

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-501534
(P2010-501534A)

(43) 公表日 平成22年1月21日(2010.1.21)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------------|----------------------|-------------|
| C07D 239/42 (2006.01) | C O 7 D 239/42 Z | 4 C O 6 3 |
| C07D 413/04 (2006.01) | C O 7 D 413/04 C S P | 4 C O 8 6 |
| C07D 413/14 (2006.01) | C O 7 D 413/14 | |
| A61K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 | |
| C07D 417/14 (2006.01) | C O 7 D 417/14 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 375 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-525103 (P2009-525103)
 (86) (22) 出願日 平成19年8月21日 (2007. 8. 21)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年4月24日 (2009. 4. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2007/003173
 (87) 国際公開番号 W02008/023159
 (87) 国際公開日 平成20年2月28日 (2008. 2. 28)
 (31) 優先権主張番号 0616747. 2
 (32) 優先日 平成18年8月24日 (2006. 8. 24)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 60/948, 544
 (32) 優先日 平成19年7月9日 (2007. 7. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

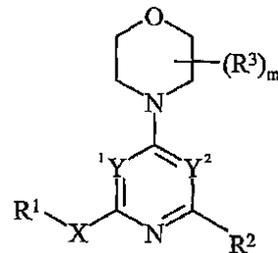
(71) 出願人 300022641
 アストラゼネカ アクチボラグ
 スウェーデン国 151 85 セーデル
 テルイエ (無番地)
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

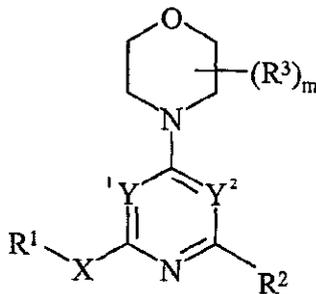
(54) 【発明の名称】 増殖性疾患の治療に有用なモルホリノピリミジン誘導体

(57) 【要約】

式 (I) の化合物または式 (I) の化合物の医薬的に許容しうる塩、これらの物質の製造方法、これらの物質を含有する医薬組成物、および例えば増殖性疾患 (癌や、特に m T O R キナーゼおよび / または 1 種以上の P I 3 酵素によって媒介される疾患など) の治療におけるこれらの物質の使用。



(I)



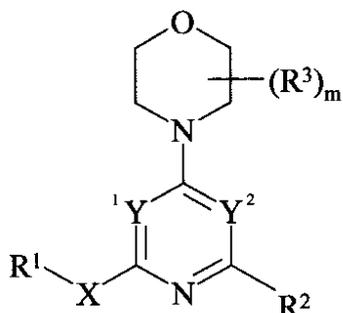
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



式(I)

〔式中、

mは、0、1、2、3、または4であり；

¹Yと²Yは、¹Yと²Yの一方がNであって他方がCR⁸であるという条件にて、独立的にNまたはCR⁸であり；

Xは、-CR⁴=CR⁵-、-CR⁴=CR⁵CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷CR⁵=CR⁴-、-C-C-、-C-CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷C-C-、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-NR⁴S(O)₂CR⁶R⁷-、-S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴-、-NR⁴C(O)-、-NR⁴C(O)NR⁵-、-S(O)₂NR⁴-、および-NR⁴S(O)₂-から選択されるリンカー基であり；

R¹は、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、R⁹、-OR⁹、-SR⁹、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-COR⁹、-CO₂R⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹CO₂R¹⁰、-NR⁹CONR¹⁰R¹⁵、-NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵、および-NR⁹SO₂R¹⁰から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；

R²は、-NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹¹、-OR¹¹、-SR¹¹、-SOR¹¹、-SO₂R¹¹、-COR¹¹、-CO₂R¹¹、-CONR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²、-NR¹¹COR¹²、および-NR¹¹COCONR¹²R¹⁶から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；

各R³は、存在する場合は、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹³、-OR¹³、-SR¹³、-SOR¹³、-SO₂R¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-NR¹³COR¹⁴、-NR¹³CO₂R¹⁴、および-NR¹³SO₂R¹⁴から独立的に選択され；

R⁴とR⁵は、独立的に水素またはC₁₋₆アルキルであるか；

あるいはR¹とR⁴が、それらが結合している原子と一緒に4~10員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆

10

20

30

40

50

アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R⁶とR⁷は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、およびC₁₋₆アルキルから独立的に選択され；

R⁸は、水素、ハロ、シアノ、およびC₁₋₆アルキルから選択され；

R⁹とR¹⁰は独立的に、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R¹¹、R¹²、R¹⁷、およびR¹⁸は独立的に、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、およびR¹⁹は独立的に、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、

10

20

30

40

50

C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく;

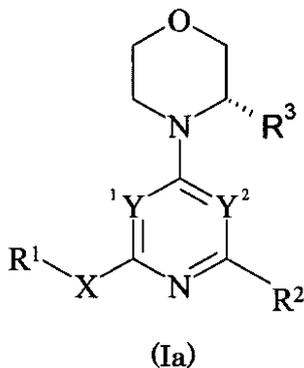
あるいはR¹⁸とR¹⁹が、それらが結合している窒素原子と一緒に3~10員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい]

で示される化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

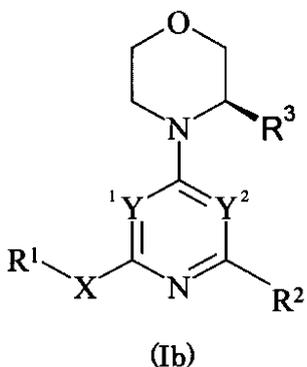
【請求項2】

式(I)の化合物が、式(Ia)もしくは(Ib)

【化2】



【化3】



の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩であって、ここでR¹、R²、R³、X、Y¹、およびY²が、請求項1記載の式(I)の化合物に関して定義されているとおりである、請求項1に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項3】

R³がメチルである、請求項1または2に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項4】

Y¹がCR⁸であって、Y²がNである、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 5】

Y^1 が CH であって、 Y^2 が N である、請求項 4 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 6】

X が、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、および $-NR^4C(O)-$ から選択されるリンカー基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 7】

X が、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、および $-NR^4C(O)-$ から選択されるリンカー基である、請求項 6 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 8】

X が、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SCH(CH_3)-$ 、 $-SC(CH_3)_2-$ 、 $-S(O)CH_2-$ 、 $-S(O)CH(CH_3)-$ 、 $-S(O)C(CH_3)_2-$ 、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、 $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、および $-NR^4C(O)-$ から選択されるリンカー基である、請求項 6 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 9】

X が、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、または $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ である、請求項 6 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 10】

X が $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ である、請求項 6 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 11】

R^1 が、アダマンチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、オキセタニル、フェネチル、ピロリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、フラニルエチル、チエニルメチル、チエニルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルメチル、ピリミジニルエチル、ピラジニルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、および $-NR^9COR^{10}$ から選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 12】

R^1 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、ピロリジニル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、オキセタニル、イミダゾリルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、前記基が、アミノ、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NMe_2-$ 、 $-NHCOCH_3-$ 、 $-CONH_2$ 、および $-CONHCH_3$ から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよい、請求項 11 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

R¹ が、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂OMe、-CH₂CH₂NMe₂、-CH₂CH₂NC(O)CH₃、-CH₂CONH₂、フェニル、3,5-ジフルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、4-アセトアミドフェニル、4-アミノフェニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、オキサタン-3-イル、2-オキソピロリジン-3-イル、1-メチルイミダゾール-5-イルメチル、1-メチルピロリジン-3-イル、チアゾール-2-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、および3-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルから選択される基である、請求項 11 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

10

【請求項 14】

R¹ が、メチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂NC(O)CH₃、フェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、4-アセトアミドフェニル、4-アミノフェニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、2-オキソピロリジン-3-イル、チアゾール-2-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、および3-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルから選択される基である、請求項 11 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

20

【請求項 15】

R¹ が、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、4-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、ピリジン-4-イル、またはシクロプロピルである、請求項 11 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 16】

R¹ が、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、4-フルオロフェニル、ピリジン-4-イル、またはシクロプロピルである、請求項 11 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 17】

R² が、-NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹¹、-OR¹¹、-COR¹¹、-CONR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²、および-NR¹¹COR¹² から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてよい5員もしくは6員のカルボサイクルまたはヘテロサイクリルから選択される、請求項 1~16 のいずれか一項に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

30

【請求項 18】

R² が、-NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹¹、-OR¹¹、-COR¹¹、-CONR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²、および-NR¹¹COR¹² から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてよい6員のアリールおよび5員もしくは6員のヘテロアリールから選択される、請求項 17 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

40

【請求項 19】

R² が、-NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹¹、-OR¹¹、-COR¹¹、-CONR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²、および-NR¹¹COR¹² から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてよいフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびチアゾリルから選択される、請求項 17 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 20】

R² が、-NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ で置換されていて、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノメチル、-CONH₂、-CONHCH₃、および-CO

50

N(CH₃)₂ から独立的に選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびチアゾリルから選択される、請求項 17 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 21】

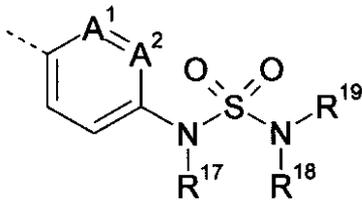
R² が、-NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹ で置換されていて、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノメチル、-CONH₂、-CONHCH₃、および -CON(CH₃)₂ から独立的に選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルまたはピリジルである、請求項 17 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

10

【請求項 22】

R² が

【化 4】



(式中、A¹ と A² は、A¹ または A² の少なくとも一方が CH であるという条件にて CH または N から選択される) である、請求項 17 に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

20

【請求項 23】

R¹⁷ が水素である、請求項 17 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 24】

R¹⁸ が水素である、請求項 17 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 25】

R¹⁹ が、水素であるか、あるいは C₁₋₆ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アリーール C₁₋₆ アルキル、およびヘテロアリーール C₁₋₆ アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ、アミノ C₁₋₆ アルキル、(C₁₋₆ アルキル)アミノ C₁₋₆ アルキル、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ C₁₋₆ アルキル、シアノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆ アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆ アルキル)スルファモイル、C₁₋₆ アルカノイルアミノ、C₁₋₆ アルカノイル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆ アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆ アルキル)カルバモイルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

30

40

【請求項 26】

R¹⁹ が、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、イミダゾイルメチル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピラゾリルメチル、ピリジニル、およびピリミジニルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキ

50

シ、ハロ C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ、アミノ C₁₋₆ アルキル、(C₁₋₆ アルキル)アミノ C₁₋₆ アルキル、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ C₁₋₆ アルキル、シアノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆ アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆ アルキル)スルファモイル、C₁₋₆ アルカノイルアミノ、C₁₋₆ アルカノイル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆ アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆ アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい、請求項25に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

10

【請求項27】

R¹⁹が、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-CH₂(シクロプロピル)、-CH₂CH₂NMe₂、-CH(CH₃)CH₂OH、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、チエン-2-イル、-CH₂(イミダゾール-2-イル)、-CH₂(イミダゾール-3-イル)、イソオキサゾール-3-イル、6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル、5-メチルイソオキサゾール-3-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、-CH₂(1-メチルピラゾール-4-イル)、6-メトキシピリジン-3-イル、5-フルオロピリジン-2-イル、ピリジニル-2-イル、ピリミジン-2-イル、および1H-ピラゾール-3-イルから選択される基である、請求項25に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

20

【請求項28】

R¹⁹が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂NMe₂、-C(Me)₂CH₂OH、および1H-ピラゾール-3-イルから選択される基である、請求項25に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

30

【請求項29】

実施例に記載のいずれかの化合物またはその医薬的に許容しうる塩から選択される、請求項1に記載の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項30】

増殖性疾患を治療する上での医薬として使用するための、請求項1~29のいずれか一項に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項31】

増殖性疾患を治療する上での医薬の製造における、請求項1~29のいずれか一項に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩の使用。

【請求項32】

ヒト等の温血動物において増殖抑制効果を生じさせるための、請求項1~29のいずれか一項に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩の使用。

40

【請求項33】

ヒト等の温血動物において増殖抑制効果を生じさせるのに使用するための医薬の製造における、請求項1~29のいずれか一項に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩の使用。

【請求項34】

増殖抑制効果の生起を必要とするヒト等の温血動物に、請求項1~29のいずれか一項に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を有効量にて投与することを含む、増殖抑制効果の生起を必要とするヒト等の温血動物において増殖抑制効果

50

を生じさせるための方法。

【請求項 35】

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を有効量にて投与することを含む、癌、炎症性疾患、閉塞性気道疾患、免疫疾患、または心臓血管疾患の治療を必要とするヒト等の温血動物において、そのような疾患を治療するための方法。

【請求項 36】

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を、医薬的に許容しうる希釈剤もしくはキャリアーと共に含む医薬組成物。

【請求項 37】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩。

【請求項 38】

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を有効量にて、腫瘍学的疾患を制御する上で使用される他の治療剤と同時に、あるいはそのような他の治療剤に対して逐次に、あるいはそのような他の治療薬と組合わせた配合剤として投与することを含む、癌、炎症性疾患、閉塞性気道疾患、免疫疾患、または心臓血管疾患の治療を必要とするヒト等の温血動物において、そのような疾患を治療するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、モルホリノピリミジン誘導体、前記モルホリノピリミジン誘導体の製造方法、前記モルホリノピリミジン誘導体を含む医薬組成物、および治療〔例えば、癌などの増殖性疾患（特に、mTORキナーゼ及び/又は1種以上のPI3K酵素によって媒介される疾患）の治療〕において前記モルホリノピリミジン誘導体を使用することに関する。

【背景技術】

【0002】

よく知られているように、腫瘍遺伝子や腫瘍抑制遺伝子の脱制御が、悪性腫瘍の形成の原因となる（例えば、細胞増殖の増大や細胞生存の増大のために）。さらに、PI3K/mTOR系列によって媒介されるシグナル経路が、増殖と生存を含む多くの細胞プロセスにおいて中心的役割を有しており、これらシグナル経路の脱制御が、広範囲のヒト癌や他の疾患における原因因子となっている、ということも知られている。

【0003】

マクロライド抗生物質であるラパマイシン（シロリマス）の哺乳類標的はmTOR酵素である。この酵素は、タンパク質キナーゼのホスファチジルイノシトール（PI）キナーゼ関連キナーゼ（PIKK）系列に属し、この系列はさらに、ATM、ATR、DNA-PK、およびhSMG-1を含む。mTORは、他のPIKK系列のメンバーと同様に、検出可能な脂質キナーゼ活性を持たず、代わりにセリン/トレオニンキナーゼとしての機能を有する。mTORシグナリングについての知見の多くは、ラパマイシンの使用に基づいている。ラパマイシンが先ず12kDaイムノフィリンFK506結合タンパク質（FKBP12）に結合し、この複合体がmTORシグナリングを阻害する（Tee and Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37）。mTORタンパク質は、触媒キナーゼドメイン、FKBP12-ラパマイシン結合（FRB）ドメイン、N末端での最大で20の直列反復HEATモチーフとC末端との近くの推定上のリプレッサドメイン、ならびにFRAP-ATM-TRRAP（FAT）およびC末端ドメインからなる（Huang and Houghton, Current Opinion in Pharmacology, 2003, 3, 371-377）。

10

20

30

40

50

【0004】

mTORキナーゼは細胞増殖の重要なレギュレータであり、翻訳、転写、mRNAの反転、タンパク質安定性、アクチン細胞骨格の再編成、および自食作用を含めた広範囲の細胞機能を調節することが示されている (Jacinto and Hall, Nature Reviews Molecular and Cell Biology, 2005, 4, 117 - 126)。mTORキナーゼは、増殖因子 (例えば、インスリン増殖因子やインスリン様増殖因子) および栄養素 (例えば、アミノ酸やグルコース) からのシグナルを統合して細胞増殖を調節する。mTORキナーゼは、PI3K - Akt経路を介した増殖因子によって活性化される。哺乳類細胞におけるmTORキナーゼの最もよく特徴づけられている機能は、2つの経路を介する翻訳の調節である (すなわち、リボソームS6K1を活性化して5' - 末端オリゴピリミジントラクト (TOP) を有するmRNAの翻訳を高める ; および、4E - BP1を抑制してCAP依存性のmRNA翻訳を可能にする)。

10

【0005】

研究者は一般に、細胞内標的としてのmTORに対する特異性にに基づき、ラパマイシンや関連したラパマイシン類縁体による阻害を使用して、mTORの生理学的・病理学的役割を探究してきた。しかしながら最近のデータによれば、mTORのシグナル伝達機能に対してラパマイシンが可変の阻害作用を表わすということ、そしてmTORキナーゼドメインを直接阻害すると、ラパマイシンによって達成されるよりかなり広い抗癌活性を表わすことがあるということが示されている (Edinger et al., Cancer Research, 2003, 63, 8451 - 8460)。従って、mTORキナーゼ活性の強力かつ選択的な阻害剤が、mTORキナーゼ機能のより完全な理解を可能にする上で、また有用な治療薬を得る上で役立つであろう。

20

【0006】

現在では、癌においては、mTORより上流の経路 (例えばPI3K経路) が活性化されることが多いということを示すかなりの証拠がある (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489 - 501; Bjornsti and Houghton, Nature Reviews Cancer, 2004, 4, 335 - 348; Inoki et al., Nature Genetics, 2005, 37, 19 - 24)。例えば、種々のヒト腫瘍において突然変異を起こすPI3K経路の成分は、増殖因子受容体の活性化突然変異ならびにPI3KとAktの増幅及び/又は過剰発現を含む。

30

【0007】

さらに、内皮細胞増殖もmTORシグナル伝達に依存するという証拠がある。内皮細胞増殖は、PI3K - Akt - mTORシグナル伝達経路の血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 活性化によって刺激される (Dancey, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2005, 14, 313 - 328)。mTORキナーゼシグナル伝達はさらに、低酸素誘導因子 - 1 (HIF - 1) の発現に及ぼす影響を介してVEGF合成をある程度抑制すると考えられる (Hudson et al., Molecular and Cellular Biology, 2002, 22, 7004 - 7014)。従って腫瘍の血管新生は、2つの様式にて (すなわち、腫瘍細胞や間質細胞によるVEGFの低酸素誘導合成を通して、およびPI3K - Akt - mTORシグナル伝達を介しての内皮細胞増殖と内皮細胞生存のVEGF刺激を通して) mTORキナーゼシグナル伝達に依存する可能性がある。

40

【0008】

これらの知見は、mTORキナーゼの薬理的阻害剤が、固形腫瘍 (例えば、上皮性悪性腫瘍や非上皮性悪性腫瘍)、白血病、およびリンパ性悪性疾患を含む種々の形態の癌を処置する上で治療学的に有用のはずである、ということを示している。mTORキナーゼの阻害剤は特に、例えば、乳癌、結腸直腸癌、肺癌 (小細胞肺癌、非小細胞肺癌、および細気管支-肺胞性癌を含む)、前立腺癌、胆管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸部癌、腎臓癌、肝

50

臓癌、消化管癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、皮膚癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宮癌、子宮頸外陰癌、白血病（ALLとCMLを含む）、多発性骨髄腫、およびリンパ腫を処置する上で治療学的に有用のはずである。

【0009】

腫瘍形成のほかに、一連の過誤腫症候群においてmTORキナーゼがある役割を果たしているという証拠がある。最近の研究によれば、腫瘍抑制タンパク質（例えば、TSC1、TSC2、PTEN、およびLKB1）がmTORキナーゼシグナル伝達をきちんと制御している、ということが示された。これらの腫瘍抑制タンパク質が失われると、mTORキナーゼシグナル伝達が高められる結果、一連の過誤腫疾病が生じる（Tee and Blenis, *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2005, 16, 29-37）。mTORキナーゼの調節異常に対する確定された分子リンクを有する症候群としては、ポイツ・イエーガー症候群（PJS）、コーデン症候群、バナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群（BRRS）、プロテウス症候群、レルミット・デクロス症候群、および結節硬化症（TSC）などがある（Inoki et al., *Nature Genetics*, 2005, 37, 19-24）。これらの症候群に罹患した患者は、多臓器において良性の過誤腫を特徴的に発症する。

10

【0010】

最近の研究により、他の疾患にmTORキナーゼが果たす役割が明らかになった（Easton & Houghton, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2004, 8, 551-564）。ラパマイシンは、T細胞産生、B細胞産生、および抗体産生の抗原誘導増殖を阻害することで、強力な免疫抑制剤であることが実証されており（Sehgal, *Transplantation Proceedings*, 2003, 35, 7S-14S）、従ってmTORキナーゼ阻害剤も有用な免疫抑制剤となりうる。mTORのキナーゼ活性を阻害することも、再狭窄を防止する（すなわち、脈管構造疾患の処置におけるステントの導入に応じた脈管構造中の正常細胞の望ましくない増殖を抑制する）上で有用である（Morice et al., *New England Journal of Medicine*, 2002, 346, 1773-1780）。さらに、ラパマイシン類縁体（エベロリマス）は、心臓同種移植後の冠動脈病変の発病度と発生頻度を下げることができる（Eisen et al., *New England Journal of Medicine*, 2003, 349, 847-858）。mTORキナーゼ活性の増大は、心臓肥大と関連している。心臓肥大は、心不全に対する主要な危険因子として臨床的に重要であり、心筋細胞（ミオサイト）の細胞サイズの増大により起こる（Tee & Blenis, *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2005, 16, 29-37）。従ってmTORキナーゼ阻害剤は、癌に加えて様々な疾患の予防と治療において有用であると考えられる。

20

30

【0011】

さらに、これらモルホリノピリミジン誘導体の多くは、ホスファチジルイノシトール（PI）3-キナーゼ系列のキナーゼに対して阻害活性を有する、と考えられる。

40

ホスファチジルイノシトール（PI）3-キナーゼ（PI3K）は、細胞表面受容体の下流にて、および構造的細胞内膜とタンパク質輸送経路においてシグナルトランスドューサーとして機能する遍在性の脂質キナーゼである。PI3Kはいずれも、ホスホイノシチドを3-ヒドロキシ位置にてリン酸化する脂質キナーゼ活性と、まだ充分には特性決定されていないタンパク質キナーゼ活性とを有するデュアルスペシフィシティ酵素である。ホスファチジルイノシトール3,4,5-トリホスフェート〔PI(3,4,5)P₃〕、ホスファチジルイノシトール3,4-ビスホスフェート〔PI(3,4)P₂〕、およびホスファチジルイノシトール3-モノホスフェート〔PI(3)P〕を含むPI3K-触媒反応の脂質生成物は、細胞の増殖、接着、生存、骨格再配列、および小胞輸送に必須のシグナル変換経路を含む種々のシグナル変換経路において第2メッセンジャーを構成す

50

る。PI(3)Pは本質的に全細胞中に存在しており、そのレベルで次に続くアゴニスト刺激が大幅に変わることはない。これに反して、PI(3,4)P₂とPI(3,4,5)P₃は、殆どの細胞中にわずかにしか存在しないが、アゴニスト刺激に対して急速に蓄積される。

【0012】

PI3Kにより生成される3-ホスホイノシチド第2メッセンジャーの下流での影響は、3-ホスホイノシチド結合ドメイン(例えば、pleckstrinホモロジー(PH)ドメインおよび最近確認されたFYVEドメインとphoxドメイン)を含有するターゲット分子によって媒介される。PI3Kに対する十分に特性化されたタンパク質ターゲットとしては、PDK1とタンパク質キナーゼB(PKB)がある。さらに、BtkやItkのようなチロシンキナーゼは、PI3Kの活性に依存する。

10

【0013】

PI3K系列の脂質キナーゼは、生理学的な基質特異性に従って3つのグループに分けることができる(Vanhaesebroeck et al., Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267)。クラスIIIのPI3K酵素はPIだけをリン酸化する。これとは対照的に、クラスIIのPI3K酵素は、PIとPI4-ホスフェート[PI(4)P]をリン酸化する。クラスIのPI3K酵素は、PI、PI(4)P、およびPI4,5-ビスホスフェート[PI(4,5)P₂]をリン酸化するが、PI(4,5)P₂だけが生理学的な細胞基質であると考えられる。PI(4,5)P₂をリン酸化すると、脂質第メッセンジャーPI(3,4,5)P₃が産生される。脂質キナーゼスーパーファミリーのより隔たって関連しているメンバーは、mTOR(前述)キナーゼやタンパク質基質内のセリン/トレオニン残基をリン酸化するDNA依存性キナーゼ等のクラスIVキナーゼである。PI3K脂質キナーゼのうちで最も研究・理解されているのは、クラスIのPI3K酵素である。

20

【0014】

クラスIのPI3Kは、p110触媒サブユニットと調節サブユニットからなるヘテロダイマーである。この系列は、調節の相手方と調節のメカニズムに基づいて、さらにクラスIa酵素とクラスIb酵素に分けられる。クラスIa酵素は、5つの別個の調節サブユニットと二量化する3つの別個の触媒サブユニット(p110、p110、およびp110)からなり、このとき全ての触媒サブユニットが、全ての調節サブユニットと相互作用して種々のヘテロダイマーを形成することができる。クラスIaのPI3Kは一般に、調節サブユニットSH2ドメインと活性化受容体もしくはアダプタータンパク質(例えばIRS-1)の特異的なホスホ-チロシン残基との相互作用を介しての、受容体チロシンキナーゼの増殖因子刺激に応じて活性化される。p110とp110は、本質的に全ての細胞型において発現されるが、p110の発現は、白血球集団と一部の上皮細胞にさらに限定される。これとは対照的に、単一のクラスIb酵素は、p101調節サブユニットと相互作用するp110触媒サブユニットからなる。クラスIb酵素はさらに、Gタンパク質結合受容体系(GPCR)に応じて活性化され、その発現は、白血球と心筋細胞に限定されるようである。

30

【0015】

現在、クラスIaのPI3K酵素は、多種多様なヒト癌において直接的または間接的に腫瘍形成に寄与する、ということを示すかなりの証拠がある(Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501)。例えばp110サブユニットは、ある種の癌(例えば、卵巣癌(Shayesteh et al., Nature Genetics, 1999, 21, 99-102)や子宮癌(Ma et al., Oncogene, 2000, 19, 2739-2744))において増幅される。つい最近、p110触媒サブユニットの触媒部位内にて突然変異を活性化させると、他の種々の腫瘍(例えば、結腸直腸癌、乳癌、および肺癌)の発生と関係することがわかった(Samuels et al., Science, 2004, 304, 554)。卵巣癌や結腸癌等の癌においては、p85調節サブ

40

50

ユニットにおける腫瘍関連の突然変異も確認されている (Philip et al., Cancer Research, 2001, 61, 7426 - 7429)。直接的な影響のほかに、クラスIaのPI3Kの活性化は、シグナル伝達経路における上流にて起こる発癌事象 (例えば、受容体チロシンキナーゼ、GPCR系、またはインテグリンのリガンド依存性もしくはリガンド非依存性の活性化を介して) に寄与するものと考えられる (Vara et al., Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193 - 204)。このような上流シグナル伝達経路の例としては、さまざまな腫瘍における受容体チロシンキナーゼerbB2の過剰発現 (PI3K媒介経路の活性化を引き起こす) (Harari et al., Oncogene, 2000, 19, 6102 - 6114) およびラス腫瘍遺伝子の過剰発現 (Kaufmann-Zeh et al., Nature, 1997, 385, 544 - 548) がある。クラスIaのPI3Kはさらに、種々の下流シグナル伝達事象によって引き起こされる腫瘍形成に間接的に寄与することがある。例えば、PI(3, 4, 5)P₃のPI(4, 5)P₂への転化を触媒するPTEN腫瘍抑制ホスファターゼの作用消失は、PI3K媒介によるPI(3, 4, 5)P₃産生のデレギュレーションを介して、かなり広範囲の腫瘍の発生と関連している (Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29 - 41)。さらに、他のPI3K媒介シグナル伝達事象の作用増大は、例えばAktの活性化によって種々の癌の発生に寄与するものと考えられる (Nicholson and Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381 - 395)。

10

20

【0016】

腫瘍細胞における増殖と生存のシグナル伝達を媒介するという役割に加えて、クラスIaのPI3K酵素は、腫瘍関連の間質細胞において腫瘍の形成に寄与している、という証拠がある。例えば、PI3Kシグナル伝達は、血管新生促進因子 (例えばVEGF) に応じて、内皮細胞における血管由来事象を媒介する上で重要な役割を果たしていることが知られている (Abid et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294 - 300)。クラスIのPI3K酵素はさらに、運動性と移動に関与しているので (Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1 - 19)、PI3K酵素阻害剤は、腫瘍細胞の侵入と転移を阻害することで治療上のメリットをもたらすはずである。クラスIのPI3K酵素はさらに、炎症細胞の腫瘍形成促進作用に寄与する免疫細胞を調節する上で重要な役割を果たしている (Cousens and Werb, Nature, 2002, 420, 860 - 867)。

30

40

【0017】

これらの知見は、クラスIのPI3K酵素の薬理的阻害剤が、固形腫瘍 (例えば、上皮性悪性腫瘍や非上皮性悪性腫瘍)、白血病、およびリンパ性悪性疾患を含む種々の形態の癌疾患を処置する上で治療学的に有用である、ということを示している。クラスIのPI3K酵素の阻害剤は特に、例えば、乳癌、結腸直腸癌、肺癌 (小細胞肺癌、非小細胞肺癌、および細気管支-肺胞性癌を含む)、前立腺癌、胆管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、消化管癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、皮膚癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宮癌、子宮頸外陰癌、白血病 (ALLとCMLを含む)、多発性骨髄腫、およびリンパ腫を処置する上で治療学的に有用のはずである。

【0018】

酵素を欠いているマウスにおいてようやく実証されたように、PI3K、すなわちクラスIbのPI3KはGPCRによって活性化される。従って、PI3Kが不十分な動物から由来の好中球とマクロファージは、種々の化学走化性物質による刺激に応じてPI(3, 4, 5)P₃を生成できなかったが、タンパク質チロシンキナーゼ結合受容体を介してクラスIaのPI3Kへのシグナル伝達は完全な状態のままであった (Hirsch et al., Science, 2000, 287 (5455), 1049 - 1053; Li et al., Science, 2002, 287 (5455), 1046 - 1

50

049; Sasaki et al., Science, 2002, 287 (5455), 1040-1046)。さらに、PKBのPI(3,4,5)P₃媒介リン酸化は、PI3K^α細胞においてはこれらGPCRリガンドによって開始されなかった。以上のことを総合すると、これらの結果から、少なくとも造血性細胞をそのままにしておく際に、PI3K^αが、インビボにてGPCRによって活性化される唯一のPI3Kイソ型である、ということが実証された。野生型マウスとPI3K^αマウスからのマウス骨髓由来の好中球と腹腔マクロファージをインビトロにて試験したとき、走化性アッセイと接着性アッセイにおいて、低下はしたが完全に無効とはならない性能が観察された。しかしながら、このことが結果として、IL-8によって促進される組織中への好中球侵入の大きな減少となった(Hirsch et al., Science, 2000, 287 (5455), 1049-1053)。最近のデータによれば、運動性に関して、PI3K^αは、メカニカルな力の発生よりむしろ経路見出しプロセスに関与していることが示されており、このときPI3K^αを欠いた細胞ではランダムな遊走が損なわれない(Hannigan et al., Proc. Nat. Acad. of Science of U.S.A., 2002, 99 (6), 3603-8)。PI3K^αを呼吸器疾患の症状に結びつけるデータは、エンドトクシンにより引き起こされる肺浸潤と好中球の活性化(急性の肺外傷を起こす)を調節する上で中心的な役割を有する、という実証と共に得られた(Yum et al., J. Immunology, 2001, 167 (11), 6601-8)。さらに、PI3K^αは白血球中において高度に発現されるけれども、その損失は血液生成を妨げないという事実、そしてPI3K^αマウスは生存能力があつて繁殖力に富むという事実は、このPI3Kイソ型が有望な薬物ターゲットであることを意味している。ノックアウトマウスを使用した研究からも、PI3K^αが肥満細胞活性化の本質的な増幅因子であるということが立証された(Laffargue et al., Immunity, 2002, 16 (3), 441-451)。

10

20

30

40

50

【0019】

従って腫瘍形成のほかにも、クラスIのPI3K酵素は、他の疾患においてある役割を果たしているという証拠がある(Wymann et al., Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366-376)。クラスIaのPI3K酵素と単一のクラスIb酵素は共に、免疫系の細胞において重要な役割を有しており(Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313-319)、従ってこれらの酵素は、炎症徴候やアレルギー徴候の治療標的である。最近の報文によれば、PI3K^αとPI3K^βを欠いたマウスは、生存能力はあるものの、炎症反応やアレルギー反応を弱めた、ということが実証されている(Alti et al., Nature, 2004, 431 (7011), 1007-11)。PI3Kの阻害はさらに、抗炎症作用によって、あるいは心臓ミオサイトに直接影響を及ぼすことによって心臓血管疾患を治療するのに有用である(Prasad et al., Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206-212)。従って、クラスIのPI3K酵素の阻害剤は、癌に加えてさまざまな疾患の予防と治療に対して有用であると考えられる。

【0020】

ワートマンニンやクエルセチン誘導体LY294002を含めて、PI3Kやホスファチジルイノシトール(PI)キナーゼ関連のキナーゼ(PI3KK)を阻害する幾つかの化合物が確認された。これらの化合物は、他のキナーゼよりもPI3KやPI3KKに対して適度に特異的な阻害剤であるが、効力が不十分であつて、PI3K系列内での選択性をほとんど示さない。

【0021】

従って、癌、炎症性疾患、閉塞性気道疾患、免疫疾患、または心臓血管疾患の治療に使用するための、さらに有効なmTOR及び/又はPI3K阻害剤を提供することが望ましい。

【0022】

モルホリノピリミジン誘導体とPI3K阻害剤は当業界に公知である。

国際特許出願WO2004/048365は、PI3K酵素阻害活性を有して、癌の治療に対して有用である化合物を開示している。これらの化合物は、アリアルミノ置換ピリミジンとヘテロアリアルミノ置換ピリミジンであって、これらの化合物は、アリアルミノ置換基およびヘテロアリアルミノ置換基に関して本発明の化合物とは異なる。これらの置換基は、本発明の-XR¹置換基と等価ではない。さらに、癌の治療に対して有用なPI3K活性阻害剤がヨーロッパ特許出願1 277 738に開示されており、該特許出願は、4-モルホリノ置換の二環式ヘテロアリアル化合物（例えば、キナゾリン誘導体やピリド[3,2-d]ピリミジン誘導体）と4-モルホリノ置換の三環式ヘテロアリアル化合物を説明している（但し、単環式のピリミジン誘導体を除く）。

10

【0023】

多くの化合物〔例えば、4-モルホリン-4-イル-6-(フェニルスルホニルメチル)-2-ピリジン-4-イル-ピリミジンや4-{6-[(フェニルスルホニル)メチル]-2-ピリジン-2-イルピリミジン-4-イル}モルホリン〕がケミカルアブストラクトのデータベース中に登録されているが、これら化合物の有用性については示されておらず、またこれらの化合物がmTOR及び/又はPI3K阻害活性あるいは有用な治療学的特性を有するという説明もない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0024】

20

【特許文献1】国際特許出願WO2004/048365

【特許文献2】ヨーロッパ特許出願1 277 738

【非特許文献】

【0025】

【非特許文献1】Tee and Blenis, Seminars in Cell and Developmental Biology, 2005, 16, 29-37

【非特許文献2】Huang and Houghton, Current Opinion in Pharmacology, 2003, 3, 371-377

【非特許文献3】Jacinto and Hall, Nature Reviews Molecular and Cell Biology, 2005, 4, 117-126

30

【非特許文献4】Edinger et al., Cancer Research, 2003, 63, 8451-8460

【非特許文献5】Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501

【非特許文献6】Bjornsti and Houghton, Nature Reviews Cancer, 2004, 4, 335-348

【非特許文献7】Inoki et al., Nature Genetics, 2005, 37, 19-24

【非特許文献8】Dancey, Expert Opinion on Investigational Drugs, 2005, 14, 313-328

40

【非特許文献9】Hudson et al., Molecular and Cellular Biology, 2002, 22, 7004-7014

【非特許文献10】Easton & Houghton, Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2004, 8, 551-564

【非特許文献11】Sehgal, Transplantation Proceedings, 2003, 35, 7S-14S

【非特許文献12】Morice et al., New England Journal of Medicine, 2002, 346, 1773-1780

【非特許文献13】Eisen et al., New England Journal

50

- l of Medicine, 2003, 349, 847 - 858
- 【非特許文献14】Vanhaesebroeck et al., Trends in Biol. Sci., 1997, 22, 267
- 【非特許文献15】Shayesteh et al., Nature Genetics, 1999, 21, 99 - 102
- 【非特許文献16】Ma et al., Oncogene, 2000, 19, 2739 - 2744
- 【非特許文献17】Samuels et al., Science, 2004, 304, 554
- 【非特許文献18】Philp et al., Cancer Research, 2001, 61, 7426 - 7429
- 【非特許文献19】Vara et al., Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193 - 204
- 【非特許文献20】Harari et al., Oncogene, 2000, 19, 6102 - 6114
- 【非特許文献21】Kaufmann-Zeh et al., Nature, 1997, 385, 544 - 548
- 【非特許文献22】Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29 - 41
- 【非特許文献23】Nicholson and Anderson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381 - 395
- 【非特許文献24】Abid et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294 - 300
- 【非特許文献25】Sawyer, Expert Opinion Investig. Drugs, 2004, 13, 1 - 19
- 【非特許文献26】Cousens and Werb, Nature, 2002, 420, 860 - 867
- 【非特許文献27】Hirsch et al., Science, 2000, 287 (5455), 1049 - 1053;
- 【非特許文献28】Li et al., Science, 2002, 287 (5455), 1046 - 1049;
- 【非特許文献29】Sasaki et al., Science, 2002, 287 (5455), 1040 - 1046
- 【非特許文献30】Hannigan et al., Proc. Nat. Acad. of Science of U.S.A., 2002, 99 (6), 3603 - 8
- 【非特許文献31】Yum et al., J. Immunology, 2001, 167 (11), 6601 - 8
- 【非特許文献32】Laffargue et al., Immunity, 2002, 16 (3), 441 - 451
- 【非特許文献33】Wymann et al., Trends in Pharmacological Science, 2003, 24, 366 - 376
- 【非特許文献34】Koyasu, Nature Immunology, 2003, 4, 313 - 319
- 【非特許文献35】Ali et al., Nature, 2004, 431 (7011), 1007 - 11
- 【非特許文献36】Prasad et al., Trends in Cardiovascular Medicine, 2003, 13, 206 - 212
- 【発明の概要】
- 【0026】

驚くべきことに、特定のモルホリノピリミジン誘導体が有用な治療学的特性を有する、

ということを我々は見出した。特定の理論で拘束されるつもりはないが、これら誘導体の治療有用性は、mTORキナーゼ及び/又は1種以上のPI3K酵素(例えば、クラスIa酵素及び/又はクラスIb酵素)に対する阻害活性に由来する、と考えられる。PI3K/mTOR系列によって媒介されるシグナル伝達経路が、増殖と生存を含めた多くの細胞プロセスにおいて中心的な役割を有するので、そしてこれら経路の脱制御が、広範囲のヒト癌と他の疾患における原因因子であるので、これらの誘導体は治療学的に有用であると考えられる。特に、これらの誘導体は、抗増殖特性及び/又はアポトーシス特性を有し、このことは、癌などの増殖性疾患の治療に有用であるということの意味している。本発明の化合物はさらに、種々の非悪性疾患(例えば、炎症性疾患、閉塞性気道疾患、免疫疾患、または心臓血管疾患)に起因する無制御細胞増殖を阻害する上で有用である場合がある。

10

【0027】

本発明の化合物は、一般にはmTORキナーゼに対して強力な阻害活性を有するが、1種以上のPI3K酵素(例えば、クラスIa酵素及び/又はクラスIb酵素)に対しても強力な阻害活性を有することがある。

【発明を実施するための形態】

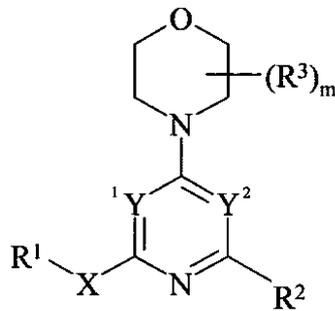
【0028】

本発明の1つの態様によれば、式(I)

【0029】

【化1】

20



式(I)

30

【0030】

〔式中、mは、0、1、2、3、または4であり；¹YとY²は、¹YとY²の一方がNであって他方がCR⁸であるという条件にて、独立的にNまたはCR⁸であり；Xは、-CR⁴=CR⁵-、-CR⁴=CR⁵CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷CR⁵=CR⁴-、-C-C-、-C-C-CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷C-C-、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-NR⁴S(O)₂CR⁶R⁷-、-S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴-、-NR⁴C(O)-、-NR⁴C(O)NR⁵-、-S(O)₂NR⁴-、および-NR⁴S(O)₂-から選択されるリンカー基であり；R¹は、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、R⁹、-OR⁹、-SR⁹、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-COR⁹、-CO₂R⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹CO₂R¹⁰、-NR⁹CONR¹⁰R¹⁵、-NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵、および-NR⁹SO₂R¹⁰から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；R²は、-NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹¹、-OR¹¹、-SR¹¹、-SOR¹¹、-SO₂R¹¹、-COR¹¹、-CO₂R¹¹、-CONR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²、-NR¹¹COR¹²、および-NR¹¹COCONR¹²R¹⁶から独立的に

40

50

選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；各R³は、存在する場合は、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹³、-OR¹³、-SR¹³、-SOR¹³、-SO₂R¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-NR¹³COR¹⁴、-NR¹³CO₂R¹⁴、および-NR¹³SO₂R¹⁴から独立的に選択され；R⁴とR⁵は、独立的に水素またはC₁₋₆アルキルであるか；あるいはR¹とR⁴が、それらが結合している原子と一緒に4~10員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；R⁶とR⁷は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、およびC₁₋₆アルキルから独立的に選択され；R⁸は、水素、ハロ、シアノ、およびC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；R¹¹、R¹²、R¹⁷、およびR¹⁸は独立的に、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、およびR¹⁹は独立的に、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキ

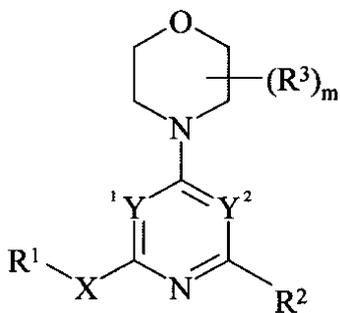
シ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；あるいはR¹⁸とR¹⁹が、それらが結合している窒素原子と一緒に3~10員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい)で示される、増殖性疾患の治療における医薬として使用するための化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

【0031】

本発明の他の態様によれば、式(I)

【0032】

【化2】



式(I)

【0033】

〔式中、mは、0、1、2、3、または4であり；¹YとY²は、¹YとY²の一方がNであって他方がCR⁸であるという条件にて、独立的にNまたはCR⁸であり；Xは、-CR⁴=CR⁵-、-CR⁴=CR⁵CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷CR⁵=CR⁴-、-C-C-、-C-CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷C-C-、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-NR⁴S(O)₂CR⁶R⁷-、-S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴-、-NR⁴C(O)-、-NR⁴C(O)NR⁵-、-S(O)₂

NR^4 -、および $\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2$ - から選択されるリンカー基であり； R^1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 R^9 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{SOR}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^9\text{COR}^1$ 、 $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^9\text{CONR}^1$ 、 $-\text{NR}^9\text{COCONR}^1\text{R}^1$ 、および $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^1$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく； R^2 は、 $-\text{NR}^1\text{CONR}^1\text{R}^1$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{SOR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{COR}^1$ 、および $-\text{NR}^1\text{COCONR}^1\text{R}^1$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；各 R^3 は、存在する場合は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-\text{R}^1$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{SOR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{COR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{CO}_2\text{R}^1$ 、および $-\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$ から独立的に選択され； R^4 と R^5 は、独立的に水素または C_{1-6} アルキルであるか；あるいは R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒に $4 \sim 10$ 員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^6 と R^7 は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、および C_{1-6} アルキルから独立的に選択され； R^8 は、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され； R^9 と R^{10} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6}

C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{19} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; あるいは R^{18} と R^{19} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3~10員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい] で示される、増殖性疾患の治療における医薬として使用するための化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

【0034】

本発明の他の態様によれば、式 (I)

【0035】

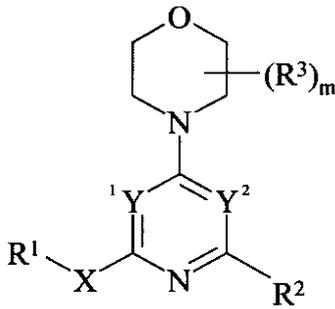
10

20

30

40

【化3】



式(I)

10

【0036】

〔式中、 m は、0、1、2、3、または4であり； Y^1 と Y^2 は、 Y^1 と Y^2 の一方がNであって他方が CR^8 であるという条件にて、独立的にNまたは CR^8 であり；Xは、 $-CR^4=CR^5-$ 、 $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C-CR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7C-C-$ 、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、および $-NR^4S(O)_2-$ から選択されるリンカー基であり； R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 R^9 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{15}$ 、 $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ 、および $-NR^9SO_2R^{10}$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；あるいはX- R^1 が $-CR^6R^7OH$ であり； R^2 は、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}COR^{12}$ 、および $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；各 R^3 は、存在する場合は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SOR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、および $-NR^{13}SO_2R^{14}$ から独立的に選択され； R^4 と R^5 は、独立的に水素または C_{1-6} アルキルであるか；あるいは R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒にあって4~10員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル

20

30

40

50

) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; R^6 と R^7 は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、および C_{1-6} アルキルから独立的に選択され; R^8 は、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され; R^9 と R^{10} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{19} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; あるいは R^{18} と R^{19} が、それらが結合している窒素原子と一緒に3~10員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6}

10

20

30

40

50

アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい)で示される、増殖性疾患の治療における医薬として使用するための化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

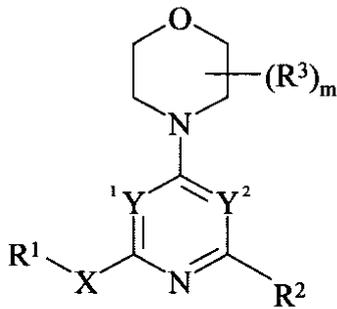
【0037】

本発明の他の態様によれば、式(I)

10

【0038】

【化4】



20

式(I)

【0039】

[式中、mは、0、1、2、3、または4であり；¹YとY²は、¹YとY²の一方がNであって他方がCR⁸であるという条件にて、独立的にNまたはCR⁸であり；Xは、-CR⁴=CR⁵-、-CR⁴=CR⁵CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷CR⁵=CR⁴-、-C-C-、-C-CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷C-C-、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴-、-NR⁴C(O)-、-NR⁴C(O)NR⁵-、-S(O)₂NR⁴-、および-NR⁴S(O)₂-から選択されるリンカー基であり；R¹は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、R⁹、-OR⁹、-SR⁹、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-COR⁹、-CO₂R⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹CO₂R¹⁰、-NR⁹CONR¹⁰R¹⁵、-NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵、および-NR⁹SO₂R¹⁰から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；あるいはX-R¹が-CR⁶R⁷OHであり；R²は、-NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹¹、-OR¹¹、-SR¹¹、-SOR¹¹、-SO₂R¹¹、-COR¹¹、-CO₂R¹¹、-CONR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²、-NR¹¹COR¹²、および-NR¹¹COCONR¹²R¹⁶から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；各R³は、存在する場合は、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹³、-OR¹³、-SR¹³、-SOR¹³、-SO₂R¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-NR¹³COR¹⁴、-NR¹³CO₂R¹⁴、および-NR¹³SO₂R¹⁴から独立的に選択され；R⁴とR⁵は、独立的に水素またはC₁₋₆アルキルであるか；あるいはR¹とR⁴が、それらが結合している原子と一緒にあって4~10員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環

30

40

50

が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^6 と R^7 は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、および C_{1-6} アルキルから独立的に選択され； R^8 は、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され； R^9 と R^{10} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{19} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6}

10

20

30

40

50

- 6 アルキル) アミノ、カルバモイル、C₁₋₆ アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆ アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; あるいはR¹⁸とR¹⁹が、それらが結合している窒素原子と一緒に3~10員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロC₁₋₆ アルキル、ハロC₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆ アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆ アルキル、(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキル、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノC₁₋₆ アルキル、シアノC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆ アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆ アルキル)スルファモイル、C₁₋₆ アルカノイルアミノ、C₁₋₆ アルカノイル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆ アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆ アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい)で示される、増殖性疾患の治療における医薬として使用するための化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

10

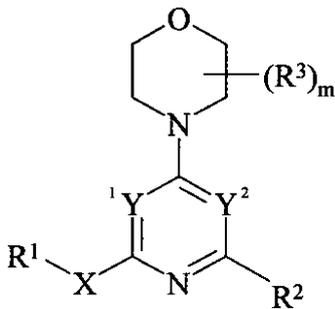
【0040】

本発明の他の態様によれば、式(I)

20

【0041】

【化5】



30

式(I)

【0042】

〔式中、mは、0、1、2、3、または4であり; ¹YとY²は、¹YとY²の一方がNであって他方がCR⁸であるという条件にて、独立的にNまたはCR⁸であり; Xは、-CR⁴=CR⁵-、-CR⁴=CR⁵CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷CR⁵=CR⁴-、-C-C-、-C-CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷C-C-、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-NR⁴S(O)₂CR⁶R⁷-、-S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴-、-NR⁴C(O)-、-NR⁴C(O)NR⁵-、-S(O)₂NR⁴-、および-NR⁴S(O)₂-から選択されるリンカー基であり; R¹は、水素、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆ アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆ アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、-R⁹、-OR⁹、-SR⁹、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-COR⁹、-CO₂R⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹CO₂R¹⁰、-NR⁹CONR¹⁰R¹⁵、-NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵、および-NR⁹SO₂R¹⁰から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく; R²は、-NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹¹、-OR¹¹、-SR¹¹、-S

40

50

OR^{11} 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}COR^{12}$ 、および $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；各 R^3 は、存在する場合は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SOR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、および $-NR^{13}SO_2R^{14}$ から独立的に選択され； R^4 と R^5 は、独立的に水素または C_{1-6} アルキルであるか；あるいは R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒に4~10員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^6 と R^7 は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、および C_{1-6} アルキルから独立的に選択され； R^8 は、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され； R^9 と R^{10} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{19} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボ

10

20

30

40

50

サイクリル、カルボサイクリル C₁₋₆ アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C₁₋₆ アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ、アミノ C₁₋₆ アルキル、(C₁₋₆ アルキル)アミノ C₁₋₆ アルキル、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ C₁₋₆ アルキル、シアノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆ アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆ アルキル)スルファモイル、C₁₋₆ アルカノイルアミノ、C₁₋₆ アルカノイル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆ アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆ アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；あるいは R¹⁸ と R¹⁹ が、それらが結合している窒素原子と一緒に3~10員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ、アミノ C₁₋₆ アルキル、(C₁₋₆ アルキル)アミノ C₁₋₆ アルキル、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ C₁₋₆ アルキル、シアノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆ アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆ アルキル)スルファモイル、C₁₋₆ アルカノイルアミノ、C₁₋₆ アルカノイル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆ アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆ アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい)で示される化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を、増殖性疾患の治療において使用するための医薬の製造において使用することが提供される。

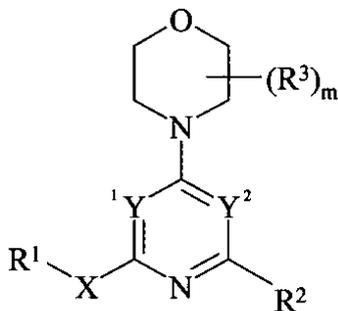
10
20
30

【0043】

本発明の他の態様によれば、式(I)

【0044】

【化6】



式(I)

30
40

【0045】

〔式中、mは、0、1、2、3、または4であり；¹YとY²は、¹YとY²の一方がNであって他方がCR⁸であるという条件にて、独立的にNまたはCR⁸であり；Xは、-CR⁴=CR⁵-、-CR⁴=CR⁵CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷CR⁵=CR⁴-、-C-C-、-C-CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷C-C-、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)N

50

$R^5 CR^6 R^7 -$ 、 $-NR^4 S(O)_2 CR^6 R^7 -$ 、 $-S(O)_2 NR^4 CR^6 R^7 -$ 、 $-C(O)NR^4 -$ 、 $-NR^4 C(O) -$ 、 $-NR^4 C(O)NR^5 -$ 、 $-S(O)_2 NR^4 -$ 、および $-NR^4 S(O)_2 -$ から選択されるリンカー基であり； R^1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2 R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2 R^9$ 、 $-CONR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 COR^{10}$ 、 $-NR^9 CO_2 R^{10}$ 、 $-NR^9 CONR^{10} R^{15}$ 、 $-NR^9 COCONR^{10} R^{15}$ 、および $-NR^9 SO_2 R^{10}$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく； R^2 は、 $-NR^{17} CONR^{18} R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ 、 $-SO_2 R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2 R^{11}$ 、 $-CONR^{11} R^{12}$ 、 $-NR^{11} R^{12}$ 、 $-NR^{11} COR^{12}$ 、および $-NR^{11} COCONR^{12} R^{16}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；各 R^3 は、存在する場合は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SOR^{13}$ 、 $-SO_2 R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2 R^{13}$ 、 $-CONR^{13} R^{14}$ 、 $-NR^{13} R^{14}$ 、 $-NR^{13} COR^{14}$ 、 $-NR^{13} CO_2 R^{14}$ 、および $-NR^{13} SO_2 R^{14}$ から独立的に選択され； R^4 と R^5 は、独立的に水素または C_{1-6} アルキルであるか；あるいは R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒に $4 \sim 10$ 員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^6 と R^7 は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、および C_{1-6} アルキルから独立的に選択され； R^8 は、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され； R^9 と R^{10} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイ

10

20

30

40

50

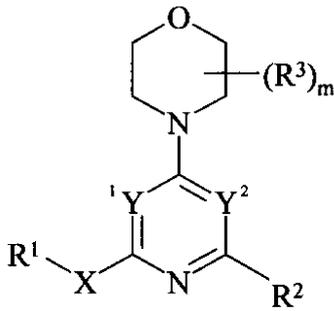
クリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、
 ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6}
 アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6}
 アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6}
 アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6}
 アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アル
 キル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルカノイル
 アミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アル
 キルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ
 以上の置換基で置換されていてもよく； R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{19} 10
 は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイ
 クリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキル
 から選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アル
 キル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロ
 キシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アル
 キル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ピ
 ス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ
 C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6}
 アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6}
 アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルス 20
 ルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ
 、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル
 カルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の
 置換基で置換されていてもよく；あるいは R^{18} と R^{19} が、それらが結合している窒素
 原子と一緒に3~10員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原
 子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、
 ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6}
 アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6}
 アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6}
 アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6}
 アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アル 30
 キル、シアノ C_{1-6}
 アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6}
 アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル
 スルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミ
 ノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキ
 ルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上
 の置換基で置換されていてもよい)で示される化合物または前記化合物の医薬的に許容し
 うる塩を、増殖性疾患の治療において使用するための医薬の製造において使用することが
 提供される。 40

【0046】

本発明の他の態様によれば、式(I)

【0047】

【化7】



【0048】

〔式中、 m は、0、1、2、3、または4であり； 1Y と Y^2 は、 1Y と Y^2 の一方がNであって他方が CR^8 であるという条件にて、独立的にNまたは CR^8 であり；Xは、 $-CR^4=CR^5-$ 、 $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C-CR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7C-C-$ 、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、および $-NR^4S(O)_2-$ から選択されるリンカー基であり； R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{15}$ 、 $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ 、および $-NR^9SO_2R^{10}$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；あるいはX- R^1 が $-CR^6R^7OH$ であり； R^2 は、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}COR^{12}$ 、および $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；各 R^3 は、存在する場合は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SOR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、および $-NR^{13}SO_2R^{14}$ から独立的に選択され； R^4 と R^5 は、独立的に水素または C_{1-6} アルキルであるか；あるいは R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒になって4~10員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^6 と R^7 は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、および C_{1-6} アルキルから独立的に選択され； R^8

10

20

30

40

50

は、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され； R^9 と R^{10} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{19} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；あるいは R^{18} と R^{19} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3~10員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アル

10

20

30

40

50

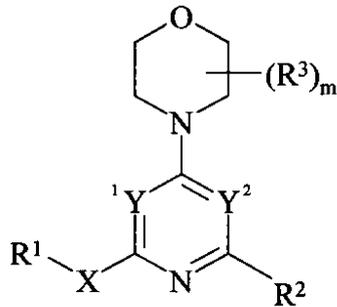
キル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい]で示される化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を、増殖性疾患の治療において使用するための医薬の製造において使用することが提供される。

【0049】

本発明の他の態様によれば、式(I)

【0050】

【化8】



式(I)

【0051】

[式中、 m は、0、1、2、3、または4であり； Y^1 と Y^2 は、 Y^1 と Y^2 の一方がNであって他方が CR^8 であるという条件にて、独立的にNまたは CR^8 であり； X は、 $-CR^4=CR^5-$ 、 $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C-CR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7C-C-$ 、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、および $-NR^4S(O)_2-$ から選択されるリンカー基であり； R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{15}$ 、 $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ 、および $-NR^9SO_2R^{10}$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；あるいは $X-R^1$ が $-CR^6R^7OH$ であり； R^2 は、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}COR^{12}$ 、および $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；各 R^3 は、存在する場合は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SOR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、および $-NR^{13}SO_2R^{14}$ から独立的に選択され； R^4 と R^5 は、独立的に水素または C_{1-6} アルキルであるか；あるいは R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒に4~10員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、

10

20

30

40

50

ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、 C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、 C₁₋₆ アルコ
 キシ C₁₋₆ アルコキシ、 アミノ、 C₁₋₆ アルキルアミノ、 ビス (C₁₋₆ アルキル)
 アミノ、 アミノ C₁₋₆ アルキル、 (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキル、 ビス
 (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキル、 シアノ C₁₋₆ アルキル、 C₁₋₆ アル
 キルスルホニル、 C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、 C₁₋₆ アルキルスルホニル (C
 1-6 アルキル) アミノ、 スルファモイル、 C₁₋₆ アルキルスルファモイル、 ビス (C
 1-6 アルキル) スルファモイル、 C₁₋₆ アルカノイルアミノ、 C₁₋₆ アルカノイル
 (C₁₋₆ アルキル) アミノ、 カルバモイル、 C₁₋₆ アルキルカルバモイル、 およびビ
 ス (C₁₋₆ アルキル) カルバモイルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されてい
 てもよく ; R⁶ と R⁷ は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、および C₁₋₆ アルキルから独立
 的に選択され ; R⁸ は、水素、ハロ、シアノ、および C₁₋₆ アルキルから選択され ; R
 9 と R¹⁰ は独立的に、水素であるか、あるいは C₁₋₆ アルキル、カルボサイクリル、
 カルボサイクリル C₁₋₆ アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C<sub>1-
 6</sub> アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、
 C₁₋₆ アルキル、 C₁₋₆ アルコキシ、ハロ C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルコキ
 シ、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、 C₁₋₆ アルコキシ
 C₁₋₆ アルキル、 C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、 C₁₋₆ アルキル
 アミノ、 ビス (C₁₋₆ アルキル) アミノ、 アミノ C₁₋₆ アルキル、 (C₁₋₆ アルキ
 ル) アミノ C₁₋₆ アルキル、 ビス (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキル、 シア
 ノ C₁₋₆ アルキル、 C₁₋₆ アルキルスルホニル、 C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ
 、 C₁₋₆ アルキルスルホニル (C₁₋₆ アルキル) アミノ、 スルファモイル、 C₁₋₆
 アルキルスルファモイル、 ビス (C₁₋₆ アルキル) スルファモイル、 C₁₋₆ アルカノ
 イルアミノ、 C₁₋₆ アルカノイル (C₁₋₆ アルキル) アミノ、 カルバモイル、 C<sub>1-
 6</sub> アルキルカルバモイル、 およびビス (C₁₋₆ アルキル) カルバモイルから選択される
 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく ; R¹¹、 R¹²、 R¹⁷、 および R¹⁸ は独
 立的に、水素であるか、あるいは C₁₋₆ アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリ
 ル C₁₋₆ アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C₁₋₆ アルキルから
 選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C₁₋₆ アルキ
 ル、 C₁₋₆ アルコキシ、ハロ C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ
 C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、 C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキ
 ル、 C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、 C₁₋₆ アルキルアミノ、 ビス (C
 1-6 アルキル) アミノ、 アミノ C₁₋₆ アルキル、 (C₁₋₆ アルキル) アミノ C<sub>1
 -6</sub> アルキル、 ビス (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキル、 シアノ C₁₋₆ アル
 キル、 C₁₋₆ アルキルスルホニル、 C₁₋₆ アルカノイルアミノ、 C₁₋₆ アルカノイ
 ル (C₁₋₆ アルキル) アミノ、 カルバモイル、 C₁₋₆ アルキルカルバモイル、 および
 ビス (C₁₋₆ アルキル) カルバモイルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されてい
 てもよく ; R¹³、 R¹⁴、 R¹⁵、 R¹⁶、 および R¹⁹ は独立的に、水素であるか、
 あるいは C₁₋₆ アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C₁₋₆ アルキル、ヘ
 テロサイクリル、およびヘテロサイクリル C₁₋₆ アルキルから選択される基であって、
 前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C₁₋₆ アルキル、 C₁₋₆ アルコキシ
 、ハロ C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、ヒド
 ロキシ C₁₋₆ アルコキシ、 C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、 C₁₋₆ アルコキシ
 C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、 C₁₋₆ アルキルアミノ、 ビス (C₁₋₆ アルキル) アミ
 ノ、 アミノ C₁₋₆ アルキル、 (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキル、 ビス (C
 1-6 アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキル、 シアノ C₁₋₆ アルキル、 C₁₋₆ アルキル
 スルホニル、 C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、 C₁₋₆ アルキルスルホニル (C<sub>1-
 6</sub> アルキル) アミノ、 スルファモイル、 C₁₋₆ アルキルスルファモイル、 ビス (C<sub>1-
 6</sub> アルキル) スルファモイル、 C₁₋₆ アルカノイルアミノ、 C₁₋₆ アルカノイル (C
 1-6 アルキル) アミノ、 カルバモイル、 C₁₋₆ アルキルカルバモイル、 およびビス (C
 1-6 アルキル) カルバモイルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されていてもよ

10

20

30

40

50

く；あるいは R^{18} と R^{19} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3～10員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい]で示される化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を、増殖性疾患の治療において使用するための医薬の製造において使用することが提供される。

10

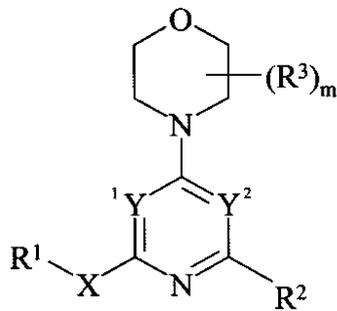
【0052】

本発明のさらなる態様によれば、式(I)

【0053】

【化9】

20



式(I)

30

【0054】

[式中、 m は、0、1、2、3、または4であり； Y^1 と Y^2 は、 Y^1 と Y^2 の一方がNであって他方が CR^8 であるという条件にて、独立的にNまたは CR^8 であり； X は、 $-CR^4=CR^5-$ 、 $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$ 、 $-CC-$ 、 $-CCCR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7CC-$ 、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、および $-NR^4S(O)_2-$ から選択されるリンカー基であり； R^1 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{15}$ 、 $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ 、および $-NR^9SO_2R^{10}$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく； R^2 は、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}COR^{12}$ 、および $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$ から独立的

40

50

に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボサイク
 リル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；各R³は、存在する場合は、ハ
 口、シアノ、ニトロ、-R¹³、-OR¹³、-SR¹³、-SOR¹³、-SO₂R¹³
³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-NR¹³
¹³COR¹⁴、-NR¹³CO₂R¹⁴、および-NR¹³SO₂R¹⁴から独立的に
 選択され；R⁴とR⁵は、独立的に水素またはC₁₋₆アルキルであるか；あるいはR¹
 とR⁴が、それらが結合している原子と一緒にあって4~10員の炭素環式環または複素
 環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置
 き換わっていてもよく、前記環が、ハ口、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆
 アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハ口C₁₋₆アルキル、ハ口C₁₋₆アルコキシ、ヒ
 ドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆
 アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ
 、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)ア
 ミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆
 アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆
 アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキ
 ルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルア
 ミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アル
 キルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以
 上の置換基で置換されていてもよく；R⁶とR⁷は、水素、ハ口、シアノ、ニトロ、およ
 びC₁₋₆アルキルから独立的に選択され；R⁸は、水素、ハ口、シアノ、およびC₁₋₆
 アルキルから選択され；R⁹とR¹⁰は独立的に、水素であるか、あるいはC₁₋₆ア
 ルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、お
 よびヘテロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハ口、シ
 アノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハ口C₁₋₆
 アルキル、ハ口C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆
 アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アル
 コキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノ
 C₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アル
 キル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル
 、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル
)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル
)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アル
 キル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆ア
 ルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；R¹¹
 、R¹²、R¹⁷、およびR¹⁸は独立的に、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル
 、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘ
 テロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハ口、シアノ、
 ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハ口C₁₋₆ア
 ルキル、ハ口C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆ア
 ルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキ
 シ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆
 アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)
 アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆
 アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモ
 イル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルか
 ら選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶
 、およびR¹⁹は独立的に、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル、カルボサイク
 リル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル
 C₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハ口、シアノ、ニトロ、ヒドロ

10

20

30

40

50

キシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；あるいはR¹⁸とR¹⁹が、それらが結合している窒素原子と一緒に3~10員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい)で示される化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

10
20

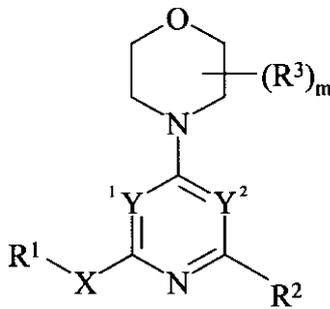
【0055】

本発明のさらなる態様によれば、式(I)

【0056】

【化10】

30



式(I)

40

【0057】

〔式中、mは、0、1、2、3、または4であり；¹YとY²は、¹YとY²の一方がNであって他方がCR⁸であるという条件にて、独立的にNまたはCR⁸であり；Xは、-CR⁴=CR⁵-、-CR⁴=CR⁵CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷CR⁵=CR⁴-、-C-C-、-C-CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷C-C-、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-NR⁴S(O)₂CR⁶R⁷-、-S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴-、-NR⁴C(O)-、-NR⁴C(O)NR⁵-、-S(O)₂NR⁴-、および-NR⁴S(O)₂-から選択されるリンカー基であり；R¹は、水素

50

、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{15}$ 、 $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ 、および $-NR^9SO_2R^{10}$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく； R^2 は、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}COR^{12}$ 、および $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；各 R^3 は、存在する場合は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SOR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、および $-NR^{13}SO_2R^{14}$ から独立的に選択され； R^4 と R^5 は、独立的に水素または C_{1-6} アルキルであるか；あるいは R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒に4~10員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^6 と R^7 は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、および C_{1-6} アルキルから独立的に選択され； R^8 は、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され； R^9 と R^{10} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、

6 アルコキシ C₁ - 6 アルキル、 C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルコキシ、 アミノ、 C₁ - 6 アルキルアミノ、 ビス (C₁ - 6 アルキル) アミノ、 アミノ C₁ - 6 アルキル、 (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキル、 ビス (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキル、 シアノ C₁ - 6 アルキル、 C₁ - 6 アルキルスルホニル、 C₁ - 6 アルカノイルアミノ、 C₁ - 6 アルカノイル (C₁ - 6 アルキル) アミノ、 カルバモイル、 C₁ - 6 アルキルカルバモイル、 およびビス (C₁ - 6 アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく ; R¹³、 R¹⁴、 R¹⁵、 R¹⁶、 および R¹⁹ は独立的に、水素であるか、あるいは C₁ - 6 アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C₁ - 6 アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C₁ - 6 アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C₁ - 6 アルキル、 C₁ - 6 アルコキシ、ハロ C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルコキシ、ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル、ヒドロキシ C₁ - 6 アルコキシ、 C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキル、 C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルコキシ、アミノ、 C₁ - 6 アルキルアミノ、ビス (C₁ - 6 アルキル) アミノ、アミノ C₁ - 6 アルキル、 (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキル、ビス (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキル、シアノ C₁ - 6 アルキル、 C₁ - 6 アルキルスルホニル、 C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ、 C₁ - 6 アルキルスルホニル (C₁ - 6 アルキル) アミノ、スルファモイル、 C₁ - 6 アルキルスルファモイル、ビス (C₁ - 6 アルキル) スルファモイル、 C₁ - 6 アルカノイルアミノ、 C₁ - 6 アルカノイル (C₁ - 6 アルキル) アミノ、カルバモイル、 C₁ - 6 アルキルカルバモイル、およびビス (C₁ - 6 アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく ; あるいは R¹⁸ と R¹⁹ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって3 ~ 10員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C₁ - 6 アルキル、 C₁ - 6 アルコキシ、ハロ C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルコキシ、ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル、ヒドロキシ C₁ - 6 アルコキシ、 C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキル、 C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルコキシ、アミノ、 C₁ - 6 アルキルアミノ、ビス (C₁ - 6 アルキル) アミノ、アミノ C₁ - 6 アルキル、 (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキル、ビス (C₁ - 6 アルキル) アミノ C₁ - 6 アルキル、シアノ C₁ - 6 アルキル、 C₁ - 6 アルキルスルホニル、 C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ、 C₁ - 6 アルキルスルホニル (C₁ - 6 アルキル) アミノ、スルファモイル、 C₁ - 6 アルキルスルファモイル、ビス (C₁ - 6 アルキル) スルファモイル、 C₁ - 6 アルカノイルアミノ、 C₁ - 6 アルカノイル (C₁ - 6 アルキル) アミノ、カルバモイル、 C₁ - 6 アルキルカルバモイル、およびビス (C₁ - 6 アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい) で示される化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

10

20

30

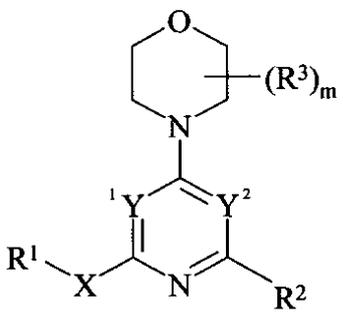
40

【0058】

本発明のさらなる態様によれば、式 (I)

【0059】

【化11】



式(I)

50

【0060】

〔式中、mは、0、1、2、3、または4であり；¹YとY²は、¹YとY²の一方がNであって他方がCR⁸であるという条件にて、独立的にNまたはCR⁸であり；Xは、-CR⁴=CR⁵-、-CR⁴=CR⁵CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷CR⁵=CR⁴-、-C-C-、-C-CR⁶R⁷-、-CR⁶R⁷C-C-、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-NR⁴S(O)₂CR⁶R⁷-、-S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴-、-NR⁴C(O)-、-NR⁴C(O)NR⁵-、-S(O)₂NR⁴-、および-NR⁴S(O)₂-から選択されるリンカー基であり；R¹は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、-R⁹、-OR⁹、-SR⁹、-SOR⁹、-SO₂R⁹、-COR⁹、-CO₂R⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、-NR⁹COR¹⁰、-NR⁹CO₂R¹⁰、-NR⁹CONR¹⁰R¹⁵、-NR⁹COCONR¹⁰R¹⁵、および-NR⁹SO₂R¹⁰から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；あるいはX-R¹が-CR⁶R⁷OHであり；R²は、-NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹¹、-OR¹¹、-SR¹¹、-SOR¹¹、-SO₂R¹¹、-COR¹¹、-CO₂R¹¹、-CONR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²、-NR¹¹COR¹²、および-NR¹¹COCONR¹²R¹⁶から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；各R³は、存在する場合は、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹³、-OR¹³、-SR¹³、-SOR¹³、-SO₂R¹³、-COR¹³、-CO₂R¹³、-CONR¹³R¹⁴、-NR¹³R¹⁴、-NR¹³COR¹⁴、-NR¹³CO₂R¹⁴、および-NR¹³SO₂R¹⁴から独立的に選択され；R⁴とR⁵は、独立的に水素またはC₁₋₆アルキルであるか；あるいはR¹とR⁴が、それらが結合している原子と一緒になって4~10員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；R⁶とR⁷は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、およびC₁₋₆アルキルから独立的に選択され；R⁸は、水素、ハロ、シアノ、およびC₁₋₆アルキルから選択され；R⁹とR¹⁰は独立的に、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル

10

20

30

40

50

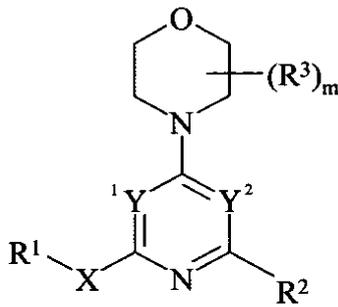
、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されているもよく； R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されているもよく； R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{19} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されているもよく；あるいは R^{18} と R^{19} が、それらが結合している窒素原子と一緒に3~10員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっているもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されているもよい]で示される化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

【0061】

本発明のさらなる態様によれば、式(I)

【0062】

【化 1 2】



式(I)

10

【 0 0 6 3】

〔式中、 m は、0、1、2、3、または4であり； Y^1 と Y^2 は、 Y^1 と Y^2 の一方がNであって他方が CR^8 であるという条件にて、独立的にNまたは CR^8 であり；Xは、 $-CR^4=CR^5-$ 、 $-CR^4=CR^5CR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7CR^5=CR^4-$ 、 $-C-C-$ 、 $-C-CR^6R^7-$ 、 $-CR^6R^7C-C-$ 、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、および $-NR^4S(O)_2-$ から選択されるリンカー基であり； R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-SOR^9$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{15}$ 、 $-NR^9COCONR^{10}R^{15}$ 、および $-NR^9SO_2R^{10}$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；あるいはX- R^1 が $-CR^6R^7OH$ であり； R^2 は、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}COR^{12}$ 、および $-NR^{11}COCONR^{12}R^{16}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であり；各 R^3 は、存在する場合は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SOR^{13}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、および $-NR^{13}SO_2R^{14}$ から独立的に選択され； R^4 と R^5 は、独立的に水素または C_{1-6} アルキルであるか；あるいは R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒にあって4~10員の炭素環式環または複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていて

20

30

40

50

もよく； R^6 と R^7 は、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、および C_{1-6} アルキルから独立
 的に選択され； R^8 は、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され； R^9
 と R^{10} は独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、
 カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6}
 アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、
 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、
 ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ
 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキル
 アミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)
 アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シア
 ノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ
 、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6}
 アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノ
 イルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6}
 アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される
 1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} は独
 立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリ
 ル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから
 選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキ
 ル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ
 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキ
 ル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(
 C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6}
 アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アル
 キル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイ
 ル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、および
 ビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されてい
 てもよく； R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{19} は独立的に、水素であるか、
 あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘ
 テロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、
 前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ
 、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒド
 ロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ
 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミ
 ノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6}
 アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル
 スルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6}
 アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6}
 アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6}
 アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(
 C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよ
 く；あるいは R^{18} と R^{19} が、それらが結合している窒素原子と一緒に3~10
 員の複素環式環を形成し、ここで1個または2個の環炭素原子が、N、O、またはSで置
 き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキ
 ル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ
 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキ
 ル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(
 C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6}
 アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アル
 キル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6}

10

20

30

40

50

アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい]で示される化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

【0064】

式(I)の特定の化合物は、立体異性形にて存在することができる。言うまでもないが、本発明は、式(I)の化合物の全ての幾何異性体と光学異性体、およびラセミ化合物を含めた前記異性体の混合物を包含する。互変異性体およびそれらの混合物も、本発明の1つの態様を構成する。溶媒和物およびそれらの混合物も、本発明の1つの態様を構成する。式(I)の化合物の適切な溶媒和物は、例えば、水和物(例えば、半水和物、一水和物、二水和物、もしくは三水和物)またはその代替量(an alternative quantity)である。

10

【0065】

本発明は、本明細書にて定義の式(I)の化合物ならびに前記化合物の塩に関する。医薬組成物において使用するための塩は、医薬的に許容しうる塩であるが、式(I)の化合物とこれら化合物の医薬的に許容しうる塩の製造においては、他の塩も有用である。本発明の医薬的に許容しうる塩としては、例えば、塩を形成する程度に十分に塩基性である式(I)の化合物の酸付加塩がある。このような酸付加塩としては、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、およびリン酸や硫酸を使用して形成される塩などがあるが、これらに限定されない。さらに、式(I)の化合物が十分に酸性である場合、塩は塩基塩であり、例としては、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩やカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩やマグネシウム塩)、および有機アミン塩[例えば、トリエチルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モルホリン塩、N-メチルピペリジン塩、N-エチルピペリジン塩、ジベンジルアミン塩、またはアミノ酸(例えばリシン)の塩]などがあるが、これらに限定されない。

20

【0066】

式(I)の化合物はさらに、インビボの加水分解可能なエステルとして得ることもできる。カルボキシ基またはヒドロキシ基を含有する、式(I)の化合物のインビボの加水分解可能なエステルは、例えば、人体や動物体中において開裂してもとの酸またはアルコールを生成する、医薬的に許容しうるエステルである。このようなエステルは、例えば、試験動物に供試化合物を静脈内投与し、引き続き試験動物の体液を調べることによって識別することができる。

30

【0067】

カルボキシ基に対する、医薬的に許容しうる適切なエステルとしては、 C_{1-6} アルコキシメチルエステル(例えばメトキシメチルエステル)、 C_{1-6} アルカノイルオキシメチルエステル(例えばピパロイルオキシメチルエステル)、フタリジルエステル、 C_{3-8} シクロアルコキシカルボニルオキシ C_{1-6} アルキルエステル(例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチルエステル)、1,3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル(例えば5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル)、および C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシエステル(例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル)などがあり、本発明の化合物における任意のカルボキシ基において形成させることができる。

40

【0068】

ヒドロキシ基に対する、医薬的に許容しうる適切なエステルとしては、無機エステル(例えば、ホスホルアミド環状エステルを含めたリン酸エステル)、ならびに、インビボでの加水分解の結果分解して、もとのヒドロキシ基を生成する - アシルオキシアルキルエーテルおよびそれらの関連化合物がある。 - アシルオキシアルキルエーテルの例として

50

は、アセトキシメトキシエーテルと2,2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシエーテルがある。ヒドロキシ基に対する、インビボにて加水分解可能なエステル形成基の選択としては、 C_{1-10} アルカノイル(例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル、置換ベンゾイル、および置換フェニルアセチル);(アルキルカーボネートエステルをもたらすための) C_{1-10} アルコキシカルボニル(例えばエトキシカルボニル);(カルバメートをもたらすための)ジ- C_{1-4} アルキルカルバモイルとN-(ジ- C_{1-4} アルキルアミノエチル)-N- C_{1-4} アルキルカルバモイル;ならびに、ジ- C_{1-4} アルキルアミノアセチルとカルボキシアセチル;などがある。フェニルアセチルとベンゾイルに対する環置換基の例としては、アミノメチル、 C_{1-4} アルキルアミノメチル、ジ-(C_{1-4} アルキル)アミノメチル、および環窒素原子からメチレン連結基を介してベンゾイル環の3位もしくは4位に結合するモルホリノまたはピペラジノなどがある。インビボにて加水分解可能な他の興味あるエステルとしては、例えば $R^A C(O)OC_{1-6}$ アルキル-CO-(式中、 R^A は、例えば、ベンゾイルオキシ- C_{1-4} アルキルまたはフェニルである)がある。このようなエステル中のフェニル基に対する適切な置換基としては、例えば、4- C_{1-4} ピペラジノ- C_{1-4} アルキル、ピペラジノ- C_{1-4} アルキル、およびモルホリノ- C_{1-4} アルキルがある。

10

20

30

40

50

【0069】

式(I)の化合物はさらに、人体もしくは動物体中において分解して、式(I)の化合物を生成するプロドラッグの形態にて投与することもできる。種々の形態のプロドラッグが当業界に知られている。こうしたプロドラッグ誘導体の例に関しては、下記の文献を参照のこと:

- a) 「Design of Prodrugs」, H. Bundgaard 編(エルセビア, 1985)および「Methods in Enzymology」, Vol. 42, p. 309-396, K. Widder, et al. 編(アカデミックプレス, 1985);
- b) 「A Textbook of Drug Design and Development」, Krosggaard-Larsen 編、および「H. Bundgaard, Chapter 5『Design and Application of Prodrugs』, by H. Bundgaard p. 113-191(1991)」;
- c) 「H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38(1992)」;
- d) 「H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285(1988)」;および
- e) 「N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692(1984)」。

【0070】

本明細書においては、『 $C_p - q$ アルキル』という総称は、直鎖アルキル基と分岐鎖アルキル基を含む。しかしながら、『プロピル』等の個々のアルキル基への言及は、直鎖体のみ(すなわち、 n -プロピルやイソプロピル)に特定しており、また『tert-ブチル』等の個々の分岐鎖アルキル基への言及は、分岐鎖体のみに特定している。

【0071】

$C_p - q$ アルキルや他の用語における接頭辞 $C_p - q$ (ここで p と q は整数である)は、基中に存在している炭素原子の範囲を示しており、例えば C_{1-4} アルキルは、 C_1 アルキル(メチル)、 C_2 アルキル(エチル)、 C_3 アルキル(n -プロピルやイソプロピル等のプロピル)、および C_4 アルキル(n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチル)を含む。

【0072】

$C_p - q$ アルコキシという用語は-O- $C_p - q$ アルキル基を含む。

$C_p - q$ アルカノイル用語は-C(O)アルキル基を含む。

ハロという用語は、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードを含む。

【0073】

『カルボサイクリル』は、3～14個の環原子を含有する、単環式、二環式、もしくは三環式の飽和環系、不飽和環系、または部分飽和環系であって、このとき環の CH_2 基が $\text{C}=\text{O}$ 基で置き換えられてよい。『カルボサイクリル』は、『アリール』、『 C_{p-q} シクロアルキル』、および『 C_{p-q} シクロアルケニル』を含む。

【0074】

『アリール』は、単環式、二環式、または三環式の芳香族カルボサイクリル環系である。
『 C_{p-q} シクロアルケニル』は、少なくとも1つの $\text{C}=\text{C}$ 結合を含有する、単環式、二環式、もしくは三環式の不飽和カルボサイクリル環系または部分飽和カルボサイクリル環系である。

10

【0075】

『 C_{p-q} シクロアルキル』は、単環式、二環式、または三環式の飽和カルボサイクリル環系であって、環の CH_2 基が $\text{C}=\text{O}$ 基で置き換えられてよい。

『ヘテロサイクリル』は、3～14個の環原子を含有する、単環式、二環式、もしくは三環式の飽和環系、不飽和環系、または部分飽和環系であって、このとき前記環原子のうちの1個、2個、3個、もしくは4個の環原子が、窒素、イオウ、または酸素から選択され、環が炭素または窒素で連結されてよく、環の窒素原子またはイオウ原子が酸化されてよく、環の CH_2 基が $\text{C}=\text{O}$ 基で置き換えられてよい。『ヘテロサイクリル』は、『ヘテロアリール』、『シクロヘテロアルキル』、および『シクロヘテロアルケニル』を含む。

20

【0076】

『ヘテロアリール』は、特に5～10個の環原子を有する、単環式、二環式、もしくは三環式の芳香族ヘテロサイクリルであって、前記環原子のうちの1個、2個、3個、もしくは4個の環原子が、窒素、イオウ、または酸素から選択され、環の窒素原子またはイオウ原子が酸化されてよい。

【0077】

『シクロヘテロアルケニル』は、特に5～10個の環原子を有する、単環式、二環式、もしくは三環式の不飽和ヘテロサイクリル環系または部分飽和ヘテロサイクリル環系であって、前記環原子のうちの1個、2個、3個、もしくは4個の環原子が、窒素、イオウ、または酸素から選択され、環が炭素または窒素で連結されてよく、環の窒素原子またはイオウ原子が酸化されてよく、環の CH_2 基が $\text{C}=\text{O}$ 基で置き換えられてよい。

30

【0078】

『シクロヘテロアルキル』は、特に5～10個の環原子を有する、単環式、二環式、もしくは三環式の飽和ヘテロサイクリル環系であって、前記環原子のうちの1個、2個、3個、もしくは4個の環原子が、窒素、イオウ、または酸素から選択され、環が炭素または窒素で連結されてよく、環の窒素原子またはイオウ原子が酸化されてよく、環の CH_2 基が $\text{C}=\text{O}$ 基で置き換えられてよい。

【0079】

本明細書は、1つより多い官能価を含む基を表わすのに合成語を使用することがある。本明細書に特に明記しない限り、このような合成語は、当業界において理解されているように解釈されるものとする。例えば、カルボサイクリル C_{p-q} アルキルは、カルボサイクリルで置換された C_{p-q} アルキルを含み、ヘテロサイクリル C_{p-q} アルキルは、ヘテロサイクリルで置換された C_{p-q} アルキルを含み、ビス(C_{p-q} アルキル)アミノは、同一であっても異なってもよい2つの C_{p-q} アルキル基で置換されたアミノを含む。

40

【0080】

八口 C_{p-q} アルキルは、1つ以上の八口置換基(特に、1つ、2つ、または3つの八口置換基)で置換された C_{p-q} アルキル基である。同様に、八口を含有する他の総称、例えば八口 C_{p-q} アルコキシは、1つ以上の八口置換基(特に、1つ、2つ、または3つの八口置換基)を含有する。

50

【0081】

ヒドロキシ C_{p-q} アルキルは、1つ以上のヒドロキシ置換基（特に、1つ、2つ、または3つのヒドロキシ置換基）で置換された C_{p-q} アルキルである。同様に、ヒドロキシを含有する他の総称、例えばヒドロキシ C_{p-q} アルコキシは、1つ以上のヒドロキシ置換基（特に、1つ、2つ、または3つのヒドロキシ置換基）を含有してよい。

【0082】

C_{p-q} アルコキシ C_{p-q} アルキルは、1つ以上の C_{p-q} アルコキシ置換基（特に、1つ、2つ、または3つの C_{p-q} アルコキシ置換基）で置換された C_{p-q} アルキル基である。同様に、 C_{p-q} アルコキシを含有する他の総称、例えば C_{p-q} アルコキシ C_{p-q} アルコキシは、1つ以上の C_{p-q} アルコキシ置換基（特に、1つ、2つ、または3つの C_{p-q} アルコキシ置換基）を含有してよい。

10

【0083】

任意の置換基が、『1つ、または2つの』、『1つ、2つ、または3つの』、あるいは『1つ、2つ、3つ、または4つの』基もしくは置換基から選択される場合、理解しておかねばならないことは、この定義が、全ての置換基が特定の基のうちの1つから選択されること（すなわち、全ての置換基が同一である）、あるいは置換基が特定の基のうちの2つ以上から選択されること（すなわち、置換基が同一ではない）を含む、という点である。

【0084】

『増殖性疾患』は、癌等の悪性疾患だけでなく、炎症性疾患、閉塞性気道疾患、免疫疾患、もしくは心臓血管疾患等の非悪性疾患も含む。

20

任意のR基、またはこうした基に対する任意の部分もしくは置換基に対する適切な意味は、下記のとおりである：

C_{1-4} アルキルに対しては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、2-メチルプロピル、およびtert-ブチルを含み；

C_{1-6} アルキルに対しては、 C_{1-4} アルキル、ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、3-メチルブチル、およびヘキシルを含み；

C_{3-6} シクロアルキルに対しては、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み；

C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキルに対しては、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、およびシクロヘキシルメチルを含み；

30

アリールに対しては、フェニルおよびナフチルを含み；

アリール C_{1-4} アルキルに対しては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、およびナフチルエチルを含み；

カルボサイクリルに対しては、アリール、シクロヘキセニル、および C_{3-6} シクロアルキルを含み；

ハロに対しては、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードを含み；

C_{1-4} アルコキシに対しては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびイソプロポキシを含み；

40

C_{1-6} アルコキシに対しては、 C_{1-4} アルコキシ、ペンチルオキシ、1-エチルプロポキシ、およびヘキシルオキシを含み；

C_{1-6} アルカノイルに対しては、アセチル、プロパノイル、および2-メチルプロパノイルを含み；

ヘテロアリールに対しては、ピリジル、イミダゾリル、キノリニル、シンノリル、ピリミジニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、およびベンゾチエニルを含み；

ヘテロアリール C_{1-4} アルキルに対しては、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、フラニルメ

50

チル、フランニルエチル、チエニルメチル、チエニルエチル、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピラジニルメチル、ピラジニルエチル、ピリミジニルメチル、ピリミジニルエチル、ピリミジニルプロピル、ピリミジニルブチル、イミダゾリルプロピル、イミダゾリルブチル、キノリニルプロピル、1, 3, 4-トリアゾリルプロピル、およびオキサゾリルメチルを含み；

ヘテルサイクリルに対しては、ヘテロアリール、ピロリジニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、インドリニル、ジヒドロ-2H-ピラニル、およびテトラヒドロフラニルを含む。

【0085】

本明細書に使用されている用語に対して与えられている例に限定されない、という点に留意しておかねばならない。

m、X、¹YとY²、R¹、R²、およびR³の特定の意味は下記のとおりである。このような意味は、本発明の任意の態様またはその一部と関連させて、そして本明細書に記載の定義、クレーム、または実施態様と関連させて、必要に応じて使用することができる。

【0086】

m

本発明の1つの態様においては、mは、0、1、2、または3である。

他の態様においては、mは、0、1、または2である。

さらなる態様においては、mは、0または1である。

さらに他の態様においては、mが0であり、従ってR³が存在しない。

さらに他の態様においては、mが1であって、R³がメチルである。

【0087】

¹YとY²

本発明の1つの態様においては、¹YがNであって、Y²がCR⁸である。

他の態様においては、¹YがNであって、Y²がCHである。

さらに他の態様においては、¹YがCR⁸であって、Y²がNである。

さらに他の態様においては、¹YがCHまたはCFであって、Y²がNである。

さらに他の態様においては、¹YがCHであって、Y²がNである。

【0088】

X

本発明の1つの態様においては、Xは、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)-、-C(O)NR⁴-、-S(O)₂NR⁴-、および-NR⁴S(O)₂-から選択されるリンカー基である。

