30

40

【化2】



I

[式中、

Aは、窒素を含む環に融合した6員の芳香族またはヘテロ芳香族部分であり；

L - R₁は0～3個の置換基であって；

Lはそれぞれ独立に不在であるかまたはZ、-C₁₋₃アルキレン、>C=Z、-CZ₂、
-C(=Z)-C₁₋₃アルキレン、-CZ₂-C₁₋₃アルキレン、-C₁₋₃アルキレン-C(=Z)、
-C₁₋₃アルキレン-CZ₂からなる群から選択され、ここでZはそれぞれ独立に
O、S、およびNHから選択され；

R₁はそれぞれ以下からなる群：

水素、C₁₋₁₀アルキル（ここでアルキル鎖の炭素原子の1以上が場合により酸素原子に置き換わっていてもよい）、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、S(O)NR₃R₄、SO₂NR₃R₄、SO₂C₁₋₁₀アルキル、およびC₅₋₁₀シクロアルキル（ここでシクロアルキル環の炭素原子の1以上が場合により1以上の酸素原子で置き換わっていてもよい）

から独立に選択され；

R₃およびR₄はそれぞれ以下からなる群：

水素、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀NR₅R₆、-(CO)(CO)NR₅R₆

から独立に選択されるか、または

R₃およびR₄は結合している窒素と一緒に、N、OまたはSから選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含む5～7員の複素環を形成し、ここでSは、S、S(O)またはS(O)₂の酸化状態であり、該複素環はハロ、C₁₋₄アルキル、CO₂C₁₋₄アルキル、NR₅R₆；C₁₋₄アルキルNR₅R₆から選択される1以上の置換基で炭素または窒素原子が置換されていてもよく、そしてさらに複素環の炭素原子の1つがカルボニル炭素であってよく；

R₅およびR₆はそれぞれHおよびC₁₋₄アルキルからなる群から選択されるか、または
R₅およびR₆は結合している窒素と一緒に、N、OまたはSから選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を含む5～7員の複素環を形成し、ここでSは、S、S(O)またはS(O)₂の酸化状態であり、該複素環はハロおよびC₁₋₄アルキルから選択される1以上の置換基で炭素または窒素原子が置換されていてもよく；

R₁がアルキルアリールであるとき、該アルキルアリール置換基のアリール基は、C₁₋₁₀アルキル、-OC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、-OC₁₋₁₀アルキルNR₃R₄、ハロ、NR₃R₄、アルキルアリール、-O-アルキルアリール、SO₂NR₃R₄から選択される置換基で置換されていてもよく；

H₁は、N、OおよびSからなる群から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～6員の飽和、一部飽和または芳香族環であり；

10

20

30

40

50

$L_2 - R_7$ は0～2個の置換基であって、

L_2 はそれぞれ独立に不在であるか、またはZ、 $-C_{1-3}$ アルキレン、 $>C=Z$ 、 $-CZ_2$ 、 $-C(=Z)-C_{1-3}$ アルキレン、 $-CZ_2-C_{1-3}$ アルキレン、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $C(=Z)$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- CZ_2 からなる群から選択され、ここでZはそれぞれ独立にO、S、およびNHから選択され；

R_7 はそれぞれ以下からなる群：

水素、 C_{1-10} アルキル（ここでアルキル鎖の炭素原子の1以上が場合により酸素原子に置き換わっていてもよい）、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、ハロ、 NR_3R_4 、アルキルアリーール、 $S(O)NR_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキル、および C_{5-10} シクロアルキル（ここでシクロアルキル環の炭素原子の1またはそれ以上が1またはそれ以上の酸素原子で置き換わっていてもよい）

10

から独立に選択され；

Xは CR_8R_8' であって、

R_8 および R_8' はそれぞれHおよび CH_3 、好ましくはH、からなる群から独立に選択され；

H_2 はN、OおよびSからなる群から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を含む5～6員の飽和、一部飽和または芳香族環であり；

$L_3 - R_9$ は0～3個の置換基であって、

L_3 はそれぞれ独立に不在であるかまたはZ、 $-C_{1-3}$ アルキレン、 $>C=Z$ 、 $-CZ_2$ 、 $-C(=Z)-C_{1-3}$ アルキレン、 $-CZ_2-C_{1-3}$ アルキレン、 $-C_{1-3}$ アルキレン- $C(=Z)$ 、 $-C_{1-3}$ アルキレン- CZ_2 からなる群から選択され、ここでZはそれぞれ独立にO、S、およびNHから選択され；

20

R_9 は以下からなる群：

水素、 C_{1-10} アルキル（ここでアルキル鎖の炭素原子の1以上が場合により酸素原子に置き換わっていてもよい）、 C_{1-10} アルキル NR_3R_4 、ハロ、 NR_3R_4 、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、アルキルアリーール、 $S(O)NR_3R_4$ 、 $SO_2NR_3R_4$ 、 SO_2C_{1-10} アルキル、および C_{5-10} シクロアルキル（ここでシクロアルキル環の炭素原子の1またはそれ以上が1またはそれ以上の酸素原子で置き換わっていてもよい）

から独立に選択され；

但し、 $L - R_1$ 、 $L_2 - R_7$ 、および $L_3 - R_9$ の少なくとも1つはヘテロ原子を含む基である]

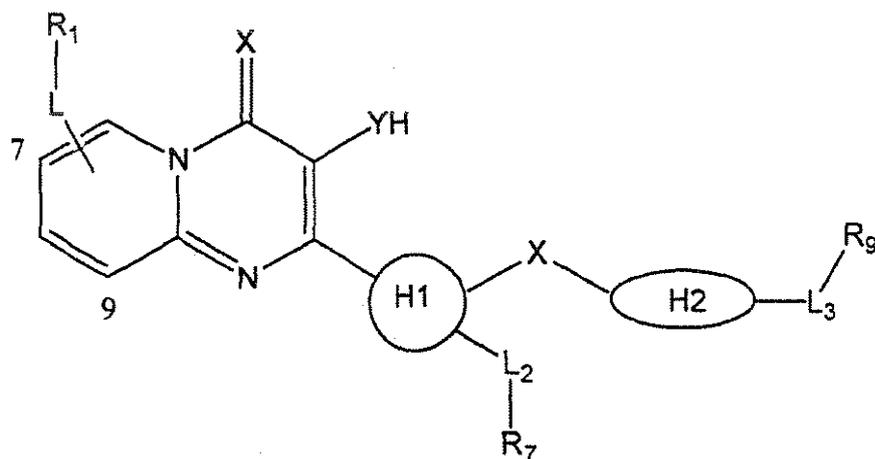
30

で示される化合物またはその製薬的に許容し得る誘導体、塩またはプロドラッグを提供する。

【0014】

好ましい形態では、式Iで示される化合物は式II：

【化3】



II

で示される化合物である。

【0015】

好ましくは、 $L-R_1$ はモルホリノである。

【0016】

好ましくは、 H_1 は、チアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールからなる群から選択される5員の芳香族複素環である。

【0017】

一実施形態では、 H_1 はN-アルキルまたはN-アリアルイミダゾール、N-アルキルまたはN-アリアルトリアゾール、およびN-アルキルまたはN-アリアルテトラゾールからなる群から選択される。

【0018】

別の実施形態では、 H_1 はイミダゾールおよびチアゾールからなる群から選択される。

【0019】

好ましくは、 H_2 はフェニルである。

【0020】

好ましくは、 L_2-R_7 は不在である。

【0021】

好ましくは、 L_3-R_9 は少なくとも2個の置換基であり、1つ目の L_3-R_9 はハロゲンであり、2つ目の L_3-R_9 において、 L_3 は不在または $>C=O$ から選択され、 R_9 はハロゲン、 NR_3R_4 および $SO_2NR_3R_4$ からなる群から選択される。

【0022】

好ましくは、 NR_3R_4 は、モルホリノ、5員の環状スルホンアミド（イソチアゾリジン等）または6員の環状スルホンアミドである。

【0023】

好ましくは、 $L-R_1$ は少なくとも2個の置換基であって、1つの $L-R_1$ はハロゲンであり、2つ目の $L-R_1$ において、 L は不在または $>C=O$ から選択され、 R_1 はハロゲン、 NR_3R_4 および $SO_2NR_3R_4$ からなる群から選択される。

【0024】

一実施形態では、 $L-R_1$ は、7位および9位の2個の置換基からなる。

【0025】

一実施形態では、但書のヘテロ原子を含む基は NR_3R_4 および $SO_2NR_3R_4$ から選択される。

【0026】

10

20

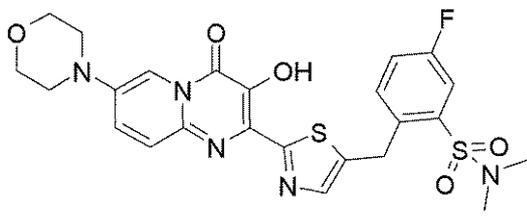
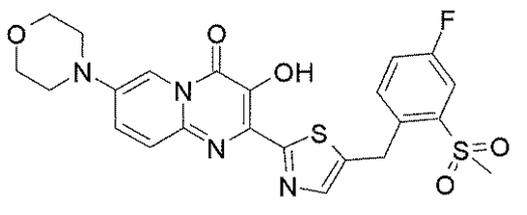
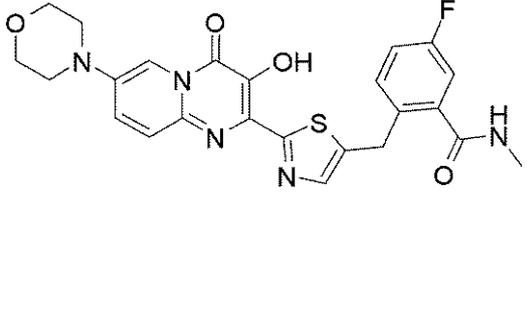
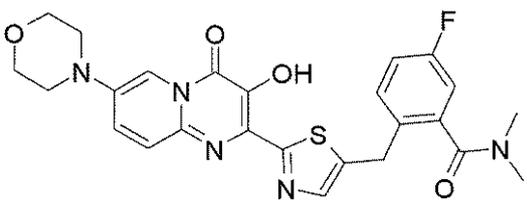
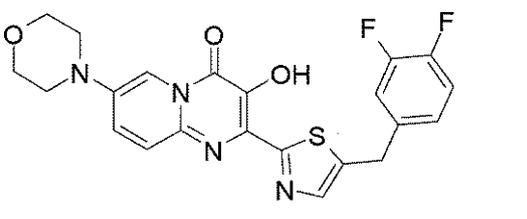
30

40

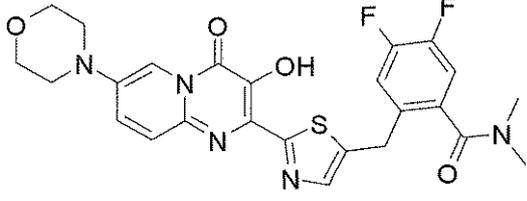
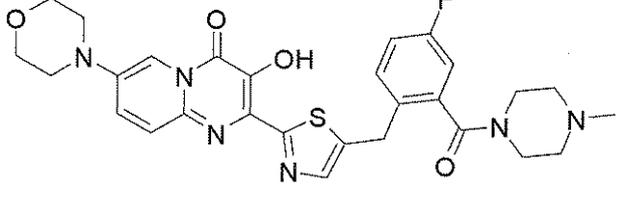
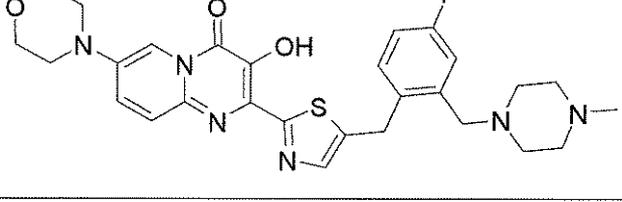
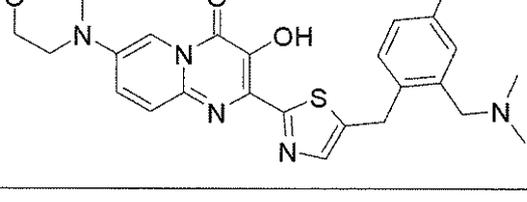
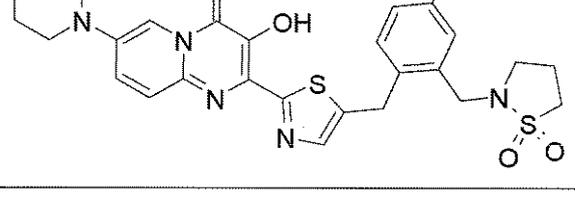
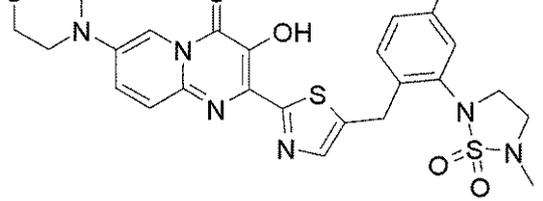
50

好ましくは、本化合物は、以下からなる群から選択される：

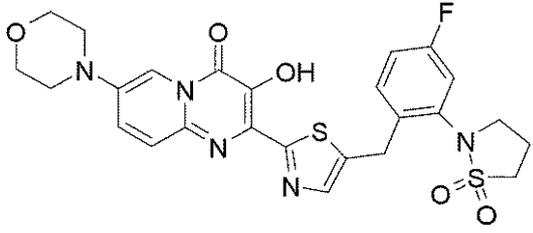
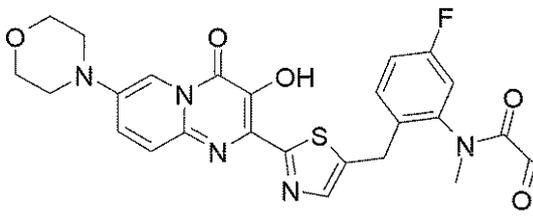
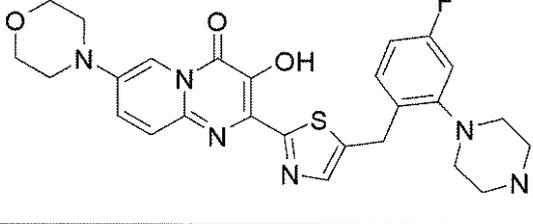
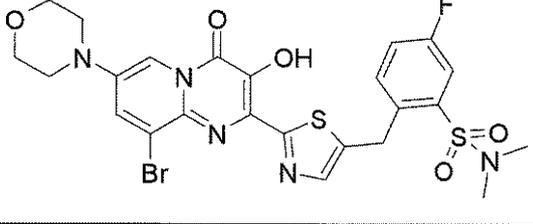
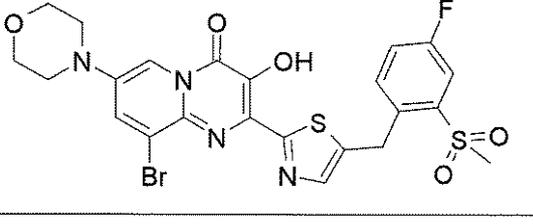
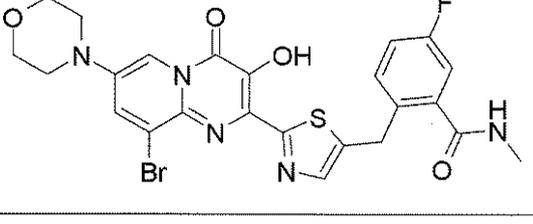
【表 1】

	<p>5-フルオロ-2-[2-(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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド</p>	
	<p>2-[5-(4-フルオロ-2-メタンスルホニル-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-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</p>	10
	<p>5-フルオロ-2-[2-(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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-N-メチル-ベンズアミド</p>	20
	<p>5-フルオロ-2-[2-(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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド</p>	30
	<p>2-[5-(3,4-ジフルオロ-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</p>	

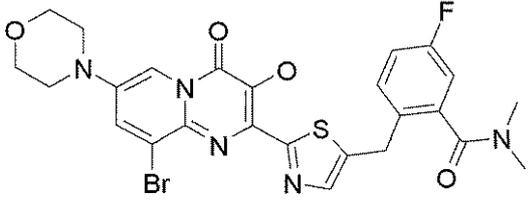
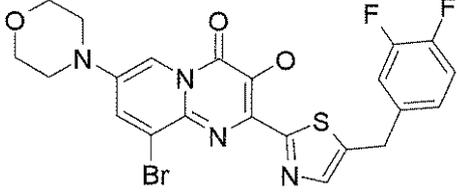
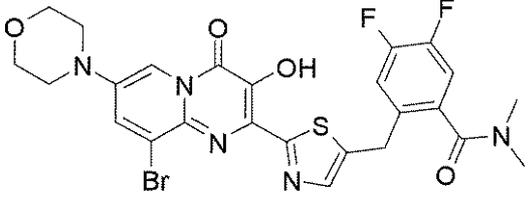
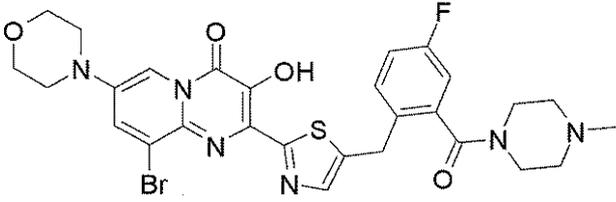
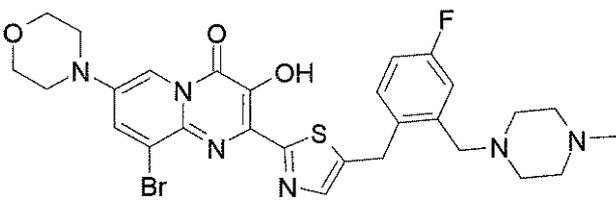
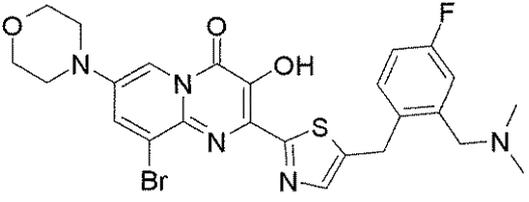
【表 2】

	4,5-ジフルオロ-2-[2-(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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド	
	2-{5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-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	10
	2-{5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-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	20
	2-[5-(2-ジメチルアミノメチル-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-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	
	2-{5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-イソチアゾリジン-2-イルメチル)-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	30
	2-{5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1ラムダ*6*-[1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-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	40

【表 3】

	2-{5-[2-(1,1-ジオキソ-1 ラムダ*6*-イソチアゾリジン-2-イル)-4-フルオロ-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-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	10
	N-{5-フルオロ-2-[2-(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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-フェニル}-N,N',N'-トリメチル-オキササルアミド	20
	2-{5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-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	30
	2-[2-(9-ブromo-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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	40
	9-ブromo-2-[5-(4-フルオロ-2-メタンシルホニル-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	40
	2-[2-(9-ブromo-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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-5-フルオロ-N-メチル-ベンズアミド	40

【表 4】

	2-[2-(9-ブromo-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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンズアミド	
	9-ブromo-2-[5-(3,4-ジフルオロ-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	10
	2-[2-(9-ブromo-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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-4,5-ジフルオロ-N,N-ジメチル-ベンズアミド	20
	9-ブromo-2-[5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-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	
	9-ブromo-2-[5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル]-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	30
	9-ブromo-2-[5-(2-ジメチルアミノメチル-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-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	40

【表 5】

	9-ブロモ-2-{5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6'-イソチアゾリジン-2-イルメチル)-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	10
	9-ブロモ-2-{5-[4-フルオロ-2-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1ラムダ*6'-[1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-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	20
	9-ブロモ-2-{5-[2-(1,1-ジオキソ-1ラムダ*6'-イソチアゾリジン-2-イル)-4-フルオロ-ベンジル]-チアゾール-2-イル}-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	30
	N-{2-[2-(9-ブロモ-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-イル)-チアゾール-5-イルメチル]-5-フルオロ-フェニル}-N,N'-トリメチル-オキサリルアミド	40
	9-ブロモ-2-{5-[4-フルオロ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-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	50

【0027】

式(I)のさらに好ましい化合物は実施例に記載する。

【0028】

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(ブロモ)またはヨウ素(ヨード)を意味する。

【0029】

本明細書において用いられる「アルキル」および「アルキレン」なる語は、単独またはNH(アルキル)またはN(アルキル)₂等の用語において、適宜1~3、1~6、または1~10個の炭素原子を有する、それぞれ1価および2価の直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。例えば、適当なアルキル基としては、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-または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-または5-メチルペンチルが挙げられるがこれに限定されない。

【 0 0 3 0 】

本願明細書で用いられる「アルケニル」なる語は、炭素原子間に1また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。適当なアルケニル基としては、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が挙げられるが、これに限定されない。

【 0 0 3 1 】

本願明細書で用いられる「シクロアルキル」なる語は、環状炭化水素基を意味する。適切なシクロアルキル基としては、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、これに限定されない。

【 0 0 3 2 】

本願明細書で用いられる「アリール」なる語は、 C_6 - C_{10} 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。

【 0 0 3 3 】

「アルキルアリール」なる語は、例えばベンジルを含む。

【 0 0 3 4 】

「ヘテロ環」なる語は、単独でまたは複合語で用いられる場合、単環式炭化水素基、多環式炭化水素基、縮合炭化水素基または共役炭化水素基、好ましくは C_{3-6} 炭化水素基を含み、1またはそれ以上の炭素原子（および適宜、それに結合した水素原子）がヘテロ原子に置き換わって非芳香族残基を形成している。原子間の結合は、飽和または不飽和であってよい。適当なヘテロ原子には、O、NおよびSが挙げられる。2またはそれ以上の炭素原子が置き換わっている場合、これは2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。適当なヘテロ環基の例としては、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が挙げられる。

【 0 0 3 5 】

「ヘテロアリール」なる語は、O、NおよびSから選択される1またはそれ以上のヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ芳香族環を含む。ヘテロアリール基の適当な例としては、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が挙げられる。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と縮合し、二環式芳香族環系、例えばベンゾフランを形成してもよい。

【 0 0 3 6 】

特に記載しない限り、アルキル、アルキレン、シクロアルキル、アルキルアリール、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基はそれぞれ、場合により、1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、ハロ、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) $_2$ 、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) $_2$ で置換されてよい。例えば、場合により、置換されたアリール基は4-メチルフェニルまたは4-ヒドロキシフェニル基であってよく、場合により、置換されたアルキル基は2-ヒドロキシエチル、トリフルオロメチル、またはジフルオロメチルであってよい。随意的なアルキル、シクロアルキル、アルキルアリール、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール置換基は、場合により、置換されていてもよい。

【 0 0 3 7 】

随意的な置換基の例としては、適当な窒素保護基が挙げられる（"Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora Greene and Peter Wuts, third edition, Wiley Interscience, 1999参照）。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 8 】

式 I の化合物の塩は、好ましくは製薬的に許容しうる塩であるが、製薬的に許容し得ない塩も、これらは製薬的に許容しうる塩の製造において中間体として有用であるので、本発明の範囲内であることは理解されよう。

【 0 0 3 9 】

「製薬的に許容しうる誘導體」なる語は、いずれかの製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部を生じることができる他の化合物を含んでよい。

【 0 0 4 0 】

適当な製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製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製薬的に許容しうる有機酸の塩が挙げられるが、これに限定されない。

【 0 0 4 1 】

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製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が挙げられるが、これに限定されない。製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、"Handbook of Pharmaceutical salts" P.H.Stahl, C.G.Wermuth, 1st edition, 2002, Wiley-VCHなどの一般的教科書に記載されている。

【 0 0 4 2 】

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試薬で 4 級化されてもよい。

【 0 0 4 3 】

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いてもよく、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いてもよい（例えば実施例 15.10 の化合物参照）。

【 0 0 4 4 】

本発明はさらに、式 I の化合物のプロドラッグを含有する医薬組成物を包含する。本発明はさらに、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キシル基を有する式 I の化合物は、プロドラッグに変換できる。

【 0 0 4 5 】

プロドラッグとしては、N - アミノ酸残基、または 2 またはそれ以上の（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 の化合物のフリーのアミノ基、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、ノルブリン、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

10

20

30

40

50

た化合物も含む。プロドラッグは、またリン - 酸素結合を通じて式 I の化合物のフリーのヒドロキシルに結合した、式 I の化合物のリン酸誘導体（酸、酸の塩、またはエステルなど）も含む。

【 0 0 4 6 】

式 I の化合物は不斉中心を有してよく、それゆえ 2 以上の立体異性体として存在し得ることも認識できるであろう。したがって本発明は、1 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、並びにそのラセミ混合物を含む混合物に関する。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することができる。

10

【 0 0 4 7 】

第 2 の態様において、本発明は、有効量の式 (I) で示される化合物またはその製薬的に許容し得る誘導体、塩またはプロドラッグを患者に投与することを含んでなる、患者におけるウイルス感染の治療または予防方法を提供する。

【 0 0 4 8 】

第 3 の態様において、本発明は、患者におけるウイルス感染の治療または予防のための医薬の製造における、式 I で示される化合物またはその製薬的に許容し得る誘導体、塩またはプロドラッグの使用を提供する。

【 0 0 4 9 】

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

20

【 0 0 5 0 】

より好ましくは、H I V または S I V 感染には、アイセントラス（ラルテグラビル、M K - 0 1 5 8）またはエルピテグラビル等の他のインテグラーゼ阻害剤に耐性のあるウイルス株が含まれる。さらにより好ましくは、このウイルス株は、Q 1 4 8 H / G 1 4 0 S 二重突然変異、N 1 5 5 H / E 9 2 Q 二重突然変異、1 2 1 Y / T 1 2 4 K 二重突然変異または Q 1 4 8 K / G 1 4 0 A / E 1 3 8 A 三重突然変異を含む H I V インテグラーゼ酵素を含んでなる。

【 0 0 5 1 】

本発明の第 2 および第 3 の態様の好ましい形態において、式 (I) の化合物はラルテグラビルと共投与 (co-administered) する。式 (I) の化合物はラルテグラビルと同時に投与してもよいし、あるいは式 (I) の化合物をラルテグラビル投与の前または後に投与してもよいが、当業者が理解するように、それらは同一の治療過程に用いられる。

30

【 0 0 5 2 】

第 4 の態様において、本発明は、第 1 の態様の化合物および製薬的に許容し得る担体、希釈剤または賦形剤を含んでなる医薬組成物を提供する。

【 0 0 5 3 】

本発明の組成物は、以下に記載する他の治療薬を含んでいてもよく、医薬製剤の技術分野で周知の技術などに従い、例えば、慣用の固体もしくは液体ビークルまたは希釈剤、並びに望ましい投与様式に適切なタイプの製薬添加物（例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、香料など）を用いることによって製剤化することができる。

40

【 0 0 5 4 】

本発明の化合物は、任意の適当な方法によって投与することができ、例えば、非経口（皮下、静脈内、筋肉内または嚢内注射等）または注射もしくは輸注（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）により投与することができる。

【 0 0 5 5 】

医薬製剤には、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投与（筋肉内投与、皮下投与および静脈内投与を含む）のための製剤、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が含まれる。したがって本発明の化合物は、慣用のアジュバント、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することができ、そのような形態では、錠剤もしくは充

50

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の、経口使用のための形態、直腸投与のための坐剤の形態；または非経口（皮下を含む）使用のための無菌注射剤の形態で使用される。

【0056】

ヒトなどの霊長類に加え、他のさまざまな哺乳類も本発明の方法に従って治療することができる。例えば、ウシ、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うるが、これらに限定されない。本方法は鳥類（例えば、ニワトリ）などの他の種にも実施することができる。

10

【0057】

上記の方法で治療される対象には、ウシ、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が含まれ、好ましくは男性または女性のヒトであるが、これらに限定されない。

【0058】

「有効量」なる語は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医によって検討される、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惹起する組成物の量を意味する。

【0059】

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」なる語はウイルス感染が完治することを必ずしも意味するものではない。「治療」なる語には、治療を受けている患者におけるウイルス量のなんらかの減少および/または複製の阻害が含まれる。

20

【0060】

本願明細書で用いられる「組成物」なる語は、特定の量の特定の成分を含有する製品、並びに、その特定の量の特定の成分の組合せから直接的にまたは間接的に得られる任意の製品を意図する。「製薬的に許容しうる」なる語は、担体、希釈剤または賦形剤が他の製剤の成分と適合し、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。