【0089】

他の態様においては、Xは、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴-、および-NR⁴C(O)-から選択されるリンカー基である。

【0090】

さらに他の態様においては、Xは、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴-、および-NR⁴C(O)-から選択されるリンカー基である。

【0091】

さらに他の態様においては、Xは、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、および-S(O)₂CR⁶R⁷-から選択される

10

20

30

40

50

リンカー基である。

【0092】

さらに他の態様においては、Xは、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、および $-S(O)_2CR^6R^7-$ から選択されるリンカー基である。

さらに他の態様においては、Xは、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SCH(CH_3)-$ 、 $-SC(CH_3)_2-$ 、 $-S(O)CH_2-$ 、 $-S(O)CH(CH_3)-$ 、 $-S(O)C(CH_3)_2-$ 、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、 $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、および $-NR^4C(O)-$ から選択されるリンカー基である。

10

【0093】

さらに他の態様においては、Xは、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-S(O)CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、および $-NR^4C(O)-$ から選択されるリンカー基である。

【0094】

さらに他の態様においては、Xは、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SCH(CH_3)-$ 、 $-SC(CH_3)_2-$ 、 $-S(O)CH_2-$ 、 $-S(O)CH(CH_3)-$ 、 $-S(O)C(CH_3)_2-$ 、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、および $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ から選択されるリンカー基である。

20

【0095】

さらに他の態様においては、Xは、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-S(O)CH_2-$ 、および $-S(O)_2CH_2-$ から選択されるリンカー基である。

さらに他の態様においては、Xは、 $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SCH(CH_3)-$ 、 $-SC(CH_3)_2-$ 、 $-S(O)CH_2-$ 、 $-S(O)CH(CH_3)-$ 、 $-S(O)C(CH_3)_2-$ 、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、 $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、および $-N(CH_3)C(O)-$ から選択されるリンカー基である。

【0096】

さらに他の態様においては、Xは、 $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-S(O)CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、および $-N(CH_3)C(O)-$ から選択されるリンカー基である。

30

【0097】

さらに他の態様においては、Xは、 $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SCH(CH_3)-$ 、 $-SC(CH_3)_2-$ 、 $-S(O)CH_2-$ 、 $-S(O)CH(CH_3)-$ 、 $-S(O)C(CH_3)_2-$ 、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、および $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ から選択されるリンカー基である。

40

【0098】

さらに他の態様においては、Xは、 $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、および $-S(O)_2CH_2-$ から選択されるリンカー基である。

さらに他の態様においては、Xは、 $-SCH_2-$ または $-S(O)_2CH_2-$ である。

【0099】

さらに他の態様においては、Xは、 $-SCH_2-$ 、 $-SCH(CH_3)-$ 、または $-SC(CH_3)_2-$ である。

さらに他の態様においては、Xは、 $-S(O)CH_2-$ 、 $-S(O)CH(CH_3)-$ 、または $-S(O)C(CH_3)_2-$ である。

【0100】

50

さらに他の態様においては、Xは、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、または $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ である。

さらに他の態様においては、Xは $-S(O)_2CH_2-$ である。

【0101】

さらに他の態様においては、Xは $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ である。

R^1

本発明の1つの態様においては、 R^1 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-4} アルキル、アリール C_{1-4} アルキル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル C_{1-4} アルキル、およびヘテロアリール C_{1-4} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 R^9 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、および $-NR^9COR^{10}$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。

10

【0102】

他の態様においては、 R^1 は、アダマンチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、オキセタニル、フェネチル、ピロリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、フラニルエチル、チエニルメチル、チエニルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルメチル、ピリミジニルエチル、ピラジニルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 R^9 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、および $-NR^9COR^{10}$ から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されていてもよい。

20

【0103】

さらに他の実施態様においては、 R^1 は、アダマンチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピロリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、フラニルエチル、チエニルメチル、チエニルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルメチル、ピリミジニルエチル、ピラジニルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 R^9 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、および $-NR^9COR^{10}$ から選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されていてもよい。

30

【0104】

さらに他の実施態様においては、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、ピロリジニル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、オキセタニル、イミダゾリルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、前記基が、アミノ、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトシ、 $-NMe_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、および $-CONHCH_3$ から選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよい。

40

【0105】

さらに他の態様においては、 R^1 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、ピロゾリルエチル、フラニルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基

50

であって、前記基が、アミノ、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトシ、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、および $-CONHCH_3$ から選択される1つ又は2つの置換基で置換されていてもよい。

【0106】

さらに他の態様においては、 R^1 は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$ 、フェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、4-アセトアミドフェニル、4-アミノフェニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、2-オキソピロリジン-3-イル、チアゾール-2-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、および3-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルから選択される基である。

10

【0107】

さらに他の態様においては、 R^1 は、メチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、フェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、4-アセトアミドフェニル、4-アミノフェニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、2-オキソピロリジン-3-イル、チアゾール-2-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、および3-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルから選択される基である。

20

【0108】

さらに他の態様においては、 R^1 は、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、フェニル、3,5-ジフルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、4-アセトアミドフェニル、4-アミノフェニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、オキセタン-3-イル、2-オキソピロリジン-3-イル、1-メチルイミダゾール-5-イルメチル、1-メチルピロリジン-3-イル、チアゾール-2-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、および3-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルから選択される基である。

30

【0109】

さらに他の態様においては、 R^1 は、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、4-フルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、ピリジン-4-イル、またはシクロプロピルである。

【0110】

さらに他の態様においては、 R^1 は、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、4-フルオロフェニル、ピリジン-4-イル、またはシクロプロピルである。

さらに他の態様においては、 R^1 は、メチルまたはシクロプロピルである。

【0111】

さらに他の態様においては、 R^1 はメチルである。

40

$X - R^1$

1つの実施態様においては、 $X - R^1$ は $-C(CH_3)_2$ または $-CH_2OH$ である。

【0112】

1つの実施態様においては、 $X - R^1$ は $-CH_2OH$ である。

R^2

本発明の1つの態様においては、 R^2 は、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいカルボサイクリルまたはヘテロサイクリルから選択される。

50

【0113】

本発明の他の態様においては、 R^2 は、 $-NHCONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいカルボサイクリルまたはヘテロサイクリルから選択される。

【0114】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NHCONHR^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいカルボサイクリルまたはヘテロサイクリルから選択される。

10

【0115】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい5員もしくは6員のカルボサイクリルまたはヘテロサイクリルから選択される。

【0116】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NHCONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい5員もしくは6員のカルボサイクリルまたはヘテロサイクリルから選択される。

20

【0117】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NHCONHR^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい5員もしくは6員のカルボサイクリルまたはヘテロサイクリルから選択される。

【0118】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい6員のアリールおよび5員もしくは6員のヘテロアリールから選択される。

30

【0119】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NHCONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい6員のアリールおよび5員もしくは6員のヘテロアリールから選択される。

40

【0120】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NHCONHR^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい6員のアリールおよび5員もしくは6員のヘテロアリールから選択される。

【0121】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ

50

以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびチアゾリルから選択される。

【0122】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NHCONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびチアゾリルから選択される。

10

【0123】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NHCONHR^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびチアゾリルから選択される。

【0124】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノメチル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびチアゾリルから選択される。

20

【0125】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NHCONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノメチル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびチアゾリルから選択される。

30

【0126】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NHCONHR^{19}$ で置換されていて、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノメチル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびチアゾリルから選択される。

【0127】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノメチル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルまたはピリジルである。

40

【0128】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NHCONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノメチル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルまたはピリジルである。

【0129】

本発明のさらに他の態様においては、 R^2 は、 $-NHCONHR^{19}$ で置換されていて、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノメチル、 $-CONH_2$ 、 $-C$

50

ONHCH₃、および -CON(CH₃)₂ から独立的选择される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルまたはピリジルである。

【0130】

本発明のさらに他の態様においては、R²は、-NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹で置換されていてもよいフェニルまたはピリジルである。

本発明のさらに他の態様においては、R²は、-NHCONR¹⁸R¹⁹で置換されていてもよいフェニルまたはピリジルである。

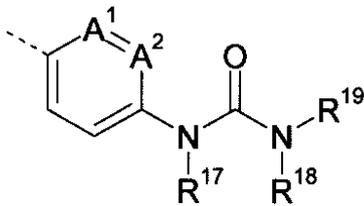
【0131】

本発明のさらに他の態様においては、R²は、-NHCONHR¹⁹で置換されていてもよいフェニルまたはピリジルである。

本発明のさらに他の態様においては、R²は、

【0132】

【化13】



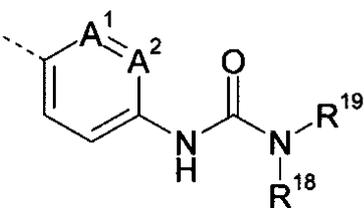
【0133】

(式中、A¹とA²は、A¹とA²の少なくとも一方がCHであるという条件にてCHまたはNから选择される)である。

本発明のさらに他の態様においては、R²は、

【0134】

【化14】



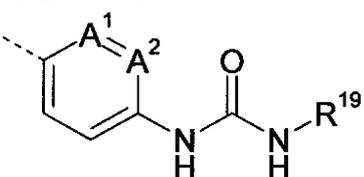
【0135】

(式中、A¹とA²は、A¹とA²の少なくとも一方がCHであるという条件にてCHまたはNから选择される)である。

本発明のさらに他の態様においては、R²は、

【0136】

【化15】



【0137】

(式中、A¹とA²は、A¹とA²の少なくとも一方がCHであるという条件にてCHまたはNから选择される)である。

R⁴

本発明の1つの態様においては、R⁴は水素またはメチルである。

【0138】

本発明の他の態様においては、R⁴は水素である。

R⁴とR¹

10

20

30

40

50

本発明の他の態様においては、Xが、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、または $-NR^4S(O)_2-$ であるとき、 R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒に4～10員の複素環式環を形成し、ここで1個、2個、または3個の環炭素原子が、N、O、またはSで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

【0139】

本発明のさらに他の態様においては、Xが、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、または $-NR^4S(O)_2-$ であるとき、 R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒に4員、5員、6員、または7員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

20

30

【0140】

本発明のさらに他の態様においては、Xが、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、または $-NR^4S(O)_2-$ であるとき、 R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒に5員または6員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル

40

50

(C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0141】

本発明のさらに他の態様においては、Xが、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、または $-NR^4S(O)_2-$ であるとき、 R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒にあって6員または7員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、八口、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、八口 C_{1-6} アルキル、八口 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

20

【0142】

本発明のさらに他の態様においては、Xが、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-NR^4S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5-$ 、または $-NR^4S(O)_2-$ であるとき、 R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒にあってピペリジン環、モルホリン環、アゼチジン環、アゼピン環、ジアゼピン環、またはチオモルホリン環を形成し、ここで前記環が、八口、ヒドロキシ、オキソ、および C_{1-6} アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0143】

本発明のさらに他の態様においては、Xが $-NR^4C(O)-$ であるとき、 R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒にあってピペリジン環、モルホリン環、アゼチジン環、アゼピン環、ジアゼピン環、またはチオモルホリン環を形成し、ここで前記環が、八口、ヒドロキシ、オキソ、および C_{1-6} アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

30

【0144】

本発明のさらに他の態様においては、Xが $-NR^4C(O)-$ であるとき、 R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒にあって1-メチル-ピペリジン環、4-ヒドロキシ-ピペリジン環、モルホリン環、3-メチルモルホリン環、3-ヒドロキシアゼチジン環、アゼピン環、1,4-ジアゼピン環、またはチオモルホリン-1,1-ジオキシド環を形成する。

40

【0145】

R^5

本発明の1つの態様においては、 R^5 が水素またはメチルである。

本発明の他の態様においては、 R^5 が水素である。

【0146】

本発明のさらに他の態様においては、 R^5 がメチルである。

R^6

本発明の1つの態様においては、 R^6 が水素またはメチルである。

【0147】

50

本発明の他の態様においては、 R^6 が水素である。

本発明のさらに他の態様においては、 R^6 がメチルである。

R^7

本発明の1つの態様においては、 R^7 が水素またはメチルである。

【0148】

本発明の他の態様においては、 R^7 が水素である。

本発明のさらに他の態様においては、 R^7 がメチルである。

R^8

本発明の1つの態様においては、 R^8 が水素またはハロゲンである。

【0149】

本発明の他の態様においては、 R^8 が水素またはフルオロである。

本発明のさらに他の態様においては、 R^8 が水素である。

R^9

本発明の1つの態様においては、 R^9 が、水素であるか、あるいはハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、およびビス(C_{1-4} アルキル)アミノから選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。

【0150】

本発明の他の態様においては、 R^9 が、水素であるか、あるいは1つ、2つ、または3つのハロゲン置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。

本発明のさらに他の態様においては、 R^9 が、水素、メチル、またはトリフルオロメチルである。

【0151】

R^{10}

本発明の1つの態様においては、 R^{10} が水素である。

R^{11}

本発明の1つの態様においては、 R^{11} が、水素であるか、あるいは C_{1-4} アルキル、アリール、およびシクロヘテロアルキルから選択される基であって、前記基が、ハロゲン、ヒドロキシ、およびシアノから選択される1つ、2つ、または3つの基で置換されていてもよい。

【0152】

本発明の他の態様においては、 R^{11} が、水素、ヒドロキシもしくはシアノで置換されていてもよいメチル、フェニル、またはピロリジニルである。

本発明のさらに他の態様においては、 R^{11} が水素またはメチルである。

【0153】

R^{12}

本発明の1つの態様においては、 R^{12} が水素またはメチルである。

R^{17}

本発明の1つの態様においては、 R^{17} が、水素であるか、あるいは C_{1-4} アルキル、アリール、およびシクロヘテロアルキルから選択される基であって、前記基が、ハロゲン、ヒドロキシ、およびシアノから選択される1つ、2つ、または3つの基で置換されていてもよい。

【0154】

本発明の他の態様においては、 R^{17} が、水素、ヒドロキシもしくはシアノで置換されていてもよいメチル、フェニル、またはピロリジニルである。

本発明のさらに他の態様においては、 R^{17} が水素またはメチルである。

【0155】

本発明のさらに他の態様においては、 R^{17} が水素である。

R^{18}

本発明の1つの態様においては、 R^{18} が水素またはメチルである。

10

20

30

40

50

【0156】

本発明の他の態様においては、 R^{18} が水素である。

R^{19}

本発明の1つの態様においては、 R^{19} が、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-6} アルキル、およびヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

【0157】

本発明の他の態様においては、 R^{19} が、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-6} アルキル、およびヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

20

30

【0158】

本発明のさらに他の態様においては、 R^{19} が、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、アザインドリル、インドリル、キノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾチエニル、フェニル C_{1-6} アルキル、ナフチル C_{1-6} アルキル、ピロリル C_{1-6} アルキル、イミダゾリル C_{1-6} アルキル、イソオキサゾリル C_{1-6} アルキル、ピラゾリル C_{1-6} アルキル、フラニル C_{1-6} アルキル、チエニル C_{1-6} アルキル、ピリジニル C_{1-6} アルキル、ピリミジニル C_{1-6} アルキル、ピリダジニル C_{1-6} アルキル、アザインドリル C_{1-6} アルキル、インドリル C_{1-6} アルキル、キノリニル C_{1-6} アルキル、ベンゾイミダゾリル C_{1-6} アルキル、ベンゾフラニル C_{1-6} アルキル、ジベンゾフラニル C_{1-6} アルキル、およびベンゾチエニル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル

40

50

ル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0159】

本発明のさらに他の態様においては、 R^{19} が、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、ナフチル、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、アザインドリル、インドリル、キノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾチエニル、フェニル C_{1-6} アルキル、ナフチル C_{1-6} アルキル、ピロリル C_{1-6} アルキル、イミダゾリル C_{1-6} アルキル、イソオキサゾリル C_{1-6} アルキル、ピラゾリル C_{1-6} アルキル、フラニル C_{1-6} アルキル、チエニル C_{1-6} アルキル、ピリジニル C_{1-6} アルキル、ピリミジニル C_{1-6} アルキル、ピリダジニル C_{1-6} アルキル、アザインドリル C_{1-6} アルキル、インドリル C_{1-6} アルキル、キノリニル C_{1-6} アルキル、ベンゾイミダゾリル C_{1-6} アルキル、ベンゾフラニル C_{1-6} アルキル、ジベンゾフラニル C_{1-6} アルキル、およびベンゾチエニル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

20

30

【0160】

本発明のさらに他の態様においては、 R^{19} が、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、イミダゾリルメチル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピラゾリルメチル、ピリジニル、およびピリミジニルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【0161】

本発明のさらに他の態様においては、 R^{19} が、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロプロ

50

ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、イミダゾリルメチル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピラゾリルメチル、ピリジニル、およびピリミジニルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0162】

本発明のさらに他の態様においては、 R^{19} が、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、チエン-2-イル、 $-CH_2$ (イミダゾール-2-イル)、 $-CH_2$ (イミダゾール-3-イル)、イソオキサゾール-3-イル、6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル、5-メチルイソオキサゾール-3-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、 $-CH_2$ (1-メチルピラゾール-4-イル)、6-メトキシピリジン-3-イル、5-フルオロピリジン-2-イル、ピリジニル-2-イル、ピリミジン-2-イル、および1H-ピラゾール-3-イルから選択される基である。

【0163】

本発明のさらに他の態様においては、 R^{19} が、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、チエン-2-イル、 $-CH_2$ (イミダゾール-2-イル)、 $-CH_2$ (イミダゾール-3-イル)、イソオキサゾール-3-イル、6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル、5-メチルイソオキサゾール-3-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、 $-CH_2$ (1-メチルピラゾール-4-イル)、6-メトキシピリジン-3-イル、5-フルオロピリジン-2-イル、ピリジニル-2-イル、ピリミジン-2-イル、および1H-ピラゾール-3-イルから選択される基である。

【0164】

本発明のさらに他の態様においては、 R^{19} が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-C(Me)_2CH_2OH$ 、および1H-ピラゾール-3-イルから選択される基である。

【0165】

R^{18} と R^{19}

本発明の1つの態様においては、 R^{18} と R^{19} が、それらが結合している窒素原子と一緒に6員の複素環式環を形成し、ここで1つの環炭素原子が、NまたはOで置換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒド

10

20

30

40

50

ロキシ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ、アミノ C₁₋₆ アルキル、(C₁₋₆ アルキル)アミノ C₁₋₆ アルキル、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ C₁₋₆ アルキル、シアノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆ アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆ アルキル)スルファモイル、C₁₋₆ アルカノイルアミノ、C₁₋₆ アルカノイル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆ アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆ アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

【0166】

本発明の他の態様においては、R¹⁸とR¹⁹が、それらが結合している窒素原子と一緒になって6員の複素環式環を形成し、ここで1つの環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ、アミノ C₁₋₆ アルキル、(C₁₋₆ アルキル)アミノ C₁₋₆ アルキル、ビス(C₁₋₆ アルキル)アミノ C₁₋₆ アルキル、シアノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆ アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆ アルキル)スルファモイル、C₁₋₆ アルカノイルアミノ、C₁₋₆ アルカノイル(C₁₋₆ アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆ アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆ アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

20

【0167】

本発明のさらに他の態様においては、R¹⁸とR¹⁹が、それらが結合している窒素原子と一緒になってモルホリン環を形成する。

本発明の1つの態様においては、式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩のサブセットが提供され；このとき、mが、0、1、または2であり；¹YとY²が、¹YとY²の一方がNであって他方がCR⁸であるという条件にて、独立的にNまたはCR⁸であり；Xが、-NR⁴CR⁶R⁷-、-OCR⁶R⁷-、-SCR⁶R⁷-、-S(O)CR⁶R⁷-、-S(O)₂CR⁶R⁷-、-C(O)NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-S(O)₂NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)-、-S(O)₂NR⁴-、および-NR⁴S(O)₂-から選択されるリンカー基であり；R¹が、C₁₋₆ アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₆ アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルC₁₋₆ アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、R⁹、-OR⁹、-COR⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、および-NR⁹COR¹⁰から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；R²が、-NR¹⁷CONR¹⁸R¹⁹で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹¹、-OR¹¹、-COR¹¹、-CONR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²、および-NR¹¹COR¹²から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいアリーールとヘテロアリーールから選択され；各R³が、存在する場合はメチルであり；R⁴とR⁵が、独立的に水素またはC₁₋₆ アルキルであるか；あるいはXが、-NR⁴CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)NR⁵CR⁶R⁷-、-NR⁴C(O)-、または-NR⁴S(O)₂-であるとき、R¹とR⁴が、それらが結合している原子と一緒になって4員、5員、6員、または7員の複素環式環を形成し、ここで1つの環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C

30

40

50

C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 アミノ、
 C_{1-6} アルキルアミノ、 ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、 アミノ C_{1-6} アルキル、
(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、 ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6}
 C_{1-6} アルキル、 シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキル
スルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、 スルファ
モイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、 ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、
 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、 カル
バモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 および ビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイ
ルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; R^6 と R^7 が、水素、ハ口
、シアノ、ニトロ、および C_{1-6} アルキルから独立的に選択され; R^8 が、水素、ハ口
、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され; R^9 と R^{10} が独立的に、水素である
か、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択さ
れる基であって、前記基が、ハ口、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アル
キル、 C_{1-6} アルコキシ、ハ口 C_{1-6} アルキル、ハ口 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ
 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アル
キル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、およ
びビス (C_{1-6} アルキル) アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていても
よく; R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6}
アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、
前記基が、ハ口、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アル
コキシ、ハ口 C_{1-6} アルキル、ハ口 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキ
ル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アル
コキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、およびビス (C_{1-6}
アルキル) アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; そして R^{19}
が、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、
ヘテロアリール、アリール C_{1-6} アルキル、およびヘテロアリール C_{1-6} アルキルか
ら選択される基であって、前記基が、ハ口、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6}
アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハ口 C_{1-6} アルキル、ハ口 C_{1-6} アルコキシ、
ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6}
アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミ
ノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 (C_{1-6} アルキル)
アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6}
アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6}
アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アル
キルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイル
アミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アル
キルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1つ
以上の置換基で置換されていてもよく; あるいは R^{18} と R^{19} が、それらが結合してい
る窒素原子と一緒にあって6員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、Nま
たはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハ口、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキ
ソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハ口 C_{1-6} アルキル、ハ口 C_{1-6} アル
コキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコ
キシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アル
キルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 (C_{1-6} アル
キル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、
シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルア
ミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6}
アルキルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アル
カノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6}
アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択さ

10

20

30

40

50

れる1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0168】

本発明の他の態様においては、式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容する塩のサブセットが提供され；このとき、mが、0、1、または2であり； Y^1 と Y^2 が、 Y^1 と Y^2 の一方がNであって他方が CR^8 であるという条件にて、独立的にNまたは CR^8 であり；Xが、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、および $-NR^4S(O)_2-$ から選択されるリンカー基であり； R^1 が、 C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 R^9 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、および $-NR^9COR^{10}$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；あるいはX- R^1 が、 $-C(CH_3)_2OH$ または $-CH_2OH$ であり； R^2 が、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいアリアルとヘテロアリアル選択され；各 R^3 が、存在する場合はメチルであり； R^4 と R^5 が、独立的に水素または C_{1-6} アルキルであるか；あるいはXが、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、または $-NR^4S(O)_2-$ であるとき、 R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒に4員、5員、6員、または7員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^6 と R^7 が、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、および C_{1-6} アルキルから独立的に選択され； R^8 が、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され； R^9 と R^{10} が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、およびビス(C_{1-6} アルキル)アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、およびビス(C_{1-6} アルキル)アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；そして R^{19} が、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アリアル C_{1-6} アル

10

20

30

40

50

キル、およびヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；あるいは R^{18} と R^{19} が、それらが結合している窒素原子と一緒に6員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0169】

本発明の他の態様においては、式 (I) の化合物または前記化合物の医薬的に許容する塩のサブセットが提供され；このとき、mが、0、1、または2であり； $^1 Y$ と Y^2 が、 $^1 Y$ と Y^2 の一方がNであって他方がCR⁸であるという条件にて、独立的にNまたはCR⁸であり；Xが、-NR⁴CH₂-、-OCH₂-、-OCH(CH₃)-、-OC(CH₃)₂-、-SCH₂-、-SCH(CH₃)-、-SC(CH₃)₂-、-S(O)CH₂-、-S(O)CH(CH₃)-、-S(O)C(CH₃)₂-、-S(O)₂CH₂-、-S(O)₂CH(CH₃)-、-S(O)₂C(CH₃)₂-、-C(O)NR⁴-、および-NR⁴C(O)-から選択されるリンカー基であり；R¹が、アダマンチル、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピロリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、フラニルエチル、チエニルメチル、チエニルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルメチル、ピリミジニルエチル、ピラジニルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、-R⁹、-OR⁹、-COR⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、および-NR⁹COR¹⁰から選択される1個、2個、または3個の置換基で置換されていてもよく；あるいはX-R¹が、-C(CH₃)₂OHまたは-CH₂OHであり；R²が、-NHCONR¹⁸R¹⁹で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、-R¹¹、-OR¹¹、-COR¹¹、-CONR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²、および-NR¹¹COR¹²から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい5員または6員のアリールとヘテロアリールから選択され；各R³が、存在する場合はメチルであり；R⁴が水素またはC₁₋₆ アルキルであるか；あるいはXが、-NR⁴CH₂-または-NR⁴C(O)-で

あるとき、 R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒にあって5員または6員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^8 が、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され； R^9 と R^{10} が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、およびビス(C_{1-6} アルキル)アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、およびビス(C_{1-6} アルキル)アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；そして R^{19} が、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-6} アルキル、およびヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；あるいは R^{18} と R^{19} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって6員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキ

ルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0170】

式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩の他の特定のクラスにおいては；mが0または1であり；¹YがCHであって、Y²がNであり；Xが、-S(O)₂CH₂-、-S(O)₂CH(CH₃)-、および-S(O)₂C(CH₃)₂-から選択されるリンカー基であり；R¹が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、ピロリジニル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、オキセタニル、イミダゾリルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、前記基が、アミノ、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、-NMe₂、-NHCOCH₃、-CONH₂、および-CONHCH₃から選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく；あるいはX-R¹が、-C(CH₃)₂OHまたは-CH₂OHであり；R²が、-NHCONHR^{1 9}で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、-R^{1 1}、-OR^{1 1}、-COR^{1 1}、-CONR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 1}R^{1 2}、および-NR^{1 1}COR^{1 2}から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびチアゾリルから選択され；R³が、存在する場合はメチルであり；R^{1 1}、R^{1 2}、およびR^{1 8}が独立的に、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、およびビス(C₁₋₆アルキル)アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；そしてR^{1 9}が、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールC₁₋₆アルキル、およびヘテロアリールC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0171】

式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩の他の特定のクラスにおいては；mが0または1であり；¹YがCHであって、Y²がNであり；Xが、-S(O)₂CH₂-、-S(O)₂CH(CH₃)-、および-S(O)₂C(CH₃)₂-から選択されるリンカー基であり；R¹が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基

10

20

30

40

50

であって、前記基が、アミノ、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、および $-CONHCH_3$ から選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく；あるいは $X-R^1$ が、 $-C(CH_3)_2OH$ または $-CH_2OH$ であり； R^2 が、 $-NHCONHR^1$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}$ 、 R^{12} 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびチアゾリルから選択され； R^3 が、存在する場合はメチルであり； R^{11} 、 R^{12} 、および R^{18} が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、およびビス(C_{1-6} アルキル)アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；そして R^{19} が、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-6} アルキル、およびヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

20

30

40

50

【0172】

式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩の、さらに他の特定のクラスにおいては； m が1であり； X が、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、および $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ から選択されるリンカー基であり； 1Y が CH であって、 Y^2 が N であり； R^1 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、ピロリジニル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、オキセタニル、イミダゾリルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、前記基が、アミノ、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NMe_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、および $-CONHCH_3$ から選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく； R^2 が、 $-NHCONHR^1$ で置換されていて、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノメチル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルまたはピリジルであり； R^3 がメチルであり；そして R^1 が、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、イミダゾリルメチル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピラゾリルメチル、ピリジニル、およびピリミジニルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、

ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ビス (C₁₋₆ アルキル) アミノ、アミノ C₁₋₆ アルキル、(C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキル、ビス (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキル、シアノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニル (C₁₋₆ アルキル) アミノ、スルファモイル、C₁₋₆ アルキルスルファモイル、ビス (C₁₋₆ アルキル) スルファモイル、C₁₋₆ アルカノイルアミノ、C₁₋₆ アルカノイル (C₁₋₆ アルキル) アミノ、カルバモイル、C₁₋₆ アルキルカルバモイル、およびビス (C₁₋₆ アルキル) カルバモイルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されているもよい。

10

【0173】

式 (I) の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩の、さらに他の特定のクラスにおいては ; m が 1 であり ; X が、- S (O)₂ CH₂ -、- S (O)₂ CH (CH₃) -、および - S (O)₂ C (CH₃)₂ - から選択されるリンカー基であり ; ¹ Y が C H であって、Y² が N であり ; R¹ が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert - ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、前記基が、アミノ、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、- NHCOCH₃、- CONH₂、および - CONHCH₃ から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されているもよく ; R² が、- NHCONHR¹⁻⁹ で置換されていて、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノメチル、- CONH₂、- CONHCH₃、および - CON (CH₃)₂ から独立的に選択される 1 つ以上の置換基で置換されているもよいフェニルまたはピリジニルであり ; R³ がメチルであり ; そして R¹⁻⁹ が、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、i - プロピル、ブチル、i - ブチル、t - ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、イミダゾリルメチル、イソキサゾリル、ピラゾリル、ピラゾリルメチル、ピリジニル、およびピリミジニルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロ C₁₋₆ アルキル、ハロ C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ、アミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ、ビス (C₁₋₆ アルキル) アミノ、アミノ C₁₋₆ アルキル、(C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキル、ビス (C₁₋₆ アルキル) アミノ C₁₋₆ アルキル、シアノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₁₋₆ アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニル (C₁₋₆ アルキル) アミノ、スルファモイル、C₁₋₆ アルキルスルファモイル、ビス (C₁₋₆ アルキル) スルファモイル、C₁₋₆ アルカノイルアミノ、C₁₋₆ アルカノイル (C₁₋₆ アルキル) アミノ、カルバモイル、C₁₋₆ アルキルカルバモイル、およびビス (C₁₋₆ アルキル) カルバモイルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されているもよい。

20

30

40

【0174】

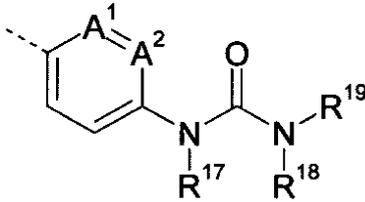
式 (I) の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩の、さらに他の特定のクラスにおいては ; m が 1 であり ; X が、- S (O)₂ CH₂ -、- S (O)₂ CH (CH₃) -、および - S (O)₂ C (CH₃)₂ - から選択されるリンカー基であり ; ¹ Y が C H であって、Y² が N であり ; R¹ が、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、- CH₂ CH₂ OH、- CH₂ CH₂ OMe、- CH₂ CH₂ NMe₂、- CH₂ CH₂ NC (O) CH₃、- CH₂ CONH₂、フェニル、3, 5 - ジフルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、2 - メトキシフェニル、2 - メチルフェニル、4 - アセトアミドフェニル、4 - アミノフェニル、ピリジン -

50

4 - イル、ピリジン - 2 - イル、オキセタン - 3 - イル、2 - オキソピロリジン - 3 - イル、1 - メチルイミダゾール - 5 - イルメチル、1 - メチルピロリジン - 3 - イル、チアゾール - 2 - イル、4 - メチルチアゾール - 2 - イル、および 3 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルから選択される基であり； R^2 が

【0175】

【化16】



10

【0176】

(式中、 A^1 と A^2 は、 A^1 または A^2 の少なくとも一方がCHであるという条件にてCHまたはNから選択され； R^{17} は水素であり； R^{18} は水素であり； R^{19} は、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH^2$ (シクロプロピル)、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、4 - メチルフェニル、4 - クロロフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - メトキシフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、チエン - 2 - イル、 $-CH_2$ (イミダゾール - 2 - イル)、 $-CH_2$ (イミダゾール - 3 - イル)、イソオキサゾール - 3 - イル、6 - オキソ - 1H - ピリジン - 2 - イル、5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル、1 - メチルピラゾール - 4 - イル、 $-CH_2$ (1 - メチルピラゾール - 4 - イル)、6 - メトキシピリジン - 3 - イル、5 - フルオロピリジン - 2 - イル、ピリジニル - 2 - イル、ピリミジン - 2 - イル、および 1H - ピラゾール - 3 - イルから選択される基である)であり；そして R^3 がメチルである。

20

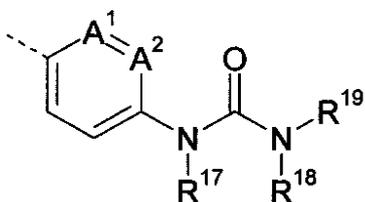
【0177】

式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩の、さらに他の特定のクラスにおいては；*m*が1であり；*X*が、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、および $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ から選択されるリンカー基であり；¹*Y*がCHであって、²*Y*がNであり； R^1 が、メチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、フェニル、4 - フルオロフェニル、2 - クロロフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、2 - メトキシフェニル、2 - メチルフェニル、4 - アセトアミドフェニル、4 - アミノフェニル、ピリジン - 4 - イル、ピリジン - 2 - イル、2 - オキソピロリジン - 3 - イル、チアゾール - 2 - イル、4 - メチルチアゾール - 2 - イル、および 3 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イルから選択される基であり； R^2 が

30

【0178】

【化17】



40

【0179】

(式中、 A^1 と A^2 は、 A^1 または A^2 の少なくとも一方がCHであるという条件にてCHまたはNから選択され； R^{17} は水素であり； R^{18} は水素であり； R^{19} は、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-

50

ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、
 $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、
 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、4-メ
 チルフェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロフ
 ェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、チエン-2-イル、 $-C$
 H_2 (イミダゾール-2-イル)、 $-CH_2$ (イミダゾール-3-イル)、イソオキサゾ
 ール-3-イル、6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル、5-メチルイソオキサゾ
 ール-3-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、 $-CH_2$ (1-メチルピラゾール-4-
 イル)、6-メトキシピリジン-3-イル、5-フルオロピリジン-2-イル、ピリミジ
 ン-2-イル、および1H-ピラゾール-3-イルから選択される基である)であり；そ
 して R^3 がメチルである。

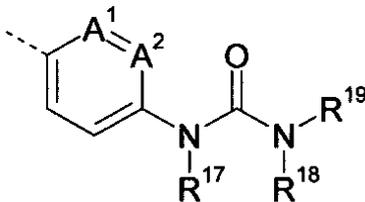
10

【0180】

式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩の、さらに他の特定のクラ
 スにおいては；mが1であり；Xが、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)$
 $-$ 、および $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ から選択されるリンカー基であり； 1Y がC
 Hであって、 Y^2 がNであり； R^1 が、メチルまたはシクロプロピルであり； R^2 が

【0181】

【化18】



20

【0182】

(式中、 A^1 と A^2 は、 A^1 または A^2 の少なくとも一方がCHであるという条件にてC
 HまたはNから選択され； R^{17} は水素であり； R^{18} は水素であり； R^{19} は、メチル
 、エチル、プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C$
 H_2NMe_2 、 $-C(Me)_2CH_2OH$ 、または1H-ピラゾール-3-イルである)
 であり；そして R^3 がメチルである。

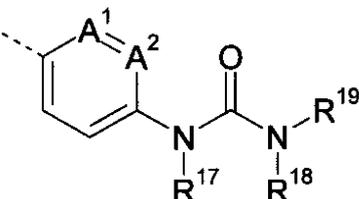
30

【0183】

式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩の、さらに他の特定のクラ
 スにおいては；mが1であり；Xが $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ リンカー基であり； 1Y
 がCHであって、 Y^2 がNであり； R^1 が、メチル、エチル、イソプロピル、tert
 -ブチル、4-フルオロフェニル、ピリジン-4-イル、またはシクロプロピルであり；
 R^2 が

【0184】

【化19】



40

【0185】

(式中、 A^1 と A^2 は、 A^1 または A^2 の少なくとも一方がCHであるという条件にてC
 HまたはNから選択され； R^{17} は水素であり； R^{18} は水素であり； R^{19} は、メチル
 、エチル、プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C$
 H_2NMe_2 、 $-C(Me)_2CH_2OH$ 、または1H-ピラゾール-3-イルである)
 であり；そして R^3 がメチルである。

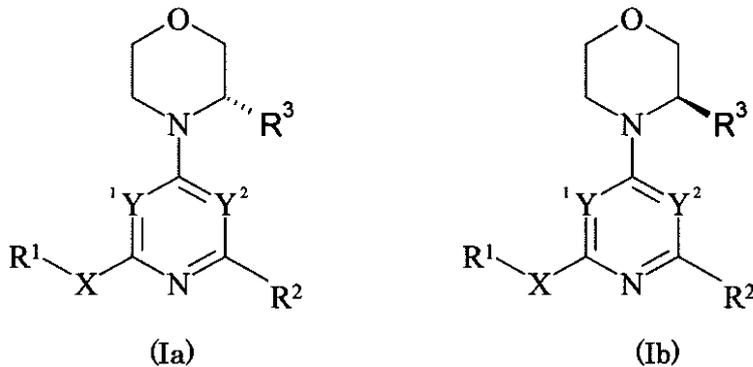
50

【0186】

本発明の1つの態様においては、式(I)の化合物が式(Ia)もしくは(Ib)

【0187】

【化20】



10

【0188】

の化合物である場合の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩のサブセットが提供され；このとき、 1Y と Y^2 が、 1Y と Y^2 の一方がNであって他方が CR^8 であるという条件にて、独立的にNまたは CR^8 であり；Xが、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、および $-NR^4S(O)_2-$ から選択されるリンカー基であり； R^1 が、 C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 R^9 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、および $-NR^9COR^{10}$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；あるいは $X-R^1$ が、 $-C(CH_3)_2OH$ または $-CH_2OH$ であり； R^2 が、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいアリールとヘテロアリール選択され； R^3 がメチルであり； R^4 と R^5 が、独立的に水素または C_{1-6} アルキルであるか；あるいはXが、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、または $-NR^4S(O)_2-$ であるとき、 R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒に4員、5員、6員、または7員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^6 と R^7 が、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、および C_{1-6} アルキルから独立的に選択され； R^8 が、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され； R^9 と R^{10} が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} ア

20

30

40

50

ルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロ
 キシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} ア
 ルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、お
 よびビス (C_{1-6} アルキル) アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されてい
 もよく; R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18} が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6}
 C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であつて
 、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6}
 アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} ア
 ルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6}
 アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、およびビス (C_{1-6}
 C_{1-6} アルキル) アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; そして R^{19}
 R^{19} が、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリー
 ル、ヘテロアリール、アリール C_{1-6} アルキル、およびヘテロアリール C_{1-6} アルキル
 から選択される基であつて、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ
 、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} ア
 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルア
 ミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル
) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ
 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、
 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} ア
 ルキルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイ
 ルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6}
 アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選択される1
 つ以上の置換基で置換されていてもよく; あるいは R^{18} と R^{19} が、それらが結合して
 いる窒素原子と一緒にあって6員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、N
 またはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オ
 キソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} ア
 ルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アル
 コキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} ア
 ルキルアミノ、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6}
 アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ビス (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル
 、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル
 アミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル (C_{1-6} アルキル) アミノ、スルファモイル、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス (C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} ア
 ルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、
 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス (C_{1-6} アルキル) カルバモイルから選
 択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

20

30

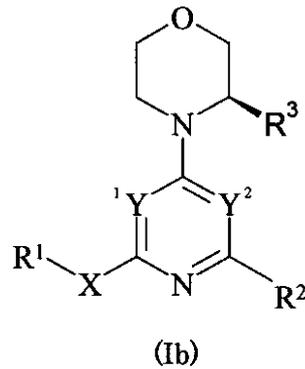
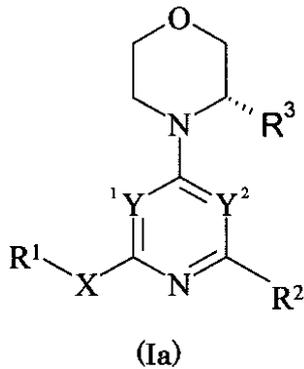
40

【0189】

本発明の他の態様においては、式 (I) の化合物が式 (I a) もしくは (I b)

【0190】

【化 2 1】



10

【 0 1 9 1】

の化合物である場合の式 (I) の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩のサブセットが提供され；このとき、 1Y と Y^2 が、 1Y と Y^2 の一方がNであって他方が CR^8 であるという条件にて、独立的にNまたは CR^8 であり；Xが、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、 $-SCR^6R^7-$ 、 $-S(O)CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2CR^6R^7-$ 、 $-C(O)NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-S(O)_2NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、および $-NR^4S(O)_2-$ から選択されるリンカー基であり； R^1 が、 C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリル C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 R^9 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、および $-NR^9COR^{10}$ から選択される1つ以上の基で置換されていてもよく；あるいはX- R^1 が、 $-C(CH_3)_2OH$ または $-CH_2OH$ であり； R^2 が、 $-NR^{17}CONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいアリアルとヘテロアリアルから選択され； R^3 がメチルであり； R^4 と R^5 が、独立的に水素または C_{1-6} アルキルであるか；あるいはXが、 $-NR^4CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)NR^5CR^6R^7-$ 、 $-NR^4C(O)-$ 、または $-NR^4S(O)_2-$ であるとき、 R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒に4員、5員、6員、または7員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく； R^6 と R^7 が、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、および C_{1-6} アルキルから独立的に選択され； R^8 が、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルから選択され； R^9 と R^{10} が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、および

20

30

40

50

ビス(C₁₋₆アルキル)アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; R¹¹、R¹²、R¹⁷、およびR¹⁸が独立的に、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、およびビス(C₁₋₆アルキル)アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; そしてR¹⁹が、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールC₁₋₆アルキル、およびヘテロアリールC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく; あるいはR¹⁸とR¹⁹が、それらが結合している窒素原子と一緒になって6員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

20

30

40

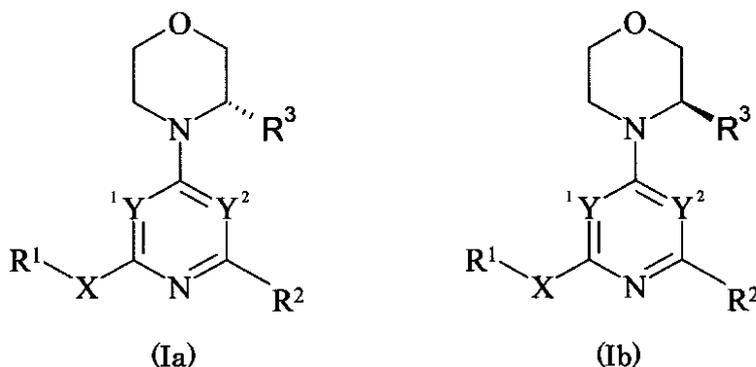
50

【0192】

本発明のさらに他の態様においては、式(I)の化合物が式(Ia)もしくは(Ib)

【0193】

【化22】



【0194】

の化合物である場合の式 (I) の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩のサブ
 セットが提供され; このとき、 Y^1 と Y^2 が、 Y^1 と Y^2 の一方が N であって他方が CR^8
 8 であるという条件にて、独立的に N または CR^8 であり; X が、 $-NR^4CH_2-$ 、 $-$
 OCH_2- 、 $-OCH(CH_3)-$ 、 $-OC(CH_3)_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SCH(CH_3)-$ 、
 $-SC(CH_3)_2-$ 、 $-S(O)CH_2-$ 、 $-S(O)CH(CH_3)-$ 、
 $-S(O)C(CH_3)_2-$ 、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、
 $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-C(O)NR^4-$ 、および $-NR^4C(O)-$ から
 選択されるリンカー基であり; R^1 が、アダマンチル、メチル、エチル、プロピル、ブチ
 ル、イソブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベン
 ジル、フェネチル、ピロリジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チ
 エニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエ
 チル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、ピ
 ラゾリルメチル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、フラニルエチル、チエニルメチル
 、チエニルエチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリミジニルメチル、ピリミ
 ジニルエチル、ピラジニルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、
 前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$
 $-NR^9R^{10}$ 、および $-NR^9COR^{10}$ から選択される 1 個、2 個、または 3 個の
 置換基で置換されていてもよく; あるいは X- R^1 が、 $-C(CH_3)_2OH$ または $-CH_2OH$
 であり; R^2 が、 $-NHCONR^{18}R^{19}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、
 ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$
 $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される 1 つ以上の置換基で置換されて
 いてもよい 5 員または 6 員のアリールとヘテロアリールから選択され; R^3 がメチルであ
 り; R^4 が、水素または C_{1-6} アルキルであるか; あるいは X が、 $-NR^4CH_2-$ ま
 たは $-NR^4C(O)-$ であるとき、 R^1 と R^4 が、それらが結合している原子と一緒に
 なって 5 員または 6 員の複素環式環を形成し、ここで 1 個の環炭素原子が、N または O で
 置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アル
 キル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ
 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アル
 キル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス
 (C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6}
 C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アル
 キル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アル
 キルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスル
 ファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、
 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカル
 バモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される 1 つ以上の置
 換基で置換されていてもよく; R^8 が、水素、ハロ、シアノ、および C_{1-6} アルキルか
 ら選択され; R^9 と R^{10} が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カル
 ボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シ
 アノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アル
 キル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アル
 コキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ
 、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、およびビス(C_{1-6} アルキル)アミノから選択さ
 れる 1 つ以上の置換基で置換されていてもよく; R^{11} 、 R^{12} 、 R^{17} 、および R^{18}
 が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテ
 ロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ
 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコ
 キシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキ
 シ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキ
 ルアミノ、およびビス(C_{1-6} アルキル)アミノから選択される 1 つ以上の置換基で置

10

20

30

40

50

換されていてもよく；そしてR¹⁹が、水素であるか、あるいはC₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールC₁₋₆アルキル、およびヘテロアリールC₁₋₆アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；あるいはR¹⁸とR¹⁹が、それらが結合している窒素原子と一緒に6員の複素環式環を形成し、ここで1個の環炭素原子が、NまたはOで置き換わっていてもよく、前記環が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、ビス(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、シアノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル(C₁₋₆アルキル)アミノ、スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルファモイル、ビス(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルカノイル(C₁₋₆アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、およびビス(C₁₋₆アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10
20

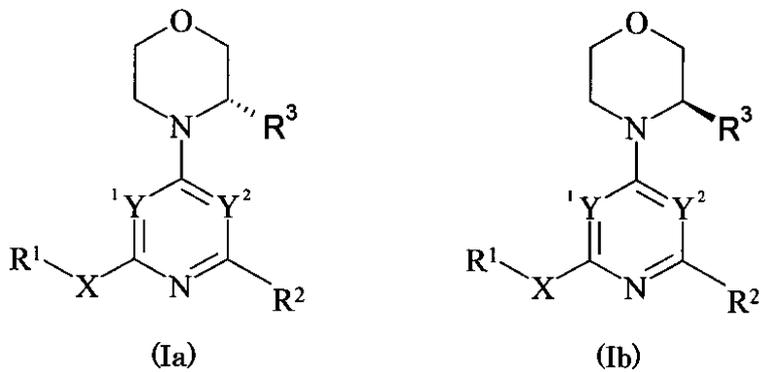
【0195】

式(I)の化合物の他の特定のクラスにおいては、式(I)の化合物は、式(Ia)もしくは(Ib)

30

【0196】

【化23】



40

【0197】

の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩であり；このとき、¹YがCHであって、Y²がNであり；Xが、-S(O)₂CH₂-、-S(O)₂CH(CH₃)-、および-S(O)₂C(CH₃)₂-から選択されるリンカー基であり；R¹が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、ピロリジニル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、オキサタニル、イミダゾリルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、およびピラジニルエチルから選択され

50

る基であって、前記基が、アミノ、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NMe_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、および $-CONHCH_3$ から選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく；あるいは $X-R^1$ が、 $-C(CH_3)_2OH$ または $-CH_2OH$ であり； R^2 が、 $-NHCONHR^1$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、および $-NR^{11}COR^{12}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびチアゾリルから選択され； R^3 がメチルであり； R^{11} 、 R^{12} 、および R^{18} が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、およびビス(C_{1-6} アルキル)アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；そして R^{19} が、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-6} アルキル、およびヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

20

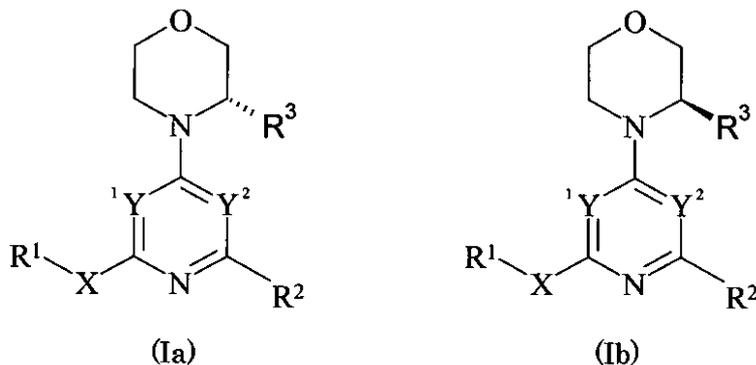
30

【0198】

式(I)の化合物の他の特定のクラスにおいては、式(I)の化合物は、式(Ia)もしくは(Ib)

【0199】

【化24】



40

【0200】

の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩であり；このとき、 1Y が CH であって、 Y^2 が N であり； X が、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、および $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ から選択されるリンカー基であり； R^1 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、ピラゾリルエ

50

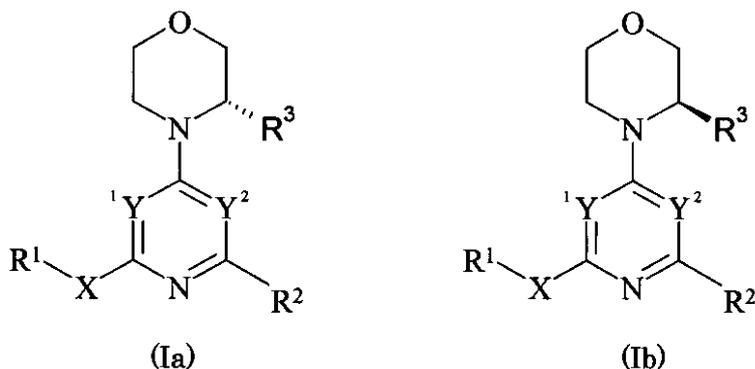
チル、フラニルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、前記基が、アミノ、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、および $-CONHCH_3$ から選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく；あるいは $-X-R^1$ が、 $-C(CH_3)_2OH$ または $-CH_2OH$ であり； R^2 が、 $-NHCONHR^{1'}$ で置換されていて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^{1'}$ 、 $-OR^{1'}$ 、 $-COR^{1'}$ 、 $-CONR^{1'}$ 、 $-NR^{1'}$ 、および $-NR^{1'}$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびチアゾリルから選択され； R^3 がメチルであり； $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、および $R^{1''}$ が独立的に、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、およびヘテロサイクリルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、およびビス(C_{1-6} アルキル)アミノから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；そして $R^{1''}$ が、水素であるか、あるいは C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-6} アルキル、およびヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0201】

式(I)の化合物のさらに他の特定のクラスにおいては、式(I)の化合物は、式(Ia)もしくは(Ib)

【0202】

【化25】



【0203】

の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩であり；このとき、 X が、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、および $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ から選択されるリンカー基であり； Y^1 が CH であって、 Y^2 が N であり； R^1 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロペ

ンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、ピロリジニル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、オキセタニル、イミダゾリルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、前記基が、アミノ、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NMe_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、および $-CONHCH_3$ から選択される1個または2個の置換基で置換されていてもよく； R^2 が、 $-NHCONHR^{19}$ で置換されていて、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノメチル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルまたはピリジニルであり； R^3 がメチルであり；そして R^{19} が、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、イミダゾリルメチル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピラゾリルメチル、ピリジニル、およびピリミジニルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

20

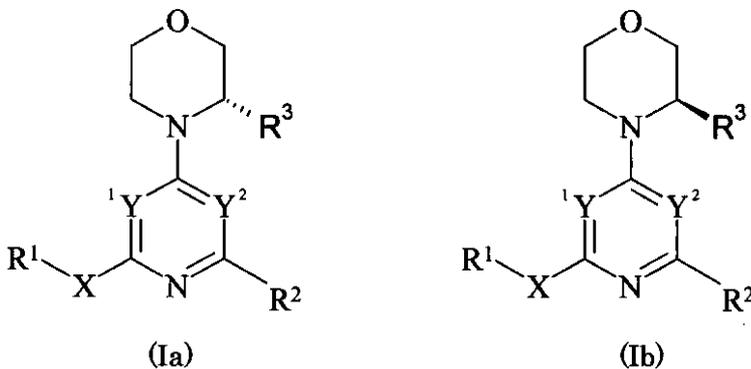
【0204】

式(I)の化合物のさらに他の特定のクラスにおいては、式(I)の化合物は、式(Ia)もしくは(Ib)

【0205】

【化26】

30



40

【0206】

の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩であり；このとき、 X が、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、および $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ から選択されるリンカー基であり； Y^1 が CH であって、 Y^2 が N であり； R^1 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、フェネチル、ピリジニル、ピラゾリルエチル、フラニルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、およびピラジニルエチルから選択される基であって、前記基が、アミノ、ハロ、シアノ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、および $-CONHCH_3$ から選択される1個または2個の置換基で置換されて

50

いてもよく； R^2 が、 $-NHCONHR^{19}$ で置換されていて、フルオロ、メチル、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノメチル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、および $-CON(CH_3)_2$ から独立的に選択される1つ以上の置換基で置換されていてよいフェニルまたはピリジルであり； R^3 がメチルであり；そして R^{19} が、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、チエニル、イミダゾリルメチル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピラゾリルメチル、ピリジニル、およびピリミジニルから選択される基であって、前記基が、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ビス(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(C_{1-6} アルキル)アミノ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ビス(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルカノイル(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、およびビス(C_{1-6} アルキル)カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてよい。

10

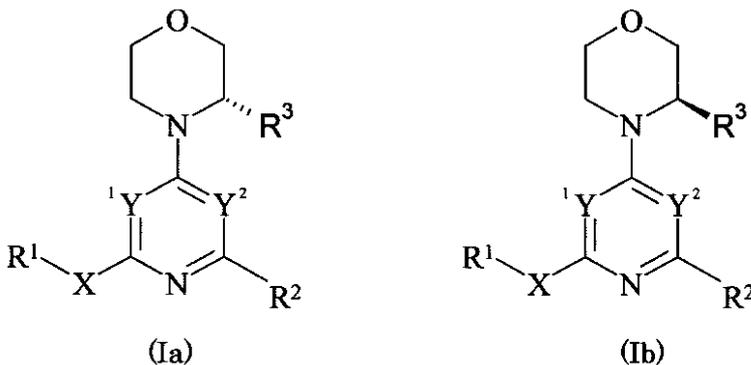
20

【0207】

式(I)の化合物のさらに他の特定のクラスにおいては、式(I)の化合物は、式(Ia)もしくは(Ib)

【0208】

【化27】



30

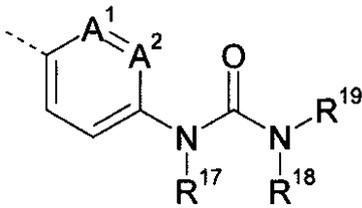
【0209】

の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩であり；このとき、 m が1であり； X が、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、および $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ から選択されるリンカー基であり； Y^1 が CH であって、 Y^2 が N であり； R^1 が、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、フェニル、3,5-ジフルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、4-アセトアミドフェニル、4-アミノフェニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、オキサタン-3-イル、2-オキソピロリジン-3-イル、1-メチルイミダゾール-5-イルメチル、1-メチルピロリジン-3-イル、チアゾール-2-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、および3-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルから選択される基であり； R^2 が

40

【0210】

【化28】



【0211】

〔式中、 A^1 と A^2 は、 A^1 と A^2 の少なくとも一方がCHであるという条件にてCHまたはNから選択され； R^{17} は水素であり； R^{18} は水素であり；そして R^{19} は、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH_2$ （シクロプロピル）、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、チエン-2-イル、 $-CH_2$ （イミダゾール-2-イル）、 $-CH_2$ （イミダゾール-3-イル）、イソオキサゾール-3-イル、6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル、5-メチルイソオキサゾール-3-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、 $-CH_2$ （1-メチルピラゾール-4-イル）、6-メトキシピリジン-3-イル、5-フルオロピリジン-2-イル、ピリジニル-2-イル、ピリミジン-2-イル、および1H-ピラゾール-3-イルから選択される基である〕であり；そして R^3 がメチルである。

10

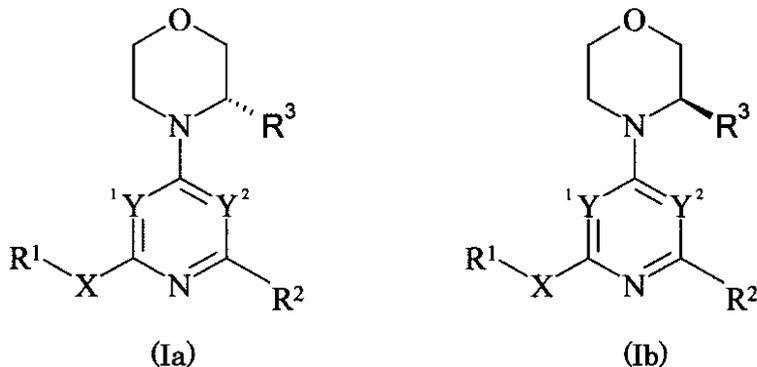
20

【0212】

式(I)の化合物のさらに他の特定のクラスにおいては、式(I)の化合物は、式(Ia)もしくは(Ib)

【0213】

【化29】



30

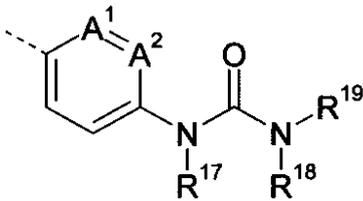
【0214】

の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩であり；このとき、 m が1であり； X が、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、および $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ から選択されるリンカー基であり； 1Y がCHであって、 Y^2 がNであり； R^1 が、メチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシル、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NC(O)CH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、フェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、4-アセトアミドフェニル、4-アミノフェニル、ピリジン-4-イル、ピリジン-2-イル、2-オキソピロリジン-3-イル、チアゾール-2-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、および3-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルから選択される基であり； R^2 が

40

【0215】

【化30】



【0216】

〔式中、 A^1 と A^2 は、 A^1 と A^2 の少なくとも一方がCHであるという条件にてCHまたはNから選択され； R^{17} は水素であり； R^{18} は水素であり；そして R^{19} は、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH_2$ （シクロプロピル）、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、チエン-2-イル、 $-CH_2$ （イミダゾール-2-イル）、 $-CH_2$ （イミダゾール-3-イル）、イソオキサゾール-3-イル、6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル、5-メチルイソオキサゾール-3-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、 $-CH_2$ （1-メチルピラゾール-4-イル）、6-メトキシピリジン-3-イル、5-フルオロピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、および1H-ピラゾール-3-イルから選択される基である〕であり；そして R^3 がメチルである。

10

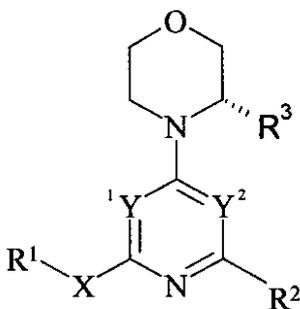
20

【0217】

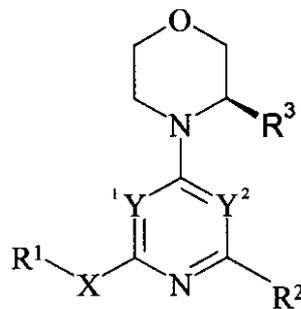
式(I)の化合物のさらに他の特定のクラスにおいては、式(I)の化合物は、式(Ia)もしくは(Ib)

【0218】

【化31】



(Ia)



(Ib)

30

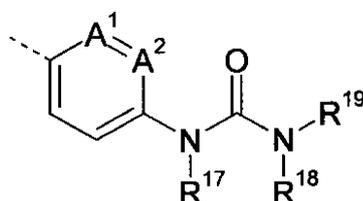
【0219】

の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩であり；このとき、 m が1であり； X が、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)-$ 、および $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ から選択されるリンカー基であり； 1Y がCHであって、 Y^2 がNであり； R^1 が、メチルまたはシクロプロピルであり； R^2 が

40

【0220】

【化32】



50

【0221】

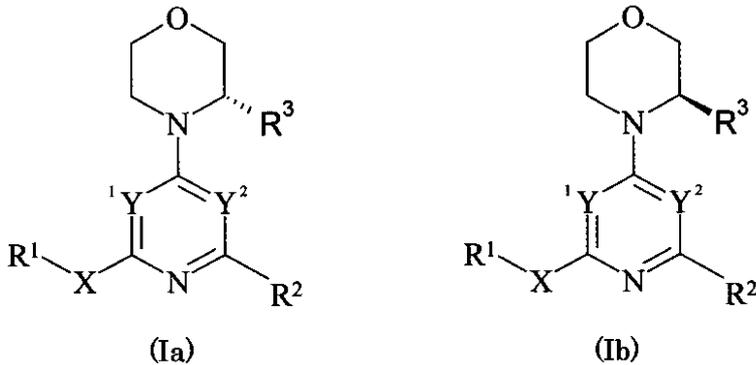
〔式中、 A^1 と A^2 は、 A^1 と A^2 の少なくとも一方がCHであるという条件にてCHまたはNから選択され； R^{17} は水素であり； R^{18} は水素であり；そして R^{19} は、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-C(Me)_2CH_2OH$ 、および1H-ピラゾール-3-イルから選択される基である〕であり；そして R^3 がメチルである。

【0222】

式(I)の化合物のさらに他の特定のクラスにおいては、式(I)の化合物は、式(Ia)もしくは(Ib)

【0223】

【化33】



10

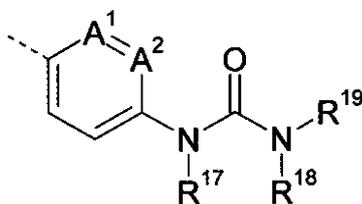
20

【0224】

の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩であり；このとき、 m が1であり； X が $-S(O)_2C(CH_3)_2-$ リンカー基であり； 1Y がCHであって、 Y^2 がNであり； R^1 が、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、4-フルオロフェニル、ピリジン-4-イル、またはシクロプロピルであり； R^2 が

【0225】

【化34】



30

【0226】

〔式中、 A^1 と A^2 は、 A^1 と A^2 の少なくとも一方がCHであるという条件にてCHまたはNから選択され； R^{17} は水素であり； R^{18} は水素であり；そして R^{19} は、水素であるか、あるいはメチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-C(Me)_2CH_2OH$ 、および1H-ピラゾール-3-イルから選択される基である〕であり；そして R^3 がメチルである。

40

【0227】

本発明の他の態様は、実施例に記載のいずれか1種の化合物もしくはその医薬的に許容しうる塩から選択される、化合物または前記化合物の組み合わせを提供する。

本発明はさらに、式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩の製造法を提供する。

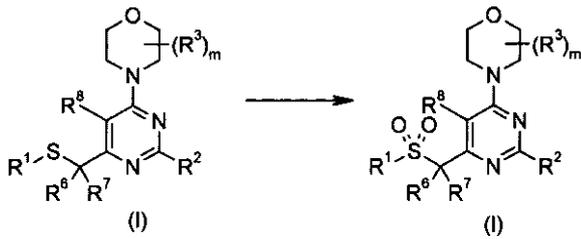
【0228】

X が $-S(O)_2CR^6R^7-$ である場合の式(I)の化合物は、 X が $-SCR^6R^7-$ である場合の式(I)の化合物を、水とエタノールの混合溶媒系中において室温にて、例えばオキソン(Oxone)(登録商標)を使用して酸化することによって製造することができる。

50

【 0 2 2 9 】

【 化 3 5 】



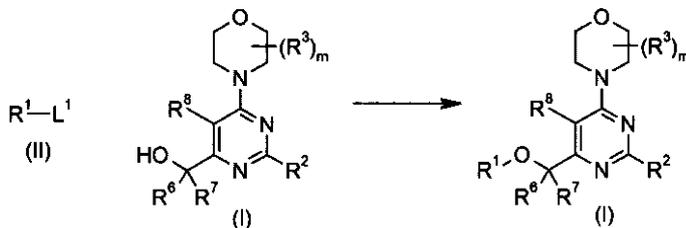
【 0 2 3 0 】

$R^1 X$ が $R^1 O C R^6 R^7 -$ である場合の式 (I) の化合物は、 $R^1 X$ が $H O C R^6 R^7 -$ である場合の式 (I) の化合物と、 L^1 が離脱基 (例えば、ハロ、トシル、またはメシル等) である場合の式 (II) の化合物とを、必要に応じて適切な塩基 (例えばトリエチルアミン) と溶媒 (例えば、テトラヒドロフランやN, N - ジメチルホルムアルデヒド) の存在下にて反応させることによって製造することができる。

10

【 0 2 3 1 】

【 化 3 6 】



20

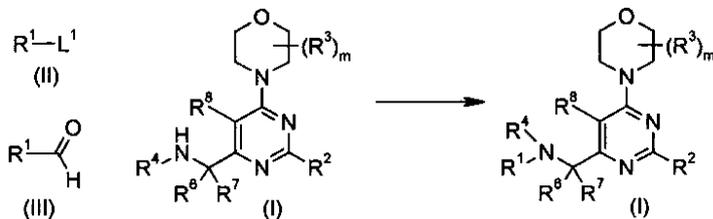
【 0 2 3 2 】

$R^1 X$ が $R^1 R^4 N C R^6 R^7 -$ である場合の式 (I) の化合物は、 $R^1 X$ が $H R^4 N C R^6 R^7 -$ である場合の式 (I) の化合物と、 L^1 が離脱基 (例えば、ハロ、トシル、またはメシル等) である場合の式 (II) の化合物とを、必要に応じて適切な塩基 (例えばトリエチルアミン) と溶媒 (例えば、テトラヒドロフランやN, N - ジメチルホルムアルデヒド) の存在下にて反応させることによって; あるいは $R^1 X$ が $H R^4 N C R^6 R^7 -$ である場合の式 (I) の化合物と式 (III) の化合物とを適切な還元剤 (例えばNaCNBH₃) の存在下にて反応させることによって製造することができる。

30

【 0 2 3 3 】

【 化 3 7 】



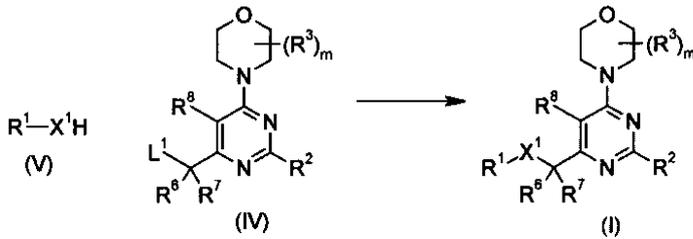
40

【 0 2 3 4 】

X^1 が $- S (O) _2 C R^6 R^7 -$ 、 $- S C R^6 R^7 -$ 、 $- O C R^6 R^7 -$ 、 $- R^4 N C R^6 R^7 -$ 、または $- S (O) C R^6 R^7 -$ である場合の式 (I) の化合物は、 L^1 が離脱基 (例えば、ハロ、トシル、またはメシル等) である場合の式 (IV) の化合物と式 (V) の化合物とを、必要に応じて適切な塩基 (例えばトリエチルアミン) と溶媒 (例えば、テトラヒドロフランやN, N - ジメチルホルムアルデヒド) の存在下にて反応させることによって製造することができる。

【 0 2 3 5 】

【化38】



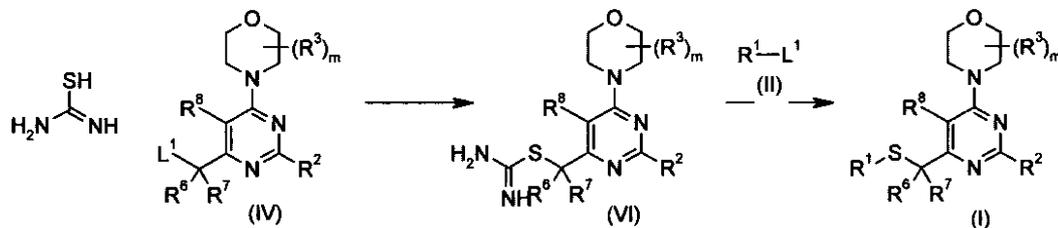
【0236】

Xが $-SCR^6R^7-$ である場合の式 (I) の化合物は、 L^1 が離脱基 (例えば、ハロ、トシル、またはメシル等) である場合の式 (VI) の化合物とチオ尿素とを適切な溶媒 (例えばエタノール) 中にて反応させて式 (VI) の化合物を生成させ、引き続き式 (VI) の化合物と式 (II) の化合物とを適切な塩基 (例えば水酸化ナトリウム) と溶媒 (例えばN, N-ジメチルホルムアミド) の存在下にて反応させることによって製造することができる。

10

【0237】

【化39】



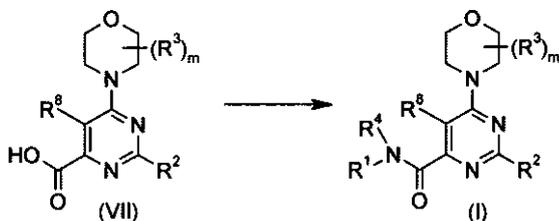
20

【0238】

Xが $-R^4NC(O)-$ である場合の式 (I) の化合物は、式 (VII) の化合物と式 R^1R^4NH のアミンとを、文献中に公知の方法 (例えば、HATU等のカップリング剤の使用、または塩化アシルへの転化) によってカルボン酸を適切に活性化してから反応させることによって製造することができる。

【0239】

【化40】



30

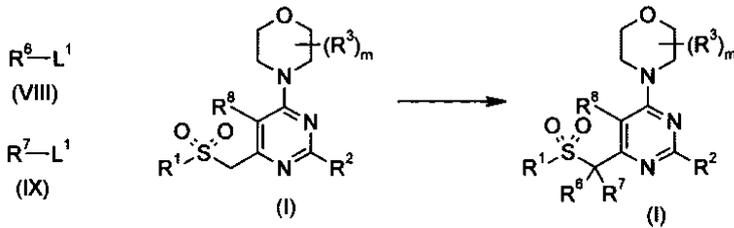
【0240】

Xが $-S(O)_2CR^6R^7-$ である場合の式 (I) の化合物は、適切な溶媒 (例えば、テトラヒドロフランやN, N-ジメチルホルムアミド) 中にて適切な塩基 (例えば、水素化ナトリウムやカリウム tert-ブトキシド) の存在下で、Xが $-S(O)_2CH_2-$ である場合の式 (I) の化合物を、式 (VIII) の化合物と反応させ、次いで逐次的に L^1 が離脱基 (例えば、ハロ、トシル、またはメシル等) である場合の式 (IX) の化合物と反応させることによって製造することができる。

40

【0241】

【化41】



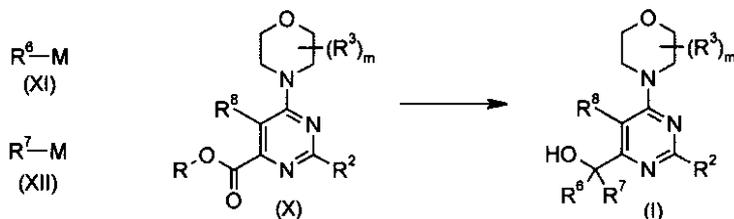
【0242】

$R^1 X$ が $HO-CR^6-R^7$ -である場合の式(I)の化合物は、式(X)の化合物と式(XI)および式(XII)の適切な有機金属試薬(例えばグリニャール試薬)とを適切な溶媒中にて反応させることによって製造することができる。 R^6 と R^7 が異なる場合は、文献にて公知の方法〔例えば、式(X)の化合物をワインレブアミド(Weinrebamide)に転化させ、これを式(XI)の有機金属試薬と反応させ、引き続き式(XII)の有機金属試薬と反応させる〕を使用することができる。

10

【0243】

【化42】



20

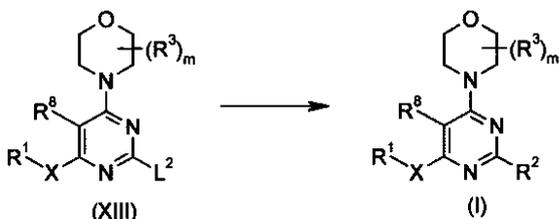
【0244】

式(I)の化合物は、 L^2 が離脱基〔例えば、ハロ、トシル、メシル、 $-SMe$ 、または $-S(O)_2Me$ 等〕である場合の式(XIII)の化合物から、適切な溶媒(例えば1,4-ジオキサン)中にて適切な金属触媒(例えば、パラジウムや銅)の存在下で、適切な有機金属試薬〔例えば、ボロン酸 $R^2B(OH)_2$ やボロン酸エステル $R^2B(OR)_2$ 等〕を使用して製造することができる。これとは別に、 R^2 が、窒素原子、酸素原子、またはイオウ原子を介してピリミジン環に連結している場合、式(I)の化合物は、 L^2 が離脱基〔例えば、ハロ、トシル、メシル、 $-SMe$ 、または $-S(O)_2Me$ 等〕である場合の式(XIII)の化合物から、適切な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド)中にて適切な塩基(例えば炭酸カリウム)の存在下で、必要とされるアミン、アルコール、またはチオールと反応させることによって製造することができる。

30

【0245】

【化43】



40

【0246】

言うまでもないが、式(XIII)の化合物は、酸化、アルキル化、または還元アミノ化(上記したか、さもなければ文献中に公知)などの方法によって、式(XIII)の別の化合物に変えることができる。

【0247】

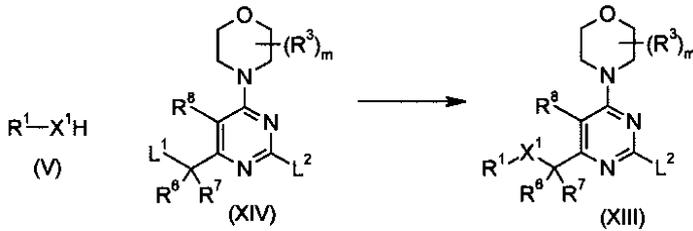
X^1 が $-S(O)_2-CR^6-R^7-$ 、 $-SCR^6-R^7-$ 、 $-OCR^6-R^7-$ 、 $-R^4NCR^6-R^7-$ 、または $-S(O)CR^6-R^7-$ である場合の式(XIII)の化合物は、 L^1 が離脱基(例えば、ハロ、トシル、またはメシル等)である場合の式(XIV)の化合物と式(V)の化合物とを、必要に応じて適切な塩基(例えばトリエチルアミン)と溶媒

50

(例えば、テトラヒドロフランやN, N - ジメチルホルムアミド) の存在下で反応させることによって製造することができる。

【0248】

【化44】



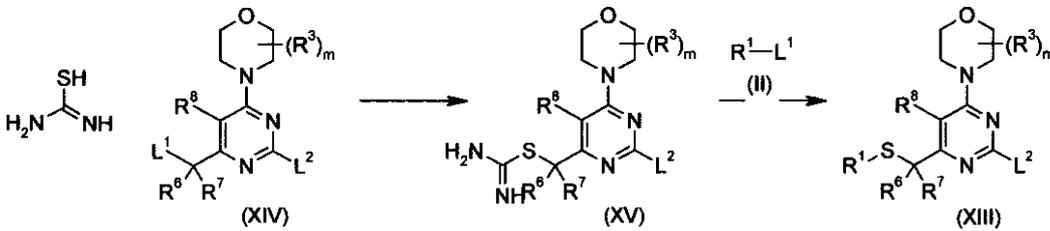
10

【0249】

Xが - S C R⁶ R⁷ - である場合の式 (X I I I) の化合物は、L¹ が離脱基 (例えば、ハロ、トシル、またはメシル等) である場合の式 (X I V) の化合物とチオ尿素とを、適切な溶媒 (例えばエタノール) 中にて反応させて式 (X V) の化合物を生成させ、引き続き式 (X V) の化合物と式 (I I) の化合物とを、適切な塩基 (例えば水酸化ナトリウム) と溶媒 (例えばN, N - ジメチルホルムアミド) の存在下で反応させることによって製造することができる。

【0250】

【化45】



20

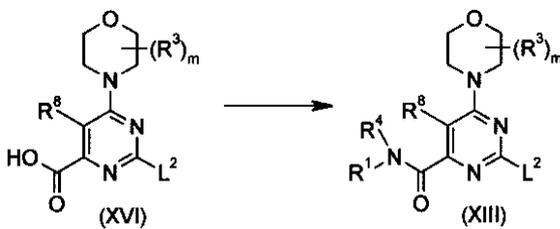
【0251】

Xが - R⁴ N C (O) - である場合の式 (X I I I) の化合物は、式 (X V I) の化合物と式 R¹ R⁴ N H のアミンとを、文献中に公知の方法 (例えば、H A T U等のカップリング剤の使用、または塩化アシルへの転化) によってカルボン酸を適切に活性化してから反応させることによって製造することができる。

30

【0252】

【化46】



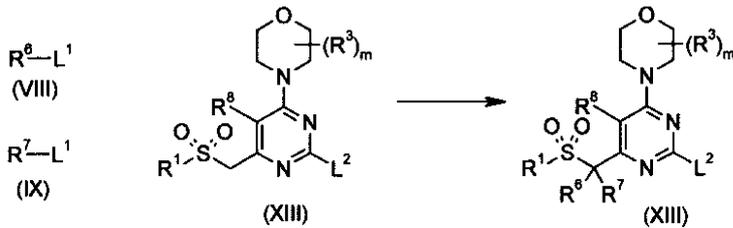
【0253】

Xが - S (O)₂ C R⁶ R⁷ - である場合の式 (X I I I) の化合物は、適切な溶媒 (例えば、テトラヒドロフランやN, N - ジメチルホルムアミド) 中にて適切な塩基 (例えば、水素化ナトリウムやカリウム tert - ブトキシド) の存在下で、Xが - S (O)₂ C H₂ - である場合の式 (X I I I) の化合物を、式 (V I I I) の化合物と反応させ、次いで逐次的にL¹ が離脱基 (例えば、ハロ、トシル、またはメシル等) である場合の式 (I X) の化合物と反応させることによって製造することができる。

40

【0254】

【化 4 7】



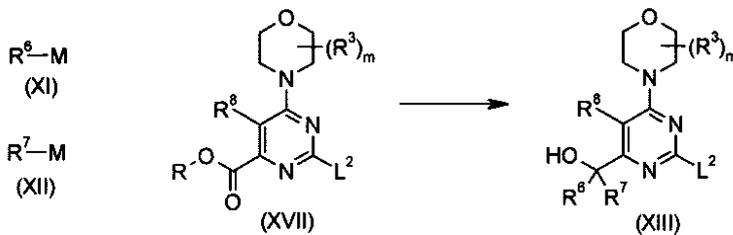
【 0 2 5 5】

$R^1 X$ が $HO-CR^6-R^7$ - である場合の式 (X I I I) の化合物は、式 (X V I I) の化合物と式 (X I) および式 (X I I) の適切な有機金属試薬 (例えばグリニャール試薬) とを適切な溶媒中にて反応させることによって製造することができる。 R^6 と R^7 が異なる場合は、文献にて公知の方法 [例えば、式 (X V I I) の化合物をワインレブアミドに転化させ、これを式 (X I) の有機金属試薬と反応させ、引き続き式 (X I I) の有機金属試薬と反応させる] を使用することができる。

10

【 0 2 5 6】

【化 4 8】



20

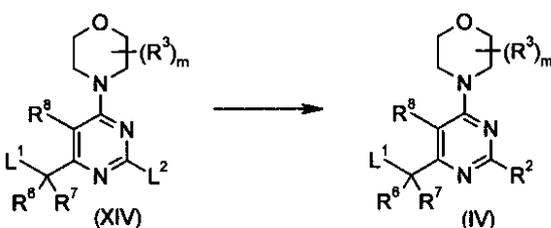
【 0 2 5 7】

式 (I V) の化合物は、 L^2 が離脱基 [例えば、ハロ、トシル、メシル、 $-SMe$ 、または $-S(O)_2Me$ 等] である場合の式 (X I V) の化合物から、適切な溶媒 (例えば 1, 4 - ジオキサン) 中にて適切な金属触媒 (例えば、パラジウムや銅) の存在下で、適切な有機金属試薬 [例えば、ボロン酸 $R^2 B(OH)_2$ やボロン酸エステル $R^2 B(OR)_2$ 等] を使用して製造することができる。これとは別に、 R^2 が、窒素原子、酸素原子、またはイオウ原子を介してピリミジン環に連結している場合、式 (I V) の化合物は、 L^2 が離脱基 [例えば、ハロ、トシル、メシル、 $-SMe$ 、または $-S(O)_2Me$ 等] である場合の式 (X I V) の化合物から、適切な溶媒 (例えば N,N - ジメチルホルムアミド) 中にて適切な塩基 (例えば炭酸カリウム) の存在下で、必要とされるアミン、アルコール、またはチオールと反応させることによって製造することができる。

30

【 0 2 5 8】

【化 4 9】



40

【 0 2 5 9】

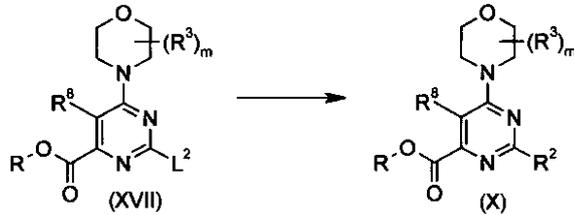
式 (X) の化合物は、 L^2 が離脱基 [例えば、ハロ、トシル、メシル、 $-SMe$ 、または $-S(O)_2Me$ 等] であって、 R が水素または C_{1-4} アルキル基である場合の式 (X V I I) の化合物から、適切な溶媒 (例えば 1, 4 - ジオキサン) 中にて適切な金属触媒 (例えば、パラジウムや銅) の存在下で、適切な有機金属試薬 [例えば、ボロン酸 $R^2 B(OH)_2$ やボロン酸エステル $R^2 B(OR)_2$ 等] を使用して製造することができる。これとは別に、 R^2 が、窒素原子、酸素原子、またはイオウ原子を介してピリミジン環に連結している場合、式 (X) の化合物は、 L^2 が離脱基 [例えば、ハロ、トシル、メシ

50

ル、-SMe、または-S(O)₂Me等]である場合の式(XVII)の化合物から、適切な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)中にて適切な塩基(例えば炭酸カリウム)の存在下で、必要とされるアミン、アルコール、またはチオールと反応させることによって製造することができる。

【0260】

【化50】



10

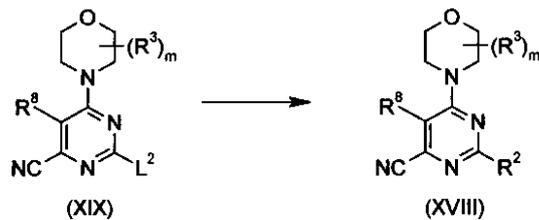
【0261】

式(XVII)の化合物は、L²が離脱基[例えば、ハロ、トシル、メシル、-SMe、または-S(O)₂Me等]である場合の式(XIX)の化合物から、適切な溶媒(例えば1,4-ジオキサン)中にて適切な金属触媒(例えば、パラジウムや銅)の存在下で、適切な有機金属試薬[例えば、ボロン酸R²B(OH)₂やボロン酸エステルR²B(OR)₂等]を使用して製造することができる。これとは別に、R²が、窒素原子、酸素原子、またはイオウ原子を介してピリミジン環に連結している場合、式(XVII)の化合物は、L²が離脱基[例えば、ハロ、トシル、メシル、-SMe、または-S(O)₂Me等]である場合の式(XIX)の化合物から、適切な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)中にて適切な塩基(例えば炭酸カリウム)の存在下で、必要とされるアミン、アルコール、またはチオールと反応させることによって製造することができる。

20

【0262】

【化51】



30

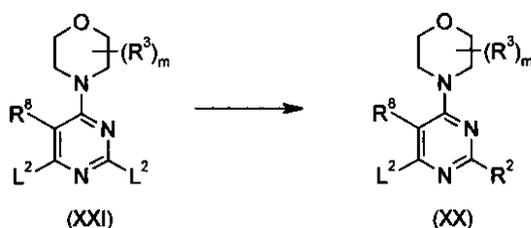
【0263】

式(XVIII)の化合物は、L²が離脱基[例えば、ハロ、トシル、メシル、-SMe、または-S(O)₂Me等]である場合の式(XXI)の化合物から、適切な溶媒(例えば1,4-ジオキサン)中にて適切な金属触媒(例えば、パラジウムや銅)の存在下で、適切な有機金属試薬[例えば、ボロン酸R²B(OH)₂やボロン酸エステルR²B(OR)₂等]を使用して製造することができる。これとは別に、R²が、窒素原子、酸素原子、またはイオウ原子を介してピリミジン環に連結している場合、式(XVIII)の化合物は、L²が離脱基[例えば、ハロ、トシル、メシル、-SMe、または-S(O)₂Me等]である場合の式(XXI)の化合物から、適切な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)中にて適切な塩基(例えば炭酸カリウム)の存在下で、必要とされるアミン、アルコール、またはチオールと反応させることによって製造することができる。

40

【0264】

【化52】



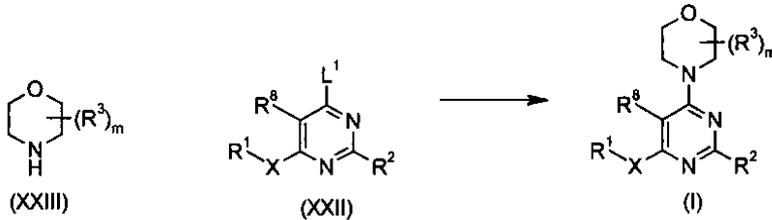
50

【0265】

L¹ が離脱基（例えば、ハロ、トシル、またはメシル等）である場合の式（I）の化合物は、式（XXII）の化合物と式（XXIII）の化合物とを、適切な溶媒（例えばN, N - ジメチルホルムアミド）中にて、必要に応じて適切な塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で反応させることによって製造することができる。

【0266】

【化53】



10

【0267】

言うまでもないが、式（XXII）の化合物は、酸化、アルキル化、または還元アミノ化など（上記したか、さもなければ文献中に公知）の方法によって、式（XXII）の別の化合物に変えることができる。

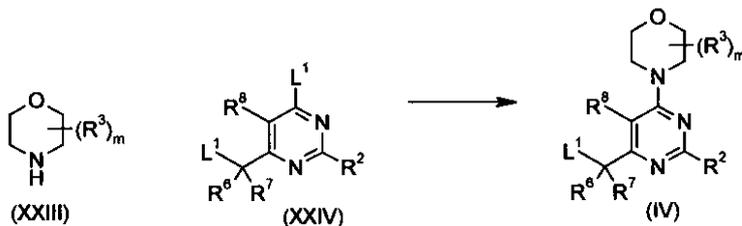
【0268】

L¹ が離脱基（例えば、ハロ、トシル、またはメシル等）である場合の式（IV）の化合物は、式（XXIV）の化合物と式（XXIII）の化合物とを、適切な溶媒（例えばN, N - ジメチルホルムアミド）中にて、必要に応じて適切な塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で反応させることによって製造することができる。

20

【0269】

【化54】



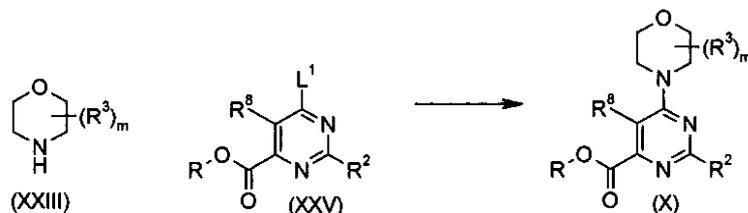
30

【0270】

L¹ が離脱基（例えば、ハロ、トシル、またはメシル等）であって、Rが水素またはC₁ - 4アルキル基である場合の式（X）の化合物は、式（XXV）の化合物と式（XXIII）の化合物とを、適切な溶媒（例えばN, N - ジメチルホルムアミド）中にて、必要に応じて適切な塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で反応させることによって製造することができる。

【0271】

【化55】



40

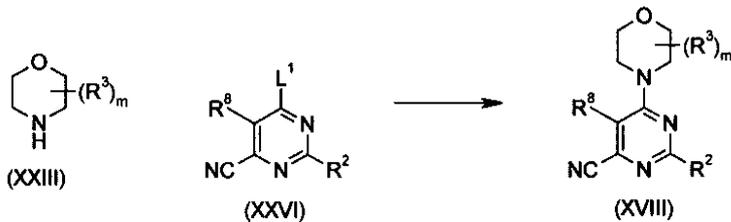
【0272】

L¹ が離脱基（例えば、ハロ、トシル、またはメシル等）である場合の式（XVIIII）の化合物は、式（XXVI）の化合物と式（XXIII）の化合物とを、適切な溶媒（例えばN, N - ジメチルホルムアミド）中にて、必要に応じて適切な塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で反応させることによって製造することができる。

【0273】

50

【化56】



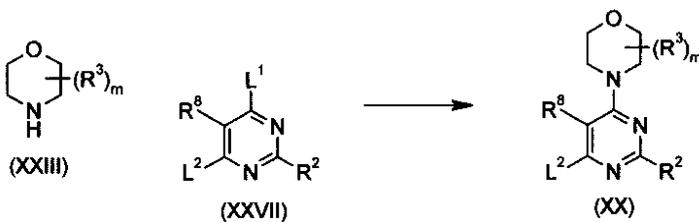
【0274】

L¹ が離脱基（例えば、ハロ、トシル、またはメシル等）であって、L² が離脱基（例えば、ハロ、トシル、メシル、-SMe、または-S(O)₂Me等）である場合の式（XX）の化合物は、式（XXVII）の化合物と式（XXIII）の化合物とを、適切な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）中にて、必要に応じて適切な塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で反応させることによって製造することができる。