【0061】

化合物「の投与」および/または化合物「を投与する」なる語は、本発明の化合物を、治療を必要とする人に提供することを意味するものと理解される。

30

【0062】

本発明の化合物の投与のための医薬組成物は、単位投与形態で都合よく提供することができ、薬学の技術分野で周知の任意の方法によって調製される。すべての方法には、有効成分を1ま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が含まれる。一般に、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におよび密接に混合した後、要すれば、生成物を望ましい剤形へ成形することによって調製される。医薬組成物において、活性な目的化合物は、疾患の経過または状態に望ましい効果をもたらすのに十分な量で含まれる。本明細書で用いられる「組成」なる語には、特定の量の特定の成分を含む製品、並びに特定の量の特定の成分の組合せから直接的にまたは間接的に得られる任意の製品が含まれることを意図する。

40

【0063】

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、上記の適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用い、公知の技術に従って製剤化することができる。無菌注射用製剤は、非毒性の非経口で許容しうる希釈剤または溶媒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であってよい。許容しうるピークルおよび溶媒で使用し得るのは、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の固定油は、慣用の方法で溶媒または懸濁媒体として使用される。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任意の固定油を用い

50

ることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に用いられる。

【0064】

本発明の医薬組成物および方法には、上記の病理学的状態の治療に通常適用される他の治療的に有効な化合物がさらに含まれていてもよい。組合せ治療における使用のための適当な薬剤の選択は、慣用の薬学の原則に従い、当業者が行うことができる。治療薬剤の組合せによって、上記のさまざまな疾患の治療または予防に相乗的に作用しうる。この手法を用いれば、それぞれの薬剤はより低用量で治療効果を達成すること可能であり、潜在的な有害な副作用を減少させることができる。

【0065】

他の治療薬を本発明の化合物と組合せて使用する場合、例えば、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で用いることができる。

【0066】

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、適当な用量のレベルは、一般に、1日当たり患者の体重1kgにつき約0.01~500mgであり、単回投与または複数回投与にて投与される。好ましくは、この用量のレベルは1日当たり約0.1~約250mg/kgであり；より好ましくは1日当たり約0.5~約100mg/kgである。適当な用量レベルは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である。

経口投与のために、組成物は、好ましくは1.0~1000ミリグラムの有効成分、特にこれは治療される患者の病状によって調整し、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。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回の投与レジメで投与することができる。

【0067】

但し、具体的な患者に対する具体的な用量のレベルと投与頻度は変更することができ、用いる具体的な化合物の活性、その化合物の代謝的安定性および作用期間、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与の様式と時間、排出率、薬物の組合せ、具体的な病状の重症度、ならびに治療を受けている宿主を含むさまざまな因子に依存することは、理解できよう。

【0068】

本発明の本質をより明確に理解するために、その好ましい形態を以下の非限定的な実施例を参照することにより記載する。

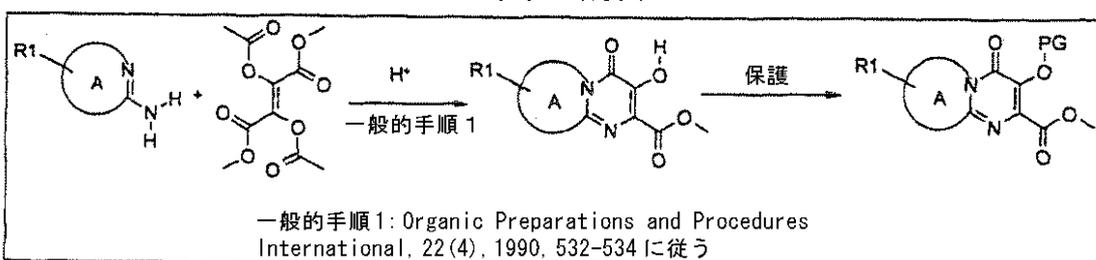
【0069】

1. 合成経路

1.1 コア形成：

【化4】

スキーム1：ピリミジノン二環系の調製



10

20

30

40

50

国際特許出願 PCT / AU 2007 / 001980 (Avexa)

アミノ化合物は、スキーム 1 に示すようにフマル酸誘導体または適当なフマル酸の類縁体（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当な脱離基によって置きかわっている）と反応させることができる。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当な溶媒中で行うことができる。反応は、加熱またはマイクロ波照射下で行う（例えばB. R. Roberts & C. R. Strauss, Acc. Chem. Res. 2005, 38, 653-661, "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うことができる。

10

【 0070 】

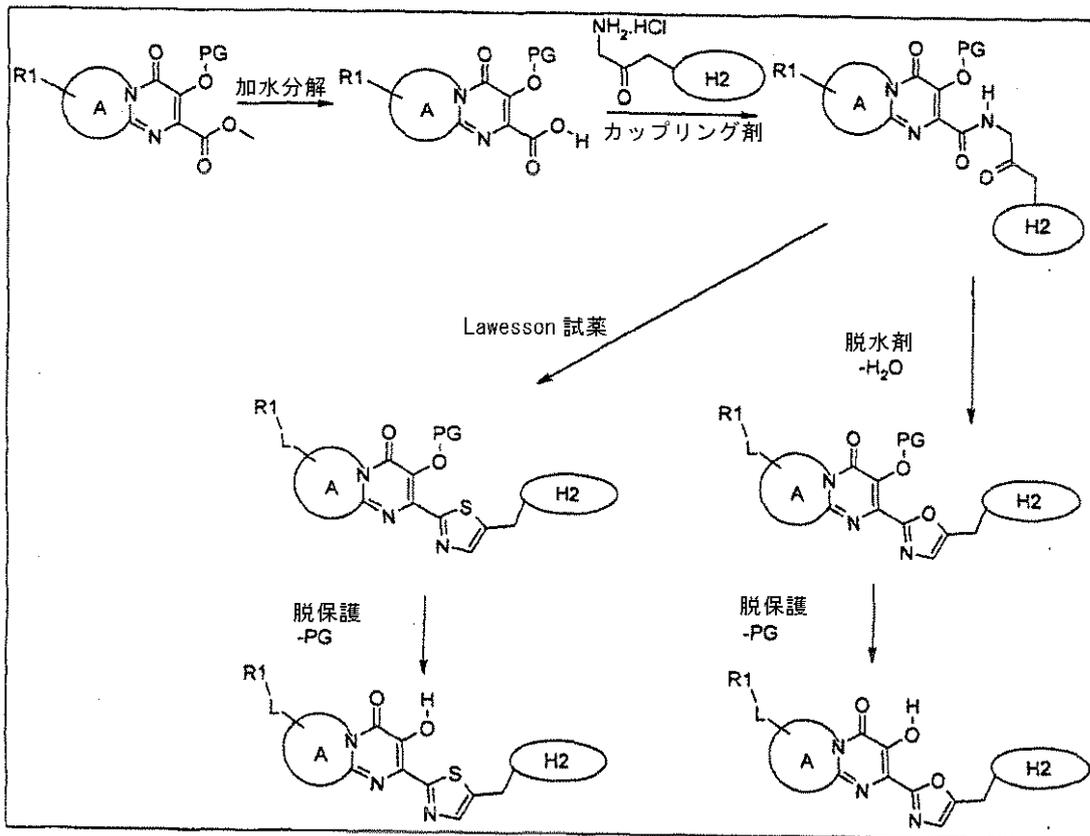
1.2 一般的スキーム：アゾール形成

1.2.1 H1 = 1, 3 - オキサゾール、1, 3 - チアゾール、およびイミダゾール：

【 化 5 】

スキーム 2：Gabriel または Robinson-Gabriel 法による

1, 3 - オキサゾールおよび 1, 3 - チアゾールの調製



20

30

1. 国際特許出願 PCT / AU 2007 / 001980 (Avexa)

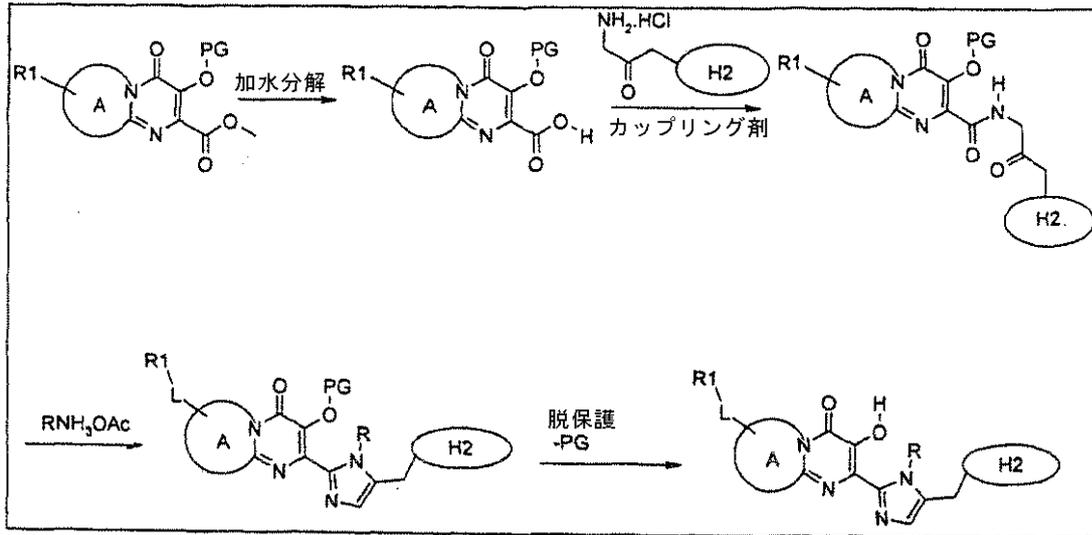
2. Editor R.R. Gupta, Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles, Springer Berlin / Heidelberg. ISSN: 1861-9282 (Print) 1861-9290 (Online), 2006

40

【 0071 】

【化6】

スキーム3：イミダゾールの調製



10

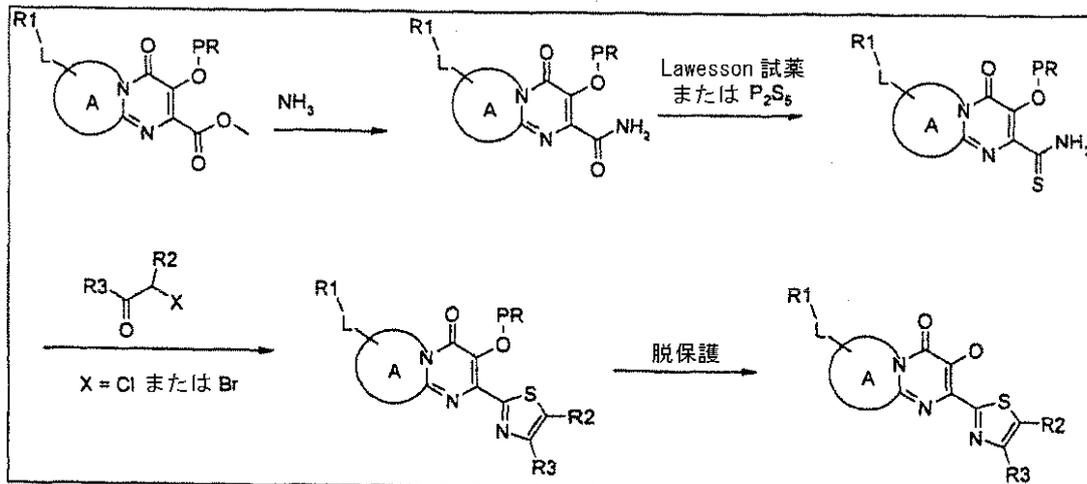
Editor R.R. Gupta, Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles, Springer Berlin / Heidelberg. ISSN: 1861-9282 (Print) 1861-9290 (Online), 2006

【0072】

20

【化7】

スキーム4：Hantzsch法による1,3-チアゾールの調製



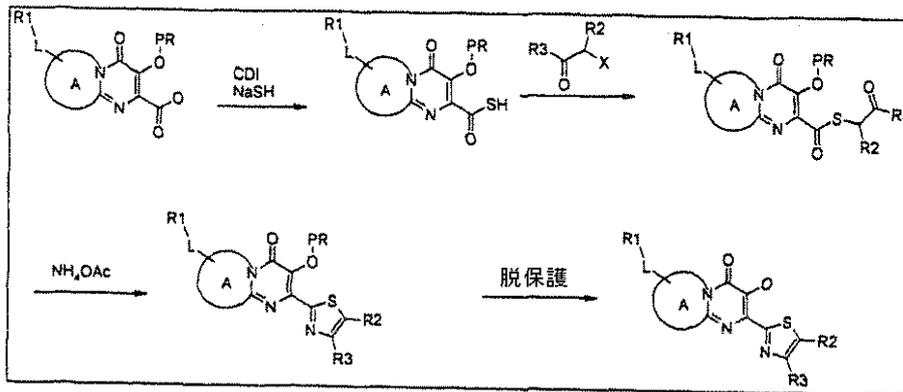
30

1. Wawzonek, O., In; Heterocyclic Compound, John Wiley and Sons, New York, 1975.
2. Tetrahedron Letters, 1994, 35(16), 2473-2476
3. Bioorg. Med. Chem. Chem. Lett. 2003, 13(24), 4467-72.

【0073】

【化 8】

スキーム 5 : 1, 3-チアゾールの調製 (別法)



10

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

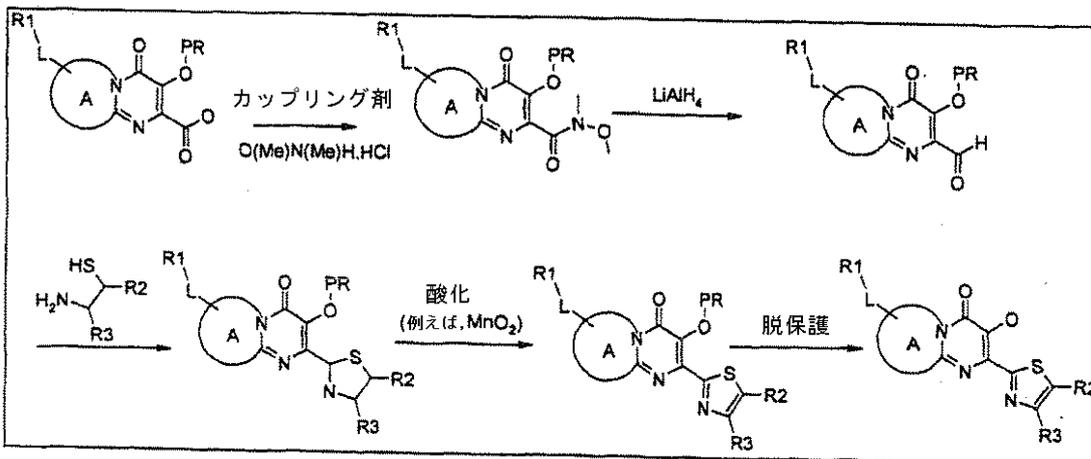
Org. Lett. 2003, 5(16), 2785-88;

Synthesis. 1976, 696-697

【 0 0 7 4 】

【化 9】

スキーム 6 : アルデヒドから 1, 3-チアゾールの調製 (別法)



30

【 0 0 7 5 】

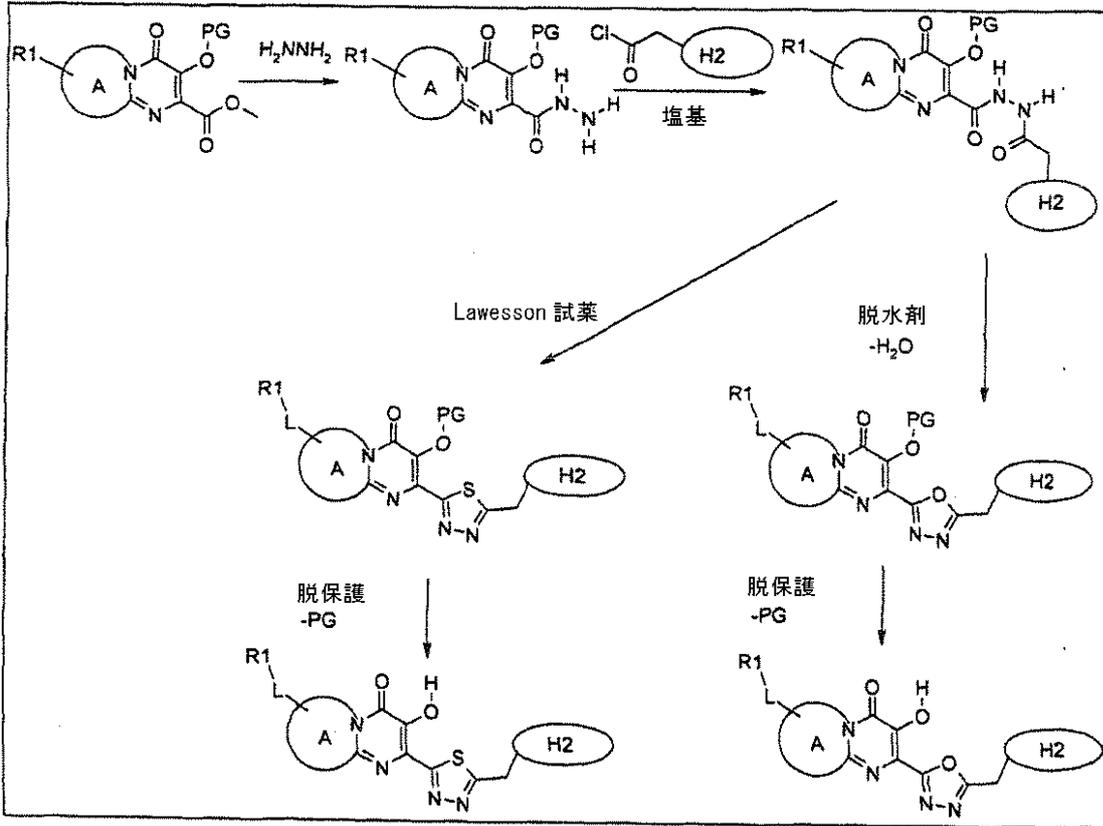
1. 2. 2 H1 = 1, 3, 4 - オキサジアゾールおよび 1, 3, 4 - オキサチアゾール

:

国際特許出願 PCT/AU2007/001980 (Avexa)

【化10】

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



10

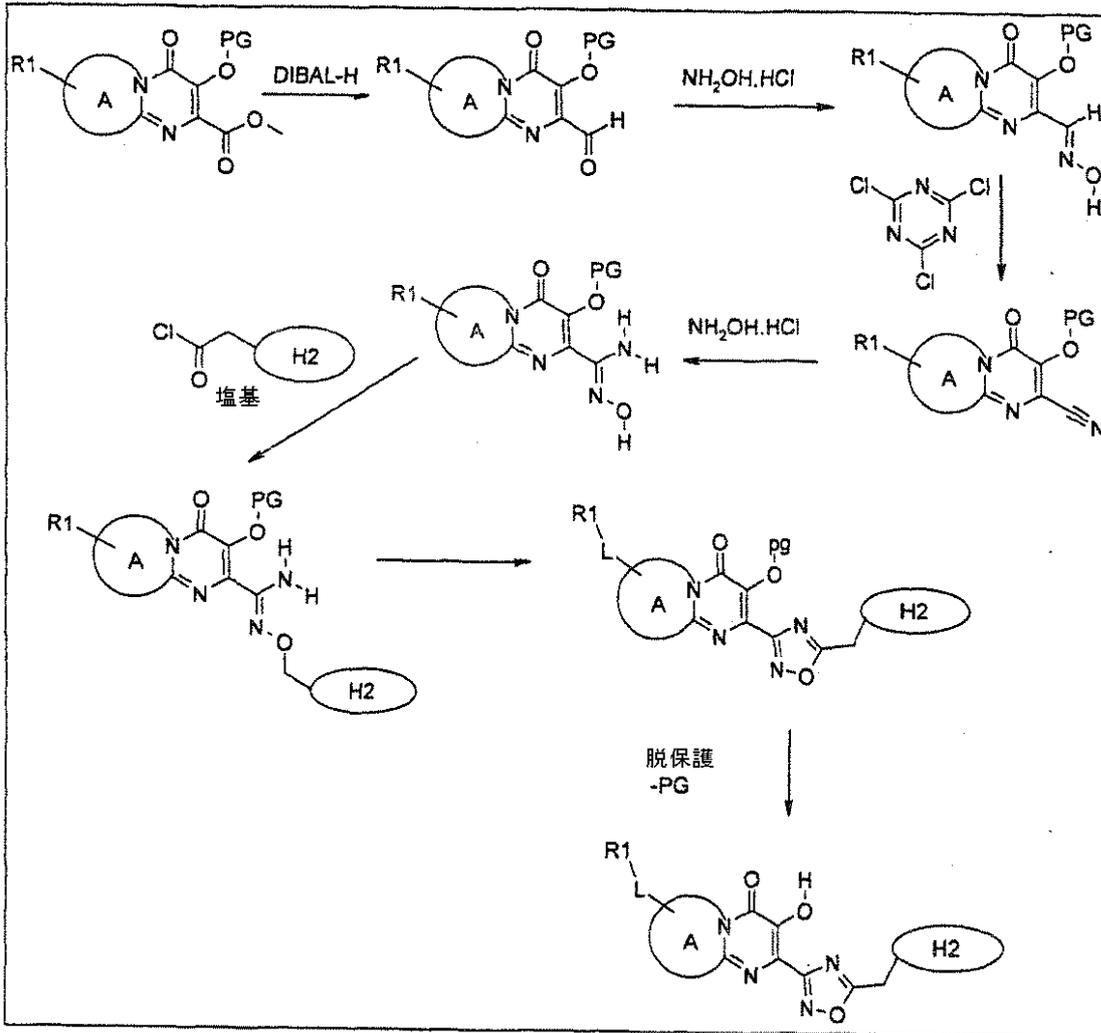
20

【0076】

1. 2. 3 H1 = 1, 2, 4 - オキサジアゾール

【化11】

スキーム8：1, 2, 4-オキサジアゾールの調製



10

20

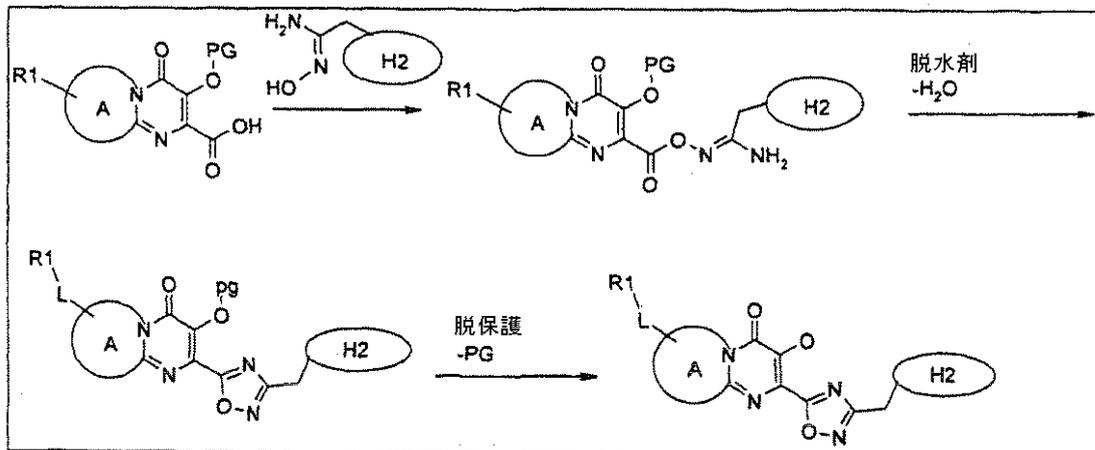
30

国際特許出願PCT/AU2007/001980(Avexa)

【0077】

【化12】

スキーム9：1, 2, 4-オキサジアゾールの調製（作用は逆）



40

国際特許出願PCT/AU2007/001980(Avexa)

【0078】

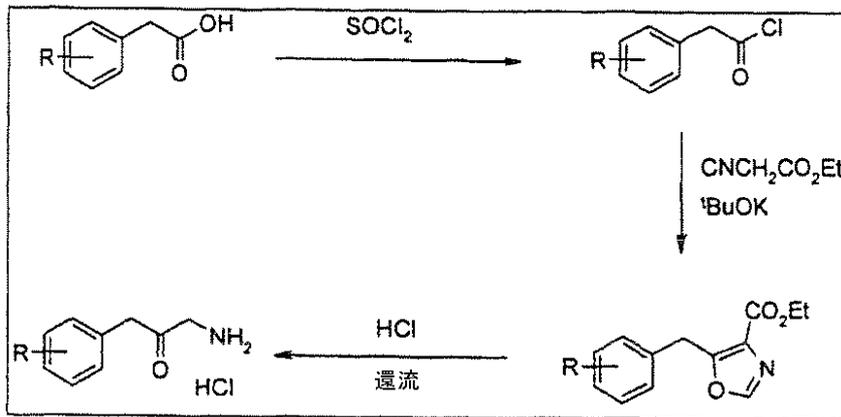
1.3 包括的スキーム：ケトアミンの調製

50

【化13】

スキーム10:

1-アミノ-3-アリールプロパン-2-オン塩酸塩の調製



10

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

例:

R = 3 - F、4 - Cl ; 3 - Cl、4 - F 国際特許出願 PCT / AU 2007 / 001980

20

R = 4 - F ; 2, 4 - Cl₂ 国際特許出願 PCT / AU 2007 / 001980

R = 4 - Cl : 公知 Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (7), 2536-2543

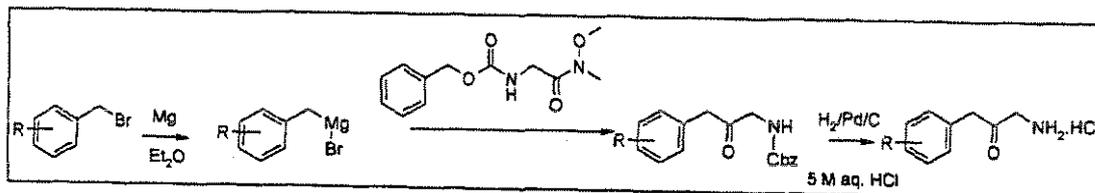
R = 2 - NO₂ 公知 Tetrahedron 1994, 50(21) 6287-6298

【0079】

【化14】

スキーム11:

1-アミノ-3-アリールプロパン-2-オン塩酸塩の調製 (別法)



30

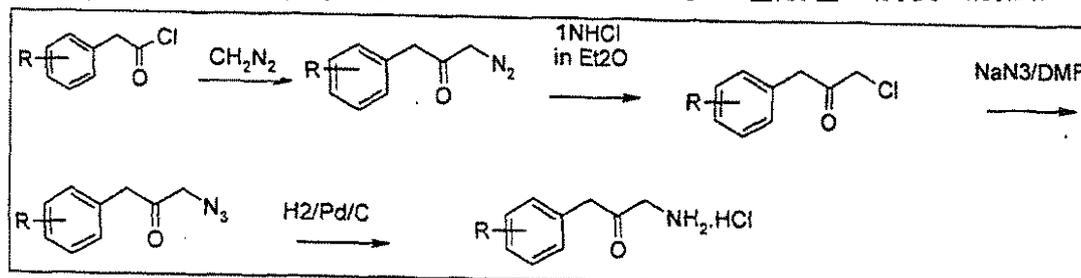
US20040229909 ; "Antiviral agent", Shionogi

【0080】

【化15】

スキーム12:

1-アミノ-3-アリールプロパン-2-オン塩酸塩の調製 (別法)



40

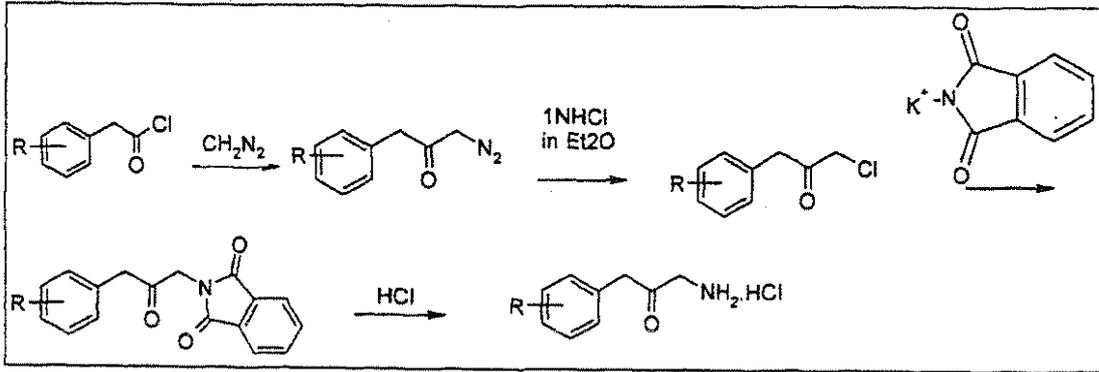
Journal of Organic Chemistry (2003), 68(7), 2798-2802. (クロロケトンからケトアジド)