10

【0275】

【化57】



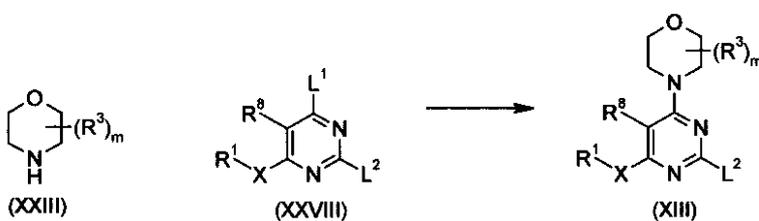
20

【0276】

L¹ が離脱基（例えば、ハロ、トシル、またはメシル等）であって、L² が離脱基（例えば、ハロ、トシル、メシル、-SMe、または-S(O)₂Me等）である場合の式（XIII）の化合物は、式（XXVIII）の化合物と式（XXIII）の化合物とを、適切な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）中にて、必要に応じて適切な塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で反応させることによって製造することができる。

【0277】

【化58】



30

【0278】

言うまでもないが、式（XIII）の化合物は、酸化、アルキル化、または還元アミノ化など（上記したか、さもなければ文献中に公知）の方法によって、式（XIII）の別の化合物に変えることができる。

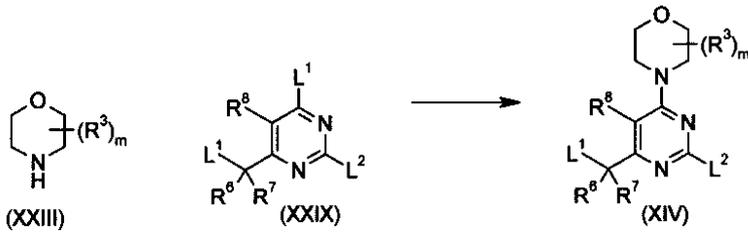
【0279】

L¹ が離脱基（例えば、ハロ、トシル、またはメシル等）であって、L² が離脱基（例えば、ハロ、トシル、メシル、-SMe、または-S(O)₂Me等）である場合の式（XIV）の化合物は、式（XXIX）の化合物と式（XXIII）の化合物とを、適切な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）中にて、必要に応じて適切な塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で反応させることによって製造することができる。

40

【0280】

【化59】

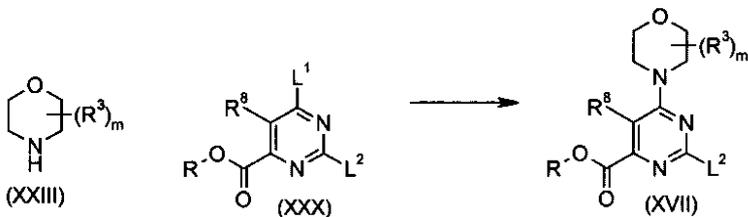


【0281】

L^1 が離脱基（例えば、ハロ、トシル、またはメシル等）であって、 L^2 が離脱基〔例えば、ハロ、トシル、メシル、 $-SMe$ 、または $-S(O)_2Me$ 等〕である場合の式(XVII)の化合物は、式(XXX)の化合物と式(XXIII)の化合物とを、適切な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）中にて、必要に応じて適切な塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で反応させることによって製造することができる。

【0282】

【化60】

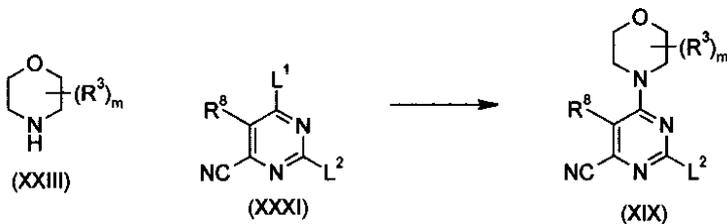


【0283】

L^1 が離脱基（例えば、ハロ、トシル、またはメシル等）であって、 L^2 が離脱基〔例えば、ハロ、トシル、メシル、 $-SMe$ 、または $-S(O)_2Me$ 等〕である場合の式(XIX)の化合物は、式(XXXI)の化合物と式(XXIII)の化合物とを、適切な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）中にて、必要に応じて適切な塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で反応させることによって製造することができる。

【0284】

【化61】

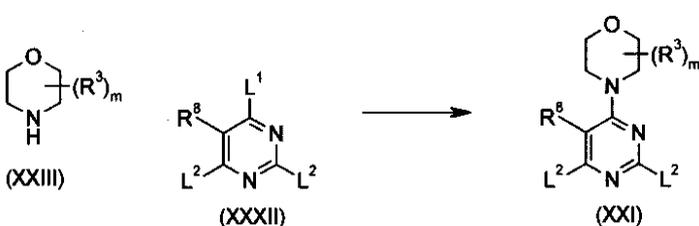


【0285】

L^1 が離脱基（例えば、ハロ、トシル、またはメシル等）であって、 L^2 が離脱基〔例えば、ハロ、トシル、メシル、 $-SMe$ 、または $-S(O)_2Me$ 等〕である場合の式(XXI)の化合物は、式(XXXII)の化合物と式(XXIII)の化合物とを、適切な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド）中にて、必要に応じて適切な塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で反応させることによって製造することができる。

【0286】

【化62】



10

20

30

40

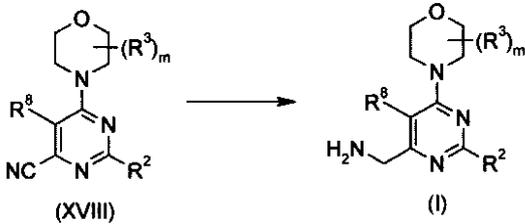
50

【 0 2 8 7 】

$R^1 X$ が H_2NCH_2- である場合の式(I)の化合物は、式(XVIII)の化合物から、適切な溶媒(例えばエタノール)中にて還元する〔水素ガスと適切な触媒(例えば炭素担持パラジウム)を使用する水素化〕ことによって製造することができる。

【 0 2 8 8 】

【 化 6 3 】



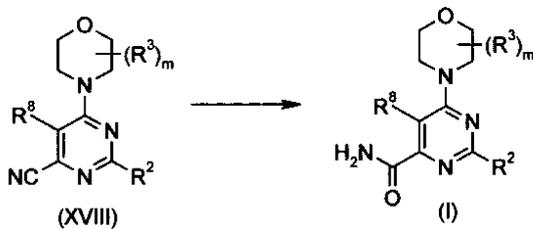
10

【 0 2 8 9 】

$R^1 X$ が H_2NCO- である場合の式(I)の化合物は、式(XVIII)の化合物から、適切な溶媒(例えば水/エタノール混合物)中での、例えば水酸化ナトリウムによる加水分解によって製造することができる。

【 0 2 9 0 】

【 化 6 4 】



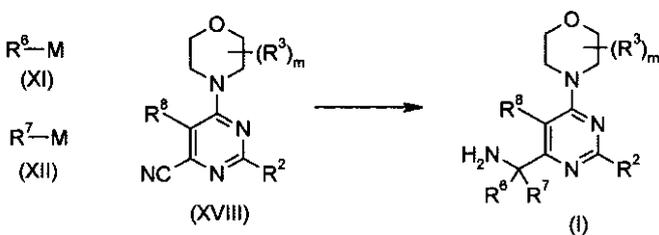
20

【 0 2 9 1 】

$R^1 X$ が $H_2NCR^6R^7-$ である場合の式(I)の化合物は、式(XVIII)の化合物と有機金属試薬(XI)および(XII)とを反応させることによって製造することができる。

【 0 2 9 2 】

【 化 6 5 】



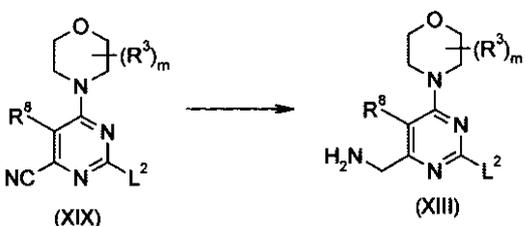
30

【 0 2 9 3 】

$R^1 X$ が H_2NCH_2- である場合の式(XIII)の化合物は、式(XIX)の化合物から、適切な溶媒(例えばエタノール)中にて還元する〔水素ガスと適切な触媒(例えば炭素担持パラジウム)を使用する水素化〕ことによって製造することができる。

【 0 2 9 4 】

【 化 6 6 】



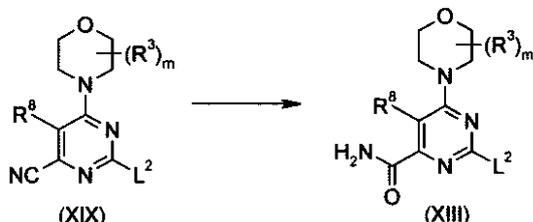
50

【0295】

$R^1 X$ が $H_2NC(O)-$ である場合の式(XIII)の化合物は、式(XIX)の化合物から、適切な溶媒(例えば水/エタノール混合物)中での、例えば水酸化ナトリウムによる加水分解によって製造することができる。

【0296】

【化67】



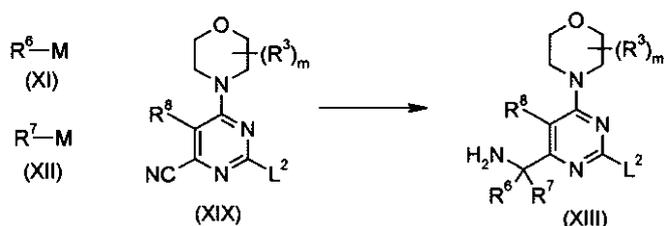
10

【0297】

$R^1 X$ が $H_2NCR^6R^7-$ である場合の式(XIII)の化合物は、式(XIX)の化合物と有機金属試薬(XI)および(XII)とを反応させることによって製造することができる。

【0298】

【化68】



20

【0299】

言うまでもないが、 R^2 基は、最初に炭素環式アミンもしくは複素環式アミンとしての段階でも導入することができる(必要に応じて窒素を保護した状態で;このような保護基としては、ニトロ、tert-ブトキシ、およびカルバメートなどがあるが、これらに限定されない)、引き続き合成における次の段階にて、これをイソシアネート(さもなければ、フェノキシカルバメート等の活性化基)と直接反応させることによって、あるいはアミンを活性化させて(例えば、ホスゲンを使用して、あるいはフェノキシカルバメートを形成させることで)、引き続き適切なアミンと反応させることによって、あるいは文献に公知のウレアの形成方法によってウレアに変えることができる。

30

【0300】

言うまでもないが、本発明の化合物における種々の環置換基のうちの特定のものは、標準的な芳香族置換反応によって導入することもできるし、あるいは上記したプロセスの前または直後に、従来の官能基変性によって生成させることもでき、従ってこうした点も本発明のプロセス態様に含まれる。例えば、式(I)の化合物は、標準的な芳香族置換反応によって、あるいは従来の官能基変性によって、式(I)のさらなる化合物に転化させることができる。このような反応および変性としては、例えば、芳香族置換反応による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化、および置換基の酸化などがある。こうした反応と変性の手順に対する試薬や反応条件は、化学業界によく知られている。芳香族置換反応の特定の例としては、濃硝酸の使用によるニトロ基の導入;フリーデル・クラフツ条件下での、例えばハロゲン化アシルとルイス酸(例えば三塩化アルミニウム)の使用によるアシル基の導入;フリーデル・クラフツ条件下でのハロゲン化アルキルとルイス酸(例えば三塩化アルミニウム)の使用によるアルキル基の導入;およびハロゲン基の導入;などがある。官能基変性の特定の例としては、例えば、ニッケル触媒を使用する接触水素化による、あるいは塩酸の存在下にて鉄を使用する加熱処理による、ニトロ基からアミノ基への還元;およびアルキルチオからアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルへの酸化;などがある。

40

50

【0301】

言うまでもないが、本明細書に記載の反応の幾つかにおいては、化合物中の全ての感受性基を保護するのが必要または望ましい。保護が必要または望ましい場合、および保護のための適切な方法は、当業者に公知である。従来保護基を標準的な方法に従って使用することができる（例えば、「T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, ジョン Wiley & サンズ, 1991」を参照）。従って、反応物がアミノ、カルボキシ、またはヒドロキシ等の基を含む場合、本明細書に記載の反応の幾つかにおいては基を保護するのが望ましい。

【0302】

アミノ基またはアルキルアミノ基に対する適切な保護基の例としては、アシル基（例えば、アセチル等のアルカノイル基）、アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、またはtert-ブトキシカルボニル基）、アリールメトキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル基）、またはアロイル基（例えばベンゾイル基）がある。上記の保護基に対する脱保護条件は、保護基の選択に応じて必然的に変わる。従って、例えば、アルカノイル等のアシル基、アルコキシカルボニル基、またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化リチウムや水酸化ナトリウム）等の適切な塩基を使用する加水分解によって除去することができる。これとは別に、tert-ブトキシ基等のアシル基は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、またはトリフルオロ酢酸等の適切な酸で処理することによって除去することができ、またベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基は、例えば、炭素担持パラジウム等の触媒による水素化によって、あるいはルイス酸〔例えばボロントリス（トリフルオロアセテート）〕で処理することによって除去することができる。第一アミノ基に対する、別の適切な保護基の例としてはフタロイル基があり、この基は、アルキルアミン（例えばジメチルアミノプロピルアミン）で処理することによって、あるいはヒドラジンで処理することによって除去することができる。

10

20

【0303】

ヒドロキシ基に対する適切な保護基の例としては、アシル基（例えば、アセチル等のアルカノイル基）、アロイル基（例えばベンゾイル）、またはアリールメチル基（例えばベンジル）がある。上記の保護基に対する脱保護条件は、保護基の選択に応じて必然的に変わる。従って、例えばアルカノイル基やアロイル基等のアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化リチウムや水酸化ナトリウム）等の適切な塩基による加水分解によって除去することができる。これとは別に、ベンジル基等のアリールメチル基は、例えば炭素担持パラジウム等の触媒による水素化によって除去することができる。

30

【0304】

カルボキシ基に対する適切な保護基の例としては、エステル形成基、例えば、メチル基もしくはエチル基（例えば、水酸化ナトリウム等の塩基を使用する加水分解によって除去することができる）、tert-ブチル基（例えば、トリフルオロ酢酸等の有機酸を使用する処理によって除去することができる）、またはベンジル基（例えば、炭素担持パラジウム等の触媒を使用する水素化によって除去することができる）などがある。

40

【0305】

保護基は、合成における好都合ないかなる段階においても、化学業界によく知られている従来の方法を使用して除去することができる。

本明細書に記載の中間体の多くは新規な中間体であり、これらは、本発明のさらなる特徴として提供されている。

【0306】

生物学的アッセイ

以下に記載のアッセイを使用して、本発明の化合物の、mTORキナーゼ阻害剤としての効果、PI3キナーゼ阻害剤としての効果、PI3キナーゼシグナル伝達経路の活性化に対するインビトロ阻害剤としての効果、およびMDA-MB-468ヒト胸部腺癌細胞の増殖に対するインビトロ阻害剤としての効果を評価することができる。

50

【0307】

(a) インビトロのmTORキナーゼアッセイ

本アッセイでは、試験化合物が組み換えmTORによるリン酸化反応を阻害する能力を決定するのにアルファスクリーン・テクノロジー (AlphaScreen technology) (Gray et al., Analytical Biochemistry, 2003, 313: 234-245) を使用した。

【0308】

mTORのアミノ酸残基1362-2549 (EMBL受入番号L34075) を含むmTORのC末端欠失が、HEK293細胞中にFLAGタグを付けた融合として安定的に発現された (Vilella-Bach et al., Journal of Biochemistry, 1999, 274, 4266-4272)。HEK293 FLAGタグ付きmTOR (1632-2549) 安定細胞株を、10%の加熱不活性化ウシ胎仔血清 (FCS; シグマ社, 英国ドーセット州プール, カタログ番号F0392)、1%のL-グルタミン (Gibco, カタログ番号25030-024)、および2mg/mlのゲネチシン (Geneticin) (G418サルフェート; インビトロゲン社, 英国, カタログ番号10131-027) を含有するダルベッコ変性イーグル培地 (DMEM; インビトロゲン社, 英国ペーズリー, カタログ番号41966-029) 中にて、最大で70~90%の密集度になるまで、5%CO₂と共に37℃にて通常の仕方で保持した。哺乳類HEK293細胞株中での発現後、発現されたタンパク質を、FLAGエピトープを使用して標準的な精製法により精製した。

10

20

【0309】

試験化合物は、DMSO中10mMの原液として調製し、所定の範囲の最終的なアッセイ濃度を得るべく必要に応じて水中に希釈した。各化合物希釈液のアリコート (2μl) を、Greiner 384ウェル少量 (LV) ホワイトポリスチレンプレート (Greiner Bio-one) のウェル中に入れた。精製された組み換えmTOR酵素、1μMのピオチン化ペプチド基質 (ピオチン-Ahx-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH₂; 英国バケム社)、20μMのATP、および緩衝液 [Tris-HCl緩衝剤pH7.4 (50mM)、EGTA (0.1mM)、ウシ血清アルブミン (0.5mg/ml)、DTT (1.25mM)、および塩化マンガン (10mM) を含む] の30μl混合物を、室温にて90分攪拌した。

30

【0310】

最大酵素活性に対応して最大シグナルを生じた対照標準ウェルは、試験化合物の代わりに5%DMSOを使用することによって作製した。完全に阻害された酵素活性に対応して最大シグナルを生じた対照標準ウェルは、試験化合物の代わりにEDTA (83mM) を加えることによって作製した。これらのアッセイ溶液を、室温で2時間インキュベートした。

【0311】

EDTA (50mM) とウシ血清アルブミン (BSA; 0.5mg/ml) とp70S6キナーゼ (T389) 1A5モノクローナル抗体 (Cell Signalling Technology, カタログ番号9206B) を含有するTris-HCl緩衝剤 (pH7.4; 50mM) との混合物10μlを加えることによって各反応を停止させ、アルファスクリーン・ストレプタビジン・ドナー・ビーズ (AlphaScreen Streptavidin donor beads) とアルファスクリーン・プロテインA・アクセプター・ビーズ (AlphaScreen Protein A acceptor beads) (200ng; パーキンエルマー, それぞれカタログ番号6760002Bと6760137R) を加え、アッセイプレートを、暗所にて室温で約20時間放置した。680nmでのレーザー光線励起により生じるシグナルを、パッカー・エンビジョン機器 (a Packard Envision instrument) を使用し

40

50

て読み取った。

【0312】

リン酸化されたビオチン化ペプチドは、mTORにより媒介されるリン酸化の結果として、その場で形成される。アルファスクリーン・ストレプトタビジン・ドナー・ビーズと結びついたリン酸化ビオチン化ペプチドは、アルファスクリーン・プロテインA・アクセプター・ビーズと結びついたp70S6キナーゼ(T389)1A5モノクローナル抗体との複合体を形成する。680nmにてレーザー光励起されると、ドナー・ビーズ：アクセプター・ビーズ複合体は、測定可能なシグナルを生成する。従って、mTORキナーゼ活性が存在することによりアッセイシグナルが生じる。mTORキナーゼ阻害剤が存在すれば、シグナルの強さが減少する。

10

【0313】

所定の試験化合物に対するmTOR酵素阻害を、IC₅₀値として表示した。

(b) インビトロのPI3K酵素アッセイ

本アッセイでは、試験化合物が、脂質PI(4,5)P2の組み換えタイプIのPI3K酵素によるリン酸化反応を阻害する能力を決定するのに、アルファスクリーン・テクノロジー(Gray et al., *Analytical Biochemistry*, 2003, 313:234-245)を使用した。

【0314】

ヒトPI3Kの触媒サブユニットと調節サブユニットをコード化しているDNAフラグメントを、標準的な分子生物学とPCRクローニング技術を使用してcDNAライブラリーから単離した。選定されたDNAフラグメントを使用して、バキュロウイルス発現ベクターを生成させた。特に、p110、p110、およびp110のタイプIaヒトPI3K p110イソ型(EMBL受入番号; p110、p110、およびp110)に対して、それぞれHSU79143、S67334、およびY10055)のそれぞれの全長DNAを、pDEST10ベクター(インビトロゲン社、英国ペーズリー、ファウンテンドライブ)中にサブクローニングした。このベクターは、6-Hisエピトープタグを含有するFastbac1のゲートウェー適合バージョンである。アミノ酸残基144-1102に対応したタイプIbヒトPI3K p110イソ型の切断型(EMBL受入番号X8336A)と全長ヒトp85調節サブユニット(EMBL受入番号HSP13KIN)も、6-Hisエピトープタグを含有するpFastBac1ベクター中にサブクローニングした。タイプIaのp110構造体は、p85調節サブユニットと同時に発現させた。標準的なバキュロウイルス発現法を使用してバキュロウイルス系中に発現させた後、発現されたタンパク質を、標準的な精製法に従ってHisエピトープタグを使用して精製した。

20

30

【0315】

ホスホイノシチド(Grp1)PHドメインに対するヒトの一般的受容体のアミノ酸263-380に対応したDNAを、標準的な分子生物学とPCRクローニング技術を使用してcDNAライブラリーから単離した。得られたDNAフラグメントを、GSTエピトープタグを含有するpGEX4T1 E. coli発現ベクター(アマーシャム・ファルマシア・バイオテク社、英国エセックス州レインハム)中にサブクローニングした(Gray et al., *Analytical Biochemistry*, 2003, 313:234-245)。GSTタグ付きGrp1PHドメインを発現させ、標準的な方法を使用して精製した。

40

【0316】

試験化合物は、DMSO中10mMの原液として調製し、所定の範囲の最終的なアッセイ濃度を得るべく必要に応じて水中に希釈した。各化合物希釈液のアリコート(2μl)を、Greiner384ウェル少量(LV)ホワイトポリスチレンプレート(Greiner Bio-one, Brunel Way, 英国グロスターシャー州ストーンハウス, カタログ番号784075)のウェル中に入れた。各選定された精製組み換えPI3K酵素(15ng)、DiC8-PI(4,5)P2基質(40μM; セル・シグナルズ

50

社，米国コロンバス，キニアロード，カタログ番号901）、アデノシン三リン酸（ATP；4 μM）、および緩衝液〔Tris-HCl緩衝剤pH7.4（40 mM，10 μl）、3-〔（3-コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ〕-1-プロパンスルホネート（CHAPS；0.04%）、ジチオトレイトール（DTT；2 mM）、および塩化マンガ（10 mM）を含む〕の混合物を、室温にて20分攪拌した。

【0317】

最大酵素活性に対応して最小シグナルを生じた対照標準ウェルは、試験化合物の代わりに5% DMSOを使用することによって作製した。完全に阻害された酵素活性に対応して最大シグナルを生じた対照標準ウェルは、試験化合物の代わりにウォートマンニン（6 μM；カルピオケム/メルクバイオサイエンス社，英国ノッティンガム州ビーストン，パッ

10

【0318】

EDTA（100 mM）とウシ血清アルブミン（BSA；0.045%）とTris-HCl緩衝剤（pH7.6；40 mM）との混合物10 μlを加えることによって各反応を停止させた。

【0319】

ビオチン化DiC8-PI（3，4，5）P3（50 nM；セルシグナルズ社，カタログ番号107）、精製した組み換えGST-Grp1 PHタンパク質（2.5 nM）、およびアルファスクリーンAnti-GSTドナー・ビーズとアクセプター・ビーズ（100 ng；パカード・バイオサイエンス社，英国バークシャー州バングボーン，ステー

20

【0320】

PI（3，4，5）P3は、PI3により媒介されるPI（4，5）P2のリン酸化の結果として、その場で形成される。アルファスクリーンAnti-GSTドナー・ビーズと結びついたGST-Grp1 PHドメインタンパク質は、アルファスクリーン・ストレプタビジン・アクセプター・ビーズと結びついたビオチン化PI（3，4，5）P3との複合体を形成する。酵素的に生成されたPI（3，4，5）P3は、PHドメインタン

30

【0321】

所定の試験化合物に対するPI3K酵素阻害を、IC₅₀値として表示した。

（c）インビトロのホスホ-Ser473Aktアッセイ

本アッセイは、試験化合物がAktセリン473のリン酸化を阻害する能力を決定し、アキュメン・エクスプローラ・テクノロジー（アキュメン・バイオサイエンス社）のプレ

40

【0322】

MDA-MB-468ヒト胸部腺癌細胞株（LGCプロモケム，英国ミドルセックス州テディントン，カタログ番号HTB-132）を、10%の加熱不活性化FCSと1%のL-グルタミンを含有するDMEM中にて、最大で70~90%の密集度になるまで、5% CO₂と共に37にて通常の仕方で保持した。

【0323】

アッセイに対しては、標準的な組織培養法に従って「アキュターゼ」（イノベティブ・セル・テクノロジー社，米国カリフォルニア州サンディエゴ；カタログ番号AT104

50

）を使用して、培養フラスコから細胞を分離し、再び培地中に懸濁させて1ml当たり1.7 × 10⁵の細胞を得た。黒色のパッカード96ウェルプレート（パーキンエルマー、米国マサチューセッツ州ボストン；カタログ番号6005182）の内側60ウェルのそれぞれにアリコート（90μl）を接種して、約15000細胞/ウェルの密度を得た。培地のアリコート（90μl）を外側ウェル中に入れて、エッジ効果を防止した。細胞が接着できるよう、細胞を、5%CO₂と共に37℃で一晩インキュベートした。

【0324】

2日めに、細胞を試験化合物で処理し、5%CO₂と共に37℃で2時間インキュベートした。試験化合物は、DMSO中10mMの原液として調製し、所定の範囲の濃度（必要とされる最終試験濃度の10倍）を得るべく必要に応じて培養基で逐次的に希釈した。各化合物希釈液のアリコート（10μl）をウェル中に入れて（3通り）最終必要濃度を得た。最小レスポンスの対照標準として、各プレートは、100μMLY294002（カルビオケム社、英国ピーストン；カタログ番号440202）の最終濃度を有するウェルを含んだ。最大レスポンスの対照標準として、ウェルは、試験化合物の代わりに1%DMSOを含有した。インキュベーション後、1.6%ホルムアルデヒド水溶液（シグマ社、英国ドーセット州プール、カタログ番号F1635）で室温にて1時間処理することによって、プレートの内容物を固定した。

【0325】

その後の全ての吸引工程と洗浄工程は、テカン社製の96ウェルプレートウォッシャー（吸引速度10mm/秒）を使用して行った。固定液を除去し、プレートの内容物をリン酸緩衝生理食塩水（PBS；50μl；ギブコ社、カタログ番号10010015）で洗浄した。プレートの内容物を、PBSと0.5%ツイーン20との混合物からなる細胞透過化緩衝液のアリコート（50μl）で室温にて10分処理した。「透過化」緩衝液を除去し、非特異的な結合部位を、PBSと0.05%ツイーン20との混合物中5%乾燥スキムミルク（「マーベル（Marvel）」（登録商標）；プレミアビバレッジ社、英国スタッフォード）からなるブロッキング緩衝液のアリコート（50μl）で、室温にて1時間処理することによってブロックした。「ブロッキング」緩衝液を除去し、細胞を、「ブロッキング」緩衝液で1：500に希釈されているウサギの抗ホスホAkt（セリン473）抗体溶液（50μl/ウェル；セルシグナリング社、英国ハーツ州ヒッチン、カタログ番号9277）と共に、室温で1時間インキュベートした。細胞を、PBSと0.05%ツイーン20との混合物で3回洗浄した。引き続き細胞を、「ブロッキング」緩衝液で1：500に希釈されているAlexaFluor488標識ヤギ抗ウサギIgG（50μl/ウェル；モレキュラー・プローブ社、インビトロゲン社、英国ペーズリー、カタログ番号A11008）と共に、室温で1時間インキュベートした。細胞を、PBSと0.05%ツイーン20との混合物で3回洗浄した。各ウェルにPBSのアリコート（50μl）を加え、プレートを、黒色プレートシーラーでシールし、蛍光シグナルを検出・分析した。

【0326】

それぞれの化合物を使用して得られた蛍光線量レスポンスデータを分析し、Aktセリン473の阻害の程度をIC₅₀値として表示した。

（d）インビトロのMDA-MB-468ヒト胸部腺癌増殖アッセイ

本アッセイは、試験化合物が細胞増殖を阻害する能力を決定するものであり、セロミック・アレイスキャン（Cellomics ArrayScan）技術を使用して評価する。MDA-MB-468ヒト胸部腺癌細胞株（LPGプロモケム社、カタログ番号HTB-132）を、本明細書における生物学的アッセイ（b）に記載のように、通常の仕方で保持した。

【0327】

増殖アッセイに対しては、アキュターゼを使用して培養フラスコから細胞を分離し、黒色のパッカード96ウェルプレートの内側60ウェル中に、100μlの完全な培養基中に8000細胞/ウェルの密度で接種した。外側ウェルは、100μlの無菌PBSを

10

20

30

40

50

含有した。細胞が接着できるよう、5% CO₂と共に37℃で一晩、細胞をインキュベートした。

【0328】

2日めに、細胞を試験化合物で処理し、5% CO₂と共に37℃で48時間インキュベートした。試験化合物を、DMSO中10mMの原液として調製し、所定の範囲の試験濃度が得られるよう、必要に応じて培養基で逐次的に希釈した。各化合物希釈液のアリコート(50μl)をウェル中に入れ、細胞を、5% CO₂と共に37℃で2日間インキュベートした。各プレートは、試験化合物のっていない対照標準ウェルを含んだ。

【0329】

4日めに、BrdUラベリング剤(シグマ社, カタログ番号B9285)を1:1000の最終希釈にて加え、細胞を37℃で2時間インキュベートした。培地を除去し、各ウェル中の細胞を、エタノールと氷酢酸との混合物(エタノール90%、氷酢酸5%、および水5%)100μlで処理することによって固定した。各ウェル中の細胞をPBS(100μl)で2回洗浄した。各ウェルに塩酸(2M, 100μl)を加えた。室温にて20分経過後に、細胞をPBSで2回洗浄した。各ウェルに過酸化水素(3%, 50μl; シグマ社, カタログ番号H1009)を加えた。室温にて10分後に、ウェルを再びPBSで洗浄した。

【0330】

1%のBSAと0.05%のツイーン20を含有するPBS中に1:40にて希釈されているマウス抗-BrdU抗体(50μl; カルタグ社, 米国カリフォルニア州バーリングゲーム; カタログ番号MD5200)と共に、室温で1時間インキュベーションすることにより、BrdUの組み込みが検知された。PBSで2回洗浄することで、未結合の抗体を除去した。組み込まれたBrdUを視覚化するために、細胞を、Alexa fluor 488標識ヤギ抗マウスIgGの1:1000希釈液を含有する0.05%ツイーン20緩衝液およびPBS(50μl)と共に、室温にて1時間処理した。細胞核を視覚化するために、ヘキスト・ステイン(Hoechst stain)(モレキュラー・プローブ社, カタログ番号H3570)の1:1000希釈液を加えた。各プレートを、PBSで順に洗浄した。引き続き、各ウェルにPBS(100μl)を加え、セロミック・アレイスキャンを使用してプレートを分析して、全細胞数とBrdU陽性細胞の数を測定した。

【0331】

各化合物を使用して得られた蛍光線量レスポンスデータを分析し、MDA-MB-468細胞増殖の阻害の程度をIC₅₀値として表示した。

式(I)の化合物の薬理学的特性は、一般には、構造の変化に従って推定されるように変わるけれども、式(I)の化合物によって保持される活性は、上記試験(a)~(d)の1つ以上において、下記の濃度もしくは線量にて実証できるものと考えられる。

【0332】

試験(a): 10μM未満(特に、多くの化合物に対して0.001~0.5μM)でのIC₅₀対mTORキナーゼ; 実施例34bについて、2度の機会にIC₅₀を測定し、値は0.155μMと0.093μMであった。

【0333】

試験(b): 10μM未満(特に、多くの化合物に対して0.001~0.5μM)でのIC₅₀対p110タイプIbヒトPI3K; および、10μM未満(特に、多くの化合物に対しては0.001~0.5μM)でのIC₅₀対p110タイプIaヒトPI3K; 実施例34bについて、2度の機会にIC₅₀を測定し、値は91.2μMと57.8μMであった。

【0334】

試験(c): 10μM未満(特に、多くの化合物に対して0.1~20μM)でのIC₅₀対Aktセリン473; 実施例34bについて、2度の機会にIC₅₀を測定し、値は1.361μMと0.654μMであった。

10

20

30

40

50

【0335】

試験(d)： 20 μ M未満でのIC₅₀；

本発明の化合物は、薬理的活性を有するという点において有益な化合物である。本発明の化合物は特に、mTORキナーゼ酵素および/またはホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(P13K)酵素〔例えば、クラスIa P13K酵素(例えば、P13K、P13K、およびP13K)とクラスIb P13K酵素(例えばP13K)〕を調節する(特に阻害する)。さらに詳細には、本発明の化合物はmTORキナーゼを調節する(特に阻害する)。さらに詳細には、本発明の化合物は、1種以上のP13K酵素を調節する(特に阻害する)。式(I)の化合物の阻害特性は、本明細書中および実験セクション中に記載の試験法を使用して実証することができる。従って式(I)の化合物は、mTORキナーゼおよび/または1種以上のP13K酵素によって(特にmTORキナーゼによって)媒介される、ヒトおよびヒト以外の動物における疾病/疾患を処置(治療処置または予防処置)するのに使用することができる。

10

【0336】

本発明はさらに、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を、医薬的に許容しうる希釈剤もしくはキャリアーと関連させて含む医薬組成物を提供する。

【0337】

本発明の組成物は、経口投与(例えば、錠剤、トローチ剤、硬もしくは軟カプセル剤、水性もしくは油性懸濁液、エマルジョン、分散性の粉末もしくは顆粒、シロップ、またはエリキシルとして)、局所投与(例えば、クリーム、軟膏、ゲル、あるいは水性もしくは油性の溶液または懸濁液として)、吸入による投与(例えば、微粉末や液体エアロゾルとして)、通気による投与(例えば微粉末として)、または非経口投与(例えば、静脈内投与、皮下投与、腹腔内投与、もしくは筋内投与のための無菌水溶液または無菌油性溶液として、あるいは直腸投与のための坐剤として)に適した形態であってよい。

20

【0338】

本発明の組成物は、当業界によく知られている従来の医薬用賦形剤を使用して、従来の手順に従って得ることができる。従って、経口使用が意図されている組成物は、例えば、1種以上の着色剤、甘味剤、風味剤、および/または保存剤を含有してよい。

【0339】

単一剤形を得るべく1種以上の賦形剤と組み合わせる活性成分の量は、処置される宿主および投与経路の種類に応じて必然的に変わる。例えば、ヒトへの経口投与が意図されている製剤は一般に、例えば1mg~1g(より適切には1~250mg、例えば1~1000mg)の活性成分を、適切で好都合な量(全組成物の約5~約98重量%)の賦形剤と配合された形で含有する。

30

【0340】

式(I)の化合物の、治療目的もしくは予防目的のための用量は、疾患状態の特質と深刻度、動物もしくは患者の年齢と性別、および投与経路に従って、そしてよく知られている医学の原理に従って必然的に変わる。

【0341】

治療目的もしくは予防目的のために式(I)の化合物を使用する場合、式(I)の化合物は一般に、例えば体重1kg当たり1mg~1000mgの範囲の日用量が(必要に応じて分割用量にて)受け取られるように投与される。一般に、非経口経路が使用される場合には、より少ない用量が投与される。従って、例えば静脈内投与の場合、一般には、例えば体重1kg当たり1mg~25mgの範囲の用量が使用される。同様に、吸入による投与の場合、例えば体重1kg当たり1mg~25mgの範囲の用量が使用される。一般には、単位剤形は、本発明の化合物を約10mg~約0.5g含有する。

40

【0342】

本明細書に記載のように、mTORキナーゼ酵素とP13K酵素は、腫瘍形成だけでなく他の多くの疾患において種々の役割を果たしている。式(I)の化合物は、強力な抗腫

50

瘍活性 (mTORキナーゼおよび/またはPI3K酵素の1種以上を阻害することによって得られると考えられる)を有する、ということを見出した。

【0343】

従って、本発明の化合物は抗腫瘍剤として有用である。本発明の化合物は特に、固形腫瘍疾患および/または液体腫瘍疾患の抑制および/または治療における抗増殖剤、アポトーシス剤、および/または抗浸潤剤として有用である。本発明の化合物は特に、mTOR酵素および/またはPI3K酵素の1種以上(例えば、クラスIa PI3K酵素とクラスIb PI3K酵素)の阻害に対して感受性のある腫瘍の予防と治療において有用であると考えられる。本発明の化合物はさらに、mTOR酵素および/またはPI3K酵素の1種以上(例えば、クラスIa PI3K酵素とクラスIb PI3K酵素)によつてのみ媒介される腫瘍、あるいはある程度媒介される腫瘍の予防と治療において有用であると考えられる。従って本発明の化合物を使用して、こうした処置を必要とする温血動物にmTOR酵素阻害効果を生じさせることができる。本発明の特定の化合物を使用して、こうした処置を必要とする温血動物にPI3K酵素阻害効果を生じさせることができる。

10

【0344】

本明細書に記載のように、mTORキナーゼおよび/または1種以上のPI3K酵素の阻害剤は、癌等の増殖性疾患、特に、固形腫瘍(例えば、上皮性悪性腫瘍や非上皮性悪性腫瘍)、白血病、およびリンパ性悪性疾患を治療する上で、そして特に、例えば、乳癌、結腸直腸癌、肺癌(小細胞肺癌、非小細胞肺癌、およびbronchioalveolar cancerを含む)、前立腺癌、胆管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、消化管癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、皮膚癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宮癌、子宮頸外陰癌、白血病〔急性リンパ性白血病(ALL)と慢性骨髄性白血病(CML)を含む〕、多発性骨髄腫、およびリンパ腫を治療する上で治療学的に有用のはずである。

20

【0345】

本発明の他の態様によれば、ヒト等の温血動物において医薬として使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

【0346】

本発明のさらに他の態様によれば、ヒト等の温血動物において抗増殖効果を生じさせるのに使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

30

【0347】

本発明のさらに他の態様によれば、ヒト等の温血動物においてアポトーシス効果を生じさせるのに使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

【0348】

本発明のさらに他の態様によれば、ヒト等の温血動物において、増殖性疾患(例えば癌)の抑制および/または治療における抗浸潤剤として使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

【0349】

本発明のさらに他の態様によれば、ヒト等の温血動物において抗増殖効果を生じさせるために、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を使用することが提供される。

40

【0350】

本発明のさらに他の態様によれば、ヒト等の温血動物において抗増殖効果を生じさせるのに使用するための医薬を製造する上で、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を使用することが提供される。

【0351】

本発明のさらに他の態様によれば、ヒト等の温血動物においてアポトーシス効果を生じさせるために、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容し

50

る塩を使用することが提供される。

【0352】

本発明のこの態様のさらなる特徴によれば、ヒト等の温血動物においてアポトーシス効果を生じさせるのに使用するための医薬を製造する上で、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を使用することが提供される。

【0353】

本発明のさらに他の特徴によれば、ヒト等の温血動物において、増殖性疾患(例えば癌)の抑制および/または治療における抗浸潤剤として使用するための医薬を製造する上で、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を使用することが提供される。

10

【0354】

本発明のこの態様のさらなる特徴によれば、抗増殖効果を生じさせる必要のあるヒト等の温血動物に、有効量の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を投与することを含む、こうした処置を必要とする前記動物において抗増殖効果を生じさせる方法が提供される。

【0355】

本発明のこの態様のさらなる特徴によれば、抗浸潤効果を生じさせる必要のあるヒト等の温血動物に、有効量の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を投与することを含む、こうした処置を必要とする前記動物において固形腫瘍疾患の抑制および/または治療によって抗浸潤効果を生じさせる方法が提供される。

20

【0356】

本発明のさらに他の態様によれば、ヒト等の温血動物における増殖性疾患(例えば癌)の予防または治療において使用するための医薬を製造する上で、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を使用することが提供される。

【0357】

本発明のこの態様のさらなる特徴によれば、増殖性疾患(例えば癌)の予防または治療を必要とするヒト等の温血動物に、有効量の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を投与することを含む、こうした処置を必要とする前記動物における増殖性疾患(例えば癌)を予防または治療するための方法が提供される。

30

【0358】

本発明のさらに他の態様によれば、腫瘍細胞の増殖、生存、侵襲、および移動能力の原因となるシグナル変換段階に關与するmTORキナーゼおよび/または1種以上のPI3K酵素(例えば、クラスIa酵素および/またはクラスIb酵素)の阻害に対して感受性のある腫瘍を予防もしくは治療する上で使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

【0359】

本発明のこの態様のさらなる特徴によれば、腫瘍細胞の増殖、生存、侵襲、および移動能力の原因となるシグナル変換段階に關与するmTORキナーゼおよび/または1種以上のPI3K酵素(例えば、クラスIa酵素および/またはクラスIb酵素)の阻害に対して感受性のある腫瘍を予防もしくは治療するのに使用するための医薬を製造する上で、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を使用することが提供される。

40

【0360】

本発明のこの態様のさらなる特徴によれば、処置を必要とする動物に、有効量の本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を投与することを含む、腫瘍細胞の増殖、生存、侵襲、および移動能力の原因となるシグナル変換段階に關与するmTORキナーゼおよび/または1種以上のPI3K酵素(例えば、クラスIa酵素および/またはクラスIb酵素)の阻害に対して感受性のある腫瘍を予防もしくは治療するための方法が提供される。

【0361】

50

本発明のさらに他の態様によれば、mTORキナーゼ阻害効果および/またはPI3K酵素阻害効果（例えば、クラスIa PI3K酵素やクラスIb PI3K酵素に対する阻害効果）をもたらす上で使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

【0362】

本発明のこの態様のさらなる特徴によれば、mTORキナーゼ阻害効果および/またはPI3K酵素阻害効果（例えば、クラスIa PI3K酵素やクラスIb PI3K酵素に対する阻害効果）をもたらすのに使用するための医薬を製造する上で、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を使用することが提供される。

10

【0363】

本発明のさらに他の態様によれば、有効量の本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を投与することを含む、mTORキナーゼ阻害効果および/またはPI3K酵素阻害効果（例えば、クラスIa PI3K酵素やクラスIb PI3K酵素に対する阻害効果）をもたらすための方法が提供される。

【0364】

本発明のさらに他の態様によれば、癌、炎症性疾患、閉塞性気道疾患、免疫疾患、または心臓血管疾患を治療するのに使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

20

【0365】

本発明のさらに他の態様によれば、固形腫瘍（例えば、上皮性悪性腫瘍や非上皮性悪性腫瘍）、白血病、およびリンパ性悪性疾患を治療するのに使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

【0366】

本発明のさらに他の態様によれば、乳癌、結腸直腸癌、肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、および細気管支-肺胞性癌を含む）、および前立腺癌を治療するのに使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

【0367】

本発明のさらに他の態様によれば、胆管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、消化管癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、皮膚癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宮癌、子宮頸外陰癌、白血病（ALLとCMLを含む）、多発性骨髄腫、およびリンパ腫を治療するのに使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩が提供される。

30

【0368】

本発明のさらに他の態様によれば、癌、炎症性疾患、閉塞性気道疾患、免疫疾患、または心臓血管疾患を治療するのに使用するための医薬を製造する上で、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を使用することが提供される。

【0369】

本発明のさらに他の態様によれば、固形腫瘍（例えば、上皮性悪性腫瘍や非上皮性悪性腫瘍）、白血病、およびリンパ性悪性疾患を治療するのに使用するための医薬を製造する上で、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を使用することが提供される。

40

【0370】

本発明のさらに他の態様によれば、乳癌、結腸直腸癌、肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、および細気管支-肺胞性癌を含む）、および前立腺癌を治療するのに使用するための医薬を製造する上で、本明細書に記載の式(I)の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を使用することが提供される。

【0371】

本発明のさらに他の態様によれば、胆管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌

50

、消化管癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、皮膚癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宮癌、子宮頸外陰癌、白血病（ALLとCMLを含む）、多発性骨髄腫、およびリンパ腫を治療するのに使用するための医薬を製造する上で、本明細書に記載の式（I）の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を使用することが提供される。

【0372】

本発明のさらに他の態様によれば、有効量の本明細書に記載の式（I）の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を投与することを含む、処置を必要とするヒト等の温血動物における癌、炎症性疾患、閉塞性気道疾患、免疫疾患、または心臓血管疾患を治療するための方法が提供される。

【0373】

本発明のさらに他の態様によれば、有効量の本明細書に記載の式（I）の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を投与することを含む、処置を必要とするヒト等の温血動物における固形腫瘍（例えば、上皮性悪性腫瘍や非上皮性悪性腫瘍）、白血病、およびリンパ性悪性疾患を治療するための方法が提供される。

【0374】

本発明のさらに他の態様によれば、有効量の本明細書に記載の式（I）の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を投与することを含む、処置を必要とするヒト等の温血動物における乳癌、結腸直腸癌、肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、および細気管支-肺胞性癌を含む）、および前立腺癌を治療するための方法が提供される。

【0375】

本発明のさらに他の態様によれば、有効量の本明細書に記載の式（I）の化合物または前記化合物の医薬的に許容しうる塩を投与することを含む、処置を必要とするヒト等の温血動物における胆管癌、骨癌、膀胱癌、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、消化管癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、皮膚癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宮癌、子宮頸外陰癌、白血病（ALLとCMLを含む）、多発性骨髄腫、およびリンパ腫を治療するための方法が提供される。

【0376】

本明細書に記載のように、式（I）の化合物のインビボ効果は、式（I）の化合物の投与後に、ヒトや動物の体内において形成される1種以上の代謝産物によって作用させることができる。

【0377】

本発明はさらに、式（I）の化合物、前記化合物の医薬的に許容しうる塩、または式（I）の化合物を含む医薬組成物もしくは製剤を、同時に、逐次的に、あるいは腫瘍学的疾患（oncology disease）を制御する上で使用される他の治療薬と組み合わせた配合剤として投与する、という組み合わせ療法に関する。

【0378】

特に、本明細書に記載の処置は、単一療法として適用することもできるし、あるいは本発明の化合物のほかに、従来 of 外科療法、放射線療法、または化学療法を含んでよい。従って本発明の化合物はさらに、癌を治療するための現行の治療薬と組み合わせて使用することもできる。

【0379】

組み合わせて使用するのに適した薬剤としては、下記のようなものがある：

（i） 内科的腫瘍学において使用される抗増殖薬/抗腫瘍薬およびこれらの組み合わせ物（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、およびニトロソウレア等のアルキル化剤）；代謝拮抗剤（例えば、5-フルオロウラシルやテガフルのようなフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア、およびゲムシタピン等の葉酸拮抗剤）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキシソルピシン、ダウノマイシン、エピルピシン、イダルピシン、ミトマイシンC、ダクチノマイシン、およびミトラマイシン等のアントラサイクリン）；抗有糸分裂剤（例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、およびビノレ

10

20

30

40

50

ルビン等のピンカルカロイド、ならびに、パクリタキセルやタキソテレ等のタキソイド) ; およびトポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、エトポシドやテニポシド等のエピポドフィロトキシ、アムサクリン、トポテカン、およびカンプトテシン) ;

(i i) 抗エストロゲン剤等の細胞増殖抑制剤 (例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、およびヨードキシフェン)、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター (例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン剤 (例えば、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、およびシプロテロンアセテート)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト (例えば、ゴセレリン、ロイプロレリン、およびブセレリン)、プロゲステゲン (例えばメゲストロールアセテート)、アロマターゼ阻害剤 (例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、およびエキセメスタン)、および5 α -レダクターゼの阻害剤 (例えばフィナステリド) ;

(i i i) 抗浸潤剤 [例えば、4 - (6 - クロロ - 2 , 3 - メチレンジオキシアニリノ) - 7 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] - 5 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシキナゾリン (AZD0530 ; 国際特許出願WO01/94341) やN - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - {6 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ} チアゾール - 5 - カルボキサミド (ダサチニブ, BMS - 354825 ; J . Med . Chem . , 2004 , 47 , 6658 - 6661) 等のc - Srcキナーゼ系列阻害剤、マリマスタット等のメタロプロテイナーゼ阻害剤、およびウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤] ;

(i v) 増殖因子機能の阻害剤 : このような阻害剤としては、例えば、増殖因子抗体や増殖因子受容体抗体 (例えば、抗erbB2抗体トラスツマブ [ヘルセプチン (Herceptin) (商標)] や抗erbB1抗体セツキシマブ [C225]) がある ; このような阻害剤としてはさらに、例えば、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮細胞増殖因子系列の阻害剤 [例えば、N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロポキシ) キナゾリン - 4 - アミン (ゲフィチニブ, ZD1839)、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 - アミン (エルロチニブ, OSI - 774)、および6 - アクリルアミド - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) キナゾリン - 4 - アミン (CI1033) 等のEGFR系列チロシンキナーゼ阻害剤、ならびにラパチニブ等のerbB2チロシンキナーゼ阻害剤]、肝細胞増殖因子系列の阻害剤、血小板由来増殖因子系列の阻害剤 (例えばイマチニブ)、セリンキナーゼ/トレオニンキナーゼの阻害剤 [例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤等のRas/Rafシグナル伝達阻害剤 (例えばソラフェニブ (BAY43-9006))]、ならびにMEKキナーゼおよび/またはAktキナーゼを介した細胞シグナル伝達の阻害剤 ; などがあ

(v) 血管内皮細胞増殖因子の作用を阻害する血管新生阻害剤 [例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベパシツマブ (アバスタチン) (Avastin) (商標) とVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、4 - (4 - プロモ - 2 - フルオロアニリノ) - 6 - メトキシ - 7 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ) キナゾリン (ZD6474 ; WO01/32651中の実施例2)、4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) キナゾリン (AZD2171 ; WO00/47212中の実施例240)、パタラニブ (PTK787 ; WO98/35985)、およびSU11248 (スニチニブ ; WO01/60814))、ならびに他のメカニズムによって作用する化合物 (例えば、リノミド、インテグリン α v β 3機能の阻害剤、およびアンギオスタチン)] ;

(v i) 血流遮断剤 (例えば、コンプレタスタチンA4、ならびに国際特許出願WO99/02166、WO00/40529、WO00/41669、WO01/92224、WO02/04434、およびWO02/08213に開示の化合物) ;

(v i i) アンチセンス治療薬 [例えば、上記の標的に向けられるアンチセンス治療薬 (例えば、ISIS2503や抗rasアンチセンス薬)] ;

10

20

30

40

50

(viii) 異常な遺伝子(例えば、異常p53、異常BRCA1、または異常BRCA2)を置き換えようとするアプローチ、GDEPT(遺伝子指向性酵素プロドラッグ治療)によるアプローチ(例えば、シトシンデアミナーゼ酵素、チミジンキナーゼ酵素、または細菌ニトロレダクターゼ酵素を使用するアプローチ)、および化学療法や放射線療法(例えば、複数種薬物耐性遺伝子療法)に対する患者の耐容性を高めようとするアプローチ、を含む遺伝子療法アプローチ;ならびに

(ix) 患者の腫瘍細胞の免疫原性を高めようとするエキスピボアプローチとインビボアプローチ(例えば、インターロイキン2、インターロイキン4、または顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子等のサイトカインによるトランスフェクション)、T細胞のアレルギーを弱めようとするアプローチ、トランスフェクトされた免疫細胞(例えば、サイトカインがトランスフェクトされた樹状細胞)を使用するアプローチ、サイトカインがトランスフェクトされた腫瘍細胞株を使用するアプローチ、および抗イディオタイプの抗体を使用するアプローチ、を含む免疫療法アプローチ。

【実施例】

【0380】

以下に実施例を挙げて本発明をさらに説明する。

特に明記しない限り、出発物質は市販品を使用した。溶媒と市販試薬は全て実験グレード品であり、受け入れたままの状態を使用した。

【0381】

実験において、¹H-NMRスペクトルは、ブルカーDPX300(300MHz)機器、ブルカーDPX400(400MHz)機器、またはブルカーDPX500(500MHz)機器を使用して記録した。クロロホルム-d(_H 7.27ppm)、ジメチルスルホキシド-d₆(_H 2.50ppm)、またはアセトン-d₆(_H 2.05ppm)の中心ピークを内部標準として使用した。下記の略語を使用した:s,一重項;d,二重項;t,三重項;q,四重項;m,多重項;br,ブロード。

【0382】

カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(0.04-0.063mm,メルク社)を使用して行った。一般に、分取HPLCに対しては、クロマシルKR-100-5-C18逆相カラム(250×20mm,アクゾノーベル社)を使用し、アセトニトリルと水との混合物[0.1%のトリフルオロ酢酸(TFA)を含有]を溶離液として10ml/分の流量にて行った。液体クロマトグラフィー(LC)/マススペクトル(MS)分析に対しては、下記の方法を使用した:-HPLC:アジレント1100またはウォーターズ・アライアンスHT(2790&2795);マススペクトロメーター:ウォーターズZQ ESCi

HPLCカラム

使用した標準的なHPLCカラムは、「フェモネネックス・ジェミニ(Phemonenex Gemini)C18 5μm, 50×2mm」である。

【0383】

酸性HPLC法

使用した移動相は、移動相Aが水であり、移動相Bがアセトニトリルであり、移動相Cが水:MeCN(50:50)(v/v)中1%ギ酸である。

【0384】

それぞれの方法の後に、5mlの流量を0.45分使用して速やかな平衡化を施す。

4つの一般的なHPLC法が利用可能である:

【0385】

10

20

30

40

【表 1】

5分モニター酸性法

| 時間(分) | 移動相 A: | 移動相 B: | 移動層 C: | 曲線 | 流量(ml/分) |
|-------|--------|--------|--------|----|----------|
| 0.00 | 95 | 0 | 5 | 1 | 1.1 |
| 4 | 0 | 95 | 5 | 6 | 1.1 |
| 4.5 | 0 | 95 | 5 | 6 | 1.1 |

【 0 3 8 6 】

【表 2】

初期溶離化合物のための初期酸性法

10

| 時間(分) | 移動相 A: | 移動相 B: | 移動層 C: | 曲線 | 流量(ml/分) |
|-------|--------|--------|--------|----|----------|
| 0.00 | 95 | 0 | 5 | 1 | 1.1 |
| 4 | 57.5 | 37.5 | 5 | 6 | 1.1 |
| 4.5 | 57.5 | 37.5 | 5 | 6 | 1.1 |

【 0 3 8 7 】

【表 3】

中期溶離化合物のための中期酸性法

20

| 時間(分) | 移動相 A: | 移動相 B: | 移動層 C: | 曲線 | 流量(ml/分) |
|-------|--------|--------|--------|----|----------|
| 0.00 | 95 | 0 | 5 | 1 | 1.1 |
| 0.01 | 67.5 | 27.5 | 5 | 6 | 1.1 |
| 4.5 | 27.5 | 67.5 | 5 | 6 | 1.1 |

【 0 3 8 8 】

【表 4】

後期溶離化合物のための後期酸性法

30

| 時間(分) | 移動相 A: | 移動相 B: | 移動層 C: | 曲線 | 流量(ml/分) |
|-------|--------|--------|--------|----|----------|
| 0.00 | 95 | 0 | 5 | 1 | 1.1 |
| 0.01 | 27.5 | 67.5 | 5 | 6 | 1.1 |
| 4.5 | 5 | 95 | 5 | 6 | 1.1 |

【 0 3 8 9 】

塩基性 H P L C 法

場合によっては、標準的な酸性法は、化合物イオン化または必要とされるクロマトグラフィー分離に対して適切でないことがある。このような場合、類似した4つの塩基性 H P L C 法が利用可能である。使用した移動相は、移動相 A が水であり、移動相 B がアセトニトリルであり、移動相 D がアセトニトリル中 0.1% 880 アンモニアである。

40

【 0 3 9 0 】

それぞれの方法の後に、5 ml の流量を 0.45 分使用して速やかな平衡化を施す。

【 0 3 9 1 】

【表 5】

5分モニター塩基性法

| 時間(分) | 移動相 A: | 移動相 B: | 移動層 D: | 曲線 | 流量(ml/分) |
|-------|--------|--------|--------|----|----------|
| 0.00 | 95 | 0 | 5 | 1 | 1.1 |
| 4 | 0 | 95 | 5 | 6 | 1.1 |
| 4.5 | 0 | 95 | 5 | 6 | 1.1 |

【 0 3 9 2 】

【表 6】

初期溶離化合物のための初期塩基性法

| 時間(分) | 移動相 A: | 移動相 B: | 移動層 D: | 曲線 | 流量(ml/分) |
|-------|--------|--------|--------|----|----------|
| 0.00 | 95 | 0 | 5 | 1 | 1.1 |
| 4 | 57.5 | 37.5 | 5 | 6 | 1.1 |
| 4.5 | 57.5 | 37.5 | 5 | 6 | 1.1 |

【 0 3 9 3 】

【表 7】

中期溶離化合物のための中期塩基性法

| 時間(分) | 移動相 A: | 移動相 B: | 移動層 D: | 曲線 | 流量(ml/分) |
|-------|--------|--------|--------|----|----------|
| 0.00 | 95 | 0 | 5 | 1 | 1.1 |
| 0.01 | 67.5 | 27.5 | 5 | 6 | 1.1 |
| 4.5 | 27.5 | 67.5 | 5 | 6 | 1.1 |

【 0 3 9 4 】

【表 8】

後期溶離化合物のための後期塩基性法

| 時間(分) | 移動相 A: | 移動相 B: | 移動層 D: | 曲線 | 流量(ml/分) |
|-------|--------|--------|--------|----|----------|
| 0.00 | 95 | 0 | 5 | 1 | 1.1 |
| 0.01 | 27.5 | 67.5 | 5 | 6 | 1.1 |
| 4.5 | 5 | 95 | 5 | 6 | 1.1 |

【 0 3 9 5 】

液体クロマトグラフィー (LC) / マススペクトル (MS) 分析に対しては、下記の方法を使用した：

機器：アジレント 1100；カラム：ウォーターズ「シンメトリー」2.1 × 30 mm；化学イオン化を使用するマススペクトル分析 (APCI)；流量：0.7 ml / 分；吸収波長：254 nm；溶媒 A：水 + 0.1% TFA；溶媒 B：アセトニトリル + 0.1% TFA；溶媒勾配：15 - 95% の溶媒 B で 2.7 分、次いで 95% の溶媒 B で 0.3 分。

【 0 3 9 6 】

LC 分析に対しては下記の方法を使用した：

方法 A： 機器：アジレント 1100；カラム：クロマシル C 18 逆相シリカ，100 × 3 mm，粒径 5 μm；溶媒 A：0.1% TFA / 水，溶媒 B：0.08% TFA / アセトニトリル；流量：1 ml / 分；溶媒勾配：10 ~ 100% の溶媒 B にて 20 分、次いで 100% の溶媒 B にて 1 分；吸収波長：220 nm，254 nm，および 280 nm。一般には、生成物の保持時間を記録した。

10

20

30

40

50

【0397】

方法B： 機器：アジレント1100；カラム：ウォーターズ「エクステラ（Xterra）」C8逆相シリカ，100×3mm，粒径5μm；溶媒A：水中0.015Mアンモニア，溶媒B：アセトニトリル；流量：1ml/分；溶媒勾配：10～100%の溶媒Bにて20分、次いで100%の溶媒Bにて1分；吸収波長：220nm，254nm，および280nm。一般には、生成物の保持時間を記録した。

【0398】

本明細書または後述の実施例においては、下記の略語が使用されている：

HPLC：高速液体クロマトグラフィー；HBTU：O-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート；HATU：O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート；HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；HOAT：1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール；NMP：N-メチルピロリジン-2-オン；DMSO：ジメチルスルホキシド；DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；N,N-ジメチルアセトアミド；THF：テトラヒドロフラン；DME：1,2-ジメトキシエタン；DCCI：ジシクロヘキシルカルボジイミド；MeOH：メタノール；MeCN：アセトニトリル；DCM：ジクロロメタン；DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン；DBU：1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン；RT：室温（約17～25℃）；tR：保持時間；m/z：質量/電荷比。

10

20

【0399】

化学名は、IUPACに準拠した名称を作成するためのレキシケム・ツールキット（LexiChem Toolkit）（バージョン1.40）を使用したソフトウェア〔オープンアイ・サイエンティフィック・ソフトウェア社（OpenEye Scientific Software）（www.eyesopen.com）から市販〕によって作成した。

【0400】

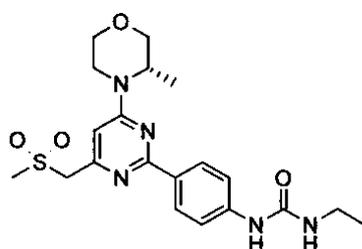
実施例1：

1-エチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]ウレア

30

【0401】

【化69】



【0402】

4-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン（100mg，0.28ミリモル）をジオキサン（4ml）中に溶解した。エチルイソシアネート（0.109ml，1.38ミリモル）を加え、反応混合物を70℃で4時間加熱した。反応完了後、溶媒を蒸発除去した。得られた油状物を、イソヘキサン中10～50%酢酸エチルを溶離液とするクロマトグラフィーによって精製して、3-エチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]ウレアを淡黄色固体（113mg，94%）として得た。

40

NMR スペクトル：¹H NMR（399.9 MHz，DMSO-d₆） 0.99（t，3H），1.25（d，3H），3.11（q，2H），3.20（s，3H），3.29（m，2H），3.5（m，1H），3.67（m，1H），3.78（m，1H），3.99（m，1H），4.16（m，1H），4.47（s，2H），6.18（t，1H），6.78（s，1H），7.50（d，2H），

50

8.21 (d, 2H), 8.68 (s, 1H)

LCMS スペクトル: MH+ 434, 保持時間 1.37分, 方法 5分モニター酸性法

表中に示されている化合物は、適切なイソシアネートと適切なアニリンとを反応させることによって、3-エチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]ウレアの場合と類似の方法にて製造した。

【0403】

【表9】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) | 注釈 |
|-----|----|---|-------------|-------------|--------------------------------------|
| 1a | | 1-(4-メトキシフェニル)-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 512 | 2.19 | 酢酸エチルスラリー、続いてクロマトグラフィーによって精製した |
| 1b | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル尿素 | 482 | 2.26 | 0~8% MeOH/DCMで溶出させたクロマトグラフィーによって精製した |
| 1c | | 3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-プロパン-2-イル尿素 | 448 | 1.90 | 0~8% MeOH/DCMで溶出させたクロマトグラフィーによって精製した |
| 1e | | 3-(4-フルオロフェニル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 500 | 2.05 | 酢酸エチルで粉砕した |

10

20

30

40

【0404】

【表 10】

(続き)

| | | | | | | |
|----|--|--|-----|------|---------------------------|----|
| 1f | | 1-[2-フルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(4-フルオロフェニル)尿素 | 518 | 2.38 | 逆相クロマトグラフィーによって精製した | 10 |
| 1g | | 1-[2-フルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル尿素 | 500 | 2.36 | 逆相クロマトグラフィーによって精製した | 20 |
| 1h | | 3-(4-フルオロフェニル)-1-[2-メトキシ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 529 | 2.22 | NMP/水から結晶化し、続いてEtOAcで粉砕した | 30 |
| 1i | | 3-[2-メトキシ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)尿素 | 542 | 2.06 | NMP/水から結晶化し、続いてEtOAcで粉砕した | |

【0405】

【表 1 1】

(続き)

| | | | | | |
|----|--|--|-----|------|---------------------|
| 1j | | 3-(4-フルオロフェニル)-1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-イル]尿素 | 501 | 2.26 | ジメチルホルムアミド/水から結晶化した |
| 1k | | 1-エチル-3-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-イル]尿素 | 435 | 1.51 | 逆相クロマトグラフィーによって精製した |

10

【 0 4 0 6】

20

実施例1a: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.28 (d, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.8 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.83 (s, 1H)

実施例1b: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (d, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.35 (t, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.50 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)

実施例1c: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.10 (d, 6H), 1.24 (d, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.64-3.66 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 1H), 4.49 (s, 3H), 6.08 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.51 (s, 1H)

30

実施例1d: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.25 - 1.27 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.35 - 3.36 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.51 (d, 2H), 3.65 - 3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.12 - 7.16 (m, 2H), 7.47 - 7.50 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)

実施例1e: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.25 - 1.27 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.25 (t, 1H), 3.48 - 3.54 (m, 1H), 3.64 - 3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.47 - 7.51 (m, 2H), 8.08 - 8.12 (m, 1H), 8.13 - 8.15 (m, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.17 (s, 1H)

40

実施例1f: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.26 (d, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.24-3.26 (m, 1H), 3.52 (t, 1H), 3.66 (t, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.99 - 4.02 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.52 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.08 - 8.15 (m, 2H), 8.34 (t, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.15 (s, 1H)

実施例1g: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.25 - 1.27 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.49 - 3.53 (m, 1H), 3.65 - 3.69 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.12 - 7.17 (m, 2H), 7.47 - 7.51 (m, 2H), 7.96 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.45 (d, 1H)

実施例1h: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.26 (d, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.30 (m, 1H)

50

), 3.49 - 3.55 (m, 1H), 3.65 - 3.69 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.80 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.18 - 4.22 (m, 1H), 4.47 - 4.49 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.88 - 6.91 (m, 2H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 7.95 (s, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.23 (s, 1H)

実施例1i: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.27 (d, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.65 - 3.69 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.52 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 2H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 7.61 - 7.64 (m, 1H), 8.57 - 8.59 (m, 1H), 9.21 - 9.21 (m, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)

実施例1j: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.12 (t, 3H), 1.25 - 1.26 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.22 - 3.24 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.64 - 3.67 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.97 - 4.01 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.50 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.48 - 8.51 (m, 1H), 9.11 (m, 1H), 9.41 (s, 1H)

試験(a): 実施例(1) 0.0062 μM ; 実施例(1a) 0.062 μM ; 実施例(1b) 0.013 μM ; 実施例(1c) 0.078 μM ; 実施例(1d) 0.042 μM ; 実施例(1e) 0.32 μM ; 実施例(1f) 0.36 μM ; 実施例(1g) 0.96 μM ; 実施例(1h) 1.2 μM ; 実施例(1i) 0.55 μM ; 実施例(1j) 0.043 μM .

【0407】

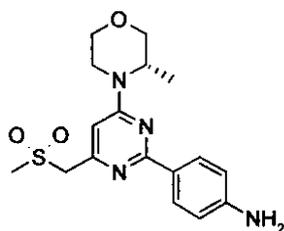
以下で、アニリン類、4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン、および、2-フルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリンの製造を説明する。

【0408】

4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン

【0409】

【化70】



【0410】

tert-ブチルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(1.09g, 2.35mmol)をメタノール(5mL)に溶解させ、ジオキサソ(5mL)中の4M塩化水素を添加した。この溶液を室温で一晩攪拌し、続いてこの混合物を蒸発させたところ暗褐色の油になり、これを酢酸エチル(10mL)に溶解させた。水(5mL)を添加し、続いて炭酸水素ナトリウム溶液を中性pHが達成されるまで添加した(~2mL)。相を分離し、有機相を水で洗浄した(10mL)。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させて薄黄色の発泡体を得た(805mg)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 3.31 (3H, s), 3.5 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.49 (2H, m), 5.57 (2H, s), 6.61 (2H, d), 6.68 (1H, s), 8.08 (1H, d)

LCMSスペクトル: MH+ 363, 保持時間1.02分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

【0411】

tert-ブチルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【0412】

10

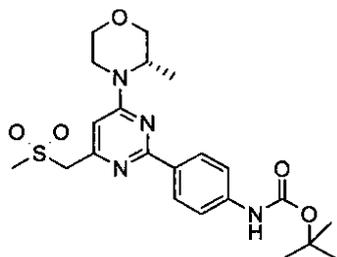
20

30

40

50

【化71】



【0413】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(1.0g, 3.27mmol)を、7:3:2のDME:水:エタノールの混合物中の18%DMF(7mL)の溶液に溶解させた。続いて、[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]フェニル]ポロン酸(1.165g, 4.91mmol)、2M炭酸ナトリウム溶液(4mL)、および、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒(115mg, 0.16mmol)をこの溶液に添加し、90 で5時間、窒素雰囲気下で還流した。この反応液を自然に室温まで冷却し、続いて酢酸エチルと水とで分配した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで濃縮した。この原油をジクロロメタンに溶解させ、ろ過し、不溶性物質を除去した。ペーヂュ色の固形がろ液から沈殿し、ろ液を再度ろ過した。この固体を解析したところ、過量のポロン酸であることが見出され、ろ液には生成物と多少の不純物が含まれていた。ろ液を、シリカでのクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の0~40%酢酸エチルで溶出させること

10

20

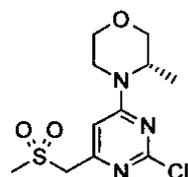
LCMSスペクトル: MH⁺ 463, 保持時間2.23分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

【0414】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン

【0415】

【化72】



30

【0416】

2, 4-ジクロロ-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(30g, 0.13 mol)をジクロロメタンに溶解させ、-5 で攪拌した(窒素下で)。トリエチルアミン(17.4mL, 0.13 mol)を、に添加し、透明な茶色の溶液を得た。(3S)-3-メチルモルホリンをジクロロメタンに溶解させ、これを一滴ずつ添加し、この反応を-5 未満で維持した。次に、冷却槽を除去し、この混合物を1時間攪拌した。この反応混合物を2時間加熱還流し、続いてこの反応混合物を水で洗浄し、乾燥させ、続いて蒸発させた。粗生成物を分取用HPLCで精製し、望ましい材料を固体として得た(19.3g)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.21 - 1.23 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.19 - 3.26 (m, 1H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 3.58 - 3.62 (1H, m), 3.73 (d, 1H), 3.92 - 3.96 (m, 2H), 4.27 - 4.31 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.92 (s, 1H)

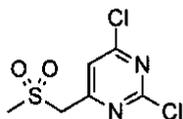
LCMSスペクトル: MH⁺ 306, 保持時間1.42分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

【0417】

2, 4-ジクロロ-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン

【0418】

【化73-1】



【0419】

6-(メチルスルホニルメチル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(132g, 0.65mol)をオキシ塩化リン(1.2L)に添加し、この混合物を16時間加熱還流し、続いて室温に冷却した。過量のオキシ塩化リンを真空中で除去し、残留物をトルエン(2×500mL)で共沸させ、ジクロロメタンに溶解させた。次にこの混合物をゆっくり氷(4L)上に注ぎ、20分間攪拌し、続いてジクロロメタン(3×1L)(不溶性の黒色の材料をろ過して除き、捨てた)、および、酢酸エチル(2×1L)で抽出した。抽出物を合わせ、乾燥させ、続いて蒸発させて、望ましい材料を暗褐色の固体として残留させた(51g)。この材料をそれ以上精製しないで用いた。

10

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 3.13 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.87 (s, 1H)

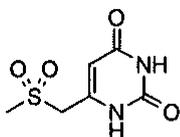
LCMSスペクトル: MH⁺ 239, 保持時間1.21分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

【0420】

6-(メチルスルホニルメチル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

【0421】

【化73-2】



20

【0422】

6-(クロロメチル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン(175 g, 1.09 mol)をDMF(2 L)中に溶解し、メタンсульフィン酸ナトリウム塩(133.5 g, 1.31 mol)を加えた。反応を125℃まで2時間で加熱してから冷まし、懸濁液をろ過して減圧濃縮し、黄色の固体を得た。粗製の物質を水で洗浄、ろ過後、トルエンで粉砕(triturate)した。固体をろ過し、イソヘキサンで粉砕すると、望ましい化合物が黄色固体(250 g)として残留した。当該物質をさらに精製することなく使用した。

30

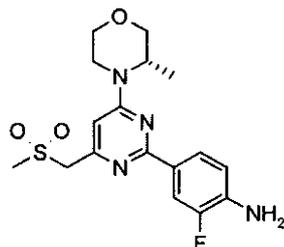
【0423】

6-(クロロメチル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオンは市販されている物質である。

2-フルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン

【0424】

【化74】



40

【0425】

2-クロロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(860mg)を、7:3:2のDME:水:エタノール中の18%DMF(21mLの溶媒の総体積)に溶解させた。続いて、4-ピナコラートホウ素-2-フルオロアニリン(1.005g)、2M炭酸ナトリウム(4mL)、および、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(99mg)をこの溶液に添加し、還流下で90℃で5時間、窒素雰囲気下で加熱した。この反応液をDCM(50mL)と水(50mL)と

50

で分配した。有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。茶色の油をジクロロメタンに溶解させ、ろ過し、微細な物質を除去し、20分間にわたりイソヘキサン中の0~50%酢酸エチルの勾配を用いて精製するためにコンパニオン(Companion)にローディングした。精製した生成物を、薄黄色の油として得た。

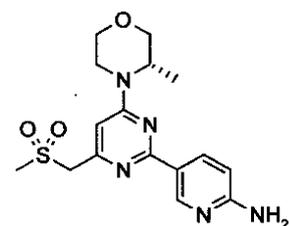
LCMSスペクトル: MH⁺ 381, 保持時間1.32分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

【0426】

5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-アミン

【0427】

【化75】



【0428】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(363mg, 1.19mmol)を、7:3:2のDME:水:エタノールの混合物中の18%DMF(7mL)の溶液に溶解させた。5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(496mg, 2.25mmol)、2M炭酸ナトリウム溶液(2mL)、および、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(42mg)をこの溶液に添加し、これを、窒素雰囲気下で、還流下で90℃で90分間加熱した。この反応液を酢酸エチル(50mL)と水(50mL)とで分配し、有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、望ましい生成物を黄色の油として得て(410mg)、これをそれ以上精製しないで用いた。

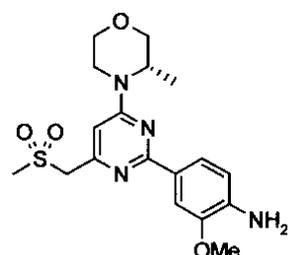
LCMSスペクトル: MH⁺ 364, 保持時間0.89分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

【0429】

2-メトキシ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン

【0430】

【化76】



【0431】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(700mg, 2.29mmol)を、7:3:2のDME:水:エタノールの混合物中の18%の溶液DMF(7mL)に溶解させた。続いて、(4-アミノ-3-メトキシ-フェニル)ボロン酸(574mg, 3.43mmol)、2M炭酸ナトリウム溶液(4mL)、および、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(81mg)をこの溶液に添加し、90℃で1時間還流した。この反応液を自然に室温まで冷却し、続いて酢酸エチル(50mL)と水(50mL)とで分配し、有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解させ、ろ過し、不溶性物質を除去した。ろ液をコンパニオンを用いて精製した。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (d, 3H), 3.17 - 3.21 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.64 - 3.67 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.83 (s, 3

10

20

30

40

50

H), 3.97 - 4.01 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.46 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.68 - 6.70 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.97 (s, 1H)

LCMSスペクトル: MH⁺ 393, 保持時間1.17分間, 5分間の酸の方法。

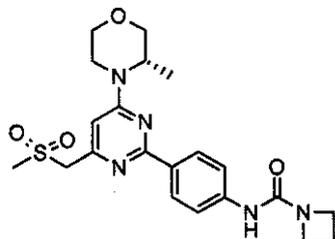
【0432】

実施例2:

N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド

【0433】

【化77】



10

【0434】

トルエン(0.245ml, 0.50mmol)中のホスゲン20%溶液を、ジクロロメタン(0.5mL)で希釈した。4-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン(150mg, 0.41mmol)を、ジクロロメタン(2mL)およびピリジン(0.5mL)に溶解させた。これを、ホスゲン溶液に一滴ずつ2分間かけて添加した。この反応液を室温で1時間攪拌した。続いてアゼチジン(0.034mL, 0.50mmol)を添加し、この混合物を室温で1時間攪拌した。この反応液を水と酢酸エチル(それぞれ25mL)との間で分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させた。黄色の油をクロマトグラフィーでイソヘキサン中の10~70%酢酸エチルで溶出させることによって精製し、望ましい材料を黄色の発泡体として得た(50mg, 25%)。

20

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.25 (d, 3H), 2.16 - 2.24 (m, 2H), 3.19 - 3.23 (m, 4H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.64 - 3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.99 (t, 5H), 4.17 (s, 1H), 4.49 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.62 - 7.64 (m, 2H), 8.20 - 8.23 (m, 2H), 8.57 (s, 1H)

30

LCMSスペクトル: MH⁺ 446, 保持時間1.37分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

【0435】

以下の化合物を、N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミドと類似の方法で、4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン、および、適切なアミンから製造した。

【0436】

【表 1 2】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) | 注釈 |
|-----|----|--|-------------|-------------|---------------------|
| 2a | | 1-(2-メトキシエチル)-1-メチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 478 | 1.46 | N/a |
| 2b | | 1, 1-ジメチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 434 | 1.28 | 逆相クロマトグラフィーによって精製した |
| 2c | | 3-[2-メトキシ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素 | 464 | 1.54 | 逆相クロマトグラフィーによって精製した |
| 2d | | 1-メチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 420 | 1.19 | 逆相クロマトグラフィーによって精製した |
| 2e | | 3-[2-フルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-メチル-尿素 | 438 | 1.44 | 逆相クロマトグラフィーによって精製した |
| 2f | | 3-[2-フルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素 | 452 | 1.55 | 逆相クロマトグラフィーによって精製した |

10

20

30

40

【 0 4 3 7 】

実施例 2a: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.25 (d, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.23 - 3.27 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.51 (s, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.64 - 3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 1H), 4.17 - 4.21 (m, 1H), 4.50 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 8.21 - 8.23 (m, 2H), 8.47 (s, 1H)

実施例 2b: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.24 - 1.26 (m, 3H), 2.96 (s, 6H), 3.21

50

(s, 3H), 3.25 (d, 1H), 3.48 - 3.54 (m, 1H), 3.64 - 3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.49 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.20 - 8.23 (m, 2H), 8.50 (s, 1H)

実施例2c: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.25 - 1.27 (m, 3H), 2.97 (s, 6H), 3.18 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.65 - 3.69 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.98 - 4.02 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.91 - 7.94 (m, 2H), 8.00 (s, 1H)

実施例2d: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.25 (d, 3H), 2.66 - 2.67 (d, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.23 (d, 1H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.64 - 3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.97 - 4.01 (m, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 6.08 (q, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.49 - 7.53 (m, 2H), 8.20 - 8.22 (m, 2H), 8.76 (s, 1H)

実施例2e: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.24 - 1.26 (m, 3H), 2.69 (d, 3H), 3.23 - 3.24 (m, 1H), 3.26 - 3.27 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.64 - 3.67 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.97 - 4.01 (m, 1H), 4.16 - 4.20 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.57 (q, 1H), 6.82 (s, 1H), 8.02 - 8.09 (m, 1H), 8.05 - 8.07 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.55 (d, 1H)

実施例2f: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.25 - 1.27 (m, 3H), 2.96 (s, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.64 - 3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.98 - 4.02 (m, 1H), 4.21 (t, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.02 - 8.11 (m, 2H), 8.15 (s, 1H)

試験(a): 実施例(2) 0.31 μM ; 実施例(2a) 2.3 μM ; 実施例(2b) 0.29 μM ; 実施例(2c) 1.2 μM ; 実施例(2d) 0.0068 μM ; 実施例(2e) 0.038 μM ; 実施例(2f) 1.7 μM .

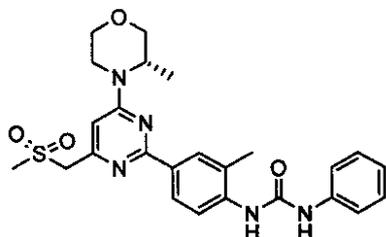
【0438】

実施例3:

1-[2-メチル-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【0439】

【化78】



【0440】

2-メチル-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン(130mg, 0.34mmol)を、1, 4-ジオキササン(4mL)に溶解させた。フェニルイソシアネート(0.038mL, 0.34mmol)を添加し、この反応液を75 で3時間加熱した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、得られた残留物を酢酸エチルで粉碎し、望ましい化合物をクリーム色の固体として得た(42mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.23 - 3.26 (m, 1H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.64 - 3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.50 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.97 - 7.01 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.47 - 7.50 (m, 2H), 8.08 (s, 2H), 8.13 (d, 2H), 9.13 (s, 1H)

LCMSスペクトル: MH^+ 496, 保持時間2.08分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

【0441】

以下の化合物を、類似した方法で適切なアニリン、および、イソシアネートから製造した。

【0442】

10

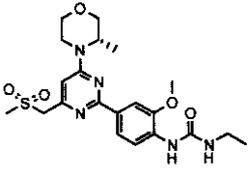
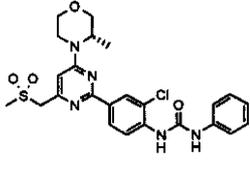
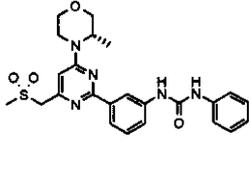
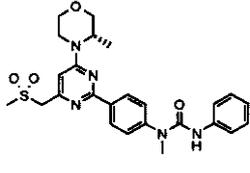
20

30

40

50

【表 1 3】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) | 注釈 |
|-----|---|---|-------------|-------------|---|
| 3a |  | 1-エチル-3-[2-メトキシ -4-[4-[(3S)-3-メチルモルホ リン-4-イル]-6-(メチルスル ホニルメチル)ピリミジン-2- イル]フェニル]尿素 | 464 | 1.54 | 逆相クロマトグ ラフィー、それに 続いて順相クロ マトグラフィー によって精製し た |
| 3b |  | 1-[2-クロロ-4-[4-[(3S)-3-メ チルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリ ミジン-2-イル]フェニル]-3- フェニル尿素 | 515 | 2.51 | シリカでDCM中 の0~4%メタノ ールを用いて溶 出させることに よって精製した |
| 3c |  | 1-[3-[4-[[(3S)-3-メチルモル ホリン-4-イル]-6-(メチルス ルホニルメチル)ピリミジン -2-イル]フェニル]-3-フェニ ル尿素 | 481 | 2.30 | DMF/水で再結晶 させ(2回)、それ に続いてアセト ニトリルで粉碎 させることによ って精製した |
| 3d |  | 1-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メ チルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリ ミジン-2-イル]フェニル]-3- フェニル尿素 | 496 | 2.18 | |

10

20

30

【 0 4 4 3】

実施例3a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.07 (t, 3H), 1.25 (d, 3H), 3.09 - 3.14 (m, 2H), 3.19-3.24 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.64 - 3.68 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.97 - 4.01 (m, H), 4.17 - 4.20 (m, 1H), 4.50 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.21 - 8.24 (m, 1H)

40

実施例3b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.26 (d, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.25 (d, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 8.24-8.27 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)

実施例3c: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.27 (d, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.53 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.82 (s

50

, 1H)

実施例3d: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.25 (d, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.52 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.44 (m, 4H), 8.33 (s, 1H), 8.35 (s, 2H)

試験 (a): 実施例(3) 1.5 μM ; 実施例(3a) 0.1 μM ; 実施例(3b) 0.44 μM ; 実施例(3c) 3.3 μM ; 実施例(3d) 2.9 μM 。

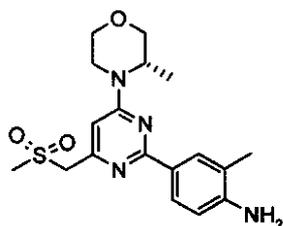
【0444】

以下で、2-メチル-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリンの製造を説明する。

2-メチル-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン

【0445】

【化79】



【0446】

4-プロモ-2-メチルアニリン(1.00g, 5.37mmol)、酢酸カリウム(1.59g, 16.1mmol)、および、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(1.64g, 6.45mmol)を、1, 4-ジオキサソ(20mL)に溶解させ、この溶液を5分間脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(264mg, 0.32mmol)を添加し、この反応液を90 で4時間攪拌した。2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(1.65g, 5.37mmol)、エタノール(1.5mL)、2M炭酸ナトリウム水溶液(3mL)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(264mg)を添加した。この反応液を90 で18時間維持し、続いて室温に冷却させた。水(15mL)および酢酸エチル(15mL)を添加し、この混合物をろ過し、不溶性の不純物を除去した。相を分離し、水層を2回に分けた酢酸エチル(15mL)で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ(MgSO_4)、真空中で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~3%メタノールで溶出させ、望ましい化合物をベージュ色の発泡体として得た(290mg)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.22 - 1.24 (m, 3H), 3.16 - 3.19 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.46 - 3.52 (m, 1H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.96 - 4.00 (m, 1H), 4.14 - 4.18 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.91 - 7.94 (m, 2H)

LCMSスペクトル: MH^+ 377, 保持時間1.21分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

【0447】

以下で、2-クロロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリンの製造を説明する。

2-クロロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン

【0448】

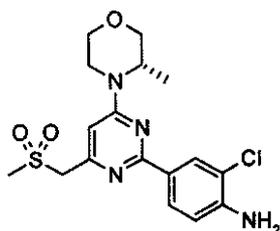
10

20

30

40

【化80】



【0449】

4-ブromo-2-クロロアニリン(1.00g, 4.84mmol)、酢酸カリウム(1.58g, 14.5mmol)およびビス(ピナコラート)ジボロン(1.64g, 5.81mmol)を、1, 4-ジオキサン(20mL)に溶解させた。この溶液を窒素下で5分間脱気した。[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン](213mg, 0.29mmol)を添加した。この反応液を90 で4時間撹拌した。エタノール(1.5mL)、2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(1.49g, 4.84mmol)、2M炭酸ナトリウム溶液(5.4mL)および[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン](213mg)を添加し、加熱を18時間続けた。この反応液を乾燥するまで蒸発させ、残留した水(15mL)と酢酸エチル(15mL)とで分配した。この混合物をろ過し、不溶性物質を除去し、相を分離し、水層を酢酸エチル(15mL)で洗浄した。合わせた有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させたところ黄色の油になった。粗生成物を、シリカでのクロマトグラフィーで、DCM中の0~4%メタノールで溶出させることによって精製し、望ましい材料をクリーム色の発泡体として得た(1.1g)。

10

20

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.22-1.24 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.19-3.21 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 4.46 (s, 3H), 5.82 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.14 (d, 1H)

LCMSスペクトル: MH+397, 保持時間1.64分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

【0450】

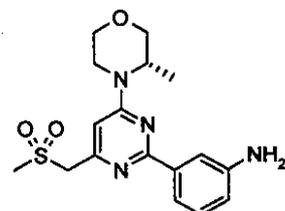
以下で、3-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリンの製造を説明する。

3-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン

30

【0451】

【化81】



【0452】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(1.50g, 4.91mmol)を、18%DMF7:3:2ジメトキシエタン:水:エタノール(15mL)に溶解させた。(3-アミノフェニル)ボロン酸(1.01g, 7.36mmol)、2M炭酸ナトリウム(5mL)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(173mg, 0.25mmol)をこの溶液に添加した。この反応液を90 で18時間、窒素雰囲気下で還流し、続いてこの反応液を冷却させ、酢酸エチル(50mL)と水(50mL)とで分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空にして乾燥させた。得られた茶色の油をDCMに溶解させ、ろ過し、不溶性物質を除去し、続いてろ液をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~4%メタノールで溶出させ、望ましい生成物を黄色の油として得た(1.61g)。

40

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24-1.26 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 3

50

.19-3.26 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.99 (d, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.49 (s, 3H), 6.67-6.70 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.57-7.58 (m, 1H), 7.96 (s, 1H)

LCMSスペクトル: MH+364, 保持時間0.93分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

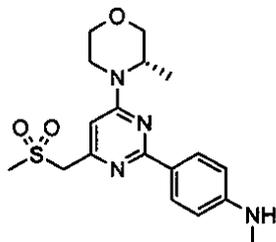
【0453】

以下で、N-メチル-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリンの製造を説明する。

N-メチル-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン

【0454】

【化82】



【0455】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(1.01g, 3.30mmol)を、7:3:2のジメトキシエタン:水:エタノール(7mL)中の18%DMFに溶解させた。N-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(1.00g, 4.29mmol)、2M炭酸ナトリウム溶液(4mL)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(116mg, 0.16mmol)をこの溶液に添加した。この反応液を90℃で3時間、窒素雰囲気下で還流し、続いてこの混合物を冷却させ、酢酸エチル(30mL)と水(30mL)とで分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。茶色の油をDCMに溶解させ、ろ過し、不溶性物質を除去し、続いてろ液をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~4%メタノールで溶出させ、望ましい生成物を黄色の発泡体として得た(1.12g, 90%)

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (d, 3H), 2.74 (d, 3H), 3.06-3.17 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 6.14 (q, 1H), 6.57-6.61 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 2H)

LCMSスペクトル: MH+377, 保持時間1.33分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

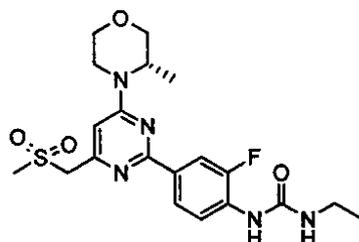
【0456】

実施例4:

1-エチル-3-[2-フルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0457】

【化83】



【0458】

ビス(トリクロロメチル)カーボネート(44mg, 0.16mmol)を、DCM(0.25mL)に溶解させ、無色の溶液を得た。2-フルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスル

10

20

30

40

50

ホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン(140mg, 0.39mmol)を、DCM(2.0mL)およびピリジン(0.2mL)に溶解させた。得られた溶液を、ビス(トリクロロメチル)カーボネート溶液に0 で一滴ずつ添加し、この混合物を室温に温め、続いて10分間攪拌した。エチルアミン(THF中の2M溶液, 0.5mL, 1.0mmol)を添加し、この混合物を室温で1時間攪拌した。水(5mL)を添加し、水層をDCM(5mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮した。この原油を分取用HPLCで精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(149mg, 84%)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.08 (t, 3H), 1.25 (d, 3H), 3.13 - 3.18 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.22 - 3.27 (m, 1H), 3.47 - 3.53 (m, 1H) 3.63 - 3.67 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.97 - 4.01 (m, 1H), 4.16 - 4.20 (m, 1H), 4.49 (m, 3H), 6.68 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 8.01 - 8.08 (m, 2H), 8.29 (t, 1H), 8.47 (d, 1H)

10

質量スペクトル:

以下の化合物を、適切なアニリン、および、アミンを用いた類似した方法で製造した。

【 0 4 5 9 】

【表 1 4】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|--|-------------|-------------|
| 4a | | N-[2-フルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド | 463 | 1.61 |
| 4b | | 3-[2-フルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-プロパン-2-イル-尿素 | 465 | 1.83 |
| 4c | | 3-[2-メトキシ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-メチル-尿素 | 450 | 1.36 |
| 4d* | | 1-(2-メトキシエチル)-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 464 | 1.32 |
| 4e* | | 1-(2-メトキシエチル)-3-[2-メトキシ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 440 | 1.47 |
| 4f* | | 3-[2-フルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-(2-メトキシエチル)-1-メチル-尿素 | 495 | 1.74 |
| 4g* | | 3-[2-フルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-(2-メトキシエチル)尿素 | 482 | 1.87 |

*シリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~5%メタノールで溶出させた。

【0460】

実施例4a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (d, 3H), 2.16 - 2.24 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.23 - 3.26 (m, 1H), 3.47 - 3.54 (m, 1H), 3.63 - 3.67 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 4.00 (t, 5H), 4.19 (d, 1H), 4.50 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.83 - 7.87 (m,

10

20

30

40

50

1H, 8.04 (d, 1H₆), 8.08 - 8.10 (m, 1H), 8.18 (s, 1H)

実施例4b: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.12 (d, 6H), 1.25 (d, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.24 (d, 1H), 3.47 - 3.53 (m, 1H), 3.63 - 3.67 (m, 1H), 3.74 - 3.82 (m, 2H), 3.97 - 4.01 (m, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.49 (s, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 8.01 - 8.08 (m, 2H), 8.29 (t, 1H), 8.37 (d, 1H)

実施例4c: ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.25 - 1.26 (m, 3H), 2.66 - 2.67 (m, 3H), 3.18 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.65 - 3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.98 - 4.02 (m, 1H) 4.19 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.79 (s, H.), 6.85 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.22 - 8.24 (m, 1H)

実施例4d: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (d, 3H), 3.19 - 3.24 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 3.47 - 3.53 (m, 1H), 3.63 - 3.67 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.97 - 4.01 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.49 (s, 3H), 6.27 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 2H), 8.19 - 8.23 (m, 2H), 8.78 (s, 1H)

実施例4e: ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.25 - 1.26 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.38 - 3.40 (m, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.00 (d, 1H), 4.17 - 4.21 (m, 1H), 4.50 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.88 - 7.90 (m, 2H), 8.22 - 8.24 (m, 1H), 8.26 (1s, H)

実施例4f: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.24 - 1.26 (m, 3H.), 2.97 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.23 - 3.26 (m, 1H), 3.47 - 3.56 (m, 5H), 3.64 - 3.67 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.97 - 4.01 (m, 1H), 4.17 - 4.21 (m, 1H), 4.50 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.02 - 8.10 (m, 2H), 8.41 (s, 1H)

実施例4g: ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.25 (d, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.97 - 4.01 (m, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.50 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.87 (t, 1H), 8.02 - 8.09 (m, 2H), 8.29 (t, 1H), 8.63 (d, 1H)

試験(a): 実施例(4) 0.031 μM ; 実施例(4a) 1 μM ; 実施例(4b) 0.14 μM ; 実施例(4c) 0.8 μM ; 実施例(4d) 0.17 μM ; 実施例(4e) 0.6 μM ; 実施例(4f) 0.68 μM ; 実施例(4g) 0.83 μM.

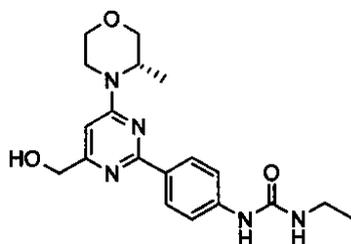
【0461】

実施例5:

1-エチル-3-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0462】

【化84】



【0463】

1-[4-[4-[(ジメチル-tert-ブチル-シリル)オキシメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-エチル-尿素(104mg)を、THF(10mL)に溶解させ、TBAF(1.0M溶液, 0.22mL)を添加した。この反応液を室温で1時間攪拌し、続いてSCX-2カラムを通過させた。カラムを、メタノールで洗浄し、望ましい材料をメタノール中の7Nアンモニアで溶出させた。その分画を真空中で濃縮し、望ましい化合物を白色の固体として得た(76mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.07 (3H, t), 1.23 (3H, d), 3.11 - 3.16 (2H, m), 3.19 - 3.23 (1H, m), 3.49 (1H, d), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H,

10

20

30

40

50

d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.16 (1H, d), 4.45 (2H, d), 4.48 (1H, s), 5.38 (1H, s), 6.14 (1H, t), 6.66 (1H, s), 7.46 (2H, d), 8.19 (2H, d), 8.62 (1H, s)

質量スペクトル; M+H⁺ 372。

試験(a): 0.063 μM。

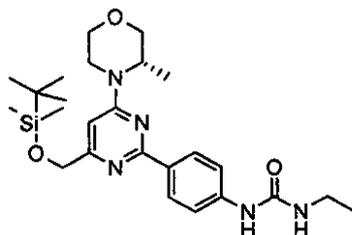
【0464】

以下で、1-[4-[4-[(ジメチル-tert-ブチル-シリル)オキシメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-エチル-尿素の製造を説明する。

1-[4-[4-[(ジメチル-tert-ブチル-シリル)オキシメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-エチル-尿素

【0465】

【化85】



【0466】

4-[4-[(ジメチル-tert-ブチル-シリル)オキシメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(250mg)を、1, 4-ジオキサン(4mL)に溶解させ、エチルイソシアネート(0.144mL)を添加した。この反応液を、マイクロ波反応器中で120 で1時間加熱した。この反応液を真空中で濃縮し、続いて残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の2.5%メタノールで溶出させ、望ましい化合物を白色の固体として得た(106mg)。

10

20

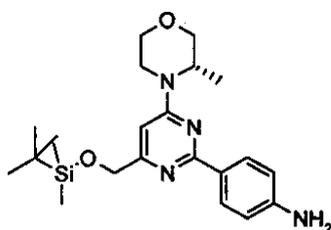
質量スペクトル; M+H⁺ 486。

【0467】

4-[4-[(ジメチル-tert-ブチル-シリル)オキシメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【0468】

【化86】



30

【0469】

[2-(4-アミノフェニル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール(1.54g)を、DCM(60mL)に溶解させ、tert-ブチルジメチルシリル塩化物(928mg)、および、イミダゾールを添加した。この混合物を室温で0.5時間攪拌し、その後ろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の1%メタノールで溶出し、望ましい化合物を白色の固体として得た(1.61g)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 0.12 - 0.13 (6H, m), 0.94 - 0.95 (9H, m), 1.21 (3H, d), 3.13 - 3.20 (1H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.13 (1H, d), 4.37 - 4.39 (1H, m), 4.60 (2H, s), 5.48 (2H, d), 6.50 (1H, s), 6.57 - 6.59 (2H, m), 8.02 - 8.04 (2H, m)

質量スペクトル; M+H⁺ 415。

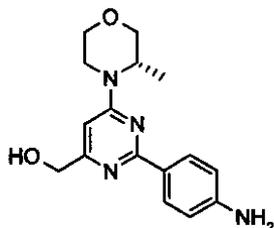
【0470】

50

[2-(4-アミノフェニル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール

【0471】

【化87】



10

【0472】

tert-ブチルN-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(1.20g)を、ジオキサン(5mL)中の4M塩化水素、および、ジオキサン(5mL)に溶解させた。この反応液を18時間攪拌し、続いてDCM(10mL)を添加して、材料の可溶化を促進した。この反応液を40℃でさらに18時間攪拌し、続いて乾燥するまで蒸発させた。この固体を、DCM(20mL)に懸濁し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(6mL)および水(4mL)の混合物を添加した。有機物を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、望ましい化合物を薄黄色の固体として得た(648mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.21 (3H, d), 3.16 (1H, d), 3.48 (1H, d), 3.61 - 3.65 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.95 (1H, d), 4.13 (1H, d), 4.41 (2H, d), 4.45 (1H, s), 5.32 (1H, t), 5.47 (2H, s), 6.57 - 6.59 (3H, m), 8.02 - 8.04 (2H, m)

20

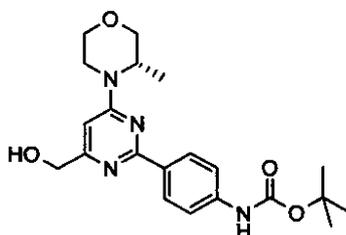
質量スペクトル; M+H⁺ 301。

【0473】

tert-ブチルN-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【0474】

【化88】



30

【0475】

[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール(2.44g)、(4-Boc-アミノフェニル)ボロン酸(4.76g)、2M炭酸ナトリウム溶液(10mL)、および、溶媒混合物(7:3:2のDME:水:エタノール中の18%DMF)(35mL)の混合物を脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(300mg)を添加し、この反応液を80℃で3時間加熱した。この反応液を自然に冷却し、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル(200mL)と水(200mL)とで分配し、有機物をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の2.5%メタノールで溶出し、望ましい化合物を白色の固体として得た(4.00g)。

40

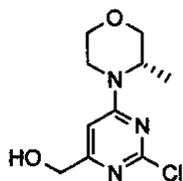
質量スペクトル; M+H⁺ 401。

【0476】

[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール

【0477】

【化89】



【0478】

メチル2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキシラート (3.15g)を、乾燥THF(20mL)に溶解させ、窒素下で0℃に冷却した。これに、水素化ホウ素リチウムの溶液(THF中の2.0M溶液, 6.09mL)を一滴ずつ添加した。この溶液を室温に温め、1時間攪拌した。この反応液を、水(20mL)でクエンチし、続いて乾燥するまで蒸発させた。残留物を酢酸エチル(150mL)に溶解させ、水(150mL)、続いてブライン(50mL)で洗浄した。有機物を真空中で濃縮し、望ましい化合物を白色の固体として得た(2.44g)。

10

NMRスペクトル: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.20 - 1.21 (3H, m), 3.18 - 3.22 (1H, m), 3.40 - 3.47 (1H, m), 3.56 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.91 - 3.94 (1H, m), 3.98 (1H, d), 4.35 (3H, d), 5.51 (1H, t), 6.74 (1H, s)

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 244。

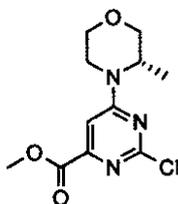
【0479】

メチル2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキシラート

【0480】

20

【化90】



【0481】

メチル2, 6-ジクロロピリミジン-4-カルボキシラート(5.00g)を、DCM(120mL)に溶解させた。トリエチルアミン(3.70mL)およびDCM(10mL)に溶解させた(3S)-3-メチルモルホリン(2.49g)を10分間にわたり一滴ずつ添加した。この反応液をそのまま室温で1時間攪拌させ、続いてこの混合物を真空中で濃縮し、DCM(300mL)に溶解させた。有機物を水(150mL)で洗浄し、乾燥させた(MgSO_4)。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の2.5%メタノールで溶出し、望ましい化合物を白色の固体として得た(3.15g)。

30

NMRスペクトル: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.22 - 1.24 (3H, m), 3.25 (1H, d), 3.41 - 3.48 (1H, m), 3.57 - 3.61 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.91 - 3.95 (1H, m), 4.25 (1H, s), 4.45 (1H, s), 7.29 (1H, s)

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 272。

【0482】

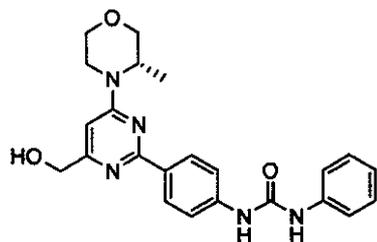
40

実施例6:

1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【0483】

【化 9 1】



【 0 4 8 4 】

1-(4-ブromo-フェニル)-3-フェニル-尿素(960mg)、酢酸カリウム(969mg)、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.01g)を、1, 4ジオキサン(50mL)に溶解させた。この溶液を5分間脱気し、続いて1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(162mg)を添加し、この反応液を80 °Cで3時間加熱した。追加の1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(162mg)を添加し、この反応液を80 °Cでさらに3時間撹拌した。[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール(803mg)、エタノール(3.75mL)、2M炭酸ナトリウム溶液(6.9mL)および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(162mg)を添加し、加熱を16時間続けた。さらに追加のエタノール(5mL)および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(162mg)を添加し、この反応液をさらに5時間撹拌し、その後冷却し、2M塩酸で中和した。この反応混合物を3個のSCX-2カラムに通過させ、その都度サンプルをローディングし、メタノールで洗浄し、続いてメタノール中の7Nアンモニアで望ましい材料を取り出した。この溶液を真空中で濃縮し、残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の5%メタノールで溶出させ、望ましい材料を白色の固体として得た(398mg)。

10

20

30

NMRスペクトル: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.24 (3H, d), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.47 (2H, d), 4.50 (1H, s), 5.39 (1H, t), 6.68 (1H, s), 6.97 - 7.01 (1H, m), 7.28 - 7.31 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.46 - 7.48 (2H, m), 7.52 - 7.56 (2H, m), 8.25 - 8.27 (2H, m), 8.68 (1H, s), 8.87 (1H, s)

質量スペクトル; M+H⁺ 419。

試験(a): 0.56 μM。

【 0 4 8 5 】

[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノールの製造は上述した通りである。

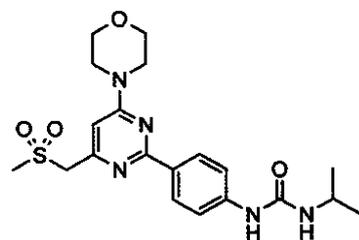
【 0 4 8 6 】

実施例7:

3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-プロパン-2-イル-尿素

【 0 4 8 7 】

【化 9 2】



【 0 4 8 8 】

4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]アニリン(7

50

0mg, 0.2mmol) およびイソプロピルイソシアネート(0.1mL, 1mmol)をジオキサン(2mL)中で70 で4時間加熱した。この反応混合物を蒸発させ、残留物を酢酸エチルで粉碎した。懸濁液をろ過し、白色の固体を酢酸エチルおよびジエチルエーテルで洗浄し、続いて真空中で60 で一晩乾燥させ、表題の化合物を得た(38mg)。

LCMSスペクトル: MH+ 434, 保持時間1.66分間, 方法 : モニターは塩基性で行った。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.11 (d, 6H), 3.2 (s, 3H), 3.7 (m, 8H), 3.76 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 6.05 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 8.2 (d, 2H), 8.54 (s, 1H)

以下の化合物を、類似した方法で、XXXから適切なイソシアネートを用いて製造した。

【 0 4 8 9 】

【表 15】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|---|-------------|-------------|
| 7a | | 1-(4-メチルフェニル)-3-[4-[4-(メチル スルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル -ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 482.03 | 2.15 |
| 7b | | 3-(4-クロロフェニル)-1-[4-[4-(メチル スルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル -ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 501.95 | 2.26 |
| 7c | | 1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モ ルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フ ェニル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェ ニル]尿素 | 536.00 | 2.39 |
| 7d | | 1-(3, 5-ジメチルフェニル)-3-[4-[4-(メ チルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4- イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 496.05 | 2.29 |
| 7e | | 3-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6- モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル] フェニル]尿素 | 533.97 | 2.25 |
| 7f | | 3-(4-フルオロフェニル)-1-[4-[4-(メチ ルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イ ル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 485.97 | 2.07 |
| 7g | | 3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6- モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル] フェニル]尿素 | 519.96 | 2.29 |

10

20

30

40

【 0 4 9 0 】

【表 16】

(続き)

| | | | | |
|-----|--|---|--------|------|
| 7h* | | 1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素 | 468.56 | 3.00 |
| 7i* | | 1-(4-メトキシフェニル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 498.60 | 2.93 |
| 7j* | | 3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-ペンチル-尿素 | 462.64 | 3.02 |
| 7k* | | 3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 504.59 | |
| 7l* | | 3-シクロヘキシル-1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 474.63 | 3.02 |
| 7m* | | 1-エチル-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 420.60 | 2.49 |
| 7n* | | 3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-プロピル-尿素 | 434.61 | 2.66 |

10

20

30

40

【 0 4 9 1 】

【表 17】

(続き)

| | | | | |
|-----|--|---|--------|------|
| 7o* | | 1-(3-エチルフェニル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 496.62 | 3.29 |
| 7p* | | 3-(2-フリルメチル)-1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 472.58 | 2.76 |
| 7q* | | 1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-チオフエン-2-イルエチル)尿素 | 502.58 | 2.96 |
| 7r* | | 1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-チオフエン-2-イル-尿素 | 474.54 | 2.92 |

* 化合物を分取用 HPLC によってさらに精製した

【 0 4 9 2 】

実施例 7a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 2.25 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.71 (s, 8H), 4.49 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.6 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)

実施例 7b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 3.22 (s, 3H), 3.70 (s, 8H), 4.49 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)

実施例 7c: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 3.21 (s, 3H), 3.72 (s, 8H), 4.49 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.65 (m, 4H), 8.3 (d, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.13 (s, 1H)

実施例 7d: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 2.23 (s, 6H), 3.21 (s, 3H), 3.72 (bs, 8H), 4.49 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)

実施例 7e: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 3.21 (s, 3H), 3.72 (s, 8H), 4.49 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.3 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)

実施例 7f: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 3.22 (s, 3H), 3.70 (bs, 8H), 4.49 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

実施例 7g: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 3.21 (s, 3H), 3.72 (s, 8H), 4.49 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.8 (m, 1H), 8.28 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.05 (s, 1H)

実施例 7i: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 3.22 (s, 3H), 3.70 (bs, 8H), 4.49 (s, 2

10

20

30

40

50

H), 6.84 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)

実施例7j: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.88 (m, 3H), 1.39 (m, 4H), 1.43 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.70 (bs, 8H), 4.47 (s, 2H), 6.2 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.66 (s, 1H)

実施例7m: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.05 (t, 3H), 3.12 (q, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.7 (bs, 8H), 4.46 (s, 2H), 6.19 (t, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.69 (s, 1H)

実施例7n: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.87 (m, 3H), 1.45 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.70 (bs, 8H), 4.45 (s, 2H), 6.14 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.69 (s, 1H)

実施例7o: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.19 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.70 (bs, 8H), 4.49 (s, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)

実施例7p: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 3.20 (s, 3H), 3.70 (bs, 8H), 4.31 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.61 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.77 (s, 1H)

実施例7q: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 2.98 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.70 (bs, 8H), 4.47 (s, 2H), 6.29 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.80 (s, 1H)

試験(a): 実施例(7) $0.17 \mu\text{M}$; 実施例(7a) $0.28 \mu\text{M}$; 実施例(7b) $0.42 \mu\text{M}$; 実施例(7c) $1.7 \mu\text{M}$; 実施例(7d) $2.6 \mu\text{M}$; 実施例(7e) $2.6 \mu\text{M}$; 実施例(7f) $0.029 \mu\text{M}$; 実施例(7g) $1.3 \mu\text{M}$; 実施例(7h) $0.24 \mu\text{M}$; 実施例(7i) $0.032 \mu\text{M}$; 実施例(7j) $1.9 \mu\text{M}$; 実施例(7k) $0.72 \mu\text{M}$; 実施例(7l) $7 \mu\text{M}$; 実施例(7m) $0.081 \mu\text{M}$; 実施例(7n) $0.2 \mu\text{M}$; 実施例(7o) $1.7 \mu\text{M}$; 実施例(7p) $3.8 \mu\text{M}$; 実施例(7q) $1.7 \mu\text{M}$; 実施例(7r) $0.19 \mu\text{M}$.

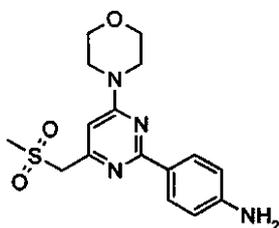
【0493】

以下で、4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]アニリンの製造を説明する。

4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]アニリン

【0494】

【化93】



【0495】

2-メチルスルファニル-4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン (1.00g, 3.3mmol)、4-アミノフェニルボロン酸(904mg, 6.60mmol)、銅(I)チオフェン-2-カルボキシレート(1.64g, 8.58mmol)、Pd(PPh₃)₄(153mg, 0.04当量, 0.13mmol)を、マイクロ波容器に添加し、1、4-ジオキサン(20mL)を添加した。この系をN₂で脱気し、密封し、マイクロ波反応器中で130 で1時間加熱した。この反応液を冷却したら水に注入し、得られた沈殿をろ過によって回収し、真空中で乾燥させ、表題の化合物をオフホワイト色の固体として得た。(988mg)

LCMSスペクトル: MH⁺ 349.41, 保持時間1.43 方法:モニターは酸性で行った。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, DMSO) 3.20 (3H, s), 3.61 - 3.83 (8H, m), 4.43 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.60 (2H, d), 6.70 (1H, s), 8.04 (2H, d)。

【0496】

10

20

30

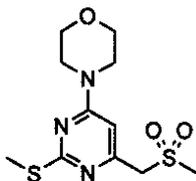
40

50

2-メチルスルファニル-4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン

【0497】

【化94】



【0498】

2-メチルスルファニル-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-4-オール(15g, 63.97mmol)をオキシ塩化リン(100ml)中で約1時間加熱還流した。オキシ塩化リンを蒸発させ、残留物を水酸化ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチルに抽出した。続いて、得られた混合物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させて、未精製の塩化生成物を得た。続いて、これをDCMに溶解させ、モルホリン(319mmol、28ml)を添加し、この反応液を室温で撹拌した。完了したら、得られた沈殿を白色の固体として回収した。ろ液を濃縮してより多くの固体を得たため、合計の収率は13.7gであった。

NMRスペクトル: ^1H NMR (300.132 MHz, DMSO) 2.45 (s, 3H), 3.49 - 3.74 (m, 8H), 4.37 (s, 2H), 6.66 (s, 1H) ppm。

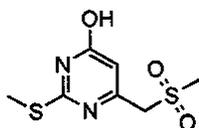
LCMSスペクトル: MH⁺ 304.50, 保持時間1.49分間, 方法: モニターは塩基性で行った。

【0499】

2-メチルスルファニル-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-4-オール

【0500】

【化95】



【0501】

6-(シクロメチル)-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-オール(19.07g, 100mmol)を、アセトニトリル(400ml)に懸濁した。この撹拌した懸濁液に、メタンサルフィン酸のナトリウム塩(12.255g, 120mmol)およびDMF(100ml)を添加した。続いてこの反応液を100℃に加熱し、黒ずんだ懸濁液を得て、LCMSでモニターした。完了したら、溶媒を除去し、得られた生成物を1:1のMeOH:DCM(200ml)に添加し、酢酸(10ml)で酸性化した。得られた沈殿を回収し、水(200ml)およびMeOH(100ml)で洗浄し、真空中で一晩乾燥させ、表題の化合物を得た白色の固体として得た(16.45g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (300.132 MHz, DMSO) 2.50 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 13.09 (s, 1H) ppm。

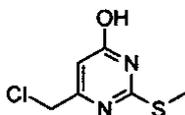
LCMSスペクトル: MH⁺ 235.2, 保持時間0.5分間, 方法: 初期の5分間は塩基で行った。

【0502】

6-(クロロメチル)-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-オール

【0503】

【化96】



【0504】

S-メチル-2-チオプロソイドウレア硫酸塩(20g, 71.85mmol)、エチル 4-クロロアセトアセテート(10.755ml, 79.04mmol)および炭酸ナトリウム(13.925g, 107.78mmol)を、水(100ml)に溶解させ、室温で一晩撹拌した。この反応液をTLCによってモニターし、完了したら

、反応沈殿物を回収し、上清を6N塩酸で中和し、より多くの反応沈殿物を得て、これも回収した。次に、蓄積された沈殿を水(3回)で洗浄し、オフホワイト色の固体を得た。これを真空中で60℃で48時間乾燥させ、望ましい化合物を薄黄色/白色の固体として得た(43.2 g)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (300.132 MHz, CDCl_3) 2.59 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 12.70 (s, 1H) ppm

質量スペクトル: M^+ 190。

【0505】

また4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]アニリンは、以下で説明されているように2, 4-ジクロロ-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジンからも製造することができる。

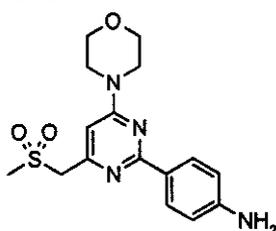
10

【0506】

4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]アニリン

【0507】

【化97】



20

【0508】

2-クロロ-4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン(5g, 17.1mmol)を、DMF:DME:水:エタノール(16.5mL:41mL:18mL:12mL)の混合物に溶解させた。4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(5.62g, 25.6mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液(25mL)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(600mg)を添加し、この混合物を窒素雰囲気下で5時間還流した。この混合物を冷却し、水で希釈し、DCMに抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を、最低限の熱いDCMに溶解させ、続いてヘキサンを添加し、沈殿をろ過し、望ましい材料を得た(1.6g)。

30

LCMSスペクトル: MH+349, 保持時間1.48分間, 方法:塩基性でモニターした。

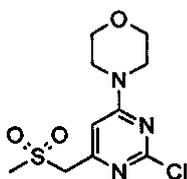
【0509】

NMR Spectrum $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3.20 (3H, s), 3.67 - 3.72 (8H, m), 4.43 (2H, s), 5.55 - 5.56 (2H, m), 6.59 (2H, d), 6.70 (1H, s), 8.03 (2H, d)。

2-クロロ-4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン

【0510】

【化98】



40

【0511】

DCM(230mL)中の2, 4-ジクロロ-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(10.56g)の懸濁液を磁石によって攪拌し(窒素下で)、-5℃に冷却した。トリエチルアミン(6.78mL)を添加し、続いてDCM(30mL)中のモルホリン(3.85mL)の溶液を一滴ずつ添加し、反応温度を-5℃未満に維持した。この反応液を室温で1時間攪拌し、続いて有機混合物を水(300mL)で洗浄した。有機相を乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、蒸発させたところ、茶色の固体が得られ、これをシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の50%酢酸エチルで溶出し、望まし

50

い材料を白色の固体として得た(6.81g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (DMSO- d_6) 3.12 (3H, s), 3.63 (4H, s), 3.68 - 3.70 (4H, m), 4.45 (2H, s), 6.96 (1H, s)

質量スペクトル: MH+ 292。

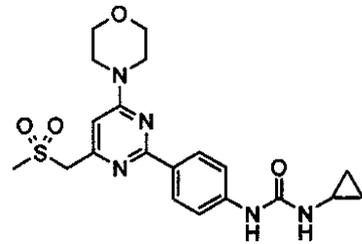
【0512】

実施例8:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0513】

【化99】



【0514】

NMP (1~2mL)中のフェニルN-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート (94mg, 0.2mmol)、シクロプロピルアミン (0.069mL, 1mmol)およびトリエチルアミン (0.090mL, 0.65mmol)の混合物を50~70 で2時間加熱した。次にこの混合物を分取用HPLCを用いて(モニターは塩基性の方法)直接的に精製し、望ましい材料を得た。

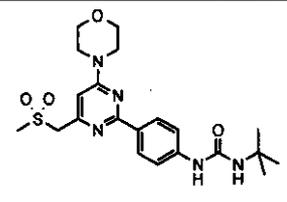
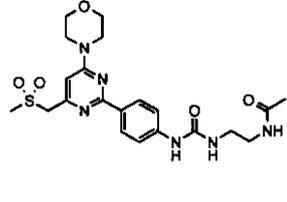
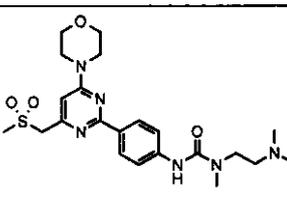
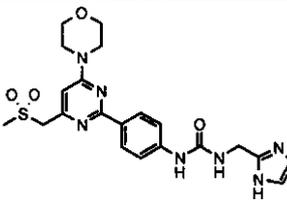
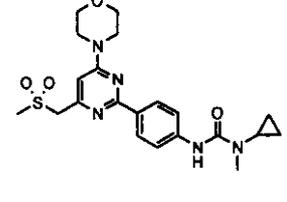
LCMSスペクトル: MH+432, 保持時間2.42分間, 方法は塩基性で行った。

【0515】

以下の化合物を、類似した方法で、溶媒としてNMPまたはDMFのいずれかを用いて、必要なフェニルカルバメート、および、適切なアミンから製造した。

【0516】

【表 18】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) | 注釈 |
|-----|---|--|-------------|-------------|----|
| 8a |  | 1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-tert-ブチル-尿素 | 448 | 2.82 | |
| 8b |  | N-[2-[[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバモイルアミノ]エチル]アセトアミド | 478 | 2.24 | |
| 8c |  | 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1-メチル-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 478 | 2.6 | |
| 8d |  | 3-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 472 | 2.11 | |
| 8e |  | 1-シクロプロピル-1-メチル-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 446 | 2.45 | |

10

20

30

【0517】

【表 19】

(続き)

| | | | | | |
|----|--|--|-----|------|---------------------|
| 8f | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-メチルプロピル)尿素 | 462 | 2.84 | |
| 8g | | 1-[3-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-プロパン-2-イル-尿素 | 448 | 1.71 | メタノールでの粉碎によって精製した |
| 8h | | 3-エチル-1-[3-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 434 | 1.71 | メタノールからの再結晶によって精製した |
| 8i | | 1-[2-クロロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-エチル-尿素 | 468 | 1.78 | |
| 8j | | 3-メチル-1-[2-メチル-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 434 | 1.28 | |

10

20

30

【0518】

実施例8g: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.11 (d, 6H), 1.26 (d, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.25 (d, 1H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.80 (t, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 5.98 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.43 (s, 1H)

40

実施例8h: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.07 (t, 3H), 1.26 (d, 3H), 3.09-3.14 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.51 (s, 3H), 6.08 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.55 (s, 1H)

実施例8i: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (t, 3H), 1.25 (d, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.33 (d, 1H)

実施例8j: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (d, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.68 (d, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.22-3.26 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.78 (

50

d, 1H), 3.97-4.01 (m, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.49 (s, 3H), 6.56 (q, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H)

試験(a): 実施例(8) 0.031 μM ; 実施例(8a) 0.47 μM ; 実施例(8b) 0.42 μM ; 実施例(8c) 2.2 μM ; 実施例(8d) 0.57 μM ; 実施例(8e) 0.28 μM ; 実施例(8f) 0.3 μM ; 実施例(8g) 0.96 μM ; 実施例(8h) 0.92 μM ; 実施例(8i) 1.4 μM ; 実施例(8j) 0.16 μM .

【0519】

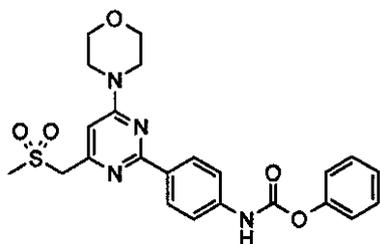
以下で、フェニルN-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

フェニルN-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

10

【0520】

【化100】



【0521】

20

フェニルクロロホルメート(1.33mL, 10.6mmol)を、ジオキサン(150mL)中の炭酸水素ナトリウム(1.34g, 15.9mmol)および4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]アニリン(3.7g, 10.6mmol)の混合物に0~5 で添加した。この反応液を室温で3時間攪拌し、蒸発させ、続いてDCMに溶解させた。有機混合物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて薄黄色の発泡体を得て、これを、ヘキサン/エーテルで粉碎し、続いてろ過し、望ましい材料を白色の固体として得た(5.4g)。

LCMSスペクトルMH+470, 保持時間2.18 方法:塩基性でモニターした。

NMRスペクトル ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 3.22 (3H, s), 3.58 (4H, s), 3.73 (4H, s), 4.50 (2H, s), 6.88(1H, s)、7.24 - 7.30 (3H, m), 7.43 - 7.47 (2H, m), 7.63 (2H, d), 8.30 (2H, d), 10.45(1H, s)。

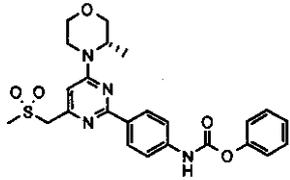
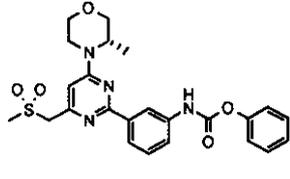
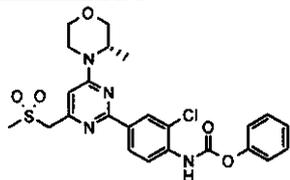
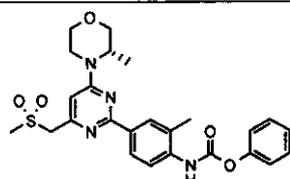
30

【0522】

以下のフェニルカルバメートを、類似した方法で適切なアニリンから製造した。

【0523】

【表 20】

| 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) | NMR ¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) |
|---|--|-------------|-------------|---|
|  | フェニル N-[4-[4-[(3S)-3-メチル モルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル) ピリミジン-2-イル]フェ ニル]カルバメート | 483 | 2.37 | |
|  | フェニル N-[3-[4-[(3S)-3-メチル モルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル) ピリミジン-2-イル]フェ ニル]カルバメート | 482 | 2.36 | δ 1.26 (d, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.49-3.54 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 8.50 (t, 1H), 10.36 (s, 1H) |
|  | フェニル N-[2-クロロ 4-[4-[(3S)-3-メチルモル ホリン-4-イル]-6-(メチル スルホニルメチル)ピリミ ジン-2-イル]フェニル]カル バメート | 517 | 2.40 | δ 1.26 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.24-3.25 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.29-8.31 (m, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.83 (s, 1H) |
|  | フェニル N-[2-メチル 4-[4-[(3S)-3-メチルモ ルホリン-4-イル]-6-(メ チルスルホニルメチル)ピ リミジン-2-イル]フェニ ル]カルバメート | 496 | 1.61 | |

10

20

30

40

【0524】

上記の必要なアニリンの製造は上述した通りである。

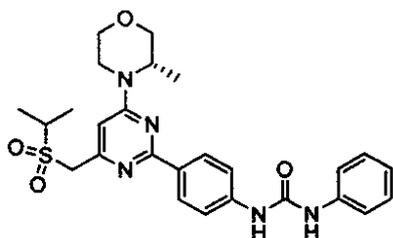
【0525】

実施例9:

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【0526】

【化101】



【0527】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(78mg)を、1, 4-ジオキサン(6mL)および水(1mL)に溶解させた。この溶液を0℃に冷却し、3-クロロペルオキシ安息香酸(75%)(34mg)を添加し、続いて即座に過マンガン酸ナトリウム(40mg)を添加した。この反応液を室温で2時間攪拌した。この反応液をSCX-2カラムにローディングし、このカラムをメタノールで洗浄し、メタノール中の7Nアンモニアで望ましい材料を溶出させた。その分画を真空中で濃縮し、望ましい化合物を薄黄色の固体として得た(77mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 1.31 - 1.38 (6H, m), 3.18 - 3.24 (1H, m), 3.48 - 3.58 (2H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.98 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.48 (3H, s), 6.79 (1H, s), 6.97 - 7.01 (1H, m), 7.28 - 7.31 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.46 - 7.49 (2H, m), 7.56 - 7.58 (2H, m), 8.25 (2H, d), 8.73 (1H, s), 8.92 (1H, s)

質量スペクトル; $M+H^+$ 510。

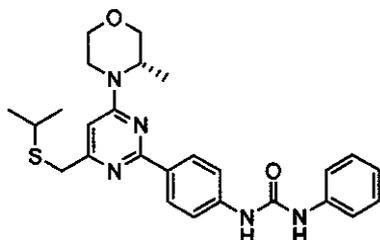
試験(a): 0.59 μM 。

【0528】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【0529】

【化102】



【0530】

イソプロピルメルカプタン(0.075mL)を、アセトニトリル(5mL)および1, 8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.12mL)に溶解させた。この反応液を室温で15分間攪拌し、続いて、アセトニトリル(5mL)中の1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(228mg)を添加した。この反応液を30分間攪拌し、続いて真空中で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の2.5%メタノールで溶出し、望ましい化合物をゴムとして得た(78mg)。

質量スペクトル; $M+H^+$ 478。

【0531】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【0532】

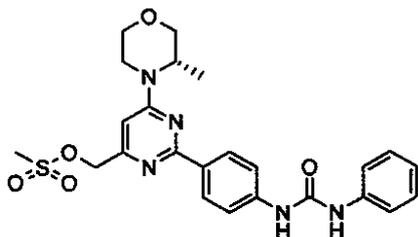
10

20

30

40

【化103】



【0533】

1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(388mg)を、DCM(15mL)およびトリエチルアミン(0.194mL)に溶解させ、この溶液を、0 に冷却した。塩化メタンスルホニル(0.108mL)を添加し、この反応を0 で90分間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、DCM(20mL)と水(10mL)とで分配した。有機相をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で濃縮し、望ましい化合物を固体として得た(273mg)。

10

【0534】

1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素の製造は上述した通りである。

【0535】

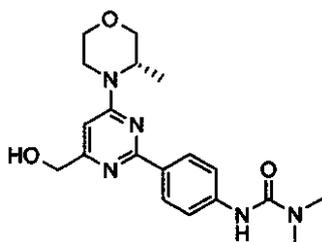
実施例10:

20

3-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素

【0536】

【化104】



30

【0537】

3-(4-プロモフェニル)-1, 1-ジメチル-尿素(825mg)、酢酸カリウム(998mg)、および、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.03g)を、1, 4ジオキサン(45mL)に溶解させた。この溶液を5分間脱気し、続いて1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(167mg)を添加し、この反応液を85 で3時間加熱した。[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール(828mg)、エタノール(3.75mL)、2M炭酸ナトリウム溶液(8.53mL)および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(167mg)を添加し、加熱を16時間続けた。この反応液を冷却し、乾燥するまで蒸発させ、残留物を酢酸エチル(125mL)と水(100mL)とで分配した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の5%メタノールで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(737mg)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.22 - 1.24 (3H, m), 2.95 (6H, s), 3.16 - 3.23 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.45 - 4.50 (3H, m), 5.38 (1H, t), 6.66 (1H, s), 7.55 - 7.59 (2H, m), 8.18 - 8.22 (2H, m), 8.45 (1H, s)

質量スペクトル; M+H⁺ 372。

試験(a): 19 μM。

【0538】

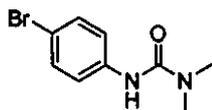
50

以下で、3-(4-ブロモフェニル)-1, 1-ジメチル-尿素の製造を説明する。

3-(4-ブロモフェニル)-1, 1-ジメチル-尿素

【0539】

【化105】



【0540】

4-ブロモフェニルイソシアネート(1.00g)を、THF(30mL)に溶解させた。ジメチルアミン(THF中の2.0M溶液, 2.78mL)をこの溶液に添加し、この反応液を室温で2時間攪拌した。この反応液をろ過し、真空中で濃縮し、残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の5%メタノールで溶出させ、望ましい材料を白色の固体として得た(830mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 2.90(6H, s), 7.37 - 7.40 (2H, m), 7.45 - 7.47 (2H, m), 8.37 (1H, s)

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 244。

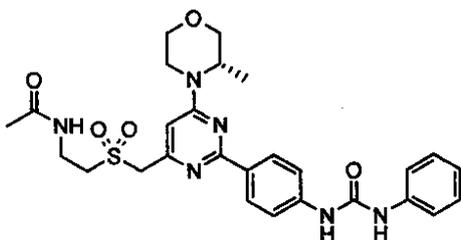
【0541】

実施例11:

N-[2-[[6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-(フェニルカルバモイルアミノ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エチル]アセトアミド

【0542】

【化106】



【0543】

N-[2-[[6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-(フェニルカルバモイルアミノ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]エチル]アセトアミド(100mg)を、1, 4-ジオキサン(6mL)および水(1mL)に溶解させた。この溶液を、0 に冷却し、3-クロロ過安息香酸(75%)(40mg)を添加し、続いて即座に過マンガン酸ナトリウム(47mg)を添加した。この反応液を室温で2時間攪拌した。追加の3-クロロ過安息香酸(4mg)、および、過マンガン酸ナトリウム(4mg)を添加し、この反応液をさらに1時間攪拌した。この反応液をSCX-2カラムにローディングし、メタノールで洗浄し、望ましい材料をメタノール中の7Nアンモニアで除去した。望ましい材料を白色の固体として単離した(102mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 1.84 (3H, s), 3.18 - 3.24 (1H, m), 3.48 - 3.54 (2H, m), 3.52 (1H, s), 3.58 (2H, q), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.98 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.49 (1H, s), 4.53 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.99 (1H, t), 7.31 (2H, d), 7.46 - 7.49 (2H, m), 7.57 (2H, d), 8.16 (1H, t), 8.27 (2H, d), 8.70 (1H, s), 8.92 (1H, s)

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 553。

試験(a): 0.14 μM 。

【0544】

以下で、N-[2-[[6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-(フェニルカルバモイルアミノ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]エチル]アセトアミドの製造を説明する。

【0545】

10

20

30

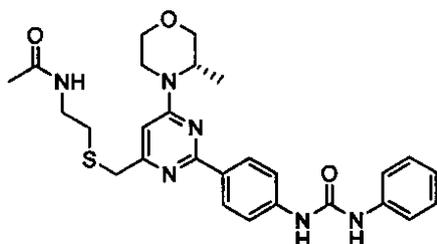
40

50

N-[2-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-(フェニルカルバモイルアミノ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]エチル]アセトアミド

【0546】

【化107】



10

【0547】

N-アセチルシステアミン(0.086mL)を、アセトニトリル(5mL)に溶解させた。続いて、DBU(0.120mL)をこの溶液に添加し、これを室温で15分間攪拌した。アセトニトリル(5mL)中の1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(228mg)を、この反応液に添加し、30分間攪拌した。この反応液を真空中で濃縮し、未精製の残留物を、シリカで、DCM中の5%メタノールで溶出させることによって精製し、望ましい化合物を白色の固体として得た(100mg)。
質量スペクトル;M+H⁺ 521。

20

【0548】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素の製造は上述した通りである。

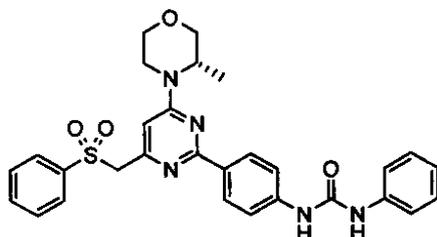
【0549】

実施例12:

1-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【0550】

【化108】



30

【0551】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(フェニルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(62mg)を、1, 4-ジオキサソ(6mL)および水(1mL)に溶解させた。この溶液を0℃に冷却し、3-クロロ過安息香酸(75%)(26mg)を添加し、続いて、過マンガン酸ナトリウム(30mg)を即座に添加した。この反応液を室温で2時間攪拌し、続いて追加の3-クロロ過安息香酸(4mg)、および、過マンガン酸ナトリウム(4mg)を添加した。この反応液をさらに1時間攪拌し、続いてこの反応液をSCX-2カラムにローディングし、メタノールで洗浄し、望ましい材料をメタノール中の7Nアンモニアで除去した。望ましい材料を薄黄色の固体として単離した(64mg)

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.20 (3H, d), 3.14 - 3.21 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.61 - 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.10 (1H, d), 4.38 (1H, s), 4.71 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.99 (1H, m), 7.31 (2H, d), 7.46 (4H, t), 7.63 (2H, t), 7.73 - 7.78 (1H, m), 7.82 (1H, d), 7.82 - 7.84 (1H, m), 7.87 (2H, d), 8.69 (1H, s), 8.87 (1H, s)。

質量スペクトル; M+H⁺ 544。

50

試験(a): 0.23 μM。

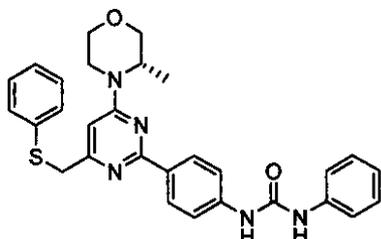
【0552】

以下で、1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(フェニルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素の製造を説明する。

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(フェニルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【0553】

【化109】



10

【0554】

チオフェノール(0.029mL)を、アセトニトリル(3mL)に溶解させた。続いて、DBU(0.043mL)をこの溶液に添加し、室温で15分間攪拌した。1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(80mg)をこの反応液に添加し、30分間攪拌した。この反応液を真空中で濃縮し、残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の5%メタノールで溶出させ、望ましい材料を白色の固体として得た(62mg)。

20

質量スペクトル;M+H⁺ 512。

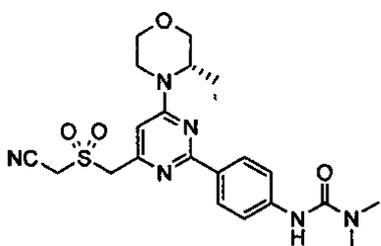
【0555】

実施例13:

3-[4-[4-(シアノメチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素

【0556】

【化110】



30

【0557】

3-[4-[4-(シアノメチルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素(162mg)を、1, 4-ジオキサン(6mL)および水(1mL)に溶解させた。この溶液を0℃に冷却し、3-クロロ過安息香酸(75%)(79mg)を添加し、続いて、過マンガン酸ナトリウム(92mg)を即座に添加した。この反応液を室温で2時間攪拌した。追加の3-クロロ過安息香酸(40mg)および過マンガン酸ナトリウム(45mg)を添加し、この反応液を1時間攪拌し、続いて追加の3-クロロ過安息香酸(40mg)、および、過マンガン酸ナトリウム(45mg)を添加し、この反応液を1時間攪拌した。この反応液をSCX-2カラムにローディングし、メタノールで洗浄し、望ましい材料をメタノール中の7Nアンモニアで除去した。望ましい材料を白色の固体として単離した(17mg)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.25 (3H, d), 2.96 (6H, s), 3.18 (1H, d), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.98 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, s), 4.46 (1H, d), 4.74 (2H, s), 5.10 (2H, d), 6.82 (1H, s), 7.59 - 7.61 (2H, m), 8.21 - 8.23 (2H, m), 8.49 (1H, s)

50

質量スペクトル; $M+H^+$ 459。

試験(a): 2.1 μ M。

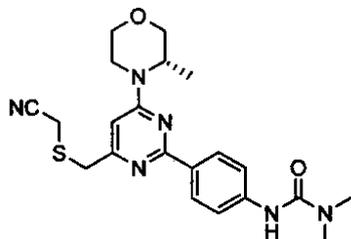
【0558】

以下で、3-[4-[4-(シアノメチルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素の製造を説明する。

3-[4-[4-(シアノメチルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素

【0559】

【化111】



10

【0560】

3-[4-[4-(カルバムイミドイルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素(0.38mmol)を、DMF(2mL)に溶解させた。これをプロモアセトニトリル(0.030mL)で処理し、続いて水(1mL)中の水酸化ナトリウム(61mg)で処理し、室温で15分間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をSCX-2カラムにローディングし、メタノールで洗浄し、望ましい材料をメタノール中の7Nアンモニアで除去した。望ましい材料を単離し、それ以上クロマトグラフィーを行わないで用いた。

20

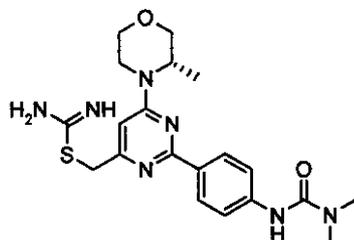
質量スペクトル; $M+H^+$ 427。

【0561】

3-[4-[4-(カルバムイミドイルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素

【0562】

【化112】



30

【0563】

3-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素(140mg)を、DCM(5mL)およびトリエチルアミン(0.079mL)に溶解させ、この溶液を、0 に冷却した。塩化メタンスルホニル(0.044mL)を添加し、この反応液を15分間室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、エタノール(5mL)で置き換え、続いてチオ尿素(32mg)を添加した。続いてこの反応液を70 で30分間加熱し、続いて冷却させ、真空中で濃縮し、望ましい材料を得て、これをそれ以上精製しないで用いた。

40

質量スペクトル; $M+H^+$ 430。

【0564】

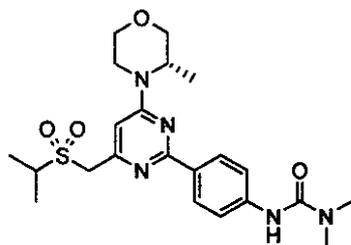
実施例14:

1, 1-ジメチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0565】

50

【化 1 1 3】



【0566】

1, 1-ジメチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(163mg)を、1, 4-ジオキサン(6mL)および水(1mL)に溶解させた。この溶液を0 に冷却し、3-クロロ過安息香酸(75%)(79mg)を添加し、続いて、過マンガン酸ナトリウム(92mg)を即座に添加した。この反応液を室温で2時間攪拌し、続いて追加の3-クロロ過安息香酸(20mg)、および、過マンガン酸ナトリウム(25mg)を添加した。この反応液を1時間攪拌し、続いてSCX-2カラムにローディングし、メタノールで洗浄し、望ましい材料をメタノール中の7Nアンモニアで除去した。望ましい材料(90mg)を白色の固体として単離した。

10

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 1.35 - 1.37 (6H, m), 2.95 (6H, s), 3.21 - 3.26 (2H, m), 3.47 - 3.54 (2H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.24 (1H, m) 4.45 - 4.47 (2H, m), 6.78 (1H, s), 7.58 - 7.61 (2H, m), 8.17 - 8.20 (2H, m), 8.48 (1H, s)

20

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 462。

試験(a): 0.42 μM 。

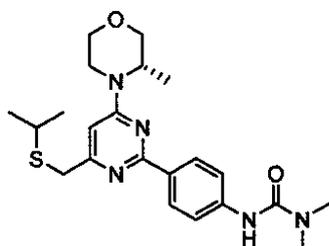
【0567】

以下で、1, 1-ジメチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素の製造を説明する。

1, 1-ジメチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0568】

【化 1 1 4】



30

【0569】

3-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素(140mg)を、DCM(5mL)およびトリエチルアミン(0.079mL)に溶解させ、この溶液を、0 に冷却した。塩化メタンスルホニル(0.044mL)を添加し、この反応液を15分間室温で攪拌し、その後真空中で濃縮し、メシル酸塩を得て、これをそれ以上精製しないで用いた。イソプロピルメルカプタン(0.062mL)を、アセトニトリル(5mL)に溶解させた。続いて、DBU(0.099mL)をこの溶液に添加し、これを室温で5分間攪拌した。上記で得られた未精製のメシル酸塩をアセトニトリル(5mL)に懸濁し、チオール溶液に添加した。この反応液をそのまま室温で1時間攪拌させ、続いて追加のDBU(0.099mL)を添加し、この反応液を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、望ましい材料を得て、これをそれ以上精製しないで用いた。

40

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 430。

【0570】

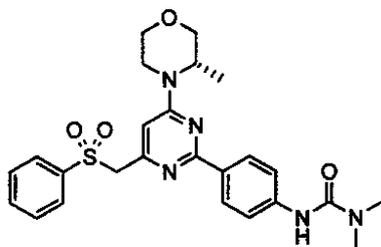
50

実施例15:

3-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素

【0571】

【化115】



10

【0572】

1, 1-ジメチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(フェニルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(158mg)を、1, 4-ジオキサン(6mL)および水(1mL)に溶解させた。この溶液を0℃に冷却し、3-クロロ過安息香酸(75%)(89mg)を添加し、続いて、過マンガン酸ナトリウム(96mg)を即座に添加した。この反応液を室温で16時間攪拌し、続いて追加の3-クロロ過安息香酸(20mg)、および、過マンガン酸ナトリウム(25mg)を添加した。この反応液を1時間攪拌し、続いてSCX-2カラムにローディングし、メタノールで洗浄し、望ましい材料をメタノール中の7Nアンモニアで除去した。望ましい材料を白色の固体として単離した(90mg)。

20

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 1.20 (3H, d), 2.95 (6H, s), 3.13 - 3.20 (1H, m), 3.44 - 3.51 (1H, m), 3.61 - 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.07 (1H, t), 4.36 (1H, s), 4.70 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.47 - 7.49 (2H, m), 7.62 (2H, t), 7.72 - 7.75 (1H, m), 7.79 - 7.84 (4H, m), 8.43 (1H, s)

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 496。

試験(a): 1 μM 。

【0573】

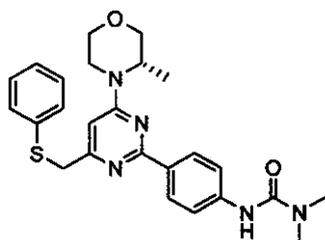
以下で、1, 1-ジメチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(フェニルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素の製造を説明する。

30

1, 1-ジメチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(フェニルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0574】

【化116】



40

【0575】

チオフェノール(0.062mL)を、アセトニトリル(5mL)に溶解させた。続いて、DBU(0.141mL)をこの溶液に添加し、これを室温で5分間攪拌した。1, 1-ジメチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(154mg)をアセトニトリル(5mL)に懸濁し、上記チオールに添加した。この反応液をそのまま室温で1時間攪拌させ、続いて真空中で濃縮し、望ましい材料を得て、これをそれ以上精製しないで用いた。

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 464。

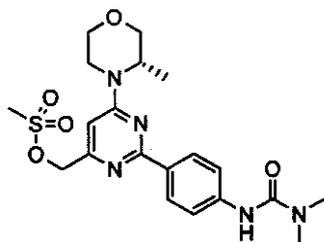
【0576】

50

1, 1-ジメチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0577】

【化117】



10

【0578】

3-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1, 1-ジメチル-尿素(384mg)を、DCM(12mL)およびトリエチルアミン(0.216mL)に溶解させ、この溶液を、0 に冷却した。塩化メタンスルホニル(0.121mL)を添加し、この反応液を15分間室温で攪拌し、その後真空中で濃縮し、望ましい材料を得た。

質量スペクトル; M+H⁺ 450。

【0579】

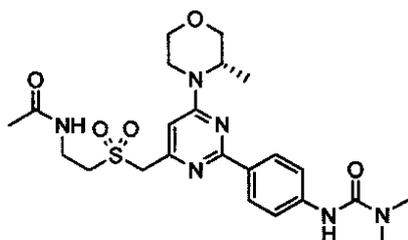
実施例16:

N-[2-[[2-[4-(ジメチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エチル]アセトアミド

20

【0580】

【化118】



30

【0581】

N-[2-[[2-[4-(ジメチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エチル]アセトアミド(158mg)を、1, 4-ジオキサン(6mL)および水(1mL)に溶解させた。この溶液を0 に冷却し、3-クロロ過安息香酸(75%)(116mg)を添加し、続いて、過マンガン酸ナトリウム(134mg)を即座に添加した。この反応液を室温で1時間攪拌し、続いてSCX-2カラムにローディングし、メタノールで洗浄し、望ましい材料をメタノール中の7Nアンモニアで除去した。望ましい材料(84mg)を白色の固体として単離した。

NMRスペクトル: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.25 (3H, d), 1.83 (3H, s), 2.96 (6H, s), 3.20 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.50 (1H, m), 3.52 (2H, d), 3.57 (2H, q), 3.63 - 3.67 (1 H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.51 (3H, m), 6.78 (1H, s), 7.58 - 7.61 (2H, m), 8.16 - 8.19 (1H, m), 8.19 - 8.22 (2H, m), 8.49 (1H, s)

40

質量スペクトル; M+H⁺ 505。

試験(a): 4 μM。

【0582】

以下で、N-[2-[[2-[4-(ジメチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エチル]アセトアミドの製造を説明する。

【0583】

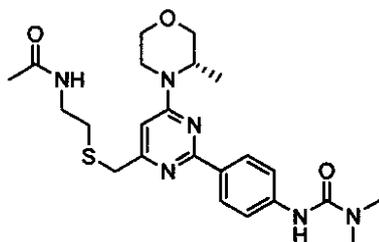
N-[2-[[2-[4-(ジメチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4

50

-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]エチル]アセトアミド

【0584】

【化119】



10

【0585】

N-アセチルシステアミン(0.064mL)を、アセトニトリル(5mL)に溶解させた。続いて、DBU(0.141mL)をこの溶液に添加し、これを室温で5分間攪拌した。1, 1-ジメチル-3-[4-[4-(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(154mg)を、アセトニトリル(5mL)に懸濁し、上記チオールに添加した。この反応液をそのまま室温で1時間攪拌させ、続いて真空中で濃縮し、望ましい材料を得た。

質量スペクトル; M+H⁺ 473。

【0586】

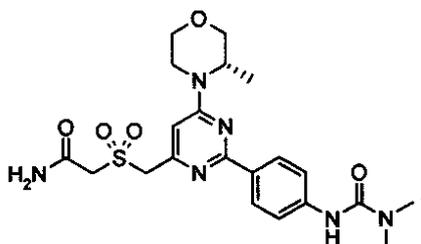
実施例17:

20

2-[[2-[4-(ジメチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]アセトアミド

【0587】

【化120】



30

【0588】

2-[[2-[4-(ジメチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]アセトアミド(158mg)を、1, 4-ジオキサソ(6 mL)および水(1mL)に溶解させた。この溶液を0 に冷却し、3-クロロ過安息香酸(75%)(123 mg)を添加し、続いて、過マンガン酸ナトリウム(143mg)を即座に添加した。この反応液を室温で1時間攪拌し、続いてSCX-2カラムにローディングし、メタノールで洗浄し、望ましい材料をメタノール中の7Nアンモニアで除去した。望ましい材料(55mg)を白色の固体として単離した。

NMRスペクトル: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.25 (3H, d), 2.96 (6H, s), 3.22 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.27 (2H, s), 4.47 (1H, s), 4.67 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.58 - 7.61 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.17 - 8.21 (2H, m), 8.49 (1H, s)

40

質量スペクトル; M+H⁺ 477。

試験(a): 1.1 μM。

【0589】

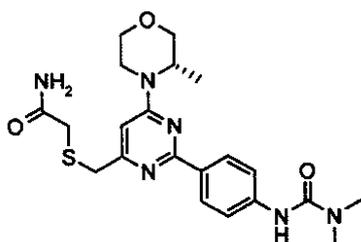
以下で、2-[[2-[4-(ジメチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]アセトアミドの製造を説明する。

2-[[2-[4-(ジメチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]アセトアミド

50

【0590】

【化121】



【0591】

10

ジメチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(154mg)を、エタノール(5mL)に溶解させ、チオ尿素(29mg)を添加した。続いてこの反応液を70℃で30分間加熱し、その後真空中で濃縮した。残留物をDMF(2mL)に溶解させ、2-プロモアセトアミド(52mg)で処理し、それに続いて水(1mL)中の水酸化ナトリウム(55mg)で処理し、室温で30分間撹拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、続いてSCX-2カラムにローディングし、メタノールで洗浄し、望ましい材料をメタノール中の7Nアンモニアで除去した。望ましい材料をそれ以上精製しないで用いた。

質量スペクトル; $M+H^+$ 445。

【0592】

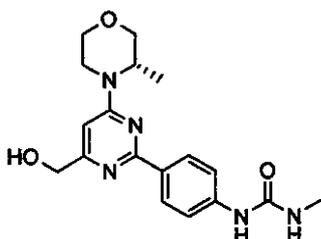
20

実施例18:

1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素

【0593】

【化122】



30

【0594】

1-(4-プロモフェニル)-3-メチル-尿素(2.50g)、酢酸カリウム(3.21g)、および、ビス(ピナコラート)ジボロン(3.33g)を、1,4ジオキサン(120mL)に溶解させた。この溶液を5分間脱気し、続いて1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(535mg)を添加し、この反応液を90℃で3時間加熱した。追加の1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(250mg)を添加し、加熱を1時間続けた。追加の1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(250mg)を添加し、加熱をさらに1時間続けた。[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール(2.66mg)、エタノール(9.5mL)、2M炭酸ナトリウム溶液(27.3mL)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(535mg)を添加し、加熱を16時間続けた。この反応液を冷却し、乾燥するまで蒸発させ、続いて残留物を酢酸エチル(250mL)と水(100mL)とで分配した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の5%メタノールで溶出し、望ましい材料を茶色の固体として得た(1.25g)。

40

NMRスペクトル: 1H NMR (DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 2.66 (3H, d), 3.18 - 3.23 (1H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.16 (1H, d), 4.45 (2H, d), 4.49 (1H, d), 5.38 (1H, t), 6.05 (1H, q), 6.66 (1H,

50

s), 7.46 - 7.48 (2H, m), 8.18 - 8.21 (2H, m), 8.69 (1H, s)

質量スペクトル; M+H⁺ 358。

試験(a): 0.12 μM。

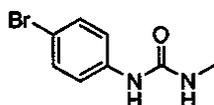
【0595】

以下で、1-(4-ブロモフェニル)-3-メチル-尿素の製造を説明する。

1-(4-ブロモフェニル)-3-メチル-尿素

【0596】

【化123】



10

【0597】

4-ブロモフェニルイソシアネート(2.50g)を、THF(75mL)に溶解させた。メチルアミン(THF中の2.0M溶液, 75mL)をこの溶液に添加し、室温で1時間撹拌した。この反応液をろ過し、真空にして乾燥させた。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の5%メタノールで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(2.65g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.64 (3H, d), 6.03 (1H, d), 7.37 (4H, s), 8.61 (1H, s)

質量スペクトル; M+H⁺ 229。

【0598】

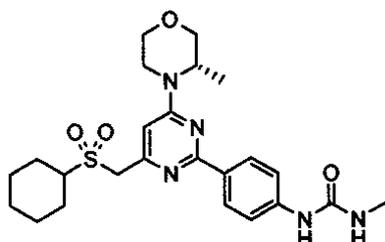
20

実施例19:

1-[4-[4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素

【0599】

【化124】



30

【0600】

1-[4-[4-(シクロヘキシルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素(0.35mmol)を、1, 4-ジオキサン(5mL)および水(1mL)に溶解させた。3-クロロ過安息香酸(75%)(121mg)をこの溶液に添加し、続いて過マンガン酸ナトリウム(140mg)を即座に添加し、この反応液を室温で1時間撹拌した。追加の3-クロロ過安息香酸(75%)(121mg)、および、過マンガン酸ナトリウム(140mg)を添加し、この反応液を室温で1時間を撹拌させた。追加の3-クロロ過安息香酸(75%)(121mg)、および、過マンガン酸ナトリウム(140mg)を添加し、この反応液を室温でさらに1時間撹拌させ、続いてSCX-3カラムにローディングした。このカラムをメタノールで洗浄し、望ましい材料をメタノール中の7Nアンモニアで除去した。粗生成物を分取用HPLC(塩基性)で精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(74mg)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.18 - 1.32 (7H, m), 1.42 (1H, d), 1.48 (1H, d), 1.68 (1H, d), 1.89 (2H, d), 2.25 (3H, d), 2.32 - 2.34 (1H, m), 2.66 (3H, d), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.43 (3H, s), 6.08 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.50 - 7.52 (2H, m), 8.19 - 8.21 (2H, m)

質量スペクトル; M+H⁺ 488。

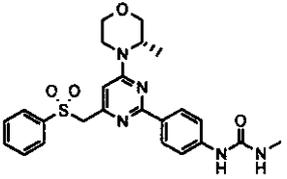
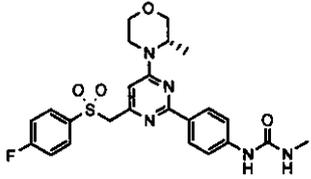
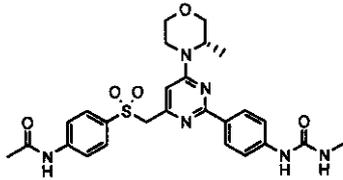
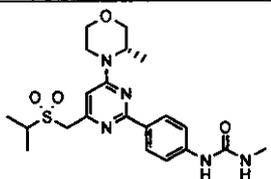
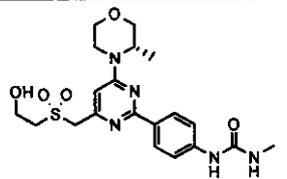
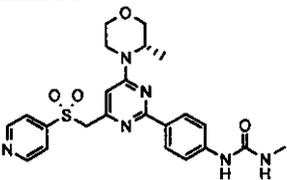
【0601】

50

以下の化合物を、類似した方法で適切な硫化物から製造した。

【 0 6 0 2 】

【 表 2 1 】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ |
|-----|---|--|----------|
| 19a |  | 1-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 | 482 |
| 19b |  | 1-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 | 500 |
| 19c |  | N-[4-[2-[4-(メチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]フェニル]アセトアミド | 539 |
| 19d |  | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 448 |
| 19e |  | 1-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 | 450 |
| 19f |  | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 483 |

10

20

30

40

【 0 6 0 3 】

実施例19a: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 1.18 (3H, d), 2.66 (3H, q), 3.11 - 3.19 (1H, m), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.60 - 3.63 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.94 - 3.98 (1H, m), 4.08 (1H, d), 4.35 (1H, s), 4.69 (2H, s), 6.04 (1H, q), 6.59 (1H, s), 7.36 - 7.38 (2H, m), 7.61 (2H, t), 7.71 - 7.75 (1H, m), 7.79 - 7.81 (3H, m), 7.82 (1H, s), 8.69 (1H, s)

実施例19b: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 1.20 (3H, d), 2.66 (3H, d), 3.14 - 3.21 (1H, m), 3.45 - 3.51 (1H, m), 3.61 - 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.11 (1H, d), 4.37 (1H, s), 4.71 (2H, s), 6.04 (1H, q), 6.64 (1H, s), 7.37 - 7.41 (2H, m), 7.43 - 7.48 (2H, m), 7.77 - 7.80 (2H, m), 7.85 - 7.89 (2H, m), 8.71 (1H, s)

50

実施例19c: ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.18 (3H, d), 2.13 (3H, s), 2.60 - 2.61 (3H, m), 2.67 (3H, q), 2.68 (1H, s), 3.44 - 3.49 (1H, m), 4.08 (1H, d), 4.35 (1H, s), 4.60 (2H, s), 6.05 (1H, q), 6.54 (1H, s), 7.37 - 7.39 (2H, m), 7.70 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.82 (2H, d), 8.68 (1H, s), 10.37 (1H, s)

実施例19d: ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.35 - 1.37 (7H, m), 2.66 - 2.69 (3H, m), 3.21 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (2H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.46 (3H, s), 6.08 (1H, q), 6.77 (1H, s), 7.49 - 7.51 (2H, m), 8.17 - 8.19 (2H, m), 8.73 (1H, s)

実施例19e: ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 2.66 (2H, s), 2.68 (2H, q), 3.21 - 3.26 (1H, m), 3.51 (3H, t), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.89 - 3.94 (2H, m), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.50 (3H, s), 5.18 (1H, t), 6.07 (1H, d), 6.76 (1H, s), 7.49 - 7.51 (2H, m), 8.20 - 8.22 (2H, m), 8.74 (1H, s)

実施例19f: ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.20 - 1.25 (3H, m), 2.66 (3H, t), 3.15 - 3.21 (1H, m), 3.45 - 3.51 (1H, m), 3.61 - 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, t), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.11 (1H, d), 4.39 (1H, s), 4.87 (2H, s), 6.05 (1H, q), 6.71 (1H, s), 7.35 - 7.37 (2H, m), 7.64 - 7.66 (2H, m), 7.81 - 7.82 (2H, m), 8.70 (1H, d), 8.90 (1H, d), 8.91 (1H, s)

試験(a): 実施例(19) 0.25 μM ; 実施例(19a) 0.0047 μM ; 実施例(19b) 0.033 μM ; 実施例(19c) 0.022 μM ; 実施例(19d) 0.066 μM ; 実施例(19e) 0.011 μM ; 実施例(19f) 0.027 μM .

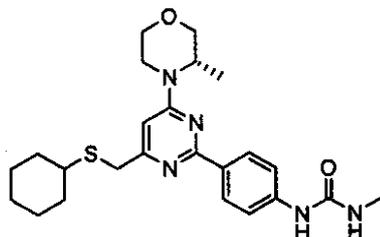
【 0 6 0 4 】

以下で、1-[4-[4-(シクロヘキシルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素の製造を説明する。

1-[4-[4-(シクロヘキシルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素

【 0 6 0 5 】

【 化 1 2 5 】



【 0 6 0 6 】

シクロヘキサンチオール(0.61mmol)を、アセトニトリル(4mL)に溶解させた。続いてDBU(0.050mL)を添加し、この溶液を室温で5分間攪拌させた。3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(151mg)をアセトニトリル(2mL)に溶解させ、DBU(0.054mL)を添加し、この反応液を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、望ましい材料を得て、これをそれ以上精製しないで用いた。

【 0 6 0 7 】

以下の硫化物を類似の方法で、3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素、および、適切なチオールから製造した。

【 0 6 0 8 】

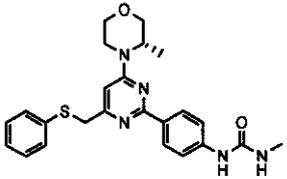
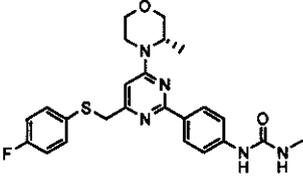
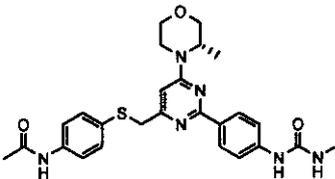
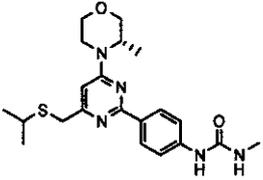
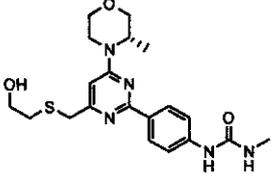
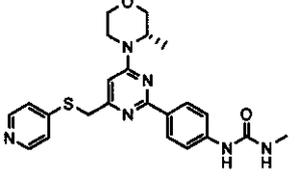
10

20

30

40

【表 2 2】

| 構造 | 名称 |
|---|---|
|  | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(フェニルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 |
|  | 1-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルファニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル尿素 |
|  | N-[4-[2-[4-(メチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]フェニル]アセトアミド |
|  | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 |
|  | 1-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル尿素 |
|  | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 |

10

20

30

40

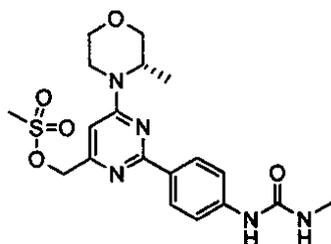
【0609】

以下で、3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素の製造を説明する。

3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0610】

【化 1 2 6】



【0 6 1 1】

1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 (1.24g) を部分的にDCM(30mL) およびトリエチルアミン (0.724mL) に溶解させ、この溶液を0 に冷却した。塩化メタンスルホニル(0.405mL)を添加し、この反応液を15分間室温で攪拌し、続いて真空中で濃縮し、望ましい材料を得た。

質量スペクトル; $M+H^+$ 436。

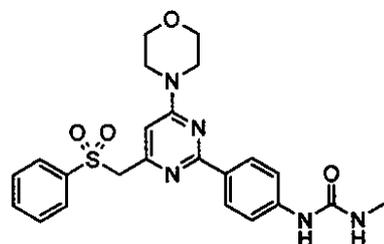
【0 6 1 2】

実施例20:

3-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-メチル-尿素

【0 6 1 3】

【化 1 2 7】



【0 6 1 4】

フェニル(4-{4-モルホリン-4-イル-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート (250mg, 0.45mmol) を、DMF(5mL) に溶解させた。トリエチルアミン (0.188mL, 1.35mmol) を添加し、続いてメチルアミン (THF中の2M溶液, 1.1mL) を添加し、この溶液を50 で1時間加熱した。この反応液を室温に冷却し、真空中で濃縮した。得られた油を、シリカでのクロマトグラフィーで、DCM中の0~5%メタノールで溶出させることによって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(120mg)。

NMRスペクトル: 1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 2.66 (d, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 6.05 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.63 (t, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.80 (m, 3H), 8.69 (s, 1H)

LCMSスペクトル: MH^+ 468, 保持時間1.76分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0 6 1 5】

表に示される化合物を、類似の方法で、適切なアミンと適切なカルバメートとを反応させ、シリカでのクロマトグラフィーまたは分取用HPLCのいずれかで精製することによって、 N' -(4-{4-モルホリン-4-イル-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2-イル}フェニル)尿素から製造した。

【0 6 1 6】

10

20

30

40

【表 2 3】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|--|-------------|-------------|
| 20a | | 3-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-エチル-尿素 | 482 | 1.98 |
| 20b | | 1-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-シクロプロピル-尿素 | 494 | 1.92 |
| 20c | | 3-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)尿素 | 525 | 1.98 |
| 20d | | 3-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-(1-メチル-4-ピペリジル)尿素 | 551 | 1.93 |
| 20e | | 3-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-(2-メトキシエチル)尿素 | 512 | 1.77 |
| 20f | | 3-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-エチル-尿素 | 496 | 2.06 |

【 0 6 1 7 】

10

20

30

【表 2 4】

(続き)

| | | | | |
|-----|--|---|-----|------|
| 20g | | 1-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-シクロプロピル-尿素 | 508 | 2.08 |
| 20h | | 1-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)尿素 | 539 | 1.94 |
| 20i | | 1-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1-メチル-4-ピペリジル)尿素 | 565 | 1.94 |
| 20j | | 1-[4-[4-(ベンゼンスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-メトキシエチル)尿素 | 526 | 1.98 |
| 20k | | 3-メチル-1-[4-[4-モルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 434 | 1.47 |
| 20l | | 1-エチル-3-[4-[4-モルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 448 | 1.61 |
| 20m | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-モルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 460 | 1.63 |

10

20

30

40

【 0 6 1 8 】

【表 25】

(続き)

| | | | | |
|-----|--|--|-----|------|
| 20n | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4- モルホリン-4-イル-6-(プロパン-2-イル スルホニルメチル)ピリミジン-2-イル] フェニル]尿素 | 491 | 1.59 |
| 20o | | 3-(1-メチル-4-ピペリジル)-1-[4-[4- モルホリン-4-イル-6-(プロパン-2-イルス ルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フ ェニル]尿素 | 517 | 1.61 |
| 20p | | 3-(2-メトキシエチル)-1-[4-[4- モルホ リン-4-イル-6-(プロパン-2-イルスルホ ニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニ ル]尿素 | 478 | 1.53 |
| 20q | | 1-エチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモル ホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルス ルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フ ェニル]尿素 | 462 | 1.75 |
| 20r | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メ チルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン -2-イルスルホニルメチル)ピリミジン -2-イル]フェニル]尿素 | 474 | 1.77 |
| 20s | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン -4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニ ルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル] 尿素 | 505 | 1.76 |

10

20

30

【 0 6 1 9 】

【表 2 6】

(続き)

| | | | | |
|-----|--|--|-----|------|
| 20t | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1-メチル-4-ピペリジル)尿素 | 531 | 1.77 |
| 20u | | 3-(2-メトキシエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 492 | 1.67 |

10

【 0 6 2 0 】

実施例20a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.00 (t, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.63 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 6.07 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.71 (m, 5H), 8.54 (s, 1H)

20

実施例20b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.42 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.63 (t, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.81 (m, 4H), 8.49 (s, 1H)

実施例20c: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 2.20 (s, 6H), 2.38 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.70 (s, 4H), 4.69 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.62 (t, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.81 (t, 4H), 8.87 (s, 1H)

実施例20d: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.49 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 6.46 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.63 (t, 2H), 7.74 (t, 2H), 7.81 (m, 3H), 8.76 (s, 1H)

30

実施例20e: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 3.27 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.71 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 6.25 (t, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.81 (m, 4H), 8.73 (s, 1H)

実施例20f: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.15 (t, 3H), 1.25 (d, 3H), 3.12 (m, 3H), 3.47 (t, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.14 (t, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.62 (t, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.81 (m, 4H), 8.62 (s, 1H)

実施例20g: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.42 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 1.20 (d, 3H), 2.55 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.63 (t, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.82 (m, 4H), 8.49 (s, 1H)

40

実施例20h: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.19 (d, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.40 (t, 2H), 3.21 (m, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.21 (t, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.62 (t, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)

実施例20i: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.19 (d, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.81 (m, 4H), 8.52 (s, 1H)

50

実施例20j: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.20 (d, 3H), 3.15 (t, 1H), 3.29 (m, 5H), 3.40 (t, 2H), 3.47 (t, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.25 (t, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.62 (t, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.82 (d, 4H), 8.73 (s, 1H)

実施例20k: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.36 (d, 6H), 2.66 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (s, 8H), 4.47 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.76 (s, 1H)

実施例20l: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.07 (t, 3H), 1.35 (d, 6H), 3.12 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (s, 8H), 4.47 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.68 (s, 1H)

実施例20m: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.42 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 1.38 (d, 6H), 2.56 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (s, 8H), 4.46 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.55 (s, 1H)

実施例20n: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.36 (d, 6H), 2.85 (d, 6H), 3.20 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (s, 8H), 4.46 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 9.10 (s, 1H)

実施例20o: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.36 (d, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.97 (d, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 3.16 (d, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.72 (s, 8H), 4.46 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.65 (s, 1H)

実施例20p: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.38 (d, 6H), 3.28 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.72 (s, 8H), 4.46 (s, 2H), 6.28 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.77 (s, 1H)

実施例20q: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.07 (t, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.36 (m, 6H), 3.13 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.46 (s, 3H), 6.17 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.65 (s, 1H)

実施例20r: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.42 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 1.25 (d, 3H), 1.37 (d, 6H), 2.57 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.53 (s, 1H)

実施例20s: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.22 (d, 3H), 1.36 (m, 6H), 2.18 (s, 6H), 2.34 (t, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.06 (q, 2H), 4.17 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 6.17 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.89 (s, 1H)

実施例20t: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.22 (d, 3H), 1.36 (m, 6H), 1.42 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.03 (t, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.65 (d, 2H), 3.18 (d, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.56 (s, 1H)

実施例20u: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.24 (d, 4H), 1.36 (m, 6H), 3.18 (d, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 6.28 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.77 (s, 1H)

試験(a): 実施例(20) 0.043 μM ; 実施例(20a) 0.15 μM ; 実施例(20b) 0.17 μM ; 実施例(20c) 1 μM ; 実施例(20d) 1.6 μM ; 実施例(20e) 2.1 μM ; 実施例(20f) 0.035 μM ; 実施例(20g) 0.039 μM ; 実施例(20h) 0.44 μM ; 実施例(20i) 0.7 μM ; 実施例(20j) 0.75 μM ; 実施例(20k) 0.036 μM ; 実施例(20l) 0.074 μM ; 実施例(20m) 0.081 μM ; 実施例(20n) 0.86 μM ; 実施例(20o) 1.3 μM ; 実施例(20p) 0.91 μM ; 実施例(20q) 0.039 μM ; 実施例(20r) 0.094 μM ; 実施例(20s) 0.62 μM ; 実施例(20t) 0.6 μM ; 実施例(2

10

20

30

40

50

0u) 0.27 μ M。

【0621】

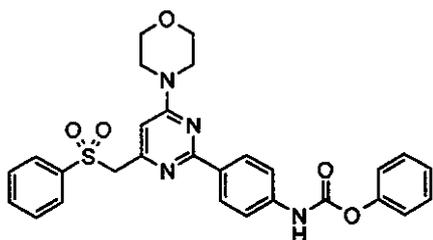
以下で、カルバメートフェニル(4-{4-モルホリン-4-イル-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート、フェニル(4-{4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート、フェニル(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート、フェニル(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメートの製造を説明する。

【0622】

フェニル(4-{4-モルホリン-4-イル-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート

【0623】

【化128】



【0624】

(4-{4-モルホリン-4-イル-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2-イル}フェニル)アミン(1g, 2.44mmol)を、ジオキサン(10mL)に溶解させた。炭酸水素ナトリウム(307mg, 3.65mmol)を添加し、続いてフェニルクロロホルメート(0.307mL, 2.44mmol)を添加し、この反応液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた油を10mLのDCMと10mLの水とで分配した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。得られたクリーム色の固体をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(790mg)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 3.64 (s, 4H), 3.70 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.62 (t, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.85 (m, 4H), 10.38 (s, 1H)

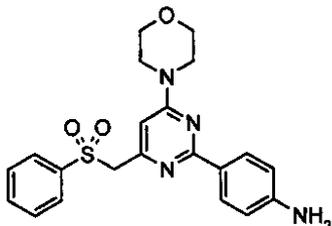
LCMSスペクトル: MH⁺ 531, 保持時間2.61分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0625】

(4-{4-モルホリン-4-イル-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2-イル}フェニル)アミン

【0626】

【化129】



【0627】

4-{2-クロロ-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-4-イル}モルホリン(3.3g, 9.33mmol)を、7:3:2ジメトキシエタン:水:エタノール(36mL)の混合物中の18%DMF溶液に溶解させた。続いて[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アミン(3.07g, 13.99mmol)、2M炭酸ナトリウム溶液(12mL)およびジクロロビス(ト

10

20

30

40

50

リフェニルホスフィン)パラジウム触媒(328mg, 0.47mmol)を添加し、この反応液を90 で2時間、窒素雰囲気下で還流した。この反応液を自然に室温まで冷却し、続いて酢酸エチル(20mL)と水(20mL)とで分配した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。この原油をDCMに溶解させ、ろ過し、不溶性物質を除去した。ベージュ色の固形がろ液から沈殿し、ろ液を再度ろ過した。この固体を解析したところ、望ましい材料であることが見出された(2.2g)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 3.60 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.48 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.74 (t, 1H), 7.82 (m, 2H)

LCMSスペクトル: MH+ 411, 保持時間1.70分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

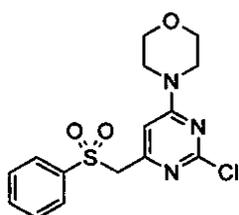
10

【0628】

4-{2-クロロ-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-4-イル}モルホリン

【0629】

【化130】



20

【0630】

2, 4-ジクロロ-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン(6g, 19.8mmol)を、DCM(50 mL)に溶解させ、(窒素下で)-5 で攪拌した。トリエチルアミン(3.06mL, 21.8mmol)を添加し、透明な茶色の溶液を得た。モルホリン(1.65mL, 19.8mmol)をDCMに溶解させ、一滴ずつ添加し、この反応を-5 未満で維持した。次に冷却槽を除去し、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。続いてこの反応混合物を水(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(4g)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 3.53 (s, 4H), 3.65 (t, 4H), 4.61 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.64 (t, 2H), 7.77 (m, 3H)

30

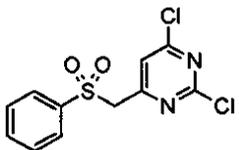
LCMSスペクトル: MH+ 354, 保持時間1.50分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0631】

2, 4-ジクロロ-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン

【0632】

【化131】



40

【0633】

6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(13.3g, 49mmol)を、オキシ塩化リン(100mL)に添加し、この混合物を16時間加熱還流した。続いてこの反応液を室温に冷却し、過量のオキシ塩化リンを真空中で除去した。残留物をトルエン(2×100mL)と共沸させ、DCMに溶解させた。次にこの混合物を氷(1L)にゆっくり注ぎ、20分間攪拌し、続いてDCM(3×500mL)で抽出し、抽出物を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、続いて真空中で濃縮し、望ましい材料を茶色の固体として得た(12g)。この材料をそれ以上精製しないで用いた。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 4.97 (s, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (m, 3H)

50

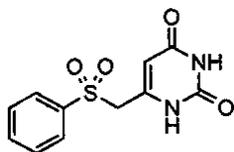
LCMSスペクトル: M-H 301, 保持時間2.08分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0634】

6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

【0635】

【化132】



10

【0636】

6-(クロロメチル)-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン (8g, 50mmol) を、DMF(200mL)に溶解させ、ベンゼンスルフィン酸のナトリウム塩 (9.8g, 60mmol) を添加した。この反応液を125で2時間加熱し、続いて冷却させ、懸濁液をろ過し、真空中で濃縮し、黄色の固体を得た。粗生成物を水(100mL)で洗浄し、ろ過し、続いてアセトニトリルで粉碎し、望ましい材料をクリーム色の固体として得た(13.2g)。この材料をそれ以上精製しないで用いた。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 4.46 (s, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.87 (m, 3H), 10.85 (s, 1H), 11.11 (s, 1H)。

【0637】

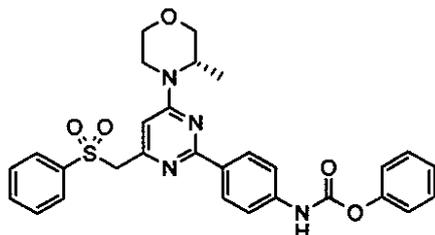
20

6-(シクロメチル)-1H-ピリミジン-2, 4-ジオンは市販の材料である。

フェニル(4-{4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート

【0638】

【化133】



30

【0639】

(4-{4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2-イル}フェニル)アミン(2g, 4.71mmol)を、ジオキサソ(20mL)に溶解させた。炭酸水素ナトリウム(594mg, 7.07mmol)を添加し、続いてフェニルクロロホルメート(0.593mL, 4.71mmol)を添加し、この反応液を室温で2時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた油を20mLのDCMと20mLの水とで分配した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。得られたクリーム色の固体をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(1.1g)。

40

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.20 (d, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.62 (t, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 10.38 (s, 1H)

LCMSスペクトル: MH+ 545, 保持時間2.7分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

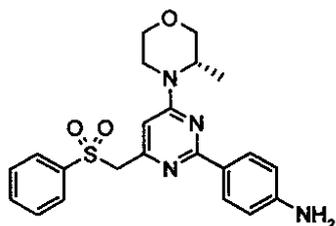
【0640】

(4-{4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2-イル}フェニル)アミン

【0641】

50

【化 1 3 4】



【0 6 4 2】

tert-ブチル(4-{4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート(3.1g, 5.91mmol)を、DCM(20mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(10mL)を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、続いてDCM(20mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(20mL)で洗浄した。有機相を回収し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、望ましい材料をベージュ色の固体として得た(2.5g)。

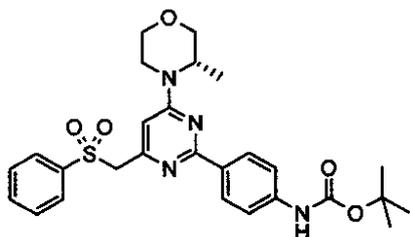
NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.22 (d, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.67 (d, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.78 (m, 3H), 7.84 (m, 3H)
LCMSスペクトル: MH^+ 425, 保持時間2.03分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0 6 4 3】

tert-ブチル(4-{4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート

【0 6 4 4】

【化 1 3 5】



【0 6 4 5】

(3S)-4-((2-クロロ-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-4-イル)-3-メチルモルホリン(3.2g, 8.70mmol)を、7:3:2ジメトキシエタン:水:エタノールの混合物中の18%DMFの溶液(36mL)に溶解させた。続いてtert-ブチル[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]カルバメート(4.16g, 13.05mmol)、2M炭酸ナトリウム溶液(8mL)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒(306mg, 0.43mmol)を添加し、この反応液を90℃で2時間、窒素雰囲気下で還流した。この反応液を自然に室温まで冷却し、続いて酢酸エチル(20mL)と水(20mL)とで分配した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。未精製の固体をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~30%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料をベージュ色の固体として得た(3.1g)。

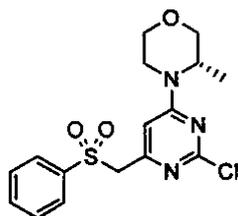
NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.19 (d, 3H), 1.49 (s, 9H), 3.16 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.82 (m, 4H), 9.49 (s, 1H)
LCMSスペクトル: MH^+ 525, 保持時間2.80分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0 6 4 6】

(3S)-4-((2-クロロ-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-4-イル)-3-メチルモルホリン

【0647】

【化136】



【0648】

2, 4-ジクロロ-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン(2.8g, 9.24mmol)を、DCM(20mL)に溶解させ、(窒素下で)-5 で攪拌した。トリエチルアミン(1.42mL, 10.17mmol)を、に添加し、透明な茶色の溶液を得た。(3S)-3-メチルモルホリン(935mg, 9.24mmol)をDCMに溶解させ、一滴ずつ添加し、この反応を-5 未満で維持した。次に冷却槽を除去し、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。続いてこの反応混合物を水(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(2.6g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.15 (d, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.80 (m, 2H)

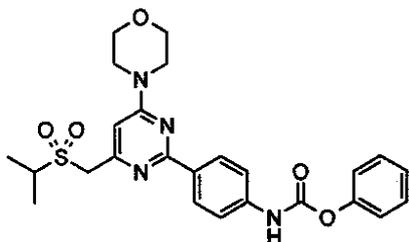
LCMSスペクトル: MH+ 368, 保持時間1.95分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0649】

フェニル(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート

【0650】

【化137】



【0651】

(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}フェニル)アミン(1.5g, 3.98mmol)を、ジオキサン(10mL)に溶解させた。炭酸水素ナトリウム(503mg, 5.98mmol)を添加し、続いてフェニルクロロホルメート(0.502mL, 3.98mmol)を添加し、この反応液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた油を10mLのDCMと10mLの水とで分配した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。得られたクリーム色の固体をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(1.5g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.30 (d, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.65 (s, 8H), 4.40 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.38 (t, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 10.37 (s, 1H)

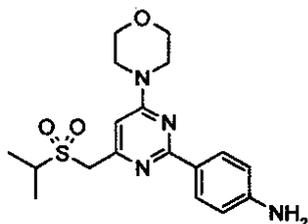
LCMSスペクトル: MH+ 497, 保持時間2.54分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0652】

(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}フェニル)アミン

【0653】

【化138】



【0654】

tert-ブチル(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート(2.7g, 5.67mmol)を、DCM(20mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(10mL)を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、続いてDCM(20mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(20mL)で洗浄した。有機相を回収し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、望ましい材料をクリーム色の固体として得た(2.1g)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.35 (d, 6H), 3.50 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.70 (s, 1H), 8.03 (d, 2H)

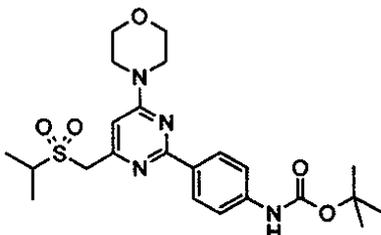
LCMSスペクトル: MH+ 377, 保持時間1.61分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0655】

tert-ブチル(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート

【0656】

【化139】



【0657】

4-{2-クロロ-6-[(イソプロピルスルホニル)メチル]ピリミジン-4-イル}モルホリン(1.5g, 4.69mmol)を、7:3:2ジメトキシエタン:水:エタノール(36mL)の混合物の18%DMF溶液に溶解させた。続いて{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}ボロン酸(1.67g, 7.04mmol)、2M炭酸ナトリウム溶液(12mL)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒(165mg, 0.23mmol)を添加し、この反応液を90 で2時間、窒素雰囲気下で還流した。この反応液を自然に室温まで冷却し、続いて酢酸エチル(20mL)と水(20mL)とで分配した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。この原油をDCMに溶解させ、ろ過し、不溶性物質を除去した。茶色の固形がろ液から沈殿し、ろ液を再度ろ過した。この固体を解析したところ、望ましい材料であることが見出された(1.9g)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.36 (d, 6H), 1.50 (s, 9H), 3.52 (m, 1H), 3.72 (s, 8H), 4.46 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 9.56 (s, 1H)

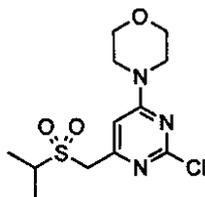
LCMSスペクトル: MH+ 477, 保持時間2.50分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0658】

4-{2-クロロ-6-[(フェニルスルホニル)メチル]ピリミジン-4-イル}モルホリン

【0659】

【化140】



【0660】

2, 4-ジクロロ-6-[(イソプロピルスルホニル)メチル]ピリミジン(2.65g, 9.85mmol)を、DCM(50mL)に溶解させ、(窒素下で)-5 で撹拌した。トリエチルアミン(1.5mL, 10.84mmol)を、に添加し、透明な茶色の溶液を得た。モルホリン(0.86mL, 9.85mmol)をDCMに溶解させ、一滴ずつ添加し、この反応を-5 未満で維持した。次に冷却槽を除去し、この反応混合物を室温で1時間撹拌した。続いてこの反応混合物を水(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を得た(2.5g)。

10

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.30 (d, 6H), 3.42 (m, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.68 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 6.95 (s, 1H)

LCMSスペクトル: MH⁺ 320, 保持時間1.51分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

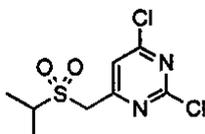
【0661】

2, 4-ジクロロ-6-[(イソプロピルスルホニル)メチル]ピリミジン

20

【0662】

【化141】



【0663】

2, 4-ジクロロ-6-[(イソプロピルチオ)メチル]ピリミジン(6.2g, 26.16mmol)を、DCM(100mL)に溶解させ、3, 5-ジクロロベンゼンカルボペルオキシ酸(13.5g, 78.4mmol)を10分間にわたり一部ずつ添加した。この反応液を室温で4時間撹拌した。続いてこの反応混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、クリーム色の固体を得た。順相クロマトグラフィーで精製し、イソヘキサン中の0~50%酢酸エチルで溶出させ、望ましい材料をクリーム色の固体として得た(5.3g)。

30

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (d, 6H), 3.43 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 7.87 (s, 1H)

LCMSスペクトル: M-H 267, 保持時間1.64分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

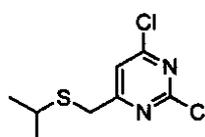
【0664】

2, 4-ジクロロ-6-[(イソプロピルチオ)メチル]ピリミジン

【0665】

40

【化142】



【0666】

6-[(イソプロピルチオ)メチル]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(8g, 40mmol)を、オキシ塩化リン(100mL)に添加し、この混合物を16時間加熱還流した。続いてこの反応液を室温に冷却し、過量のオキシ塩化リンを真空中で除去した。残留物をトルエン(2×100mL)と共沸させ、DCMに溶解させた。次にこの混合物を氷(1L)にゆっくり注ぎ、20分間撹拌し、

50

続いてDCM(3×500mL)で抽出した 抽出物を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、続いて真空中で濃縮し、望ましい材料を茶色の油として得た(6.5g)。この材料をそれ以上精製しないで用いた。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.21 (d, 6H), 2.96 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 7.82 (s, 1H)

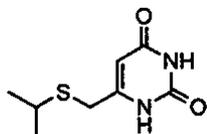
LCMSスペクトル: 保持時間2.51分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0667】

6-[(イソプロピルチオ)メチル]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

【0668】

【化143】



【0669】

6-(シクロメチル)-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン(8g, 50mmol)を、アセトニトリル(200mL)に溶解させ、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(13mL, 87.19mmol)を添加し、この反応液を室温で15分間攪拌した。続いてイソプロピルメルカプタン(8.1mL, 87.19mmol)を添加し、この反応液をさらに2時間室温で攪拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた茶色の油をDCMに溶解させ、水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。得られた油をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~10%メタノールで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(8g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.21 (d, 6H), 2.90 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.94 (s, 1H)

LCMSスペクトル: M-H 199, 保持時間0.63分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

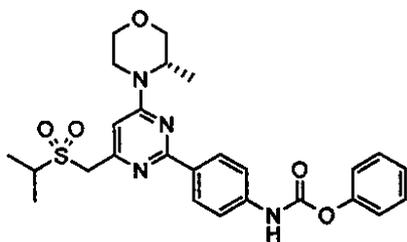
【0670】

6-(シクロメチル)-1H-ピリミジン-2, 4-ジオンは市販の材料である。

フェニル(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート

【0671】

【化144】



【0672】

(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)アミン(1.5g, 3.84mmol)を、ジオキサソ(10mL)に溶解させた。炭酸水素ナトリウム(485mg, 5.76mmol)を添加し、続いてフェニルクロロホルメート(0.484mL, 3.84mmol)を添加し、この反応液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた油を10mLのDCMと10mLの水とで分配した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。得られたクリーム色の固体をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(1.8g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.18 (d, 3H), 1.30 (m, 6H), 3.17 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.38 (t, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.22 (d, 2H)

10

20

30

40

50

, 10.37 (s, 1H)

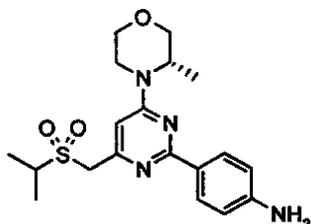
LCMSスペクトル: MH+ 511, 保持時間2.67分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0673】

(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)アミン

【0674】

【化145】



10

【0675】

tert-ブチル(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート(3.2g, 6.52mmol)を、DCM(20mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(10mL)を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、続いてDCM(20mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(20mL)で洗浄した。有機相を回収し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、望ましい材料をクリーム色の固体として得た(2.4g)。

20

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.22 (d, 3H), 1.35 (m, 6H), 3.19 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 6.60 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 8.02 (d, 2H)

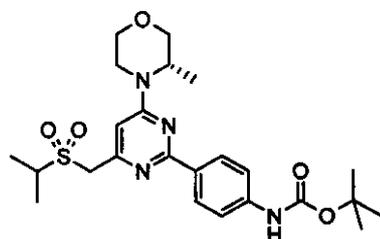
LCMSスペクトル: MH+ 391, 保持時間1.84分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0676】

tert-ブチル(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート

【0677】

【化146】



30

【0678】

(3S)-4-{2-クロロ-6-[(イソプロピルスルホニル)メチル]ピリミジン-4-イル}-3-メチルモルホリン(2.0g, 5.99mmol)を、7:3:2ジメトキシエタン:水:エタノールの混合物の18% DMFの溶液(16mL)に溶解させた。続いて{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}ボロン酸(2.13g, 8.99mmol)、2M炭酸ナトリウム溶液(8mL)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒(211mg, 0.30mmol)を添加し、この反応液を90 で2時間、窒素雰囲気下で還流した。この反応液を自然に室温まで冷却し、続いて酢酸エチル(20mL)と水(20mL)とで分配した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。得られたクリーム色の固体をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を茶色の固体として得た(3.2g)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.36 (m, 6H), 1.50 (s, 9H), 3.24 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 9.55 (s, 1H)

LCMSスペクトル: MH+ 491, 保持時間2.67分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

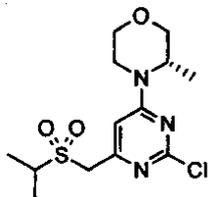
50

【 0 6 7 9 】

(3S)-4- {2-クロロ-6-[(イソプロピルスルホニル)メチル]ピリミジン-4-イル} -3-メチルモルホリン

【 0 6 8 0 】

【化 1 4 7 】



10

【 0 6 8 1 】

2, 4-ジクロロ-6-[(イソプロピルスルホニル)メチル]ピリミジン(2.65g, 9.85mmol)を、DCM(50mL)に溶解させ、(窒素下で)-5 で攪拌した。トリエチルアミン(1.5mL, 10.84mmol)を添加し、透明な茶色の溶液を得た。3S-3-メチルモルホリン(997mg, 9.85mmol)をDCMに溶解させ、一滴ずつ添加し、この反応を-5 未満で維持した。次に冷却槽を除去し、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。続いてこの反応混合物を水(50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(2g)。

20

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (d, 3H), 1.31 (d, 6H), 3.22 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.91 (s, 1H)

LCMSスペクトル: MH⁺ 332, 保持時間1.70分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

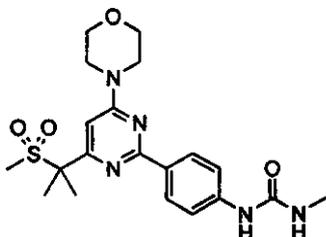
【 0 6 8 2 】

実施例21:

3-メチル-1-[4-[4-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【 0 6 8 3 】

【化 1 4 8 】



30

【 0 6 8 4 】

フェニル(4- {4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル} フェニル)カルバメート(116mg, 0.22mmol)を、DMF(3mL)に溶解させた。トリエチルアミン(0.098mL, 0.7mmol)を添加し、続いてメチルアミン(THF中の2M溶液, 0.6mL, 1.17mmol)を添加した。この混合物を50 で1時間攪拌した。この反応液を濃縮し、分取用HPLCによって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(54mg)。

40

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.77 (s, 6H), 2.66 (d, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.73 (s, 8H), 6.06 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.74 (s, 1H)

LCMSスペクトル: MH⁺ 434, 保持時間1.64分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【 0 6 8 5 】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニル(4- {4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル} フェニル)カルバメート、または、フ

50

エニル(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメートのいずれか、および、適切なアミンから製造した。

【0686】

【表27】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|---|-------------|-------------|
| 21a | | 1-エチル-3-[4-[4-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 448 | 1.78 |
| 21b | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 460 | 1.91 |
| 21c | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 491 | 1.71 |
| 21d | | 3-(1-メチル-4-ピペリジル)-1-[4-[4-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 517 | 1.75 |
| 21e | | 3-(2-メトキシエチル)-1-[4-[4-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 478 | 1.72 |
| 21f | | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 448 | 1.76 |

10

20

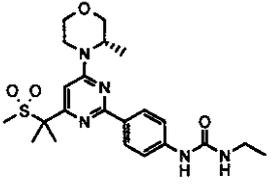
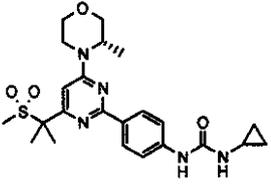
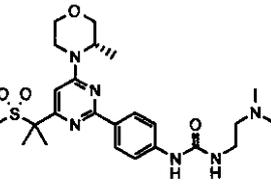
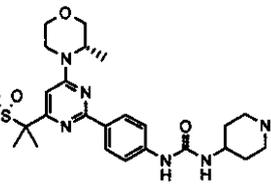
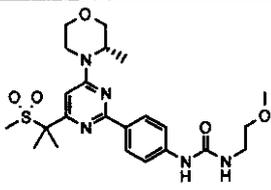
30

40

【0687】

【表 28】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|--|-----|------|
| 21g |  | 1-エチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 462 | 1.92 |
| 21h |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 474 | 1.93 |
| 21i |  | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 505 | 1.83 |
| 21j |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1-メチル-4-ピペリジル)尿素 | 531 | 1.86 |
| 21k |  | 3-(2-メトキシエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 492 | 1.84 |

10

20

30

【0688】

実施例21a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.07 (t, 3H), 1.77 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.73 (s, 8H), 6.15 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.66 (s, 1H)

実施例21b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.42 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 1.77 (s, 6H), 2.57 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.73 (s, 8H), 6.43 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.54 (s, 1H)

実施例21c: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.77 (s, 6H), 2.18 (s, 6H), 2.34 (t, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.73 (s, 8H), 6.15 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.90 (s, 1H)

実施例21d: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.40 (m, 2H), 1.77 (s, 6H), 2.03 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.73 (s, 8H), 6.18 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.57 (s, 1H)

実施例21e: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.77 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 3.73 (s, 8H), 6.26 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.79 (s, 1H)

実施例21f: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.16 (d, 3H), 1.70 (s, 6H), 2.59 (d, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.91 (

40

50

m, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.53 (s, 1H), 5.99 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 8.67 (s, 1H)

実施例21g: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.00 (t, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.70 (d, 6H), 2.96 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.52 (s, 1H), 6.09 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 8.59 (s, 1H)

実施例21h: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.42 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 1.23 (d, 3H), 1.78 (d, 6H), 2.56 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.54 (s, 1H)

実施例21i: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (d, 3H), 1.77 (d, 6H), 2.18 (s, 6H), 2.34 (t, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.19 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.59 (s, 1H), 6.16 (t, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 8.90 (s, 1H)

実施例21j: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (s, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.78 (d, 6H), 1.81 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.61 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 8.57 (s, 1H)

実施例21k: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (d, 3H), 1.77 (d, 6H), 3.03 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.40 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 6.26 (t, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.78 (s, 1H)

試験(a): 実施例(21) 0.05 μM ; 実施例(21a) 0.73 μM ; 実施例(21b) 0.36 μM ; 実施例(21c) 0.48 μM ; 実施例(21d) 0.27 μM ; 実施例(21e) 1 μM ; 実施例(21f) 0.017 μM ; 実施例(21g) 0.02 μM ; 実施例(21h) 0.028 μM ; 実施例(21i) 0.076 μM ; 実施例(21j) 0.51 μM ; 実施例(21k) 0.31 μM .