【0081】

【化16】

スキーム13:

1-アミノ-3-アリールプロパン-2-オン塩酸塩の調製 (別法)

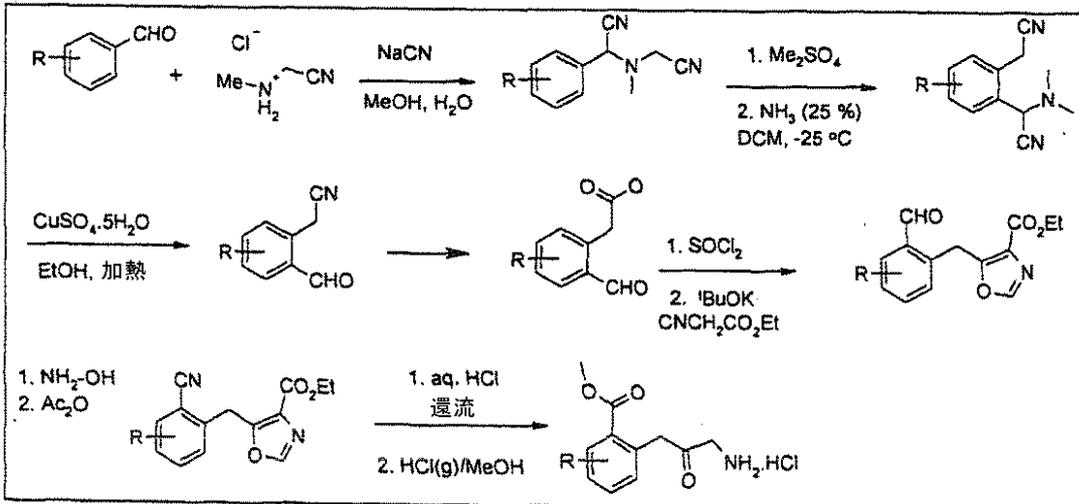


10

【0082】

【化17】

スキーム14: o-エステルケトアミンの調製



20

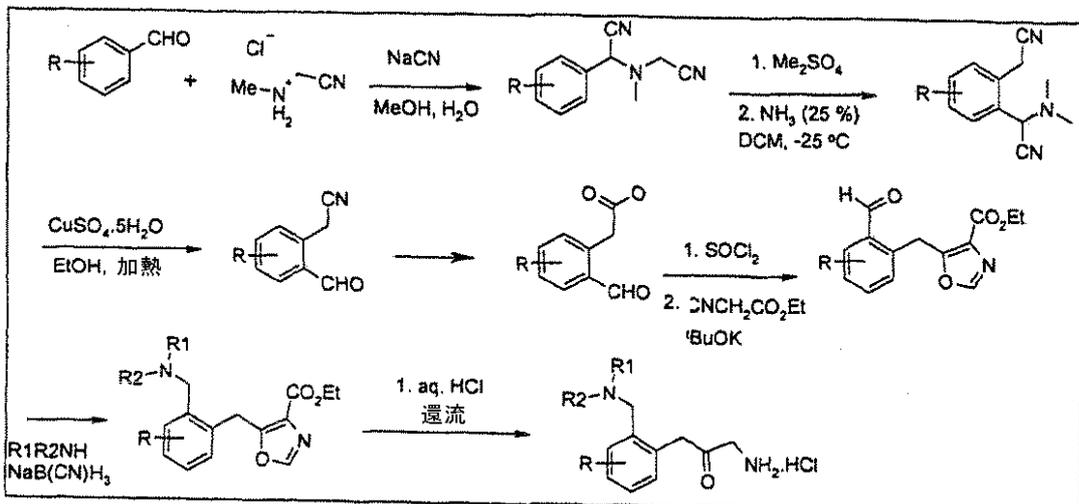
30

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

【0083】

【化18】

スキーム15: o-アミノメチルケトアミンの調製



40

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

50

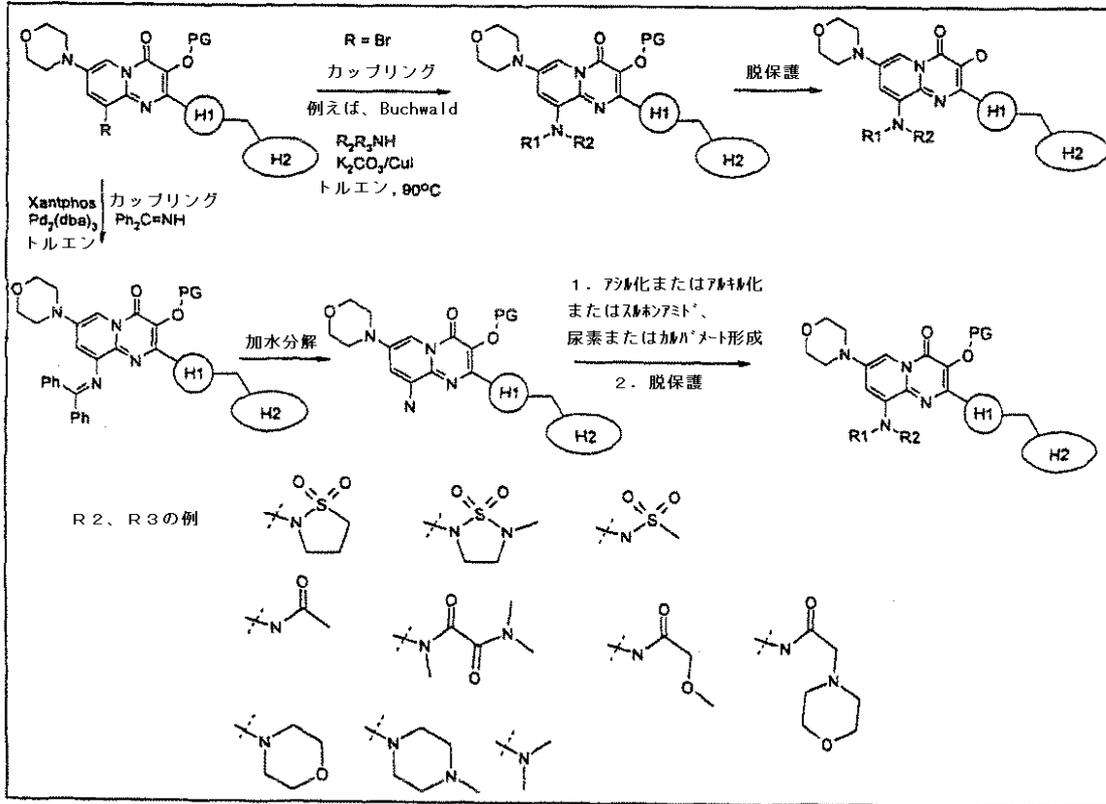
【 0 0 8 4 】

1 . 4 包括的スキーム：誘導体化

【 化 1 9 】

スキーム 16 :

チアゾールイミダゾール誘導体化の例：3位の修飾(カルボキサミド経由)



10

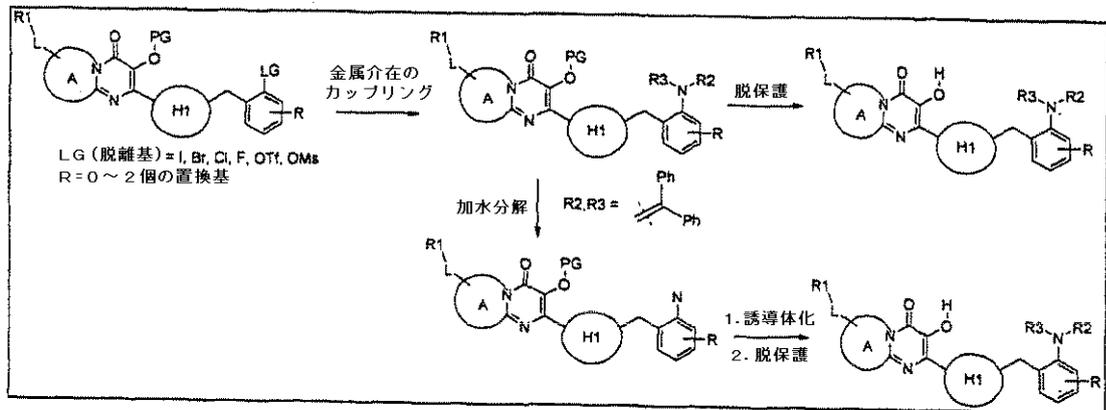
20

【 0 0 8 5 】

【 化 2 0 】

スキーム 17 :

芳香族環の誘導体化：R2 R3 NHとの金属介在のカップリング



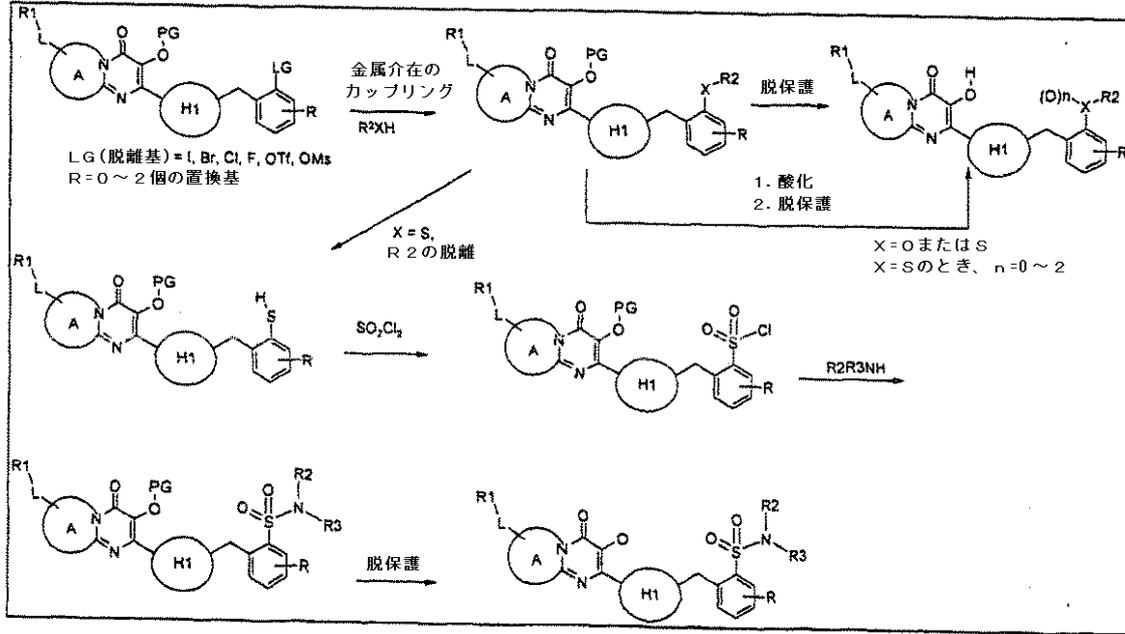
30

40

【 0 0 8 6 】

【化21】

スキーム 18: 芳香族環の誘導体化: R₂XHとの金属介在のカップリング



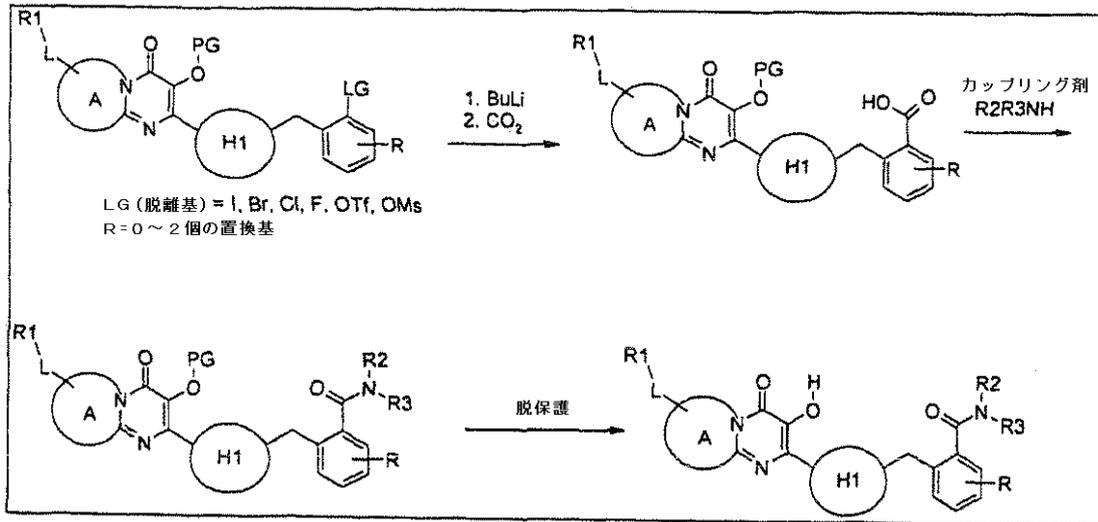
10

20

【0087】

【化22】

スキーム 19: 芳香族環の誘導体化: CO₂との金属介在のカップリング

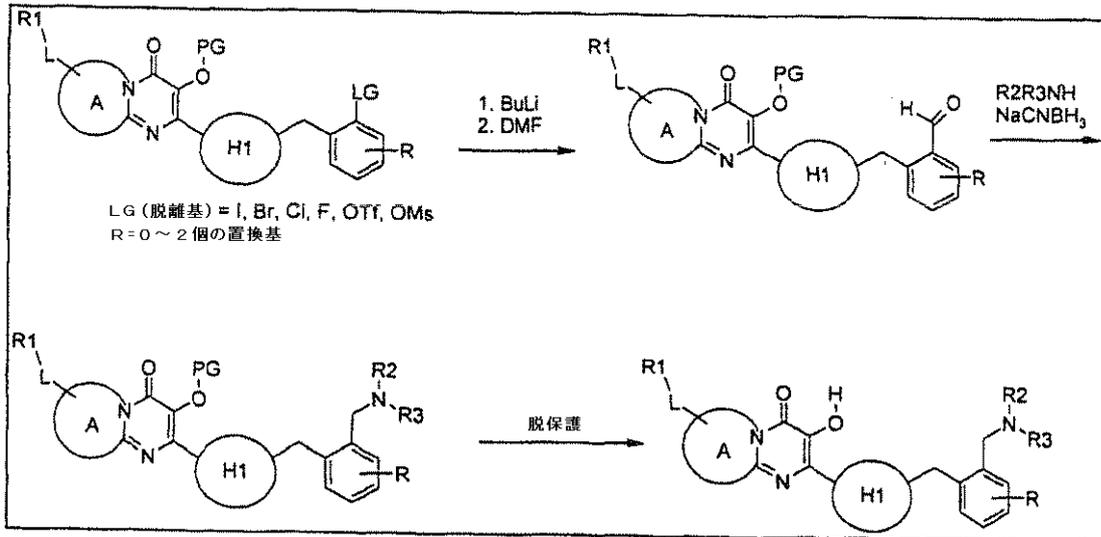


30

【0088】

【化23】

スキーム20: 芳香族環の誘導体化: DMFとの金属介在のカップリング

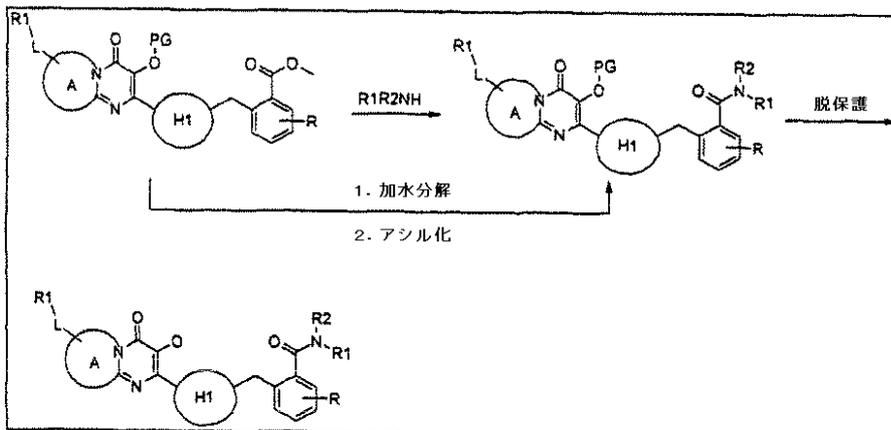


10

【0089】

【化24】

スキーム21: 芳香族環の誘導体化: オルト位のアミド形成



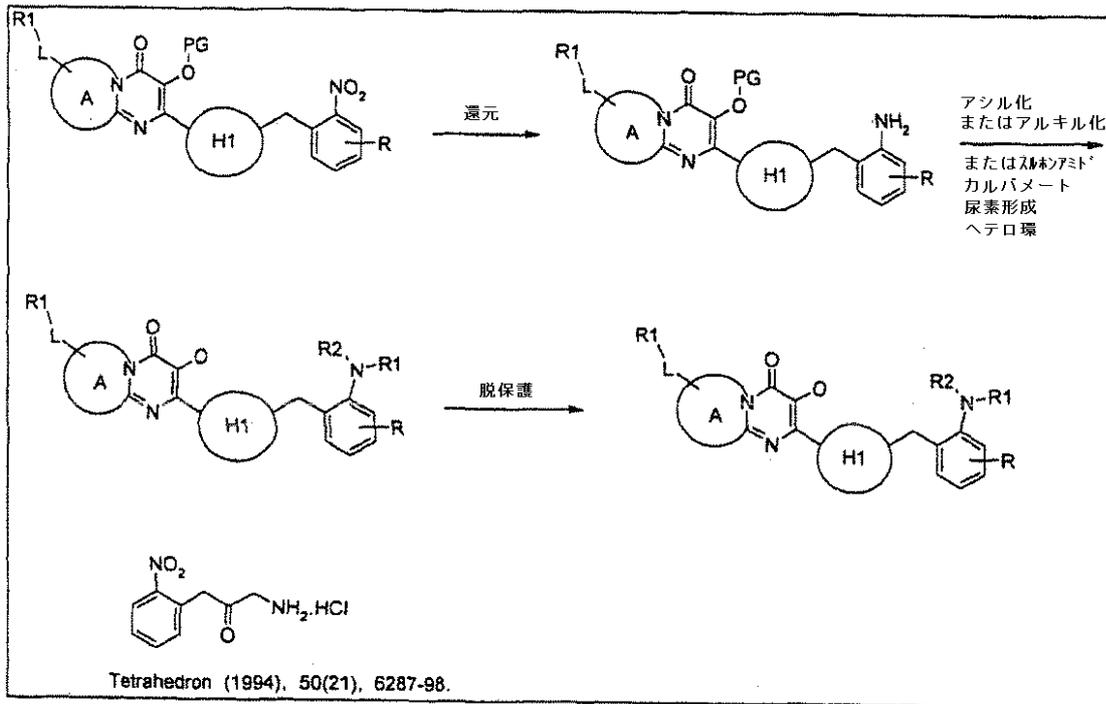
20

30

【0090】

【化25】

スキーム22：芳香族環の誘導体化：オルト位のアミン



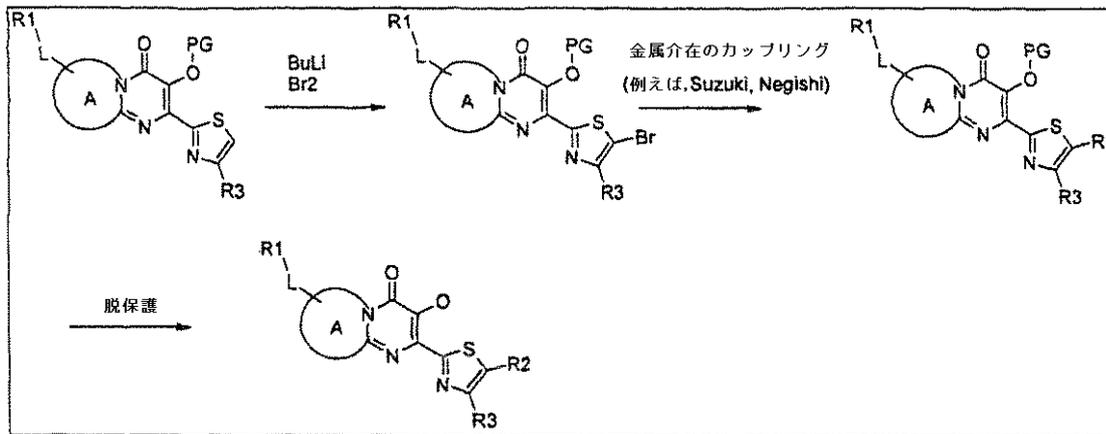
10

20

【0091】

【化26】

スキーム23：チアゾール置換基の誘導体化



30

【0092】

2 合成例

方法

HPLC条件

HPLC測定はすべてVarian ProStar System またはWaters 2690 Alliance Systemにより行った。

40

方法1

カラム：

Waters Exterra C18カラム（品番186000410）、30、流速0.4 mL/分、スペクトルを254 nmで測定

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

50

勾配：（直線勾配曲線 6）

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

【 0 0 9 3 】

方法 2

カラム：

Merck C18 Chromolithカラム（品番1.02129.0001）、30、流速 4 mL /分、スペクトルを 254 nm で測定

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

10

勾配：（直線勾配曲線 6）

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

【 0 0 9 4 】

方法 3

カラム：

Merck C18 Chromolithカラム（品番1.02129.0001）、30、流速 4 mL /分、スペクトルを 254 nm で測定

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

20

勾配：（直線勾配曲線 6）

85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{2.3 \text{ 分}}$ 45%A:50%B:5%C $\xrightarrow{0.7 \text{ 分}}$ 45%A:50%B:5%C $\xrightarrow{0.15 \text{ 分}}$ 85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{0.85 \text{ 分}}$ 85%A:10%B:5%C

【 0 0 9 5 】

方法 4

カラム：

Merck C18 Chromolithカラム（品番1.02129.0001）、30、流速 4 mL /分、スペクトルを 254 nm で測定

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

30

勾配：（直線勾配曲線 6）

70%A:25%B:5%C $\xrightarrow{2.3 \text{ 分}}$ 20%A:75%B:5%C $\xrightarrow{0.7 \text{ 分}}$ 20%A:75%B:5%C $\xrightarrow{0.15 \text{ 分}}$ 70%A:25%B:5%C $\xrightarrow{0.85 \text{ 分}}$ 70%A:25%B:5%C

40

【 0 0 9 6 】

方法 5

カラム：

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

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）

49%A:50%B:1%C $\xrightarrow{5 \text{ 分}}$ 4%A:95%B:1%C $\xrightarrow{1 \text{ 分}}$ 4%A:95%B:1%C $\xrightarrow{0.25 \text{ 分}}$ 49%A:50%B:1%C $\xrightarrow{3.75 \text{ 分}}$ 49%A:50%B:1%C

【 0 0 9 7 】

方法 6

カラム :

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

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 10

勾配 : (直線勾配曲線 6)

69%A:30%B:1%C $\xrightarrow{4 \text{ 分}}$ 39%A:60%B:1%C $\xrightarrow{1 \text{ 分}}$ 39%A:60%B:1%C $\xrightarrow{0.25 \text{ 分}}$ 69%A:30%B:1%C $\xrightarrow{4.75 \text{ 分}}$ 69%A:30%B:1%C

【 0 0 9 8 】

方法 7

カラム :

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

緩衝液 :

緩衝液 A : 100% アセトニトリル、緩衝液 B : 0.1% TFA 水溶液 20

勾配 : (直線勾配曲線 6)

10%A:90%B $\xrightarrow{5 \text{ 分}}$ 10%A:90%B $\xrightarrow{10 \text{ 分}}$ 100%A:0%B $\xrightarrow{10 \text{ 分}}$ 100%A:0%B

【 0 0 9 9 】

方法 8

カラム :

Waters Symmetry (登録商標) C18カラム (品番WAT045905)、25、流速1 mL/分、スペクトルを254 nmで測定 30

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)

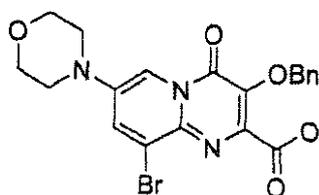
10%A:90%B $\xrightarrow{5 \text{ 分}}$ 10%A:90%B $\xrightarrow{10 \text{ 分}}$ 100%A:0%B $\xrightarrow{10 \text{ 分}}$ 100%A:0%B

【 実施例 】

【 0 1 0 0 】

実施例 1 : 3 - ベンジルオキシ - 9 - プロモ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸の製造 40

【 化 2 7 】



標題の化合物は、例えば、国際特許出願 PCT/AU2007/001980 (Ave x a) の実施例 8.1 に記載の方法に従って製造した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d-DMSO) : 3.22 (t, J = 4.5 Hz, 4H) 50

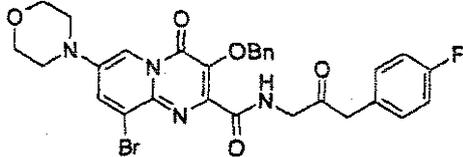
)、 3.76 (t, J = 4.5 Hz, 4H)、 5.15 (s, 2H)、 7.34 - 7.48 (m, 5H)、 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H) .

MS (ESI⁻) m/z 458 (M - 1) .

【0101】

実施例2：3-ベンジルオキシ-9-ブロモ-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-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-アミドの製造

【化28】



10

実施例1の生成物(270mg, 0.586mmol)のDMF(3mL)溶液に、1-アミノ-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩(240mg, 1.176mmol)、EDCI·HCl(140mg, 0.732mmol)、HOBT(100mg, 0.74mmol)およびトリエチルアミン(240mg, 2.376mmol)を順次室温にて加えた。混合物を一晩攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(15mL)を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。集めた抽出物を水で洗浄し、飽和ブライン、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製(CH₂Cl₂/MeOH = 100/1)して標題の化合物を得た(190mg, 収率57%)。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) 3.20 - 3.30 (m, 4H)、 3.74 - 3.82 (m, 4H)、 3.88 (s, 2H)、 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H)、 5.14 (s, 2H)、 7.14 (t, J = 9.0 Hz, 2H)、 7.24 (dd, J = 6.2, 8.8 Hz, 2H)、 7.28 - 7.40 (m, 3H)、 7.47 - 7.54 (m, 2H)、 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、 8.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、 8.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H)

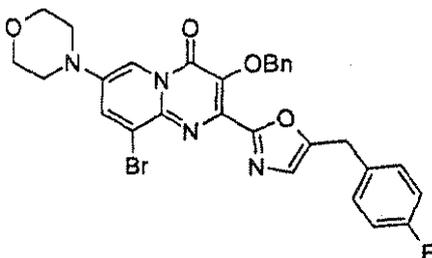
MS (ESI⁺) m/z 609 (m[Br⁷⁹] + 1)、 611 (m[Br⁸¹] + 1)

30

【0102】

実施例3：3-ベンジルオキシ-9-ブロモ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-オキサゾール-2-イル]-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

【化29】



40

実施例2の生成物(140mg, 0.23mmol)のN-アセトニトリル(2mL)の溶液に、四塩化炭素(213mg, 1.383mmol)、トリエチルアミン(117mg, 1.1584mmol)およびトリフェニルホスフィン(302mg, 1.151mmol)を室温にて順次に加えた。混合物を3時間攪拌した。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製(CH₂Cl₂/MeOH = 150/1)して標題の化合物を得た(25mg, 収率20%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) 3.21 - 3.29 (m, 4H)、 3.75 - 3.81 (m, 4H)、 4.14 (s, 2H)、 5.18 (s, 2H)、 7.

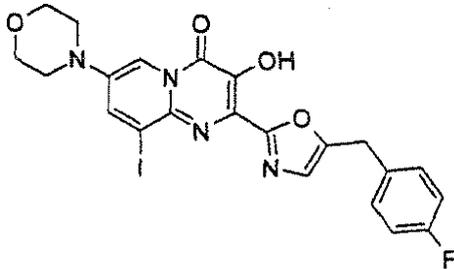
50

13 - 7.21 (m, 3H)、7.28 - 7.45 (m, 7H)、8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、8.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H) .

MS (ESI⁺) m/z 591 (m [Br⁷⁹] + 1)、593 (m [Br⁸¹] + 1)
【0103】

実施例4：2 - [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 - 9 - ヨード - 7 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オンの製造

【化30】



10

実施例3の生成物(25 mg, 0.042 mmol)のN - アセトニトリル(1 mL)溶液に、ヨードトリメチルシラン(TMSI)(0.05 mL, 0.338 mmol)を室温にて加えた。混合物を室温にて8時間攪拌した後、メタノール(0.1 mL)を添加して反応をクエンチした。次いで、Na₂S₂O₃の飽和溶液を黄色の固体が沈殿するまで滴加した。得られた固体を濾過によって集め、酢酸エチルで洗浄して標題の化合物を得た(13 mg, 収率60%)。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d⁶) 3.14 - 3.21 (m, 4H)、3.71 - 3.80 (m, 4H)、4.23 (s, 2H)、7.20 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、7.26 (s, 1H)、7.42 (dd, J = 5.5、8.5 Hz, 2H)、8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、10.60 - 10.80 (brs, 1H) .

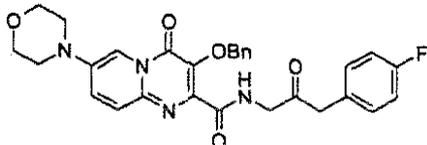
MS (ESI⁺) m/z 549 (M + 1)

【0104】

実施例5：3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 [3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - プロピル] - アミドの製造

30

【化31】



3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 (AU2007001980) を出発物質として用い、実施例2と同様にして製造した。

40

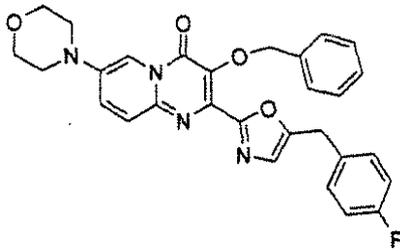
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.24 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、3.77 (s, 2H)、3.91 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、4.34 (d, J = 4.7 Hz, 2H)、5.37 (s, 2H)、7.05 (t, J = 8.7 Hz, 2H)、7.22 (dd, J = 5.3、8.3 Hz, 2H)、7.25 - 7.36 (m, 3H)、7.48 - 7.62 (m, 3H)、7.70 (d, J = 9.7 Hz, 1H)、8.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.32 - 8.40 (brs, 1H) .

【0105】

実施例6：3 - ベンジルオキシ - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - オキサゾール - 2 - イル] - 7 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オンの製造

50

【化32】



実施例5の生成物を出発物質として用い、実施例3と同様にして製造した。

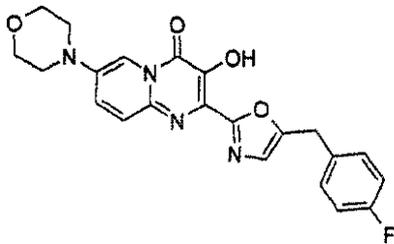
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 3.25 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H)、3.91 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H)、4.04 (s, 2H)、5.33 (s, 2H)、6.94 - 7.05 (m, 3H)、7.20 (dd, $J = 5.3, 8.3$ Hz, 2H)、7.25 - 7.36 (m, 3H)、7.40 - 7.50 (m, 2H)、7.58 (dd, $J = 9.8, 2.6$ Hz, 1H)、7.76 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H)、8.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 513 (M+1)

【0106】

実施例7：2-[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-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

【化33】



実施例6の生成物を用いて実施例4と同様にして製造した。

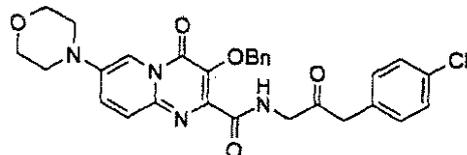
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 3.16 - 3.29 (m, 4H)、3.85 - 3.93 (m, 4H)、4.16 (s, 2H)、6.92 (s, 1H)、7.06 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H)、7.26 (? H)、7.45 (dd, $J = 9.8, 1.8$ Hz, 1H)、7.63 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H)、8.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、11.03 (s, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 423 (M+1)。

【0107】

実施例8：3-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[3-(4-クロロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-アミドの製造

【化34】



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-カルボン酸および1-アミノ-3-(4-クロロ-フェニル)-プロパン-2-オンハイドロクロライド(AU2007001980)を出発物質として用い、実施例2と同様にして製造した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 3.20 - 3.27 (m, 4H)、

10

20

30

40

50

3.75 - 3.84 (m, 4H)、3.88 (s, 2H)、4.23 (d, J = 5.6 Hz, 2H)、5.14 (s, 2H)、7.19 - 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H)、7.30 - 7.41 (m, 5H)、7.48 - 7.53 (m, 2H)、7.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H)、8.04 (dd, J = 2.6、9.8 Hz, 1H)、8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.79 (t, J = 5.5 Hz, 1H)。

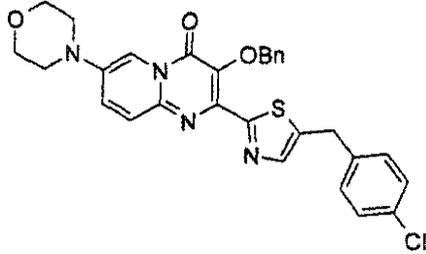
MS (ESI⁻) m/z 545 (M - 1)

【0108】

実施例9：3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-クロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

10

【化35】



実施例8の生成物(0.23 mmol)およびLawensson's試薬(120 mg, 0.3 mmol)をトルエン(10 mL)と混合し、12時間還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより標題の化合物を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶): 3.17 - 3.27 (m, 4H)、3.74 - 3.85 (m, 4H)、4.28 (s, 2H)、5.22 (s, 2H)、7.30 - 7.45 (m, 7H)、7.49 - 7.55 (m, 2H)、7.66 (d, J = 9.9 Hz, 1H)、7.90 (s, 1H)、8.01 (dd, J = 2.7、9.8 Hz, 1H)、8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H)。

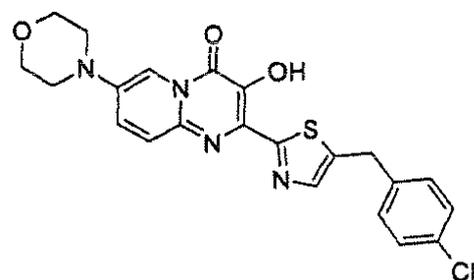
MS (ESI⁺) m/z 545 (M + 1)

【0109】

実施例10：2-[5-(4-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-オンの製造

30

【化36】



実施例9の生成物を用い、実施例4と同様にして製造した。

40

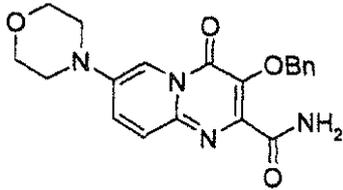
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶): 3.14 - 3.23 (m, 4H)、3.74 - 3.82 (m, 4H)、4.32 (s, 2H)、7.35 - 7.45 (m, 4H)、7.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H)、7.83 (dd, J = 2.6、9.6 Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、11.18 - 11.32 (brs, 1H)。

MS (ESI⁻) m/z 453 (M - 1)

【0110】

実施例11：3-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-カルボン酸アミドの製造

【化37】



標題の化合物は例えばPCT/AU2007/001980(Avexaの特許)の実施例8.1に記載の方法に従って製造した。

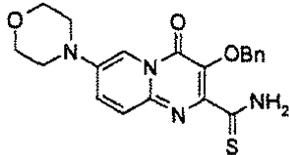
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 3.22 - 3.27 (m, 4H)、3.78 - 3.83 (m, 4H)、5.16 (s, 2H)、7.33 - 7.42 (m, 3H)、7.54 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 2H)、7.65 - 7.70 (m, 2H)、7.89 (s, 1H)、8.02 (dd, $J = 9.6, 1.8$ Hz, 1H)、8.201 - 8.209 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)。

MS (ESI $^+$) m/z 403 (M + 23)。

【0111】

実施例12: 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-カルボチオ酸アミドの製造

【化38】



実施例11の生成物(50 mg, 0.131 mmol)およびLawesson's試薬(32 mg, 0.079 mmol)をトルエン(5 mL)と混合した。混合物を80~90 に2時間加熱した。次いで、これを室温に冷却し、溶媒を減圧下で留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:CH₃OH = 20:1)に付し、標題の生成物を得た(12 mg, 収率24%)。

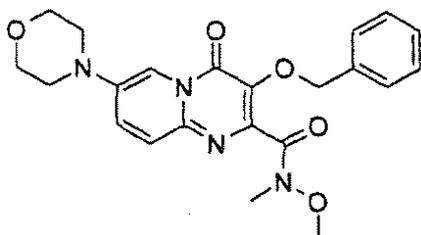
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 3.21 - 3.26 (m, 4H)、3.78 - 3.81 (m, 4H)、5.16 (s, 2H)、7.30 - 7.45 (m, 3H)、7.52 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 2H)、7.69 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H)、8.03 (dd, $J = 9.6, 2.7$ Hz, 1H)、8.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、9.83 (s, 1H)、10.25 (s, 1H)。

MS (ESI $^-$) m/z 395 (M - 1)。

【0112】

実施例13: 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-カルボン酸メトキシメチルアミドの製造

【化39】



1. N, O-ジメチルヒドロキシルアミンハイドロクロライド(26 mg, 0.263 mmol)をDCM(0.5 mL)に溶解し、0 に冷却した。N-メチルモルホリン(30 μ L, 0.265 mmol)を加え、溶液を次のステップのため冷却保存した。

10

20

30

40

50

2 - 3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 (実施例 5 の生成物、100 mg , 0.263 mmol) を THF (1 mL) および DCM (11 mL) に溶解し、-20 に冷却した。N - メチルモルホリン (30 μ L、0.265 mmol) を加え、温度を -12 に上昇させた。エチルクロロホルメート、さらに2分後ジメチルヒドロキシルアミンの溶液を加えた。反応物を室温へ加温し、1時間攪拌した。その後、混合物を0.2 M HCl を添加することによりクエンチした。層を分離し、有機層を0.2 M HCl、0.5 M NaOH (2 x) およびブラインで順次に洗浄した。次いで、乾燥および濃縮した。生成物を黄色の固体として単離し (112 mg , 100 収率%)、さらに精製することなく使用した。

10

^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : 8.39 (1H、s、Ar - CH)、7.70 - 7.51 (4H、m、Ar - CH)、7.40 - 7.31 (3H、m、Ar - CH)、5.30 (2H、s、 CH_2Ar)、3.91 (4H、t、 $J = 4.5$ Hz , CH_2OCH_2)、3.61 (3H、s、 OCH_3)、3.37 (3H、s、 CH_3N)、3.25 (4H、t、 $J = 4.5$ Hz , CH_2NCH_2) .

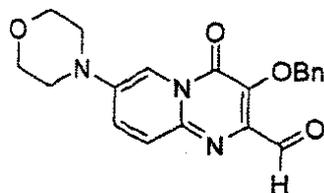
MS m/z 425 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

【 0113 】

実施例 14 : 3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルバルデヒド

【 化 40 】

20



3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メトキシ - メチル - アミド (実施例 14 の生成物、112 mg , 0.264 mmol) を THF (1 mL) に溶解し、LAH (14 mg , 0.369 mmol) の THF 溶液を攪拌しながら -45 にて加えた。反応物を室温に加温し、2日間攪拌した。その後、水を添加して反応をクエンチし、残留物をセライトで濾過し、エーテルで洗浄した。集めた有機層を1 M HCl で抽出した。水層を飽和炭酸水素塩水溶液で塩基性化し、EtOAc で抽出した。集めた有機層を水とブラインで洗浄した後、乾燥し濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製して生成物 (25 mg , 26 収率%) を黄色の固体として得た。

30

^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) : 10.3 (1H、s、CHO)、8.32 (1H、d、 $J = 3.0$ Hz , Ar - CH)、7.75 (1H、d、 $J = 9.9$ Hz , Ar - CH)、7.58 (1H、dd、 $J = 9.9$ 、2.7 Hz , Ar - CH)、7.45 - 7.42 (2H、m、Ar - CH)、7.38 - 7.34 (3H、m、Ar - CH)、5.50 (2H、s、 CH_2Ar)、3.92 (4H、t、 $J = 4.5$ Hz , CH_2OCH_2)、3.27 (4H、t、 $J = 4.5$ Hz , CH_2NCH_2) .

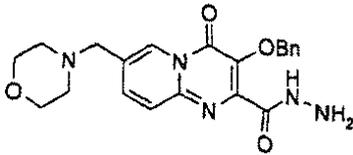
40

MS m/z 366 [$\text{M} + \text{H}$]⁺

【 0114 】

実施例 15 : 3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イルメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸ヒドラジドの製造

【化41】



3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イルメチル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (AU 2 0 0 7 0 0 1 9 8 0) (1 g , 2 . 4 4 m m o l) のメタノール (1 5 m l) 溶液に、ヒドラジン水和物 (1 . 4 4 g , 8 5 % 含量 , 2 4 . 4 m m o l) を室温にて加えた。混合物を1時間攪拌した。 10

溶媒の大部分を減圧下でエバポレートした後、15 mLの水を加えた。混合物をジクロロメタンで3回抽出し、および抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮・乾固して標題の生成物を得た (8 0 7 m g , 8 0 . 7 %) 。

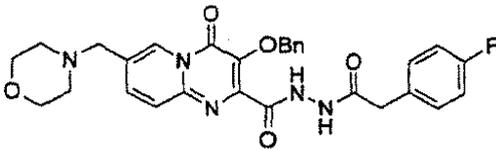
^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) 2 . 4 3 (t , J = 4 . 5 H z , 4 H) 、 3 . 5 7 - 3 . 6 3 (m , 6 H) 、 4 . 5 5 (d , J = 3 . 6 H z , 2 H) 、 5 . 1 4 (s , 2 H) 、 7 . 3 0 - 7 . 5 4 (m , 5 H) 、 7 . 6 9 (d d , J = 9 . 0 H z , 1 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 8 7 (d d , J = 9 . 0 H z , 2 . 1 H z , 1 H) 、 8 . 8 4 (d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

MS (E S I ⁻) m / z 4 0 8 (M - 1)

【0115】

実施例16：3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イルメチル - 4 - オキソ - 4 H - 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 20

【化42】



テトラヒドロフラン (2 5 m l) 中の、実施例15の生成物 (8 0 7 m g , 1 . 9 7 m m o l) と炭酸ナトリウム (4 1 8 m g , 3 . 9 5 m m o l) の混合物に、4 - フルオロフェニルアセチルクロリド (3 7 4 m g , 2 . 1 7 m m o l) を滴加した。得られた混合物を一晩室温にて攪拌した。次いで、水 (2 5 m l) を加え、混合物を1時間攪拌した。得られた固体を濾過によって集め、水およびPEで順次洗浄し、乾燥して標題の生成物を得た (6 9 7 m g , 6 4 . 8 %) 。

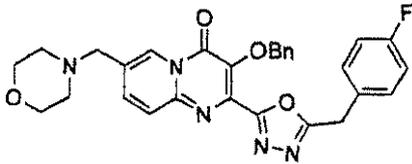
^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ⁶) 2 . 4 3 (t , J = 3 . 6 H z , 4 H) 、 3 . 5 5 - 3 . 6 3 (m , 8 H) 、 5 . 1 6 (s , 2 H) 、 7 . 1 2 - 7 . 2 0 (m , 2 H) 、 7 . 2 9 - 7 . 4 1 (m , 5 H) 、 7 . 5 4 (d d , J = 8 . 0 H z , 1 . 5 H z , 2 H) 、 7 . 7 1 (d d , J = 9 . 0 H z , 0 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 8 8 (d d , J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

MS (E S I ⁻) m / z 5 4 4 (M - 1)

【0116】

実施例17：3 - ベンジルオキシ - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - [1 , 3 , 4] オキサゾール - 2 - イル] - 7 - モルホリン - 4 - イルメチル - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オンの製造 40

【化43】



実施例16の生成物(250mg, 0.46mmol)、四塩化炭素(354mg, 2.3mmol)およびトリエチルアミン(116mg, 1.15mmol)をアセトニトリル(15ml)中で混合した。この混合物にトリフェニルホスフィン(302mg, 1.15mmol)を加え、室温にておよび一晩攪拌した。次いで、水(50ml)を加え混合物をジクロロメタンで3回抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固した。残留物を、PE-酢酸エチル(1:4 v/v)を溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付して標題の生成物を得た(195mg, 80.7%)。

10

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 2.45 (t, $J = 4.5\text{ Hz}$, 4H)、3.57 - 3.65 (m, 6H)、4.39 (s, 2H)、5.22 (s, 2H)、7.15 - 7.25 (m, 2H)、7.27 - 7.45 (m, 7H)、7.74 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H)、7.88 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 1H)、8.85 (s, 1H)

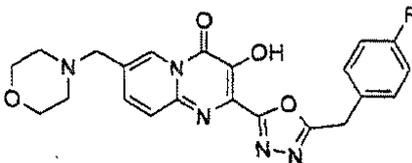
MS (ESI $^-$) m/z 526 (M-1)

20

【0117】

実施例18: 2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-[1,3,4]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

【化44】



実施例17の生成物(34mg, 0.065mmol)のアセトニトリル(7ml)溶液に、TMSI(0.08ml, 0.516mmol)を N_2 の存在下、室温にて滴加した後、室温にて2時間攪拌した。メタノール(5ml)を添加して反応をクエンチした。次いで、混合物を水(15ml)に注ぎ、0.5N水酸化ナトリウム溶液を滴加してpH8~9に調節した。混合物をジクロロメタンで3回抽出した。集めた抽出液を、亜硫酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固した。残留物をDCM/PEの混合溶媒から再結晶して標題の生成物を得た(18mg, 63.8%)。

30

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 2.43 (t, $J = 4.5\text{ Hz}$, 4H)、3.54 - 3.62 (m, 6H)、4.43 (s, 2H)、7.16 - 7.25 (m, 2H)、7.39 - 7.46 (m, 2H)、7.59 - 7.68 (m, 2H)、8.66 (s, 1H)、10.55 (brs, 1H)。

40

MS (ESI $^-$) m/z 436 (M-1)

HPLC: 98.2%

【0118】

実施例19: 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-カルボニトリルの製造

/PE から再結晶して標題の生成物を得た (261 mg, 収率 97.0%)。

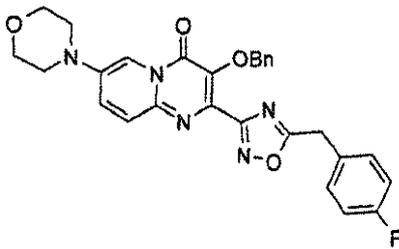
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) 8.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、8.03 (dd, $J = 2.5, 9.9$ Hz, 1H)、7.69 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H)、7.52 - 7.47 (m, 2H)、7.38 (dd, $J = 5.6, 8.7$ Hz, 2H)、7.35 - 7.28 (m, 3H)、7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)、7.02 - 6.92 (brs, 2H)、5.12 (s, 2H)、3.81 - 3.75 (m, 6H)、3.23 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)

【0121】

実施例 22 : 3 - ベンジルオキシ - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - [1 , 2 , 4] オキサゾール - 3 - イル] - 7 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オンの製造

10

【化 48】



実施例 21 の生成物 (261 mg, 0.49 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を 2 時間加熱還流した。室温に冷却した後、この固体を濾過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して標題の生成物を得た (190 mg, 収率 75.3%)。

20

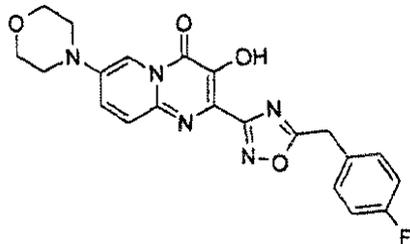
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) 8.22 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、8.04 (dd, $J = 2.9, 9.9$ Hz, 1H)、7.71 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H)、7.46 (dd, $J = 5.5, 8.8$ Hz, 2H)、7.37 - 7.27 (m, 5H)、7.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)、5.15 (s, 2H)、4.47 (s, 2H)、3.80 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H)、3.25 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H)

【0122】

実施例 23 : 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - [1 , 2 , 4] オキサゾール - 3 - 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 - オンの製造

30

【化 49】



実施例 22 の生成物 (40 mg, 0.078 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に FeCl_3 (38 mg, 0.234 mmol) を加え、混合物を室温にて 30 分間攪拌した。1 M HCl (8 mL) を加え、混合物をジクロロメタンで 3 回抽出した。集めた抽出物を水とブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発乾固した。残留物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ から再結晶して標題の生成物を得た (10 mg, 収率 30.3%)。

40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) 10.13 (s, 1H)、8.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)、7.82 (dd, $J = 2.3, 9.7$ Hz, 1H)、7.58 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H)、7.46 (dd, $J = 5.6, 8.8$ Hz, 2H)、7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)、4.46 (s, 2H)、3.77 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H)、3.19 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H)

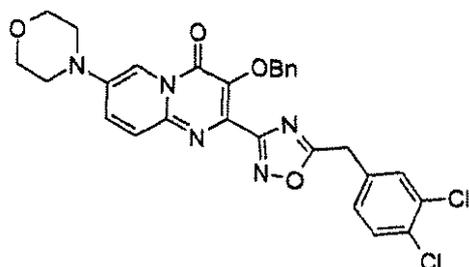
50

MS (ESI⁺) m/z 424 (M+1)

HPLC 98.1%

【0123】

実施例24：3-ベンジルオキシ-2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[1,2,4]オキサゾール-3-イル]-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造
【化50】



10

実施例20の生成物および3,4-ジクロロフェニル塩化アセチルを用い、実施例21の手順に従って製造した。

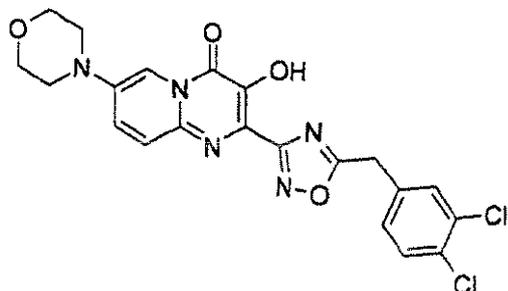
¹H NMR (300 MHz, DMSO) 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、8.05 (dd, J = 2.8, 9.9 Hz, 1H)、7.77 - 7.62 (m, 3H)、7.42 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H)、7.36 - 7.25 (m, 5H)、5.14 (s, 2H)、4.52 (s, 2H)、3.80 (t, J = 4.5 Hz, 4H)、3.25 (t, J = 4.6 Hz, 4H)

20

MS (ESI⁻) m/z 562 (M-1)

【0124】

実施例25：2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[1,2,4]オキサゾール-3-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-オンの製造
【化51】



30

実施例24の生成物を出発物質として用い実施例23と同様にして製造した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.44 (s, 1H)、8.15 - 8.23 (m, 1H)、7.71 (d, J = 10.0 Hz, 1H)、7.40 - 7.55 (m, 3H)、7.20 - 7.30 (1H)、4.37 (s, 2H)、3.86 - 3.96 (m, 4H)、3.15 - 3.32 (m, 4H)

40

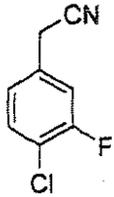
MS (ESI⁺) m/z 474 (M+1)

HPLC 96.4%

【0125】

実施例26：(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アセトニトリルの製造

【化52】



無水エタノール(40 mL)中の4-クロロ-3-フルオロ臭化ベンジル(10 g、44.8 mmol)の煮沸溶液に、水(6 mL)中のシアン酸カリウム(2.9 g、44.8 mmol)の溶液を加えた。混合物を1.5時間還流した後、大部分のエタノールを減圧留去し、冷却した残留物を水に注いだ。溶液をエーテルで3回抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮・乾固して標題の生成物を得た(7.8 g、収率93%)。

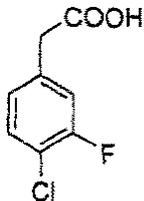
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 4.09 (s, 2H)、7.25 (ddd, $J = 0.8, 2.0, 8.2$ Hz, 1H)、7.43 (dd, $J = 2.0, 10.0$ Hz, 1H)、7.64 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H)。

MS (ESI $^-$) m/z 168 (M-1)

【0126】

実施例27：(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-酢酸の製造

【化53】



実施例26の生成物(7.8 g、0.046 mol)、水(7.5 mL)、濃硫酸(7.5 mL)および酢酸(7.5 mL)の混合物を2時間加熱還流した。室温に冷却した後、混合物を氷水に注いだ。得られた固体を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄して標題の生成物を得た(6.8 g、79%)。

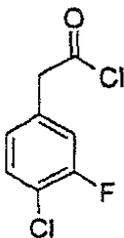
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 3.64 (s, 2H)、7.14 (ddd, $J = 0.6, 2.1, 8.2$ Hz, 1H)、7.34 (dd, $J = 2.1, 10.6$ Hz, 1H)、7.52 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H)。

MS (ESI $^-$) m/z 187 (M-1)

【0127】

実施例28：(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-塩化アセチルの製造

【化54】



実施例28の生成物(4.9 g、26 mmol)と塩化チオニル(50 mL)の混合物を3時間還流した。次いで、塩化チオニルを減圧下で留去した。残留物を減圧下で再蒸留して粗製の標題のアシルクロリドを得、これをそのまま次の反応ステップに用いた(3.2 g、収率60%)。

【0128】

実施例29：5-(4-クロロ-3-フルオロ-ベンジル)-オキサゾール-4-カルボ

10

20

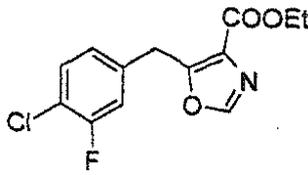
30

40

50

ン酸エチルエステルの製造

【化55】



カリウムtert-ブトキシド(3.5g、31.25mmol)のTHF(50mL)溶液にイソシアノ酢酸エチル(3.5g、31.25mmol)を5にて滴加した。

45分間攪拌した後、実施例28の生成物(3.2g、15.5mmol)を滴加した。次いで、混合物を一晩室温にて攪拌した。反応混合物を濾過し、集めた抽出物を水で洗浄し、ろ液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製(PE/EA=5/1)して標題の化合物を得た(2.5g、収率67.7%)

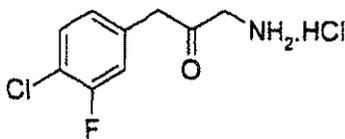
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 1.29 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H)、4.30 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H)、4.41 (s, 2H)、7.11 (ddd, $J=0.6, 2.1, 8.3\text{ Hz}$, 1H)、7.34 (dd, $J=2.0, 10.4\text{ Hz}$, 1H)、7.54 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H)、8.40 (s, 1H)。

MS (ESI $^+$) m/z 306 (M+23)

【0129】

実施例30：1-アミノ-3-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-プロパン-2-オン塩酸塩の製造

【化56】



実施例29の生成物(2.5g、10.53mmol)と塩酸(6mol/l、30mL)の混合物を約3時間還流した後、室温に冷却した。固体を濾過により集め、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して標題の生成物を得た(1.7g、81%)。

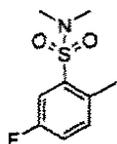
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 3.96 (s, 2H)、4.03 (s, 2H)、7.10 (dd, $J=1.9, 8.2\text{ Hz}$, 1H)、7.29 (d, $J=1.9, 10.4\text{ Hz}$, 1H)、7.56 (t, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H)、8.15-8.42 (brs, 3H)。

MS (ESI $^+$) m/z 202 (M+1)

【0130】

実施例31：5-フルオロ-2,N,N-トリメチル-ベンゼンスルホンアミドの製造

【化57】



THF(18mL)中の5-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホニルクロリド(2.1mL、14.3mmol)およびメタノール(18mL)中の2Mジメチルアミンの混合物を室温にて0.5時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して粗製物を白色の固体と無色の油状物の混合物として得た。この粗製物をカラム(ヘキサン中30%EtOAc)により精製して標題の化合物を無色の油状物として得た(3.09g、収率99%)。