【0689】

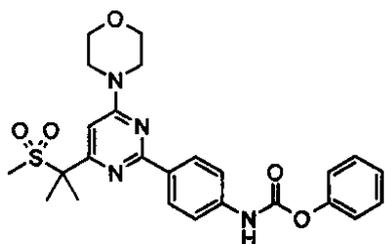
以下で、フェニル(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート、および、フェニル(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメートの製造を説明する。

【0690】

フェニル(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート

【0691】

【化149】



【0692】

(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}フェニル)アミン(1.5g, 3.98mmol)を、ジオキサン(15mL)に溶解させた。炭酸水素ナトリウム(503mg, 5.98mmol)を添加し、続いてフェニルクロロホルメート(0.502mL, 3.98mmol)を添加し、この反応液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた油を20mLのDCMと20mLの水とで分配した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。得られたクリーム色の固体をシリカでのクロマトグラフィーにか

10

20

30

40

50

けて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(700mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.20 (d, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.62 (t, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 10.38 (s, 1H)

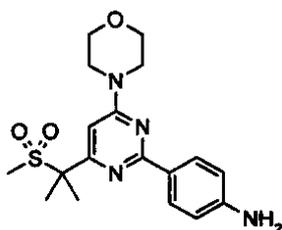
LCMSスペクトル: MH+ 545, 保持時間2.7分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0693】

(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}フェニル)アミン

【0694】

【化150】



【0695】

tert-ブチル(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート(2.6g, 5.46mmol)を、DCM(20mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(10mL)を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、続いてDCM(20mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(20mL)で洗浄した。有機相を回収し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮し、望ましい材料をクリーム色の固体として得た(2.1g)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.75 (s, 6H), 3.03 (s, 3H), 3.71 (s, 8H), 5.56 (s, 2H), 6.61 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 8.07 (d, 2H)

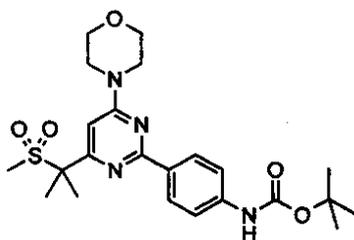
LCMSスペクトル: MH+ 377, 保持時間1.84分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0696】

tert-ブチル(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-モルホリン-4-イルピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート

【0697】

【化151】



【0698】

(3S)-4-{2-クロロ-6-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]ピリミジン-4-イル}-3-メチルモルホリン(1.75g, 5.47mmol)を、7:3:2ジメトキシエタン:水:エタノールの混合物の18%DMFの溶液(18mL)に溶解させた。続いてtert-ブチル[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]カルバメート(2.62g, 8.2mmol)、2M炭酸ナトリウム溶液(8mL)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒(192mg, 0.27mmol)を添加し、この反応液を90℃で2時間、窒素雰囲気下で還流した。この反応液を自然に室温まで冷却し、続いて酢酸エチル(20mL)と水(20mL)とで分配した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。未精製の固体をシリカでのク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~30%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(2.6g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.50 (s, 9H), 1.77 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.73 (s, 8H), 6.80 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 9.54 (s, 1H)

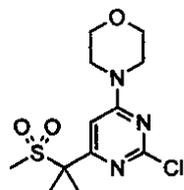
LCMSスペクトル: MH+ 477, 保持時間2.66分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0699】

4-{2-クロロ-6-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]ピリミジン-4-イル}モルホリン

【0700】

【化152】



10

【0701】

4-{2-クロロ-6-[(メチルスルホニル)メチル]ピリミジン-4-イル}モルホリン(2.9g, 9.94mmol)を、DMF(20mL)に溶解させ、この反応液を-5℃に冷却した。ナトリウムt-ブトキシド(956mg, 9.94mmol)を、この反応液に添加し、それに続いてヨードメタン(0.6mL, 9.94mmol)添加し、-5℃の温度を維持した。続いて2回目の当量のナトリウムt-ブトキシド(956mg, 9.94mmol)およびヨードメタン(0.6mL, 9.94mmol)を添加し、この反応液を-5℃で1時間、続いて室温で4時間撹拌した。DCM(20mL)を添加し、この反応液を2MのHCl水溶液(20mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。未精製の固体をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(1.7g)。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.68 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 3.67 (s, 8H), 6.91 (s, 1H)

LCMSスペクトル: MH+ 320, 保持時間1.67分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

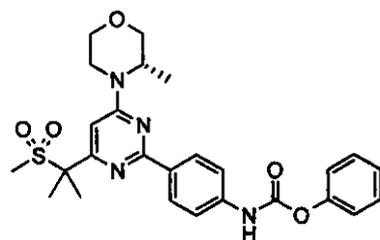
【0702】

フェニル(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート

30

【0703】

【化153】



40

【0704】

(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)アミン(3.6g, 8.77mmol)を、ジオキサン(20mL)に溶解させた。炭酸水素ナトリウム(1.1g, 13.15mmol)を添加し、続いてフェニルクロロホルメート(1.1mL, 8.77mmol)を添加し、この反応液を室温で2時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、得られた油を20mLのDCMと20mLの水とで分配した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。得られたクリーム色の固体をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(2g)。

50

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (d, 3H), 1.78 (d, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.96 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.61 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.34 (d, 2H), 10.43 (s, 1H)

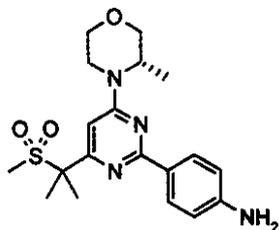
LCMSスペクトル: MH+ 511, 保持時間2.7分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0705】

(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)アミン

【0706】

【化154】



10

【0707】

(3S)-4-{2-クロロ-6-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]ピリミジン-4-イル}-3-メチルモルホリン(2.2g, 6.59mmol)を、7:3:2ジメトキシエタン:水:エタノールの混合物の18%DMFの溶液(18mL)に溶解させた。続いて[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アミン(2.17g, 9.89mmol)、2M炭酸ナトリウム溶液(8mL)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒(232mg, 0.33mmol)を添加し、この反応液を90℃で2時間、窒素雰囲気下で還流した。この反応液を自然に室温まで冷却し、続いて酢酸エチル(20mL)と水(20mL)とで分配した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。未精製の固体をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~10%メタノールで溶出し、望ましい材料を茶色の油として得た(3.6g)。

20

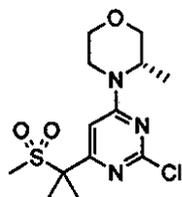
LCMSスペクトル: MH+ 389, 保持時間1.00分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

【0708】

(3S)-4-{2-クロロ-6-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]ピリミジン-4-イル}-3-メチルモルホリン

【0709】

【化155】



40

【0710】

(3S)-4-{2-クロロ-6-[(メチルスルホニル)メチル]ピリミジン-4-イル}-3-メチルモルホリン(2.1g, 6.87mmol)を、DMF(20mL)に溶解させ、この反応液を-5℃に冷却した。ナトリウムt-ブトキシド(650mg, 6.87mmol)を、この反応液に添加し、続いてヨードメタン(0.4mL, 6.87mmol)を添加し、-5℃の温度を維持した。続いて2回目の当量のナトリウムt-ブトキシド(650mg, 6.87mmol)およびヨードメタン(0.4mL, 6.87mmol)を添加し、この反応液を-5℃で1時間攪拌し、続いて室温で4時間攪拌した。DCM(20mL)を添加し、この反応液を2M塩酸水溶液(20mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。未精製の固体をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~50%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を得た(2.2g)。

50

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.21 (d, 3H), 1.68 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 6.86 (s, 1H)

LCMSスペクトル: MH+ 334, 保持時間1.85分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

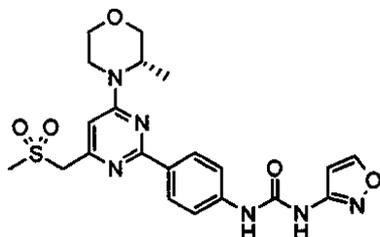
【0711】

実施例22:

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)尿素

【0712】

【化156】



10

【0713】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(170mg, 0.35mmol)を、DMF(1.5mL)に溶解させた。トリエチルアミン(0.147mL, 1.06mmol)を添加した。1, 2-オキサゾール-3-アミン(198mg, 2.35mmol)を添加し、この反応液を60 で2時間攪拌した。この反応液を乾燥するまで蒸発させ、逆相クロマトグラフィーによって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(81mg)。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 - 1.26 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.23 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.98 - 4.01 (1H, m), 4.17 - 4.20 (1H, m), 4.50 (3H, s), 6.81 (1H, s), 6.87 (1H, d), 7.58 (2H, d), 8.29 (2H, d), 8.75 (1H, d), 9.07 (1H, s), 9.62 (1H, s)

LCMSスペクトル: MH+ 473, 保持時間1.63分間, 酸をモニターする方法を用いた。

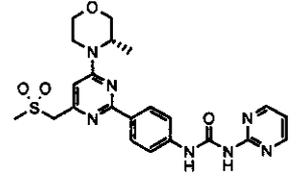
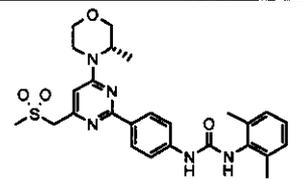
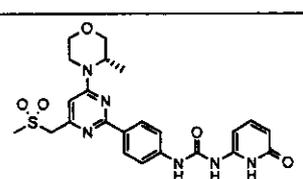
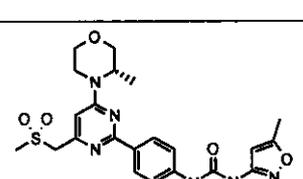
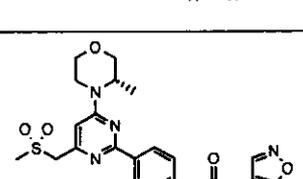
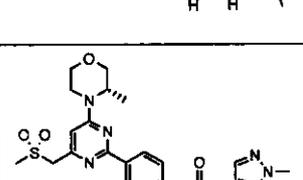
【0714】

以下の化合物を類似の方法で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、および、適切なアミンから製造した。

30

【0715】

【表 29】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|---|---|-------------|-------------|
| 22a |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-ピリミジン-2-イル-尿素 | 484 | 1.60 |
| 22b |  | 1-(2, 6-ジメチルフェニル)-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 510 | 1.98 |
| 22c |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(6-オキソ-1H-ピリジン-2-イル)尿素 | 499 | 1.35 |
| 22d |  | 3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-(5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル)尿素 | 487 | 1.72 |
| 22e |  | 3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-(5-メチル-1, 2-オキサゾール-4-イル)尿素 | 487 | 1.46 |
| 22f |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)尿素 | 486 | 1.27 |

【0716】

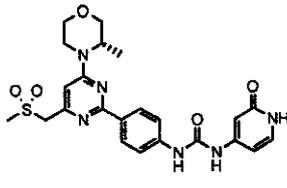
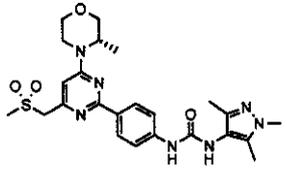
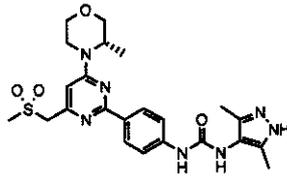
10

20

30

【表 3 0】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|--|-----|------|
| 22g |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)尿素 | 499 | 1.21 |
| 22h |  | 3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-(1, 3, 5-トリメチルピラゾール-4-イル)尿素 | 514 | 1.29 |
| 22i |  | 1-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 500 | 1.21 |

10

20

【 0 7 1 7 】

実施例22a: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.26 (3H, d), 3.22 (3H, s), 3.24 - 3.26 (1H, m), 3.48 - 3.55 (1H, m), 3.65 - 3.68 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.98 - 4.02 (1H, m), 4.20 (1H, d), 4.51 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.16 (1H, t), 7.71 - 7.73 (2H, m), 8.30 - 8.33 (2H, m), 8.70 (2H, d), 10.21 (1H, s), 11.63 (1H, s)

実施例22b: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 - 1.26 (3H, m), 2.23 (6H, s), 3.21 (3H, s), 3.23 (1H, d), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 - 4.20 (1H, m), 4.49 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.08 (3H, d), 7.55 - 7.59 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.23 - 8.27 (2H, m), 9.00 (1H, s)

実施例22c: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.26 (3H, d), 3.22 (3H, s), 3.24 (1H, d), 3.48 - 3.55 (1H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.98 - 4.02 (1H, m), 4.19 (1H, d), 4.51 (3H, s), 6.24 (1H, d), 6.81 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.70 (2H, d), 8.28 - 8.30 (2H, m), 9.28 (1H, s)

30

実施例22d: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 2.38 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.23 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.50 (3H, s), 6.57 (1H, d), 6.81 (1H, s), 7.56 (2H, d), 8.27 - 8.29 (2H, m), 9.05 (1H, d), 9.46 (1H, s)

実施例22e: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 2.37 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.22 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, s), 4.49 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.55 - 7.58 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.25 - 8.27 (2H, m), 8.67 (1H, d), 8.99 (1H, s)

40

実施例22f: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.22 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.77-3.30 (1H, m) 3.79 (3H, s), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, s), 4.49 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.53 - 7.57 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.23 - 8.26 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.84 (1H, s)

実施例22g: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.23 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.50 (3H, s), 6.25 - 6.27 (1H, m), 6.46 (1H, d), 6.81 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.55 - 7.57 (2H, m), 8.27 - 8.29 (2H, m), 8.92 (1H, s), 9.05

50

(1H, s), 11.04 (1H, s)

実施例22h: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.25 (1H, d), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.66 - 3.70 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.49 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.53 - 7.57 (2H, m), 8.22 - 8.24 (2H, m), 8.80 (1H, s)

実施例22i: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 2.03 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.25 (1H, d), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.49 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.55 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.81 (1H, s), 12.04 (1H, s)

試験(a): 実施例(22a) 0.06 μM ; 実施例(22b) 1.6 μM ; 実施例(22d) 0.0048 μM ; 実施例(22e) 0.56 μM ; 実施例(22f) 0.091 μM ; 実施例(22g) 0.0045 μM ; 実施例(22h) 1.5 μM ; 実施例(22i) 4.3 μM .

試験(c): 実施例(22c) 0.21 μM .

【0718】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造は上述した通りである。

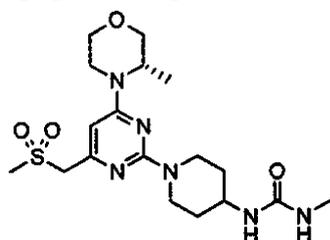
【0719】

実施例23:

3-メチル-1-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]尿素

【0720】

【化157】



【0721】

フェニルN-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメート(220mg, 0.45mmol)を、DMF(3mL)に溶解させた。トリエチルアミン(0.188mL, 1.35mmol)を添加し、続いてTHF中の2Mメチルアミン(1.2mL, 2.25mmol)を添加した。この混合物を50℃で3時間撹拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、DCM中の0~6%メタノール勾配を用いた順相クロマトグラフィーによって精製し、油を得て、これをジエチルエーテルで粉砕することによって、望ましい材料を白色の固体として得た(153mg)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.17 (3H, d), 1.20 - 1.27 (2H, m), 1.77 (2H, d), 2.54 (3H, d), 2.99 (2H, d), 3.08 (1H, d), 3.12 (3H, s), 3.37 - 3.40 (1H, m), 3.43 (1H, d), 3.57 (1H, d), 3.71 (1H, d), 3.91 (1H, d), 3.94 (1H, d), 4.23 (2H, s), 4.26 (1H, d), 4.42 (2H, d), 5.57 (1H, q), 5.83 (1H, d), 6.14 (1H, s)

LCMSスペクトル: MH⁺ 427, 保持時間0.85分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

【0722】

以下の化合物を同様にしてフェニルN-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメート、および、適切なアミンから製造した。

【0723】

【表 3 1】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) | 注釈 |
|-----|----|--|----------|-------------|---------------------|
| 23a | | 1-エチル-3-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]尿素 | 441 | 1.03 | 逆相クロマトグラフィーによって精製した |

10

【0724】

実施例23a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.98 (3H, t), 1.13 - 1.18 (3H, m), 1.20 - 1.26 (2H, m), 1.77 (2H, d), 2.97 - 3.03 (4H, m), 3.05 - 3.10 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.38 - 3.45 (1H, m), 3.55 - 3.59 (1H, m), 3.63 (1H, t), 3.71 (1H, d), 3.92 (1H, d), 3.92 (1H, d), 4.23 (2H, s), 4.27 (1H, m), 4.41 (2H, d), 5.64 (1H, t), 5.77 (1H, d), 6.14 (1H, s)

試験(a): 実施例(23) 5.6 μM ; 実施例(23a) 3.7 μM .

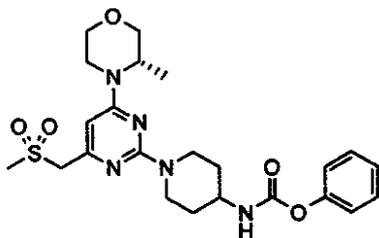
【0725】

以下で、フェニルN-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメートの製造を説明する。

フェニルN-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメート

【0726】

【化158】



30

【0727】

1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-アミン(500mg, 1.35mmol)を、ジオキサン(10mL)に溶解させた。炭酸水素ナトリウム(171mg, 1.50mmol)を添加した。続いてフェニルクロロホルメート(0.171mL, 1.35mmol)を2分間かけて一滴ずつ添加した。このスラリーを室温で3時間攪拌した。フェニルクロロホルメート(0.021mL, 0.27mmol)および炭酸水素ナトリウム(21mg, 0.12mmol)を添加した。室温での攪拌を1時間続け、この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、水(10mL)と酢酸エチル(10mL)とで分配した。水を2回に分けた酢酸エチルで抽出した(10mL)。合わせた有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させ、望ましい材料を発泡体として得た(701mg)。

40

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.18 (3H, d), 1.34 - 1.44 (2H, m), 1.86 (2H, d), 2.99 (2H, d), 3.11 (1H, d), 3.13 (3H, s), 3.40 - 3.46 (1H, m), 3.60 (2H, d), 3.72 (2H, d), 3.91 - 3.96 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.28 (1H, m), 4.52 (2H, d), 6.16 (1H, s), 7.10 (2H, d), 7.20 (1H, t), 7.38 (2H, t), 7.76 (1H, d)

LCMSスペクトル: MH+ 490, 保持時間1.58分間, 酸をモニターする方法を用いた。

【0728】

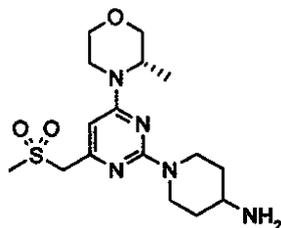
1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-

50

イル]ピペリジン-4-アミン

【0729】

【化159】



10

【0730】

tert-ブチルN-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメート(1.30g, 2.77mmol)を、メタノール(10mL)に溶解させた。ジオキサン(10mL)中の4M塩酸を添加した。この反応液を室温で3時間撹拌した。pH7に達するまで炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を添加し、有機溶媒を真空中で除去した。水(20mL)を添加し、生成物を酢酸エチルに抽出した(50mL)。水層を2回に分けた酢酸エチルで抽出した(25mL)。合わせた有機物を蒸発させ、望ましい材料を黄色の発泡体として得た(1.05g)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.17 (3H, d), 1.69 - 1.73 (2H, m), 2.75 - 2.80 (1H, m), 2.87 - 2.94 (2H, m), 3.07 (1H, d), 3.11 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.39 - 3.45 (1H, m), 3.55 - 3.62 (1H, m), 3.69 - 3.73 (1H, m), 3.90 - 3.94 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.26 (1H, s), 4.43 (1H, s), 4.46 (1H, d), 6.12 (1H, s)

20

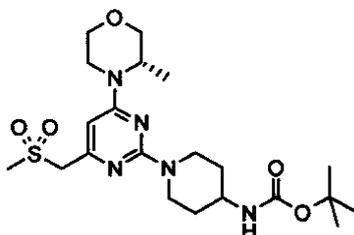
LCMSスペクトル: MH^+ 370, 保持時間0.48分間, 酸をモニターする方法を用いた。

【0731】

tert-ブチルN-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメート

【0732】

【化160】



30

【0733】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(1.00g, 3.27mmol)、炭酸カリウム(498mg, 3.60mmol)およびtert-ブチルN-(4-ピペリジル)カルバメート(721mg, 3.60mmol)、アセトニトリル(10mL)を添加し、この混合物を還流下で4時間加熱した。アセトニトリルを蒸発させて除去し、白色の固体を残留させ、これを水(40mL)と酢酸エチル(60mL)とで分配した。相を分離し、水層を2回に分けた酢酸エチル(40mL)で抽出した。合わせた有機物を乾燥するまで蒸発させ、望ましい材料をクリーム色の固体として得た(1.32g)。

40

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.16 - 1.18 (3H, m), 1.23 - 1.31 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.74 (2H, d), 2.91 (2H, t), 3.06 - 3.09 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.39 - 3.44 (1H, m), 3.49 (1H, s), 3.55 - 3.59 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.90 (1H, d), 3.94 (1H, d), 4.23 (2H, s), 4.26 (1H, d), 4.50 (2H, d), 6.14 (1H, s), 6.78 (1H, d)

LCMSスペクトル: MH^+ 470, 保持時間1.39分間, 酸をモニターする方法を用いた。

【0734】

50

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジンの製造は上述した通りである。

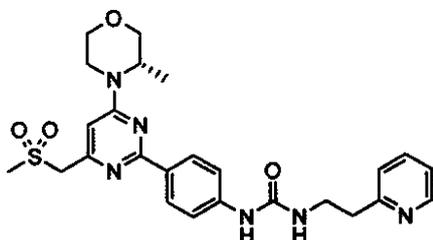
【 0 7 3 5 】

実施例24:

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ピリジン-2-イルエチル)尿素

【 0 7 3 6 】

【 化 1 6 1 】



10

【 0 7 3 7 】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(242mg, 0.50mmol)を、DMF(1.5mL)に溶解させた。トリエチルアミン(0.209mL, 1.50mmol)を添加した。2-ピリジン-2-イルエタンアミン(306mg, 2.50mmol)を添加した。この反応液を40℃で2時間攪拌した。この反応混合物を逆相クロマトグラフィーで精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(239mg)。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 2.94 (2H, t), 3.21 (3H, s), 3.22 - 3.26 (1H, m), 3.48 (1H, d), 3.50 - 3.54 (2H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.48 (3H, s), 6.26 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.22 - 7.26 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.47 - 7.51 (2H, m), 7.71 - 7.75 (1H, m), 8.19 - 8.22 (2H, m), 8.52 - 8.54 (1H, m), 8.77 (1H, s)

LCMSスペクトル: MH⁺ 511, 保持時間1.67分間, 方法は5分間の塩基性条件を用いた。

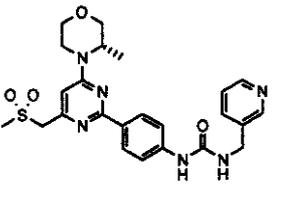
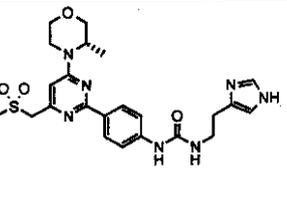
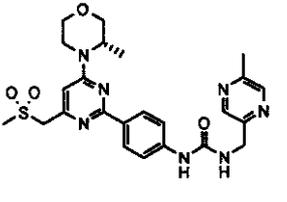
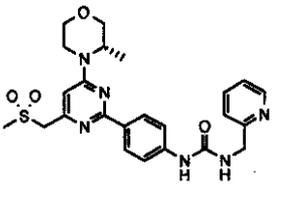
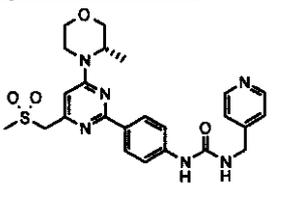
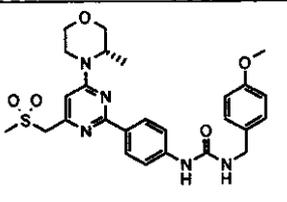
【 0 7 3 8 】

以下の化合物を類似の方法で、適切なカルバメート、および、適切なアミンから製造した。

30

【 0 7 3 9 】

【表 3 2】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|---|--|-------------|-------------|
| 24a |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(ピリジン-3-イルメチル)尿素 | 497 | 1.56 |
| 24b |  | 3-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 500 | 1.42 |
| 24c |  | 3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-[5-メチルピラジン-2-イル]メチル]尿素 | 512 | 1.52 |
| 24d |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(ピリジン-2-イルメチル)尿素 | 497 | 1.62 |
| 24e |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(ピリジン-4-イルメチル)尿素 | 497 | 1.55 |
| 24f |  | 3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 526 | 2.04 |

10

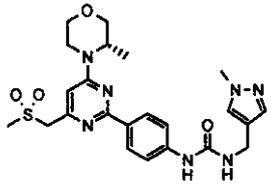
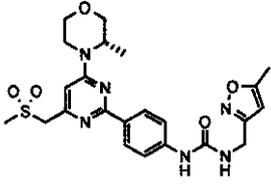
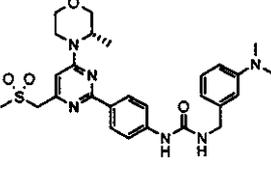
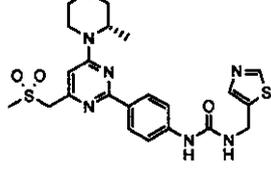
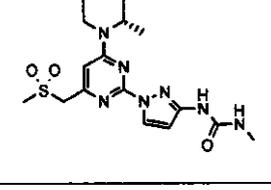
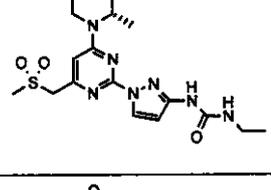
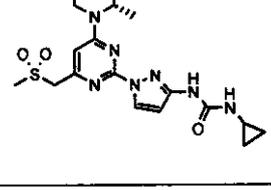
20

30

【 0 7 4 0 】

【表 3 3】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|--|-----|------|
| 24g |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素 | 500 | 1.50 |
| 24h |  | 3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-[(5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル)メチル]尿素 | 501 | 1.73 |
| 24i |  | 3-[(3-ジメチルアミノフェニル)メチル]-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 539 | 2.15 |
| 24j |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1, 3-チアゾール-5-イルメチル)尿素 | 503 | 1.58 |
| 24k |  | 3-メチル-1-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピラゾール-3-イル]尿素 | 410 | 2.18 |
| 24l |  | 1-エチル-3-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピラゾール-3-イル]尿素 | 424 | 2.29 |
| 24m |  | 3-シクロプロピル-1-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピラゾール-3-イル]尿素 | 436 | 2.30 |

10

20

30

40

【 0 7 4 1 】

【表 3 4】

(続き)

| | | | | |
|-----|--|---|-----|------|
| 24n | | 3-メチル-1-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]尿素 | 455 | 1.63 |
| 24o | | 1-エチル-3-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]尿素 | 469 | 1.76 |
| 24p | | 3-シクロプロピル-1-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]尿素 | 481 | 1.80 |
| 24q | | 1-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素 | 535 | 1.69 |
| 24r | | 3-シクロプロピル-1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-イル]尿素 | 446 | 1.56 |
| 24s | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)尿素 | 501 | 1.64 |
| 24t | | 3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-(5-メチル-1, 2-オキサゾール-3-イル)尿素 | 515 | 2.22 |

10

20

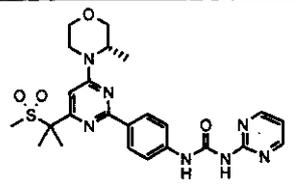
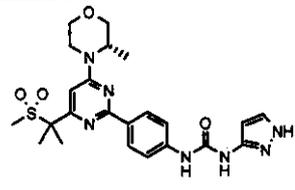
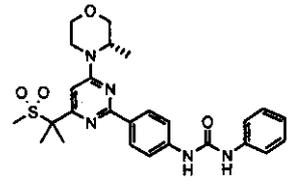
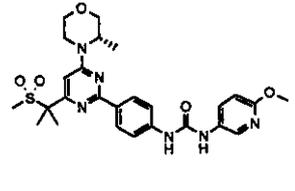
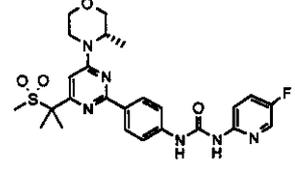
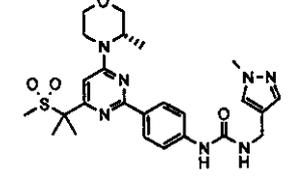
30

40

【 0 7 4 2 】

【表 3 5】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|---|-----|------|
| 24u |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-ピリミジン-2-イル-尿素 | 512 | 2.10 |
| 24v |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1H-ピラゾール-3-イル)尿素 | 500 | 2.05 |
| 24w |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素 | 510 | 2.40 |
| 24x |  | 3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 541 | 2.14 |
| 24y |  | 3-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 529 | 2.39 |
| 24z |  | 1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリミジン-2-イル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素 | 530 | 1.68 |

10

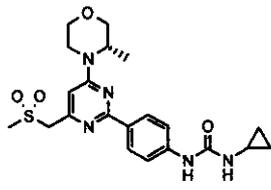
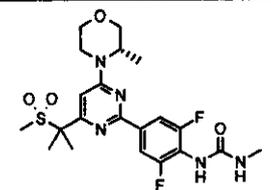
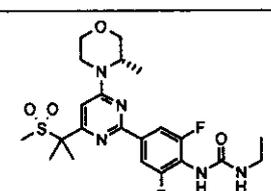
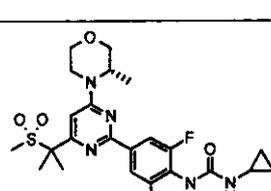
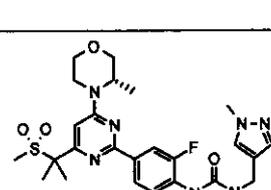
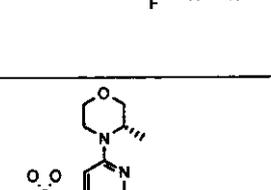
20

30

【 0 7 4 3 】

【表 3 6】

(続き)

| | | | | |
|------|---|--|-----|------|
| 24aa |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチル モルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメ チル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 446 | 1.38 |
| 24ab |  | 1-[2, 6-ジフルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモ ルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプ ロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 | 484 | 2.44 |
| 24ac |  | 3-[2, 6-ジフルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモ ルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプ ロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-エチル-尿素 | 498 | 2.56 |
| 24ad |  | 3-シクロプロピル-1-[2, 6-ジフルオロ -4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル) ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 510 | 2.58 |
| 24ae |  | 1-[2, 6-ジフルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモ ルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプ ロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル] 尿素 | 564 | 2.46 |
| 24af |  | 1-エチル-3-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリ ン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン -2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリミジン-2- イル]尿素 | 464 | 1.86 |

10

20

30

【 0 7 4 4 】

40

【表 37】

(続き)

| | | | | |
|------|--|--|-----|------|
| 24ag | | 3-シクロプロピル-1-[5-[4-[(3S)-3-メチル モルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニル プロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリミ ジン-2-イル]尿素 | 476 | 1.88 |
| 24ah | | 3-メチル-1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリ ン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン -2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-イ ル]尿素 | 449 | 1.77 |
| 24ai | | 1-エチル-3-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリ ン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン -2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-イ ル]尿素 | 463 | 1.92 |
| 24aj | | 3-シクロプロピル-1-[5-[4-[(3S)-3-メチル モルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニル プロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリジ ン-2-イル]尿素 | 475 | 1.95 |
| 24ak | | 3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル) ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-プロピル- 尿素 | 476 | 1.92 |
| 24al | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル) ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-プロパン -2-イル-尿素 | 476 | 2.08 |

10

20

30

【 0 7 4 5 】

【表 3 8】

(続き)

| | | | | |
|------|--|--|-----|------|
| 24am | | 3-(シクロプロチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 488 | 2.15 |
| 24an | | 3-(1-ヒドロキシ-2-メチル-プロパン-2-イル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 506 | 1.88 |
| 24ao | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(ピリジン-3-イルメチル)尿素 | 525 | 1.83 |
| 24ap | | 3-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 492 | 1.71 |
| 24aq | | 3-(シクロプロピルメチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 488 | 2.14 |
| 24ar | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(ピリジン-4-イルメチル)尿素 | 525 | 1.81 |

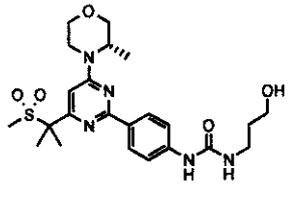
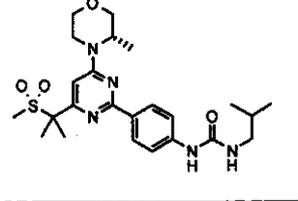
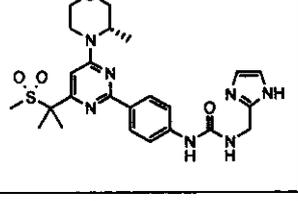
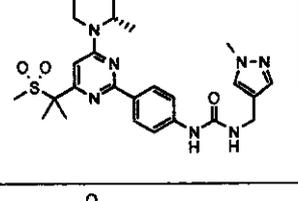
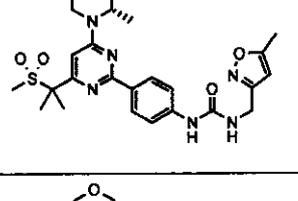
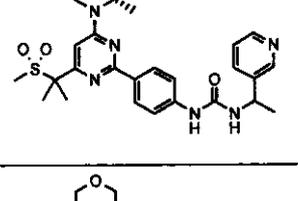
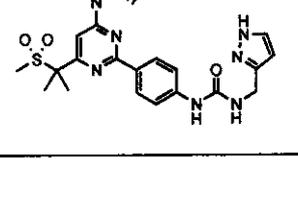
10

20

30

【 0 7 4 6 】

【表 3 9】
(続き)

| | | | | |
|------|---|---|-----|------|
| 24as |  | 3-(3-ヒドロキシプロピル))-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 492 | 1.66 |
| 24at |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-メチルプロピル)尿素 | 490 | 2.24 |
| 24au |  | 3-(1H-イミダゾール-2-イルメチル))-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 514 | 1.76 |
| 24av |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素 | 528 | 1.93 |
| 24aw |  | 3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル]尿素 | 529 | 2.01 |
| 24ax |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1-ピリジン-3-イルエチル)尿素 | 539 | 1.91 |
| 24ay |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1H-ピラゾール-3-イルメチル)尿素 | 514 | 1.75 |

10

20

30

40

【 0 7 4 7 】

【表 40】

(続き)

| | | | | |
|------|--|---|-----|------|
| 24az | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]尿素 | 528 | 1.84 |
| 24ba | | 1, 1-ジメチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 462 | 1.87 |
| 24bb | | N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]モルホリン-4-カルボキサミド | 504 | 1.84 |
| 24bc | | 4-ヒドロキシ-N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド | 518 | 1.68 |
| 24bd | | 3-ヒドロキシ-N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド | 518 | 1.75 |
| 24be | | N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド | 474 | 1.91 |

10

20

30

【0748】

40

【表 4 1】

(続き)

| | | | | |
|------|--|--|-----|------|
| 24bf | | 3-ヒドロキシ-N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]アゼチジン-1-カルボキサミド | 490 | 1.62 |
| 24bg | | 1-シクロプロピル-1-メチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 488 | 2.18 |
| 24bh | | 3-メチル-1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリミジン-2-イル]尿素 | 450 | 1.70 |
| 24bi | | 1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-イル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素 | 529 | 1.75 |
| 24bj | | 3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 478 | 1.61 |

10

20

30

【 0 7 4 9 】

実施例24a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.22 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.35 (2H, d), 4.48 (3H, s), 6.77 (1H, t), 6.78 (1H, s), 7.35 - 7.38 (1H, m), 7.52 (2H, d), 7.71 - 7.74 (1H, m), 8.22 (2H, d), 8.46 - 8.47 (1H, m), 8.55 (1H, d), 8.88 (1H, s)

実施例24b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 2.67 (2H, t), 3.21 (3H, s), 3.24 (1H, d), 3.34 - 3.39 (2H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.48 (3H, s), 6.23 (1H, t), 6.77 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.49 - 7.51 (2H, m), 7.55 (1H, d), 8.21 (2H, s), 8.79 (1H, s), 11.81 (1H, s)

実施例24c: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 2.48 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.22 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.45 (2H, d), 4.49 (3H, s), 6.78 (1H, s), 6.85 (1H, t), 7.50 - 7.53 (2H, m), 8.21 - 8.23 (2H, m), 8.49 - 8.51 (2H, m), 9.01 (1H, s)

実施例24d: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.25 (1H,

40

50

d), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.44 (2H, d), 4.49 (3H, s), 6.78 (1H, s), 6.84 (1H, t), 7.27 - 7.30 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.51 - 7.55 (2H, m), 7.76 - 7.80 (1H, m), 8.22 (2H, d), 8.53 - 8.55 (1H, m), 9.04 (1H, s)

実施例24e: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.23 - 3.26 (1H, m), 3.50 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.00 - 4.19 (1H, m), 4.36 (2H, d), 4.48 (2H, s), 4.49 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.81 (1H, t), 7.30 - 7.31 (2H, m), 7.51 - 7.55 (2H, m), 8.21 - 8.24 (2H, m), 8.51 - 8.52 (2H, m), 8.96 (1H, s)

実施例24f: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.24 (1H, d), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.25 (2H, d), 4.48 - 4.48 (2H, m), 6.59 (1H, t), 6.78 (1H, s), 6.89 - 6.92 (2H, m), 7.23 - 7.26 (2H, m), 7.50 - 7.52 (2H, m), 8.20 - 8.23 (2H, m), 8.76 (1H, s)

実施例24g: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 3.24 (1H, d), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.13 (2H, d), 4.19 (1H, s), 4.48 (2H, s), 4.49 (1H, s), 6.42 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.49 - 7.51 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.20 - 8.22 (2H, m), 8.69 (1H, s)

実施例24h: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 2.38 (3H, s), 3.25 (1H, d), 3.48 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.32 (2H, d), 4.48 (2H, s), 4.49 (1H, s), 6.16 (1H, d), 6.71 (1H, t), 6.78 (1H, s), 7.50 - 7.53 (2H, m), 8.21 - 8.24 (2H, m), 8.91 (1H, s)

実施例24i: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 2.88 (6H, s), 3.21 (3H, s), 3.25 (1H, d), 3.50 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.25 (2H, d), 4.48 (1H, d), 4.49 (2H, s), 6.59 (2H, t), 6.63 (1H, d), 6.68 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.14 (1H, t), 7.51 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.77 (1H, s)

実施例24j: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 3.21 (3H, d), 3.23 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, s), 4.49 (1H, d), 4.49 (2H, s), 4.54 (2H, d), 6.78 (1H, s), 6.80 (1H, t), 7.50 - 7.54 (2H, m), 7.79 (1H, d), 8.21 - 8.24 (2H, m), 8.87 (1H, s), 8.97 (1H, d)

実施例24k: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 2.69 (3H, d), 3.19 (1H, d), 3.25 (3H, s), 3.48 (1H, d), 3.63 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.12 (1H, s), 4.44 (1H, m), 4.48 (2H, s), 6.49 (1H, d), 6.72 (1H, s), 6.78 (1H, s), 8.44 (1H, d), 9.30 (1H, s)

実施例24l: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.08 (3H, t), 1.25 (3H, d), 3.12 - 3.19 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.12 (1H, s), 4.45 (1H, m), 4.48 (2H, s), 6.46 (1H, d), 6.78 (1H, s), 6.89 (1H, s), 8.44 (1H, d), 9.22 (1H, s)

実施例24m: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.39 - 0.43 (2H, m), 0.64 - 0.69 (2H, m), 1.25 (3H, d), 2.56 - 2.60 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.25 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.12 (1H, s), 4.45 (1H, s), 4.48 (2H, s), 6.47 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.09 (1H, s), 8.44 (1H, d), 9.16 (1H, s)

実施例24n: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.16 (3H, d), 1.18 - 1.24 (2H, m), 1.64 (6H, s), 1.77 (2H, d), 2.54 (3H, d), 2.98 (3H, s), 3.02 (2H, t), 3.08 - 3.12 (1H, m), 3.39 - 3.45 (1H, m), 3.55 - 3.60 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.69 - 3.74 (1H, m), 3.90 - 3.93 (1H, m), 3.98 (1H, d), 4.36 (1H, d), 4.42 (2H, d), 5.57

10

20

30

40

50

(1H, q), 5.82 (1H, s), 6.14 (1H, s)

実施例24o: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.98 (3H, t), 1.15 (3H, t), 1.20 - 1.27 (2H, m), 1.64 (6H, s), 1.77 (2H, d), 2.98 (4H, s), 3.00 - 3.02 (2H, m), 3.05 (1H, d), 3.08 - 3.12 (1H, m), 3.39 - 3.45 (1H, m), 3.55 - 3.60 (1H, m), 3.64 (1H, d), 3.71 (1H, d), 3.90 - 3.93 (1H, m), 3.99 (1H, d), 4.36 (1H, d), 4.42 (2H, d), 5.64 (1H, t), 5.76 (1H, d), 6.14 (1H, s)

実施例24p: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.29 - 0.33 (2H, m), 0.53 - 0.57 (2H, m), 1.16 (3H, d), 1.31 (2H, m), 1.64 (6H, s), 1.76 (2H, d), 2.09 (3H, s), 2.37 - 2.43 (1H, m), 2.75 (1H, s), 2.98 (3H, s), 2.96 - 3.01 (1H, m), 3.05 - 3.12 (1H, m), 3.39 - 3.45 (1H, m), 3.55 - 3.59 (1H, m), 3.66 (1H, t), 3.71 (1H, d), 3.90 - 3.93 (1H, m), 3.99 (1H, d), 4.36 (1H, d), 4.44 (2H, d), 5.72 (1H, d), 5.97 (1H, d), 6.14 (1H, s)

実施例24q: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.16 (3H, d), 1.18 - 1.27 (2H, m), 1.64 (6H, s), 1.78 (2H, d), 2.98 (3H, s), 3.00 (1H, s), 3.03 (1H, d), 3.08 - 3.12 (1H, m), 3.39 - 3.45 (1H, m), 3.58 (1H, d), 3.65 (1H, t), 3.71 (1H, t), 3.78 (3H, s), 3.89 - 3.93 (1H, m), 4.00 (3H, d), 4.35 (1H, s), 4.41 (2H, d), 5.82 (1H, d), 5.89 (1H, t), 6.14 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.51 (1H, s)

実施例24r: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.47 - 0.50 (2H, m), 0.66 - 0.71 (2H, m), 1.25 (3H, d), 2.61 - 2.67 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.19 (1H, d), 4.49 (3H, d), 6.83 (1H, s), 7.54 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.48 - 8.51 (1H, m), 9.09 (1H, d), 9.32 (1H, s)

実施例24s: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, s), 3.04 (3H, s), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.25 (1H, d), 4.61 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.87 (1H, d), 7.58 (2H, d), 8.31 (2H, d), 8.75 (1H, d), 9.07 (1H, s), 9.61 (1H, s)

実施例24t: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, d), 2.38 (3H, d), 3.04 (3H, s), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.61 (1H, d), 6.57 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.55 - 7.58 (2H, m), 8.31 (2H, d), 9.05 (1H, s), 9.46 (1H, s)

実施例24u: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, d), 3.04 (3H, s), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.83 (3H, s), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.61 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.80 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.83 - 7.86 (1H, m), 8.21 (1H, d), 8.29 (2H, d), 8.62 (1H, s), 8.97 (1H, s)

実施例24v: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 1.79 (6H, d), 3.04 (3H, s), 3.19 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, d), 4.63 (1H, s), 5.42 (1H, s), 5.90 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.84 (2H, d), 8.06 (1H, d), 8.34 (2H, d), 9.84 (1H, s)

実施例24w: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 1.78 (6H, d), 3.04 (3H, s), 3.20 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.61 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.99 (1H, t), 7.30 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.57 (2H, d), 8.30 (2H, d), 8.71 (1H, s), 8.91 (1H, s)

実施例24x: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 1.78 (6H, d), 3.04 (3H, s), 3.20 - 3.25 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.61 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.99 (1H, t), 7.30 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.57 (2H, d), 8.30 (2H, d), 8.71 (1H, s), 8.91 (1H, s)

実施例24y: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 1.78 (6H, d), 3.04 (3H, s), 3.19 - 3.26 (1H, m), 3.48 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, d)

10

20

30

40

50

, 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.25 (1H, d), 4.62 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.71 - 7.76 (1H, m), 7.78 - 7.82 (1H, m), 8.29 (1H, d), 8.32 (2H, d), 9.38 (1H, s), 9.87 (1H, s)

実施例24z: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.77 (6H, s), 3.00 (3H, s), 3.02 - 3.23 (1H, m), 3.46 - 3.51 (1H, m), 3.64 (1H, d), 3.76 (1H, d), 3.80 (3H, s), 3.95 - 3.98 (1H, m), 4.28 (1H, m), 4.29 (2H, d), 4.63 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.63 (1H, s), 9.25 (1H, t), 9.36 (2H, s), 10.09 (1H, s)

実施例24aa: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 0.41 - 0.45 (2H, m), 0.63 - 0.68 (2H, m), 1.25 (3H, d), 2.53 - 2.59 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.25 (1H, d), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.49 (3H, s), 6.44 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.52 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.55 (1H, s)

10

実施例24ab: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 1.79 (6H, d), 2.66 (3H, d), 3.02 (3H, s), 3.20 - 3.27 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.27 (1H, d), 4.63 (1H, s), 6.27 (1H, q), 6.86 (1H, s), 7.95 - 8.01 (2H, m), 8.14 (1H, s)

実施例24ac: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.07 (3H, t), 1.25 (3H, d), 1.79 (6H, d), 3.01 (3H, s), 3.09 - 3.15 (2H, m), 3.20 - 3.27 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.27 (1H, d), 4.63 (1H, s), 6.36 (1H, t), 6.85 (1H, s), 7.95 - 8.01 (2H, m), 8.05 (1H, s)

20

実施例24ad: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 0.43 - 0.47 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.25 (3H, d), 1.79 (6H, d), 2.53 - 2.58 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.20 - 3.27 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.27 (1H, d), 4.63 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.86 (1H, s), 7.97 (2H, d), 8.00 (1H, s)

実施例24ae: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 1.79 (6H, d), 3.02 (3H, s), 3.20 - 3.27 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.81 (3H, s), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.12 (2H, d), 4.27 (1H, d), 4.63 (1H, s), 6.63 (1H, t), 6.86 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.97 - 8.01 (2H, m), 8.09 (1H, s)

30

実施例24af: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.15 (3H, t), 1.25 (3H, d), 1.78 (6H, d), 3.02 (3H, s), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.27-3.29 (2H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.28 (1H, d), 4.64 (1H, s), 6.84 (1H, s), 9.06 (1H, t), 9.39 (2H, s), 10.01 (1H, s)

実施例24ag: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 0.54 - 0.57 (2H, m), 0.70 - 0.74 (2H, m), 1.25 (3H, d), 1.78 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.68 - 2.73 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.19 - 3.27 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.28 (1H, d), 4.63 (1H, s), 6.84 (1H, s), 9.13 (1H, d), 9.38 (2H, s), 10.07 (1H, s)

実施例24ah: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.78 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.76 (3H, d), 3.03 (3H, s), 3.20 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, d), 4.62 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.42 - 7.45 (1H, m), 8.15 (1H, d), 8.52 - 8.55 (1H, m), 9.14 (1H, d), 9.48 (1H, s)

40

実施例24ai: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.12 (3H, t), 1.24 (3H, d), 1.78 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.19 - 3.23 (2H, m), 3.24 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, d), 4.61 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.46 - 7.49 (1H, m), 8.17 (1H, t), 8.52 - 8.55 (1H, m), 9.14 (1H, d), 9.40 (1H, s)

実施例24aj: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 0.47 - 0.51 (2H, m), 0.67 - 0.71 (2H, m)

50

m), 1.24 (3H, d), 1.78 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.61 - 2.67 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.19 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.26 (1H, d), 4.62 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.53 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.53 - 8.56 (1H, m), 9.13 (1H, d), 9.33 (1H, s)

実施例24ak: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 0.90 (3H, t), 1.24 (3H, d), 1.42 - 1.49 (2H, m), 1.78 (6H, d), 3.04 (3H, s), 3.18 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.61 (1H, d), 6.21 (1H, t), 6.74 (1H, s), 7.49 - 7.52 (2H, m), 8.23 - 8.25 (2H, m), 8.66 (1H, s)

実施例24al: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.12 (6H, d), 1.24 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.21 - 3.24 (1H, m), 3.48 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.76 - 3.81 (2H, m), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.60 (1H, d), 6.07 (1H, d), 6.74 (1H, s), 7.47 - 7.51 (2H, m), 8.23 (2H, d), 8.55 (1H, s)

10

実施例24am: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.59 - 1.66 (2H, m), 1.78 (6H, d), 1.84 - 1.89 (2H, m), 2.19 - 2.25 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.21 - 3.25 (1H, m), 3.48 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.15 (1H, q), 4.23 (1H, d), 4.60 (1H, d), 6.47 (1H, d), 6.74 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.24 (2H, d), 8.58 (1H, s)

実施例24an: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.25 - 1.25 (5H, m), 1.78 (6H, s), 3.04 (3H, s), 3.19 - 3.24 (1H, m), 3.40 (2H, d), 3.50 (1H, d), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.59 (1H, s), 4.96 (1H, t), 6.01 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.46 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.74 (1H, s)

20

実施例24ao: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, d), 3.04 (3H, s), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.36 (2H, d), 4.60 (1H, d), 6.75 (1H, s), 6.78 (1H, t), 7.36 - 7.39 (1H, m), 7.53 (2H, d), 7.72 - 7.75 (1H, m), 8.25 (2H, d), 8.46 - 8.48 (1H, m), 8.55 (1H, d), 8.88 (1H, s)

実施例24ap: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (3H, d), 1.24 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.34 - 3.42 (2H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.65 (1H, d), 3.70 - 3.74 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.60 (1H, s), 4.79 (1H, t), 6.10 (1H, d), 6.74 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.24 (2H, d), 8.73 (1H, s)

30

実施例24aq: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 0.18 - 0.22 (2H, m), 0.42 - 0.47 (2H, m), 0.94 - 0.98 (1H, m), 1.24 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 3.00 (2H, t), 3.04 (3H, s), 3.18 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.60 (1H, s), 6.27 (1H, t), 6.74 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.24 (2H, d), 8.70 (1H, s)

実施例24ar: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.76 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.36 (2H, d), 4.60 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.83 (1H, t), 7.30 - 7.31 (2H, m), 7.51 - 7.55 (2H, m), 8.23 - 8.26 (2H, m), 8.51 - 8.52 (2H, m), 9.01 (1H, s)

40

実施例24as: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.56 - 1.62 (2H, m), 1.76 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.14 - 3.19 (2H, m), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.44 - 3.47 (2H, m), 3.49 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.22 (1H, s), 4.52 (1H, t), 4.59 (1H, s), 6.22 (1H, t), 6.74 (1H, s), 7.48 - 7.51 (2H, m), 8.23 (2H, d), 8.75 (1H, s)

実施例24at: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.88 (6H, d), 1.22 (3H, t), 1.66 - 1

50

.73 (1H, m), 1.74 - 1.76 (3H, m), 1.77 (3H, s), 2.94 (2H, t), 3.04 (3H, s), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.22 (1H, s), 4.60 (1H, s), 6.26 (1H, t), 6.74 (1H, s), 7.48 - 7.51 (2H, m), 8.23 (2H, d), 8.68 (1H, s)

実施例24au: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.76 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.17 - 3.24 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.32 (2H, d), 4.60 (1H, s), 6.64 (1H, t), 6.74 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.50 - 7.53 (2H, m), 8.22 - 8.26 (2H, m), 8.96 (1H, s), 11.87 (1H, s)

実施例24av: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.76 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.17 - 3.24 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.12 (2H, d), 4.23 (1H, s), 4.60 (1H, s), 6.44 (1H, t), 6.74 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.60 (1H, s), 8.24 (2H, d), 8.74 (1H, s)

実施例24aw: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.76 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.38 (3H, d), 3.04 (3H, s), 3.17 - 3.24 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.32 (2H, d), 4.60 (1H, s), 6.16 (1H, d), 6.71 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.52 (2H, d), 8.25 (2H, d), 8.96 (1H, s)

実施例24ax: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, d), 1.44 (3H, d), 1.76 (3H, s), 1.76 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.19 - 3.24 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.23 (1H, d), 4.59 (1H, s), 4.88 (1H, t), 6.74 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.36 - 7.39 (1H, m), 7.48 (2H, d), 7.75 - 7.78 (1H, m), 8.23 (2H, d), 8.45 - 8.47 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.71 (1H, s)

実施例24ay: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.76 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.17 - 3.24 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.22-4.33 (1H, m), 4.28 (2H, d), 4.60 (1H, s), 6.18 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.51 (2H, d), 7.67 (1H, s), 8.25 (2H, d), 8.84 (1H, s), 12.64 (1H, s)

実施例24az: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 - 1.76 (5H, m), 1.77 (3H, s), 3.20 (1H, d), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.76 - 3.80 (4H, m), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.23 (2H, d), 4.25 (1H, s), 4.60 (1H, s), 6.14 (1H, d), 6.52 (1H, t), 6.74 (1H, s), 7.51 (2H, d), 7.61 (1H, d), 8.24 (2H, d), 8.84 (1H, s)

実施例24ba: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.95 (6H, s), 3.04 (3H, s), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.49 (1H, d), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.23 (1H, s), 4.60 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.59 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.52 (1H, s)

実施例24bb: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.17 - 3.24 (1H, m), 3.45 (4H, t), 3.49 - 3.52 (1H, m), 3.61 - 3.63 (4H, m), 3.65 (1H, s), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, d), 4.60 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.59 (2H, d), 8.25 (2H, d), 8.77 (1H, s)

実施例24bc: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.29 - 1.38 (2H, m), 1.75-1.77 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.04 (4H, s), 3.07 - 3.11 (2H, m), 3.16 - 3.24 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.67 - 3.70 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.85 (2H, q), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.60 (1H, s), 4.74 (1H, d), 6.74 (1H, s), 7.58 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.72 (1H, s)

実施例24bd: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.33 - 1.41 (2H, m), 1.69 - 1.73 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.77 (3H, s), 1.85 - 1.88 (1H, m), 2.74 - 2.79 (1H, m), 2.91 - 2.97 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.17 - 3.24 (1H, m), 3.45 - 3.53 (2H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.79 (1H, t), 3.93 - 4.00 (2H, m), 4.2

10

20

30

40

50

4 (1H, d), 4.60 (1H, s), 4.88 (1H, d), 6.74 (1H, s), 7.57 - 7.59 (2H, m), 8.21 - 8.24 (2H, m), 8.69 (1H, s)

実施例24be: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, t), 1.76 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.15 - 2.23 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.18 - 3.24 (1H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.98 (5H, t), 4.22 (1H, s), 4.60 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.62 (2H, d), 8.22 - 8.25 (2H, m), 8.59 (1H, s)

実施例24bf: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.76 (3H, s), 1.77 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.16 - 3.24 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.71 - 3.75 (2H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.14 - 4.18 (2H, m), 4.24 (1H, d), 4.41 - 4.46 (1H, m), 4.60 (1H, s), 5.66 (1H, d), 6.74 (1H, s), 7.62 (2H, d), 8.22 - 8.25 (2H, m), 8.64 (1H, s)

実施例24bg: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.68 - 0.72 (2H, m), 0.90 (2H, d), 1.23 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.70 - 2.74 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.04 (3H, d), 3.17 - 3.24 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, d), 4.59 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.63 - 7.66 (2H, m), 8.24 (2H, d), 8.43 (1H, s)

実施例24bh: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.77 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.80 (3H, d), 3.02 (3H, s), 3.18 - 3.26 (1H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.27 (1H, d), 4.63 (1H, s), 6.84 (1H, s), 8.98 (1H, d), 9.37 (2H, s), 10.11 (1H, s)

実施例24bi: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.78 (6H, d), 3.02 (3H, s), 3.18 - 3.26 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.80 (3H, s), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.24 (2H, d), 4.27 (1H, m), 4.61 (1H, s), 6.79 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.49 - 7.52 (1H, m), 7.62 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.53 - 8.56 (1H, m), 9.12 (1H, d), 9.45 (1H, s)

実施例24bj: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.77 (6H, d), 3.03 (3H, s), 3.17 (2H, q), 3.23 (1H, d), 3.46 (2H, q), 3.49 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.23 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.73 (1H, t), 6.25 (1H, t), 6.74 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.24 (2H, d), 8.81 (1H, s)

試験(a): 実施例(24) 0.34 μM ; 実施例(24a) 0.082 μM ; 実施例(24b) 0.038 μM ; 実施例(24c) 0.56 μM ; 実施例(24d) 4.4 μM ; 実施例(24e) 0.81 μM ; 実施例(24f) 4.5 μM ; 実施例(24g) 0.31 μM ; 実施例(24h) 4.4 μM ; 実施例(24i) 0.33 μM ; 実施例(24j) 0.22 μM ; 実施例(24k) 0.18 μM ; 実施例(24l) 0.84 μM ; 実施例(24m) 0.65 μM ; 実施例(24n) 3.2 μM ; 実施例(24o) 3.4 μM ; 実施例(24p) 0.89 μM ; 実施例(24q) 5.8 μM ; 実施例(24r) 0.34 μM ; 実施例(24s) 0.0047 μM ; 実施例(24t) 0.012 μM ; 実施例(24u) 0.12 μM ; 実施例(24v) 0.055 μM ; 実施例(24w) 0.034 μM ; 実施例(24x) 0.1 μM ; 実施例(24y) 2.2 μM ; 実施例(24z) 0.37 μM ; 実施例(24aa) 0.11 μM ; 実施例(24ab) 0.042 μM ; 実施例(24ac) 0.048 μM ; 実施例(24ad) 0.51 μM ; 実施例(24ae) 0.24 μM ; 実施例(24bh) 0.012 μM ; 実施例(24bi) 0.43 μM ; 実施例(24bj) 0.051 μM .

【 0 7 5 0 】

試験(c): 実施例(24af) 1.4 μM ; 実施例(24ag) 0.32 μM ; 実施例(24ah) 0.51 μM ; 実施例(24ai) 0.26 μM ; 実施例(24aj) 0.45 μM ; 実施例(24ak) 0.21 μM ; 実施例(24al) 0.038 μM ; 実施例(24am) 0.21 μM ; 実施例(24an) 1.8 μM ; 実施例(24ao) 0.24 μM ; 実施例(24ap) 0.077 μM ; 実施例(24aq) 2 μM ; 実施例(24ar) 0.049 μM ; 実施例(24as) 0.22 μM ; 実施例(24at) 0.089 μM ; 実施例(24au) 2.4 μM ; 実施例(24av) 4.9 μM ; 実施例(24aw) 3.4 μM ; 実施例(24ax) 0.64 μM ; 実施例(24ay) 7.9 μM ; 実施例(24az) 5.6 μM ; 実施例(24ba) 5.1 μM ; 実施例(24bb) 7.8 μM ; 実施例(24bc) 0.69 μM ; 実施例(24bd) 3.2 μM ; 実施例(24be) 4.9 μM ; 実施例(24bf) 6.7 μM ; 実施例(24bg) 2.4 μM .

【 0 7 5 1 】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピ

10

20

30

40

50

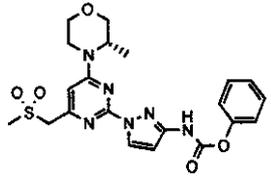
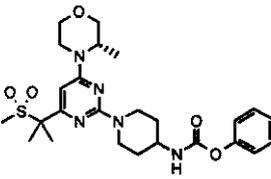
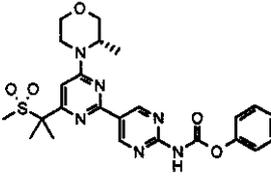
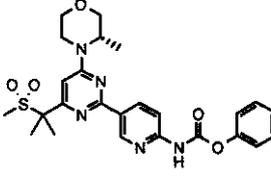
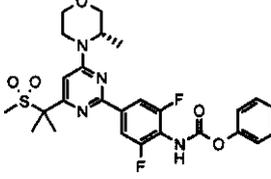
リミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、および、フェニル(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメートの製造は上述した通りである。

【0752】

以下のカルバメートを、上述したフェニルN-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメートと類似した方法で適切なアミン、または、アニリンから製造した。

【0753】

【表42】

| 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) | 注釈 |
|---|--|----------|-------------|---|
|  | フェニルN-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート | 495 | 2.09 | イソヘキサン中の0~55%酢酸エチルを用いたクロマトグラフィーによって精製した |
|  | フェニルN-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメート | 518 | 2.34 | |
|  | フェニルN-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリミジン-2-イル]カルバメート | 513 | 2.21 | DCM中の0~3%メタノールを用いたクロマトグラフィーによって精製した |
|  | フェニルN-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-イル]カルバメート | 512 | 2.60 | DCM中の0~3%メタノールを用いたクロマトグラフィーによって精製した |
|  | (S)-フェニル 2,6-ジフルオロ-4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)フェニルカルバメート | 547 | 2.67 | |

10

20

30

40

【0754】

(S)-フェニル 2,6-ジフルオロ-4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6-(2-(メチルスルホニル)プロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル)フェニルカルバメート: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.25 (3H, d), 1.79 (6H, d), 3.00 (3H, s), 3.20-3.27 (1H, m), 3.47 - 3.55 (1H, m), 3.58 (15H, s), 3.65 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.28 (1H, d), 4.63 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.21 (2H, d), 7.27 (1H, t), 7.44 (2H, t), 8.08 (2H, d), 9.96 (1H, s).

【0755】

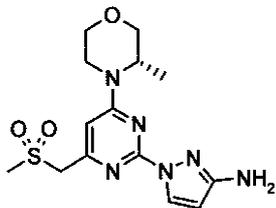
50

以下で、1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピラゾール-3-アミンの製造を説明する。

1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピラゾール-3-アミン

【0756】

【化162】



10

【0757】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(1.00g)、1H-ピラゾール-3-アミン(300mg)、および、炭酸カリウム(498mg)を、ブチロニトリル(20mL)に溶解させた。この混合物を24時間加熱還流した。この反応液を、酢酸エチル(20mL)で希釈し、水(20mL)で洗浄した。水を酢酸エチル(20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、シリカでのクロマトグラフィーで、DCM中の0~5%メタノールで溶出させることによって精製し、望ましい材料を得た(635mg)。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 3.20 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.60 - 3.64 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.94 - 3.98 (1H, m), 4.06 - 4.12 (1H, m), 4.43 (1H, s), 4.43 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.75 (1H, s), 5.80 (1H, d), 6.66 (1H, s), 8.26 (1H, d)

LCMSスペクトル: MH⁺ 490, 保持時間1.58分間, 酸をモニターする方法を用いた。

【0758】

1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-アミンを、1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-アミンと類似の2工程の手順で、(3S)-4-{2-クロロ-6-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]ピリミジン-4-イル}-3-メチルモルホリン、および、tert-ブチルN-(4-ピペリジル)カルバメートから製造した。

30

【0759】

【表43】

| 構造 | 名称 | LCMS MH ⁺ | 保持時間 (分) |
|----|---|-------------------------|-------------|
| | 1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-アミン | 398 | 0.94 |
| | tert-ブチル N-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメート | 498 | 2.43 |

40

【0760】

50

1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-アミン: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.27 (3H, d), 1.75 (6H, s), 1.83 - 1.87 (2H, m), 2.88 (1H, d), 2.91 (5H, s), 2.94 (1H, d), 3.17 - 3.25 (1H, m), 3.50 - 3.57 (1H, m), 3.68 (1H, d), 3.70 (2H, s), 3.75 - 3.77 (1H, m), 3.92 (1H, s), 3.95 - 3.99 (2H, m), 4.30 (1H, d), 4.61 (2H, d), 6.06 (1H, s)

tert-ブチル N-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメート: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (5H, d), 1.27 (2H, d), 1.30 - 1.35 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.54 (6H, s), 1.98 (2H, d), 2.04 (4H, s), 2.90 (3H, s), 2.95 - 3.01 (2H, m), 3.17 - 3.24 (1H, m), 3.50 - 3.57 (1H, m), 3.66 - 3.70 (2H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (2H, m), 4.29 (1H, d), 4.56 (2H, d), 6.07 (1H, s).

10

【0761】

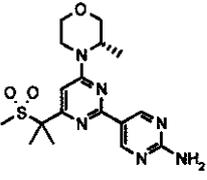
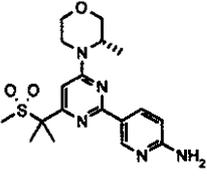
(3S)-4-{2-クロロ-6-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]ピリミジン-4-イル}-3-メチルモルホリンの製造は上述した通りである。

5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリミジン-2-アミン、および、5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-アミンを、上述した(4-{4-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)アミンと類似した方法で、(3S)-4-{2-クロロ-6-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]ピリミジン-4-イル}-3-メチルモルホリンから製造した。

20

【0762】

【表44】

| 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|---|---|-------------|-------------|
|  | 5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリミジン-2-アミン | 393 | 1.57 |
|  | 5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリジン-2-イル]ピリジン-2-アミン | 392 | 1.16 |

30

【0763】

5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリミジン-2-アミン: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.75 - 1.76 (6H, m), 3.00 (3H, s), 3.16 - 3.23 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.61 - 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.57 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.11 (2H, s), 9.09 (2H, s)

5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-アミン: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3) 1.33 (3H, d), 1.86 (6H, s), 2.93 (3H, s), 3.31 - 3.35 (1H, m), 3.56 - 3.62 (1H, m), 3.72 - 3.75 (1H, m), 3.82 (1H, d), 4.02 - 4.05 (1H, m), 4.12 (1H, d), 4.48 - 4.50 (1H, m), 4.83 (2H, s), 6.52 - 6.55 (1H, m), 6.59 (1H, s), 8.35 - 8.38 (1H, m), 9.08 - 9.0

40

50

9 (1H, m)。

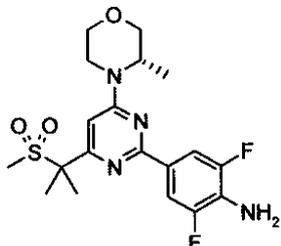
【0764】

以下で、2, 6-ジフルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]アニリンの製造を説明する。

2, 6-ジフルオロ-4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]アニリン

【0765】

【化163】



10

【0766】

4-ブロモ-2, 6-ジフルオロ-アニリン(400mg, 1.92mmol)、酢酸カリウム(566mg, 5.77mmol)および4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(587mg, 2.31mmol)を、1, 4ジオキサソ(5mL)に溶解させた。この溶液を10分間脱気し、続いて1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウムを添加した(95mg, 0.12mmol)この反応液を90 で3時間撹拌した。(3S)-4-{2-クロロ-6-[1-メチル-1-(メチルスルホニル)エチル]ピリミジン-4-イル}-3-メチルモルホリン(450mg, 1.35mmol)、エタノール(1mL)、2M炭酸ナトリウム(1mL)および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(95mg, 0.12mmol)を添加し、加熱を18時間続けた。この反応液を自然に室温まで冷却し、続いて水(50mL)を添加し、続いて酢酸エチル(50mL)を添加した。溶解していない固体を、ろ過によって除去した。相を分離し、水相を2回に分けた酢酸エチル(30mL)で抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物を、DCM(25mL)に溶解させ、ろ過し、不溶性物質を除去し、および、ろ液をシリカでのクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の0~35%酢酸エチルで溶出させることによって精製し、望ましい材料をオフホワイト色の固体として得た(402mg)。

20

30

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 1.76 (6H, d), 3.00 (3H, s), 3.17 - 3.24 (1H, m), 3.45 - 3.51 (1H, m), 3.62 - 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.57 (1H, s), 5.70 (2H, d), 6.73 (1H, s), 7.83 - 7.85 (2H, m)

LCMSスペクトル: MH⁺ 427, 保持時間2.35分間, 酸をモニターする方法を用いた。

【0767】

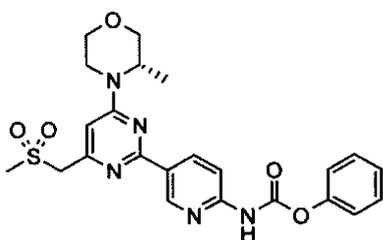
以下で、フェニルN-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-イル]カルバメートの製造を説明する。

フェニルN-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-イル]カルバメート

40

【0768】

【化164】



50

【 0 7 6 9 】

5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-アミン(770mg, 2.12mmol)を、ジオキサソ(10mL)に溶解させ、炭酸水素ナトリウム(267mg, 3.18mmol)を、に添加し、薄い黄色のスラリーを得た。フェニルクロロホルメート(0.267mL, 2.12mmol)を10分間にわたり一滴ずつ添加し、水浴を用いて発熱を制御し、この混合物を室温で16時間攪拌した。追加の炭酸水素ナトリウム(267mg, 3.18mmol)およびフェニルクロロホルメート(0.267mL, 2.12mmol)を添加し、この混合物を室温で2時間攪拌した。再度フェニルクロロホルメート(0.267mL, 2.12mmol)を添加し、この混合物を室温で1時間攪拌し、続いて35 に16時間加熱した。この反応液を乾燥するまで蒸発させ、残留物を水(15mL)と酢酸エチル(20mL)とで分配した。白色の固体をろ過して除き、水(5mL)、DCM(5mL)およびメタノール(5mL)で洗浄した。この固体を真空中で40 で5時間乾燥させ、生成物を白色の固体として得た(117mg)。

10

LCMSスペクトル: MH+ 484, 保持時間2.32分間, 酸をモニターする方法を用いた。

【 0 7 7 0 】

5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピリジン-2-アミンの製造は上述した通りである。

【 0 7 7 1 】

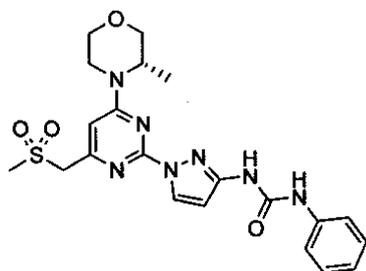
実施例25:

1-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピラゾール-3-イル]-3-フェニル-尿素

20

【 0 7 7 2 】

【 化 1 6 5 】



30

【 0 7 7 3 】

1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピラゾール-3-アミン(90mg, 0.26mmol)を、ジオキサソ(4mL)に溶解させた。フェニルイソシアネート(0.024mL, 0.22mmol)を、得られた溶液に添加した。この混合物を80 で2時間加熱した。この固体をろ過して除き、ジエチルエーテル(5mL)で洗浄し、望ましい材料を白色の固体として得た(66mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.26 (3H, d), 3.23 (3H, s), 3.40 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.14 (1H, s), 4.47 (1H, m), 4.51 (2H, d), 6.60 (1H, d), 6.81 (1H, s), 7.01 (1H, t), 7.29 - 7.33 (2H, m), 7.47 (2H, d), 8.51 (1H, d), 9.18 (1H, s), 9.50 (1H, s)

40

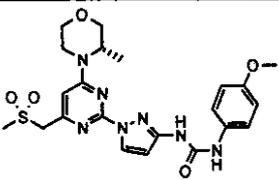
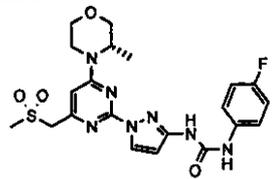
LCMSスペクトル: MH+ 472, 保持時間1.86分間, 方法は5分間の酸性条件を用いた。

【 0 7 7 4 】

以下の化合物を類似の方法で、1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピラゾール-3-アミン、および、適切なイソシアネートから製造した。

【 0 7 7 5 】

【表 4 5】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|---|---|-------------|-------------|
| 25a |  | 3-(4-メトキシフェニル)-1-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピラゾール-3-イル]尿素 | 502 | 1.98 |
| 25b |  | 3-(4-フルオロフェニル)-1-[1-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]ピラゾール-3-イル]尿素 | 512 | 2.06 |

10

【 0 7 7 6 】

実施例 25a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.26 (3H, d), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.56 (1H, d), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.78 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.14 (1H, s), 4.47 (1H, m), 4.50 (2H, s), 6.57 (1H, d), 6.81 (1H, s), 6.87 - 6.91 (2H, m), 7.35 - 7.39 (2H, m), 8.50 (1H, d), 9.04 (1H, s), 9.42 (1H, s)

20

実施例 25b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.26 (3H, d), 3.26 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.14 (1H, s), 4.46 (1H, m), 4.50 (2H, s), 6.59 (1H, d), 6.81 (1H, s), 7.13 - 7.18 (2H, m), 7.45 - 7.50 (2H, m), 8.51 (1H, d), 9.17 (1H, s), 9.51 (1H, s)

試験 (a): 実施例 (25) 1.9 μM ; 実施例 (25a) 4.4 μM ; 実施例 (25b) 4.4 μM .

【 0 7 7 7 】

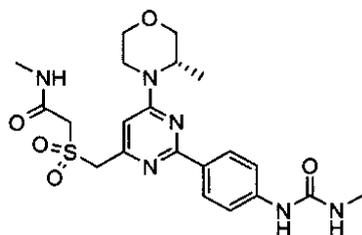
実施例 26:

N-メチル-2-[[2-[4-(メチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]アセトアミド

30

【 0 7 7 8 】

【 化 1 6 6 】



【 0 7 7 9 】

N-メチル-2-[[2-[4-(メチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]アセトアミド (0.35 mmol) を、1, 4-ジオキサン (5 mL) および水 (1 mL) に溶解させた。m-CPBA (75%) (121 mg)、続いて即座に過マンガン酸ナトリウム (140 mg) をこの溶液に添加し、この反応液を室温で 1 時間攪拌した。追加の m-CPBA (75%) (121 mg)、続いて即座に過マンガン酸ナトリウム (140 mg) をこの溶液に添加し、室温で 1 時間攪拌した。再度、追加の m-CPBA (75%) (121 mg)、続いて即座に過マンガン酸ナトリウム (140 mg) を添加し、この反応液を室温で 1 時間攪拌した。この反応液を SCX-3 (10 g) カラムにローディングし、これをメタノールで洗浄し、生成物をメタノール中の 7N アンモニアで溶出させた。この材料を分取用 HPLC (塩基性) によってさらに精製し、望ましい材料を白色の固体として得た (30 mg)。

40

50

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 - 1.25 (3H, m), 2.66 - 2.70 (3H, m), 2.68 (1H, d), 3.21 - 3.26 (1H, m), 3.46 - 3.53 (3H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.29 (2H, s), 4.47 (1H, s), 4.67 (2H, s), 6.07 (1H, q), 6.76 (1H, s), 7.48 - 7.52 (2H, m), 8.17 - 8.20 (2H, m), 8.31 (1H, t), 8.74 (1H, s)

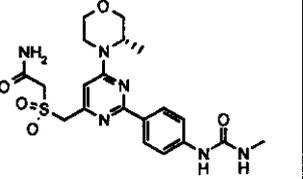
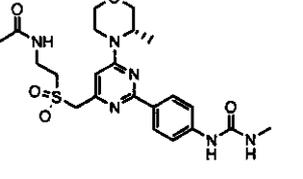
質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 477.

【 0 7 8 0 】

以下の化合物を、類似した方法で適切な硫化物から製造した。

【 0 7 8 1 】

【表 4 6】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ |
|-----|--|---|----------|
| 26a |  | 2-[[2-[4-(メチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]アセトアミド | 463 |
| 26b |  | N-[[2-[[2-[4-(メチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エチル]アセトアミド | 491 |

10

20

【 0 7 8 2 】

実施例26a: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 2.66 (3H, d), 3.18 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.27 (2H, s), 4.48 (1H, s), 4.66 (2H, s), 6.07 (1H, q), 6.76 (1H, s), 7.48 - 7.52 (3H, m), 7.79 (1H, s), 8.17 - 8.21 (2H, m), 8.74 (1H, s)

30

実施例26b: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.83 (3H, s), 2.66 (2H, s), 2.68 (2H, q), 3.21 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.53 (2H, m), 3.52 (1H, s), 3.57 (2H, q), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.51 (2H, s), 6.06 (1H, q), 6.77 (1H, s), 7.48 - 7.52 (2H, m), 8.14 - 8.21 (3H, m), 8.74 (1H, s)

試験(a): 実施例(26) 0.029 μM ; 実施例(26a) 0.037 μM ; 実施例(26b) 0.041 μM .

【 0 7 8 3 】

以下で、N-メチル-2-[[2-[4-(メチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]アセトアミドの製造を説明する。

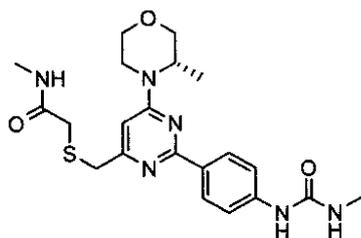
40

【 0 7 8 4 】

N-メチル-2-[[2-[4-(メチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]アセトアミド

【 0 7 8 5 】

【化167】



【0786】

N-メチル-2-スルファニル-アセトアミド(0.61mmol)を、アセトニトリル(4mL)に溶解させた。続いてDBU(0.050mL)をこの溶液に添加し、室温で5分間撹拌した。アセトニトリル(2mL)およびDBU(0.054mL)中の3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(151mg)の溶液を添加し、この反応液を室温で2時間撹拌し、その後真空中で濃縮し、即座にそれに続く工程に使用した。

10

【0787】

以下の硫化物を類似した方法で製造した。

【0788】

【表47】

20

| 構造 | 名称 |
|----|--|
| | 2-[[2-[4-(メチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]アセトアミド |
| | N-[[2-[[2-[4-(メチルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]エチル]アセトアミド |

30

【0789】

3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素の製造は上述した通りである。

【0790】

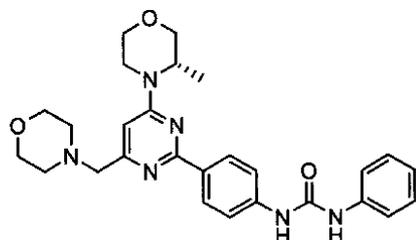
実施例27:

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(モルホリン-4-イルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

40

【0791】

【化168】



【0792】

50

1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(90mg)を、DCM(5mL)およびトリエチルアミン(0.045mL)に溶解させ、この溶液を0℃に冷却した。塩化メタンスルホニル(0.026mL)を添加し、この反応液を室温で1時間攪拌した。モルホリン(0.2mL)を添加し、この反応液を室温で72時間そのままにし、その後真空中で濃縮し、分取用HPLC(塩基性)によって精製し、望ましい化合物を白色の固体として得た(64mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.21 (3H, d), 3.17 (4H, t), 3.46 - 3.52 (4H, m), 3.63 (4H, d), 3.65 (1H, s), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.98 (1H, m), 4.14 (1H, d), 4.49 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.97 (1H, t), 7.29 (2H, d), 7.45 (2H, d), 7.53 (2H, d), 8.25 (2H, d), 8.68 (1H, s), 8.87 (1H, s)。

10

質量スペクトル; $M+H^+$ 489。

試験(a): 0.19 μM 。

【0793】

1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素の製造は上述した通りである。

【0794】

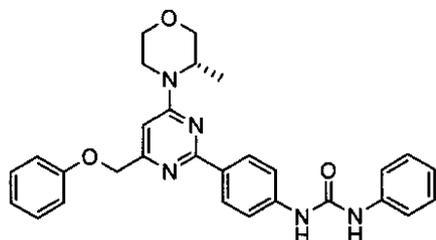
実施例28:

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(フェノキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【0795】

20

【化169】



【0796】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素を、DCM(5mL)に溶解させ、フェノール(41mg)を添加し、この反応液をそのままにして、室温で1時間攪拌した。DBU(0.2mL)を添加し、この混合物をそのままにして18時間攪拌し、その後真空中で濃縮し、分取用HPLC(塩基性)によって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(26mg)。

30

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.19 - 1.21 (3H, m), 3.18 (1H, s), 3.47 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.16 (1H, s), 4.51 (1H, s), 5.08 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.96 - 7.01 (2H, m), 7.07 - 7.10 (2H, m), 7.28 - 7.35 (4H, m), 7.48 (2H, d), 7.57 (2H, d), 8.28 (2H, d), 8.75 (1H, s), 8.95 (1H, s)。

質量スペクトル; $M+H^+$ 496。

40

試験(a): 4.7 μM 。

【0797】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素の製造は上述した通りである。

【0798】

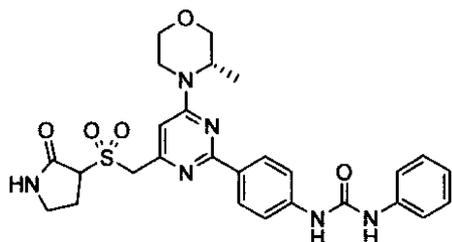
実施例29:

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(2-オキソピロリジン-3-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【0799】

50

【化170】



【0800】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(2-オキソピロリジン-3-イル)スルファニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(0.26mmol)を、1, 4-ジオキササン(5mL)および水(1mL)に溶解させた。m-CPBA(75%)(113mg)、続いて即座に過マンガン酸ナトリウム(125mg)をこの溶液に添加し、そのままにして室温で1時間攪拌した。この反応液をSCX-2(10g)カラムにローディングし、これをメタノールで洗浄し、生成物をメタノール中の7Nアンモニアで溶出させた。この材料を分取用HPLC(塩基性)によってさらに精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(18mg)。

10

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 2.32 - 2.34 (1H, m), 2.47 (1H, d), 3.24 (2H, t), 3.34 (2H, d), 3.51 (1H, t), 3.66 (1H, d), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.49 (1H, s), 4.58 - 4.63 (2H, m), 5.01 (1H, d), 6.79 (1H, s), 6.97 - 7.01 (1H, m), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.46 - 7.48 (2

20

H, m), 7.56 - 7.58 (2H, m), 8.24 - 8.27 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.92 (1H, s)

質量スペクトル; $M+H^+$ 551。

試験(a): 0.56 μM 。

【0801】

以下で、1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(2-オキソピロリジン-3-イル)スルファニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素の製造を説明する。

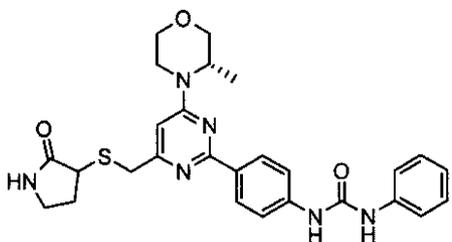
【0802】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(2-オキソピロリジン-3-イル)スルファニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

30

【0803】

【化171】



40

【0804】

1-[4-[4-(カルバムイミドイルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(125mg)を、DMF(3mL)に溶解させた。続いて、この溶液を、3-プロモ-ピロリジン-2-オン(48mg)で処理し、それに続いて水(1mL)中の水酸化ナトリウム(42mg)で処理し、40 に加熱し、そのままにして24時間攪拌した。この反応液を少量のメタノールで希釈し、SCX-2カラム(20g)にローディングし、これをメタノールで洗浄し、望ましい生成物をメタノール中の7Nアンモニアで溶出させ、望ましい材料を得て、これをさらなる特徴付けを行わないで用いた。

【0805】

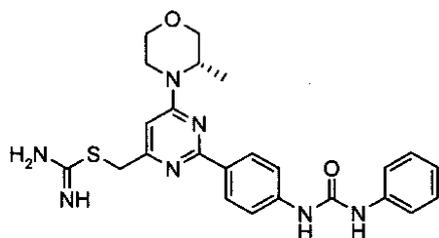
1-[4-[4-(カルバムイミドイルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イ

50

ル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【 0 8 0 6 】

【 化 1 7 2 】



10

【 0 8 0 7 】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(865mg)を、エタノール(30mL)に溶解させ、チオ尿素(146mg)を添加した。続いてこの反応液を70℃で30分間加熱し、続いて冷却させ、真空中で濃縮し、望ましい材料を得て、これをさらなる特徴付けを行わないで用いた。

【 0 8 0 8 】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素の製造は上述した通りである。

【 0 8 0 9 】

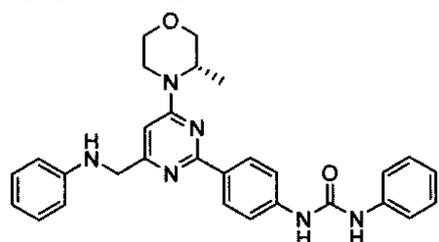
実施例30:

20

1-[4-[4-(アニリノメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【 0 8 1 0 】

【 化 1 7 3 】



30

【 0 8 1 1 】

DCMの溶液(5mL)に溶解させた1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(105mg, 0.21mmol)を、アニリン(0.097mL, 1.06mmol)に添加し、室温で18時間撹拌した。この混合物を真空にして乾燥させ、分取用HPLC(塩基性)によって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(41mg)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.15 (3H, d), 3.12 - 3.18 (1H, m), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.59 - 3.63 (1H, m), 3.74 (1H, d), 3.93 - 3.97 (1H, m), 4.10 (1H, d), 4.24 (2H, d), 4.39 (1H, s), 6.20 (1H, t), 6.55 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.63 (1H, d), 6.65 (1H, s), 6.97 - 7.01 (1H, m), 7.06 - 7.10 (2H, m), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.46 - 7.49 (2H, m), 7.55 - 7.57 (2H, m), 8.29 - 8.31 (2H, m), 8.69 (1H, s), 8.88 (1H, s)。

40

質量スペクトル; $M+H^+$ 495。

【 0 8 1 2 】

以下の化合物を類似した方法で製造した。

【 0 8 1 3 】

【表 4 8】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ |
|-----|----|---|----------|
| 30a | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素 | 502 |
| 30b | | 1-[4-[4-[(シクロプロピルアミノ)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素 | 459 |
| 30c | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[1-メチル-4-ピペリジル)アミノ]メチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素 | 516 |
| 30d | | 1-[4-[4-[(シクロプロピル-メチル-アミノ)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素 | 473 |

10

20

【 0 8 1 4 】

実施例30a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.22 (3H, d), 2.22 (3H, s), 2.44 (2H, d), 2.53 (2H, d), 2.56 (2H, s), 2.60 - 2.61 (1H, m), 2.67 - 2.69 (1H, m), 3.15 - 3.23 (1H, m), 3.46 - 3.54 (3H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.15 (1H, d), 4.47 - 4.49 (1H, m), 6.63 (1H, s), 6.97 - 7.01 (1H, m), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.46 - 7.48 (2H, m), 7.53 - 7.56 (2H, m), 8.25 - 8.27 (2H, m), 8.69 (1H, s), 8.88 (1H, s)

30

実施例30b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.30 - 0.31 (2H, m), 0.37 - 0.40 (2H, m), 1.23 (3H, d), 2.14 - 2.19 (1H, m), 3.15 - 3.23 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.51 (1H, d), 6.67 (1H, s), 6.99 - 7.01 (1H, m), 7.28 - 7.32 (2H, m), 7.46 - 7.48 (2H, m), 7.53 - 7.56 (2H, m), 8.28 (2H, d), 8.69 (1H, s), 8.87 (1H, s)

実施例30d: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.40 - 0.41 (2H, t), 0.45 - 0.49 (2H, m), 1.21 (3H, d), 1.90 - 1.95 (1H, m), 2.34 (3H, s), 3.14 - 3.21 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.63 (3H, t), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.13 (1H, d), 4.49 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.97 - 7.01 (1H, m), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.46 - 7.48 (2H, m), 7.54 - 7.56 (2H, m), 8.26 - 8.28 (2H, m), 8.69 (1H, s), 8.87 (1H, s)

40

試験(a): 実施例(30) $0.9\ \mu\text{M}$; 実施例(30a) $0.12\ \mu\text{M}$; 実施例(30b) $0.18\ \mu\text{M}$; 実施例(30c) $1.1\ \mu\text{M}$; 実施例(30d) $0.28\ \mu\text{M}$ 。

【 0 8 1 5 】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素の製造は上述した通りである。

【 0 8 1 6 】

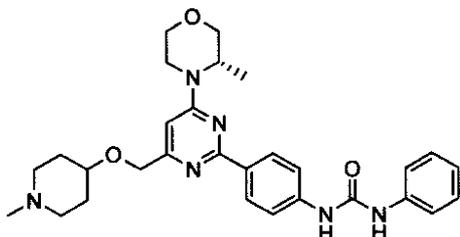
実施例31:

50

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(1-メチル-4-ピペリジル)オキシメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【0817】

【化174】



10

【0818】

DCM(5mL)の溶液に溶解させた1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(105mg)、および、トリエチルアミン(0.045mL)を、4-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン(5当量)に添加した。DBU(0.158mL)を添加し、室温で18時間撹拌した。この混合物を真空にして乾燥させ、分取用HPLC(塩基性)によって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(64mg)。

質量スペクトル; M+H⁺ 517。

試験(a): 0.35 μM。

【0819】

20

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素の製造は上述した通りである。

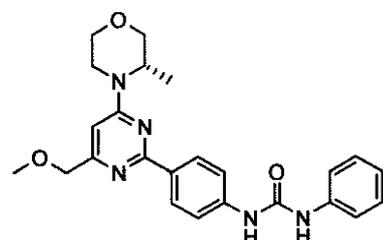
【0820】

実施例32:

1-[4-[4-(メトキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素

【0821】

【化175】



30

【0822】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素(90mg)を、DCM(5mL)およびトリエチルアミン(0.045mL)の溶液に溶解させた。ナトリウムメトキシド(メタノール中の33%)(0.073mL)をこの反応液に添加し、この混合物を室温で18時間撹拌し、その後水で反応を止め、分配した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させ、ゴムを得て、これを分取用HPLC(塩基性)で精製し、望ましい化合物を白色の固体として得た(32mg)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (3H, d), 3.34 (1H, d), 3.43 (3H, s), 3.49 (1H, t), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.19 (1H, d), 4.41 (2H, s), 4.51 (1H, d), 6.59 (1H, s), 6.99 (1H, t), 7.30 (2H, t), 7.46 - 7.48 (2H, m), 7.55 (2H, d), 8.26 (2H, d), 8.69 (1H, s), 8.88 (1H, s)

質量スペクトル; M+H⁺ 434。

試験(a): 0.0062 μM。

【0823】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリ

50

ミジン-2-イル]フェニル]-3-フェニル-尿素の製造は上述した通りである。

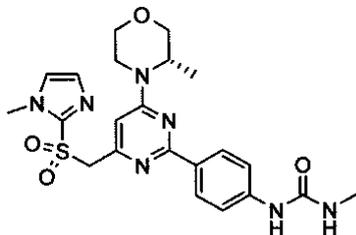
【0824】

実施例33:

3-メチル-1-[4-[4-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0825】

【化176】



10

【0826】

3-メチル-1-[4-[4-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)スルファニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(0.23mmol)を、1, 4-ジオキササン(4mL)および水(1mL)に溶解させた。m-CPBA(75%)(80mg)、続いて即座に過マンガン酸ナトリウム(92mg)をこの溶液に添加した。この反応液を室温で18時間攪拌し、続いてSCX-2(10g)カラムにローディングし、これをメタノールで洗浄し、生成物をメタノール中の7Nアンモニアで溶出させた。この反応液を真空にして乾燥させ、分取用HPLC(塩基性)によって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(37mg)。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.17 - 1.22 (3H, m), 2.66 (3H, d), 2.68 (1H, t), 3.14 - 3.22 (1H, m), 3.45 - 3.49 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.09 - 4.12 (1H, m), 4.41 (1H, s), 4.75 (2H, s), 6.07 (1H, q), 6.61 (1H, s), 7.20 (1H, d), 7.43 - 7.47 (2H, m), 7.43 - 7.49 (1H, m), 7.95 - 7.97 (2H, m), 8.72 (1H, s)

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 486。

【0827】

以下の化合物を、類似した方法で適切な硫化物から製造した。

30

【0828】

【表 4 9】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ |
|-----|----|---|----------|
| 33a | | 1-[4-[4-[(2-クロロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 | 516 |
| 33b | | 1-[4-[4-[(2-メトキシフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 | 512 |
| 33c | | 1-[4-[4-[(1H-イミダゾール-2-イル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 | 472 |
| 33d | | 1-[4-[4-[(4-アミノフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 | 497 |
| 33e | | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(2-メチルフェニル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 496 |
| 33f | | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリミジン-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 483 |
| 33g | | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(1,3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 489 |
| 33h | | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 503 |

【 0 8 2 9 】

実施例33a: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, q), 2.65 - 2.68 (3H, m),

50

2.68 (1H, d), 3.17 (1H, d), 3.44 - 3.51 (1H, m), 3.61 - 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.09 (1H, t), 4.88 (2H, s), 6.05 (1H, q), 6.71 (1H, s), 7.33 - 7.35 (2H, m), 7.44 - 7.48 (1H, m), 7.65 - 7.69 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.71 - 7.77 (2H, m), 7.83 - 7.85 (1H, m), 8.68 (1H, s)。

実施例33b: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.18 (3H, d), 2.66 - 2.69 (3H, m), 3.12 - 3.21 (1H, m), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.59 - 3.63 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.94 - 3.98 (1H, m), 4.05 (4H, m), 4.37 (1H, s), 4.70 - 4.77 (2H, m), 6.04 (1H, q), 6.61 (1H, s), 7.01 - 7.05 (1H, m), 7.34 - 7.36 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.54 - 7.57 (1H, m), 7.67 - 7.74 (3H, m), 8.67 (1H, s)。

実施例33c: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.20 (3H, d), 2.66 (3H, d), 3.12 - 3.20 (1H, m), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.60 - 3.63 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.08 (1H, d), 4.36 (1H, s), 4.71 (2H, s), 6.06 (1H, q), 6.47 (1H, s), 7.34 (2H, s), 7.42 - 7.44 (2H, m), 7.95 - 7.97 (2H, m), 8.70 (1H, s), 13.52 (1H, s)

10

実施例33d: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.19 (3H, d), 2.66 - 2.69 (3H, m), 3.12 - 3.21 (1H, m), 3.44 - 3.48 (1H, m), 3.60 - 3.64 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.94 - 3.98 (1H, m), 4.05 (1H, t), 4.33 (1H, s), 4.44 (2H, s), 6.06 (1H, t), 6.12 (2H, d), 6.41 (1H, s), 6.58 - 6.62 (2H, m), 7.34 - 7.38 (2H, m), 7.42 - 7.46 (2H, m), 7.99 - 8.01 (2H, m), 8.70 (1H, s)

実施例33e: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.19 (3H, d), 2.67 (6H, m), 3.14 - 3.18 (1H, m), 3.44 - 3.50 (1H, m), 3.60 - 3.64 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.94 - 3.98 (1H, m), 4.06 (1H, q), 4.37 (1H, s), 4.66 (2H, s), 6.05 (1H, d), 6.60 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.36 - 7.38 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.56 - 7.60 (1H, m), 7.66 - 7.68 (1H, m), 7.77 - 7.80 (2H, m), 8.69 (1H, s)

20

実施例33f: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.20 (3H, d), 2.65 - 2.68 (3H, m), 3.16 - 3.21 (1H, m), 3.44 - 3.51 (1H, m), 3.60 - 3.64 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.11 (1H, d), 4.38 (1H, s), 4.80 - 4.88 (2H, m), 6.04 (1H, q), 6.68 (1H, s), 7.34 - 7.36 (2H, m), 7.64 - 7.67 (2H, m), 7.78 - 7.81 (1H, m), 7.88 - 7.90 (1H, m), 8.07 - 8.12 (1H, m), 8.69 (1H, s), 8.92 - 8.94 (1H, m)

実施例33g: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.21 (3H, d), 2.67 (3H, q), 3.16 - 3.21 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.91 (2H, d), 6.06 (1H, d), 6.70 (1H, s), 7.40 - 7.42 (2H, m), 7.84 (2H, d), 8.27 - 8.29 (2H, m), 8.71 (1H, s)。

30

実施例33h: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.21 - 1.27 (3H, m), 2.52 - 2.61 (3H, m), 2.66 - 2.69 (3H, m), 3.15 - 3.22 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.13 (1H, d), 4.40 (1H, s), 4.87 (2H, d), 6.05 (1H, q), 6.70 (1H, s), 7.41 - 7.43 (2H, m), 7.82 (1H, S)

試験(a): 実施例(33) 0.84 μM ; 実施例(33a) 0.06 μM ; 実施例(33b) 0.066 μM ; 実施例(33c) 0.0014 μM ; 実施例(33d) 0.00031 μM ; 実施例(33e) 0.088 μM ; 実施例(33f) 0.27 μM ; 実施例(33g) 0.021 μM ; 実施例(33h) 0.048 μM 。

40

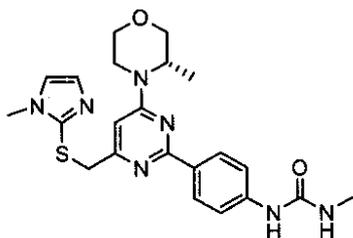
【 0 8 3 0 】

以下で、3-メチル-1-[4-[4-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)スルファニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素の製造を説明する。

3-メチル-1-[4-[4-[(1-メチルイミダゾール-2-イル)スルファニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【 0 8 3 1 】

【化 1 7 7】



【0 8 3 2】

1-メチルイミダゾール-2-チオール(0.23mmol)を、アセトニトリル(2mL)に溶解させ、DBU(0.035mL)を添加し、この反応液を室温で5分間撹拌させた。アセトニトリル(2mL)およびDBU(0.034mL)中の3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(100mg)の溶液を添加し、この混合物をそのままにして、室温で18時間撹拌し、その後真空中で濃縮し、望ましい材料を得た。この材料をそれ以上精製しないで用いた。

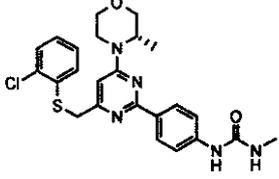
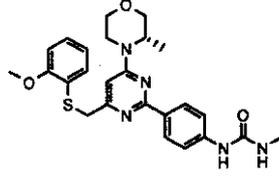
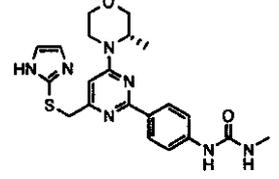
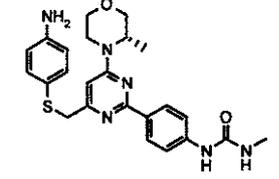
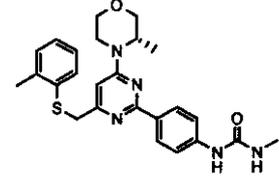
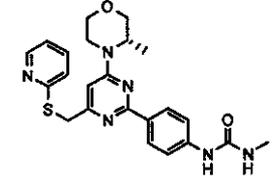
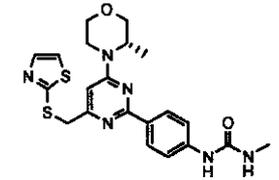
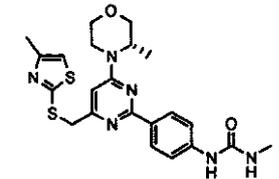
10

【0 8 3 3】

以下の硫化物を類似した方法で製造した。

【0 8 3 4】

【表 5 0】

| 構造 | 名称 |
|---|---|
|  | 1-[4-[4-[(2-クロロフェニル)スルファニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル尿素 |
|  | 1-[4-[4-[(2-メトキシフェニル)スルファニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル尿素 |
|  | 1-[4-[4-[(1H-イミダゾール-2-イル)スルファニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル尿素 |
|  | 1-[4-[4-[(4-アミノフェニル)スルファニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル尿素 |
|  | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(2-メチルフェニル)スルファニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 |
|  | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イル)スルファニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 |
|  | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(1,3-チアゾール-2-イル)スルファニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 |
|  | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)スルファニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 |

10

20

30

40

【 0 8 3 5】

3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメ

50

チル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素の製造は上述した通りである。

【0836】

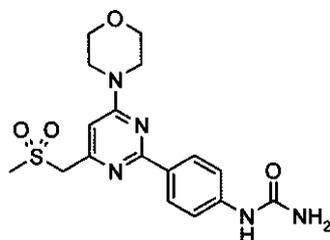
実施例34:

[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]

尿素

【0837】

【化178】



10

【0838】

フェニルN-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(110mg)を、DMF(2mL)に溶解させ、トリエチルアミン(0.098mL)を添加した。2-アミノピリミジン(108mg)を添加し、この反応液を40℃で2時間撹拌した。この未精製の混合物を分取用HPLC(塩基性)で精製したが、この混合物から[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素だけを単離した(8mg)。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 3.21 (3H, s), 3.71 - 3.72 (8H, m), 4.48 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.49 - 7.51 (2H, m), 8.20 - 8.23 (2H, m), 8.76 (1H, s)

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 392。

【0839】

以下の化合物を類似の手順で製造した。

【0840】

【表51】

30

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ |
|-----|----|---|----------|
| 34a | | 1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1,2-オキサゾール-3-イル)尿素 | 458 |
| 34b | | 1-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 472 |
| 34c | | 1-(1-メチルピラゾール-3-イル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 471 |

40

【0841】

実施例34a: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 3.21 (3H, s), 3.73 (8H, s), 4.50 (2

50

H, s), 6.85 - 6.87 (2H, m), 7.56 - 7.59 (2H, m), 8.28 - 8.31 (2H, m), 8.75 (1H, d), 9.07 (1H, s), 9.62 (1H, s)

実施例34b: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 3.15 - 3.25 (3H, s), 3.21 - 3.26 (3H, s), 3.73 (8H, s), 4.49 (2H, s), 6.56 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.55 - 7.57 (2H, m), 8.28 - 8.30 (2H, m), 9.05 (1H, s), 9.47 (1H, s)

実施例34c: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 3.21 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.74 (8H, s), 4.49 (2H, s), 6.25 (1H, d), 6.84 (1H, s), 7.54 - 7.56 (2H, m), 7.57 (1H, d), 8.26 - 8.28 (2H, m), 8.93 (1H, s), 9.18 (1H, s)。

試験(a): 実施例(34) 0.21 μM ; 実施例(34a) 0.042 μM ; 実施例(34b) 0.12 μM ; 実施例(34c) 0.72 μM 。

【0842】

フェニルN-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造は上述した通りである。

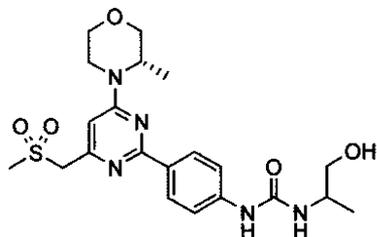
【0843】

実施例35:

3-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0844】

【化179】



【0845】

DMF(2mL)中のフェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(110mg, 0.23mmol)およびトリエチルアミン(0.079mL, 0.68mmol)の溶液を、2-アミノプロパン-1-オール(1.14mmol)に添加した。この反応液を40℃で2時間攪拌し、続いて分取用HPLC(塩基性)によって精製し、望ましい材料を固体として得た(22mg)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (3H, d), 1.24 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.37 - 3.43 (2H, m), 3.47 - 3.53 (2H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.72 (1H, d), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.15 - 4.19 (1H, m), 4.48 (3H, s), 4.78 (1H, t), 6.09 - 6.11 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.47 - 7.49 (2H, m), 8.20 - 8.22 (2H, m), 8.71 (1H, s)

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 463。

【0846】

以下の化合物を類似した方法で製造した。

【0847】

10

20

30

40

【表 5 2】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ |
|-----|----|---|----------|
| 35a | | 3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 491 |
| 35b | | 3-(3-メトキシプロピル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 478 |
| 35c | | N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]ピロリジン-1-カルボキサミド | 460 |
| 35d | | N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]モルホリン-4-カルボキサミド | 476 |
| 35e | | 4-ヒドロキシ-N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド | 490 |
| 35f | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-tert-ブチル-尿素 | 462 |
| 35g | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 477 |

10

20

30

40

【 0 8 4 8 】

【表 5 3】

(続き)

| | | | |
|-----|--|--|-----|
| 35h | | 3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 450 |
| 35i | | 3-ヒドロキシ-N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド | 490 |
| 35j | | 1-(2-ジメチルアミノエチル)-1-メチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 491 |
| 35k | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)尿素 | 486 |
| 35l | | 3-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 460 |
| 35m | | 1-シクロプロピル-1-メチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 460 |
| 35n | | (3S)-3-メチル-N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]モルホリン-4-カルボキサミド | 490 |

10

20

30

40

【 0 8 4 9 】

実施例35a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.24 (3H, d), 1.54 - 1.62 (2H, m), 2.10 - 2.14 (6H, s), 2.23 (2H, d), 2.32 - 2.34 (1H, m), 2.44 - 2.47 (1H, m), 3.07 - 3.15 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.48 (3H, s), 6.32 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.48 - 7.52 (2H, m), 8.19 - 8.21 (2H, m), 8.79 (1H, s)

50

- 实施例35b: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.24 (3H, d), 1.68 (2H, t), 3.15 (2H, d), 3.21 (3H, s), 3.25 (4H, s), 3.38 (2H, t), 3.50 (1H, d), 3.67 (1H, d), 3.76 - 3.79 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.48 (3H, s), 6.21 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.48 - 7.51 (2H, m), 8.19 - 8.22 (2H, m), 8.70 (1H, s)
- 实施例35c: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.25 (3H, d), 1.85 - 1.88 (4H, m), 3.21 (3H, s), 3.40 (5H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.48 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.63 - 7.66 (2H, m), 8.19 - 8.22 (2H, m), 8.31 (1H, s)
- 实施例35d: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.25 (3H, d), 3.21 (3H, s), 3.33 - 3.34 (1H, m), 3.46 (5H, t), 3.61 - 3.63 (4H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.19 (1H, d), 4.49 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.57 - 7.61 (2H, m), 8.21 - 8.23 (2H, m), 8.74 (1H, s) 10
- 实施例35e: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.19 - 1.30 (4H, m), 1.31 - 1.39 (1H, m), 1.67 (2H, d), 1.71 - 1.72 (1H, m), 1.74 - 1.78 (2H, m), 3.09 - 3.12 (1H, m), 3.22 (3H, d), 3.48 (1H, d), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.84 (1H, d), 3.83 - 3.88 (1H, m), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.19 (1H, d), 4.48 - 4.51 (3H, m), 4.69 (1H, s), 6.76 (1H, t), 7.57 - 7.59 (2H, m), 8.19 - 8.22 (2H, m), 8.69 (1H, s)
- 实施例35f: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.24 (3H, d), 1.31 (9, s), 3.20 (3H, s), 3.22 (1H, d), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.48 (3H, s), 6.06 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.43 - 7.47 (2H, m), 8.19 - 8.21 (2H, m), 8.48 (1H, s) 20
- 实施例35g: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.24 (3H, d), 2.18 (6H, s), 2.34 (2H, t), 3.17 - 3.25 (5H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.48 (3H, s), 6.16 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.47 - 7.51 (2H, m), 8.19 - 8.22 (2H, m), 8.89 (1H, s)
- 实施例35h: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.24 (3H, d), 3.21 (5H, t), 3.46 (3H, t), 3.52 (1H, d), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.15 - 4.19 (1H, m), 4.48 (3H, s), 4.73 (1H, s), 6.26 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.48 - 7.50 (2H, m), 8.21 (2H, d), 8.82 (1H, s)
- 实施例35i: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.25 (3H, d), 1.38 (2H, d), 1.70 (1H, d), 1.89 (1H, s), 2.74 - 2.78 (1H, m), 2.96 (1H, s), 3.20 (3H, s), 3.47 - 3.50 (1H, m), 3.51 (1H, s), 3.66 - 3.67 (1H, m), 3.77 - 3.80 (2H, m), 3.98 (2H, d), 4.17 (1H, d), 4.48 (3H, s), 4.83 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.57 - 7.59 (2H, m), 8.19 - 8.21 (2H, m), 8.66 (1H, s) 30
- 实施例35j: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.25 (3H, d), 2.26 (6H, s), 2.67 - 2.69 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.40 (3H, t), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.49 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.50 - 7.53 (2H, m), 8.20 - 8.23 (2H, m), 9.51 (1H, s)
- 实施例35k: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.24 (3H, d), 2.39 (2H, d), 2.41 (4H, d), 3.21 (3H, s), 3.24 (2H, t), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.58 - 3.63 (5H, m), 3.67 (1H, d), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.48 (3H, s), 6.17 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.49 - 7.51 (2H, m), 8.21 (2H, d), 8.88 (1H, s) 40
- 实施例35l: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.25 (3H, d), 3.19 - 3.23 (3H, m), 3.26 (1H, s), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.16 - 4.19 (1H, m), 4.32 (2H, d), 4.48 (3H, s), 6.63 (1H, t), 6.78 (1H, s), 6.93 (2H, s), 7.51 - 7.53 (2H, m), 8.22 (2H, d), 8.93 (1H, s), 11.84 (1H, s)
- 实施例35m: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.69 - 0.73 (2H, m), 0.88 - 0.93 (2H, m), 1.25 (3H, d), 2.70 - 2.76 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.22 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.19 (1H, d), 4.49 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.62 - 7.65 (2H, m), 8.21 - 8.23 50

(2H, m), 8.39 (1H, s)

実施例35n: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.21 (3H, d), 1.25 (3H, d), 3.15 - 3.23 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.36 - 3.42 (2H, m), 3.50 (1H, d), 3.53 - 3.57 (1H, m), 3.64 - 3.68 (2H, m), 3.75 (1H, s), 3.78 (2H, d), 3.85 - 3.88 (1H, m), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.20 (2H, d), 4.49 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.58 - 7.61 (2H, m), 8.21 - 8.23 (2H, m), 8.65 (1H, s)。

試験(a): 実施例(35) 0.064 μM ; 実施例(35a) 6.4 μM ; 実施例(35b) 0.42 μM ; 実施例(35c) 3.4 μM ; 実施例(35d) 3.2 μM ; 実施例(35e) 2.5 μM ; 実施例(35f) 0.82 μM ; 実施例(35g) 0.66 μM ; 実施例(35h) 0.024 μM ; 実施例(35i) 0.77 μM ; 実施例(35j) 3.6 μM ; 実施例(35k) 1.2 μM ; 実施例(35l) 0.47 μM ; 実施例(35m) 2 μM ; 実施例(35n) 1.1 μM 。

10

【0850】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造は上述した通りである。

【0851】

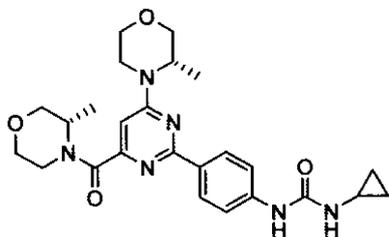
実施例36:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-カルボニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0852】

【化180】

20



【0853】

2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボン酸(95mg)を、DMF(3mL)に溶解させ、(3S)-3-メチルモルホリンを添加した。DIPEA(0.125mL)およびHATU(137mg)を添加し、この反応液を室温で3時間攪拌し、その後真空中で濃縮し、DCM(25mL)と水(25mL)とで分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、乾燥するまで蒸発させ、望ましい材料を固体として得た(88mg)。

30

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.24 (6H, m), 2.52 - 2.61 (1H, m), 3.23-3.29 (2H, m) 3.41 - 3.42 (1H, m), 3.46 - 3.47 (1H, m), 3.50 - 3.55 (2H, m), 3.60 (2H, d), 3.70 - 3.81 (2H, m), 3.97 (2H, d), 4.17 (1H, s), 4.53 (1H, s), 6.43 (1H, s), 6.74 (1H, d), 7.51 (2H, d), 8.20 (2H, t), 8.54 (1H, s)

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 480。

40

【0854】

以下のサンプルを類似した方法で製造した。

【0855】

【表 5 4】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ |
|-----|----|---|----------|
| 36a | | N-シクロプロピル-2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキサミド | 436 |
| 36b | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 479 |

10

【 0 8 5 6 】

実施例36a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.39 - 0.44 (2H, m), 0.56 - 0.61 (2H, m), 0.65 - 0.68 (2H, m), 0.74 - 0.76 (2H, m), 1.24 (3H, d), 2.52 - 2.59 (1H, m), 2.53 - 2.61 (1H, m), 3.25 (1H, s), 3.50 (1H, d), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, s), 4.53 (1H, s), 6.42 - 6.43 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.51 (2H, d), 8.38 - 8.41 (2H, m), 8.56 (1H, s), 8.69 (1H, d)。

20

実施例36b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.24 (3H, d), 2.25 - 2.26 (3H, m), 2.40 - 2.48 (2H, m), 2.43 - 2.48 (2H, m), 2.52 - 2.61 (1H, m), 3.18 - 3.25 (1H, m), 3.46 - 3.52 (3H, m), 3.62 - 3.66 (3H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.44 (1H, d), 6.73 (1H, s), 7.50 - 7.52 (2H, m), 8.18 - 8.20 (2H, m), 8.54 (1H, s)。

試験(a): 実施例(36) 0.062 μM ; 実施例(36a) 2.9 μM ; 実施例(36b) 0.18 μM 。

【 0 8 5 7 】

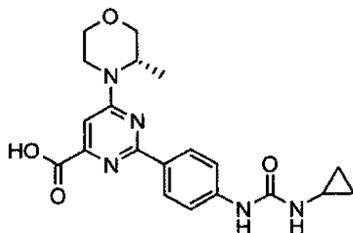
以下で、2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボン酸の製造を説明する。

2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボン酸

30

【 0 8 5 8 】

【化 1 8 1】



40

【 0 8 5 9 】

メチル2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキシラート(350mg)を、水酸化ナトリウム(67mg)を含む水(15mL)に溶解させ、この反応液を室温で1時間攪拌した。さらに2当量の水酸化ナトリウムをTHF(3mL)と共に添加した。この反応液を追加の1時間攪拌し、続いてTHFを減圧下で除去し、水溶液を酢酸エチル(15mL)で分配した。水層を濃塩酸で酸性化し、沈殿をろ過し、vac-オープン中で50 で18時間乾燥させ、望ましい材料を白色の固体として得た(350mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.60 - 0.64 (2H, m), 1.22 (3H, d), 2.52 - 2.58 (1H, m), 3.17 - 3.21 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H

50

, m), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.14 - 4.17 (1H, m), 4.48 (1H, d), 6.92 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.56 (2H, d), 8.22 (2H, d), 9.41 (1H, s)

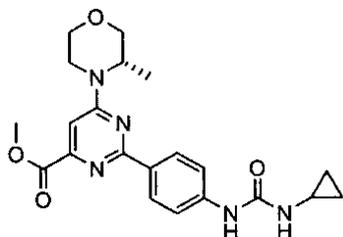
質量スペクトル; $M+H^+$ 398。

【0860】

メチル2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキシラート

【0861】

【化182】



10

【0862】

メチル6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-(フェノキシカルボニルアミノ)フェニル]ピリミジン-4-カルボキシラート(547mg)を、DMF(8mL)およびトリエチルアミン(0.59 mL)に溶解させ、それに続いてシクロプロピルアミン(0.491mL)を添加した。この反応液を40℃で2時間攪拌し、続いてこの混合物を真空にして乾燥させ、DCM(50mL)と水(50mL)とで分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空にして乾燥させ、続いてシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の5%メタノールで溶出させ、望ましい材料を白色の固体として得た(351mg)。

20

NMRスペクトル: 1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.41 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.68 (2H, m), 1.25 (3H, d), 2.52 - 2.58 (1H, m), 2.67 - 2.69 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.91 (3H, s), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.23 - 4.27 (1H, m), 4.58 (1H, s), 6.43 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.51 - 7.53 (2H, m), 8.22 - 8.25 (2H, m), 8.56 (1H, s)

質量スペクトル; $M+H^+$ 412。

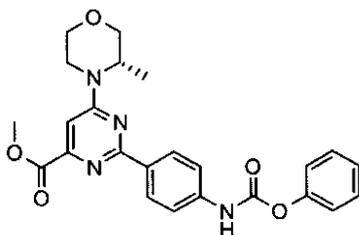
30

【0863】

メチル6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-(フェノキシカルボニルアミノ)フェニル]ピリミジン-4-カルボキシラート

【0864】

【化183】



40

【0865】

メチル2-(4-アミノフェニル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキシラート(400mg)を、ジオキサン(10mL)に溶解させ、炭酸水素ナトリウム(154mg)、および、フェニルクロロホルメート(0.154mL)を一滴ずつ添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、続いてジオキサンを減圧下で除去し、残留した水(50mL)と酢酸エチル(50mL)とで分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、望ましい材料を茶色の発泡体として得た(624mg)。

NMRスペクトル: 1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.26 (3H, d), 3.11 (1H, s), 3.47

50

- 3.54 (1H, m), 3.58 (1H, s), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.73 (1H, d), 3.91 (3H, s), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.27 (1H, s), 6.73 - 6.78 (1H, m), 7.14 - 7.20 (1H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.43 - 7.48 (2H, m), 7.64 - 7.66 (2H, m), 8.32 - 8.34 (2H, m), 10.46 (1H, s)

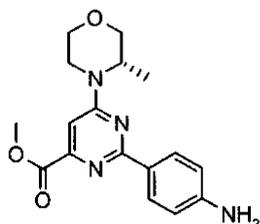
質量スペクトル; M+H⁺ 449.

【0866】

メチル2-(4-アミノフェニル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキシラート

【0867】

【化184】



【0868】

2-(4-アミノフェニル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボン酸 (1.15g) を、メタノール(15mL)に溶解させ、硫酸(0.01mL)を添加し、この反応液を80 で24時間加熱した。少量の活性化された分子篩4Aをこの反応液に添加し、2時間攪拌した。この反応液をろ過し、真空にして乾燥させ、続いて酢酸エチル(250mL)に懸濁し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液(250mL)で1回洗浄した。有機層をろ過し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空にして乾燥させ、望ましい材料を茶色の固体として得た(405mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (3H, d), 3.08 (1H, s), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.89 (3H, s), 3.97 (1H, d), 4.21 (1H, d), 4.55 (1H, s), 5.59 (2H, d), 6.59 - 6.63 (2H, m), 7.04 (1H, s), 8.06 - 8.08 (2H, m)

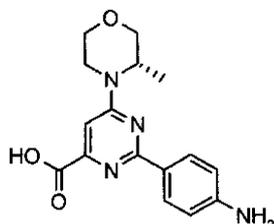
質量スペクトル; M+H⁺ 329.

【0869】

2-(4-アミノフェニル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボン酸

【0870】

【化185】



【0871】

メチル2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキシラート (1.00g) を、7:3:2のDME:水:エタノールの混合物中の18%DMF(10mL)に溶解させた。続いて(4-アミノフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸ピナコールエステル(1.21g)、および、2M炭酸ナトリウム(5mL)を添加し、この溶液を5分間脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒(130mg)を添加し、この反応液を、窒素雰囲気下で、90 で18時間還流した。この反応液を自然に冷却し、真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチル(100mL)と水(100mL)とで分配した。水相をろ過し、真空中で体積を減少させた。得られた溶液を濃塩酸で酸性化し、真空にして乾燥させ、望ましい材料を得た。

質量スペクトル; M+H⁺ 315.

10

20

30

40

50

【0872】

メチル2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキシラートの製造は上述した通りである。

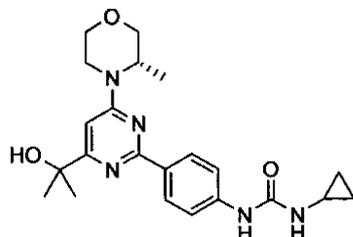
【0873】

実施例37:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0874】

【化186】



10

【0875】

2-[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]プロパン-2-オール(70mg)を、7:3:2のDME:水:エタノールの混合物中の18%DMF(4mL)に溶解させ、4-(3-シクロプロピルウレイド)フェニルボロン酸(98mg)、および、2M炭酸ナトリウム(1mL)を添加した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒(10mg)を添加し、この溶液を、マイクロ波反応器中で100 で0.5時間加熱した。この混合物を濃塩酸で酸性化し、SC X-2カラム(10g)に直接ローディングし、カラムをメタノールで洗浄し、続いて生成物メタノール中の7Nアンモニアで溶出させ、望ましい材料を白色の固体として得た(55mg)。

20

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.41 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.23 (3H, d), 1.45 (6H, s), 2.54 (1H, t), 3.19 - 3.23 (1H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 (1H, d), 4.14 - 4.17 (1H, m), 4.50 (1H, s), 5.17 (1H, s), 6.41 (1H, d), 6.80 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.50 (1H, s)

質量スペクトル; $M+H^+$ 412。

30

試験(a): 0.051 μM 。

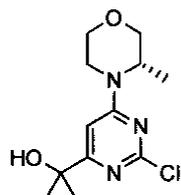
【0876】

以下で、2-[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]プロパン-2-オールの製造を説明する。

2-[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]プロパン-2-オール

【0877】

【化187】



40

【0878】

メチル2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキシラート(300mg)を、乾燥THFに溶解させ、-78 に冷却した。メチル臭化マグネシウム(ジエチルエーテル中の3.0M, 0.74mL)を2分間かけて一滴ずつ添加し、続いてこの反応液を-78 で20分間攪拌させ、その後そのままにして室温に温めた。この反応液をさらに20分間攪拌し、続いて水(2mL)で反応を止めた。この反応液の体積を減少させて乾燥させ、酢酸エチル(50

50

mL)と水(50mL)とで分配し、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空にして乾燥させて、望ましい材料を白色の固体として得た(291mg)。

NMRスペクトル: (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.16 - 1.23 (3H, m), 1.36 (6H, s), 3.15 - 3.23 (1H, m), 3.40 - 3.47 (1H, m), 3.56 - 3.60 (1H, m), 3.71 (1H, d), 3.91 - 3.94 (2H, m), 4.34 (1H, s), 5.28 (1H, s), 6.87 (1H, s)。

質量スペクトル; M+H⁺ 272。

【0879】

メチル2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキシラートの製造は上述した通りである。

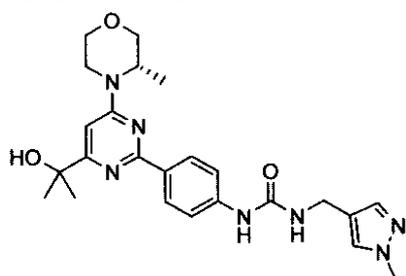
【0880】

実施例38:

1-[4-[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素

【0881】

【化188】



【0882】

2-[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]プロパン-2-オール(70mg)を、7:3:2のDME:水:エタノールの混合物中の18%DMF(4mL)に溶解させた。3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素(115mg)、および、2M炭酸ナトリウム(1mL)を添加した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒(10mg)を添加し、この溶液を、マイクロ波反応器中で100 で0.5時間加熱した。この混合物を濃塩酸で酸性化し、SCX-2カラム(10g)に直接ローディングし、カラムをメタノールで洗浄し、続いて生成物メタノール中の7Nアンモニアで溶出させ、望ましい材料を白色の固体として得た(55mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (3H, d), 1.45 (6H, s), 3.16 - 3.23 (1H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.78 - 3.80 (1H, m), 3.75 - 3.81 (3H, s), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.13 (3H, d), 4.49 - 4.52 (1H, m), 5.17 (1H, s), 6.39 (1H, t), 6.80 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.47 - 7.49 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.22 - 8.24 (2H, m), 8.65 (1H, s)

質量スペクトル; M+H⁺ 466。

試験(a): 1.3 μM。

【0883】

2-[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]プロパン-2-オールの製造は上述した通りである。

以下で、3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素の製造を説明する。

【0884】

3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素

【0885】

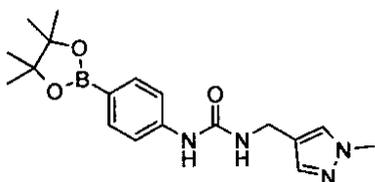
10

20

30

40

【化189】



【0886】

(4-アミノフェニル)ボロン酸ピナコールエステル(200mg)を、乾燥THF(5mL)に溶解させ、炭酸水素ナトリウム(116mg)を添加し、続いてフェニルクロロホルメート(0.115mL)を一滴ずつ添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。(1-メチルピラゾール-4-イル)メタンアミン(102mg)を添加し、この反応液をそのまま室温で2時間攪拌し、その後40℃で16時間加熱した。この混合物を真空中で濃縮し、残留物をDCM(25mL)と水(25mL)とで分配した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空にして乾燥させた。この材料をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(232mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.28 (12 H, s), 3.79 (3H, s), 4.11 (2H, d), 6.39 (1H, t), 7.34 (1H, s), 7.39 - 7.41 (2H, m), 7.52 - 7.54 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.56 (1H, s)

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 357。

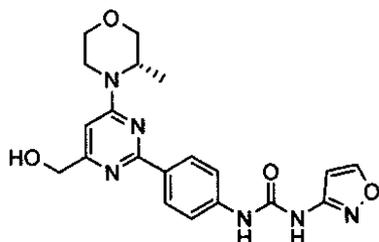
【0887】

実施例39:

1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)尿素

【0888】

【化190】



【0889】

[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール(500mg)を、7:3:2のDME:水:エタノールの混合物中の18%DMF(10mL)に溶解させた。続いて、3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素(811mg)、および、2M炭酸ナトリウム水溶液(4mL)をこの溶液に添加し、得られた混合物を5分間脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒(73mg)を添加し、この溶液を、窒素雰囲気下で、90℃で7時間還流した。この反応液を自然に冷却し、続いて濃塩酸で中和し、SCX-2カラム(50g)に直接ローディングし、カラムをメタノールで洗浄し、生成物をメタノール中の7Nアンモニアで溶出させた。この材料をシリカでのクロマトグラフィーで、DCM中の5%メタノールで溶出させることによってさらに精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(318mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.16 - 4.19 (1H, m), 4.47 (2H, d), 4.50 (1H, s), 5.40 (1H, t), 6.69 (1H, s), 6.87 (1H, d), 7.53 - 7.56 (2H, m), 8.27 - 8.29 (2H, m), 8.75 - 8.75 (1H, m), 9.03 (1H, d), 9.60 (1H, s)

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 411。

試験(a): 0.075 μM 。

【0890】

[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノールの製造は上述した通りである。

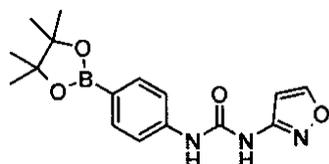
以下で、3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素の製造を説明する。

【0891】

3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素

【0892】

【化191】



【0893】

(4-アミノフェニル)ボロン酸ピナコールエステル(1g)を、乾燥THF(30mL)に溶解させ、炭酸水素ナトリウム(576mg)を添加し、続いてフェニルクロロホルメート(0.575mL)を一滴ずつ添加した。この混合物を室温で1時間攪拌し、続いて3-アミノイソキサゾール(0.506mL)を添加し、この反応液をそのままにして、40℃で16時間攪拌した。追加の3-アミノイソキサゾール(0.506mL)および炭酸水素ナトリウム(576mg)を添加し、この反応液を75℃で8時間加熱した。この混合物を真空中で濃縮し、その後DCM(50mL)と水(50mL)とで分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空にして乾燥させた。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、酢酸エチルで溶出し、望ましい化合物を白色の固体として得た(1.05g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.29 (12 h, s), 5.89 (1H, d), 6.86 (1H, d), 7.47 - 7.49 (2H, m), 7.61 - 7.63 (2H, m), 8.32 (1H, t), 8.75 (1H, d)
質量スペクトル; M+H⁺ 330。

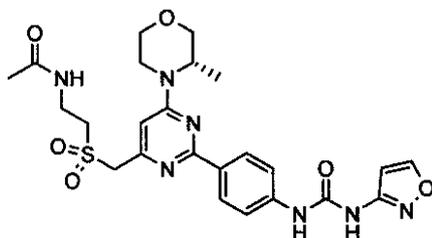
【0894】

実施例40:

N-[2-[[6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-(1, 2-オキサゾール-3-イルカルバモイルアミノ)フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エチル]アセトアミド

【0895】

【化192】



【0896】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)尿素(89mg, 0.18mmol)を部分的にアセトニトリル(4mL)に溶解させ、N-(2-スルファニルエチル)アセトアミド(0.034mL, 0.32mmol)を添加した。DBU(0.055mL, 0.36mmol)を添加し、この反応液を室温で6時間攪拌し、その後真空にして乾燥させた。この材料を1, 4-ジオキサン(2mL)に溶解させ、1, 4-ジオキサン(2mL)中のm-CPBA(75%)(158mg)の溶液を添加し、続いて即座に水(1mL)中の過マンガン酸ナトリウム(175mg)の溶液を添加した。この反応液を室温で1時間攪拌し、続いてSCX-2(10g)カラムにローディングし、カラムをメタノールで洗浄し、生成物をメタノール中

10

20

30

40

50

の7Nアンモニアで溶出させた。この材料を分取用HPLC(塩基性)によってさらに精製し、望ましい材料を固体として得た(13mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.26 (3H, d), 1.84 (3H, s), 3.24 (1H, d), 3.52 (2H, t), 3.54 (1H, s), 3.58 (2H, t), 3.65 - 3.68 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.98 - 4.02 (1H, m), 4.20 (1H, s), 4.54 (3H, m), 6.82 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7.56 - 7.59 (2H, m), 8.16 - 8.17 (1H, m), 8.28 - 8.31 (2H, m), 8.76 - 8.77 (1H, m), 9.09 (1H, d), 9.62 (1H, s)

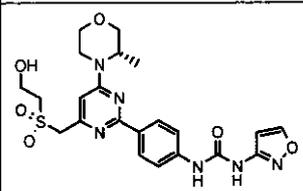
質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 544。

【0897】

以下の化合物を、類似した方法で、1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)尿素、および、適切なチオールから製造した。

【0898】

【表55】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ |
|-----|---|--|----------|
| 40a |  | 1-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)尿素 | 503 |

【0899】

実施例40a: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.26 (3H, d), 3.24 (1H, d), 3.53 (3H, t), 3.65 - 3.68 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.93 (2H, q), 3.98 - 4.02 (1H, m), 4.20 (1H, s), 4.51 (3H, d), 5.20 (1H, t), 6.80 (1H, s), 6.88 - 6.88 (1H, m), 7.58 (2H, d), 8.29 - 8.31 (2H, m), 8.76 (1H, s), 9.09 (1H, d), 9.64 (1H, s)。

試験(c): 実施例(40) 0.1 μM ; 実施例(40a) 0.055 μM 。

【0900】

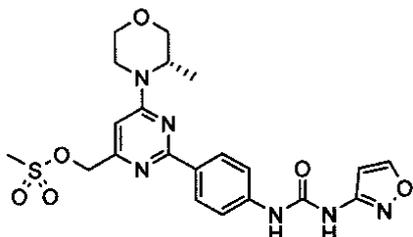
以下で、1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)尿素の製造を説明する。

【0901】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)尿素

【0902】

【化193】



【0903】

1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)尿素(300mg)を部分的にDCM(10mL)およびトリエチルアミン(0.153mL)に溶解させ、この溶液を0 に冷却した。塩化メタンスルホニル(0.086mL)を添加し、この反応液を室温で45分間攪拌した。続いてこの反応液を水(2mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。この溶液を真空にして乾燥させ、望ましい材料

を黄色の固体として得た。
質量スペクトル; M+H⁺ 489。

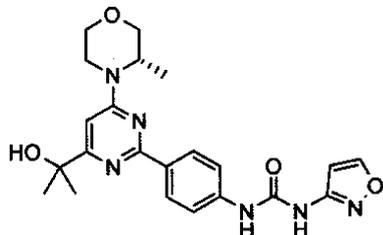
【0904】

実施例41:

1-[4-[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)尿素

【0905】

【化194】



10

【0906】

2-[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]プロパン-2-オール(160mg, 0.59mmol)を、7:3:2のDME:水:エタノールの混合物中の18%DMF(6mL)中の3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素(242mg)、および、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒(21mg)に添加した。この反応液をマイクロ波反応器中で100 で30分間加熱し、室温に冷却した。この反応混合物を2M塩酸で酸性化し、粗生成物をSCX(10g)カラムにローディングし、望ましい材料をメタノール中の7Nアンモニアで溶出させた。この材料を、溶出液として極性が徐々に減少する水(1%NH₃を含む)およびMeCNの混合物を用いた分取用HPLCによってさらに精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(52mg)。

20

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (3H, d), 1.47 (6H, s), 3.18 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.16 - 4.19 (1H, m), 4.51 - 4.53 (1H, m), 5.20 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.88 (1H, d), 7.55 - 7.57 (2H, m), 8.30 - 8.32 (2H, m), 8.76 (1H, d), 9.06 (1H, s)

30

質量スペクトル: M+H⁺439.4

試験(c):0.047 μM。

【0907】

2-[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]プロパン-2-オール、および、3-(1, 2-オキサゾール-3-イル)-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素の両方の製造は上述した通りである。

【0908】

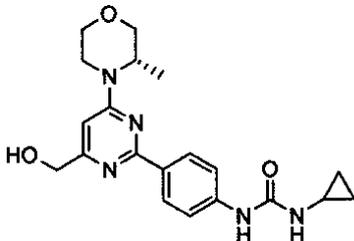
実施例42:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

40

【0909】

【化195】



【0910】

50

[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール(3.30g)を、7:3:2のDME:水:エタノールの混合物中の18%DMF(50mL)に溶解させた。続いて4-(3-シクロプロピルウレイド)フェニルボロン酸(4.92g)、および、2M炭酸ナトリウム(5mL)を添加し、この溶液を5分間脱気した。続いてジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒(476mg)をこの溶液に添加し、窒素雰囲気下で、90 °Cで7時間還流した。この反応液を自然に冷却し、蒸発させ、残留物をDCM(200mL)と水(200mL)とで分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させ、シリカでのクロマトグラフィーで、DCM中の5%メタノールで溶出させることによって精製し、望ましい材料を黄色の固体として得た(4.33g)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.23 (3H, d), 2.54 - 2.58 (1H, m), 3.17 - 3.22 (1H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.15 - 4.18 (1H, m), 4.45 (2H, d), 4.49 (1H, d), 5.38 (1H, t), 6.41 (1H, d), 6.66 (1H, s), 7.46 - 7.50 (2H, m), 8.18 - 8.22 (2H, m), 8.49 (1H, s)

質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 384.

試験(a): 0.19 μM .

【0911】

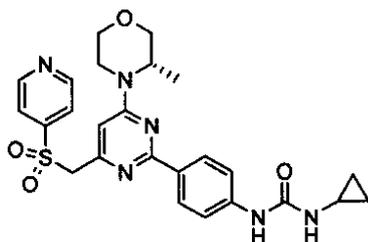
[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノールの製造は上述した通りである。

実施例43:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0912】

【化196】



【0913】

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(100mg, 0.24mmol)を部分的にアセトニトリル(4mL)に溶解させ、ピリジン-4-チオール(0.38mmol)を添加した。この反応液を室温で1時間攪拌し、続いてDBU(0.065mL, 0.43mmol)を添加し、この反応液を室温で18時間攪拌した。この反応液を乾燥するまで蒸発させ、1, 4-ジオキサン(2mL)に溶解させた。1, 4-ジオキサン(2mL)中のm-CPBA(75%)(94mg)の溶液、続いて即座に水(1mL)中の過マンガン酸ナトリウム(104mg)の溶液を、この反応液に添加し、室温で1時間攪拌させた。追加の1, 4-ジオキサン(1mL)中のm-CPBA(75%)(94mg)の溶液、続いて即座に水(0.5mL)中の過マンガン酸ナトリウム(104mg)の溶液を添加し、この反応液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物をSCX-2(10g)カラムにローディングし、カラムをメタノールで洗浄し、生成物をメタノール中の7Nアンモニアで溶出させた。この材料を分取用HPLC(塩基性)によってさらに精製し、望ましい材料を固体として得た(10mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.21 (3H, d), 2.58 - 2.61 (1H, m), 3.15 - 3.25 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.61 - 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.10 - 4.14 (1H, m), 4.38 (1H, s), 4.86 (2H, t), 6.41 - 6.42 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.37 (2H, d), 7.66 (2H, d), 7.81 - 7.82 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.90 - 8.91 (2H, m)

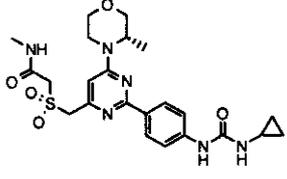
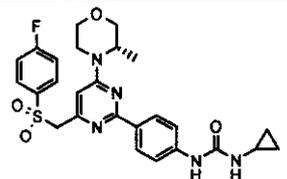
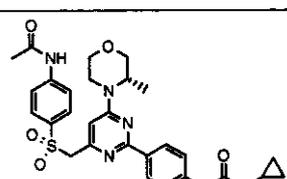
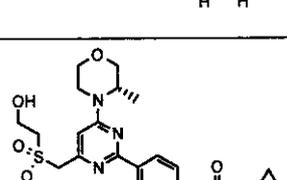
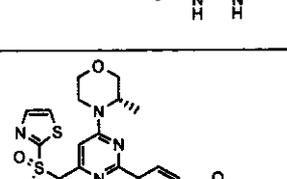
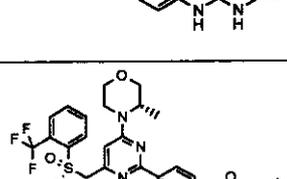
質量スペクトル; $\text{M}+\text{H}^+$ 509.

【 0 9 1 4 】

以下の化合物を、適切なチオールを用いた類似した方法で製造した。

【 0 9 1 5 】

【 表 5 6 】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ |
|-----|---|---|----------|
| 43a |  | 2-[[2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]-N-メチル-アセトアミド | 503 |
| 43b |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 526 |
| 43c |  | N-[4-[[2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]フェニル]アセトアミド | 565 |
| 43d |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 476 |
| 43e |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(1,3-チアゾール-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 515 |
| 43f |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 576 |

10

20

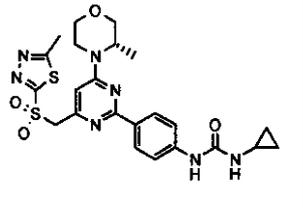
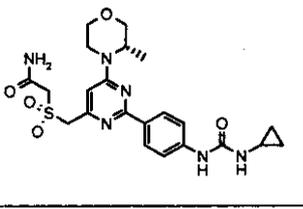
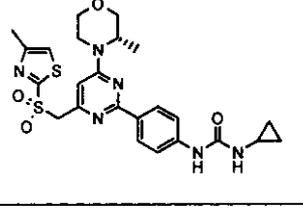
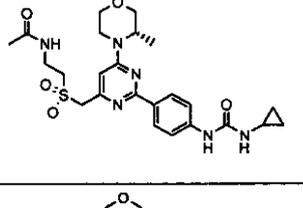
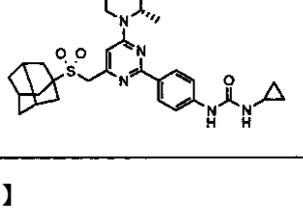
30

40

【 0 9 1 6 】

【表 5 7】

(続き)

| | | | |
|-----|---|---|-----|
| 43g |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 530 |
| 43h |  | 2-[[2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]アセトアミド | 489 |
| 43i |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 529 |
| 43j |  | N-[2-[[2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エチル]アセトアミド | 517 |
| 43k |  | 1-[4-[4-(1-アダマンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-シクロプロピル-尿素 | 598 |

10

20

30

【 0 9 1 7 】

実施例43a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.23 - 1.25 (3H, m), 2.57 - 2.60 (1H, m), 2.67 - 2.70 (3H, m), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.15 - 4.19 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.48 (1H, s), 4.67 (2H, s), 6.43 - 6.44 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.19 (2H, d), 8.31 (1H, t), 8.54 (1H, s)

実施例43b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.20 (3H, d), 2.52 - 2.60 (1H, m), 3.15 - 3.20 (1H, m), 3.45 - 3.51 (1H, m), 3.61 - 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.10 - 4.13 (1H, m), 4.38 (1H, s), 4.71 (2H, s), 6.40 (1H, d), 6.65 (1H, s), 7.38 - 7.41 (2H, m), 7.43 - 7.48 (2H, m), 7.79 (2H, d), 7.85 - 7.89 (2H, m), 8.51 (1H, s)

実施例43c: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.19 (3H, d), 2.13 (3H, s), 2.53 - 2.61 (1H, m), 3.15 - 3.20 (1H, m), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.60 - 3.63 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.94 - 3.98 (1H, m), 4.09 (1H, s), 4.34 (1H, s), 4.60 (2H, s), 6.41 - 6.42 (1H, m), 6.55 (1H, s), 7.39 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.83 (2H, d), 8.48 (1H, s), 10.37 (1H, s)

実施例43d: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.24 (3H, d), 2.59 - 2.61 (1H, m), 3.15 - 3.20 (1H, m), 3.51 (3H, t), 3.63

40

50

- 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.92 (2H, q), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.16 - 4.19 (1H, m), 4.50 (3H, s), 5.18 (1H, t), 6.44 (1H, d), 6.76 (1H, s), 7.50 - 7.52 (2H, m), 8.21 - 8.23 (2H, m), 8.54 (1H, s)

実施例43e: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.20 (3H, d), 2.52 - 2.61 (1H, m), 3.15 - 3.20 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.12 (1H, d), 4.40 (2H, s), 4.90 - 4.91 (1H, m), 6.42 (1H, d), 6.71 (1H, s), 7.40 - 7.43 (2H, m), 7.84 (2H, d), 8.27 - 8.29 (2H, m), 8.50 (1H, s)

実施例43f: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.20 - 1.22 (3H, m), 2.53 (1H, m), 3.17 (1H, d), 3.49 (1H, d), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.12 (1H, d), 4.40 (1H, s), 4.74 - 4.75 (2H, m), 6.42 - 6.42 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.37 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.80 (1H, d), 7.90 (2H, t), 8.08 (1H, d), 8.48 (1H, s)

実施例43g: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.42 (2H, d), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.23 (3H, d), 2.53 (1H, d), 2.80 (3H, s), 3.20 (1H, d), 3.48 (1H, d), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 4.12 (1H, d), 4.40 (2H, s), 5.04 (2H, t), 6.44 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.79 (2H, d), 8.53 (1H, s)

実施例43i: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.21 (3H, d), 2.60 - 2.61 (1H, m), 3.20 (1H, d), 3.34 - 3.39 (3H, s), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.12 (1H, d), 4.41 (1H, s), 4.86 - 4.87 (2H, m), 6.41 - 6.42 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.41 - 7.44 (2H, m), 7.82 (1H, d), 7.87 (2H, d), 8.51 (1H, s)

実施例43j: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.24 (3H, t), 1.83 (3H, s), 2.52 - 2.60 (1H, m), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.50 (2H, m), 3.52 (2H, d), 3.56 (2H, d), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.12 (1H, d), 4.50 (2H, d), 6.43 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.19 - 8.22 (2H, m), 8.54 (1H, s), 9.00 (1H, s)

実施例43k: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.24 (3H, d), 1.67 (6H, d), 2.03 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.53 - 2.60 (1H, m), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.47 - 3.51 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.12 (1H, d), 4.39 - 4.45 (3H, m), 6.43 (1H, d), 6.73 (1H, s), 7.49 - 7.51 (2H, m), 8.22 (2H, d), 8.53 (1H, s)

試験(a): 実施例(43) 0.076 μM ; 実施例(43a) 0.087 μM ; 実施例(43b) 0.15 μM ; 実施例(43c) 0.013 μM ; 実施例(43d) 0.011 μM ; 実施例(43e) 0.13 μM ; 実施例(43f) 0.11 μM ; 実施例(43h) 0.0071 μM ; 実施例(43i) 0.058 μM ; 実施例(43j) 1.8 μM 。

試験(c): 実施例(43g) 1.9 μM ; 実施例(43k) 2.9 μM 。

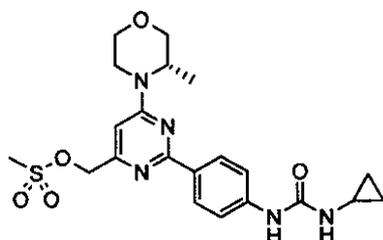
【 0 9 1 8 】

以下で、3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素の製造を説明する。

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【 0 9 1 9 】

【 化 1 9 7 】



10

20

30

40

50

【0920】

3-シクロプロピル-1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(1.83g)を部分的にDCM(50mL)およびトリエチルアミン(1mL)に溶解させ、この溶液を0℃に冷却した。塩化メタンスルホニル(0.56mL)を添加し、この反応液を室温で45分間攪拌した。続いてこの反応液を水(10mL)で洗浄し、有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させた。この溶液を真空にして乾燥させ、望ましい材料を黄色の固体として得た。

質量スペクトル; M+H⁺ 462。

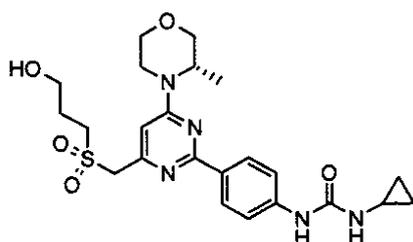
【0921】

実施例44:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-(3-ヒドロキシプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0922】

【化198】



【0923】

過マンガン酸ナトリウム一水和物(38mg, 0.24mmol)を、ジオキサン(2mL)および水(1mL)中のm-CPBA(33.2mg, 0.19mmol)および3-シクロプロピル-1-[4-[4-(3-ヒドロキシプロピルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(44mg, 0.10mmol)に20℃で添加した。得られた溶液を20℃で45分間攪拌し、この混合物をSCX-3(5g)カラムにローディングし、望ましい生成物をメタノール中の7Mアンモニアを用いてカラムから溶出させた。この材料を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびアセトニトリルの混合物を用いた分取用HPLCによってさらに精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(19mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.24 (3H, d), 1.92 - 1.99 (2H, m), 2.53 - 2.60 (1H, m), 3.18 - 3.26 (1H, m), 3.39 (2H, q), 3.47 - 3.50 (1H, m), 3.55 (2H, q), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.16 - 4.19 (1H, m), 4.46 (3H, s), 4.72 (1H, t), 6.43 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.49 - 7.51 (2H, m), 8.20 - 8.23 (2H, m), 8.53 (1H, s)

質量スペクトル; M+H⁺490

試験(a): 1.8 μM。

【0924】

以下で、3-シクロプロピル-1-[4-[4-(3-ヒドロキシプロピルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素の製造を説明する。

3-シクロプロピル-1-[4-[4-(3-ヒドロキシプロピルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0925】

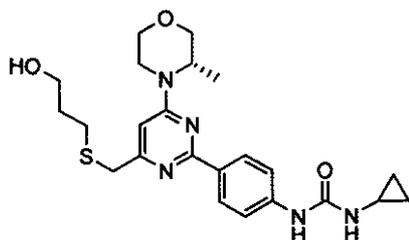
10

20

30

40

【化199】



【0926】

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(100mg)を部分的にアセトニトリル(4mL)に溶解させ、3-スルファニルプロパン-1-オール(0.38mmol)に添加した。この反応液を室温で1時間攪拌した。DBU(0.065uL)をこの反応液に添加し、この混合物をそのままにして室温で18時間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮し、分取用HPLC(塩基性)によって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(44mg)。

質量スペクトル;M+H+ 458。

【0927】

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素の製造は上述した通りである。

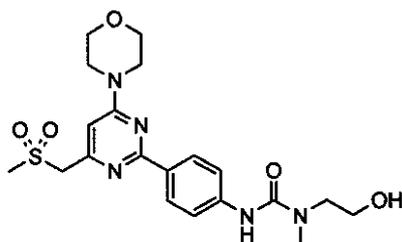
【0928】

実施例45:

1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0929】

【化200】



【0930】

NMP(1mL)中のフェニルN-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(94mg, 2mmol)およびトリエチルアミン(0.09mL, 9.2mmol)の溶液を、2-メチルアミノエタノール(10mmol)に添加した。この混合物を70℃で2時間加熱し、この反応液を分取用HPLCによって精製し、望ましい化合物を得た。

LCMSスペクトル: MH+ 450, 保持時間2.07分間。

【0931】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、または、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートのいずれか、および、適切なアミンから製造した。

【0932】

10

20

30

40

【表 5 8】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|--|-------------|-------------|
| 45a | | N-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド | 460 | 2.74 |
| 45b | | 1-(2-メチルプロピル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 448 | 2.76 |
| 45c | | 1-(3-メトキシプロピル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 464 | 2.46 |
| 45d | | 1-(4-ジメチルアミノブチル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 491 | 2.8 |
| 45e | | 1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[2-(2-オキシイミダゾリジン-1-イル)エチル]尿素 | 504 | 2.27 |
| 45f | | N-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]ピロリジン-1-カルボキサミド | 446 | 2.56 |

10

20

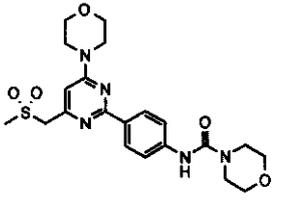
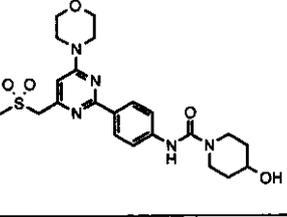
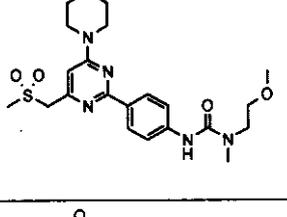
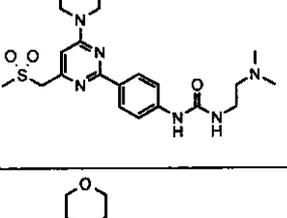
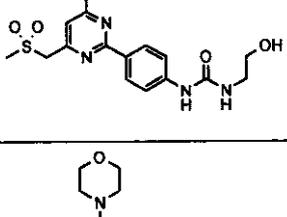
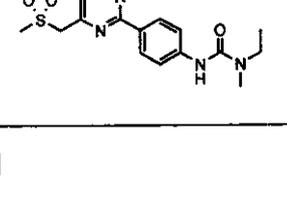
30

【 0 9 3 3 】

40

【表 5 9】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|--|-----|------|
| 45g |  | N-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]モルホリン-4-カルボキサミド | 462 | 2.4 |
| 45h |  | 4-ヒドロキシ-N-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド | 476 | 2.28 |
| 45i |  | 1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 464 | 2.51 |
| 45j |  | 1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 463 | 2.52 |
| 45k |  | 3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 436 | 2.21 |
| 45l |  | 1-エチル-1-メチル-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 434 | 2.54 |

10

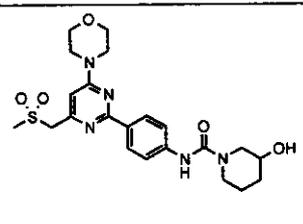
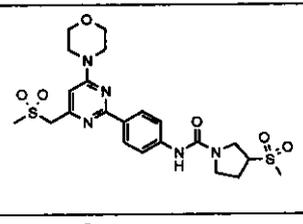
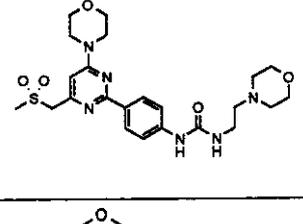
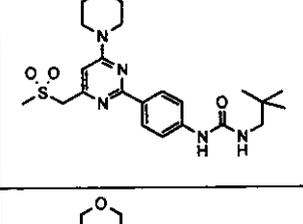
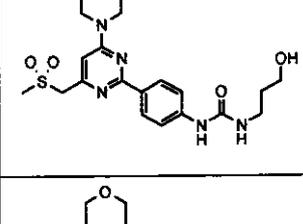
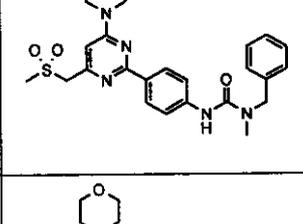
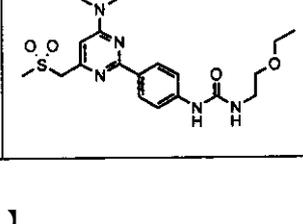
20

30

【 0 9 3 4 】

【表 60】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|---|-----|------|
| 45m |  | 3-ヒドロキシ-N-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド | 476 | 2.35 |
| 45n |  | 3-メチルスルホニル-N-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]ピロリジン-1-カルボキサミド | 524 | 2.34 |
| 45o |  | 1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)尿素 | 505 | 2.14 |
| 45p |  | 1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 462 | 2.68 |
| 45q |  | 3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 450 | 2.05 |
| 45r |  | 1-ベンジル-1-メチル-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 496 | 2.74 |
| 45s |  | 1-(2-エトキシエチル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 464 | 2.29 |

10

20

30

40

【0935】

【表 6 1】

(続き)

| | | | | |
|-----|--|--|-----|------|
| 45t | | 1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 450 | 2.09 |
| 45u | | 1-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(オキサン-4-イル)尿素 | 476 | 2.21 |
| 45v | | N-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボキサミド | 475 | 2.00 |
| 45w | | 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 518 | 2.11 |
| 45x | | 1-メチル-1-(2-メチルスルホニルエチル)-3-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 512 | 2.14 |
| 45y | | N'-メチル-N-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]ピペリジン-1, 4-ジカルボキサミド | 516 | 2.07 |

10

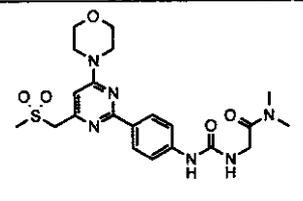
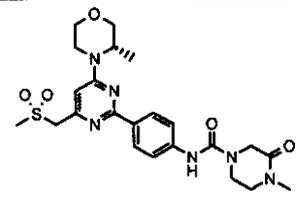
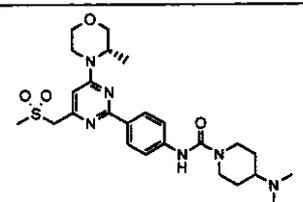
20

30

【 0 9 3 6 】

【表 6 2】

(続き)

| | | | | |
|------|---|--|-----|------|
| 45z |  | N, N-ジメチル-2-[[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバモイルアミノ]アセトアミド | 477 | 2.11 |
| 45aa |  | 4-メチル-N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボキサミド | 489 | 1.23 |
| 45ab |  | 4-ジメチルアミノ-N-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]ペリジン-1-カルボキサミド | 518 | 1.6 |

10

20

【 0 9 3 7 】

試験(a): 実施例(45) 0.66 μ M ; 実施例(45a) 0.63 μ M ; 実施例(45b) 0.12 μ M ; 実施例(45c) 0.082 μ M ; 実施例(45d) 0.56 μ M ; 実施例(45e) 0.56 μ M ; 実施例(45f) 1.6 μ M ; 実施例(45g) 0.041 μ M ; 実施例(45h) 0.14 μ M ; 実施例(45i) 3 μ M ; 実施例(45j) 0.72 μ M ; 実施例(45k) 0.049 μ M ; 実施例(45l) 1.1 μ M ; 実施例(45m) 0.17 μ M ; 実施例(45n) 0.63 μ M ; 実施例(45o) 0.9 μ M ; 実施例(45p) 0.92 μ M ; 実施例(45q) 0.032 μ M ; 実施例(45r) 0.41 μ M ; 実施例(45s) 0.3 μ M ; 実施例(45t) 0.082 μ M ; 実施例(45u) 0.42 μ M ; 実施例(45v) 1.2 μ M ; 実施例(45w) 0.74 μ M ; 実施例(45x) 1.1 μ M ; 実施例(45y) 1.2 μ M ; 実施例(45z) 1 μ M ; 実施例(45aa) 0.83 μ M ; 実施例(45ab) 0.39 μ M。

30

【 0 9 3 8 】

フェニルN-[4-[4-(メチルスルホニルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、および、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造は上述した通りである。

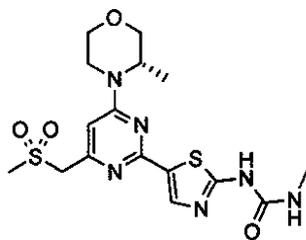
【 0 9 3 9 】

実施例46:

3-メチル-1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]尿素

【 0 9 4 0 】

【化 2 0 1】



【 0 9 4 1 】

NMP(2mL)中のフェニルN-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニル

50

ルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]カルバメート(100mg, 0.2mmol)、メチルアミン(1mmol)およびトリエチルアミン(0.085mL, 0.6mmol)の混合物を70 で2時間加熱した。この材料を分取用HPLCで精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(27mg)。

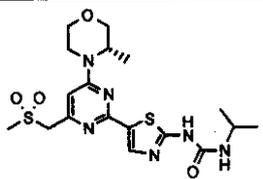
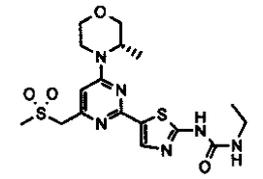
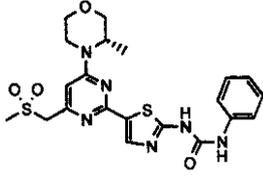
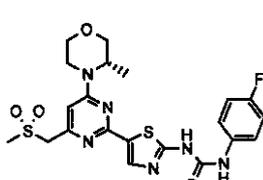
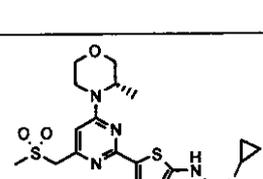
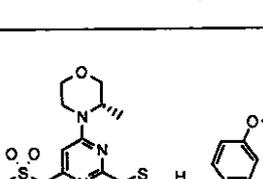
LCMSスペクトル: MH+ 427, 保持時間1.44分間。

【0942】

以下の化合物を類似した方法で製造した。

【0943】

【表63】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|---|--|-------------|-------------|
| 46a |  | 1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-3-プロパン-2-イル-尿素 | 455 | 1.84 |
| 46b |  | 1-エチル-3-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]尿素 | 441 | 1.48 |
| 46c |  | 1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-3-フェニル-尿素 | 489 | 1.86 |
| 46d |  | 3-(4-フルオロフェニル)-1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]尿素 | 507 | 1.88 |
| 46e |  | 1-シクロプロピル-1-メチル-3-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]尿素 | 467 | 1.69 |
| 46f |  | 3-(4-メトキシフェニル)-1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]尿素 | 519 | 1.82 |

【0944】

10

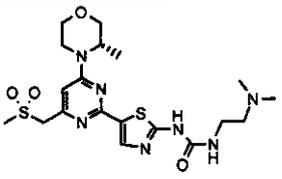
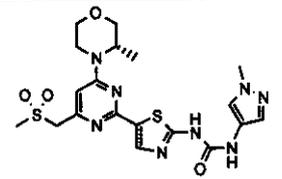
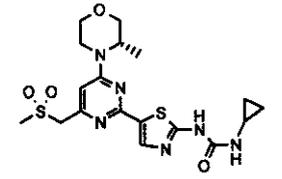
20

30

40

【表 6 4】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|--|-----|------|
| 46g |  | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]尿素 | 484 | 1.39 |
| 46h |  | 1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)尿素 | 493 | 1.25 |
| 46i |  | 3-シクロプロピル-1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]尿素 | 453 | 1.59 |

10

20

【0945】

試験(a): 実施例(46) 0.14 μM ; 実施例(46a) 0.35 μM ; 実施例(46b) 0.0061 μM ; 実施例(46c) 0.45 μM ; 実施例(46d) 0.85 μM ; 実施例(46e) 0.71 μM ; 実施例(46f) 1.2 μM ; 実施例(46g) 0.73 μM ; 実施例(46h) 0.063 μM ; 実施例(46i) 0.097 μM .