【0131】

実施例32：2-ブロモメチル-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミドの製造

10

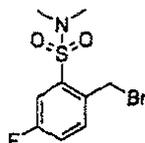
20

30

40

50

【化58】



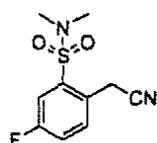
実施例31の生成物(3g、13.8mmol)のDCE(40mL)溶液に、N-ブロモスクシンアミド(2.8g、15.19mmol)を加え、80℃にて5分間攪拌した後、AIBN(300mg、0.016mmol)を加え、80℃に5時間加熱した(95%変換)。反応混合物を減圧下で濃縮して粗製物を黄色の固体として得た。粗製物をカラム(ヘキサン中10~20%酢酸エチル)により精製して標題の生成物を得た(収率50%)。

MS(ESI⁺) m/z 296、298 Br [M+H⁺]

【0132】

実施例33: 2-シアノメチル-5-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミドの製造

【化59】



DMF:H₂O(3mL:2mL)およびシアン化ナトリウム(362mg、7.4mmol)の混合物中の実施例32の生成物(純度約90%、729mg、2.46mmol)の混合物を室温にて一晩攪拌した。得られた混合物を飽和NaHCO₃(12mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。抽出液を集め飽和NaCl(2×30mL)および水(2×30mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して標題の生成物を無色の油状物として得た(503mg、収率85%)。

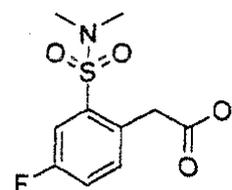
¹H NMR CDCl₃、300MHz: 2.86(s, 6H、-N(CH₃)₂)、4.19(s, 2H、-CH₂CN)、7.35(m, 1H、ArH)、7.69(m, 2H、ArH)。

MS(ESI⁺) m/z 243 [M+H⁺]、265 [M+Na⁺]

【0133】

実施例34:(2-ジメチルスルファモイル-4-フルオロ-フェニル)-酢酸の製造

【化60】



ジオキサン(14mL)中の4M HCl中の実施例33の生成物(300mg、1.24mmol)の溶液を40℃にて2時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して標題の化合物を黄色の油状物として得、さらに精製することなく使用した。

MS(ESI⁺) m/z 261 [M⁺]

【0134】

実施例35: 1-クロロ-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロパン-2-オンの製造

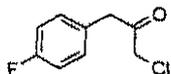
10

20

30

40

【化61】



1. 4-フルオロフェニルアセチルクロリド (14.07 mmol, 2.43 g) のジエチルエーテル (15 mL) 冷却溶液 (0) に新たに蒸留したジアゾメタンのジエチルエーテル (16 mmol) 冷却溶液を新たに加え、0 にて15分および室温にて15分撹拌した。ジアゾケトンの得られた混合物を精製することなく次のステップに用いた (マススペクトルにより確認済)。

2. 上記ジアゾケトン溶液 (ジエチルエーテル中) の3分の1を -30 に冷却し、4 M HCl のジオキサン (3 mL) 溶液を加え、-30 にて0.5時間、次いで室温にて0.5 h 撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を分離し、無水 MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して粗製物を黄色みがかった油状物として得た。粗製物をカラムクロマトグラフィーで精製 (ヘキサン中 15 ~ 20 % EtOAc) して標題の化合物を得た。

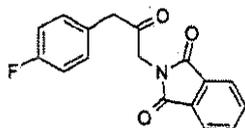
R_f = 0.016 (200 mg, 収率 19%)

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

【0135】

実施例 36: 2 - [3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - プロピル] - イソインドール - 1, 3 - ジオンの製造

【化62】



実施例 35 の生成物 (85 mg, 0.45 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、窒素雰囲気下で、フタルアミドのカリウム塩 (96 mg, 0.52 mmol) を加えた。得られた混合物を室温にて1時間撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし濾過した。ピンク色がかった固体を水で洗浄して標題の化合物を白色の生成物として得た (79 mg, 収率 62%)。

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

MS (ESI⁺) m/z 298 [M+H⁺]

【0136】

実施例 37: 2 - [5 - (3, 4 - ジクロロ - ベンジル) - [1, 3, 4] 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 - オンの製造

本実施例は国際特許出願 PCT/AU2007/001980 の実施例 9.6 に対応する。

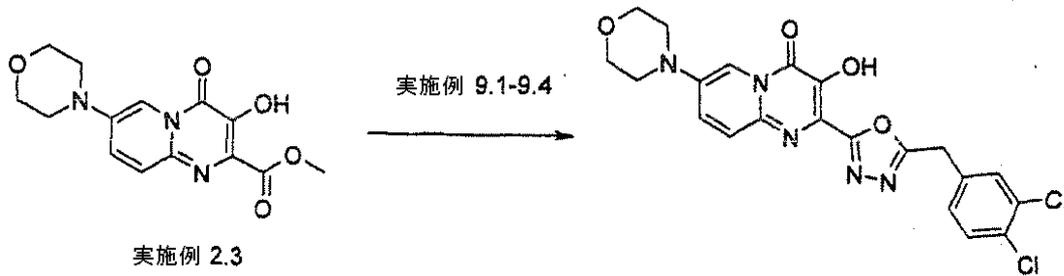
10

20

30

40

【化63】



国際特許出願 PCT/AU2007/001980 の実施例 2.3 で製造した出発物質を用いて、国際特許出願 PCT/AU2007/001980 の実施例 9.1 ~ 9.4 の手順に従い、2 - [5 - (3,4 - ジクロロ - ベンジル) - [1,3,4] 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 - オンを製造した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 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)

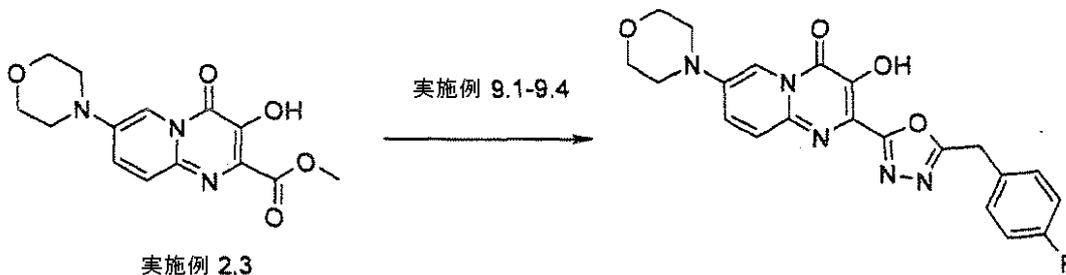
HPL - C_{method-7} 94.1% / 17.2分

【0137】

実施例 38 : 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - [1,3,4] 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 - オンの製造

本実施例は、国際特許出願 PCT/AU2007/001980 の実施例 9.7 に対応する。

【化64】



国際特許出願 PCT/AU2007/001980 の実施例 2.3 で製造した出発物質を用い、国際特許出願 PCT/AU2007/001980 の実施例 9.1 ~ 9.4 の手順に従い、2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - [1,3,4] 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 - オンを製造した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO - d^6) 3.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)、3.79 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)、4.42 (s, 2H)、7.21 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H)、7.43 (dd, $J = 8.8$ 、5.5 Hz, 2H)、7.61 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H)、7.85 (dd, $J = 9.8$ 、2.5 Hz, 1H)、8.00 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)、10.39 (s, 1H) .

MS (ESI⁺) m/z 422 (M - 1)

HPL - C_{method-7} 94.1% / 14.7分

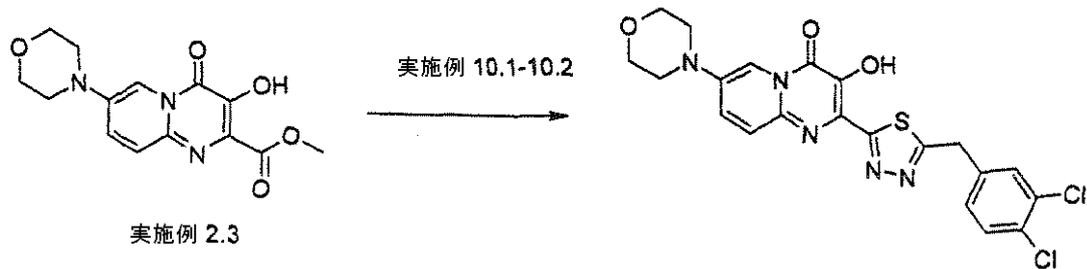
【0138】

実施例 39 : 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 - オンの製造

本実施例は、国際特許出願 P C T / A U 2 0 0 7 / 0 0 1 9 8 0 の実施例 1 0 . 4 に対応する。

【化 6 5】



10

国際特許出願 P C T / A U 2 0 0 7 / 0 0 1 9 8 0 の実施例 2 . 3 で製造した出発物質を用い、国際特許出願 P C T / A U 2 0 0 7 / 0 0 1 9 8 0 の実施例 1 0 . 1 ~ 1 0 . 2 に記載の手順に従い、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 - オンを製造した。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d^6) 3 . 1 5 - 3 . 2 5 (m , 4 H) 、
3 . 7 0 - 3 . 8 5 (m , 4 H) 、 4 . 6 0 (s , 2 H) 、 7 . 4 2 (d d , J = 8 . 2

20

MS (ESI^-) m/z 4 8 8 ($\text{M} - 1$)

H P L - $\text{C}_{\text{method-7}}$ 9 7 . 6 % / 1 9 . 3 分

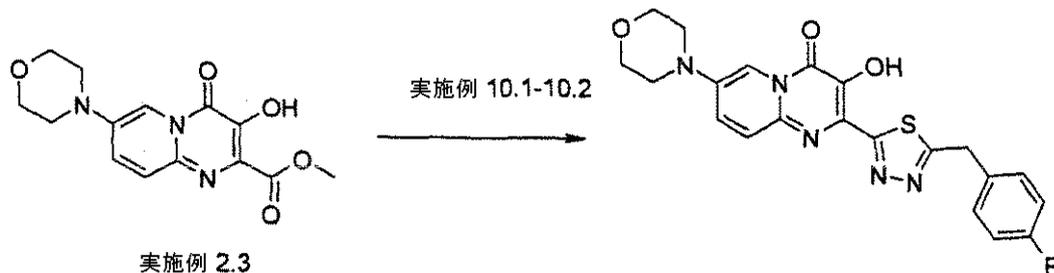
【 0 1 3 9 】

実施例 4 0 : 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 - オンの製造

30

本実施例は、国際特許出願 P C T / A U 2 0 0 7 / 0 0 1 9 8 0 の実施例 1 0 . 5 に対応する。

【化 6 6】



40

国際特許出願 P C T / A U 2 0 0 7 / 0 0 1 9 8 0 の実施例 2 . 3 で製造した出発物質を用い、国際特許出願 P C T / A U 2 0 0 7 / 0 0 1 9 8 0 の実施例 9 . 1 ~ 9 . 4 に記載の手順に従い、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 - オンを製造した。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d^6) 3 . 2 0 (t , J = 4 . 8 H z , 4 H) 、 3 . 7 8 (t , J = 4 . 8 H z , 4 H) 、 4 . 5 6 (s , 2 H) 、 7 . 2 1 (t , J = 8 . 8 H z , 2 H) 、 7 . 4 7 (d d , J = 8 . 8 H z , 5 . 5 H z , 2 H) 、 7 . 5 9 (d , J = 9 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 8 5 (d d , J = 9 . 9 H z , 2 . 7 H z , 1

50

H)、8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、10.80 (s, 1H)

MS (ESI⁺) m/z 438 (M - 1)

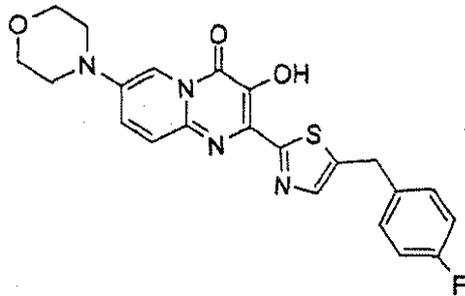
HPL - C_{method-7} 94.1% / 14.2分

【0140】

実施例41: 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-オンの製造

本実施例は、国際特許出願PCT/AU2007/001980の実施例13.5に対応する。

【化67】



国際特許出願PCT/AU2007/001980の実施例2.3および実施例12.7に記載した物質を用い、国際特許出願PCT/AU2007/001980の実施例13.1~13.2に記載に従って、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-オンを製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.14 - 3.21 (m, 4H)、3.74 - 3.81 (m, 4H)、4.31 (s, 2H)、7.18 (t, J = 8.9 Hz, 2H)、7.39 (dd, J = 8.8 Hz, 5.5 Hz, 2H)、7.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H)、7.83 (dd, J = 9.9 Hz, 2.6 Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、11.25 (s, 1H)

MS (ESI⁺) m/z 461 (M + Na⁺)

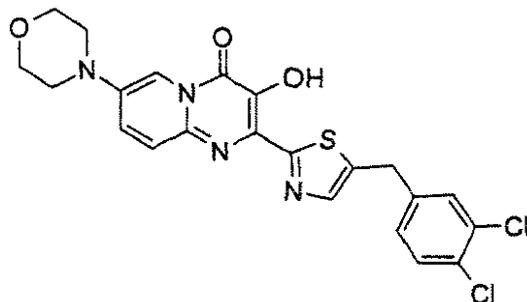
HPL - C_{method-7} 86.3% / 19.6分

【0141】

実施例42: 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-オンの製造

本実施例は、国際特許出願PCT/AU2007/001980の実施例13.6に対応する。

【化68】



国際特許出願PCT/AU2007/001980の実施例2.3および実施例12.8に記載した物質を用い、国際特許出願PCT/AU2007/001980の実施例13.1~13.2に記載の手順に従い、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-

10

20

30

40

50

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, $J = 8.2$
Hz, 2.1 Hz, 1H)、7.53 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H)、7.62 (d,
 $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.67 (d, $J = 2.1$ 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)

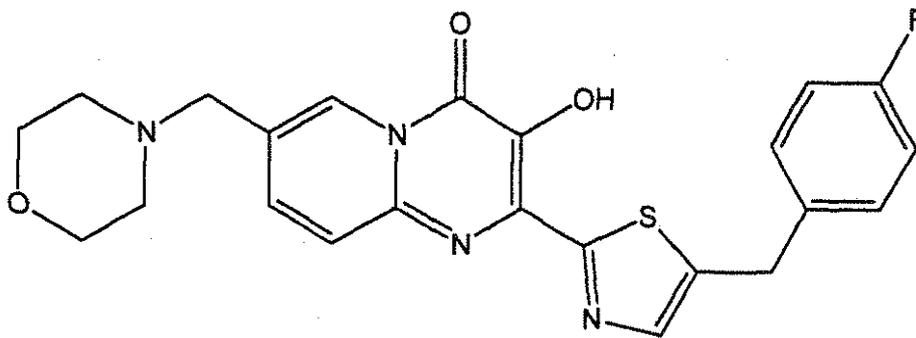
MS (ESI $^-$) m/z 487 (M - 1)

HPL - C_{method-7} 97.1% / 19.7分

【0142】

実施例 43 : 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
の製造

【化69】



本実施例は国際特許出願 PCT / AU 2007 / 001980 の実施例 13.7 に対応
する。

ステップ 1 :

国際特許出願 PCT / AU 2007 / 001980 の実施例 2.1 の生成物 (3.66
g , 15.6 mmol)、t - ブチルジメチルシリルクロリド (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) に添加し、混
合物を室温にて 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、乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。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) に付し、所望の化合物 (5.02 g , 92%) を得た

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl $_3$) : 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)

【0143】

ステップ 2 :

四塩化炭素 (80 mL) 中のステップ 1 の生成物 (5 g , 14 mmol) の攪拌した溶
液に、N - プ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 (0.34
8 g) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 5 時間還流した後、室温に冷却した。こ
の溶液をジクロロメタン (200 mL) とともに蒸留し、水で洗浄し、乾燥し、濾過して
減圧下で濃縮した。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
) に付して所望の化合物 (3.0 g , 48%) を黄色の固体として得た。

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

【0144】

ステップ3:

ステップ2の生成物(1.1g, 2.6mmol)およびモルホリン(672mg, 7.73mmol)をジクロロメタン/メタノールの混合溶媒(1:1, 20mL)に溶解した。この溶液を室温にて4時間攪拌した後、減圧下で部分的に濃縮し、ジクロロメタン(40mL)とともに蒸留し、ブラインで洗浄し、乾燥し、濾過して減圧下でエバポレートした。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)により精製して所望の生成物(1.03g, 92%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, 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)

【0145】

ステップ4:

ステップ4の生成物(100mg, 0.23mmol)を氷酢酸/水/テトラヒドロフランの混合溶媒(1:1:3, 5mL)に加え、混合物を一晩室温にて攪拌した。水(10mL)を加えた後、固体の炭酸水素ナトリウムを加えてpHを約7に調整した。混合物をジクロロメタンで2回抽出し、集めた有機層を洗浄、乾燥し、減圧下で濃縮して所望の化合物(65mg, 88%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, 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)

【0146】

ステップ5~9:

国際特許出願PCT/AU2007/001980の実施例8.1(溶媒としてDMFを用いて70で反応を行うことを除いて)、国際特許出願PCT/AU2007/001980の実施例8.2、実施例12.2、実施例13.1および実施例12.4に記載の手順に従い、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。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d^6): 2.40 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-O), 3.53 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 3.57 (t, $J = 4.7\text{ Hz}$, 4H, N-CH₂-CH₂-O), 4.30 (s, 2H, CH₂-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).

MS (ESI⁺) m/z 453 (M+1)

【0147】

10

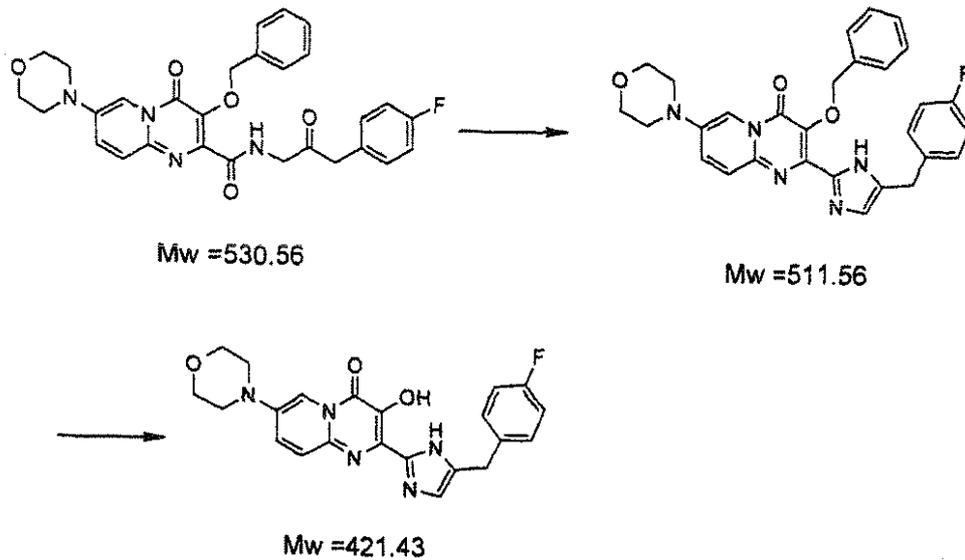
20

30

40

【化70】

実施例44および45の反応スキーム



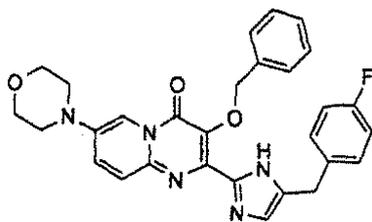
10

【0148】

実施例44

トリフルオロ - アセテート 2 - (3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム

【化71】



20

3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 [3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - プロピル] - アミド (実施例 5) (225 mg) を酢酸 (10 ml) および p - キシレン (35 ml) に溶解した。酢酸アンモニウム (4 g) を加え、水を除去するため Dear - Stark レシーバーを用いて反応混合物を還流下で攪拌した。4 時間後にすべての溶媒を減圧下で留去し、残留物を逆相調製用 HPLC で精製して黄色の固体を得た。103 mg (tFA 塩)、38.8% .

MS : [M + H] ⁺ 512

LC : Rf : 1.89 分 ; 純度 95.8% .

¹H NMR (300 MHz , CDCl₃) : : 8.14 (1 H、d)、7.63 (2 H、m)、7.28 (2 H、m)、7.24 (2 H、m)、7.15 (2 H、m)、7.0 (2 H、m)、6.91 (1 H、s)、6.50 (br)、5.52 (2 H、s)、3.93 (6 H、m) ; 3.26 (4 H、m) .

30

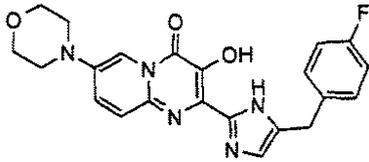
40

【0149】

実施例45

5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムクロリド

【化72】



3 - ベンジルオキシ - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 7 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン (91 mg , 0.145 mmol) をアセトニトリル (2 ml) に溶解し、TMSBr (0.6 ml) を加えた。反応混合物を一晩室温にて攪拌した。揮発性溶媒をすべて留去し、
10
残留物を MeOH (10 ml) から蒸発させた。残留物を逆相調製用 HPLC で精製した。得られた TFA 塩をアセトニトリル (10 ml) および水 (0.5 ml) に溶解し、HCl の飽和エーテル溶液 (5 ml) を加えた。すべての溶媒を減圧下で留去し、この操作をさらに 2 回繰り返した。残留物をアセトニトリル - 水混合物から凍結乾燥して標題の生成物を褐色の固体として得た。

51 mg , 76.5 %

MS : [M + H] ⁺ 422

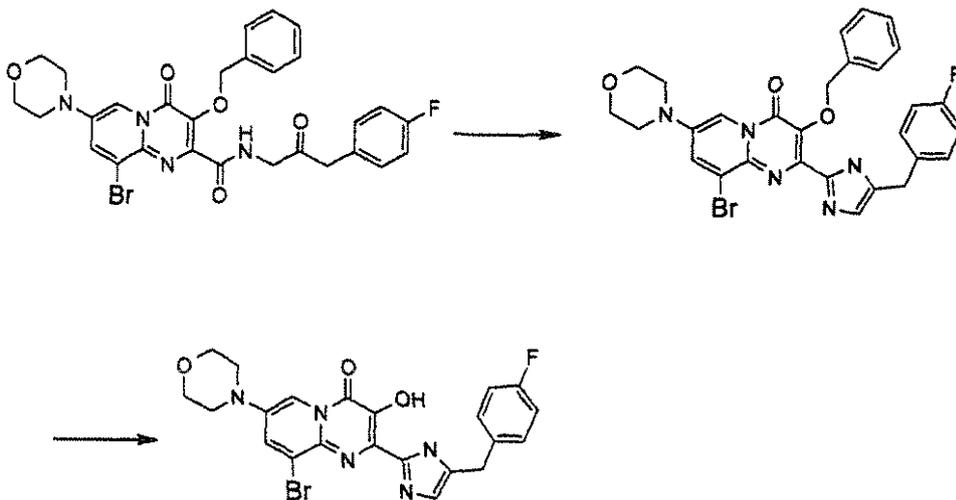
LC : Rf : 2.36 分 ; 純度 96.19 % .

¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : 9.60 (1 H , br) , 8.05 (1 H , s) , 7.85 (1 H , d , J = 9.64 Hz) , 7.58 (1 H , d , J = 9.59 Hz) , 7.49 (1 H , s) , 7.39 (2 H , dd ; J = 8.54 , 5.86 Hz) ; 7.15 (2 H , dd ; J = 9.09 , 8.62 Hz) ; 4.13 (2 H , br) , 3.78 (4 H , br) , 3.20 (4 H , br)
20

【0150】

【化73】

実施例46および47の反応スキーム



【0151】

実施例 46 トリフルオロ - アセテート 2 - (3 - ベンジルオキシ - 9 - ブロモ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウム

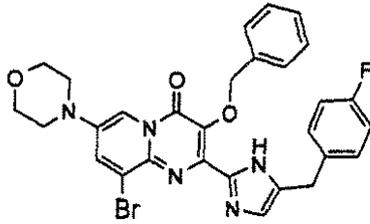
10

20

30

40

【化74】



235 mg の 3 - ベンジルオキシ - 9 - ブロモ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 -] ピリミジン - 2 - カルボン酸 [3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - プロピル] - アミド (実施例 2) を出発物質として用い、実施例 208 の手順に従って標題の生成物を得た。収率 16.6% (45.5 mg)。

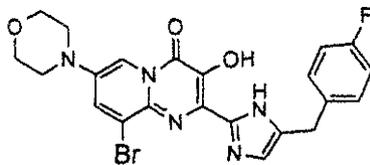
MS : [M + H] ⁺ 590 / 592

LC : Rf : 1.93 分 ; 純度 95%

【0152】

実施例 47 : 2 - (9 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムクロリド

【化75】



出発物質として 45 mg のトリフルオロ - アセテート 2 - (3 - ベンジルオキシ - 9 - ブロモ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イウムを用い、実施例 209 の手順に従って、標題の生成物を得た。収率 33.6% (14 mg)。

MS : [M + H] ⁺ 500 / 502

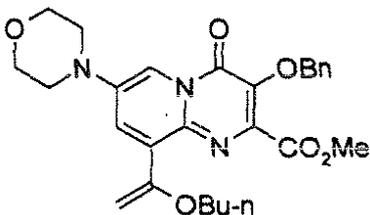
LC : Rf : 2.76 分 ; 純度 96.52% .

¹H NMR (300 MHz , DMSO - d6) : : 8.38 (1 H , br) , 8.04 (1 H , s) , 7.38 (3 H , m , br) , 7.15 (2 H , dd , J = 8.59 , 8.69 Hz) , 4.12 (2 H , s) , 3.76 (4 H , br) , 3.20 (4 H , br)

【0153】

実施例 48 : 3 - ベンジル - 9 - (1 - ブトキシ - ビニル) - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化76】



3 - ベンジル - 9 - ヨード - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1 g , 1.92 mmol) 、 n - ブチルビニルエーテル (961 mg , 9.59 mmol) 、 1 , 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (dPPP) (24 mg , 0.058 mmol) 、 Pd (OAc

10

20

30

40

50

)₂ (11 mg, 0.048 mmol) を DMF (15 ml) 中で混合した。混合物を窒素雰囲気下、80 °C にて一晩加熱した後、水を加え、次いで、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を集め、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、集めた抽出物を水で洗浄し、減圧下でエバポレートした。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物 (540 mg, 収率 54%) を得た。

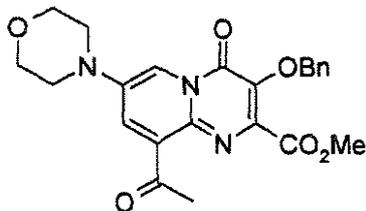
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)、1.35 - 1.49 (m, 2H)、1.61 - 1.74 (m, 2H)、3.23 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、3.73 - 3.90 (m, 9H)、4.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、5.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、5.18 (s, 2H)、7.30 - 7.48 (m, 5H)、8.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H)

MS (ESI⁺) m/z 516 (M + 23)

【0154】

実施例 49: 9 - アセチル - 3 - ベンジル - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【化 77】



実施例 212 の生成物 (100 mg, 0.20 mmol)、希塩酸 (2 N、1.6 mL) の混合物を室温にて 5 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで抽出した。集めた有機層を水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して標題の化合物を得た。(79 mg, 収率 89%)。

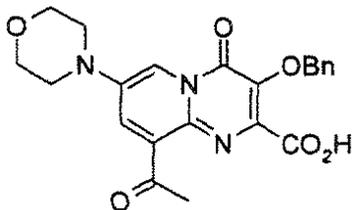
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.90 (s, 3H)、3.26 (t, J = 4.6 Hz, 4H)、3.84 - 3.96 (m, 7H)、5.33 (s, 2H)、7.30 - 7.43 (m, 3H)、7.46 - 7.57 (m, 2H)、7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H)

MS (ESI⁺) m/z 460 (M + 23)

【0155】

実施例 50: 9 - アセチル - 3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸

【化 78】



実施例 49 の生成物を用い、国際特許出願 PCT/AU2007/001980 (Aveixa) の実施例 8.2 に記載手順に従って標題の化合物を製造した。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) 2.71 (s, 3H)、3.21 - 3.31 (m, 4H)、3.73 - 3.86 (m, 4H)、5.18 (s, 2H)、7.29 - 7.44 (m, 3H)、7.45 - 7.56 (m, 2H)、8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H)

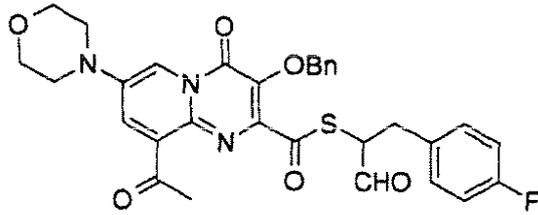
MS (ESI⁺) m/z 446 (M + 23)

【0156】

実施例 51: 9 - アセチル - 3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキ

ソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボチオ酸 S - [2 - (4 - フルオ
ロ - フェニル) - 1 - ホルミル - エチル] エステルの製造

【化 79】



10

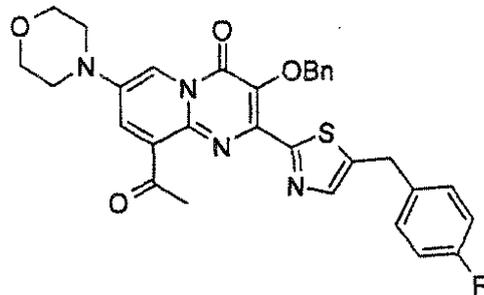
実施例 50 の生成物を用い、同時継続の国際特許出願（出願日 2009 年 7 月 2 日：A
v e x a L t d ; 発明の名称「イミダゾピリミジノンおよびその使用」）の実施例 36 お
よび 39 に従って製造した。

MS (ESI⁺) m/z 628 (m+39)、644 (m+55)

【0157】

実施例 52：9 - アセチル - 3 - ベンジルオキシ - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル
) - チアゾール - 2 - イル] - 7 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [1 , 2 - a] ピリミ
ジン - 4 - オンの製造

【化 80】



20

実施例 51 の生成物を用い、同時継続の国際特許出願（出願日 2009 年 7 月 2 日：A
v e x a L t d ; 発明の名称「イミダゾピリミジノンおよびその使用」）の実施例 36 お
よび 39 に従って製造した。

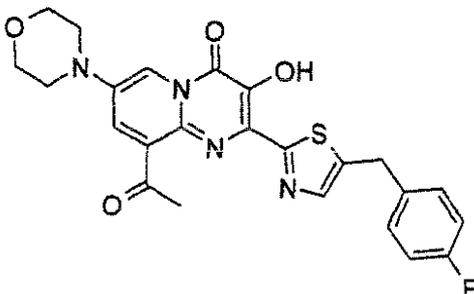
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d⁶) 2.81 (s, 3H)、3.20 - 3.
27 (m, 4H)、3.74 - 3.84 (m, 4H)、4.28 (s, 2H)、5.24
(s, 2H)、7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H)、7.28 - 7.42 (m, 5H)
)、7.51 - 7.60 (m, 2H)、7.92 (s, 1H)、8.07 (d, J = 2.
8 Hz, 1H)、8.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H) .