【0946】

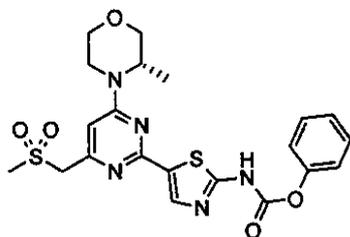
以下で、フェニルN-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]カルバメートの製造を説明する。

フェニルN-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]カルバメート

30

【0947】

【化202】



【0948】

ジオキサン中の5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-アミン(1g, 2.71mmol)、炭酸水素ナトリウム(342mg)、および、フェニルクロロホルメート(0.511mL)の溶液を室温で2時間攪拌し、続いて真空中で濃縮した。残留物をDCMと水とで分配し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、発泡体を得た。この発泡体を、ヘキサンおよびジエチルエーテルの混合物で粉砕し、望ましい材料を白色の固体として得た(1.1g)。

40

LCMSスペクトルMH+490, 保持時間2.17, 酸をモニターする方法を用いた。

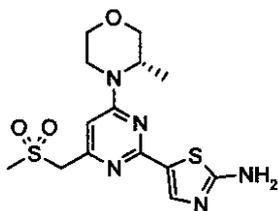
【0949】

5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-アミン

50

【 0 9 5 0 】

【 化 2 0 3 】



【 0 9 5 1 】

DCM(15mL)中のtert-ブチルN-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]カルバメート(1.7g, 2.9mmol)およびTFA(8mL)の溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をアンモニア水溶液で塩基性にした。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、望ましい材料を白色の固体として得た(1g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.16 - 1.22 (3H, m), 3.13 - 3.18 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.43 - 3.50 (1H, m), 3.60 - 3.63 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.94 - 3.97 (1H, dd), 4.04 (1H, d), 4.37 (1H, s), 4.40 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.40 (2H, s), 7.73 (1H, s)

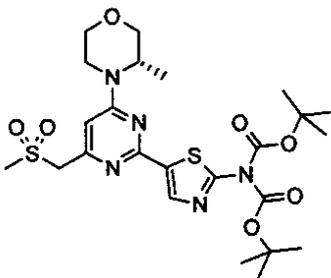
LCMSスペクトル; MH+ 370, 保持時間1.38分間, 塩基をモニターする方法を用いた。

【 0 9 5 2 】

tert-ブチルN-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-N-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]カルバメート

【 0 9 5 3 】

【 化 2 0 4 】



【 0 9 5 4 】

トルエン(10mL)中のtert-ブチルN-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-N-(5-トリブチルスタンニル-1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメート(3g, 5.1mmol)、2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(1g, 3.2mmol)およびパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(50mg)の混合物を窒素下で105℃で2時間加熱した。この混合物をシリカでのクロマトグラフィーにかけ、望ましい材料を得た(1.7g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.20 (3H, d), 1.53 (9H, s), 3.18 (3H, s), 3.55 (1H, t), 3.62 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.10 (1H, s), 3.90 (1H, s), 3.98 (2H, s), 6.80 (1H, s), 8.18 (1H, s)

LCMSスペクトル; MH+ 570, 保持時間2.89分間, 塩基をモニターする方法を用いた。

【 0 9 5 5 】

tert-ブチルN-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-N-(5-トリブチルスタンニル-1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメート

【 0 9 5 6 】

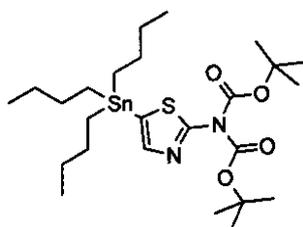
10

20

30

40

【化205】



【0957】

n-ブチルリチウム(ヘキサン中の1.6M, 30mL, 0.48mol)を、THF(480mL)中のジイソプロピルアミン(6.7mL, 0.48mol)に0 で添加した。この混合物を0 で30分間攪拌し、続いて-78 に冷却した。tert-ブチルN-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメート(12g, 0.05mol)を添加し、この溶液を30分間攪拌した。トリブチルスズ塩化物(16.3mL)を添加し、この溶液を30分間攪拌し、その後そのままにして室温に温めた。この反応を塩化アンモニウムの飽和水溶液(20mL)で止め、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカでのクロマトグラフィーにかけて、ヘキサン中の5~15%酢酸エチルで溶出させ、望ましい材料を透明な油として得た(9g)。

10

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.49 (18H, s), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, d)。

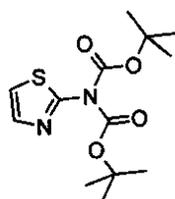
【0958】

20

tert-ブチルN-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメート

【0959】

【化206】



30

【0960】

THF(100mL)中の2-アミノチアゾール(5g, 0.05mol)、(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルtert-ブチルカーボネート(27.8g, 0.15mol)、および、DMAP(100mg)の溶液を還流しながら一晩攪拌した。この混合物を自然に冷却し、真空中で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、ヘキサン中の8%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(12g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.49 (18H, s), 7.50 (1H, d), 7.55 (1H, d)

LCMSスペクトルMH- 299, 保持時間2.6分間, 塩基をモニターする方法を用いた。

【0961】

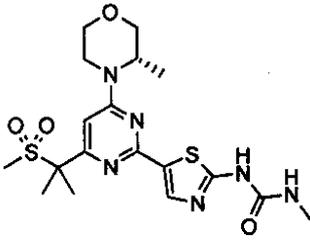
40

実施例47:

3-メチル-1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]尿素

【0962】

【化 2 0 7】



【 0 9 6 3】

NMP(3mL)中のフェニルN-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホ
 ニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]カルバメート(200mg
 , 0.39mmol)、メチルアミン(1.5mmol)およびトリエチルアミン(0.163mL, 1.16mmol)の溶
 液を70 で2時間加熱した。この混合物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、酢酸
 エチル中の0~5%メタノールで溶出し、望ましい材料を得た。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, d), 1.70 (6H, s), 3.19
 (3H, s), 3.20 (1H, dd), 3.45 (1H, dd), 3.62 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.96 (1H, d),
 4.18 (1H, d), 4.52 (1H, s), 6.40 (1H, s), 6.65 (1H, s), 8.09 (1H, s), 10.70 (1H
 , s)

LCMSスペクトル; MH+ 455, 保持時間1.78分間。

【 0 9 6 4】

以下の化合物を類似した方法で製造した。

【 0 9 6 5】

10

20

【表 6 5】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|---|-------------|-------------|
| 47a | | 3-シクロプロピル-1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]尿素 | 481 | 1.94 |
| 47b | | 1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)尿素 | 521 | 1.62 |
| 47c | | 1-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素 | 535 | 1.81 |
| 47d | | 1-エチル-3-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]尿素 | 469 | 1.95 |

10

20

【 0 9 6 6 】

実施例47a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.45 (2H, q), 0.68 (2H, q), 1.20 (3H, d), 1.70 (6H, s), 3.05 (3H, s), 3.20 (1H, dd), 3.48 (1H, dd), 3.62 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.98 (1H, dd), 4.18 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.75 (1H, s), 8.05 (1H, s), 11.0 (1H, s)。

実施例47b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.20 (3H, d), 1.70 (6H, s), 3.03 (3H, s), 3.20 (1H, dd), 3.48 (1H, dd), 3.65 (1H, d), 3.70-3.80 (4H, m), 3.99 (1H, dd), 4.15 (1H, d), 4.53 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.72 (1H, s), 10.75 (1H, s)

実施例47c: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.20 (3H, d), 1.70 (6H, s), 2.68 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.18 (1H, dd), 3.48 (1H, dd), 3.62 (1H, d), 3.75 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.05 (1H, q), 4.18 (2H, s), 4.51 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.09 (1H, s), 10.60 (1H, s)。

30

40

試験(a): 実施例(47) 0.26 μM ; 実施例(47a) 1.2 μM ; 実施例(47b) 0.41 μM ; 実施例(47c) 1.4 μM ; 実施例(47d) 0.97 μM 。

【 0 9 6 7 】

以下で、フェニルN-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]カルバメートの製造を説明する。

【 0 9 6 8 】

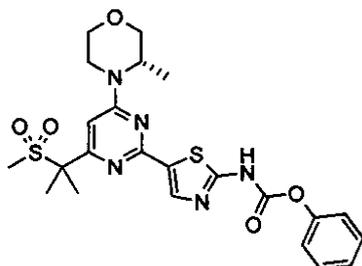
フェニルN-[5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン

50

-2-イル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-イル]カルバメート

【0969】

【化208】



10

【0970】

ジオキサン(10mL)中の5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-アミン(1.05g, 2.6mmol)、フェニルクロロホルメート(618mg, 3.9mmol)および炭酸水素ナトリウム(311mg, 3.9mmol)の混合物を室温で2時間攪拌し、続いて酢酸エチルで希釈し、水(150mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をジエチルエーテルおよびヘキサンから再結晶化させ、望ましい生成物をベージュ色の固体として得た(1g)。

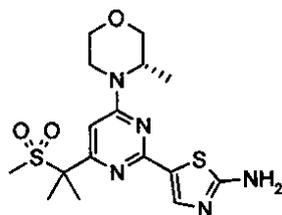
20

【0971】

5-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-2-アミン

【0972】

【化209】



30

【0973】

トルエン(30mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン(1.2g, 3.6mmol)、tert-ブチルN-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-N-(5-トリブチルスタンニル-1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメート(3.1g, 5.2mmol)およびパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)(200mg)の混合物を、窒素雰囲気下で110℃で一晩加熱した。この混合物を、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。残留物を、DCM(50mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(15mL)を添加した。2時間攪拌させた後、この混合物を蒸発させ、水を添加した。この混合物をアンモニア水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて固体にした。残留物をジエチルエーテルおよびヘキサンの混合物で粉砕し、望ましい材料を得た(1.05g)。

40

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.18 (3H, d), 1.65 (6H, s), 3.0 (3H, s), 3.15 (3H, dd), 3.45 (1H, dd), 3.60 (1H, dd), 3.71 (1H, d), 3.95 (1H, dd), 4.10 (1H, d), 4.50 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.35 (2H, s), 7.75 (1H, s)。

LCMSスペクトル: MH $^+$ 398 保持時間1.76分間、塩基をモニターする方法を用いた。

【0974】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-メチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン、および、tert-ブチルN-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-N-(5-トリブチルスタンニル-1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートの製造は上述した通

50

りである。

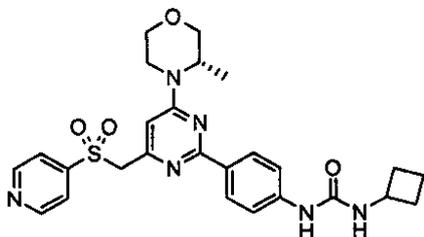
【0975】

実施例48:

3-シクロブチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【0976】

【化210】



10

【0977】

シクロブチルアミン(0.074mL, 0.87mmol)を、DMF(3mL)中のフェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(0.095g, 0.17mmol)およびトリエチルアミン(0.073mL, 0.52mmol)の溶液に添加し、続いて窒素下で50 に温めた。得られた溶液を50 で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物を分取用HPLCによって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(0.089g)。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.20-1.22(3H, d), 1.59-1.66(2H, m), 1.82-1.92(2H, m), 2.18-2.25(2H, m), 3.15-3.22(1H, td), 3.45-3.52(1H, td), 3.62-3.65(1H, td), 3.75-3.78(1H, d), 3.96-3.99(1H, dd), 4.09-4.17(2H, m), 4.39(1H, b s), 4.87(2H, s), 6.52-6.54(1H, d), 6.71(1H, s), 7.33-7.35(2H, d), 7.64-7.67(2H, d), 7.80-7.82(2H, q), 8.61(1H, s), 8.90-8.91(2H, q)。

LCMSスペクトル: MH+ 523 保持時間1.96分間。

【0978】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、および、適切なアミンから製造した。

30

【0979】

【表66】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|---|-------------|-------------|
| 48a | | 3-エチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 497 | 1.74 |
| 48b | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 540 | 1.83 |

40

【0980】

50

実施例48a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.05-1.09(3H, t), 1.20-1.22(3H, d), 3.09-3.16(2H, m), 3.16-3.22(1H, td), 3.45-3.52(1H, td), 3.62-3.65(1H, dd), 3.75-3.78(1H, d), 3.96-3.99(1H, dd), 4.10-4.14(1H, d), 4.39(1H, bs), 4.88(2H, s), 6.14-6.17(1H, t), 6.71(1H, s), 7.35-7.37(2H, d), 7.65-7.67(2H, d), 7.81-7.82(2H, d), 8.64(1H, s), 8.90-8.91(2H, d)。

実施例48b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.20-1.21(3H, d), 2.41(2H, bs), 2.74(3H, s), 2.90(3H, s), 3.15-3.23(1H, td), 3.2-3.4(2H, m), 3.45-3.51(1H, td), 3.61-3.65(1H, dd), 3.75-3.78(1H, d), 3.96-3.99(1H, dd), 4.10-4.13(1H, d), 4.39(1H, bs), 4.87(2H, s), 6.25(1H, t), 6.72(1H, s), 7.35-7.37(2H, d), 7.65-7.67(2H, d), 7.81-7.82(2H, q), 7.96(1H, s), 8.89-8.91(2H, d)。

10

試験(c): 実施例(48) 0.038 μM ; 実施例(48a) 0.25 μM 。

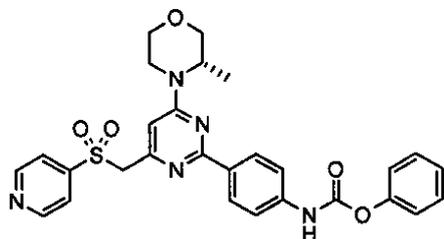
【0981】

以下で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【0982】

【化211】



20

【0983】

フェニルクロロホルメート(0.029mL, 0.23mmol)を、ジオキサン中の4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン(0.097g, 0.23mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.029g, 0.34mmol)の溶液に室温で添加した。得られたスラリーを室温で2時間攪拌した。追加のフェニルクロロホルメート(2×0.005mL)を添加してこの反応を促進し、完了させた。続いて、水をこの反応液に添加し、固体をろ過し、真空オープン中で乾燥させ、望ましい材料をオフホワイト色の固体として得た(0.098g)。

30

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.21-1.23(3H, d), 3.16-3.24(1H, td), 3.46-3.52(1H, td), 3.62-3.66(1H, dd), 3.76-3.79(1H, d), 3.96-4.00(1H, dd), 4.13-4.16(1H, bd), 4.41(1H, bs), 4.90(2H, s), 6.76(s, 1H), 7.23-7.31(3H, m), 7.43-7.51(4H, m), 7.74-7.77(2H, m), 7.81-7.83(2H, dd), 8.90-8.92(2H, dd), 10.39(1H, s)。

LCMSスペクトル: MH^+ 546 保持時間2.35分間。

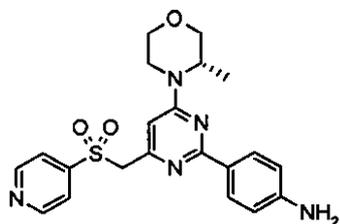
【0984】

4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン

40

【0985】

【化212】



50

【0986】

トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.039g, 0.06mmol)を、7:3:2のDME:水:エタノールの混合物中の18%DMF(100mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン(0.411g, 1.11mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.366g, 1.67mmol)および炭酸ナトリウム(0.233mL, 5.56mmol)の混合物に、室温で、窒素下で添加した。得られた溶液を90 で5時間撹拌した。この反応液を冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~5%メタノールで溶出し、望ましい材料を白色の固体として得た(0.453g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.19-1.20(3H, d), 3.12-3.19(1H, td), 3.44-3.50(1H, td), 3.61-3.64(1H, dd), 3.74-3.77(1H, d), 3.95-3.98(1H, dd), 4.07-4.11(1H, d), 4.37(1H, bs), 4.83(2H, s), 5.50-5.52(2H, d), 6.45-6.47(2H, d), 6.60(1H, s), 7.48-7.50(2H, d), 7.80-7.81(2H, q), 8.89-8.90(2H, q)。

LCMSスペクトル: MH⁺ 426 保持時間1.80分間。

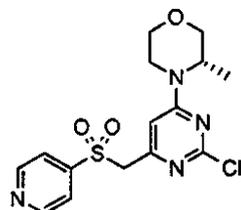
10

【0987】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン

【0988】

【化213】



20

【0989】

過酸化水素(1.799mL, 58.19mmol)の溶液を、ジオキササン(200mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルファニルメチル)ピリミジン(0.980g, 2.91mmol)、タングステン酸ナトリウム二水和物(0.005mL, 0.06mmol)および2N硫酸(0.075mL)の撹拌溶液に、55 で、5分間にわたり、空気下で一滴ずつ添加した。得られた溶液を55 で3時間撹拌した。水(200mL)を添加し、この反応液を冷却し、固体をろ過し、水で洗浄し、真空オープン中で50 で一晩乾燥させ、望ましい材料を白色の固体として得た(0.580g)。DCMで水層を抽出することにより、追加の材料を得た。抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させ、シリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~3%メタノールで溶出させ、追加量の望ましい材料を得た(0.144g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.17-1.19(3H, d), 3.14-3.22(1H, td), 3.40-3.47(1H, td), 3.56-3.60(1H, dd), 3.71-3.74(1H, d), 3.90(1H, bs), 3.91-3.95(1H, dd), 4.20(1H, bs), 4.79(2H, s), 6.79(1H, s), 7.77-7.79(2H, q), 8.92-8.93(2H, q)。

LCMSスペクトル: MH⁺ 369 保持時間1.39分間。

30

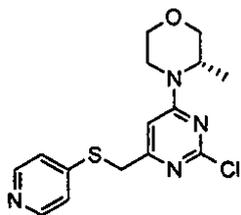
40

【0990】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルファニルメチル)ピリミジン

【0991】

【化 2 1 4】



【0992】

4-メルカプトピリジン(0.752g, 6.77mmol)を、アセトニトリル(100mL)中の2-クロロ-4-(iodoメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(1.596g, 4.51mmol)に、室温で、空気下で添加した。続いてDBU(0.3mL, 2.01mmol)を添加し、得られた溶液を室温で2分間攪拌した。溶媒を除去し、DCMを添加した。この反応混合物を水で連続的に洗浄し、有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~2%メタノールで溶出した。不純物のある分画をさらにシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~4.5%メタノールで溶出させ、最初の純粋な分画と合わせて、望ましい材料を黄色のゴムとして得た(0.980g)。

10

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.14-1.16(3H, d), 3.11-3.18(1H, td), 3.37-3.44(1H, td), 3.53-3.57(1H, dd), 3.64-3.67(1H, d), 3.86-3.90(2H, dd), 4.01(2H, s), 4.14(1H, bs), 6.43(1H, s), 7.04-7.06(2H, d), 8.29-8.30(2H, d)。

LCMSスペクトル: MH⁺ 337 保持時間1.62分間。

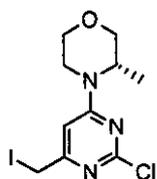
20

【0993】

2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【0994】

【化 2 1 5】



【0995】

ヨウ化ナトリウム(1.006ml, 24.61mmol)を、DCM中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン(1.584g, 4.92mmol)に室温で添加した。得られた溶液を40℃で18時間還流した。この反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、望ましい生成物を得た(1.596g)。

30

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) 1.27-1.28(3H, d), 3.20-3.27(1H, td), 3.46-3.53(1H, td), 3.62-3.65(1H, dd), 3.72-3.75(1H, d), 3.93-3.97(2H, dd), 4.17(2H, s), 4.26(1H, bs), 6.41(1H, s)。

LCMSスペクトル: MH⁺ 354 保持時間1.85分間。

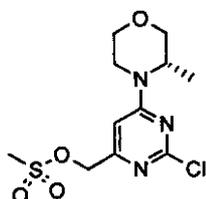
40

【0996】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン

【0997】

【化 2 1 6】



50

【 0 9 9 8 】

塩化メタンスルホニル(0.488mL, 6.31mmol)を、DCM中の[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール(1.025g, 4.21mmol)およびトリエチルアミン(0.880mL, 6.31mmol)に、0 で、2分間にわたり一滴ずつ添加した。得られた溶液を2時間にわたりそのままにして徐々に室温に温めた。この反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、望ましい材料を得て(1.584g)、これをそれ以上精製しないで用いた。

LCMSスペクトル: MH⁺ 322 保持時間1.60分間。

【 0 9 9 9 】

[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノールの製造は上述した通りである。

10

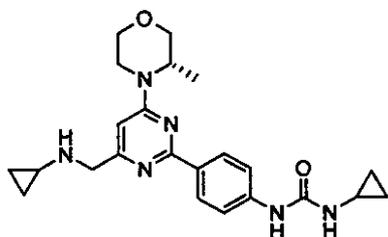
【 1 0 0 0 】

実施例49:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(シクロプロピルアミノ)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【 1 0 0 1 】

【化217】



20

【 1 0 0 2 】

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(107mg, 0.23mmol)を、DCM(5mL)に溶解させ、シクロプロピルアミン(1.16mmol)に添加した。トリエチルアミン(0.162mL, 1.16mmol)をこの溶液に添加し、室温で18時間撹拌した。この反応液を乾燥するまで蒸発させ、分取用HPLC(塩基性)によって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(27mg)。

30

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 0.29 - 0.31 (2H, m), 0.34 - 0.44 (4H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.21 - 1.27 (3H, m), 2.13 - 2.17 (1H, m), 2.53 - 2.58 (1H, m), 3.14 - 3.21 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.65 (1H, m), 3.71 (2H, d), 3.75 (1H, s), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.14 - 4.17 (1H, m), 4.49 - 4.51 (1H, m), 6.46 (1H, d), 6.65 (1H, s), 7.47 - 7.50 (2H, m), 8.21 - 8.23 (2H, m), 8.55 (1H, s)。

質量スペクトル; M+H⁺ 423。

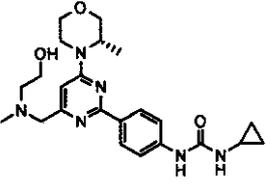
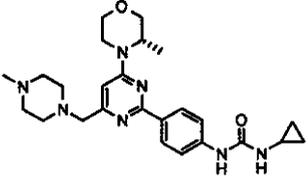
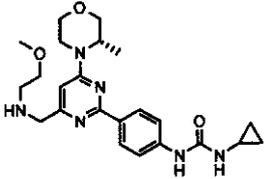
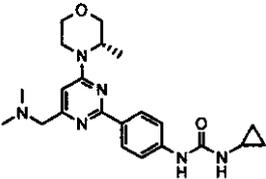
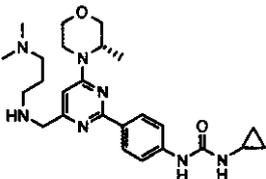
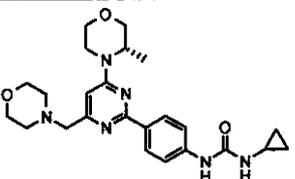
【 1 0 0 3 】

以下の化合物を、類似した方法で、3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素、および、適切なアミンから製造した。

40

【 1 0 0 4 】

【表 6 7】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ |
|-----|---|---|-------------|
| 49a |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[2-ヒドロキシエチル-メチル-アミノ]メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 441 |
| 49b |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 466 |
| 49c |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[2-メトキシエチルアミノ]メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 441 |
| 49d |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-(ジメチルアミノメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 411 |
| 49e |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[3-ジメチルアミノプロピルアミノ]メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 468 |
| 49f |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(モルホリン-4-イルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 453 |

【 1 0 0 5 】

10

20

30

【表 6 8】

(続き)

| | | | |
|-----|--|---|-----|
| 49g | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(2-ジメチルアミノエチルアミノ)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 454 |
| 49h | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 480 |
| 49i | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(1-ヒドロキシ-2-メチル-プロパン-2-イル)アミノ]メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 455 |
| 49j | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(3-オキソピペラジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 456 |
| 49k | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 439 |
| 49l | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[3-(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]メチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 467 |

10

20

30

【 1 0 0 6 】

実施例49a: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.21 - 1.27 (3H, m), 2.30 (3H, s), 2.53 - 2.58 (1H, m), 3.14 - 3.21 (1H, m), 3.46 - 3.58 (7H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.15 - 4.18 (1H, m), 4.45 (1H, t), 4.48 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.73 (1H, s), 7.47 - 7.49 (2H, m), 8.19 - 8.21 (2H, m), 8.50 (1H, s)。

40

実施例49b: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.21 (3H, d), 2.17 (3H, s), 2.30 - 2.37 (8H, m), 2.53 - 2.58 (1H, m), 3.14 - 3.21 (1H, m), 3.47 - 3.50 (3H, m), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.12 - 4.15 (1H, m), 4.45 - 4.47 (1H, m), 6.43 (1H, d), 6.61 (1H, s), 7.46 - 7.50 (2H, m), 8.19 - 8.21 (2H, m), 8.51 (1H, s)。

実施例49c: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.21 - 1.26 (3H, m), 3.14 - 3.22 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.39 - 3.49 (5H, m)

50

, 3.62 - 3.66 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.16 (1H, d), 4.48 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.19 (2H, q), 8.62 (1H, s)。

実施例49d: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.21 - 1.22 (3H, m), 2.25 (6H, s), 2.52 - 2.57 (1H, m), 3.17 (1H, d), 3.42 (2H, s), 3.46 - 3.50 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.95 - 3.98 (1H, m), 4.14 - 4.18 (1H, m), 4.46 - 4.48 (1H, m), 6.44 (1H, d), 6.61 (1H, s), 7.47 - 7.50 (2H, m), 8.19 - 8.22 (2H, m), 8.53 (1H, s)。

実施例49e: スペクトルなし

実施例49f: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.21 (3H, d), 2.52 - 2.57 (1H, m), 3.14 - 3.21 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.50 (2H, t), 3.63 (7H, m), 3.66 (1H, d), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.13 - 4.16 (1H, m), 4.49 (1H, d), 6.42 (1H, d), 6.64 (1H, s), 7.47 - 7.49 (2H, m), 8.19 - 8.21 (2H, m), 8.51 (1H, s)。

実施例49g: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.22 (3H, d), 2.13 (6H, s), 2.32 - 2.35 (2H, m), 2.52 - 2.57 (1H, m), 2.62 (2H, t), 3.14 - 3.22 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.14 - 4.18 (1H, m), 4.49 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.65 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.50 (1H, s)。

実施例49h: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.24 (3H, d), 1.46 (1H, d), 1.73 - 1.77 (2H, m), 2.27 (4H, s), 2.37 (1H, d), 2.43 (1H, s), 2.56 - 2.61 (2H, m), 2.73 - 2.76 (3H, m), 3.14 - 3.21 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.59 - 3.68 (3H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.14 - 4.17 (1H, m), 4.45 (1H, s), 6.43 (1H, d), 6.65 (1H, s), 7.47 - 7.49 (2H, m), 8.19 - 8.21 (2H, m), 8.51 (1H, s)。

実施例49i: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.01 (6H, s), 1.21 - 1.27 (3H, m), 1.36 (1H, t), 2.07 (1H, t), 2.52 - 2.57 (1H, m), 3.15 - 3.21 (1H, m), 3.23 (2H, d), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.65 (3H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.12 - 4.16 (1H, m), 4.50 - 4.52 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.47 - 7.50 (2H, m), 8.16 - 8.22 (2H, m), 8.56 (1H, s)。

実施例49j: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.21 - 1.27 (3H, m), 2.53 - 2.58 (1H, m), 2.68 (2H, q), 3.09 (2H, s), 3.18 (1H, t), 3.20 (2H, t), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.57 (2H, s), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.15 - 4.18 (1H, m), 4.48 - 4.51 (1H, m), 6.44 (1H, d), 6.63 (1H, s), 7.48 - 7.50 (2H, m), 7.74 (1H, s), 8.19 - 8.22 (2H, m), 8.53 (1H, s)。

試験(a): 実施例(49) 0.033 μM ; 実施例(49a) 0.15 μM ; 実施例(49b) 0.014 μM ; 実施例(49c) 0.04 μM ; 実施例(49e) 0.032 μM ; 実施例(49f) 0.2 μM ; 実施例(49g) 0.087 μM ; 実施例(49h) 0.18 μM ; 実施例(49i) 0.016 μM ; 実施例(49k) 0.014 μM ; 実施例(49l) 1.6 μM 。

試験(c): 実施例(49d) 0.62 μM ; 実施例(49j) 0.13 μM 。

【1007】

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素の製造は上述した通りである。

【1008】

実施例50:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(1, 1-ジオキソ-1, 4-チアジナン-4-イル)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【1009】

10

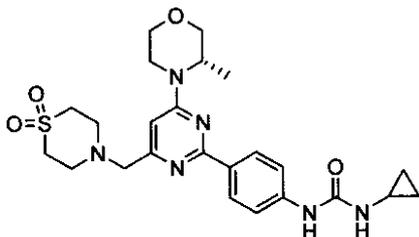
20

30

40

50

【化 2 1 8】



【 1 0 1 0】

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(107mg, 0.23mmol)を、DCM(5mL)に溶解させ、チオモルホリン(1.16mmol)に添加した。トリエチルアミン(0.162mL, 1.16mmol)をこの溶液に添加し、室温で18時間撹拌した。この反応液を乾燥するまで蒸発させ、1, 4-ジオキサソ(4mL)と水(1mL)の混合物に溶解させた。この溶液に、メタ-クロロ過安息香酸(100mg, 0.58mmol)および過マンガン酸ナトリウム(110mg, 0.69mmol)を1回で添加し、室温で1時間撹拌した。未精製の溶液をSCX-2カラムにローディングし、メタノール中の7Nアンモニアで除去し、乾燥するまで蒸発させた。この固体を分取用HPLC(塩基性)で精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(11mg)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.22 (3H, d), 2.53 - 2.58 (1H, m), 3.00 (1H, s), 3.02 (3H, t), 3.15 - 3.22 (5H, m), 3.50 (1H, d), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.18 (1H, s), 4.53 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.70 (1H, s), 7.47 - 7.50 (2H, m), 8.19 - 8.21 (2H, m), 8.50 (1H, s)。

質量スペクトル; M+H⁺ 501。

試験(a): 0.0016 μM 。

【 1 0 1 1】

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素の製造は上述した通りである。

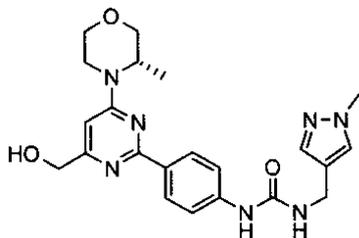
【 1 0 1 2】

実施例51:

1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素

【 1 0 1 3】

【化 2 1 9】



【 1 0 1 4】

[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール(1.00g, 4.10mmol)を、DME:EtOH:水 7:2:3中の18%DMF(18mL)中の3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素(2.193g, 6.16mmol)および炭酸ナトリウム(8.21mL, 16.41mmol)に添加し、この溶液を5分間脱気した。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.144g, 0.21mmol)を、この混合物に添加した。得られた溶液を85 で18時間撹拌した。この反応液を自然に冷却し、濃塩酸で中和した。粗生成物を、SCX-2(50g)カラムを用いたイオン交換クロマトグラフィーで精製し、続いて、溶出勾配としてDCM中の0~7%メタノールを用いた

追加のフラッシュシリカクロマトグラフィーによって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(963mg)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 (3H, d), 3.19 - 3.23 (1H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.79 (3H, s), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.13 (3H, d), 4.45 - 4.50 (3H, m), 5.38 (1H, t), 6.39 (1H, t), 6.66 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.45 - 7.49 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.19 - 8.21 (2H, m), 8.64 (1H, s), m/z LCMSスペクトル: MH+ 438, 保持時間1.37分間。

【 1 0 1 5 】

1-[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メタノール(1.00g, 4.10mmol)および3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]尿素の製造は上述した通りである。

10

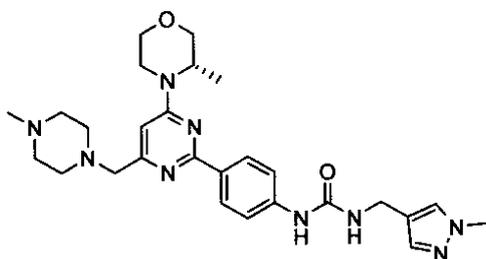
【 1 0 1 6 】

実施例52:

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素

【 1 0 1 7 】

【化 2 2 0】



20

【 1 0 1 8 】

1-メチルピペラジン(0.067mL, 0.60mmol)を、DCM(5mL)中のトリエチルアミン(0.084mL, 0.60mmol)および1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素(155mg, 0.30mmol)の溶液に、室温で、窒素下で添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌した。この反応混合物を蒸発させた。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびMeCNの混合物を用いた分取用HPLCで精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(65mg)。

30

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.21 (3H, d), 2.17 (3H, s), 2.35 (8H, s), 3.14 - 3.21 (1H, m), 3.47 - 3.50 (3H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.13 (3H, d), 4.46 (1H, d), 6.42 (1H, t), 6.61 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.59 (1H, s), 8.20 (2H, d), 8.66 (1H, s)。

LCMSスペクトル: MH+ 520, 保持時間1.49分間。

【 1 0 1 9 】

以下の化合物を、類似した方法で、1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素、および、適切なアミンから製造した。

40

【 1 0 2 0 】

【表 6 9】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|--|-------------|-------------|
| 52a | | 1-[4-[4-[(シクロプロピルアミノ)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素 | 477 | 1.66 |
| 52b | | 1-[4-[4-[(シクロプロピル-メチル-アミノ)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素 | 491 | 1.89 |

【1021】

実施例52a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.28 - 0.33 (2H, m), 0.37 - 0.39 (1H, m), 1.21 - 1.26 (3H, m), 1.36 (1H, t), 2.13 - 2.17 (1H, m), 2.82 (1H, s), 3.14 - 3.21 (1H, m), 3.43 - 3.51 (1H, m), 3.62 - 3.65 (1H, m), 3.71 (2H, d), 3.77 - 3.79 (4H, m), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.12 - 4.17 (3H, m), 4.50 (1H, d), 6.55 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.48 (2H, d), 7.59 (1H, s), 8.17 - 8.23 (2H, m), 8.79 (1H, s)。

実施例52b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 0.40 (2H, t), 0.44 - 0.49 (2H, m), 1.20 (3H, d), 1.89 - 1.94 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.16 - 3.20 (2H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.65 (3H, d), 3.79 (3H, s), 3.94 - 3.98 (1H, m), 4.13 (3H, d), 4.46 (1H, s), 6.40 (1H, t), 6.52 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.46 - 7.49 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.21 (2H, d), 8.64 (1H, s)。

試験(a): 実施例(52) 1.4 μM ; 実施例(52a) 0.33 μM ; 実施例(52b) 0.57 μM 。

【1022】

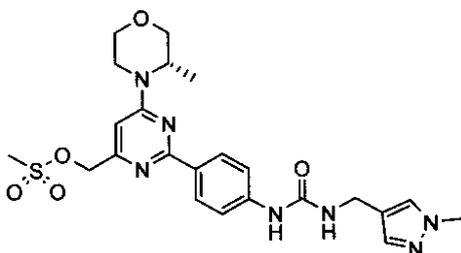
以下で、1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素の製造を説明する。

【1023】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素

【1024】

【化221】



【1025】

塩化メタンスルホニル(0.246mL, 3.15mmol)を、DCM(30mL)中のトリエチルアミン(0.440mL, 3.15mmol)および1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素(920mg, 2.1

0mmol)の溶液に10分間にわたり、0 で、窒素下で一滴ずつ添加した。得られた溶液を20
で45分間攪拌した。この反応混合物を水(10mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)
、ろ過し、蒸発させて、望ましい材料を得て、これをそれ以上精製しないで用いた。
LCMSスペクトル: MH⁺ 516, 保持時間1.72分間。

【1026】

1-[4-[4-(ヒドロキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]
]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素の製造は上述した通りである。

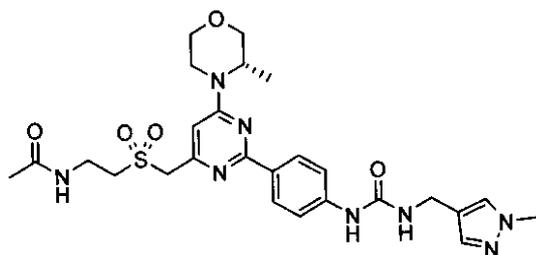
【1027】

実施例53:

N-[2-[[6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メ
チルカルバモイルアミノ]フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エチル]アセト
アミド

【1028】

【化222】



【1029】

ジオキサン(2mL)に溶解させたメタ-クロロ過安息香酸(156mg, 0.90mmol)、および、水(1mL)に溶解させた過マンガン酸ナトリウム一水和物(192mg, 1.20mmol)を、ジオキサン(6mL)および水(2mL)中のN-[2-[[6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルカルバモイルアミノ]フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エチル]アセトアミド(162mg, 0.30mmol)に、室温で、窒素下で、一滴ずつ添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。粗生成物を、SCXカラムを用いたイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。望ましい生成物をメタノール中の7Mアンモニアを用いてカラムから溶出させ、純粋な分画を乾燥するまで蒸発させた。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびMeCNの混合物を用いた分取用HPLCで精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(61mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (3H, d), 1.83 (3H, s), 3.18 (1H, m), 3.50 - 3.58 (6H, m), 3.66 - 3.67 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.97 (1H, s), 4.13 (2H, d), 4.51 (3H, m), 6.40 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.48 - 7.51 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.21 (2H, d), 8.69 (1H, s)。

LCMSスペクトル: MH⁺ 571, 保持時間1.42分間。

【1030】

以下の化合物を、類似した方法で適切な硫化物から製造した。

【1031】

10

20

30

40

【表 70】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|--|-------------|-------------|
| 53a | | 2-[[6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルカルバモイルアミノ]フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]アセトアミド | 543 | 1.40 |
| 53b | | 1-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素 | 530 | 1.43 |
| 52c | | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素 | 563 | 1.63 |

10

20

【1032】

実施例53a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.13 (3H, d), 4.27 (2H, s), 4.48 (1H, s), 4.67 (2H, s), 6.42 (1H, t), 6.76 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.48 - 7.52 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.20 (2H, d), 8.69 (1H, s).

30

実施例53b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 3.22 (1H, d), 3.51 (3H, t), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.80 (4H, s), 3.92 (2H, q), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.13 (3H, d), 4.50 (3H, s), 5.18 (1H, t), 6.42 (1H, t), 6.76 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.49 - 7.51 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.22 (2H, d), 8.68 (1H, s).

実施例53c: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.20 - 1.26 (3H, m), 3.15 - 3.22 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.61 - 3.65 (1H, m), 3.78 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.12 (3H, d), 4.39 (1H, s), 4.87 (2H, s), 6.39 (1H, t), 6.71 (1H, s), 7.34 - 7.39 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.66 (2H, d), 7.81 - 7.82 (2H, m), 8.64 (1H, s), 8.90 - 8.91 (2H, m).

40

試験(a): 実施例(53) 0.64 μM ; 実施例(53a) 0.6 μM ; 実施例(53c) 0.03 μM .

試験(c): 実施例(53b) 3 μM .

【1033】

以下で、N-[2-[[6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルカルバモイルアミノ]フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]エチル]アセトアミドの製造を説明する。

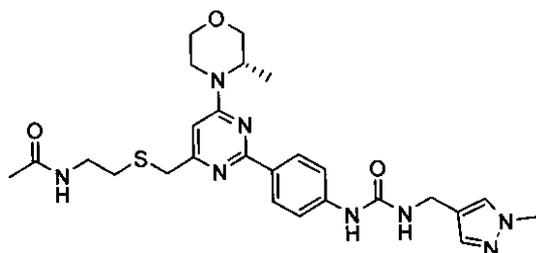
【1034】

N-[2-[[6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルカルバモイルアミノ]フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]エチル]アセトアミド

50

【 1 0 3 5 】

【 化 2 2 3 】



【 1 0 3 6 】

N-アセチルシステアミン(0.056mL, 0.53mmol)を、アセトニトリル(4mL)中のDBU(0.091mL, 0.60mmol)および1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素(155mg, 0.30mmol)に窒素下で添加した。得られた溶液を室温で5時間攪拌した。この反応混合物を蒸発させ、望ましい材料を得て、これをそれ以上精製しないで用いた。

LCMSスペクトル: MH+ 539, 保持時間1.66分間。

【 1 0 3 7 】

以下の硫化物を、類似した方法で、1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素、および、適切なチオールから製造した。

【 1 0 3 8 】

【 表 7 1 】

| 構造 | 名称 |
|----|---|
| | 2-[[6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-2-[4-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチルカルバモイルアミノ]フェニル]ピリミジン-4-イル]メチルスルファニル]アセトアミド |
| | 1-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素 |
| | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルファニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素 |

【 1 0 3 9 】

1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]尿素の製造は上述した通りである。

【 1 0 4 0 】

実施例54:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-(メトキシメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【 1 0 4 1 】

10

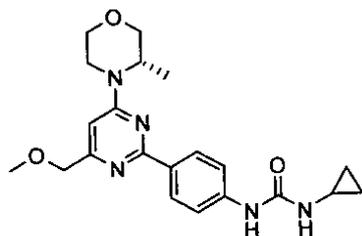
20

30

40

50

【化224】



【1042】

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素(75mg, 0.16mmol)および炭酸カリウム(90mg, 0.65mmol)を、メタノール(3mL)に懸濁し、マイクロ波管に密封した。この反応液を、マイクロ波反応器中で100℃で10分間加熱し、室温に冷却した。粗生成物を、SCXカラムを用いたイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。望ましい生成物をメタノール中の7Mアンモニアを用いてカラムから溶出させた。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびMeCNの混合物を用いた分取用HPLCによってさらに精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(15mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.22 (3H, d), 2.54 - 2.58 (1H, m), 3.18 - 3.23 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.75 (1H, d), 3.95 - 3.98 (1H, m), 4.16 - 4.19 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.50 (1H, s), 6.42 (1H, d), 6.57 (1H, s), 7.47 - 7.50 (2H, m), 8.19 - 8.21 (2H, m), 8.51 (1H, s)。

LCMSスペクトル: MH⁺ 398, 保持時間1.86分間。

試験(c): 0.11 μM。

【1043】

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素の製造は上述した通りである。

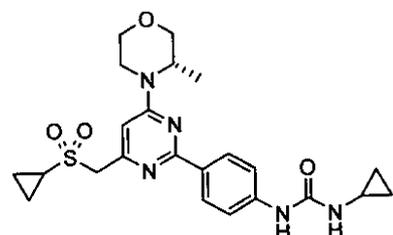
【1044】

実施例55:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【1045】

【化225】



【1046】

[4-(3-シクロプロピルウレイド)フェニル]ボロン酸、ピナコールエステル(80mg, 0.26mmol)、炭酸ナトリウム(1.055mL, 2.11mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(14.8mg, 0.02mmol)および2-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(70mg, 0.21mmol)を、DME:エタノール:水の7:2:3混合物中の18%DMF(4mL)に懸濁し、マイクロ波管に密封した。室温に冷却した。この反応液を、マイクロ波反応器中で100℃で10分間加熱し、室温に冷却した。粗生成物を、SCXカラムを用いたイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。望ましい生成物をメタノール中の7Mアンモニアを用いてカラムから溶出させた。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびMeCNの混合物を用いた分取用HPLCによ

10

20

30

40

50

ってさらに精製し、望ましい材料を無色のゴムとして得た(33.0mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.41 - 0.43 (2H, m), 0.64 - 0.66 (2H, m), 0.98 - 1.01 (2H, m), 1.04 - 1.08 (2H, m), 1.24 (3H, d), 2.56 (1H, s), 2.86 (1H, d), 3.18 (1H, d), 3.50 (1H, d), 3.67 (1H, d), 3.76 - 3.79 (1H, m), 4.50 (2H, s), 6.43 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.49 - 7.51 (2H, m), 7.55 - 7.57 (1H, m), 7.60 - 7.65 (2H, m), 8.21 - 8.23 (2H, m), 8.53 (1H, s)。

LCMSスペクトル: MH+ 472, 保持時間1.80分間。

試験(a): 0.062 μM 。

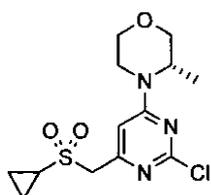
【1047】

以下で、2-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造を説明する。

2-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【1048】

【化226】



20

【1049】

シクロプロパンスルフィン酸のナトリウム塩(381mg, 2.97mmol)を、アセトニトリル(20 mL)中の2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(700mg, 1.98mmol)に室温で一部ずつ添加した。得られた懸濁液を90 で3時間攪拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、DCM(50mL)に再溶解させ、水(50mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~40%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(458mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.95 - 0.98 (2H, m), 1.02 - 1.06 (2H, m), 1.18 - 1.23 (3H, m), 2.77 - 2.83 (1H, m), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.42 - 3.49 (1H, m), 3.58 - 3.62 (1H, m), 3.73 (1H, d), 3.92 - 3.96 (2H, m), 4.30 (1H, s), 4.48 (2H, s), 6.92 (1H, s)。

30

LCMSスペクトル: MH+ 332, 保持時間1.68分間。

【1050】

2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

【1051】

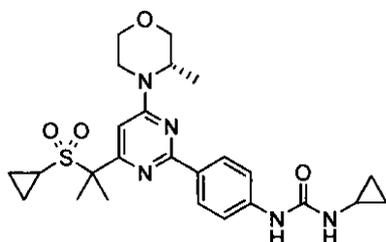
実施例56:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

40

【1052】

【化227】



50

【1053】

[4-(3-シクロプロピルウレイド)フェニル]ボロン酸、ピナコールエステル(199mg, 0.66 mmol)、2-クロロ-4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(190mg, 0.53mmol)、炭酸ナトリウム(1.320mL, 2.64mmol)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(37.1mg, 0.05mmol)を、DME:水:EtOHの7:3:2溶液中の18%DMF(4mL)に懸濁し、マイクロ波管に密封した。この反応液を、マイクロ波反応器中で100℃で20分間加熱し、室温に冷却した。粗生成物を、SCXカラムを用いたイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。望ましい生成物をメタノール中の7Mアンモニアを用いてカラムから溶出させ、純粋な分画を乾燥するまで蒸発させた。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびMeCNの混合物を用いた分取用HPLCによってさらに精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(85mg)。
NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 0.78 - 0.83 (1H, m), 0.81 (1H, d), 0.95 (2H, d), 1.23 (3H, d), 1.81 (6H, d), 2.56 (1H, q), 2.73 - 2.77 (1H, m), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.48 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.20 - 4.23 (1H, m), 4.57 - 4.59 (1H, m), 6.42 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.49 - 7.51 (2H, m), 8.23 - 8.25 (2H, m), 8.52 (1H, s)。

10

LCMSスペクトル: MH+ 500, 保持時間2.04分間。

試験(a): 2.4 μM。

【1054】

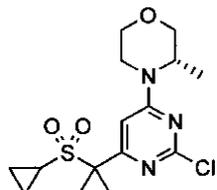
20

以下で、2-クロロ-4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造を説明する。

2-クロロ-4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【1055】

【化228】



30

【1056】

ヨードメタン(0.033mL, 0.53mmol)を、DMF(2mL)中のナトリウムtert-ブトキシド(50.7mg, 0.53mmol)および2-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(175mg, 0.53mmol)に-10℃で添加した。攪拌を容易にするために、得られた濃い懸濁液を室温で15分間攪拌した。ヨードメタン(0.033mL, 0.53mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(50.7mg, 0.53mmol)を再度この反応液に添加し、得られた懸濁液を室温で15分間攪拌した。この反応混合物を、DCM(20mL)で希釈し、水(20mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、望ましい材料を得た(153mg)。

40

LCMSスペクトル: MH+ 360, 保持時間2.13分間。

【1057】

2-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

【1058】

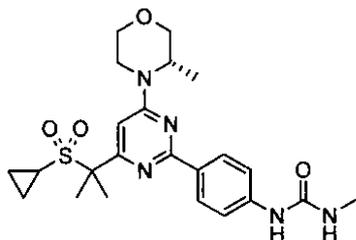
実施例57:

1-[4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素

【1059】

50

【化 2 2 9】



【 1 0 6 0】

メチルアミン(0.699mL, 1.40mmol)を、DMF(2mL)中のフェニルN-[4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(150mg, 0.28mmol)およびトリエチルアミン(0.117mL, 0.84mmol)に添加した。得られた溶液を40℃で2時間撹拌した。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびMeCNの混合物を用いた分取用HPLCで精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(74.0mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 0.77 - 0.85 (2H, m), 0.91 - 0.98 (2H, m), 1.22 - 1.23 (3H, m), 1.81 (6H, d), 2.67 (3H, t), 2.72 - 2.78 (1H, m), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.20 - 4.23 (1H, m), 4.57 - 4.59 (1H, m), 6.06 (1H, q), 6.77 (1H, s), 7.48 - 7.52 (2H, m), 8.22 - 8.25 (2H, m), 8.72 (1H, s)。

LCMSスペクトル: MH⁺ 474, 保持時間1.92分間。

試験(c): 実施例(57) 0.25 μM ; 実施例(57a) 0.064 μM ; 実施例(57b) 0.089 μM ; 実施例(57c) 0.36 μM ; 実施例(57d) 0.84 μM ; 実施例(57e) 0.38 μM ; 実施例(57f) 0.72 μM ; 実施例(57g) 0.095 μM ; 実施例(57h) 0.066 μM ; 実施例(57i) 0.27 μM ; 実施例(57j) 0.07 μM ; 実施例(57k) 0.34 μM ; 実施例(57l) 0.088 μM。

【 1 0 6 1】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、または、フェニルN-[4-[4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートのいずれか、および、適切なアミンから製造した。

【 1 0 6 2】

10

20

30

【表 7 2】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|---|-------------|-------------|
| 57a | | 1-[4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)尿素 | 532 | 2.03 |
| 57b | | 1-[4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)尿素 | 531 | 2.00 |
| 57c | | 1-[4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)尿素 | 540 | 1.93 |
| 57d | | 1-[4-[4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル尿素 | 446 | 1.56 |
| 57e | | 1-[4-[4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)尿素 | 504 | 1.70 |
| 57f | | 1-[4-[4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)尿素 | 503 | 1.66 |

10

20

30

40

【1063】

【表 7 3】

(続き)

| | | | | |
|-----|--|---|-----|------|
| 57g | | 1-[4-[4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)尿素 | 512 | 1.63 |
| 57h | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 514 | 2.28 |
| 57i | | 1-[4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素 | 504 | 1.72 |
| 57j | | 1-[4-[4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-エチル尿素 | 460 | 1.71 |
| 57k | | 1-[4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-エチル尿素 | 488 | 2.04 |
| 57l | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 486 | 1.96 |

【1064】

実施例57a: ^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.79 - 0.83 (2H, m), 0.94 - 0.97 (2H, m), 1.22 (3H, d), 1.24 (6H, s), 1.81 (6H, d), 2.74 - 2.78 (1H, m), 3.21 (1H, t), 3.39 (2H, d), 3.50 (1H, d), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.20 - 4.23 (1H, m), 4.56 - 4.59 (1H, m), 4.95 (1H, t), 6.00 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.44 - 7.46 (2H, m), 8.22 (2H, d), 8.72 (1H, s).

実施例57b: ^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.79 - 0.84 (2H, m), 0.95 (2H, d), 1.23 (3H, d), 1.81 (6H, d), 2.18 (6H, s), 2.34 (2H, t), 2.73 - 2.77 (1H, m), 3.17 - 3.23 (3H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.19 - 4.23 (1H, m), 4.58 (1H, d), 6.15 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.47 - 7.50 (2H, m), 8.22 - 8.24 (2H, m), 8.88 (1H, s).

実施例57c: ^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.81 - 0.83 (2H, m), 0.96 (2H, d), 1.22 - 1.24 (3H, m), 1.82 (6H, d), 2.73 - 2.77 (1H, m), 3.21 - 3.25 (1H, m), 3.47

10

20

30

40

50

- 3.51 (1H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.57 - 4.60 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.53 - 7.56 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.27 (2H, d), 8.38 (1H, s), 8.82 (1H, s)

実施例57d: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.97 - 1.01 (2H, m), 1.03 - 1.09 (2H, m), 1.23 - 1.25 (3H, m), 2.67 (3H, t), 2.83 - 2.90 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.20 (1H, d), 4.50 (3H, m), 6.06 (1H, q), 6.77 (1H, s), 7.48 - 7.51 (2H, m), 8.20 - 8.23 (2H, m), 8.72 (1H, s)。

実施例57e: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.98 - 1.01 (2H, m), 1.05 - 1.09 (2H, m), 1.23 (3H, d), 1.25 (6H, s), 2.85 - 2.89 (1H, m), 3.18 (1H, d), 3.39 (2H, d), 3.47 - 3.51 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.15 - 4.18 (1H, m), 4.47 (1H, s), 4.50 (2H, s), 4.95 (1H, t), 6.00 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.43 - 7.47 (2H, m), 8.21 (2H, d), 8.72 (1H, s)。

実施例57f: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.99 - 1.01 (2H, m), 1.05 - 1.08 (2H, m), 1.24 (3H, d), 2.18 (6H, s), 2.34 (2H, t), 2.86 (1H, d), 3.17 (1H, d), 3.20 (2H, m), 3.51 (1H, s), 3.66 - 3.67 (1H, m), 3.76 - 3.79 (1H, m), 4.02 (1H, d), 4.20 (1H, d), 4.50 (3H, m), 6.15 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.47 - 7.49 (2H, m), 8.20 - 8.23 (2H, m), 8.88 (1H, s)。

実施例57g: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.99 - 1.02 (2H, m), 1.04 - 1.10 (2H, m), 1.25 (3H, d), 2.85 - 2.89 (1H, m), 3.18 (2H, m), 3.48 - 3.51 (1H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.77 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.48 (1H, s), 4.51 (2H, s), 6.78 (1H, d), 7.38 - 7.39 (1H, m), 7.53 - 7.55 (2H, m), 7.76 (1H, s), 8.24 - 8.27 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.82 (1H, s)。

実施例57h: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.77 - 0.84 (2H, m), 0.91 - 0.96 (2H, m), 1.22 - 1.23 (3H, m), 1.59 - 1.64 (2H, m), 1.80 (6H, s), 1.81 - 1.85 (2H, m), 2.17 - 2.25 (2H, m), 2.73 - 2.77 (1H, m), 3.16 - 3.24 (1H, m), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.56 - 4.59 (1H, m), 6.46 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.46 - 7.49 (2H, m), 8.24 (2H, d), 8.55 (1H, s)。

実施例57i: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.77 - 0.83 (2H, m), 0.94 (2H, t), 1.23 (3H, d), 1.81 (6H, d), 2.73 - 2.77 (1H, m), 3.18 (2H, d), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.46 (2H, q), 3.48 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.21 (1H, d), 4.58 (1H, d), 4.72 (1H, t), 6.25 (1H, t), 6.75 (1H, d), 7.47 - 7.50 (2H, m), 8.23 - 8.25 (2H, m), 8.79 (1H, s)。

実施例57j: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.97 - 1.01 (2H, m), 1.03 - 1.10 (2H, m), 1.04 - 1.09 (3H, m), 1.23 - 1.25 (3H, m), 2.85 - 2.89 (1H, m), 3.09 - 3.16 (2H, m), 3.21 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.15 (1H, d), 4.50 (3H, m), 6.16 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.47 - 7.50 (2H, m), 8.20 - 8.23 (2H, m), 8.65 (1H, s)。

実施例57k: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.78 - 0.83 (2H, m), 0.95 (2H, d), 1.07 (3H, t), 1.23 (3H, d), 1.81 (6H, d), 2.75 (1H, d), 3.15 (2H, d), 3.18 (1H, s), 3.50 (1H, d), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.19 - 4.23 (1H, m), 4.58 (1H, d), 6.16 (1H, t), 6.74 - 6.77 (1H, m), 7.48 - 7.50 (2H, m), 8.23 (2H, d), 8.65 (1H, s)。

実施例57l: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.97 - 1.03 (2H, m), 1.03 - 1.09 (2H, m), 1.23 - 1.25 (3H, m), 1.57 - 1.66 (2H, m), 1.83 - 1.88 (2H, m), 2.17 - 2.24 (2H, m), 2.83 - 2.88 (1H, m), 3.21 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.14 (2H, m), 4.50 (3H, m), 6.45 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.45 - 7.49 (2H, m), 8.20 - 8.23 (2H, m), 8.55 (1H, s)。

【 1 0 6 5 】

10

20

30

40

50

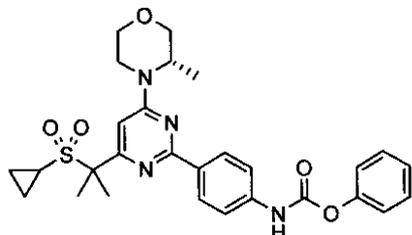
以下で、フェニルN-[4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

【1066】

フェニルN-[4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【1067】

【化230】



10

【1068】

フェニルクロロホルメート(0.215mL, 1.71mmol)を、ジオキサン(15mL)中の4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(712mg, 1.71mmol)および炭酸水素ナトリウム(215mg, 2.56mmol)に窒素下で一滴ずつ添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、酢酸エチル(100mL)中に再溶解させ、水(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させ、望ましい材料を得た(983mg)。

20

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 0.77 - 0.84 (2H, m), 0.95 (2H, t), 1.23 (3H, s), 1.82 (6H, d), 2.74 - 2.78 (1H, m), 3.18 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.23 (1H, d), 4.59 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.22 - 7.30 (3H, m), 7.40 - 7.48 (2H, m), 7.55 - 7.64 (2H, m), 8.35 (2H, d), 10.42 (1H, s)。

LCMSスペクトル: MH⁺ 537, 保持時間2.87分間。

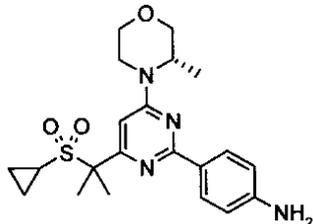
【1069】

4-[4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

30

【1070】

【化231】



40

【1071】

ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(96mg, 0.14mmol)を、7:3:2のDME:水:エタノール中の18%DMF(20mL)中の(4-アミノフェニル)ボロン酸ピナコールエステル(747mg, 3.41mmol)、2-クロロ-4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(982mg, 2.73mmol)および炭酸ナトリウム(6.82 mL, 13.64mmol)に添加した。得られた溶液を80℃で16時間攪拌した。粗生成物を、SCXカラムを用いたイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。望ましい生成物をメタノール中の7Mアンモニアを用いてカラムから溶出させた。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーによって溶出勾配として0~DCM中の2.5%メタノールを用いてさらに精製し、望ましい材料を黄色の結晶質固体として得た(712mg)。

50

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.79 - 0.83 (2H, m), 0.94 - 0.96 (2H, s), 1.21 (3H, d), 1.79 (6H, d), 2.74 (1H, m), 3.17 (1H, d), 3.49 (1H, d), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.16 - 4.19 (1H, m), 4.54 (1H, d), 5.51 - 5.53 (2H, m), 6.59 (2H, t), 6.67 (1H, s), 8.07 (2H, d)。

LCMSスペクトル: MH+ 417, 保持時間2.22分間。

【 1 0 7 2 】

2-クロロ-4-(2-シクロプロピルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

以下で、フェニルN-[4-[4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

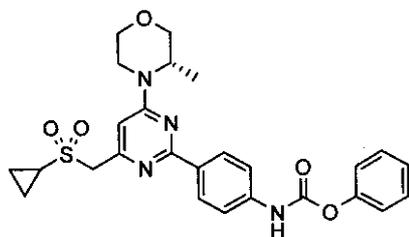
10

【 1 0 7 3 】

フェニルN-[4-[4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 0 7 4 】

【 化 2 3 2 】



20

【 1 0 7 5 】

フェニルクロロホルムを(0.315mL, 2.50mmol)を、ジオキサン(20mL)中の4-[4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(972mg, 2.50mmol)および炭酸水素ナトリウム(315mg, 3.75mmol)に一滴ずつ添加した。得られた懸濁液を室温で2時間撹拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、酢酸エチル(100mL)中に再溶解させ、水(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、望ましい材料を得た(1.35g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.98 - 1.03 (2H, m), 1.06 - 1.10 (2H, m), 1.26 (3H, d), 2.86 - 2.93 (1H, m), 3.48 - 3.52 (1H, m), 3.58 (1H, s), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.77 - 3.80 (1H, m), 3.98 - 4.06 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.50 (1H, s), 4.56 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.24 - 7.29 (3H, m), 7.43 - 7.47 (2H, m), 7.65 (2H, d), 8.31 (2H, d), 10.47 (1H, s)。

30

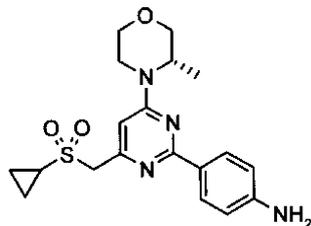
LCMSスペクトル: MH+ 509, 保持時間2.29分間。

【 1 0 7 6 】

4-[4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 0 7 7 】

【 化 2 3 3 】



40

【 1 0 7 8 】

ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(96mg, 0.14mmol)を、7:3:2のDME:水:エタノール中の18%DMF(20mL)中の(4-アミノフェニル)ボロン酸ピナコールエステル(747mg, 3.41mmol)、2-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチル

50

モルホリン-4-イル]ピリミジン(905mg, 2.73mmol)および炭酸ナトリウム(6.82mL, 13.64mmol)に添加した。得られた溶液を80℃で6時間攪拌した。未精製の反応液を、SCXカラムを用いたイオン交換クロマトグラフィーによって精製した。望ましい生成物をメタノール中の7Mアンモニアを用いてカラムから溶出させた。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーによって溶出勾配として0~DCM中の2.5%メタノールを用いてさらに精製し、望ましい材料を黄色の固体として得た(972mg)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.97 - 1.02 (2H, m), 1.03 - 1.10 (2H, m), 1.23 (3H, d), 2.81 - 2.87 (1H, m), 3.15 - 3.22 (1H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.12 - 4.15 (1H, m), 4.45 (3H, s), 5.53 (2H, d), 6.58 - 6.61 (2H, m), 6.66 (1H, s), 8.03 - 8.07 (2H, m)。

LCMSスペクトル: MH+ 389, 保持時間1.82。

【1079】

2-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

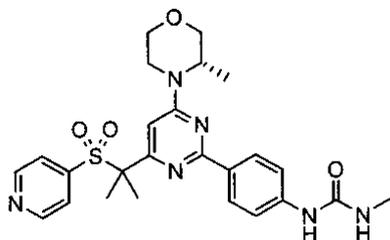
【1080】

実施例58:

3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【1081】

【化234】



【1082】

メチルアミン(THF中の2M溶液)(0.55mL, 1.10mmol)を、DMF(4mL)中のフェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(125mg, 0.22mmol)およびトリエチルアミン(0.092mL, 0.66mmol)に添加した。得られた溶液を50℃で一晩攪拌した。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびアセトニトリルの混合物を用いた分取用HPLCで精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(91mg)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.22-1.23 (3H, d), 1.82-1.83 (6H, d), 2.66-2.67 (3H, d), 3.15-3.23 (1H, td), 3.47-3.53 (1H, td), 3.63-3.53 (1H, dd), 3.76-3.79 (1H, d), 3.96-4.00 (1H, dd), 4.18-4.21 (1H, d), 4.57 (1H, bs), 6.03-6.07 (1H, q), 6.71 (1H, s), 7.35-7.37 (2H, d), 7.47-7.48 (2H, q), 7.65-7.68 (2H, d), 8.70 (1H, s), 8.74-8.75 (2H, q)。

LCMSスペクトル: MH+ 511, 保持時間2.03分間。

【1083】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、および、適切なアミンから製造した。

【1084】

10

20

30

40

【表 7 4】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|---|-------------|-------------|
| 58a | | 3-エチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 525 | 2.17 |
| 58b | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 537 | 2.19 |
| 58c | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 551 | 2.39 |
| 58d | | 3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 541 | 1.90 |
| 58e | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 568 | 2.36 |

10

20

30

【 1 0 8 5 】

実施例58a: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.05-1.09 (3H, t), 1.22-1.23 (3H, d), 1.82-1.83 (6H, d), 3.09-3.22 (3H, m), 3.47-3.53 (1H, td), 3.63-3.67 (1H, dd), 3.76-3.79 (1H, d), 3.96-3.99 (1H, dd), 4.18-4.22 (1H, d), 4.57 (1H, bs), 6.13-6.15 (1H, t), 6.71 (1H, s), 7.34-7.36 (2H, d), 7.47-7.48 (2H, q), 7.65-7.68 (2H, d), 8.62 (1H, s), 8.74-8.75 (2H, q)。

40

実施例58b: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 0.40-0.44 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.22-1.23 (3H, d), 1.82-1.83 (6H, d), 2.54-2.59 (1H, m), 3.15-3.23 (1H, td), 3.47-3.53 (1H, td), 3.63-3.67 (1H, dd), 3.76-3.79 (1H, d), 3.96-4.00 (1H, dd), 4.18-4.21 (1H, d), 4.57 (1H, bs), 6.41-6.42 (1H, d), 6.72 (1H, s), 7.35-7.38 (2H, d), 7.47-7.48 (2H, q), 7.66-7.68 (2H, d), 8.50 (1H, s), 8.74-8.75 (2H, q)。

実施例58c: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.22-1.23 (3H, d), 1.58-1.66 (2H, m), 1.82-1.83 (6H, d), 1.83-1.89 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 3.15-3.22 (1H, td), 3.47-3.53 (1H, td), 3.63-3.67 (1H, dd), 3.76-3.79 (1H, d), 3.96-4.00 (1H, dd), 4.11-4.21 (2H, m), 4.57 (1H, bs), 6.43-6.45 (1H, d), 6.72 (1H, s), 7.32-7.34 (2H,

50

d), 7.46-7.48 (2H, q), 7.65-7.68 (2H, d), 8.83 (1H, s), 8.74-8.75 (2H, q)。

実施例58d: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.22-1.23 (3H, d), 1.82-1.83 (6H, d), 3.16-3.23 (3H, m), 3.44-3.48 (2H, q), 3.48-3.53 (1H, td), 3.63-3.67 (1H, dd), 3.76-3.79 (1H, d), 3.96-4.00 (1H, dd), 4.18-4.22 (1H, d), 4.56 (1H, bs), 4.71-4.74 (1H, t), 6.22-6.25 (1H, t), 6.72 (1H, s), 7.33-7.36 (2H, d), 7.47-7.48 (2H, q), 7.66-7.68 (2H, d), 8.74-8.75 (2H, q), 8.77 (1H, s)。

実施例58e: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.22-1.23 (3H, d), 1.82-1.83 (6H, d), 2.19 (6H, s), 2.32-2.36 (2H, t), 3.15-3.22 (3H, m), 3.47-3.53 (1H, td), 3.63-3.67 (1H, dd), 3.76-3.79 (1H, d), 3.96-4.00 (1H, dd), 4.18-4.21 (1H, d), 4.56 (1H, bs), 6.13-6.15 (1H, t), 6.72 (1H, s), 7.33-7.35 (2H, d), 7.47-7.48 (2H, q), 7.66-7.68 (2H, d), 8.74-8.75 (2H, q), 8.85 (1H, s)。

10

【1086】

以下で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イル)スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

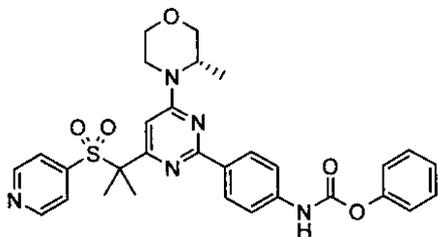
【1087】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イル)スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【1088】

【化235】

20



【1089】

フェニルクロロホルレート (0.177mL, 1.41mmol) を、ジオキサン (175mL) 中の4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イル)スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン (0.640g, 1.41mmol) および炭酸水素ナトリウム (0.178g, 2.12mmol) に、室温で、空気下で添加した。得られたスラリーを室温で2時間攪拌した。さらに2回に分けた追加のフェニルクロロホルレート (2 × 0.005mL) を添加し、この反応液を室温で攪拌させた。続いて水をこの反応液に添加し、この固体をろ過し、真空オープン中で55 で一晩乾燥させ、望ましい材料を黄褐色の固体として得た (0.758g)。

30

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.23-1.24 (3H, d), 1.83-1.84 (6H, d), 3.17-3.24 (1H, td), 3.48-3.53 (1H, td), 3.64-3.67 (1H, dd), 3.76-3.79 (1H, d), 3.97-4.00 (1H, dd), 4.21-4.24 (1H, d), 4.59 (1H, bs), 6.76 (1H, s), 7.24-7.31 (3H, m), 7.43-7.50 (6H, m), 7.75-7.78 (2H, d), 8.74-8.76 (2H, d), 10.39 (1H, s)。

40

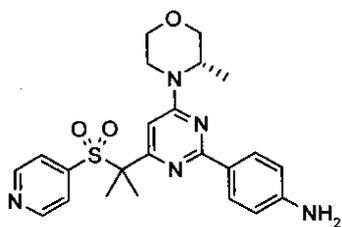
LCMSスペクトル: MH+572, 保持時間2.82分間。

【1090】

4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イル)スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【1091】

【化236】



【1092】

トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.050g, 0.07mmol)を、DME:水:エタノール(7:3:2)の混合物中の18%DMF(30mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン(0.560g, 1.41mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.464g, 2.12mmol)および炭酸ナトリウム(3.53mL, 7.05mmol)に、室温で、窒素下で添加した得られた溶液を80 で5時間撹拌した。この反応液を自然に冷却し、酢酸エチルと水とで分配した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、望ましい材料を得て(0.640g)、これをそれ以上精製しないで用いた。

10

LCMSスペクトル: MH+454, 保持時間2.18分間。

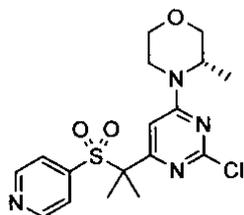
【1093】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-4-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン

20

【1094】

【化237】



【1095】

ヨードメタン(0.164mL, 2.63mmol)を、DMF(15mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジン(0.970g, 2.63mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(0.253g, 2.63mmol)に、0 で、空気下で添加した。追加のナトリウムtert-ブトキシド(0.253g, 2.63mmol)およびヨードメタン(0.164mL, 2.63mmol)を添加し、得られた溶液を0 で1時間撹拌した。この溶液をゆっくり室温に温めた。水および酢酸エチルを添加し、この溶液を分離した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、シリカ上で蒸発させた。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~60%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を黄色の油として得て、これを静置して凝固させた(0.56g)。

30

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) 1.27-1.29 (3H, d), 1.71-1.72 (6H, d), 3.22-3.29 (1H, td), 3.48-3.54 (1H, td), 3.64-3.67 (1H, dd), 3.73-3.76 (1H, d), 3.95-3.98 (2H, dd), 4.29 (1H, bs), 6.63 (1H, s), 7.39-7.41 (2H, dd), 8.78-8.79 (2H, dd)。

40

LCMSスペクトル: MH+ 397, 保持時間1.73分間。

【1096】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-4-イルスルホニルメチル)ピリミジンの製造は上述した通りである。

【1097】

実施例59:

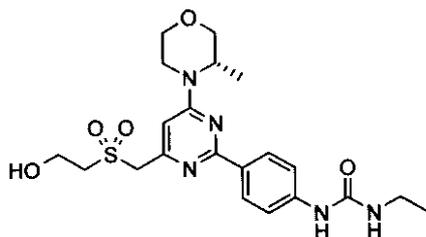
3-エチル-1-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリ

50

ン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【 1 0 9 8 】

【 化 2 3 8 】



10

【 1 0 9 9 】

フェニルN-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(0.073g, 0.14mmol)、エチルアミン(0.70mmol)およびトリエチルアミン(0.42mmol)を合わせ、空気雰囲気下で一晩、50 で加熱した。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびMeCNの混合物を用いた分取用HPLCで精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(0.047g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.06-1.09 (3H, t), 1.24-1.25 (3H, d), 3.10-3.17 (2H, m), 3.19-3.26 (1H, td), 3.47-3.53 (3H, m), 3.64-3.67 (1H, dd), 3.77-3.80 (1H, d), 3.90-3.94 (2H, q), 3.97-4.01 (1H, dd), 4.15-4.19 (1H, d), 4.48 (1H, bs), 4.50 (2H, s), 5.17-5.20 (1H, t), 6.15-6.18 (1H, t), 6.76 (1H, s), 7.49-7.51 (2H, d), 8.20-8.23 (2H, d), 8.66 (1H, s)。

20

LCMSスペクトル: MH+ 464, 保持時間1.62分間。

【 1 1 0 0 】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、および、適切なアミンから製造した。

【 1 1 0 1 】

【 表 7 5 】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|--|-------------|-------------|
| 59a | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 490 | 1.84 |
| 59b | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 507 | 1.61 |

30

40

【 1 1 0 2 】

実施例59a: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.24-1.25 (3H, d), 1.57-1.69 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 3.18-3.27 (1H, td), 3.47-3.53 (3H, m), 3.64-3.67 (1H, dd), 3.77-3.79 (1H, d), 3.90-3.94 (2H, q), 3.97-4.01 (1H, dd), 4.

50

10-4.18 (2H, m), 4.47 (1H, bs), 4.50 (2H, s), 5.17-5.20 (1H, t), 6.46-6.48 (1H, d), 6.76 (1H, s), 7.47-7.49 (2H, d), 8.20-8.22 (2H, d), 8.56 (1H, s)。

実施例59b: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.35-1.37 (3H, d), 3.37 (6H, s), 2.56-2.59 (2H, t), 3.31-3.38 (5H, m), 3.49 (2H, s), 3.56-3.63 (1H, td), 3.72-3.76 (1H, dd), 3.82-3.85 (1H, d), 4.03-4.07 (1H, dd), 4.14-4.17 (2H, t), 4.17-4.20 (1H, d), 4.42-4.43 (2H, d), 4.48 (1H, bs), 5.61 (1H, bs), 6.45 (1H, s), 7.46-7.48 (2H, d), 8.19-8.21 (2H, d)。

試験(c): 実施例(59a) 0.037 μM ; 実施例(57b) 0.043 μM 。

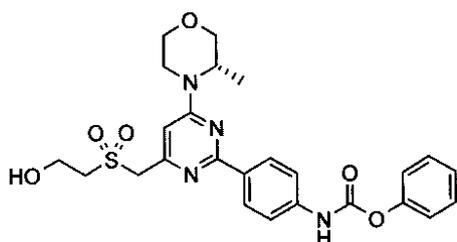
【1103】

以下で、フェニルN-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

フェニルN-[4-[4-(2-ヒドロキシエチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【1104】

【化239】



【1105】

フェニルクロロホルメート(0.046mL, 0.36mmol)を、ジオキサン(20mL)中の2-[[2-(4-アミノフェニル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エタノール(0.143g, 0.36mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.046g, 0.55mmol)に、室温で、空気下で添加した。得られたスラリーを室温で2時間攪拌した。水を添加し、湿潤したDCMで3回抽出した。合わせた有機物を乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、真空中で濃縮し、望ましい材料を黄色の固体として得た(0.228g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.24-1.26 (3H, d), 3.20-3.26 (1H, td), 3.51-3.54 (3H, m), 3.58 (1H, s), 3.64-3.68 (1H, dd), 3.77-3.80 (1H, d), 3.90-3.95 (2H, m), 3.97-4.01 (1H, dd), 4.18-4.21 (1H, d), 4.48 (1H, bs), 4.52 (2H, s), 5.18-5.20 (1H, t), 6.80 (1H, s), 7.25-7.30 (3H, m), 7.43-7.47 (2H, t), 7.63-7.65 (3H, d), 8.31-8.33 (2H, d), 10.44 (1H, s)。

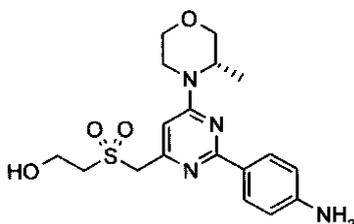
LCMSスペクトル: MH^+ 513, 保持時間2.28分間。

【1106】

2-[[2-(4-アミノフェニル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エタノール

【1107】

【化240】



【1108】

トランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.013g, 0.02mmol)を、DME:水:エタノール(7:3:2)の混合物中の18%DMF(10mL)中の2-[[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エタノール(0.122g, 0.

36mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.119g, 0.54mmol)および炭酸ナトリウム(0.908mL, 1.82mmol)に、室温で、窒素下で添加した。得られた溶液を80°Cで2時間撹拌した。この反応液を冷却し、酢酸エチルと水とで分配した。この反応混合物を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、真空中で濃縮し、望ましいものを得た(0.143g)。

LCMSスペクトル: MH+ 393, 保持時間1.30分間。

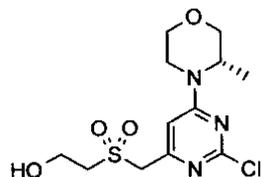
【1109】

2-[[2-クロロ-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-イル]メチルスルホニル]エタノール

【1110】

10

【化241】



【1111】

過酸化水素の30%水溶液(0.225mL, 7.29mmol)を、水(0.2mL)、ならびに、1, 4-ジオキサン(1.4mL)およびメタノール(1.4mL)中の2N硫酸(0.011mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-(オキサン-2-イルオキシ)エチルスルファニルメチル]ピリミジン(0.141g, 0.36mmol)、タンゲステン酸ナトリウム二水和物(2.4mg, 0.0073mmol)の撹拌溶液に添加し、空気下で55°Cに温めた。得られた溶液を55°Cで4時間撹拌し、続いて水(50mL)を添加し、この反応液を冷却した。メタ重亜硫酸ナトリウムの10%水溶液を添加し、続いて溶液全体をDCMで抽出した。有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、真空中で濃縮し、望ましい材料を不透明な油として得た(0.198g)。

20

LCMSスペクトル: MH+ 336, 保持時間1.18分間。

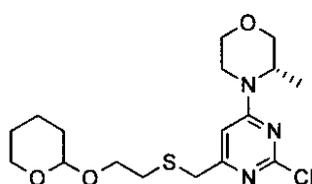
【1112】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-(オキサン-2-イルオキシ)エチルスルファニルメチル]ピリミジン

【1113】

30

【化242】



【1114】

DIPEA(0.211g, 1.63mmol)を、アセトニトリル中の2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(0.231g, 0.65mmol)および2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エタンチオール(0.133g, 0.82mmol)に、室温で、空気下で一滴ずつ添加した。得られた溶液を室温で1時間撹拌した。溶媒を除去し、この反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~2%メタノールで溶出させることによって精製し、望ましい材料を無色の油として得た(0.141g)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) 1.24-1.26 (3H, d), 1.40-1.55 (4H, m), 1.60-1.67 (1H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 2.68-2.71 (2H, t), 3.17-3.24 (1H, td), 3.41-3.47 (2H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.62-3.63 (1H, d), 3.69-3.72 (1H, d), 3.76-3.86 (2H, m), 3.91-3.95 (1H, dd), 3.97 (1H, bs), 4.25 (1H, bs), 4.52-4.54 (1H, t), 6.44 (1H, s)。

LCMSスペクトル: m/z (ES+)(M+H)⁺=386; HPLC tR=2.11分間。

50

MH+ 386, 保持時間2.11分間。

【 1 1 1 5 】

2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

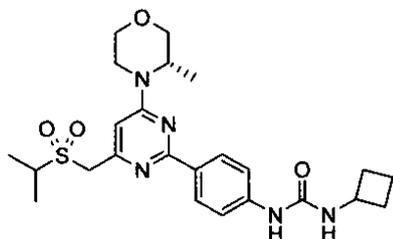
【 1 1 1 6 】

実施例60:

3-シクロブチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【 1 1 1 7 】

【化 2 4 3】



10

【 1 1 1 8 】

シクロブチルアミン(70mg, 0.98mmol)を、DMF(2mL)中のフェニル(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート(100mg, 0.20mmol)およびトリエチルアミン(0.082mL, 0.59mmol)に添加した。得られた溶液を50℃で2時間攪拌した。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびMeCNの混合物を用いた分取用HPLCで精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(57mg)。

20

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (3H, d), 1.35 (3H, d), 1.37 (3H, d), 1.57 - 1.68 (2H, m), 1.81 - 1.91 (2H, m), 2.18 - 2.25 (2H, m), 3.18 - 3.25 (1H, m), 3.25 - 3.27 (1H, m), 3.47 - 3.54 (2H, m), 3.65 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, dd), 4.11 - 4.17 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.47 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.18 (2H, d), 8.55 (1H, s)

LCMSスペクトル: MH+ 488, 保持時間1.99分間。

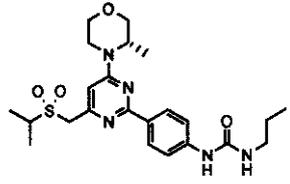
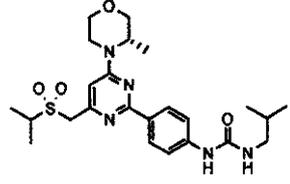
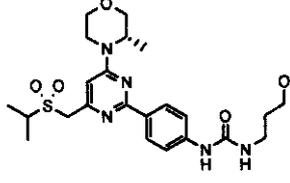
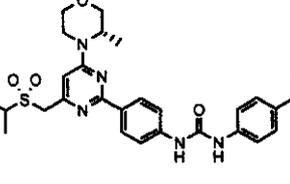
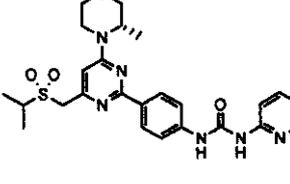
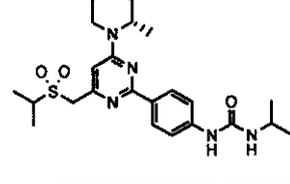
30

【 1 1 1 9 】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニル(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメート、または、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートのいずれか、および、適切なアミンから製造した。

【 1 1 2 0 】

【表 7 6】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|---|--|-------------|-------------|
| 60a |  | 3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-プロピル-尿素 | 476 | 1.91 |
| 60b |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-メチルプロピル)尿素 | 490 | 2.10 |
| 60c |  | 3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 492 | 1.45 |
| 60d |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素 | 578 | 2.70 |
| 60e |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-ピリジン-2-イル-尿素 | 511 | 2.16 |
| 60f |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-プロパン-2-イル-尿素 | 476 | 2.00 |

10

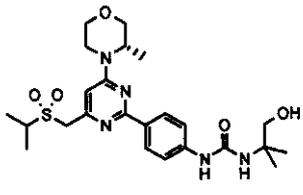
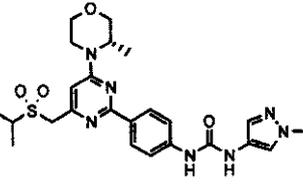
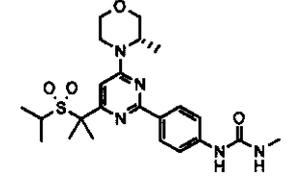
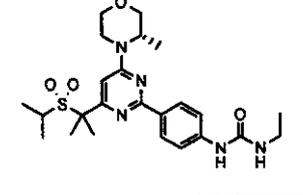
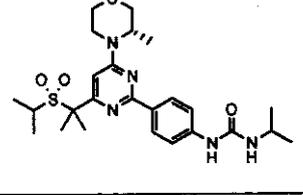
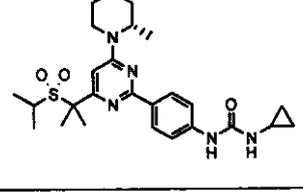
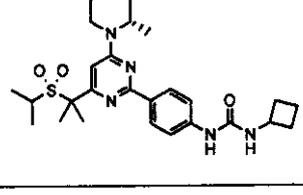
20

30

【 1 1 2 1 】

【表 77】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|--|-----|------|
| 60g |  | 3-(1-ヒドロキシ-2-メチル-プロパン-2-イル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 506 | 1.81 |
| 60h |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(プロパン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)尿素 | 514 | 1.71 |
| 60i |  | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 476 | 1.96 |
| 60j |  | 1-エチル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 490 | 2.14 |
| 60k |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-プロパン-2-イル-尿素 | 504 | 2.29 |
| 60l |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 502 | 2.12 |
| 60m |  | 3-シクロブチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 516 | 2.34 |

10

20

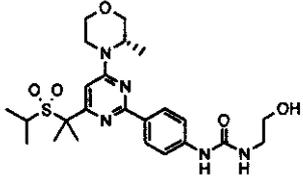
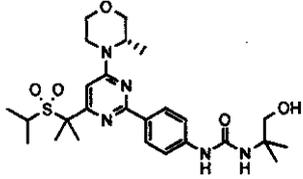
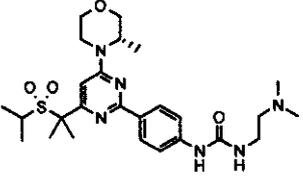
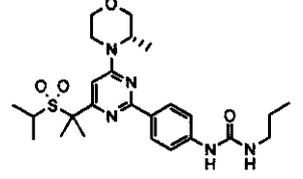
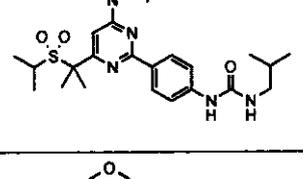
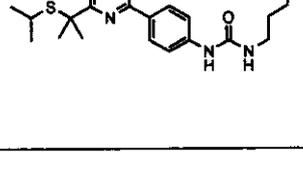
30

40

【 1 1 2 2 】

【表 7 8】

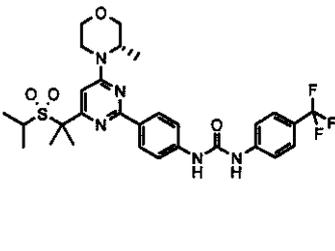
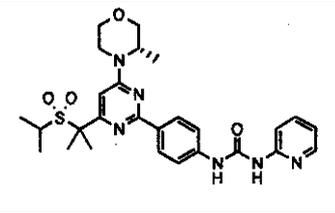
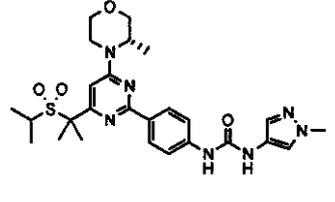
(続き)

| | | | | | |
|-----|---|---|-----|------|----|
| 60n |  | 3-(2-ヒドロキシエチル))-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4- イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロ パン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニ ル]尿素 | 506 | 1.78 | |
| 60o |  | 3-(1-ヒドロキシ-2-メチル-プロパン-2-イル))-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン -4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニ ルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フ ェニル]尿素 | 534 | 2.07 | 10 |
| 60p |  | 3-(2-ジメチルアミノエチル))-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4- イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロ パン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニ ル]尿素 | 533 | 2.07 | 20 |
| 60q |  | 3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロ パン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-プロピル-尿素 | 504 | 2.26 | |
| 60r |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロ パン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-メチルプロピル)尿素 | 518 | 2.43 | 30 |
| 60s |  | 3-(3-ヒドロキシプロピル))-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4- イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロ パン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニ ル]尿素 | 520 | 1.82 | 40 |

【 1 1 2 3 】

【表 79】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|--|-----|------|
| 60t |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素 | 606 | 2.95 |
| 60u |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-ピリジン-2-イル-尿素 | 539 | 2.54 |
| 60v |  | 1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)尿素 | 542 | 1.97 |

10

20

【 1 1 2 4 】

実施例60a: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-*d*₆) 0.89 (3H, t), 1.25 (3H, d), 1.35 (3H, d), 1.37 (3H, d), 1.43 - 1.49 (2H, m), 3.04 - 3.07 (1H, m), 3.21 - 3.26 (1H, m), 3.47 - 3.52 (2H, m), 3.64 - 3.67 (1H, m), 3.67 - 3.87 (3H, m), 3.98 - 4.00 (1H, m), 4.20 (1H, d), 4.47 (2H, s), 6.23 (1H, t), 6.79 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.18 (2H, d), 8.66 (1H, s)

実施例60b: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-*d*₆) 0.89 (6H, d), 1.25 (3H, d), 1.35 (3H, d), 1.37 (3H, d), 1.71 (1H, 五重項)、2.95 (2H, t), 3.20 - 3.27 (1H, m), 3.47 - 3.54 (3H, m), 3.65 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, dd), 4.19 (1H, d), 4.47 (2H, s), 6.27 (1H, t), 6.79 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.18 (2H, d), 8.66 (1H, s)

実施例60c: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-*d*₆) 1.24 (3H, d), 1.35 - 1.37 (6H, m), 1.60 (2H, 五重項)、3.17 (2H, q), 3.21 - 3.25 (1H, m), 3.45 - 3.54 (4H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.46 - 4.49 (3H, m), 6.21 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.18 (2H, d), 8.70 (1H, s)

実施例60d: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-*d*₆) 1.25 (3H, d), 1.36 (3H, d), 1.38 (3H, d), 3.20 - 3.27 (2H, m), 3.48 - 3.55 (2H, m), 3.66 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 4.19 (1H, d), 4.48 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.64 - 7.70 (4H, m), 8.27 (2H, d), 9.04 (1H, s), 9.15 (1H, s)

実施例60e: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-*d*₆) 1.25 (3H, d), 1.37 (3H, d), 1.38 (3H, d), 3.20 - 3.24 (1H, m), 3.27 (1H, s), 3.48 - 3.56 (2H, m), 3.66 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 4.00 (1H, dd), 4.19 (1H, d), 4.49 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.02 - 7.05 (1H, m), 7.55 (1H, d), 7.65 (2H, d), 7.75 - 7.79 (1H, m), 8.27 - 8.31 (3H, m), 9.47 (1H, s), 10.63 (1H, s)

実施例60f: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-*d*₆) 1.11 (6H, d), 1.24 (3H, d), 1.35 (3H, d), 1.37 (3H, d), 3.19 - 3.25 (2H, m), 3.47 - 3.54 (2H, m), 3.65 (1H, dd), 3.73 - 3.82 (2H, m), 3.99 (1H, dd), 4.17 (1H, d), 4.46 (2H, s), 6.07 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.18 (2H, d), 8.52 (1H, s)

実施例60g: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-*d*₆) 1.24 (3H, d), 1.24 (6H, s), 1.35 (3H, d), 1.37 (3H, d), 3.19 - 3.25 (2H, m), 3.47 - 3.54 (2H, m), 3.65 (1H, dd), 3.73 - 3.82 (2H, m), 3.99 (1H, dd), 4.17 (1H, d), 4.46 (2H, s), 6.07 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.18 (2H, d), 8.52 (1H, s)

30

40

50

, d), 1.37 (3H, d), 3.18 (1H, d), 3.22 - 3.27 (1H, m), 3.39 (1H, d), 3.47 - 3.55 (2H, m), 3.64 - 3.66 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.98 - 4.00 (1H, m), 4.17 (1H, d), 4.46 (2H, s), 4.95 (1H, t), 6.01 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.46 (2H, d), 8.17 (2H, d), 8.73 (1H, s)

実施例60h: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 1.36 (3H, d), 1.38 (3H, d), 3.18 - 3.25 (2H, m), 3.48 - 3.54 (2H, m), 3.66 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.79 (3H, s), 3.99 (1H, dd), 4.18 (1H, d), 4.47 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.76 (1H, s), 8.22 (2H, d), 8.40 (1H, s), 8.83 (1H, s)

実施例60i: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.79 (6H, d), 2.66 (3H, d), 3.16 - 3.24 (1H, m), 3.50 (1H, dt), 3.65 (1H, dd), 3.70 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.56 (1H, s), 6.06 - 6.08 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.51 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.74 (1H, s)

10

実施例60j: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.07 (3H, t), 1.09 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.79 (6H, d), 3.10 - 3.15 (2H, m), 3.16 - 3.24 (1H, m), 3.50 (1H, dt), 3.65 (1H, dd), 3.70 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.56 (1H, s), 6.16 (1H, t), 6.78 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.66 (1H, s)

実施例60k: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.08 - 1.13 (12H, m), 1.22 (3H, d), 1.79 (6H, d), 3.18 - 3.24 (2H, m), 3.50 (1H, dt), 3.65 (1H, dd), 3.70 - 3.82 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.06 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.53 (1H, s)

20

実施例60l: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 0.33 - 0.37 (2H, m), 0.56 - 0.60 (2H, m), 1.02 (3H, d), 1.05 (3H, d), 1.15 (3H, d), 1.73 (6H, d), 2.47 - 2.52 (1H, m), 3.14 (1H, dt), 3.43 (1H, dt), 3.58 (1H, dd), 3.63 - 3.72 (2H, m), 3.89 - 3.92 (1H, m), 4.16 (1H, d), 4.50 (1H, s), 6.36 (1H, d), 6.72 (1H, s), 7.44 (2H, d), 8.16 (2H, d), 8.46 (1H, s)

実施例60m: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.57 - 1.66 (2H, m), 1.79 (6H, d), 1.83 - 1.90 (2H, m), 2.18 - 2.25 (2H, m), 3.20 (1H, dt), 3.50 (1H, dt), 3.65 (1H, dd), 3.70 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.12 - 4.18 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.46 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.56 (1H, s)

30

実施例60n: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.79 (6H, d), 3.16 - 3.24 (2H, m), 3.44 - 3.53 (3H, m), 3.65 (1H, dd), 3.70 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.55 (1H, s), 4.73 (1H, t), 6.26 (1H, t), 6.78 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.24 (2H, s), 8.80 (1H, s)

実施例60o: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (3H, d), 1.13 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.24 (6H, s), 1.79 (6H, d), 3.17 - 3.24 (1H, m), 3.39 (2H, d), 3.50 (1H, dt), 3.65 (1H, dd), 3.71 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.56 (1H, s), 4.95 (1H, t), 6.01 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.46 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.73 (1H, s)

実施例60p: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.79 (6H, d), 2.18 (6H, s), 2.32 - 2.35 (2H, m), 3.17 - 3.22 (3H, m), 3.50 (1H, dt), 3.66 (1H, dd), 3.70 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.57 (1H, s), 6.16 (1H, t), 6.78 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.89 (1H, s)

40

実施例60q: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 0.89 (3H, t), 1.09 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.41 - 1.50 (2H, m), 1.79 (6H, d), 3.04 - 3.09 (2H, m), 3.18 - 3.24 (2H, m), 3.50 (1H, dt), 3.65 (1H, dd), 3.70 - 3.78 (1H, m), 3.98 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.56 (1H, s), 6.21 (1H, t), 6.78 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.65 (1H, s)

実施例60r: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 0.89 (6H, d), 1.09 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.67 - 1.74 (1H, m), 1.79 (6H, d), 2.95 (2H, t), 3.22 (1H, d

50

d), 3.50 (1H, dt), 3.65 (1H, dd), 3.70 - 3.79 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.25 (1H, t), 6.78 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.64 (1H, s)

実施例60s: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.60 (2H, 五重項)、 1.79 (6H, d), 3.15 - 3.24 (3H, m), 3.45 - 3.53 (3H, m), 3.65 (1H, dd), 3.70 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.47 (1H, t), 4.55 (1H, s), 6.21 (1H, t), 6.78 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.71 (1H, s)

実施例60t: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.10 (3H, d), 1.13 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.81 (6H, d), 3.22 - 3.25 (1H, m), 3.66 (1H, dd), 3.71 - 3.79 (1H, m), 3.97 - 4.00 (2H, m), 4.04 - 4.08 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.57 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.59 (2H, d), 7.64 - 7.70 (4H, m), 8.31 (2H, d), 9.04 (1H, s), 9.14 (1H, s)

実施例60u: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.10 (3H, d), 1.14 (3H, d), 1.24 (3H, d), 1.81 (6H, d), 3.18 - 3.27 (1H, m), 3.51 (1H, dt), 3.66 (1H, ddd), 3.73 - 3.80 (2H, m), 3.99 (1H, dd), 4.24 (1H, d), 4.57 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.02 - 7.05 (1H, m), 7.57 (1H, t), 7.65 (2H, d), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.29 - 8.33 (3H, m), 9.45 (1H, s), 10.59 (1H, s)

実施例60v: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.09 (3H, d), 1.13 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.80 (6H, d), 3.18 - 3.24 (2H, m), 3.51 (1H, dt), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.71 - 3.78 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.98 (1H, dd), 4.23 (1H, d), 4.56 (1H, s), 6.80 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.55 (2H, d), 7.76 (1H, s), 8.27 (2H, d), 8.39 (1H, s), 8.84 (1H, s)

試験(c): 実施例(60) 1.0 μM ; 実施例(60a) 3.3 μM ; 実施例(60b) 1.8 μM ; 実施例(60b) 1.8 μM ; 実施例(60c) 0.77 μM ; 実施例(60d) 0.59 μM ; 実施例(60e) 1.3 μM ; 実施例(60f) 0.87 μM ; 実施例(60g) 0.22 μM ; 実施例(60h) 1.9 μM ; 実施例(60i) 0.12 μM ; 実施例(60j) 0.19 μM ; 実施例(60k) 0.18 μM ; 実施例(60l) 0.064 μM ; 実施例(60m) 0.059 μM ; 実施例(60n) 0.15 μM ; 実施例(60o) 0.086 μM ; 実施例(60p) 0.14 μM ; 実施例(60q) 0.16 μM ; 実施例(60r) 0.21 μM ; 実施例(60s) 0.3 μM ; 実施例(60t) 1.4 μM ; 実施例(60u) 0.16 μM ; 実施例(60v) 0.27 μM 。

【 1 1 2 5 】

フェニル(4-{4-[(イソプロピルスルホニル)メチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバメートの製造は上述した通りである。

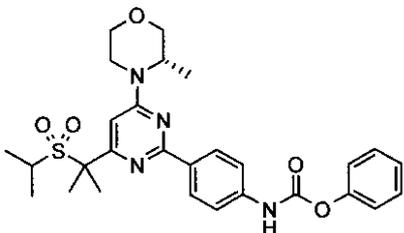
以下で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

【 1 1 2 6 】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 1 2 7 】

【化 2 4 4 】



【 1 1 2 8 】

フェニルクロロホルレート(0.42mL, 3.34mmol)を、ジオキサン(20mL)中の4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジ

10

20

30

40

50

ン-2-イル]アニリン(1.4g, 3.34mmol)および炭酸ナトリウム(0.421g、5.02mmol)に窒素下で一滴ずつ添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、DCM(50mL)中に再溶解させ、水(50mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させ、粗生成物を得て、これをジエチルエーテルで粉砕し、望ましい生成物を得た(1.57g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.09 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.23 (3H, d), 1.80 (6H, d), 3.17 - 3.25 (1H, m), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.66 (1H, dd), 3.72 - 3.79 (2H, m), 3.97 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.57 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.25 (3H, d), 7.45 (2H, t), 7.64 (2H, d), 8.34 (2H, d), 10.43 (1H, s)