MS (ESI⁺) m/z 593 (M+23)

【0158】

実施例 53：9 - アセチル - 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 - オンの製造

【化 81】



40

実施例 52 の生成物を無水トリフルオロ酢酸に溶解し、すべての出発物質が消費される

50

まで70 に加熱した。揮発性物質を減圧下で留去し、残留物を調製用HPLCで精製して標題の生成物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d^6) 2.77 (s, 3H)、3.12 - 3.24 (m, 4H)、3.70 - 3.84 (m, 4H)、4.32 (s, 2H)、7.17 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H)、7.32 - 7.46 (m, 2H)、7.88 - 8.03 (m, 2H)、8.13 (s, 1H)、11.29 (s, 1H)。

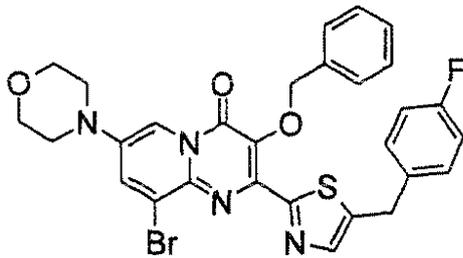
MS (ESI $^+$) m/z 503 ($M + 23$)

【0159】

実施例54：3-ベンジルオキシ-9-ブromo-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

10

【化82】



実施例1の生成物を用い、同時継続の国際特許出願(出願日2009年7月2日: Avex Ltd; 発明の名称「イミダゾピリミジノンおよびその使用」)の実施例36、39および40に従って本化合物を製造した。

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD- C_3) 3.207 - 3.24 (m, 4H)、3.89 - 3.92 (m, 4H)、4.20 (s, 2H)、5.44 (s, 2H)、7.05 (m, 2H)、7.19 - 7.31 (m, 5H)、7.52 - 7.54 (m, 2H)、7.88 (s, 1H)、7.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、8.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)。

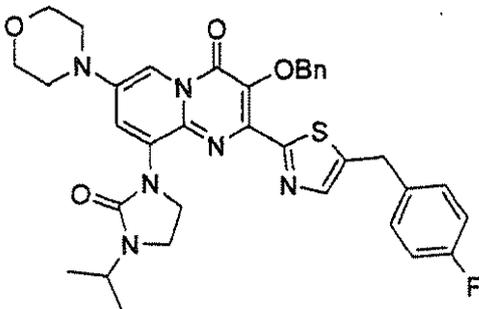
MS (ESI $^+$) m/z 607 / 609 ($M + 1$)

【0160】

実施例55：3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-9-(3-イソプロピル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

30

【化83】



40

3-ベンジルオキシ-9-ブromo-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(実施例218の生成物、110 mg, 0.18 mmol)、1-イソプロピル-イミダゾリジン-2-オン(30 mg, 0.22 mmol)、Pd $_2$ (dba) $_3$ (15 mg, 0.02 mmol)、Xantphos(15 mg, 0.2 mmol)、Cs $_2$ CO $_3$ (58.5 mg, 0.18 mmol)を無水ジオキサン(5 mL)中で混合した。混合物をN $_2$ 雰囲気下、90 にて4時間加熱した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を集め、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、集めた抽出物を水で洗浄し、減圧下で

50

エバポレートした。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物 (95 mg, 収率 81%) を得た。

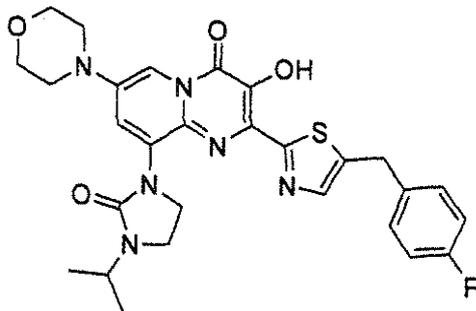
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 1.13 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 6 H), 3.17 - 3.29 (m, 4 H), 3.56 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H), 3.80 - 3.92 (m, 4 H), 4.06 - 4.25 (m, 3 H), 4.44 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 7.03 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H), 7.12 - 7.38 (m, 5 H), 7.45 - 7.57 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H).

MS (ESI⁺) m/z 677 (M + 23)

【0161】

実施例 56: 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-9-(3-イソプロピル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

【化 84】



実施例 55 の生成物を用い実施例 53 の手順に従った。

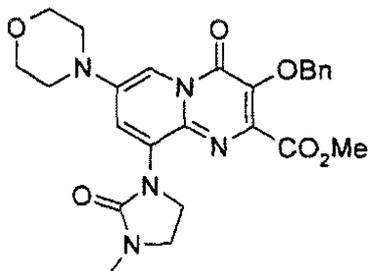
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.12 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6 H), 3.08 - 3.21 (m, 4 H), 3.47 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2 H), 3.68 - 3.82 (m, 4 H), 3.94 - 4.08 (m, 3 H), 4.31 (s, 2 H), 7.17 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2 H), 7.36 (dd, $J = 5.8, 8.8 \text{ Hz}$, 2 H), 7.84 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.98 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H), 11.17 (s, 1 H).

MS (ESI⁻) m/z 563 (M - 1)

【0162】

実施例 57: 3-ベンジルオキシ-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-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製造

【化 85】



3-ベンジルオキシ-9-プロモ-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 (1 g, 2.1 mmol) 1-メチルイミダゾリジン-2-オン (300 mg, 3 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (100 mg, 0.11 mmol)、Xantphos (100 mg, 0.17 mmol)、 Cs_2CO_3 (800 mg, 2.46 mmol) を無水ジオキサン (25 mL) 中で混合した。混合物を N_2 雰囲気下、100 °C にて 4 時間加熱し、水を加えた後、酢酸エチルで

10

20

30

40

50

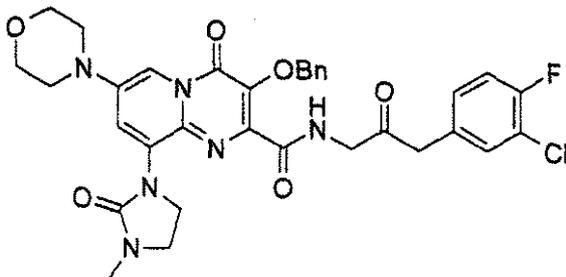
抽出した。抽出液を集め、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、集めた抽出物を水で洗浄し、減圧下でエバポレートした。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物 (0.7 g, 収率 67%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.93 (s, 3H)、3.25 (m, 4H)、3.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、3.82 - 3.92 (m, 7H)、4.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、5.31 (s, 2H)、7.29 - 7.56 (m, 5H)、7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)、8.25 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)

【0163】

実施例 58 : 3 - ベンジルオキシ - 9 - (3 - メチル - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 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 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - プロピル] - アミドの製造

【化 86】



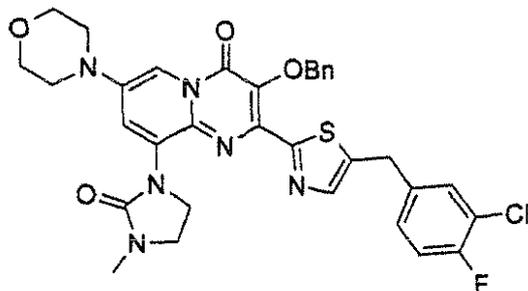
実施例 221 の生成物を用い、実施例 1 および 2 に従った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.78 (s, 3H)、3.15 - 3.26 (br, 4H)、3.41 - 3.52 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H)、3.72 - 3.83 (m, 4H)、3.91 (s, 2H)、4.05 - 4.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H)、4.22 - 4.30 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H)、5.15 (s, 2H)、7.16 - 7.60 (m, 8H)、7.69 - 7.76 (m, 1H)、7.94 - 8.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、8.11 - 8.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、8.64 - 8.73 (m, 1H)

【0164】

実施例 59 : 3 - ベンジルオキシ - 2 - [5 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 9 - (3 - メチル - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 7 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オンの製造

【化 87】



実施例 58 の生成物を用い実施例 9 に従った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.93 (s, 3H)、3.18 - 3.29 (br, 4H)、3.55 - 3.67 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H)、3.80 - 3.93 (br, 4H)、4.16 (s, 2H)、4.37 - 4.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、5.44 (s, 2H)、7.04 - 7.16 (m, 2H)、7.23 - 7.36 (m, 4H)、7.48 - 7.56 (m, 2H)、7.81 - 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、7.92 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)

10

20

30

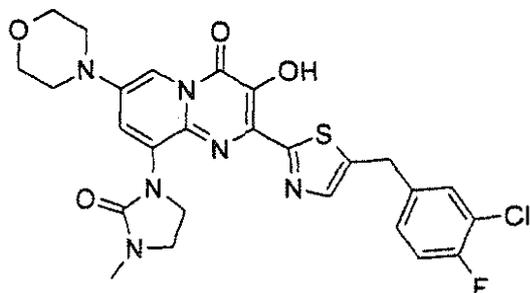
40

50

MS (ESI⁻) m/z 659 (M - 1)

【0165】

実施例60: 2-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造
【化88】



10

3-ベンジルオキシ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(50mg, 0.076mmol)のトリフルオロ酢酸(1mL)溶液を3時間還流した。次いで、トリフルオロ酢酸を減圧下で留去し、MeOH(3mL)を加えた。得られた沈殿を濾過によって集め、MeOHで洗浄して標題の化合物(40mg, 93%)を得た。

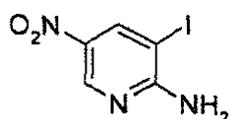
20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) 2.80 (s, 3H)、3.08 - 3.22 (br, 4H)、3.45 - 3.60 (t, J = 8.1Hz, 2H)、3.68 - 3.85 (br, 4H)、3.98 - 4.13 (t, J = 8.1Hz, 2H)、4.33 (s, 2H)、7.30 - 7.43 (m, 2H)、7.56 - 7.66 (d, J = 6.3Hz, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)
MS (ESI⁺) m/z 571 (M + 1)

【0166】

実施例61: 3-ヨード-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミンの製造

【化89】



30

5-ニトロピリジン-2-アミン(14g, 10mmol)、KI(16.6g, 10mmol)、KIO₃(10.7g, 5mmol)を希硫酸(2N、200mL)に溶解した。混合物を80℃にて一晩攪拌した後、NaOH溶液(5N、80mL)を加えてpHを約10に調整した。得られた固体を濾過によって集め、水およびエタノールで順次洗浄した後、減圧下で乾燥して標題の化合物を得た(25g, 収率94%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) 6.80 - 8.40 (brs, 2H)、8.57 (d, J = 2.4Hz, 1H)、8.84 (d, J = 2.4Hz, 1H)。

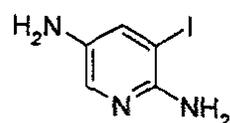
40

MS (ESI⁻) m/z 264 (M - 1)

【0167】

実施例62: 3-ヨード-ピリジン-2,5-ジアミン

【化90】



実施例225の生成物(5.3g, 20mmol)、SnCl₂·2H₂O(22.6g, 100mmol)をEtOH(100mL)中で混合した。混合物を10時間還流した

50

後、混合物を水(200 mL)に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を集め、硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物(2.5 g, 収率50%)を得た。

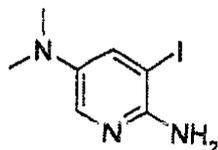
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d^6) 4.54 (s, 2H)、5.06 (s, 2H)、7.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、7.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)

MS (ESI $^+$) m/z 236 (M+1)

【0168】

実施例63: 3-ヨード-N 5 , N 5 -ジメチルピリジン-2, 5-ジアミンの製造

【化91】



パラホルムアルデヒド(1 g, 33.3 mmol)をMeOH(30 mL)に懸濁し、2時間還流した後、室温に冷却した。次いで、3-ヨードピリジン-2, 5-ジアミン(2 g, 8.5 mmol)を上記混合物に加えた後、NaCNBH $_3$ (4.7 g, 76 mmol)を少量加えた。TLCプレートが反応が完了したことを示したら、大部分の溶媒を減圧下で留去した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水で洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物(0.8 g, 収率35%)を得た。

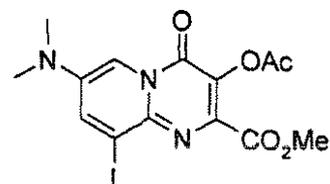
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d^6) 2.72 (s, 6H)、5.32 (s, 2H)、7.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、7.62 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)

MS (ESI $^+$) m/z 264 (M+1)

【0169】

実施例64: 3-アセトキシ-7-ジメチルアミノ-9-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製造

【化92】



実施例227の生成物(100 mg, 0.38 mmol)、p-トルエンスルホン酸(10 mg, 0.52 mmol)、DAF(400 mg, 1.53 mmol)をMeOH(0.5 mL)中で混合した。混合物を80℃にて8時間攪拌した後、溶媒を留去し、ピリジン(5 mL)中の無水酢酸(400 mg, 4 mmol)を加えた。混合物を1時間還流した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を得た(20 mg, 収率12%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d^6) 2.31 (s, 3H)、3.03 (s, 6H)、3.90 (s, 3H)、8.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、8.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)

MS (ESI $^+$) m/z 454 (M+23)

【0170】

実施例65: メチル7-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-9-ヨード-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-カルボキシレートの製造

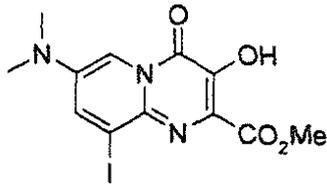
10

20

30

40

【化93】



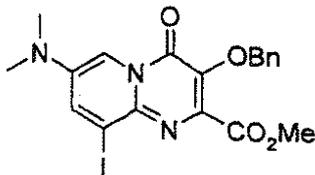
実施例228の生成物(15mg, 0.035mmol)のMeOH(5mL)溶液に K_2CO_3 (30mg, 0.217mmol)を加えた。混合物を5時間還流した後、ジクロロメタンおよび水で抽出した。有機層を濃縮・乾固して標題の生成物を得た(12mg, 収率80%)。

1H NMR (300MHz, DMSO- d^6) 2.97 (s, 6H)、3.89 (s, 3H)、7.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)、8.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)、10.18 (s, 1H)

【0171】

実施例66: 3-ベンジルオキシ-7-ジメチルアミノ-9-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製造

【化94】



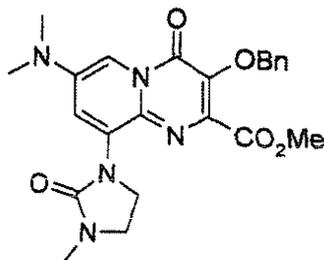
実施例65の生成物を用い、国際特許出願PCT/AU2007/001980(Avexa Limited)の実施例8.1~8.2に記載の方法に従って標題の化合物を製造した。

1H NMR (300MHz, DMSO- d^6) 3.02 (s, 6H)、3.84 (s, 3H)、5.17 (s, 2H)、7.28-7.48 (m, 5H)、8.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、8.49 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)

【0172】

実施例67: 3-ベンジルオキシ-7-ジメチルアミノ-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

【化95】



実施例66の生成物を用い、実施例57に従い行った。

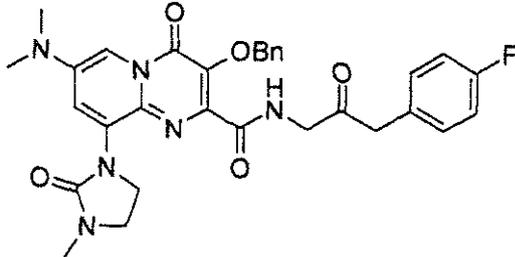
1H NMR (300MHz, DMSO- d^6) 2.50 (s, 3H? overlapped with DMSO?) 3.04 (s, 6H)、3.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H)、3.84 (s, 3H)、3.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H)、5.17 (s, 2H)、7.32-7.50 (m, 5H)、7.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、7.99 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H)

MS (ESI $^+$) m/z 474 (M+23)

【0173】

実施例68：3-ベンジルオキシ-7-ジメチルアミノ-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-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[3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-アミドの製造

【化96】



10

実施例67の生成物を用い、実施例1および2に従い行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 2.77 (s, 3H)、3.01 (s, 6H)、3.47 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H)、3.88 (s, 2H)、4.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、4.24 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H)、5.14 (s, 2H)、7.14 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H)、7.24 (dd, $J = 5.8, 9.1$ Hz, 2H)、7.28 - 7.40 (m, 3H)、7.48 - 7.56 (m, 2H)、7.88 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H)、7.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、8.66 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H)

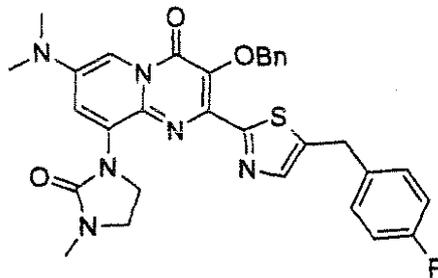
20

MS (ESI $^+$) m/z 609 (M+23)

【0174】

実施例69：3-ベンジルオキシ-7-ジメチルアミノ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

【化97】



30

実施例68の生成物を用い、実施例9の記載に従い行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 2.78 (s, 3H)、3.00 (s, 6H)、3.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、4.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H)、4.27 (s, 2H)、5.20 (s, 2H)、7.18 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H)、7.27 - 7.43 (m, 5H)、7.53 - 7.60 (m, 2H)、7.84 - 7.96 (m, 3H)

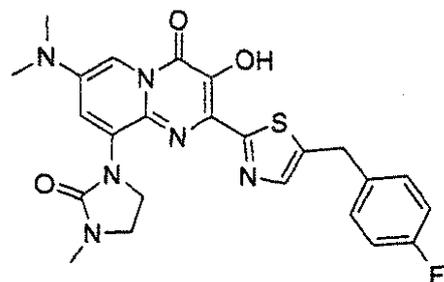
40

MS (ESI $^+$) m/z 607 (M+23)

【0175】

実施例70：7-ジメチルアミノ-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-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

【化98】



実施例69の生成物を用い、実施例53の記載に従い行った。

10

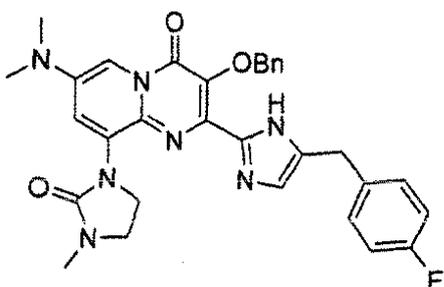
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 2.80 (s, 3H)、2.96 (s, 6H)、3.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、4.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、4.30 (s, 2H)、7.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H)、7.38 (dd, $J = 6.1, 8.5$ Hz, 2H)、7.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、7.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、7.92 (s, 1H)、11.05 (s, 1H).
 MS (ESI $^-$) m/z 493 (M-1)

【0176】

実施例71: 3-ベンジルオキシ-7-ジメチルアミノ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

20

【化99】



実施例68の生成物を用い、実施例44の記載に従い行った。

30

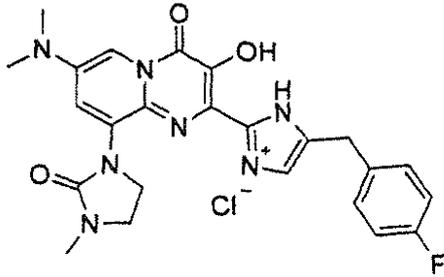
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl $_3$) 2.93 (s, 3H)、3.05 (s, 6H)、3.64 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H)、3.92 (s, 2H)、4.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H)、5.37 (s, 2H)、6.86 (s, 1H)、6.97 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H)、7.10-7.21 (m, 2H)、7.28-7.34 (m, 3H)、7.35-7.43 (m, 2H)、7.86 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、8.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H).
 MS (ESI $^+$) m/z 568 (M+1)

【0177】

実施例72: 2-(7-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシ-9-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-5-(4-フルオロベンジル)-1H-イミダゾール-3-イウムクロリドの製造

40

【化100】



2 - (5 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 3 - (ベンジルオキシ) - 7 - (ジメチルアミノ) - 9 - ヨード - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン (50 mg , 0 . 88 mmol) のトリフルオロ酢酸 (2 mL) 溶液を3時間還流した後、酢酸エチル (20 mL) を加えた。上記の溶液に HCl 溶液 (37%) を滴加した。得られた固体を濾過により集め、酢酸エチルで洗浄して標題の化合物を得た (30 mg , 60%) 。

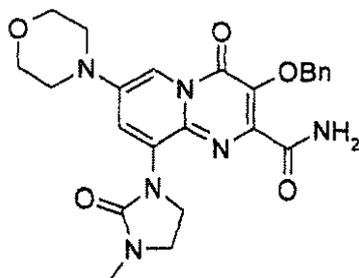
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO - d_6) 2 . 85 (s , 3 H) 、 2 . 99 (s , 6 H) 、 3 . 55 (t , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$, 2 H) 、 4 . 06 - 4 . 19 (m , 4 H) 、 7 . 18 (t , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$, 2 H) 、 7 . 40 (dd , $J = 5 . 9$, 8 . 4 Hz , 2 H) 、 7 . 49 (s , 1 H) 、 7 . 76 (d , $J = 2 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) 、 7 . 81 (d , $J = 2 . 6 \text{ Hz}$, 1 H)

MS (ESI $^+$) m/z 478 (M - Cl $^-$)

【0178】

実施例73：3 - ベンジルオキシ - 9 - (3 - メチル - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸アミドの製造

【化101】



3 - ベンジルオキシ - 9 - (3 - メチル - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (実施例221、1 g , 2 . 03 mmol) をアンモニア水 (28%、50 mL) と混合し、混合物を40 にて一晩加熱した。沈殿物を濾過により集め、減圧下で乾燥して標題の化合物を得た (600 mg , 62%) 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO - d_6) 2 . 78 (s , 3 H) 、 3 . 16 - 3 . 25 (m , 4 H) 、 3 . 50 (t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 2 H) 、 3 . 72 - 3 . 81 (m , 4 H) 、 4 . 08 (t , $J = 7 . 5 \text{ Hz}$, 2 H) 、 5 . 13 (s , 2 H) 、 7 . 30 - 7 . 43 (m , 3 H) 、 7 . 50 - 7 . 57 (m , 2 H) 、 7 . 69 (s , 1 H) 、 7 . 81 (s , 1 H) 、 7 . 96 (d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$, 1 H) 、 8 . 16 (d , $J = 2 . 2 \text{ Hz}$, 1 H)

【0179】

実施例74：3 - ベンジルオキシ - 9 - (3 - メチル - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボチオ酸アミドの製造

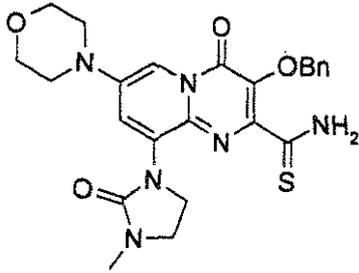
10

20

30

40

【化102】

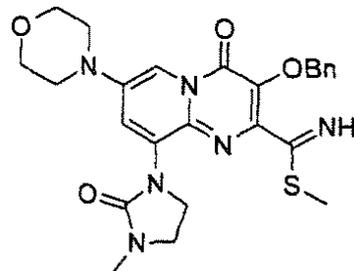


実施例73の生成物(239mg, 0.5mmol)の無水テトラヒドロフラン(THF, 15mL)溶液にLawesson試薬(240mg, 0.6mmol)を加え、混合物を1時間還流した。溶媒を減圧下で留去した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、減圧下で乾燥して標題の化合物を得(150mg, 60%)、これをそのまま次のステップに使用した。

【0180】

実施例75: 3-ベンジルオキシ-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-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-カルボキシイミドチオ酸メチルエステルの製造

【化103】



実施例74の生成物(250mg, 0.5mmol)のTHF(20mL)溶液にジイソプロピルエチルアミン(65mg, 0.5mmol)およびヨウ化メチル(140mg, 1mmol)を加え、混合物を60℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下でエバポレートして標題の生成物を得た(190mg, 74%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 2.48 (s, 3H)、2.97 (s, 3H)、3.20 - 3.30 (m, 4H)、3.60 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H)、3.82 - 3.91 (m, 4H)、4.37 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H)、5.42 (s, 2H)、7.28 - 7.42 (m, 3H)、7.43 - 7.57 (m, 2H)、7.95 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H)、8.20 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 509 (M+1)、531 (M+23)

【0181】

実施例76: 3-ベンジルオキシ-2-[5-(3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

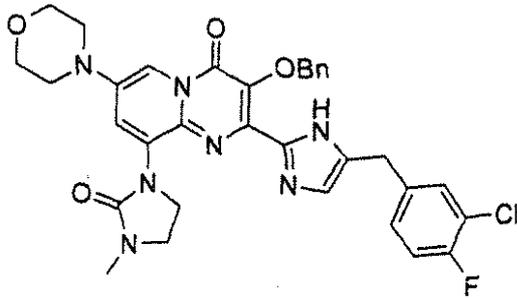
10

20

30

40

【化104】



10

実施例75の生成物(120mg, 0.23mmol)の酢酸(4mL)溶液に1-アミノ-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)プロパン-2-オン塩酸塩(71mg, 0.3mmol)を加えた。混合物を70℃に1.5時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を乾燥し、減圧下で濃縮して標題の化合物(100mg, 65%)を得、これを次のステップにそのまま使用した。

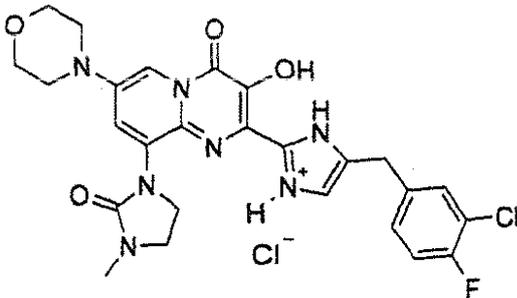
【0182】

実施例77: 5-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-2-(3-ヒドロキシ-9-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-1H-イミダゾール-3-イウム

20

クロリドの製造

【化105】



30

実施例76の生成物(80mg, 0.12mmol)のトリフルオロ酢酸(2mL)溶液を3時間還流した後、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル(20mL)に溶解した後、HCl溶液(37%)を滴加した。沈殿を濾過により集め、酢酸エチルで洗浄して標題の化合物を得た(40mg, 56%)。

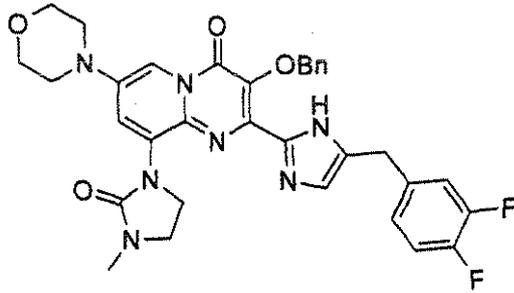
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) 2.85 (s, 3H)、3.10 - 3.19 (m, 4H)、3.54 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H)、3.70 - 3.78 (m, 4H)、4.10 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H)、4.17 (s, 2H)、7.32 - 7.41 (m, 2H)、7.56 (s, 1H)、7.66 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 1H)、7.79 (d, $J = 2.7\text{ Hz}$, 1H)、7.95 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H)。
MS (ESI $^-$) m/z 588 (M-1)

40

【0183】

実施例78: 3-ベンジルオキシ-2-[5-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

【化106】

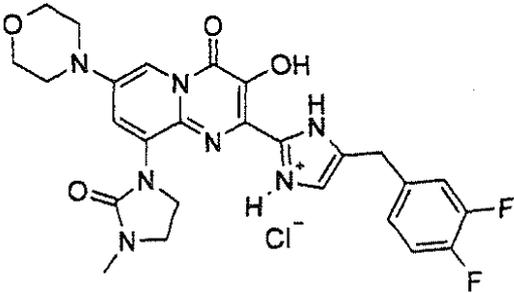


実施例75の生成物および1-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)プロパン-2-オンハイドロクロライドを用い、実施例76の手順に従って行った。標題の生成物を次のステップにそのまま用いた。

【0184】

実施例79: 5-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-(3-ヒドロキシ-9-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)-7-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-1H-イミダゾール-3-イウムクロリド

【化107】



実施例78の生成物を用い、実施例77の手順に従って行った。

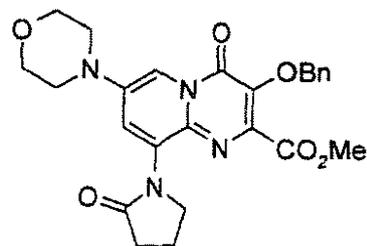
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 2.83 (s, 3H)、3.10 - 3.22 (m, 4H)、3.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)、3.71 - 3.82 (m, 4H)、4.15 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H)、4.18 (s, 2H)、7.33 - 7.44 (m, 2H)、7.49 (s, 1H)、7.47 - 7.55 (m, 1H)、7.80 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、7.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H) .

MS (ESI $^-$) m/z 572 (M - 1)

【0185】

実施例80: 3-ベンジルオキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-9-(2-オキソ-ピロリジン-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製造

【化108】



ピロリジン-2-オンを用いて実施例57に従って行った。

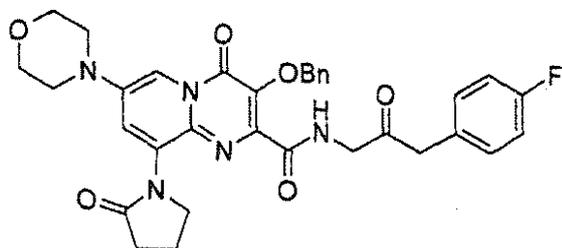
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl $_3$) 2.16 - 2.30 (m, 2H)、2.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、3.25 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H)、3.90 (s, 7H)、4.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H)、5.31 (s, 2H)、7.29 - 7.42 (m, 3H)、7.47 - 7.55 (m, 2H)、7.78 (s, 1H)、

8.30 (s, 1H)

MS (ESI⁺) m/z 501 (M+23)

【0186】

実施例 81: 3-ベンジルオキシ-7-モルホリン-4-イル-4-オキソ-9-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-カルボン酸[3-(4-フルオロ-フェニル)-2-オキソ-プロピル]-アミドの製造
【化109】



10

実施例 70 の生成物を用い、実施例 1 および 2 に従って行った。

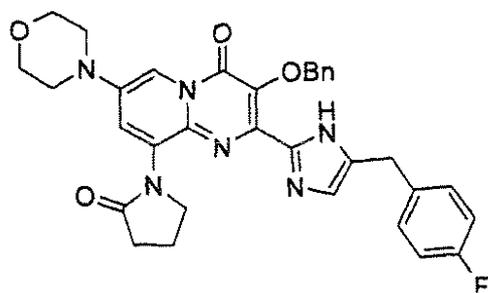
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.27 - 2.41 (m, 2H)、2.69 (t, J = 8.1 Hz, 2H)、3.18 - 3.31 (m, 4H)、3.77 (s, 2H) 3.91 (m, 4H)、4.10 - 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、4.34 (d, J = 4.5 Hz, 2H)、5.34 (s, 2H)、7.05 (t, J = 8.1 Hz, 2H)、7.15 - 7.39 (m, 5H)、7.53 - 7.64 (m, 2H)、7.69 - 7.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、8.22 - 8.35 (m, 2H)

20

MS (ESI⁻) m/z 612 (M-1)

【0187】

実施例 82: 3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-イミダゾール-2-イル]-7-モルホリン-4-イル-9-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造
【化110】



30

実施例 81 の生成物を用い、実施例 76 に従って行った。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.20 - 2.37 (m, 2H)、2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H)、3.24 (t, J = 4.5 Hz, 4H)、3.80 - 4.02 (m, 6H)、4.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H)、5.38 (s, 2H)、6.97 (t, J = 9 Hz, 2H)、7.41 - 7.49 (m, 8H)、7.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、8.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H)

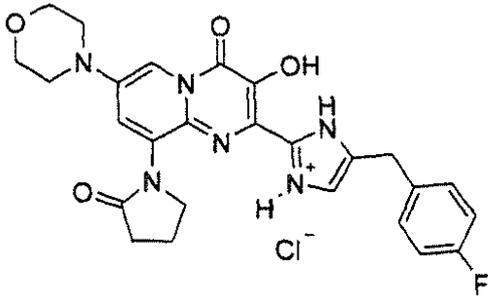
40

MS (ESI⁺) m/z 595 (M+1)、617 (M+23)

【0188】

実施例 83: 5-(4-フルオロベンジル)-2-(3-ヒドロキシ-7-モルホリン-4-オキソ-9-(2-オキソピロリジン-1-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イル)-1H-イミダゾール-3-イウムクロリドの製造

【化 1 1 1】



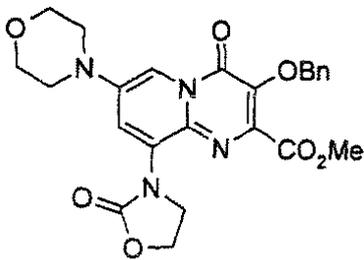
実施例 8 2 の生成物を用い、実施例 7 7 に従い行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 2.10 - 2.25 (m, 2H)、
2.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、3.12 - 3.24 (m, 4H)、3.70 -
3.83 (m, 4H)、3.94 (t, $J = 6$ Hz, 2H)、4.12 (s, 2H)、7.
15 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H)、7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)、7.4
8 (s, 1H)、7.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)、8.01 (s, 1H)
MS (ESI⁺) m/z 505 (M - Cl⁻)

【0 1 8 9】

実施例 8 4 : 3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 9 - (2 -
オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カ
ルボン酸メチルエステル

【化 1 1 2】



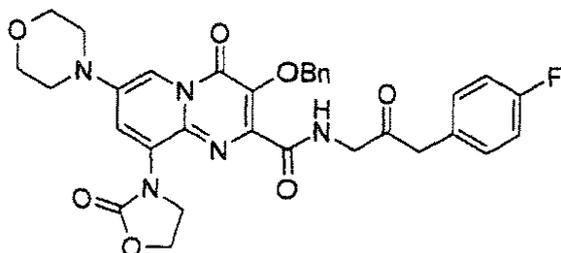
オキサゾリジン - 2 - オンを用い、実施例 5 7 に従い行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) 3.19 - 3.30 (m, 4H)、3.
90 (m, 7H)、4.54 (m, 4H)、5.32 (s, 2H)、7.29 - 7.55
(m, 5H)、7.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、8.28 (d, $J = 2.4$ Hz
, 1H)
MS (ESI⁺) m/z 481 (M + 1)、503 (M + 23)

【0 1 9 0】

実施例 8 5 : 3 - ベンジルオキシ - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 9 - (2 -
オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - カ
ルボン酸 [3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - プロピル] - アミド

【化 1 1 3】



実施例 8 4 の生成物を用い、実施例 1 および 2 に従い行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) 3.17 - 3.30 (m, 4H)、3.
77 (s, 2H)、3.82 - 3.94 (m, 4H)、4.33 (d, $J = 4.5$ Hz,

10

20

30

40

50

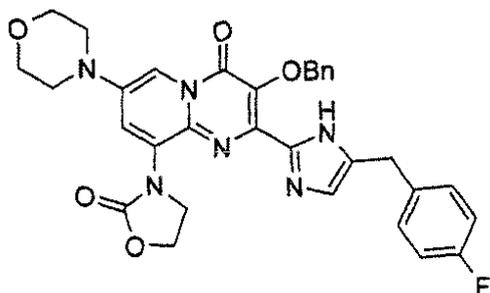
2 H)、4.53 (t, J = 7.8 Hz, 2 H)、4.66 (t, J = 7.8 Hz, 2 H)、5.37 (s, 2 H)、7.06 (t, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.14 - 7.39 (m, 5 H)、7.50 - 7.61 (m, 2 H)、7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)、8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、8.27 - 8.36 (br, 1 H)
MS (ESI⁻) m/z 614 (M - 1)

【0191】

実施例 86 : 3 - ベンジルオキシ - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 7 - モルホリン - 4 - イル - 9 - (2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オンの製造

【化 114】

10



実施例 85 の生成物を用い、実施例 76 に従い行った。

20

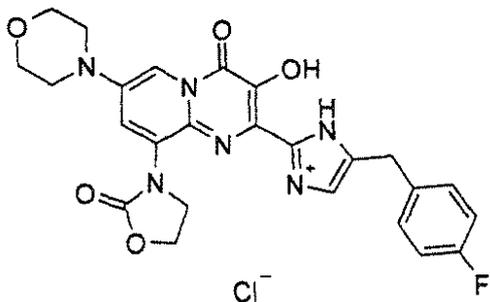
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.18 - 3.33 (m, 4 H)、3.82 - 3.99 (m, 6 H)、4.63 - 4.80 (m, 4 H)、5.40 (s, 2 H)、6.84 - 7.04 (m, 3 H)、7.09 - 7.21 (m, 2 H)、7.28 - 7.40 (m, 5 H)、7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1 H)、8.25 (s, 1 H)
MS (ESI⁺) m/z 597 (M + 1)

【0192】

実施例 87 : 5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 7 - モルホリノ - 4 - オキソ - 9 - (2 - オキソオキサゾリジン - 3 - イル) - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムクロリドの製造

【化 115】

30



実施例 86 の生成物を用い、実施例 77 に従い行った。

40

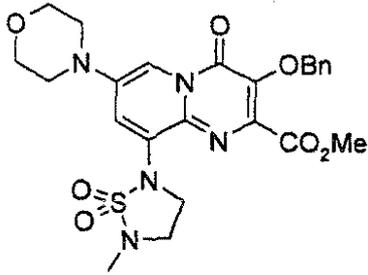
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d⁶) 3.09 - 3.27 (m, 4 H)、3.68 - 3.86 (m, 4 H)、4.16 (s, 2 H)、4.25 (t, J = 7.5 Hz, 2 H)、4.58 (t, J = 7.2 Hz, 2 H)、7.16 (t, J = 9 Hz, 2 H)、7.39 (dd, J = 8.2, 5.5 Hz, 2 H)、7.50 (s, 1 H)、7.98 - 8.07 (m, 2 H)
MS (ESI⁺) m/z 507 (M - Cl⁻)

【0193】

実施例 88 : 3 - ベンジルオキシ - 9 - (5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 116 - [1 , 2 , 5] チアジアゾリジン - 2 - イル) - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - 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製造

50

【化116】



2 - メチル - [1 , 2 , 5] チアジアゾリジン 1 , 1 - ジオキソドを用い、実施例 5 7 に従って行った。 10

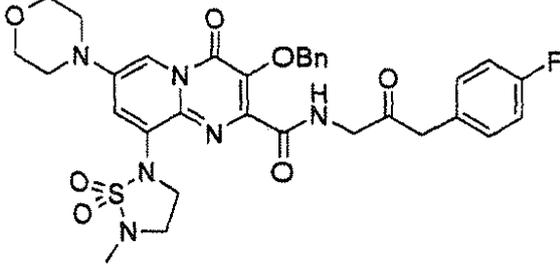
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO - d^6) 2 . 75 (s , 3 H)、3 . 18 - 3 . 28 (m , 4 H)、3 . 56 (t , $J = 6 . 6$ Hz , 2 H)、3 . 73 - 3 . 87 (m , 7 H)、4 . 16 (t , $J = 6 . 6$ Hz , 2 H)、5 . 19 (s , 2 H)、7 . 31 - 7 . 49 (m , 5 H)、7 . 95 (d , $J = 2 . 4$ Hz , 1 H)、8 . 16 (d , $J = 2 . 0$ Hz , 1 H)

MS (ESI⁺) m/z 530 (M + 1)

【0194】

実施例 8 9 : 3 - ベンジルオキシ - 9 - (5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 116 - [1 , 2 , 5] チアジアゾリジン - 2 - イル) - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 [3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - プロピル] - アミドの製造 20

【化117】



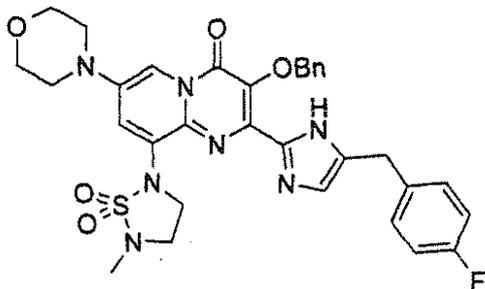
実施例 8 8 の生成物を用い、実施例 1 および 2 に従って行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO - d^6) 2 . 86 (s , 3 H)、3 . 18 - 3 . 30 (m , 6 H)、3 . 46 (t , $J = 8 . 1$ Hz , 2 H)、3 . 81 - 3 . 96 (m , 6 H)、4 . 23 (t , $J = 8 . 4$ Hz , 2 H)、5 . 16 (s , 2 H)、6 . 93 - 7 . 31 (m , 10 H)、7 . 87 (s , 1 H)、8 . 29 (s , 1 H)

【0195】

実施例 9 0 : 3 - ベンジルオキシ - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 9 - (5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 116 - [1 , 2 , 5] チアジアゾリジン - 2 - イル) - 7 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オンの製造 40

【化118】



30

50

実施例 89 の生成物を用い、実施例 76 に従って行った。

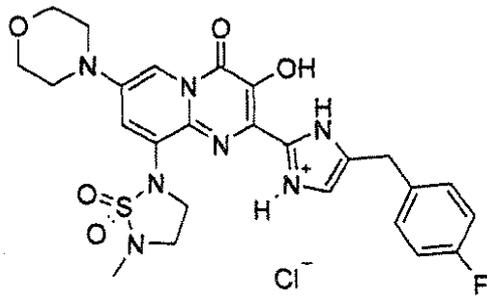
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.84 (s, 3H)、3.11 - 3.29 (m, 4H)、3.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)、3.83 - 3.96 (m, 4H)、4.01 (s, 2H)、4.14 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)、5.44 (s, 2H)、6.90 - 7.40 (m, 9H)、7.55 - 7.70 (m, 2H)、8.16 (s, 1H)

MS (ESI⁺) m/z 646 (M+1)

【0196】

実施例 91: 4-(4-フルオロ-ベンジル)-2-[3-ヒドロキシ-9-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1H-ピリミジン-2-イル)-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-イル]-3H-イミダゾール-1-イウムクロリドの製造

【化119】



実施例 90 の生成物を用い、実施例 77 に従って行った。

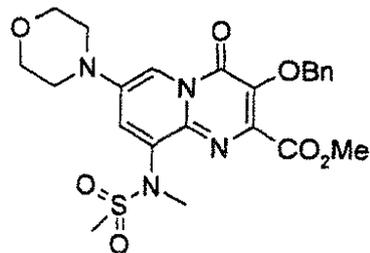
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) 2.85 (s, 3H)、3.10 - 3.23 (m, 4H)、3.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)、3.71 - 3.84 (m, 4H)、4.04 - 4.19 (m, 4H)、7.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H)、7.35 - 7.44 (m, 2H)、7.50 (s, 1H)、7.82 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、7.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)

MS (ESI⁺) m/z 556 (M-Cl⁻)

【0197】

実施例 92: 3-ベンジルオキシ-9-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-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製造

【化120】



N-メチル-メタンスルホンアミドを用い、実施例 57 に従って行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 3.16 - 3.29 (m, 7H)、3.42 (s, 3H)、3.83 - 3.95 (m, 7H)、5.32 (s, 2H)、7.30 - 7.57 (m, 5H)、7.72 - 7.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、8.26 - 8.34 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)

【0198】

実施例 93: 3-ベンジルオキシ-9-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-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

10

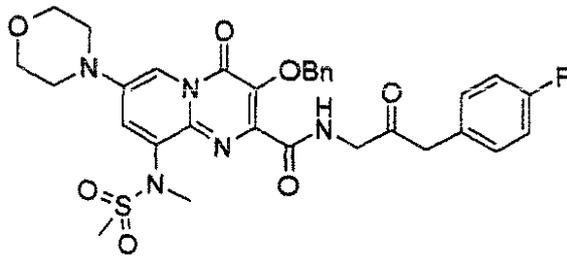
20

30

40

50

ン酸 [3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - オキソ - プロピル] - アミドの製造
【化 1 2 1】



10

実施例 9 2 の生成物を用い、実施例 1 および 2 に従い行った。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 3 . 1 7 - 3 . 3 2 (m , 7 H) 、 3 . 4 6 (s , 3 H) 、 3 . 7 7 (s , 2 H) 、 3 . 8 2 - 3 . 9 4 (t , J = 5 . 1 H z , 4 H) 、 4 . 2 6 - 4 . 3 4 (d , J = 4 . 5 H z , 2 H) 、 5 . 3 8 (s , 2 H) 、 7 . 0 0 - 7 . 1 1 (t , J = 9 H z , 2 H) 、 7 . 1 5 - 7 . 3 8 (m , 5 H) 、 7 . 4 9 - 7 . 6 0 (m , 2 H) 、 7 . 7 1 - 7 . 7 8 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 8 . 2 3 - 8 . 2 9 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 8 . 3 4 - 8 . 4 4 (m , 1 H)

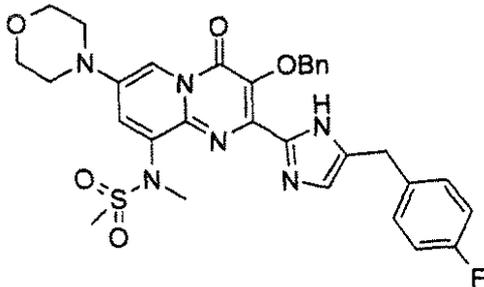
【 0 1 9 9 】

実施例 9 4 : N - { 3 - ベンジルオキシ - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a]

20

ピリミジン - 9 - イル } - N - メチル - メタンサルホンアミドの製造

【化 1 2 2】



30

実施例 9 3 の生成物を用い、実施例 7 6 に従い行った。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 3 . 1 6 - 3 . 2 9 (m , 4 H) 、 3 . 4 5 (s , 3 H) 、 3 . 5 0 (s , 3 H) 、 3 . 8 2 - 3 . 9 6 (m , 6 H) 、 5 . 4 1 (s , 2 H) 、 6 . 9 0 - 7 . 2 0 (m , 5 H) 、 7 . 3 2 - 7 . 5 0 (m , 5 H) 、 7 . 7 0 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) 、 8 . 2 7 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H)

MS (E S I ⁺) m / z 6 1 9 (M + 1) 、 6 4 1 (M + 2 3)

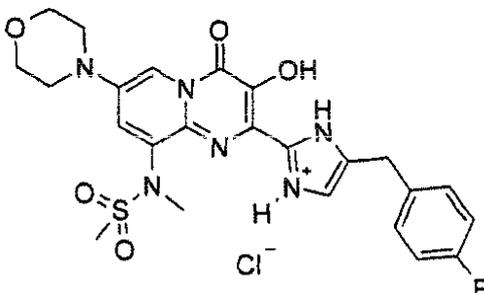
【 0 2 0 0 】

実施例 9 5 : 5 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 9 - (N - メチルメチル スルホンアミド) - 7 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a]

40

ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 3 - イウムクロリドの製造

【化 1 2 3】



実施例 9 4 の生成物を用い、実施例 7 7 に従い行った。

50

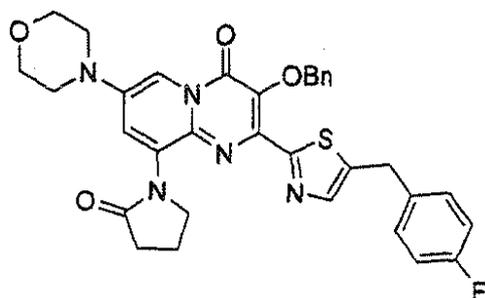
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 3.11 - 3.27 (m, 7H)、
3.48 (s, 3H)、3.70 - 3.84 (m, 4H)、4.14 (s, 2H)、7.
11 - 7.25 (m, 2H)、7.31 - 7.51 (m, 3H)、7.92 (s, 1H)
、8.06 (s, 1H)

MS (ESI $^+$) m/z 529 (M - Cl $^-$)

【0201】

実施例96：3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール
-2-イル]-7-モルホリン-4-イル-9-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)
-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

【化124】



実施例81の生成物を用い、実施例9に従い行った。

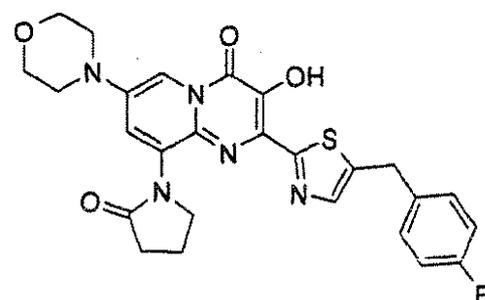
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl $_3$) 2.25 - 2.40 (m, 2H)、2.
65 - 2.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、3.18 - 3.32 (m, 4H)、3.
80 - 4.00 (m, 6H)、4.35 (t, J = 6 Hz, 2H)、5.39 (s, 2H)
)、6.84 - 7.42 (m, 10H)、7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、8.
24 (d, J = 2.1 Hz, 1H)

MS (ESI $^+$) m/z 612 (M + 1)、634 (M + 23)

【0202】

実施例97：2-[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-9-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ピ
リド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

【化125】



実施例96の生成物を用い、実施例60に従い行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl $_3$) 2.12 - 2.26 (m, 2H)、2.
40 - 2.60 (m, 2H)、3.12 - 3.26 (m, 4H)、3.70 - 3.85 (m,
4H)、3.90 - 4.04 (m, 2H)、4.16 (s, 2H)、7.08 - 7.
51 (m, 5H)、7.66 (s, 1H)、7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、8
.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

MS (ESI $^+$) m/z 522 (M + 1)

【0203】

実施例98：3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール
-2-イル]-9-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1,1,6-[1,2,5]チアジア
ゾリジン-2-イル)-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-
4-オンの製造

10

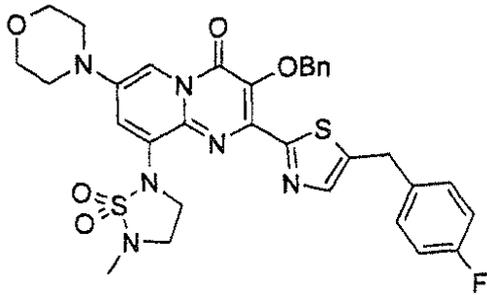
20

30

40

50

【化126】



実施例89の生成物を用い、実施例9に従い行った。

10

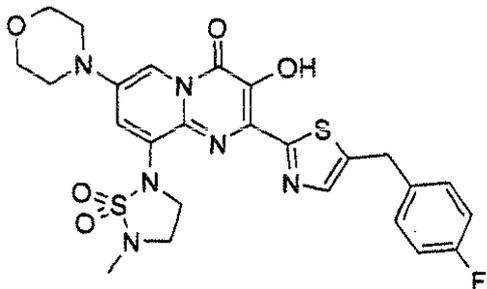
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d^6) 2.76 (s, 3H)、3.12 - 3.26 (m, 4H)、3.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)、3.72 - 3.85 (m, 4H)、4.21 - 4.35 (m, 4H)、5.23 (s, 2H)、7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)、7.27 - 7.43 (m, 5H)、7.51 - 7.61 (m, 2H)、7.88 - 7.96 (m, 2H)、8.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)
 MS (ESI $^+$) m/z 663 (M+1)

【0204】

実施例99: 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-9-(5-メチル-1,1-ジオキソ-1,1,6-[1,2,5]チアジアゾリジン-2-イル)-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

20

【化127】



実施例98の生成物を用い、実施例60に従い行った。

30

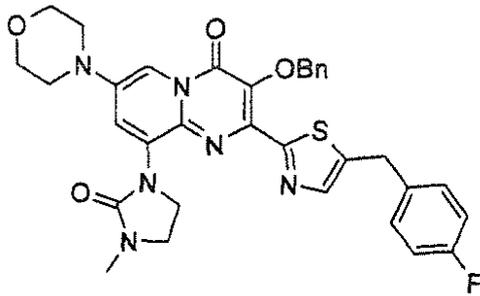
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d^6) 2.75 (s, 3H)、3.11 - 3.22 (m, 4H)、3.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H)、3.72 - 3.84 (m, 4H)、4.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)、4.32 (s, 2H)、7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)、7.38 (dd, $J = 5.5, 8.7$ Hz, 2H)、7.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.94 (s, 1H)、8.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、11.46 (s, 1H)
 MS (ESI $^-$) m/z 571 (M-1)

【0205】

実施例100: 3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

40

【化128】



実施例57の生成物を用い、実施例1、2および9に従い行った。

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.93 (s, 3H)、3.18 - 3.29 (m, 4H)、3.61 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H)、3.80 - 3.93 (m, 4H)、4.19 (s, 2H)、4.43 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H)、5.42 (s, 2H)、7.03 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.12 - 7.35 (m, 5H)、7.48 - 7.56 (m, 2H)、7.83 (s, 1H)、7.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)、8.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)

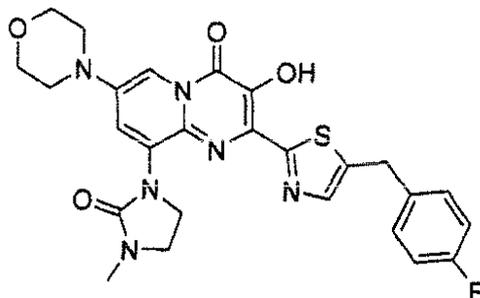
MS (ESI⁺) m/z 627 (M+1)、649 (M+23)

【0206】

実施例101: 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-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-7-モルホリン-4-イル-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

20

【化129】



実施例100の生成物を用い、実施例53に従い行った。

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.94 (s, 3H)、3.15 - 3.27 (m, 4H)、3.57 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H)、3.80 - 3.93 (m, 4H)、4.17 - 4.31 (m, 4H)、7.05 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H)、7.17 - 7.29 (m, 2H)、7.66 (s, 1H)、7.71 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)

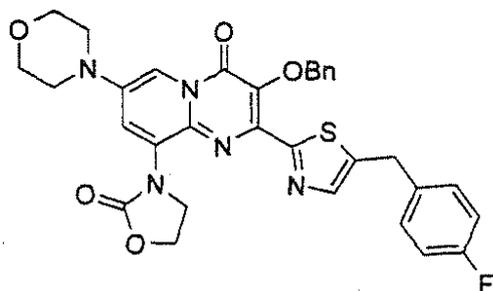
MS (ESI⁺) m/z 537 (M+1)、559 (M+23)

【0207】

実施例102: 3-ベンジルオキシ-2-[5-(4-フルオロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-7-モルホリン-4-イル-9-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの製造

40

【化130】



50

実施例 85 の生成物を用い、実施例 9 に従い行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 3.23 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H)、3.89 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H)、4.19 (s, 2H)、4.63 (m, 4H)、5.43 (s, 2H)、7.04 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H)、7.15 - 7.37 (m, 5H)、7.47 - 7.57 (m, 2H)、7.82 (s, 1H)、7.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、8.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)

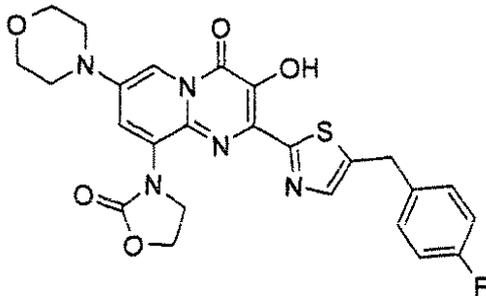
MS (ESI⁺) m/z 614 (M+1)、636 (M+23)

【0208】

実施例 103 : 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 - 9 - (2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - ピリド[1, 2 - a]ピリミジン - 4 - オンの製造

10

【化131】



20

実施例 102 の生成物を用い、実施例 53 に従い行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 3.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)、3.89 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H)、4.22 (s, 2H)、4.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、4.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)、7.05 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H)、7.19 - 7.29 (m, 2H)、7.66 (s, 1H)、7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、8.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)

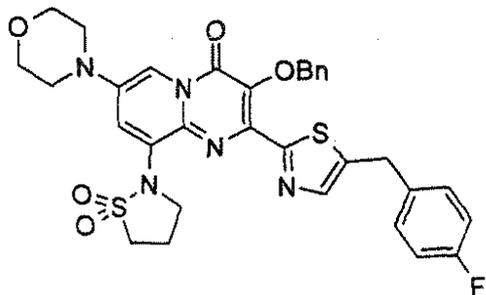
MS (ESI⁺) m/z 524 (M+1)、546 (M+23)

【0209】

実施例 104 : 3 - ベンジルオキシ - 9 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 1, 6 - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 2 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 7 - モルホリン - 4 - イル - ピリド[1, 2 - a]ピリミジン - 4 - オンの製造

30

【化132】



40

イソチアゾリジン 1, 1 - ジオキシドを用い、実施例 57、1、2 および 9 に従い行った。

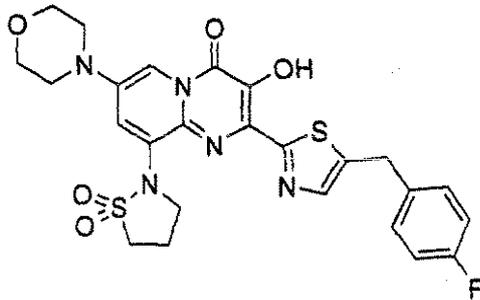
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.48 - 2.64 (m, 2H? 重複?), 3.17 - 3.27 (m, 4H)、3.67 - 3.84 (m, 6H)、3.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H)、4.27 (s, 2H)、5.26 (s, 2H)、7.18 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H)、7.30 - 7.42 (m, 2H)、7.48 - 7.70 (m, 5H)、7.89 (s, 1H)、7.99 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)、8.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)

MS (ESI⁺) m/z 648 (M+1)

【0210】

50

実施例 105 : 9 - (1 , 1 - ジオキソ - 116 - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 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 - オンの製造
【化 133】



10

実施例 104 の生成物を用い、実施例 53 に従って行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , DMSO - d_6) 2.54 - 2.68 (m , 2 H)、
2.97 - 3.08 (m , 4 H)、3.69 - 3.78 (m , 4 H)、3.83 - 4.02 (m , 4 H)、
4.13 (s , 2 H)、7.07 - 7.18 (m , 3 H)、7.31 (dd , $J = 5.9, 8.9$ Hz , 2 H)、
7.54 (s , 1 H)、7.71 (d , $J = 2.5$ Hz , 1 H) .

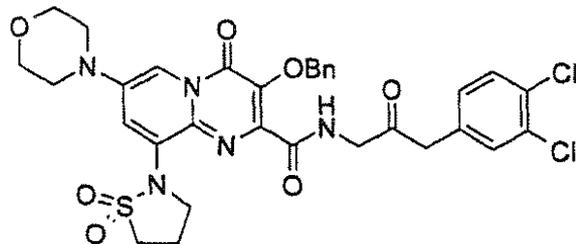
MS (ESI⁻) m / z 556 (M - 1)

【 0211】

20

実施例 106 : 3 - ベンジルオキシ - 9 - (1 , 1 - ジオキソ - 116 - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 2 - カルボン酸 [3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 - オキソ - プロピル] - アミドの製造

【化 134】



30

イソチアゾリジン 1,1 - ジオキソドを用い、実施例 57、1 および 2 に従って行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl₃) 2.63 - 2.77 (m , 2 H)、3.17 - 3.28 (m , 4 H)、3.60 (t , $J = 7.3$ Hz , 2 H)、3.77 (s , 2 H)、
3.83 - 3.94 (m , 4 H)、4.09 (t , $J = 7.0$ Hz , 2 H)、4.31 (d , $J = 4.8$ Hz , 2 H)、
5.34 (s , 2 H)、6.83 (d , $J = 8.8$ Hz , 2 H)、7.05 (d , $J = 8.6$ Hz , 2 H)、
7.15 - 7.25 (m , 2 H)、7.48 (d , $J = 8.7$ Hz , 2 H)、7.73 (d , $J = 2.5$ Hz , 1 H)、
8.22 (d , $J = 2.6$ Hz , 1 H)、8.60 (t , $J = 4.7$ Hz , 1 H)

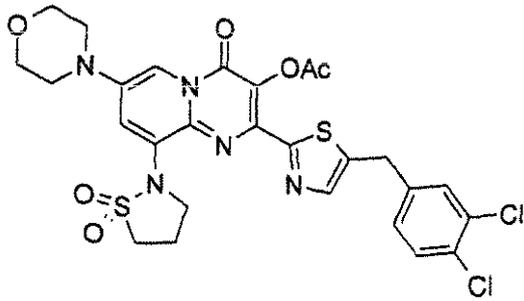
MS (ESI⁺) m / z 700 (M + 1)

【 0212】

40

実施例 107 : 2 - [5 - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - 9 - (1 , 1 - ジオキソ - 116 - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 7 - モルホリン - 4 - イル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 3 - イル酢酸エステル
の製造

【化135】



本発明の実施例106の生成物を用い、本発明の実施例9および同時継続の国際特許出願（出願日2009年7月2日：Avexa Ltd；発明の名称「イミダゾピリミジノンおよびその使用」）の実施例171に従って製造した。

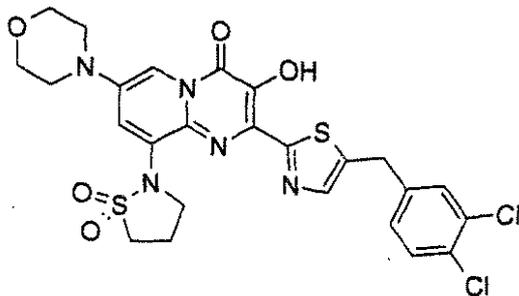
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 2.47 (s, 3H)、2.57 - 2.72 (m, 2H)、3.23 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H)、3.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H)、3.88 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)、4.12 - 4.30 (m, 4H)、7.08 (dd, $J = 2.2, 8.7$ Hz, 1H)、7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、8.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)。

MS (ESI⁺) m/z 650 (M+1)

【0213】

実施例108：2-[5-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-チアゾール-2-イル]-9-(1,1-ジオキソ-1,6-イソチアゾリジン-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-オンの製造

【化136】



本発明の実施例107の生成物を用い、同時継続の国際特許出願（出願日2009年7月2日：Avexa Ltd；発明の名称「イミダゾピリミジノンおよびその使用」）の実施例172に従って製造した。

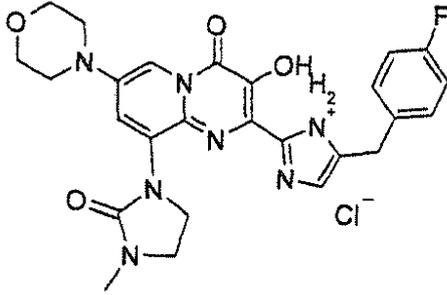
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.54 - 2.68 (m, 2H)、2.98 - 3.08 (m, 4H)、3.68 - 3.78 (m, 4H)、3.83 - 4.00 (m, 4H)、4.17 (s, 2H)、7.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)、7.29 (dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 1H)、7.53 - 7.61 (m, 3H)、7.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)

MS (ESI⁻) m/z 606 (M-1)

【0214】

実施例109：5-(4-フルオロ-ベンジル)-2-[3-ヒドロキシ-9-(3-メチル-2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-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-イル]-1H-イミダゾール-1-イウム；クロリド

【化 1 3 7】



10

実施例 57 の生成物を用い、実施例 1、2、44 および 45 に従い行った。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 7.98 (m, 1H)、7.79 (m, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.38 (m, 2H)、7.16 (m, 2H)、4.09 (m, 4H)、3.78 (m, 4H)、3.53 (m, 2H)、3.16 (m, 4H)、2.84 (s, 3H)

MS (ESI $^-$) m/z 520 (M+1)

【0215】

3 生物学的実施例

実施例 3.1

野生型および変異型インテグラーゼおよび HIV-s に対する選択された実施例の活性 PhenoScreen アッセイ

20

Monogram Bioscience の PhenoScreen アッセイは、インテグラーゼ阻害剤を様々な HIV 変異体に対する活性について評価することが可能である。このアッセイでは、2つの DNA 構築物から作製したウイルスを用いる。1つは、HIV LTR、gag および pol 領域、並びにウイルスエンベロープ遺伝子の代わりにルシフェラーゼレポーター遺伝子を含み、もう1つの DNA 構築物は、偽ビリオンに必要な両種指向性マウス白血病ウイルス (A-MLV) エンベロープ遺伝子を含んでおり、これにより標的細胞への侵入が可能である。これら構築物を用いて 293T 等のプロデューサーセルラインにトランスフェクションすることにより作製したウイルスは、1ラウンドのみの感染が可能である。インテグレーションイベントの成功は、感染 48 時間後のルシフェラーゼ発現のレベルに正比例する。

30

インテグラーゼ阻害剤をスクリーニングするために本発明者によって選択されたウイルスの変異は、文献に記載された数多くの公知のインテグラーゼ阻害剤に対する耐性を付与することが知られているウイルスインテグラーゼ酵素内の突然変異からなる。具体的には、ウイルス変異体は、インテグラーゼに Q148H / G140S 二重突然変異およびインテグラーゼに N155H / E92Q 二重突然変異を含み、この2つは、より一般的なウイルスのなかでアイセントレス (ラルテグラビル、MK-0518) による治療ができない患者にみられるとされるものである。

【0216】

IN-Screen アッセイ

40

PhenoScreen アッセイと同様、IN-Screen アッセイは、感染 58 時間後のレポーター遺伝子発現レベルに基づいている。但し、Monogram Bioscience で開発された PhenoScreen アッセイとは対照的である。

【0217】

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、文献に記載のインテグラーゼ阻害剤に対し耐性を付与することが知られているインテグラーゼ配列を作成した。これらは、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 にかき、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を

50

、配列解析によって確認した。タンパク質を発現させ、精製し、ストランドトランスファーアッセイに用いた。

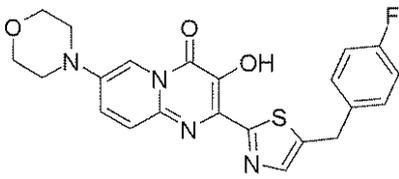
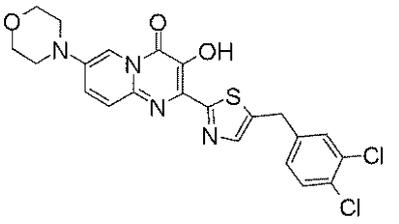
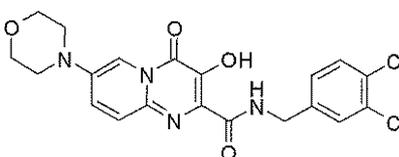
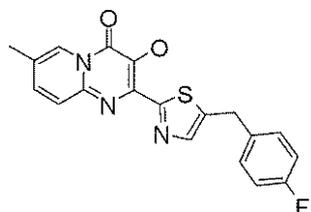
【0218】

ストランドトランスファーアッセイ（酵素アッセイ）：

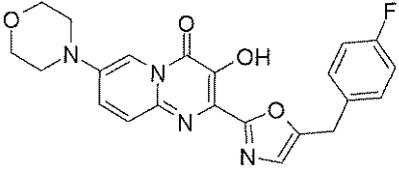
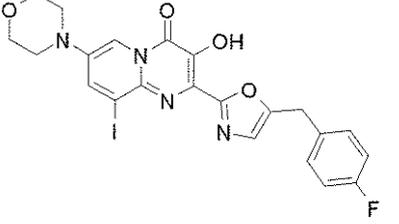
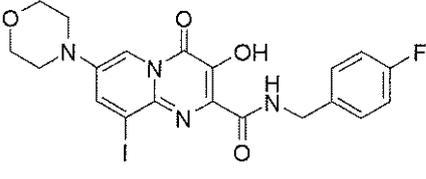
文献に記載された（オベンデン（Ovenden）ら、*Phytochemistry*. 2004 Dec ; 65 (24) : 3255-9.）と同様の鎖移行アッセイ法を用いる。簡潔に言えば、野生型または薬剤耐性変異型の酵素400ngを試験する化合物と混合し、30nM基質DNAとインキュベートする。基質DNAは3'末端プロセッシングを受けるHIV DNA末端を模倣するように設計し、ジゴキシゲニン（DIG ; 5'-ACTGCTAGAGATTTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-DIG-3'）またはビオチン（5'-Bio-GACCCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCA-3'）でタグを付けた、アニールしたU5 LTR配列オリゴヌクレオチドからなり、各基質が、向かい合う鎖上にDIGタグまたはBioタグのいずれか一方を有するようにする。反応は37℃で1時間行う。ストランドトランスファー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-ニトロフェニルホスフェート基質を用いて検出される。

【0219】

【表6】

化合物	表現型試験					
	WT	Y143R	E92Q/ N155H	G140S Q148H	T125K F121Y	T66I S153Y
 実施例 41	++++	++++	+++	+++	++++	++++
 実施例 42	+++	+++	+++	++	+++	+++
 比較例 1	++++	N/A	+	+	N/A	N/A
 比較例 2	+++	+++	++	++	+++	+++

【表 7】

化合物	表現型試験					
	WT	Y143R	E92Q/ N155H	G140S Q148H	T125K F121Y	T66I S153Y
 実施例 7	++++	++++	+++	++	+++	++++
 実施例 4	++++	++++ a	++++ b	+	++++ a	++++
 比較例 3	++++	++++	++++	+	++++	++++

++++ は 0.001 μ M ~ 0.1 μ M の値を示す

+++ は 0.1 μ M ~ 1 μ M の値を示す

++ は 1 μ M ~ 10 μ M の値を示す

+ は 10 μ M を超える値を示す

a 比較例 3 に対し 2.5 倍の活性の改善

b 比較例 3 に対し 2 倍の活性の改善

本発明の化合物は、本発明でない「アミド」アナログと比較して、変異型 HIV インテグラーゼに対し優れた活性プロファイルを有する。

【 0 2 2 0 】

実施例 3 . 2

レポーターウイルス：

1 ラウンドで感染が可能なレンチウイルス由来のレポーターウイルスを用いた感染性試験を化合物の活性 (E - C₅₀) を測定するために使用した。感染のためのウイルスを作製するために用いた DNA は、エンベロープを除去した全長 HIV - 1 ゲノムとした。さらに、レポーター遺伝子 (Photinus pyralis 由来の蛍光シフェラーゼ) を HIV バックボーンの nef 領域にクローニングして、アッセイの読み取りを容易にした。ウイルスは、水疱性口内炎ウイルス糖タンパク (VSV - G) 発現プラスミドと一緒にレンチウイルス由来 DNA バックボーンを 293T 細胞へリポソームトランスフェクションすることにより作製した。VSV - G 偽ビリオンを含む培地上清をトランスフェクションの 64 時間後に回収し、遠心により細胞デブリを除去することにより清澄化し、使用するまで - 70 で凍結した。

【 0 2 2 1 】

10

20

30

40

50

変異インテグラーゼウイルス：

H I VインテグラーゼをH I V - 1 g a gおよびp o l配列の大部分を含むシャトルベクター（p G E M）内で突然変異導入し、文献に記載のインテグラーゼ阻害剤に対し耐性を付与することが知られている配列を作製した。これらには、Q 1 4 8 H / G 1 4 0 S（表中# Q H G S）、N 1 5 5 H / E 9 2 Q（表中# N H E Q）、F 1 2 1 Y / T 1 2 4 K（表中F Y T K）、Y 1 4 3 R（表中# Y 1 4 3 R）および三重変異Q 1 4 8 K / G 1 4 0 A / E 1 3 8 A（表中# Q K G A E A）等の突然変異が含まれるがこれに限定されない。シャトルベクター内の変異導入したインテグラーゼコード領域の配列をベリファイした後、レポーターウイルスDNAバックボーンの野生型（W T）コード配列と交換した。

【 0 2 2 2 】

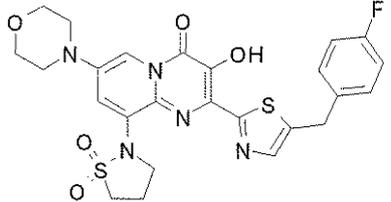
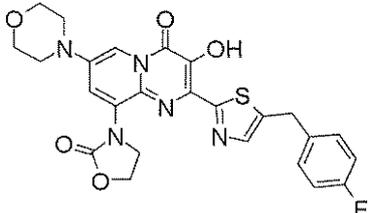
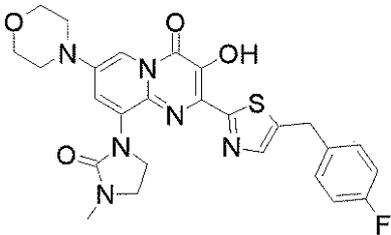
10

試験方法：

化合物を添加する16時間前に、293T細胞をCellView96-ウェルセルカルチャープレート（Invitrogen）に播種した（各ウェルにつき12000細胞）。ウイルス添加する前に、37にて4時間、化合物を細胞とプレインキュベーションした後、感染から48時間後に取扱説明書に従いBright-Glo（商標）試薬（Promega）を用いてアッセイしたときに約10000ルシフェラーゼ発光単位（Luciferase light unit）（Victor Wallac e luminometerで測定）を発生するよう、十分なウイルスを添加した。

【 0 2 2 3 】

【表 8】

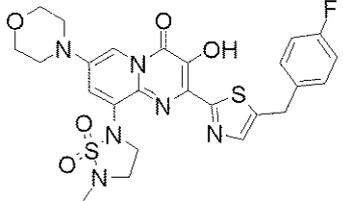
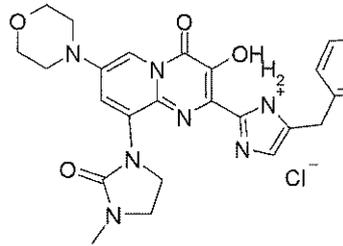
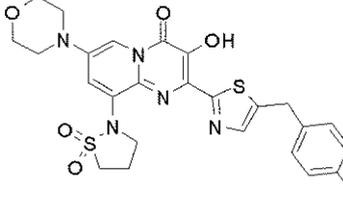
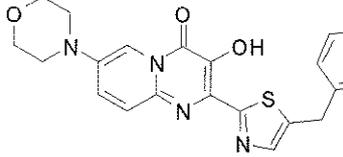
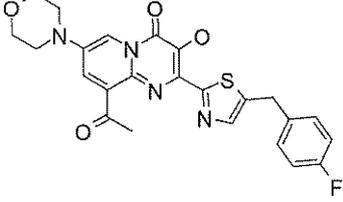
化合物	ルシフェラーゼ試験結果					
	WT	QHGS	NHEQ	FYTK	Y143R	QKGAEA
 実施例 105	+++	++	+++	+++	+++	++
 実施例 103	+++	+++	+++	+++	+++	++
 実施例 101	+++	+++	+++	+++	+++	++

20

30

40

【表 9】

化合物	ルシフェラーゼ試験結果					
	WT	QHGS	NHEQ	FYTK	Y143R	QKGAEA
 実施例 99	+++	+++	+++	+++	+++	++
 実施例 109	+++	++	++	ND	ND	ND
 実施例 108	+++	++	ND	ND	ND	ND
 実施例 41	+++	+	+++	ND	ND	+
 実施例 53	ND	++	ND	ND	ND	ND

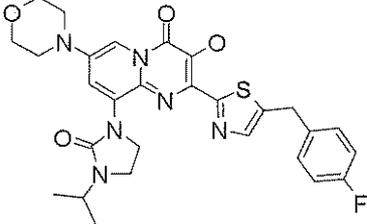
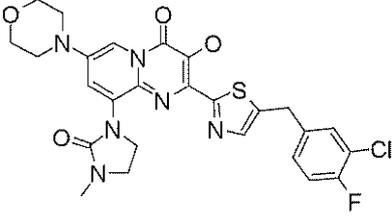
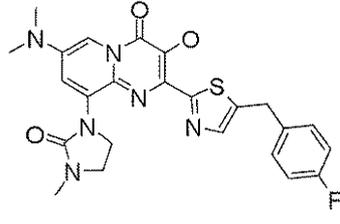
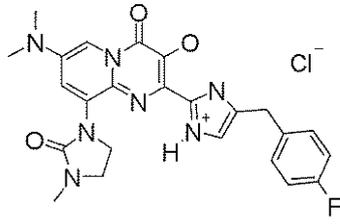
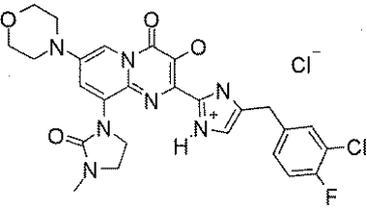
10

20

30

40

【表 10】

化合物	ルシフェラーゼ試験結果					
	WT	QHGS	NHEQ	FYTK	Y143R	QKGAEA
 実施例 56	+++	+++	+++	ND	+++	+++
 実施例 60	+++	+++	+++	ND	+++	+++
 実施例 70	+++	+++	+++	ND	ND	ND
 実施例 72	ND	++	ND	ND	ND	ND
 実施例 77	+++	++	+++	ND	ND	ND

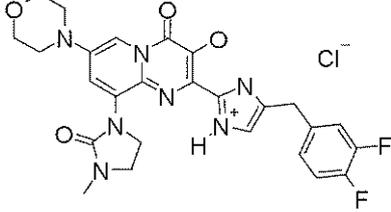
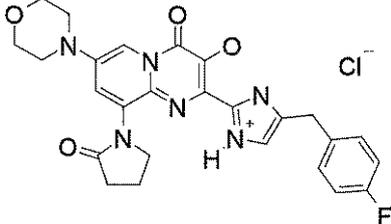
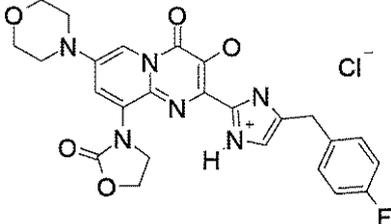
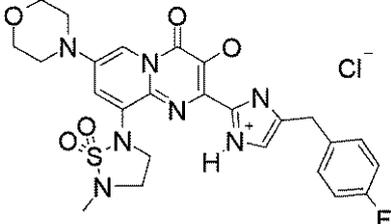
10

20

30

40

【表 1 1】

化合物	ルシフェラーゼ試験結果					
	WT	QHGS	NHEQ	FYTK	Y143R	QKGAEA
 <p>実施例 79</p>	+++	++	+++	ND	ND	ND
 <p>実施例 83</p>	ND	++	ND	ND	ND	ND
 <p>実施例 87</p>	ND	++	ND	ND	ND	ND
 <p>実施例 91</p>	+++	+++	+++	ND	ND	ND

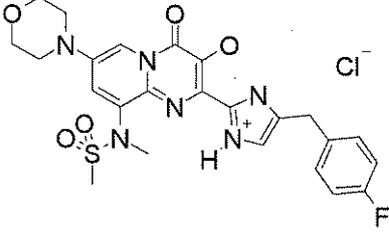
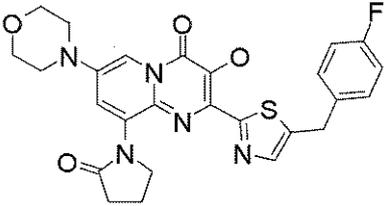
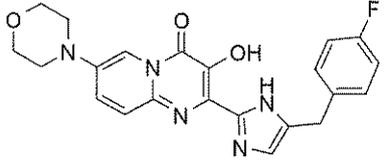
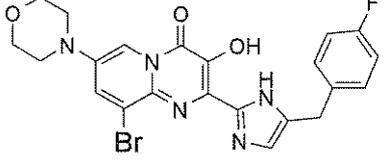
10

20

30

40

【表 1 2】

化合物	ルシフェラーゼ試験結果					
	WT	QHGS	NHEQ	FYTK	Y143R	QKGAEA
 実施例 95	+++	++	+++	ND	ND	ND
 実施例 97	ND	++	ND	ND	ND	ND
 実施例 45	+++	++	++	++	++	++
 実施例 47	ND	++	ND	ND	ND	ND

本発明の化合物は、文献記載の多くのインテグラーゼ阻害剤に耐性を示す三重変異 QKGAEA に対して活性を示す。

EC₅₀ 1nM~100nM = +++

EC₅₀ 100nM~1uM = ++

EC₅₀ >1uM = +

ND: 未測定

【 0 2 2 4 】

本願明細書を通じて、"comprise"なる語、または"comprises"もしくは"comprising"などの変化形は、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。

【 0 2 2 5 】

本願明細書で言及したすべての刊行物は、参照することにより本願明細書に組み込まれ

10

20

30

40

50

る。本明細書に記載した、文書、作用、物質、装置、物品に関する議論はいずれも、単に、本発明の事情を説明することを目的として記載される。これらの事項のいずれかまたは全てが、本願の各請求項の優先日前にオーストラリアまたはそれ以外の場所で存在していたとされる、先行技術の基礎の一部を形成する、または本発明に関連する技術分野における共通の一般常識であったということを認めるものではない。

【 0 2 2 6 】

広く記載した本発明の精神または範囲から逸脱することなく、具体的な実施形態に示した本発明の様々な変形および/または修飾が可能であることは当業者に認識されよう。従って、本実施形態はあらゆる点で実例を示すものであって限定ではないと解すべきものである。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 31/14 (2006.01) A 6 1 P 31/18
A 6 1 P 31/14
- (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 エリック・デイル・ジョーンズ
オーストラリア 3 1 6 5 ビクトリア州ベントリー・イースト、ビクター・ロード 1 8 番
- (72)発明者 ジャン・ターン・レ
オーストラリア 3 1 0 7 ビクトリア州ロウアー・テンブルストウ、エリック・アベニュー 4 0 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 ネーラナト・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、ワトルツリー・ロード 3 0 / 1 5 8 - 1 6 0
- (72)発明者 ニコラス・アンドリュウ・バン・デ・グラフ
オーストラリア 3 1 8 1 ビクトリア州プララン、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
英国エヌアール 1 8 ・ 0 ジェイジェイ、ノーフォーク、ワイモンダム、タトルス・レイン 1 2 4 番

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 0 3 9 2 1 8 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 6 1 4 9 0 (W O , A 1)
特許第 5 2 0 8 9 6 2 (J P , B 2)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 0 - 4 7 1 / 2 2
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)