LCMSスペクトル: MH+ 539, 保持時間2.76分間。

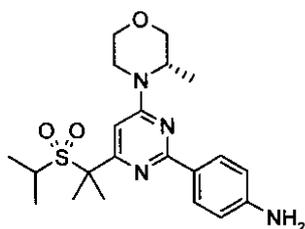
10

【 1 1 2 9 】

4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 1 3 0 】

【 化 2 4 5 】



20

【 1 1 3 1 】

ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(116mg, 0.17mmol)を、DME:水:エタノール(7:3:2)の混合物中の18%DMF(20mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン(1.2g, 3.32mmol)および炭酸ナトリウム(5mL, 10.00mmol)に添加した。得られた溶液を90℃で4時間攪拌した。この反応混合物を、酢酸エチル(20mL)で希釈し、水で洗浄した(2×20mL)。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の5~60%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料をクリーム色の固体として得た(1.40g)。

30

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.09 (3H, d), 1.12 (3H, d), 1.21 (3H, d), 1.77 (6H, d), 3.13 - 3.21 (1H, m), 3.46 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.69 - 3.77 (2H, m), 3.97 (1H, dd), 4.19 (1H, d), 4.53 (1H, d), 5.55 (2H, s), 6.61 (2H, d), 6.69 (1H, s), 8.06 (2H, d)

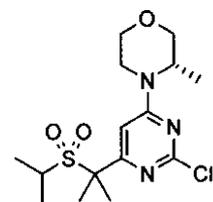
LCMSスペクトル: MH+ 419, 保持時間2.11分間。

【 1 1 3 2 】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-プロパン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン

【 1 1 3 3 】

【 化 2 4 6 】



40

【 1 1 3 4 】

ヨードメタン(0.23mL, 3.75mmol)を、DMF(2mL)中のナトリウムtert-ブトキシド(360mg, 3.75mmol)および(3S)-4-{2-クロロ-6-[(イソプロピルスルホニル)メチル]ピリミジン-4

50

-イル}-3-メチルモルホリン(2.5g, 7.49mmol)に-10 で添加した。攪拌を容易にするために、得られた濃い懸濁液を室温で15分間攪拌した。ヨードメタン(0.23mL, 3.75mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(360mg, 3.75mmol)を再度この反応液に添加し、得られた懸濁液を室温で15分間攪拌した。この反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、水(20mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~50%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料をベージュ色の固体として得た(1.20g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.11 (3H, d), 1.14 (3H, d), 1.20 (3H, d), 1.70 (6H, s), 3.16 - 3.24 (1H, m), 3.41 - 3.48 (1H, m), 3.59 (1H, dd), 3.67 (1H, q), 3.72 (1H, d), 3.94 (1H, dd), 4.06 (1H, d), 4.42 (1H, s), 6.91 (1H, s)

10

LCMSスペクトル: MH+ 362, 保持時間2.08分間。

【1135】

(3S)-4-{2-クロロ-6-[(イソプロピルスルホニル)メチル]ピリミジン-4-イル}-3-メチルモルホリンの製造は上述した通りである。

【1136】

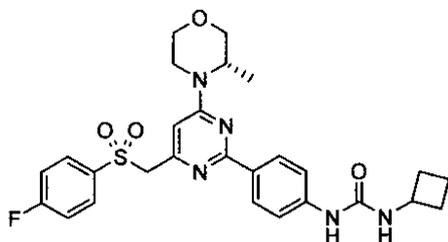
実施例61:

3-シクロブチル-1-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【1137】

20

【化247】



【1138】

シクロブチルアミン(0.96mmol)を、DMF(2mL)中のフェニルN-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(120mg, 0.21mmol)およびトリエチルアミン(0.090mL, 0.59mmol)に添加した。得られた溶液を50 で3時間攪拌した。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびMeCNの混合物を用いた分取用HPLCで精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(117mg)。

30

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.20 (3H, d), 1.57 - 1.66 (2H, m), 1.81 - 1.91 (2H, m), 2.18 - 2.24 (2H, m), 3.17 (1H, dt), 3.47 (1H, dt), 3.63 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.08 - 4.19 (2H, m), 4.38 (1H, s), 4.71 (2H, s), 6.42 (1H, d), 6.64 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.46 (2H, t), 7.78 (2H, d), 7.85 - 7.89 (2H, m), 8.53 (1H, s)

40

LCMSスペクトル: MH+ 540, 保持時間2.25分間。

【1139】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、または、フェニルN-[4-[4-[2-(4-フルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、および、適切なアミンから製造した。

【1140】

【表 80】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|---|-------------|-------------|
| 61a | | 1-エチル-3-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 514 | 2.02 |
| 61b | | 1-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-プロパン-2-イル-尿素 | 528 | 2.17 |
| 61c | | 1-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素 | 530 | 1.72 |
| 61d | | 1-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(1-ヒドロキシ-2-メチル-プロパン-2-イル)尿素 | 558 | 1.99 |
| 61e | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 557 | 1.98 |
| 61f | | 3-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-プロピル-尿素 | 528 | 2.18 |

10

20

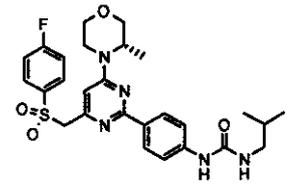
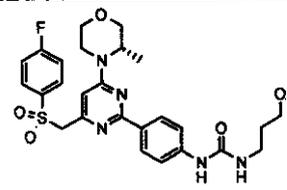
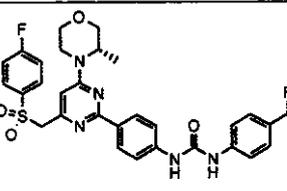
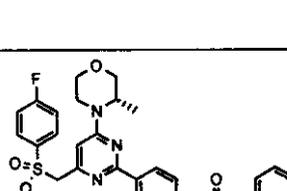
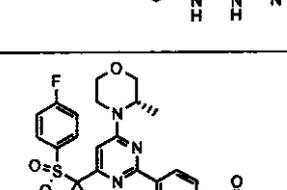
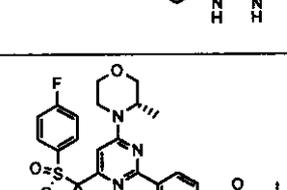
30

40

【 1 1 4 1 】

【表 8 1】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|---|-----|------|
| 61g |  | 1-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-メチルプロピル)尿素 | 542 | 2.34 |
| 61h |  | 1-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(3-ヒドロキシプロピル)尿素 | 544 | 1.76 |
| 61i |  | 1-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]尿素 | 630 | 2.82 |
| 61j |  | 1-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-ピリジン-2-イル-尿素 | 563 | 2.40 |
| 61k |  | 1-[4-[4-[2-(4-フルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 | 528 | 2.19 |
| 61l |  | 1-エチル-3-[4-[4-[2-(4-フルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 542 | 2.34 |

10

20

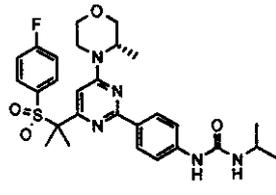
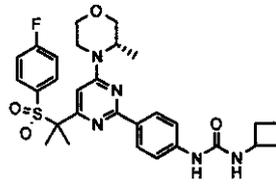
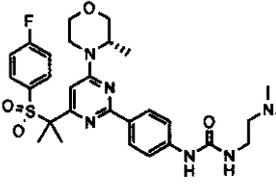
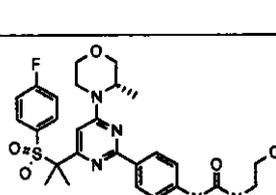
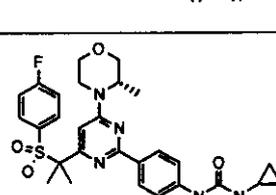
30

【 1 1 4 2 】

40

【表 8 2】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|--|-----|------|
| 61m |  | 1-[4-[4-[2-(4-フルオロフェニル)スルホ ニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチル モルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フ ェニル]-3-プロパン-2-イル-尿素 | 556 | 2.49 |
| 61n |  | 3-シクロブチル-1-[4-[4-[2-(4-フルオロ フェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピ リミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 568 | 2.57 |
| 61o |  | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[2-(4-フルオロフェニル)スル ホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチ ルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル] フェニル]尿素 | 585 | 1.91 |
| 61p |  | 1-[4-[4-[2-(4-フルオロフェニル)スルホ ニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチル モルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フ ェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素 | 558 | 2.01 |
| 61q |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[2-(4-フルオ ロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピ リミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 554 | 2.35 |

10

20

30

【 1 1 4 3 】

実施例61a: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.07 (3H, t), 1.20 (3H, d), 3.09 - 3.21 (3H, m), 3.49 (1H, dd), 3.63 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.11 (1H, d), 4.37 (1H, s), 4.71 (2H, s), 6.13 (1H, t), 6.64 (1H, s), 7.38 (2H, d), 7.46 (2H, t), 7.78 (2H, d), 7.85 - 7.88 (2H, m), 8.64 (1H, s)

実施例61b: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.11 (6H, d), 1.20 (3H, d), 3.18 (1H, dt), 3.48 (1H, dt), 3.63 (1H, dd), 3.73 - 3.81 (2H, m), 3.97 (1H, dd), 4.11 (1H, d), 4.38 (1H, s), 4.71 (2H, s), 6.03 (1H, d), 6.64 (1H, s), 7.36 (2H, d), 7.46 (2H, t), 7.79 (2H, d), 7.85 - 7.89 (2H, m), 8.51 (1H, s)

実施例61c: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.20 (3H, d), 3.13 - 3.21 (3H, m), 3.44 - 3.50 (3H, m), 3.63 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.11 (1H, d), 4.37 (1H, s), 4.71 - 4.74 (3H, m), 6.22 (1H, t), 6.64 (1H, s), 7.38 (2H, d), 7.46 (2H, t), 7.79 (2H, d), 7.85 - 7.89 (2H, m), 8.78 (1H, s)

実施例61d: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.20 (3H, d), 1.24 (6H, s), 3.14 - 3.20 (2H, m), 3.39 (1H, d), 3.48 (1H, t), 3.63 (1H, d), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.11 (1H, d), 4.37 (1H, s), 4.72 (2H, s), 4.95 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.46 (2H, t), 7.78 (2H, d), 7.86 - 7.89 (2H, m), 8.72 (1H,

40

50

s)

実施例61e: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.20 (3H, d), 2.18 (6H, s), 2.34 (2H, t), 3.14 - 3.21 (3H, m), 3.48 (1H, dt), 3.63 (1H, d), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.04 - 4.12 (1H, m), 4.37 (1H, s), 4.71 (2H, s), 6.13 (1H, t), 6.64 (1H, s), 7.37 (2H, d), 7.46 (2H, t), 7.78 (2H, d), 7.85 - 7.89 (2H, m), 8.86 (1H, s)

実施例61f: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 0.89 (3H, t), 1.20 (3H, d), 1.46 (2H, sextet)、3.06 (2H, q), 3.17 (1H, dt), 3.48 (1H, dt), 3.63 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.11 (1H, d), 4.37 (1H, s), 4.71 (2H, s), 6.17 (1H, t), 6.64 (1H, s), 7.38 (2H, d), 7.46 (2H, t), 7.79 (2H, d), 7.86 - 7.89 (2H, m), 8.62 (1H, s)

10

実施例61g: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 0.89 (6H, d), 1.20 (3H, d), 1.67 - 1.72 (1H, m), 2.94 (2H, t), 3.17 (1H, t), 3.48 (1H, t), 3.63 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.11 (1H, d), 4.38 (1H, s), 4.72 (2H, s), 6.21 (1H, t), 6.65 (1H, s), 7.38 (2H, d), 7.46 (2H, t), 7.79 (2H, d), 7.85 - 7.89 (2H, m), 8.62 (1H, s)

実施例61h: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.20 (3H, d), 1.60 (2H, 五重項)、3.14 - 3.21 (3H, m), 3.45 - 3.51 (3H, m), 3.63 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.11 (1H, d), 4.38 (1H, s), 4.47 (1H, t), 4.71 (2H, s), 6.17 (1H, t), 6.64 (1H, s), 7.38 (2H, d), 7.46 (2H, t), 7.78 (2H, d), 7.85 - 7.89 (2H, m), 8.68 (1H, s)

20

実施例61i: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 9.10 (1H, s), 9.02 (1H, s), 7.86 - 7.89 (4H, m), 7.64 - 7.70 (4H, m), 7.45 - 7.49 (4H, m), 6.68 (1H, s), 4.73 (2H, s), 4.39 (1H, s), 4.13 (1H, d), 3.98 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.64 (1H, dd), 3.49 (1H, td), 3.19 (1H, td), 1.21 (3H, d)

実施例61j: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.21 (3H, d), 3.19 (1H, dt), 3.50 (1H, dt), 3.64 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.12 (1H, d), 4.39 (1H, s), 4.74 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.02 - 7.05 (1H, m), 7.45 - 7.59 (5H, m), 7.75 - 7.79 (1H, m), 7.86 - 7.90 (4H, m), 8.30 (1H, d), 9.42 (1H, s), 10.52 (1H, s)

実施例61k: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.27 (3H, d), 1.84 (6H, d), 2.71 (3H, d), 3.19 - 3.26 (1H, m), 3.52 - 3.57 (1H, m), 3.70 (1H, dd), 3.82 (1H, d), 4.02 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.59 (1H, s), 6.09 - 6.10 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.36 (2H, t), 7.44 (2H, d), 7.60 - 7.63 (2H, m), 7.83 (2H, d), 8.76 (1H, s)

30

実施例61l: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.07 (3H, t), 1.22 (3H, d), 1.79 (6H, d), 3.09 - 3.20 (3H, m), 3.50 (1H, t), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.17 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.13 (1H, t), 6.68 (1H, s), 7.31 (2H, t), 7.38 (2H, d), 7.54 - 7.58 (2H, m), 7.78 (2H, d), 8.62 (1H, s)

実施例61m: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.11 (6H, d), 1.22 (3H, d), 1.79 (6H, d), 3.11 - 3.20 (1H, m), 3.50 (1H, t), 3.65 (1H, d), 3.75 - 3.80 (2H, m), 3.98 (1H, d), 4.17 (1H, d), 4.54 (1H, s), 6.03 (1H, d), 6.68 (1H, s), 7.31 (2H, t), 7.36 (2H, d), 7.54 - 7.58 (2H, m), 7.78 (2H, d), 8.50 (1H, s)

40

実施例61n: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.21 (3H, d), 1.57 - 1.66 (2H, m), 1.78 (6H, d), 1.82 - 1.91 (2H, m), 2.14 - 2.25 (2H, m), 3.17 (1H, dt), 3.49 (1H, dt), 3.64 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.09 - 4.18 (2H, m), 4.54 (1H, s), 6.43 (1H, d), 6.68 (1H, s), 7.31 (2H, t), 7.36 (2H, d), 7.54 - 7.58 (2H, m), 7.78 (2H, d), 8.53 (1H, s)

実施例61o: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.22 (3H, d), 1.79 (6H, d), 2.18 (6H, s), 2.34 (2H, t), 3.13 - 3.21 (3H, m), 3.50 (1H, t), 3.64 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.17 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.14 (1H, t), 6.67 (1H, s), 7.31 (2H, t), 7.37 (2H, d), 7.54 - 7.58 (2H, m), 7.78 (2H, d), 8.85 (1H, s)

実施例61p: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.22 (3H, d), 1.79 (6H, d), 3.14 - 3

50

.21 (3H, m), 3.44 - 3.53 (3H, m), 3.65 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, dd), 4.17 (1H, d), 4.55 (1H, s), 4.72 (1H, t), 6.23 (1H, t), 6.68 (1H, s), 7.31 (2H, t), 7.37 (2H, d), 7.54 - 7.58 (2H, m), 7.78 (2H, d), 8.77 (1H, s)

実施例61q: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.62 - 0.67 (2H, m), 1.22 (3H, d), 1.79 (6H, d), 2.54 - 2.58 (1H, m), 3.17 (1H, dt), 3.49 (1H, dt), 3.65 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.17 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.40 (1H, d), 6.68 (1H, s), 7.31 (2H, t), 7.39 (2H, d), 7.54 - 7.58 (2H, m), 7.79 (2H, d), 8.50 (1H, s)

試験(c): 実施例(61) 0.33 μM ; 実施例(61a) 0.75 μM ; 実施例(61b) 0.038 μM ; 実施例(61c) 0.41 μM ; 実施例(61d) 0.18 μM ; 実施例(61e) 0.12 μM ; 実施例(61g) 0.45 μM ; 実施例(61h) 0.79 μM ; 実施例(61k) 0.12 μM ; 実施例(61l) 0.099 μM ; 実施例(61m) 0.03 μM ; 実施例(61n) 0.038 μM ; 実施例(61o) 0.045 μM ; 実施例(61q) 0.077 μM

10

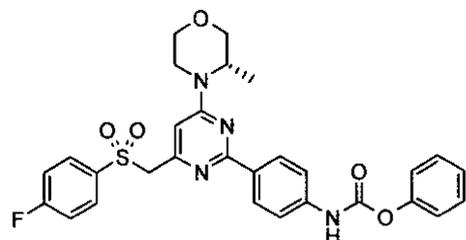
【 1 1 4 4 】

以下で、フェニルN-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

フェニルN-[4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 1 4 5 】

【 化 2 4 8 】



20

【 1 1 4 6 】

フェニルクロロホルメート(0.474mL, 3.77mmol)を、ジオキサン(20mL)中の4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(1.67g, 3.77mmol)および炭酸水素ナトリウム(476mg, 5.66mmol)に窒素下で一滴ずつ添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、DCM(50mL)中に再溶解させ、水(50mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させ、粗生成物を得て、これをジエチルエーテルで粉砕し、望ましい生成物を得た(1.90g)。

30

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.21 (3H, d), 3.15 - 3.22 (1H, m), 3.35 (1H, s), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.63 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.13 (1H, d), 4.39 (1H, s), 4.73 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.24 - 7.26 (2H, m), 7.43 - 7.48 (4H, m), 7.53 (2H, d), 7.86 - 7.90 (4H, m), 10.39 (1H, s)

LCMSスペクトル: MH+ 563, 保持時間2.65分間。

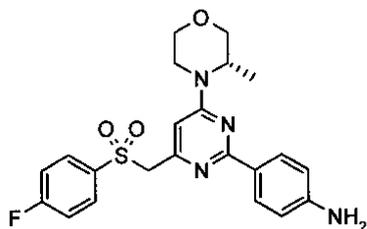
40

【 1 1 4 7 】

4-[4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 1 4 8 】

【化249】



【1149】

ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(136mg, 0.19mmol)を、DME:水:エタノール(7:3:2)中の18%DMF(20mL)中の4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(1.107g, 5.05mmol)および2-クロロ-4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(1.50g, 3.89mmol)および炭酸ナトリウム(5mL, 10.00mmol)に添加した。得られた溶液を90℃で4時間撹拌した。この反応混合物を、酢酸エチル(20mL)で希釈し、水で洗浄した(2×20mL)。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の5~60%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料をクリーム色の固体として得た(1.670g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.18 (3H, d), 3.10 - 3.18 (1H, m), 3.44 - 3.50 (1H, m), 3.62 (1H, dd), 3.75 (1H, d), 3.96 (1H, dd), 4.07 (1H, d), 4.35 (1H, s), 4.67 (2H, s), 5.52 (2H, s), 6.49 (2H, d), 6.53 (1H, s), 7.45 (2H, t), 7.62 (2H, d), 7.84 - 7.88 (2H, m)

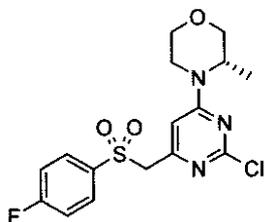
LCMSスペクトル: MH+ 443, 保持時間1.96分間。

【1150】

2-クロロ-4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【1151】

【化250】



【1152】

トリエチルアミン(1.117ml, 8.01mmol)を、DCM(36.4mL)中の2,4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]ピリミジン(2.34g, 7.29mmol)に0℃で添加し、続いてDCM(20mL)中の(3S)-3-メチルモルホリン(0.737g, 7.29mmol)を15分間にわたり添加した。続いてこの反応液を室温で16時間撹拌した。この反応混合物を水(50mL)で洗浄し、有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~50%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料をベージュ色の固体として得た(1.530g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.17 (3H, d), 3.13 - 3.20 (1H, m), 3.27 - 3.28 (1H, m), 3.39 - 3.46 (1H, m), 3.57 (1H, dd), 3.72 (1H, d), 3.93 (1H, dd), 4.17 (1H, s), 4.65 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.48 (2H, t), 7.83 - 7.87 (2H, m)

LCMSスペクトル: MH+ 386, 保持時間1.94分間。

【1153】

2,4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]ピリミジン

【1154】

10

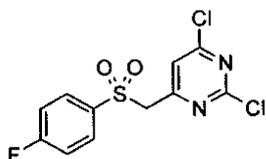
20

30

40

50

【化251】



【1155】

3-クロロペルオキシ安息香酸(3.78g, 21.89mmol)を、DCM(36.5mL)中の2, 4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)スルファニルメチル]ピリミジン(2.11g, 7.30mmol)に一部ずつ添加し、この反応液を室温で2時間撹拌した。この反応混合物を、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(50mL)で洗浄し、有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、望ましい生成物を得た(2.35g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 4.99 (2H, s), 7.48 - 7.52 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.85 - 7.88 (2H, m)

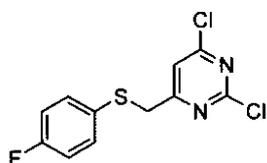
LCMSスペクトル: MH⁺ 319, 保持時間2.01分間。

【1156】

2, 4-ジクロロ-6-[(4-フルオロフェニル)スルファニルメチル]ピリミジン

【1157】

【化252】



【1158】

オキシ塩化リン(15.2g, 99.1mmol)を、6-[(4-フルオロフェニル)スルファニルメチル]-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン(2.5g, 9.91mmol)に添加し、得られた溶液を還流下で7時間撹拌した。この反応液を自然に冷却し、オキシ塩化リンを減圧下で除去し、茶色の油を得た。これを、DCMに溶解させ、氷水(50mL)を添加し、続いて固体の炭酸水素ナトリウムを添加した(泡立ちが止まるまで)。水層をDCMで抽出し(2×50mL)、有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の0~40%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を黄色のゴムとして得た(2.11g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 4.21 (2H, s), 7.09 - 7.14 (2H, m), 7.34 - 7.38 (2H, m), 7.58 (1H, s)

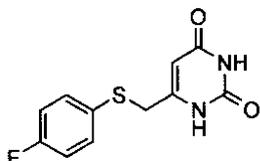
LCMSスペクトル: M-H⁺ 287, 保持時間2.51分間。

【1159】

6-[(4-フルオロフェニル)スルファニルメチル]-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン

【1160】

【化253】



【1161】

DBU(4.02mL, 26.91mmol)を、DMF(90mL)中の4-フルオロベンゼンthiol(3.45g, 26.91mmol)に室温で添加した。得られた溶液を20℃で15分間撹拌した。続いて6-(シクロメチル)-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン(2.88g, 17.94mmol)を添加し、この反応液を4時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、DCM(100mL)で希釈し、水(100mL)で洗浄した。水層を2M塩酸で

10

20

30

40

50

酸性化し、白色の固体を得て、これをろ過し、水で洗浄し、続いて真空中で乾燥させ、望ましい生成物を得た(2.5g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 3.80 (2H, s), 5.20 (1H, s), 7.18 - 7.23 (2H, m), 7.45 - 7.49 (2H, m), 10.90 (1H, s), 10.93 (1H, s)

LCMSスペクトル: M-H- 251, 保持時間0.80分間。

【1162】

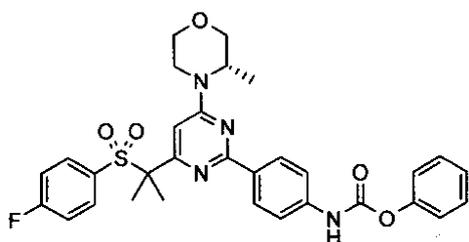
以下で、フェニルN-[4-[4-[2-(4-フルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

【1163】

フェニルN-[4-[4-[2-(4-フルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【1164】

【化254】



【1165】

フェニルクロロホルメート(0.482mL, 3.83mmol)を、ジオキササン(20mL)中の4-[4-[2-(4-フルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(1.8g, 3.83mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.482g, 5.74mmol)に窒素下で一滴ずつ添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、DCM(50mL)中に再溶解させ、水(50mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させ、粗生成物を得て、これをジエチルエーテルで粉碎し、望ましい材料を白色の固体として得た(2.26g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, d), 1.80 (6H, d), 3.18 (1H, dt), 3.50 (1H, dt), 3.65 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, dd), 4.19 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.24 - 7.33 (5H, m), 7.45 (2H, t), 7.52 (2H, d), 7.55 - 7.58 (2H, m), 7.88 (2H, d), 10.39 (1H, s)

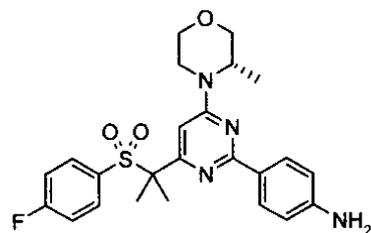
LCMSスペクトル: MH+ 591, 保持時間3.10分間。

【1166】

4-[4-[2-(4-フルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【1167】

【化255】



【1168】

ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(170mg, 0.24mmol)を、DME:水:エタノール(7:3:2)中の18%DMF(20mL)中の4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサポロラン-2-イル)アニリン(1.376g, 6.28mmol)および2-クロロ-4-[2-(4-フルオロフェニ

10

20

30

40

50

ル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(2g, 4.83mmol)および炭酸ナトリウム(5mL, 10.00mmol)に添加した。得られた溶液を90℃で4時間攪拌した。この反応混合物を、酢酸エチル(20mL)で希釈し、水で洗浄した(2×20mL)。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の5~60%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料をクリーム色の固体として得た(1.80g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.20 (3H, d), 1.76 (6H, d), 3.14 (1H, dt), 3.48 (1H, dt), 3.63 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.96 (1H, dd), 4.13 (1H, d), 4.51 (1H, d), 5.50 (2H, s), 6.49 (2H, d), 6.58 (1H, s), 7.31 (2H, t), 7.54 - 7.57 (2H, m), 7.62 (2H, d)

10

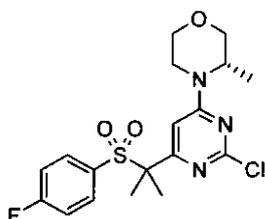
LCMSスペクトル: MH+ 471, 保持時間2.57分間。

【 1 1 6 9 】

2-クロロ-4-[2-(4-フルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【 1 1 7 0 】

【化 2 5 6】



20

【 1 1 7 1 】

ヨードメタン(0.32mL, 5.20mmol)を、DMF(2mL)中のナトリウムtert-ブトキシド(498mg, 5.20mmol)および2-クロロ-4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(2g, 5.18mmol)に-10℃で添加した。攪拌を容易にするために、得られた濃い懸濁液を室温で15分間攪拌した。ヨードメタン(0.32mL, 5.20mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(498mg, 5.20mmol)を再度この反応液に添加し、得られた懸濁液を室温で15分間攪拌した。この反応混合物を、DCM(20mL)で希釈し、水(20mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~50%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製した。純粋な分画を乾燥するまで蒸発させた。望ましい生成物を白色の固体として得た(2.00g)。

30

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.19 (3H, d), 1.67 (6H, d), 3.17 (1H, dt), 3.43 (1H, dt), 3.58 (1H, dd), 3.72 (1H, d), 3.93 (1H, dd), 4.01 (1H, d), 4.38 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.44 (2H, t), 7.58 - 7.61 (2H, m)

LCMSスペクトル: MH+ 414, 保持時間2.35分間。

【 1 1 7 2 】

2-クロロ-4-[(4-フルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

40

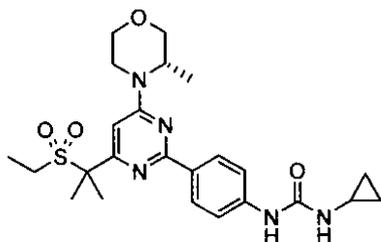
【 1 1 7 3 】

実施例62:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【 1 1 7 4 】

【化 2 5 7】



【 1 1 7 5】

DMF(2mL)中のフェニルN-[4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(150mg, 0.29mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.120mL, 0.86mmol)を添加し、続いてシクロプロピルアミン(0.100mL, 1.44mmol)を添加し、この反応液を50℃で2時間加熱した。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびアセトニトリルの混合物を用いた分取用HPLCで精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(85mg)。

10

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.14 (3H, t), 1.23 (3H, d), 1.79 (6H, s), 2.55 (1H, m), 3.17 - 3.21 (1H, m), 3.23 (2H, d), 3.46 - 3.50 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.23 (1H, d), 4.59 (1H, s), 6.43 (1H, d), 6.75 (1H, s), 7.51 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.54 (1H, s)。

20

LCMSスペクトル: MH⁺ 488, 保持時間2.19分間。

【 1 1 7 6】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、または、フェニルN-[4-[4-(エチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートのいずれか、および、適切なアミンから製造した。

【 1 1 7 7】

【表 8 3】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|---|-------------|-------------|
| 62a | | 1-[4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル尿素 | 502 | 2.42 |
| 62b | | 1-エチル-3-[4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 476 | 2.16 |
| 62c | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 519 | 2.10 |
| 62d | | 1-[4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素 | 492 | 1.83 |
| 62e | | 3-シクロプロチル-1-[4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 462 | 2.00 |
| 62f | | 3-シクロプロチル-1-[4-[4-(エチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 474 | 2.14 |
| 62g | | 1-エチル-3-[4-[4-(エチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 448 | 1.87 |
| 62h | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-(エチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 491 | 1.83 |

10

20

30

40

実施例62a: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.14 (3H, t), 1.23 (3H, d), 1.54 - 1.68 (2H, m), 1.78 (6H, s), 1.83 - 1.90 (2H, d), 2.18 - 2.25 (2H, m), 3.17 - 3.21 (1H, m), 3.23 (2H, q), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.15 (1H, q), 4.22 (1H, d), 4.59 (1H, s), 6.46 (1H, d), 6.75 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.56 (1H, s)

実施例62b: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.07 (3H, t), 1.14 (3H, t), 1.23 (3H, d), 1.78 (6H, d), 3.09 - 3.16 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.22 (2H, t), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.23 (1H, d), 4.58 (1H, s), 6.16 (1H, t), 6.75 (1H, d), 7.50 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.66 (1H, s)

10

実施例62c: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.07 (3H, t), 1.14 (3H, t), 1.23 (3H, d), 1.78 (6H, d), 3.09 - 3.16 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.22 (2H, t), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.23 (1H, d), 4.58 (1H, s), 6.16 (1H, t), 6.75 (1H, d), 7.50 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.66 (1H, s)

実施例62d: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.14 (3H, t), 1.22 - 1.24 (3H, m), 1.78 (6H, s), 3.17 (1H, t), 3.20 - 3.22 (2H, s), 3.24 (2H, m), 3.46 (2H, q), 3.48 (1H, m), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.21 - 4.24 (1H, m), 4.57 - 4.60 (1H, m), 4.73 (1H, t), 6.25 (1H, t), 6.75 (1H, s), 7.48 - 7.51 (2H, m), 8.23 (2H, d), 8.80 (1H, s)

20

実施例62e: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.14 (3H, t), 1.27 (3H, d), 1.78 (6H, m), 2.68 (3H, d), 3.18 (1H, m), 3.24 (2H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.23 (1H, d), 4.59 (1H, s), 6.07 (1H, t), 6.75 (1H, s), 7.51 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.74 (1H, s)

実施例62f: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 - 1.25 (3H, m), 1.35 (3H, t), 1.59 - 1.66 (2H, m), 1.83 - 1.86 (2H, m), 2.19 - 2.23 (2H, m), 3.18 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.47 - 3.50 (1H, m), 3.66 (1H, d), 3.76 - 3.79 (1H, m), 3.96 (1H, d), 4.14 (2H, d), 4.45 (3H, m), 6.47 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.47 - 7.49 (2H, m), 8.18 - 8.20 (2H, m), 8.56 (1H, s)

実施例62g: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.07 (3H, t), 1.24 (3H, d), 1.35 (3H, t), 3.09 - 3.16 (2H, m), 3.21 - 3.26 (1H, m), 3.33 (2H, d), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.14 (1H, d), 4.45 (3H, s), 6.17 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.48 - 7.51 (2H, m), 8.18 - 8.20 (2H, m), 8.66 (1H, s)

30

実施例62h: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.23 - 1.25 (3H, m), 1.35 (3H, t), 2.18 (6H, s), 2.34 (2H, t), 3.20 (3H, q), 3.33 (2H, d), 3.47 - 3.53 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.14 (1H, d), 4.45 (3H, s), 6.16 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.47 - 7.51 (2H, m), 8.18 - 8.20 (2H, m), 8.89 (1H, s)

【 1 1 7 9 】

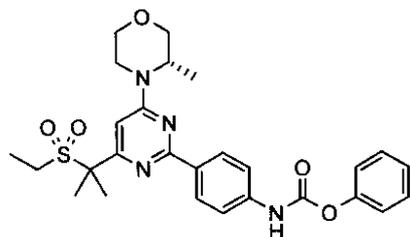
40

以下で、フェニルN-[4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

フェニルN-[4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 1 8 0 】

【化258】



【1181】

フェニルクロロホルメート(0.373mL, 2.97mmol)を、ジオキサン(25mL)中の4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(1.20g, 2.97mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.374g, 4.45mmol)に窒素下で一滴ずつ添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、酢酸エチル(150mL)と水(150mL)とで分配した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させ、望ましい材料を白色の固体として得た(1.40g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.14 (3H, t), 1.24 (3H, d), 1.79 (6H, d), 3.24 (3H, q), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, d), 4.60 (1H, s), 6.74 - 6.79 (2H, m), 7.24 - 7.27 (2H, m), 7.43 - 7.47 (2H, m), 7.61 - 7.64 (2H, m), 8.33 (2H, d), 10.43 (1H, s)

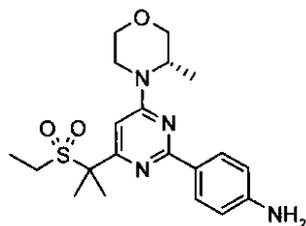
LCMSスペクトル: MH⁺ 525, 保持時間2.84分間。

【1182】

4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【1183】

【化259】



【1184】

ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.360g, 0.51mmol)を、DME:エタノール(7:3:2)中の18%DMF混合物(25mL)中の2-クロロ-4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(1.784g, 5.13mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(1.404g, 6.41mmol)および炭酸ナトリウム(12.82mL, 25.64mmol)の脱気した溶液に添加した。得られた溶液を85℃で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、DCM(150mL)と水(100mL)とで分配し、有機物をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、0~DCM中の2.5%メタノールの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を茶色の固体として得た(1.20g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.13 (3H, t), 1.21 (3H, d), 1.76 (6H, d), 3.14 - 3.18 (1H, m), 3.23 (2H, q), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, d), 3.95 - 3.99 (1H, m), 4.17 - 4.21 (1H, m), 4.54 - 4.56 (1H, m), 5.54 (2H, d), 6.61 (1H, d), 6.62 (2H, t), 8.06 (2H, d)

LCMSスペクトル: MH⁺ 405, 保持時間2.14分間。

【1185】

2-クロロ-4-[4-(2-エチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

10

20

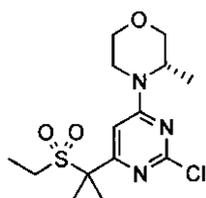
30

40

50

【 1 1 8 6 】

【 化 2 6 0 】



【 1 1 8 7 】

ヨードメタン(0.321mL, 5.13mmol)を、DMF(75mL)中のナトリウムtert-ブトキシド(0.49 10
3g, 5.13mmol)および2-クロロ-4-(エチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリ
ン-4-イル]ピリミジン(1.64g, 5.13mmol)に-5 で添加した。この溶液を-5 で15分間攪
拌した。追加のヨードメタン(0.321mL, 5.13mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(0.4
93g, 5.13mmol)を添加し、この反応液を-5 で15分間攪拌した。この反応混合物をDCM(20
0mL)で希釈し、水(2×100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機物を乾燥させ(MgSO
4)、ろ過し、蒸発させ、望ましい材料を茶色の固体として得た(1.784g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.16 (3H, t), 1.21 (3H, d), 1.69
(6H, s), 3.15 - 3.19 (2H, m), 3.14 - 3.24 (1H, m), 3.41 - 3.48 (1H, m), 3.57 - 3
.61 (1H, m), 3.72 (1H, d), 3.92 - 3.95 (1H, m), 4.05 - 4.44 (2H, m), 6.87 (1H, s
) 20

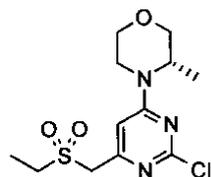
LCMSスペクトル: MH⁺ 348, 保持時間1.79分間。

【 1 1 8 8 】

2-クロロ-4-(エチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジ
ン

【 1 1 8 9 】

【 化 2 6 1 】



【 1 1 9 0 】

エタンスルフィン酸のナトリウム塩(3.94g, 33.94mmol)を、アセトニトリル(250mL)中
の2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(12.0g,
33.94mmol)に室温で一部ずつ添加した。得られた懸濁液を80 で16時間攪拌した。この反
応混合物を乾燥するまで蒸発させ、残留物をDCM(250mL)と水(200mL)とで分配した。有機
層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュ
シリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~40%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望
ましい材料を黄色の固体として得た(5.94g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (3H, m), 1.28 (3H, t), 3.22 40
(2H, d), 3.32 (1H, s), 3.42 - 3.49 (1H, m), 3.58 - 3.62 (1H, m), 3.73 (1H, d), 3
.92 - 3.96 (2H, m), 4.25 - 4.31 (1H, m), 4.43 (2H, s), 6.92 (1H, s)

LCMSスペクトル: MH⁺ 320, 保持時間1.46分間。

【 1 1 9 1 】

2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は
上述した通りである。

以下で、フェニルN-[4-[4-(エチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-
イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

【 1 1 9 2 】

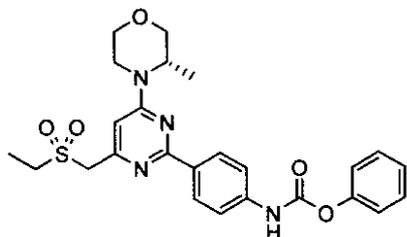
フェニルN-[4-[4-(エチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピ

50

リミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 1 9 3 】

【 化 2 6 2 】



10

【 1 1 9 4 】

フェニルクロロホルメート(0.207mL, 1.65mmol)を、ジオキサン(15mL)中の4-[4-(エチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(620mg, 1.65mmol)および炭酸水素ナトリウム(208mg, 2.47mmol)に窒素下で一滴ずつ添加した。得られた懸濁液を室温で2時間撹拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、残留物を酢酸エチル(200mL)と水(200mL)とで分配した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させ、望ましい材料を白色の固体として得た(885mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.21 - 1.29 (3H, m), 1.35 (3H, t), 3.20 - 3.28 (2H, m), 3.47 - 3.54 (2H, m), 3.64 - 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.01 (1H, m), 4.20 (1H, d), 4.48 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.24 - 7.30 (3H, m), 7.42 - 7.48 (2H, m), 7.64 (2H, d), 8.28 - 8.30 (2H, m), 10.45 (1H, s)

20

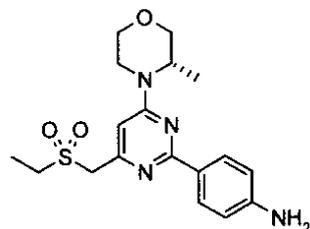
LCMSスペクトル: MH+ 497, 保持時間2.57分間。

【 1 1 9 5 】

4-[4-(エチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 1 9 6 】

【 化 2 6 3 】



30

【 1 1 9 7 】

ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.162g, 0.23mmol)を、DME:水:エタノール(7:3:2)中の18%DMF混合物(20mL)中の2-クロロ-4-(エチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(0.74g, 2.31mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.634g, 2.89mmol)および炭酸ナトリウム(5.78mL, 11.57mmol)の脱気した溶液に添加した。得られた溶液を85℃で30分間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、DCM(100mL)で希釈し、続いて水(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、0~DCM中の2.5%メタノールの溶出勾配を用いて精製した。得られた材料をさらにSCXカラムを用いて、メタノール中の7Mアンモニアで溶出させることによって精製し、望ましい材料を黄色の固体として得た(0.62g)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (3H, d), 1.34 (3H, t), 3.16 - 3.19 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.96 - 3.99 (1H, m), 4.12 (1H, s), 4.42 (3H, d), 5.56 (2H, s), 6.59 - 6.62 (2H, m), 6.67 (1H, s), 8.01 - 8.04 (2H, m)

LCMSスペクトル: MH+ 377, 保持時間1.83分間。

50

【 1 1 9 8 】

2-クロロ-4-(エチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

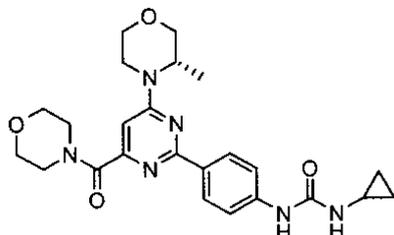
【 1 1 9 9 】

実施例63:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【 1 2 0 0 】

【化264】



10

【 1 2 0 1 】

2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボン酸(100mg, 0.25mmol)を、乾燥DMF(3mL)中のモルホリン(0.066mL, 0.75mmol)、DIPEA(0.132mL, 0.75mmol)およびHATU(144mg, 0.38mmol)に、窒素下で、室温で30分間にわたり添加した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、粗生成物を極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびアセトニトリルの混合物を用いた分取用HPLCによって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(98mg)。

20

NMRスペクトル: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 0.40-0.44 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.23-1.25 (3H, d), 2.54-2.59 (1H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.46-3.49 (3H, m), 3.60-3.69 (7H, m), 3.74-3.77 (1H, d), 3.95-3.99 (1H, dd), 4.21-4.24 (1H, d), 4.56 (1H, s), 6.43-6.44 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.50-7.52 (2H, d), 8.18-8.20 (2H, d), 8.54 (1H, s)

LCMSスペクトル: MH⁺ 467, 保持時間1.69分間。

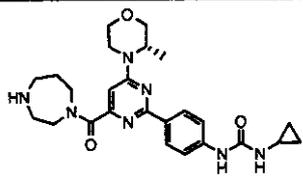
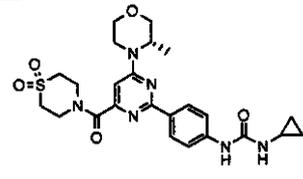
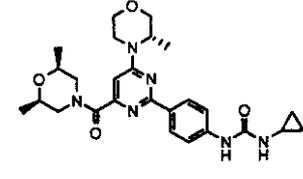
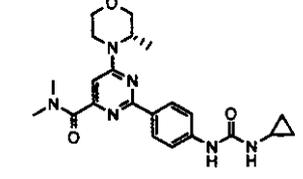
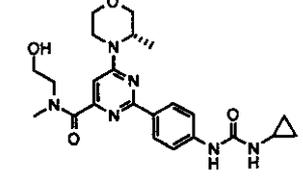
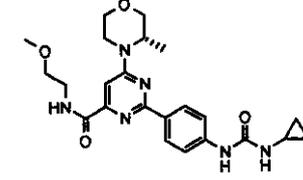
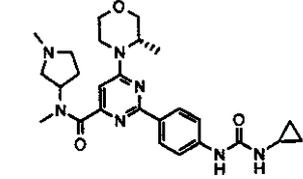
【 1 2 0 2 】

30

以下の化合物を、類似した方法で、2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボン酸を用いて適切なアミンから製造した。

【 1 2 0 3 】

【表 8 4】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|---|--|-------------|-------------|
| 63a |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-(1, 4-ジアゼパン-1-カルボニル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 479 | 1.6 |
| 63b |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-(1, 1-ジオキソ 1, 4-チアジナン-4-カルボニル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 514 | 1.74 |
| 63c |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-カルボニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 494 | 1.93 |
| 63d |  | 2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-N, N-ジメチル-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキサミド | 424 | 1.69 |
| 63e |  | 2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキサミド | 455 | 1.53 |
| 63f |  | 2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキサミド | 455 | 1.92 |
| 63g |  | 2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-N-メチル-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド | 494 | 1.72 |

10

20

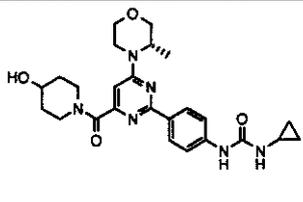
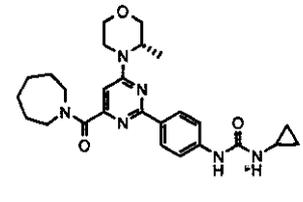
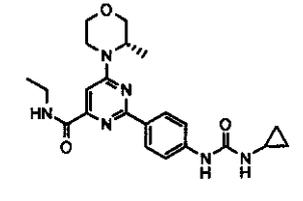
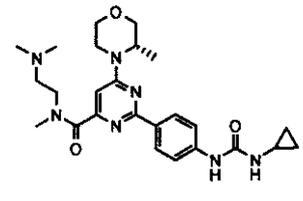
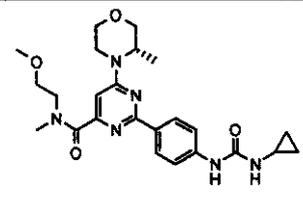
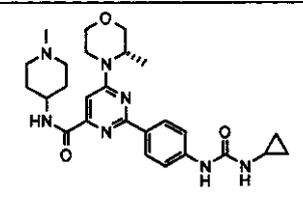
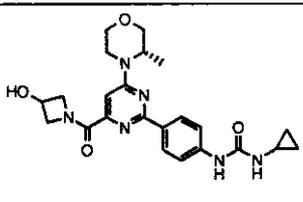
30

40

【 1 2 0 4 】

【表 8 5】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|---|-----|------|
| 63h |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-(4-ヒドロキシ ピペリジン-1-カルボニル)-6-[(3S)-3-メ チルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イ ル]フェニル]尿素 | 481 | 1.54 |
| 63i |  | 1-[4-[4-(アゼパン-1-カルボニル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピ リミジン-2-イル]フェニル]-3-シクロプロ ピル-尿素 | 479 | 2.15 |
| 63j |  | 2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-N-エチル-6-[(3S)-3-メチルモ ルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキ サミド | 425 | 2.00 |
| 63k |  | 2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチル-6-[(3S)-3-メチルモルホリン -4-イル]ピリミジン-4-カルボキサミド | 482 | 1.68 |
| 63l |  | 2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)-N-メチ ル-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリミジン-4-カルボキサミド | 469 | 1.77 |
| 63m |  | 2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン -4-イル]-N-(1-メチル-4-ピペリジル)ピリ ミジン-4-カルボキサミド | 494 | 1.93 |
| 63n |  | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-(3-ヒドロキシ アゼチジン-1-カルボニル)-6-[(3S)-3-メ チルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イ ル]フェニル]尿素 | 453 | 1.62 |

10

20

30

40

【 1 2 0 5 】

【表 8 6】

(続き)

| | | | | |
|-----|--|--|-----|------|
| 63o | | 2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-N-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]メチル-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキサミド | 491 | 1.79 |
| 63p | | 2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-N-(ジメチルカルバモイルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキサミド | 482 | 1.80 |
| 63q | | N-シクロプロピル-2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-N-メチル-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキサミド | 451 | 1.85 |
| 63r | | 2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)-N-メチル-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボキサミド | 465 | 2.02 |
| 63s | | 2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-N-(オキセタン-3-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド | 453 | 1.84 |

10

20

30

【 1 2 0 6 】

実施例63a: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 0.68-0.68 (2H, d), 0.86-0.87 (2H, d), 1.34-1.35 (3H, d), 1.86-1.90 (1H, m), 1.94-2.02 (1H, m), 2.62-2.64 (1H, t), 2.99-3.04 (2H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.30-3.37 (1H, td), 3.56-3.59 (1H, d), 3.63-3.68 (3H, m), 3.72-3.75 (1H, d), 3.78-3.84 (3H, m), 4.02-4.06 (1H, dd), 4.15-4.18 (1H, d), 4.49 (1H, s), 4.98-4.99 (1H, d), 6.62-6.64 (1H, d), 7.07-7.08 (1H, d), 7.48-7.50 (2H, d), 8.30-8.33 (2H, m)

実施例63b: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.40-0.44 (2H, m), 0.63-0.67 (2H, m), 1.23-1.24 (3H, d), 1.64-1.70 (2H, m), 1.75-1.80 (2H, m), 2.54-2.58 (1H, m), 3.2-3.21 (1H, d), 3.36-3.44 (2H, dt), 3.46-3.53 (1H, m), 3.57-3.60 (1H, q), 3.62-3.65 (2H, m), 3.74-3.77 (1H, d), 3.95-3.98 (1H, dd), 4.21-4.24 (1H, d), 4.54 (1H, s), 6.43-6.44 (1H, d), 6.70-6.71 (1H, d), 7.49-7.51 (2H, d), 8.18-8.20 (2H, d), 8.45 (1H, s)

実施例63c: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 0.68-0.72 (2H, m), 0.86-0.90 (2H, m), 1.13-1.15 (3H, dd), 1.27-1.29 (3H, d), 1.35-1.37 (3H, d), 2.54-2.61 (1H, t), 2.62-2.66 (1H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 3.31-3.39 (1H, td), 3.57-3.63 (1H, td), 3.73-3.76 (3H, m), 3.82-3.85 (1H, d), 4.03-4.07 (1H, dd), 4.11-4.18 (2H, m), 4.51 (1H, s), 4.56-4.60 (1H, dd), 4.96 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.069 (1H, s), 7.51-7.53 (2H, d)

40

50

), 8.31-8.33 (2H, d)

実施例63d: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.42-0.44 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.23-1.25 (3H, d), 2.54-2.59 (1H, m), 2.99-3.01 (6H, d), 3.46-3.53 (1H, td), 3.62-3.66 (1H, dd), 3.74-3.77 (1H, d), 3.95-3.99 (1H, dd), 4.21-4.24 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.43-6.44 (1H, d), 6.71 (1H, s), 7.49-7.51 (2H, d), 8.19-8.21 (2H, d), 8.54 (1H, s)

実施例63e: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.41-0.44 (2H, m), 0.63-0.67 (2H, m), 1.23-1.25 (3H, d), 2.32-2.34 (1H, m), 2.54-2.61 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.18-3.25 (1H, td), 3.36-3.41 (1H, q), 3.49-3.50 (1H, d), 3.52-3.54 (1H, d), 3.57 (1H, s), 3.63-3.66 (1H, dd), 3.74-3.77 (1H, d), 3.95-3.99 (1H, dd), 4.21-4.23 (1H, d), 4.52 (1H, s), 4.74 (1H, s), 6.45-6.46 (1H, d), 6.70 (1H, s), 7.50-7.52 (2H, d), 8.17-8.20 (2H, m), 8.56 (1H, s)

実施例63f: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.41-0.45 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.24-1.26 (3H, d), 2.33-2.35 (1H, m), 2.67-2.69 (1H, m), 2.70 (1H, s), 2.74 (2H, s), 2.90 (3H, s), 3.49-3.53 (2H, m), 3.63-3.67 (1H, dd), 3.76-3.78 (1H, d), 3.96-4.00 (1H, dd), 4.35 (1H, s), 4.56-4.58 (1H, d), 6.43-6.44 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.52-7.54 (2H, d), 7.96 (1H, s), 8.38-8.40 (2H, d), 8.57 (1H, s)

実施例63g: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.41-0.44 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.23-1.25 (3H, d), 2.20 (2H, s), 2.27 (1H, s), 2.33-2.35 (2H, m), 2.67-2.69 (3H, m), 2.74 (1H, s), 2.90-2.91 (2H, d), 2.97 (2H, s), 3.17-3.21 (1H, m), 3.47-3.52 (1H, m), 3.63-3.66 (1H, dd), 3.74-3.77 (1H, d), 3.96-3.98 (1H, dd), 4.22-4.24 (1H, d), 4.32-4.34 (1H, d), 4.56 (1H, s), 6.43-6.45 (1H, m), 6.69-6.70 (1H, d), 7.49-7.53 (2H, dd), 8.19-8.21 (2H, dd), 8.54 (1H, s)

実施例63h: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.40-0.44 (2H, m), 0.63-0.67 (2H, m), 1.23-1.24 (3H, d), 1.43 (2H, s), 1.74-1.84 (2H, d), 2.53-2.57 (1H, m), 3.14-3.18 (1H, m), 3.21-2.24 (2H, m), 3.46-3.52 (1H, td), 3.56 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, dd), 3.74-3.77 (2H, d), 3.95-3.98 (1H, dd), 4.00-4.04 (1H, m), 4.21 (1H, d), 4.55 (1H, s), 4.77-4.78 (1H, d), 6.43-6.44 (1H, d), 6.71 (1H, s), 7.49-7.52 (2H, d), 8.18-8.20 (2H, d), 8.54 (1H, s)

実施例63i: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.40-0.44 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.23-1.24 (3H, d), 1.60-1.61 (4H, d), 1.74-1.75 (4H, d), 2.67-2.69 (1H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.37-3.40 (1H, t) 3.56-3.59 (1H, t), 3.62-3.65 (1H, dd), 3.74-3.77 (1H, d), 3.94-3.99 (1H, dd), 4.22-4.24 (1H, d), 4.54 (1H, s), 6.43-6.44 (1H, d), 6.69 (1H, s), 7.49-7.51 (2H, d), 8.18-2.20 (2H, d), 8.53 (1H, s)

実施例63j: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.41-0.45 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.15-1.19 (3H, t), 1.24-1.26 (3H, d), 2.56-2.60 (1H, m), 3.25-3.26 (1H, m), 3.33-3.42 (2H, m), 3.47-3.53 (1H, td), 3.64-3.67 (1H, dd), 3.75-3.78 (1H, d), 3.96-4.00 (1H, dd), 4.35-4.27 (1H, d), 4.57 (1H, s), 6.43-6.44 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.52-7.54 (2H, d), 8.40-8.42 (2H, d), 8.57 (1H, s)8.91-8.93 (1H, t)

実施例63k: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.41-0.44 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.22-1.25 (3H, m), 2.01 (2H, s), 2.24 (2H, s), 2.55-2.58 (1H, m), 2.99-3.01 (3H, d), 3.27 (3H, s), 3.35-3.39 (3H, m), 3.46-3.49 (1H, dd), 3.52-3.56 (1H, td), 3.62-3.66 (1H, dd), 3.74-3.77 (1H, d), 3.96-3.98 (1H, d), 4.21-4.24 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.43-6.44 (1H, d), 6.68-6.70 (1H, d), 7.50-7.52 (2H, d), 8.20-8.22 (2H, d), 8.54 (1H, s)

実施例63l: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 0.41-0.44 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.23-1.25 (3H, d), 2.55-2.58 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.19 (2H, s), 3.24-3.25 (1H, m), 3.46-3.47 (1H, d), 3.49-3.54 (3H, m), 3.59-3.60 (1H, d), 3.61-3.66 (2H, dd), 3.74-3.78 (1H, d), 3.95-3.98 (1H, dd), 4.21-4.22 (1H, d), 4.51 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.69-6.71 (1H, s), 7.50-7.52 (2H, d), 8.18-8.20 (2H, d), 8.55 (1H, s)

10

20

30

40

50

実施例63m: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 0.41-0.45 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.24-1.25 (3H, d), 1.74-1.78 (4H, m), 1.97-2.04 (3H, m), 2.55-2.61 (1H, m), 2.76-2.79 (2H, d), 3.21-3.26 (1H, m), 3.27 (1H, s), 3.47-3.53 (1H, td), 3.63-3.67 (1H, dd), 3.73-3.78 (2H, d), 3.80-3.84 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, dd), 4.24-4.27 (1H, d), 4.58 (1H, s), 6.44-6.45 (1H, d), 7.12 (1H, s), 7.52-7.54 (2H, d), 8.38-8.40 (2H, d), 8.51-8.54 (1H, d), 8.57 (1H, s)

実施例63n: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 0.41-0.44 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.23-1.25 (3H, d), 2.56-2.59 (1H, m), 3.19-3.23 (1H, dd), 3.46-3.53 (1H, td), 3.62-3.66 (1H, dd), 3.75-3.78 (1H, d), 3.80-3.84 (1H, m), 3.96-3.99 (1H, dd), 4.23 (1H, s), 4.26-4.31 (1H, qd), 4.42-4.47 (1H, m), 4.53-4.58 (2H, m), 4.88-4.94 (1H, m), 5.72-5.73 (1H, d), 6.44-6.45 (1H, d), 7.04 (1H, s), 7.52-7.54 (2H, d), 8.20-8.23 (2H, d), 8.56 (1H, s)

10

実施例63o: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 0.40-0.44 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.24-1.26 (3H, d), 2.55-2.59 (1H, m), 3.21-3.25 (1H, m), 3.47-3.53 (1H, td), 3.63-3.64 (1H, d), 3.66 (3H, s), 3.75-3.78 (1H, d), 3.96-4.00 (1H, dd), 4.24-4.28 (1H, d), 4.52-4.54 (2H, d), 4.58 (1H, s), 6.42-6.44 (1H, d), 6.65 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.50-7.51 (1H, t), 7.52-7.53 (2H, d), 8.38-8.40 (2H, d), 8.56 (1H, s)

実施例63p: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 0.41-0.45 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.25-1.27 (3H, d), 2.56-2.59 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.20-3.24 (1H, m), 2.48-3.54 (1H, td), 3.64-3.68 (1H, dd), 3.76-3.79 (1H, d), 3.97-4.00 (1H, dd), 4.18-4.20 (2H, d), 4.26 (1H, d), 4.59 (1H, s), 6.46-6.47 (1H, d), 7.14 (1H, s), 7.54-7.56 (2H, d), 8.34-8.36 (2H, d), 8.59 (1H, s), 8.99-9.02 (1H, t)

20

実施例63q: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 0.40-0.44 (2H, m), 0.49-0.53 (4H, m), 0.63-0.67 (2H, m), 1.22-1.24 (3H, d), 2.55-2.61 (2H, m), 2.87-2.88 (1H, d), 2.93 (2H, m), 3.17-3.25 (1H, td), 3.27 (1H, s), 3.47-3.54 (1H, td), 3.62-3.67 (1H, dd), 3.75-3.78 (1H, d), 3.94-3.98 (1H, dd), 4.21-4.24 (1H, d), 4.52 (1H, s), 6.42-6.43 (1H, d), 6.73 (1H, s), 7.49-7.51 (2H, d), 8.19-8.22 (2H, d), 8.53 (1H, s)

実施例63r: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 0.14-0.18 (1H, m), 0.30-0.34 (1H, m), 0.40-0.43 (2H, m), 0.44-0.48 (1H, dq), 0.51-0.56 (1H, dq), 0.63-0.67 (2H, m), 1.06-1.10 (1H, m), 1.22-1.25 (3H, m), 2.54-2.59 (1H, m), 3.03-3.06 (3H, d), 3.16-3.19 (1H, m), 3.20-3.25 (1H, m), 3.35-3.37 (1H, m), 3.46-3.53 (1H, td), 3.62-3.66 (1H, dd), 3.74-3.77 (1H, d), 3.95-3.98 (1H, dd), 4.22-4.24 (1H, d), 4.55 (1H, s), 6.44-6.45 (1H, d), 6.70-6.71 (1H, d), 7.49-7.59 (2H, dd), 8.18-8.21 (2H, dd), 8.54-8.55 (1H, d)

30

実施例63s: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 0.41-0.45 (2H, m), 0.64-0.68 (2H, m), 1.24-1.25 (3H, d), 2.55-2.60 (1H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.47-3.54 (1H, td), 3.63-3.67 (1H, dd), 3.75-3.78 (1H, d), 3.96-4.00 (1H, dd), 4.25-4.27 (1H, d), 4.57 (1H, s), 4.74-4.80 (4H, m), 5.04-5.13 (1H, m), 6.44-6.45 (1H, d), 7.11 (1H, s), 7.53-7.55 (2H, d), 8.46-8.48 (2H, d), 8.58 (1H, s), 9.38-9.40 (1H, d)

40

試験(c): 実施例(63) $0.41 \mu\text{M}$; 実施例(63a) $0.092 \mu\text{M}$; 実施例(63b) $0.5 \mu\text{M}$; 実施例(63c) $0.26 \mu\text{M}$.

【 1 2 0 7 】

2-[4-(シクロプロピルカルバモイルアミノ)フェニル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-4-カルボン酸の製造は上述した通りである。

【 1 2 0 8 】

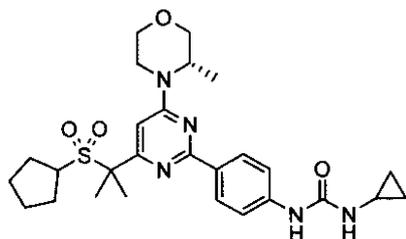
実施例64:

1-[4-[4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-シクロプロピル-尿素

【 1 2 0 9 】

50

【化 2 6 5】



【 1 2 1 0】

トリエチルアミン(0.175mL, 1.25mmol)を、NMP(2mL)中のフェニルN-[4-[4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(200mg, 0.31mmol)およびシクロプロピルアミン(1.25mmol)の混合物に添加し、75℃で6時間加熱した。この反応混合物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびアセトニトリルの混合物を用いた分取用HPLCで精製し、望ましい材料を固体として得た(136mg)。

10

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 0.39 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.22 (3H, d), 1.40 - 1.48 (4H, m), 1.52 - 1.59 (4H, m), 1.70 - 1.80 (6H, m), 3.16 - 3.24 (1H, m), 3.46 - 3.54 (1H, m), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.91 - 4.01 (2H, m), 4.23 (1H, d), 4.60 (1H, s), 6.44 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.51 (2H, d), 8.24 (2H, d), 8.55 (1H, s)

20

LCMSスペクトル: MH⁺ 528, 保持時間2.43分間。

【 1 2 1 1】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、または、フェニルN-[4-[4-(シクロペンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートのいずれか、および、適切なアミンから製造した。

【 1 2 1 2】

【表 87】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|---|-------------|-------------|
| 64a | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 542 | 2.7 |
| 64b | | 1-[4-[4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-エチル-尿素 | 516 | 2.42 |
| 64c | | 1-[4-[4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)尿素 | 559 | 2.35 |
| 64d | | 1-[4-[4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素 | 532 | 2.04 |
| 64e | | 1-[4-[4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 | 502 | 2.26 |
| 64f | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-(シクロペンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 514 | 2.36 |
| 64g | | 1-[4-[4-(シクロペンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-エチル-尿素 | 488 | 2.13 |
| 64h | | 1-[4-[4-(シクロペンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)尿素 | 531 | 2.08 |

10

20

30

40

実施例64a: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, d), 1.39 - 1.68 (10H, m), 1.69 - 1.80 (6H, m), 1.86 (2H, q), 2.17 - 2.25 (2H, m), 3.16 - 3.24 (1H, m), 3.46 - 3.55 (1H, m), 3.65 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.95 (1H, 五重項), 4.14 (1H, q), 4.22 (1H, d), 4.60 (1H, s), 6.46 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.57 (1H, s)

実施例64b: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.07 (3H, t), 1.22 (3H, d), 1.41 - 1.48 (4H, m), 1.51 - 1.57 (4H, m), 1.70 - 1.79 (6H, m), 3.12 (2H, q), 3.16 - 3.24 (1H, m), 3.50 (1H, dd), 3.65 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.91 - 4.00 (2H, m), 4.22 (1H, d), 4.60 (1H, s), 6.17 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.22 (2H, d), 8.67 (1H, s)

10

実施例64c: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, d), 1.41 - 1.48 (4H, m), 1.52 - 1.58 (4H, m), 1.69 - 1.79 (6H, m), 2.19 (6H, s), 2.33 (2H, t), 3.16 - 3.24 (3H, m), 3.50 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.90 - 4.01 (2H, m), 4.22 (1H, d), 4.59 (1H, s), 6.15 (1H, t), 6.78 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.90 (1H, s)

実施例64d: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, d), 1.41 - 1.47 (4H, m), 1.50 - 1.58 (4H, m), 1.70 - 1.79 (6H, m), 3.15 - 3.24 (3H, m), 3.44 - 3.54 (3H, m), 3.65 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.91 - 4.00 (2H, m), 4.22 (1H, d), 4.60 (1H, s), 4.73 (1H, t), 6.26 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.82 (1H, s)

20

実施例64e: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, d), 1.41 - 1.49 (4H, m), 1.51 - 1.58 (4H, m), 1.68 - 1.81 (6H, m), 2.67 (3H, d), 3.16 - 3.24 (1H, m), 3.50 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.91 - 4.00 (2H, m), 4.22 (1H, d), 4.60 (1H, s), 6.07 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.23 (2H, d), 8.75 (1H, s)

実施例64f: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.57 - 1.74 (6H, m), 1.82 - 1.90 (2H, m), 1.93 - 2.07 (4H, m), 2.17 - 2.25 (2H, m), 3.16 - 3.27 (1H, m), 3.50 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.73 - 3.83 (1H, m), 3.99 (1H, dd), 4.10 - 4.20 (2H, m), 4.45 (2H, s), 4.49 (1H, s), 6.47 (1H, d), 6.79 (1H, s), 7.47 (2H, d), 8.19 (2H, d), 8.56 (1H, s)

実施例64g: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.07 (3H, t), 1.24 (3H, d), 1.60 - 1.74 (4H, m), 1.89 - 2.06 (4H, m), 3.09 - 3.16 (2H, m), 3.18 - 3.26 (1H, m), 3.46 - 3.54 (1H, m), 3.65 (1H, dd), 3.75 - 3.83 (2H, m), 3.99 (1H, dd), 4.17 (1H, d), 4.43 (2H, s), 4.49 (1H, s), 6.16 (1H, t), 6.79 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.19 (2H, d), 8.66 (1H, s)

30

実施例64h: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.24 (3H, d), 1.60 - 1.74 (4H, m), 1.91 - 2.07 (4H, m), 2.19 (6H, s), 2.34 (2H, t), 3.16 - 3.22 (3H, m), 3.50 (2H, t), 3.65 (2H, dd), 3.74 - 3.83 (2H, m), 3.99 (2H, dd), 4.16 (1H, d), 4.44 (2H, s), 4.51 (1H, s), 6.17 (1H, t), 6.78 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.19 (2H, d), 8.89 (1H, s)。

40

【 1 2 1 4 】

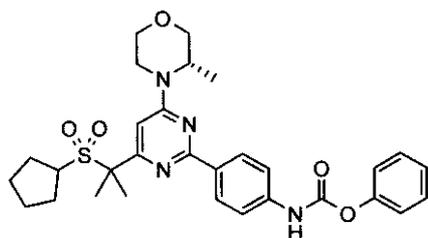
以下で、フェニルN-[4-[4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

【 1 2 1 5 】

フェニルN-[4-[4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 2 1 6 】

【化266】



【1217】

フェニルクロロホルメート(0.635mL, 5.06mmol)を、ジオキサン(20mL)中の4-[4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(1.5g, 3.37mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.425g, 5.06mmol)に窒素下で5 で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(125mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得て、これをジエチルエーテル、および、イソヘキサンの混合物で粉砕し、望ましい材料を白色の固体として得た(1.30g)。

10

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (3H, d), 1.41 - 1.47 (2H, m), 1.50 - 1.57 (2H, m), 1.69 - 1.78 (4H, m), 1.79 (6H, d), 3.21 (1H, td), 3.51 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.92 - 4.01 (2H, m), 4.24 (1H, d), 4.62 (1H, s), 6.82 (1H, s), 7.23 - 7.31 (3H, m), 7.42 - 7.48 (2H, m), 7.64 (2H, d), 8.34 (2H, d), 10.45 (1H, s)

20

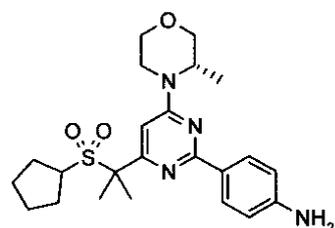
LCMSスペクトル: MH⁺ 565, 保持時間3.0分間。

【1218】

4-[4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【1219】

【化267】



30

【1220】

ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(200mg, 0.28mmol)を、エタノール(5mL)、DMF(10mL)、水(7mL)およびDME(25mL)の混合物中の2-クロロ-4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(1.66g, 4.28mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(1.406g, 6.42mmol)および炭酸ナトリウム(10mL, 20.00mmol)に室温で添加した。得られた混合物を脱気し、続いて95 で18時間攪拌した。この反応混合物を自然に冷却し、酢酸エチル(200mL)で希釈し、続いて水で洗浄した(2×150mL)およびブライン(150mL)。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の10~60%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、得られた残留物を、ジエチルエーテル、および、イソヘキサンの混合物で粉砕し、望ましい材料を薄いピンク色の固体として得た(1.52g)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.21 (3H, d), 1.41 - 1.50 (2H, m), 1.52 - 1.60 (2H, m), 1.69 - 1.80 (10H, m), 3.17 (1H, td), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.90 - 3.99 (2H, m), 4.18 (1H, d), 4.56 (1H, s), 5.57 (2H, s), 6.61 (2H, d), 6.68 (1H, s), 8.06 (2H, d)

50

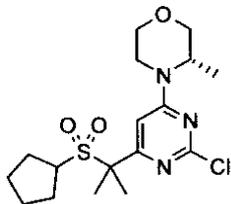
LCMSスペクトル: MH+ 445, 保持時間2.42分間。

【 1 2 2 1 】

2-クロロ-4-(2-シクロペンチルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【 1 2 2 2 】

【化 2 6 8】



10

【 1 2 2 3 】

ナトリウムtert-ブトキシド(5.56mmol)を、DMF(10mL)中の2-クロロ-4-(シクロペンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(2g, 5.56mmol)の溶液に-5 添加し、それに続いてヨードメタン(0.365mL)を-5 で一滴ずつ添加した。追加のナトリウムtert-ブトキシド(5.56mmol)およびヨードメタン(0.365mL)を添加し、この反応液を-5 で一晩撹拌した。この反応混合物を、酢酸エチル(250mL)で希釈し、水で洗浄した(2×150mL)。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得て、これをジエチルエーテル、および、イソヘキサンの混合物で粉碎し、望ましい材料をクリーム色の固体として得た(1.66g)。

20

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.20 (4H, d), 1.46 - 1.61 (6H, m), 1.69 - 1.84 (12H, m), 1.70 (9H, s), 3.20 (3H, td), 3.45 (1H, td), 3.60 (1H, dd), 3.75 (1H, s), 3.85 (2H, q), 3.96 (1H, d), 4.06 (1H, d), 4.46 (1H, s), 6.90 (1H, s)

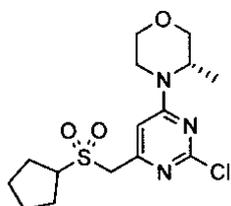
LCMSスペクトル: MH+ 388, 保持時間2.47分間。

【 1 2 2 4 】

2-クロロ-4-(シクロペンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【 1 2 2 5 】

【化 2 6 9】



30

【 1 2 2 6 】

過酸化水素(19.54mL, 632mmol)を、ジオキササン(100mL)中の2-クロロ-4-(シクロペンチルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(10.36g, 31.60mmol)、タングステン酸ナトリウム二水和物(0.208g, 0.63mmol)(最低限の量の水に溶解させた)、および、2M硫酸 溶液(0.177mL)に空気下で55 で添加した。得られた溶液を55 で2時間撹拌した。この反応混合物を、酢酸エチル(100mL)で希釈し、水で洗浄し、続いてメタ重亜硫酸ナトリウムの10%水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の5~70%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を無色のゴムとして得た(9.7g)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.22 (3H, d), 1.64 (4H, m), 1.95 (4H, m), 3.24 (1H, m), 3.45 (1H, td), 3.60 (1H, dd), 3.71 (1H, m), 3.95 (2H, m), 4.35 (1H, s), 4.40 (2H, s), 6.91 (1H, s)

50

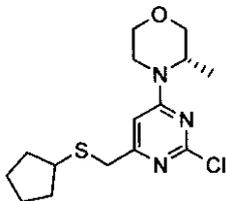
質量スペクトル: MH+360。

【 1 2 2 7 】

2-クロロ-4-(シクロペンチルスルファニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【 1 2 2 8 】

【 化 2 7 0 】



10

【 1 2 2 9 】

DIPEA(9.62mL, 55.57mmol)を、DMF(80mL)中のシクロペンタンチオール(5.93mL, 55.57mmol)に、室温で、窒素下で添加した。得られた溶液を室温で20分間攪拌した。2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(13.1g、37.05mmol)をこの反応液に添加し、2時間室温で攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(500mL)で希釈し、水で洗浄した(2×200mL)。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の0~30%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を無色のゴムとして得た(11.13g)

20

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.20 (3H, d), 1.43 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.94 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.44 (1H, td), 3.71 (1H, d), 3.95 (2H, m), 4.35 (1H, s), 6.79 (1H, s)

質量スペクトル: MH+ 328。

【 1 2 3 0 】

2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

以下で、フェニルN-[4-[4-(シクロペンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

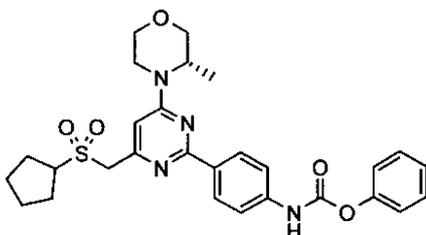
30

【 1 2 3 1 】

フェニルN-[4-[4-(シクロペンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 2 3 2 】

【 化 2 7 1 】



40

【 1 2 3 3 】

フェニルクロロホルレート(0.759mL, 6.05mmol)を、ジオキサン(20mL)中の4-[4-(シクロペンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(1.68g, 4.03mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.508g, 6.05mmol)に、5 で、窒素下で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(125mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得て、これをジエチルエーテル、および、イソヘキサンの混合物で粉砕し、望ましい材料を白色の固体として得た(2.10g)。

50

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (3H, d), 1.57 - 1.76 (4H, m), 1.93 - 2.08 (4H, m), 3.24 (1H, td), 3.47 - 3.54 (1H, m), 3.66 (1H, dd), 3.75 - 3.84 (2H, m), 3.99 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.47 (2H, s), 4.52 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.24 - 7.31 (3H, m), 7.42 - 7.48 (2H, m), 7.64 (2H, d), 8.29 (2H, d), 10.47 (1H, s)

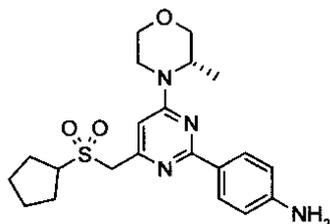
LCMSスペクトル: MH+ 537, 保持時間2.75分間。

【 1 2 3 4 】

4-[4-(シクロペンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 2 3 5 】

【 化 2 7 2 】



10

【 1 2 3 6 】

ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(118mg, 0.17mmol)を、エタノール(6mL)、DMF(10mL)、水(6mL)およびDME(20mL)の混合物中の2-クロロ-4-(シクロペンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(1.67g, 4.64mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(1.525g, 6.96mmol)および炭酸ナトリウム(10mL, 20.00mmol)に室温で添加した。得られた混合物を脱気し、続いて95℃で18時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(400mL)で希釈し、水で洗浄した(2×150mL)。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の10~60%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料をクリーム色の結晶質固体として得た(1.680g)。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, d), 1.58 - 1.73 (4H, m), 1.93 - 2.06 (4H, m), 3.19 (1H, td), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.74 - 3.82 (2H, m), 3.97 (1H, dd), 4.14 (1H, d), 4.39 (2H, s), 4.47 (1H, s), 5.57 (2H, s), 6.60 (2H, d), 6.67 (1H, s), 8.03 (2H, d)

30

LCMSスペクトル: MH+ 417, 保持時間2.09分間。

【 1 2 3 7 】

2-クロロ-4-(シクロペンチルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

【 1 2 3 8 】

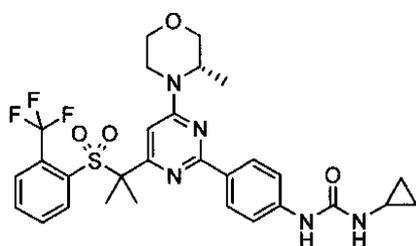
実施例65:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

40

【 1 2 3 9 】

【 化 2 7 3 】



50

【 1 2 4 0 】

トリエチルアミン(0.197mL, 1.40mmol)を、NMP(2mL)中のフェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(200mg, 0.35mmol)およびシクロプロピルアミン(1.40mmol)の混合物に添加し、75 で6時間加熱した。この反応混合物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびアセトニトリルの混合物を用いた分取用HPLCで精製し、望ましい材料を固体として得た(163mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 0.40 - 0.43 (2H, m), 0.63 - 0.66 (2H, m), 1.20 (3H, d), 1.84 (6H, d), 3.11 - 3.19 (1H, m), 3.49 (1H, dd), 3.64 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.13 (1H, d), 4.62 (1H, s), 6.41 (1H, d), 6.67 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.78 (1H, d), 7.82 - 7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.48 (1H, s)

10

LCMSスペクトル: MH+ 604, 保持時間2.59分間。

【 1 2 4 1 】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、または、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートのいずれか、および、適切なアミンから製造した。

【 1 2 4 2 】

20

【表 8 8】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|---|-------------|-------------|
| 65a | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチル モルホリン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオ ロメチル)フェニル]スルホニルプロパン -2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿 素 | 618 | 2.83 |
| 65b | | 3-エチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホ リン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチ ル)フェニル]スルホニルプロパン-2-イル] ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 592 | 2.60 |
| 65c | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4- イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェ ニル]スルホニルプロパン-2-イル]ピリミ ジン-2-イル]フェニル]尿素 | 635 | 2.53 |
| 65d | | 3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4- イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェ ニル]スルホニルプロパン-2-イル]ピリミ ジン-2-イル]フェニル]尿素 | 608 | 2.22 |
| 65e | | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホ リン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチ ル)フェニル]スルホニルプロパン-2-イル] ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 578 | 2.42 |
| 65f | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチル モルホリン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオ ロメチル)フェニル]スルホニルメチル]ピ リミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 590 | 2.56 |

10

20

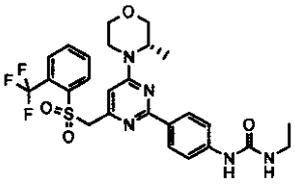
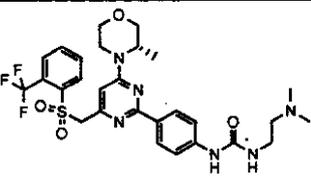
30

40

【 1 2 4 3 】

【表 89】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|---|-----|------|
| 65g |  | 3-エチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 564 | 2.39 |
| 65h |  | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 607 | 1.32 |

10

【1244】

実施例65a: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.20 (3H, d), 1.57 - 1.68 (4H, m), 1.84 (6H, d), 2.18 - 2.25 (2H, m), 3.12 - 3.18 (1H, m), 3.45 - 3.53 (1H, m), 3.64 (1H, d), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.09 - 4.18 (2H, m), 4.60 (1H, s), 6.43 (1 H, d), 6.66 (1H, s), 7.29 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.78 (1H, d), 7.82 - 7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.50 (1H, s)

20

実施例65b: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.06 (3H, t), 1.20 (3H, d), 1.82 (6H, d), 3.08 - 3.19 (2H, m), 3.49 (1H, dd), 3.64 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.94 - 3.99 (1H, m), 4.12 (1H, d), 4.62 (1H, s), 6.14 (1H, t), 6.68 (1H, s), 7.30 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.77 - 7.80 (1H, m), 7.82 - 7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d), 8.60 (1H, s)

実施例65c: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.20 (3H, d), 1.84 (6H, d), 2.20 (6H, s), 2.34 (2H, t), 3.09 - 3.21 (3H, m), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.12 (1H, d), 4.61 (1H, s), 6.14 (1H, t), 6.67 (1H, s), 7.30 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.78 (2H, dd), 7.82 - 7.91 (2H, m), 7.97 (2H, d), 8.83 (1H, s)

30

実施例65d: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.19 (3H, d), 1.85 (6H, d), 3.11 - 3.20 (3H, m), 3.43 - 3.53 (3H, m), 3.64 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.13 (1H, d), 4.60 (1H, s), 4.72 (1H, t), 6.23 (1H, t), 6.67 (1H, s), 7.30 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.78 (1H, dd), 7.82 - 7.91 (2H, m), 7.95 - 7.99 (1H, m), 8.74 (1H, s)

実施例65e: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.20 (3H, d), 1.84 (6H, d), 2.66 (3H, d), 3.15 (1H, td), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.12 (1H, d), 4.61 (1H, s), 6.02 - 6.07 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.76 - 7.80 (1H, m), 7.82 - 7.91 (2H, m), 7.95 - 7.99 (1H, m), 8.67 (1H, s)

40

実施例65f: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.10 (3H, t), 1.20 (3H, d), 1.58 - 1.67 (2H, m), 1.81 - 1.92 (2H, m), 2.16 - 2.25 (2H, m), 3.12 - 3.22 (1H, m), 3.44 - 3.52 (1H, m), 3.63 (1H, d), 3.97 (1H, d), 4.06 - 4.17 (2H, m), 4.44 (1H, s), 4.77 (2H, s), 6.45 (1H, d), 6.71 (1H, s), 7.33 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.76 - 7.82 (1H, m), 7.87 - 7.93 (2H, m), 8.09 (1H, d), 8.52 (1H, s)

実施例65g: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.07 (3H, t), 1.21 (3H, d), 3.08 - 3.22 (3H, m), 3.48 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.11 (1H, d), 4.44 (1H, s), 4.78 (2H, s), 6.15 (1H, t), 6.70 (1H, s), 7.35 (2H, d), 7.72

50

(2H, d), 7.79 (1H, t), 7.87 - 7.93 (2H, m), 8.08 (1H, d), 8.61 (1H, s)
 実施例65h: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.21 (3H, d), 2.19 (6H, s), 2.33 (2H, t), 3.13 - 3.22 (3H, m), 3.44 - 3.53 (1H, m), 3.64 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.10 (1H, d), 4.44 (1H, s), 4.76 (2H, s), 6.14 (1H, t), 6.70 (1H, s), 7.34 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.79 (1H, t), 7.87 - 7.92 (2H, m), 8.08 (1H, d), 8.84 (1H, s)。

【 1 2 4 5 】

以下で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

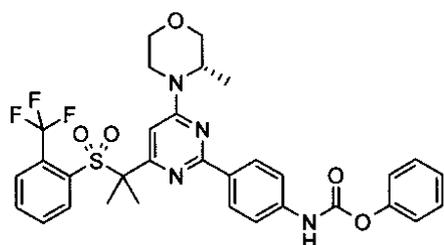
10

【 1 2 4 6 】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 2 4 7 】

【 化 2 7 4 】



20

【 1 2 4 8 】

フェニルクロロホルメート(0.542mL, 4.32mmol)を、ジオキサン(20mL)中の4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(1.5g, 2.88mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.363g, 4.32mmol)に、5 で、窒素下で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、続いて酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(125mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得て、これをジエチルエーテル、および、イソヘキサンの混合物で粉碎し、望ましい材料を白色の固体として得た(1.38g)。

30

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.21 (3H, d), 1.85 (6H, d), 3.16 (1H, td), 3.45 - 3.54 (1H, m), 3.65 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.15 (1H, d), 4.63 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.23 - 7.29 (3H, m), 7.42 - 7.47 (4H, m), 7.69 (2H, d), 7.78 (1H, d), 7.82 - 7.92 (2H, m), 7.98 (1H, d), 10.37 (1H, s)

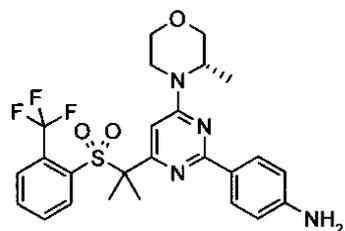
LCMSスペクトル: MH⁺ 641, 保持時間3.08分間。

【 1 2 4 9 】

4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 2 5 0 】

【 化 2 7 5 】



40

【 1 2 5 1 】

ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(200mg, 0.28mmol)を、エタノール(5mL)、DMF(10mL)、水(7mL)およびDME(25mL)の混合物中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチル

50

モルホリン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン(1.91g, 4.12mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(1.353g, 6.18mmol)および炭酸ナトリウム(10mL, 20.00mmol)に室温で添加した。得られた混合物を脱気し、続いて95 で18時間攪拌した。この反応混合物を自然に冷却し、酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(2×200mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の10~60%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、得られた材料を、ジエチルエーテル、および、イソヘキサンの混合物で粉碎し、望ましい材料を白色の固体として得た(1.50g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.18 (3H, d), 1.82 (6H, d), 3.12 (1H, td), 3.47 (1H, td), 3.63 (1H, dd), 3.75 (1H, d), 3.95 (1H, dd), 4.08 (1H, d), 4.57 (1H, s), 5.47 (2H, s), 6.42 (2H, d), 6.56 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.78 - 7.89 (3H, m), 7.92 - 7.96 (1H, m)

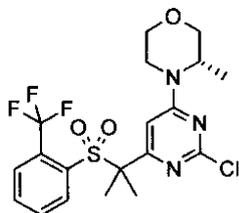
LCMSスペクトル: MH+ 521, 保持時間2.56分間。

【 1 2 5 2 】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン

【 1 2 5 3 】

【化 2 7 6】



【 1 2 5 4 】

ナトリウム tert-ブトキシド(4.59mmol)を、DMF(10mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]ピリミジン(2g, 4.59mmol)の溶液に-5 で添加し、それに続いてヨードメタン(0.030mL)を-5 で一滴ずつ添加した。追加のナトリウム tert-ブトキシド(4.59mmol)およびヨードメタン(0.030mL)を添加し、この反応液を-5 で一晩攪拌した。有機物を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル(200mL)と水(100mL)とで分配した。有機層を水(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得て、これをジエチルエーテル、および、イソヘキサンの混合物で粉碎し、望ましい材料をクリーム色の固体として得た(1.91g)。

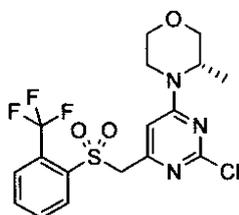
NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.17 (3H, d), 3.13 (1H, td), 3.41 (1H, td), 3.57 (1H, dd), 3.71 (1H, d), 3.89 - 3.98 (2H, m), 4.46 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.87 - 8.02 (4H, m)。

【 1 2 5 5 】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]ピリミジン

【 1 2 5 6 】

【化 2 7 7】



【 1 2 5 7 】

ナトリウム2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルフィナート(10.24g, 44mmol)を、アセ

10

20

30

40

50

トニトリル(500mL)中の2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(13g, 36.77mmol)に、室温で、窒素下で添加した。得られた混合物を80℃で3時間撹拌した。追加のナトリウム2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルフィナート(10.2g, 44mmol)を添加し、この反応液を80℃で1時間加熱した。この反応混合物を冷却させ、真空中で濃縮した。この材料を、酢酸エチル(500mL)に溶解させ、水(200mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の0~40%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料をオレンジ/クリーム色の固体として得た(9.48g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.18 (3H, d), 3.17 (1H, td), 3.43 (1H, td), 3.58 (1H, dd), 3.72 (1H, d), 3.93 (2H, m), 4.27 (1H, s), 4.68 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.94 (3H, m), 8.08 (1H, d)

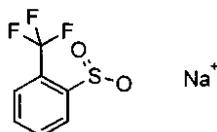
LCMSスペクトル: MH⁺ 436; 保持時間2.35分間。

【1258】

ナトリウム2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルフィナート

【1259】

【化278】



【1260】

亜硫酸ナトリウム(3.92mL, 81.88mmol)を、水に溶解させ、室温で10分間撹拌した。炭酸水素ナトリウム(13.74g, 163.52mmol)を添加し、この混合物を50℃で1時間撹拌した。この反応混合物に、2-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-塩化スルホニル(12.62mL, 81.76mmol)を一滴ずつ添加し、次にこれを50℃で18時間撹拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、残留物をメタノール(250mL)に懸濁し、室温で20分間撹拌した。この固体をろ過によって除去し、ろ液を蒸発させ、望ましい材料を得た(20.00g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 7.40 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.64 (1H, d), 8.05 (1H, d)。

【1261】

2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

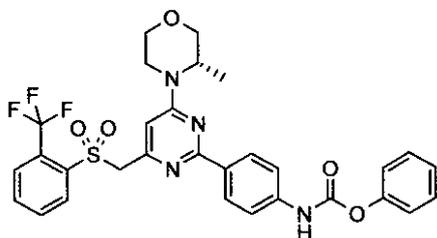
以下で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

【1262】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【1263】

【化279】



【1264】

フェニルクロロホルメート(0.535mL, 4.26mmol)を、ジオキサン(20mL)中の4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]

10

20

30

40

50

ピリミジン-2-イル]アニリン(1.4g, 2.84mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.358g, 4.26mmol)に、5 で、窒素下で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、続いてこの反応混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(125mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得て、これをジエチルエーテル、および、イソヘキサンの混合物で粉砕し、望ましい材料を白色の固体として得た(1.70g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.22 (3H, d), 3.19 (1H, td), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, dd), 4.13 (1H, d), 4.47 (1H, s), 4.79 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.23 - 7.31 (3H, m), 7.42 - 7.51 (4H, m), 7.77 - 7.83 (2H, m), 7.87 - 7.92 (2H, m), 8.09 (1H, d), 10.39 (1H, s)

LCMSスペクトル: MH+ 613, 保持時間2.92分間。

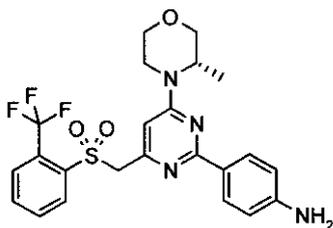
10

【 1 2 6 5 】

4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 2 6 6 】

【 化 2 8 0 】



20

【 1 2 6 7 】

ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(300mg, 0.43mmol)を、エタノール(6mL)、DMF(10mL)、水(6mL)およびDME(20mL)の混合物中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]ピリミジン(1.66g, 3.81mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(1.252g, 5.71mmol)および炭酸ナトリウム(10mL, 20.00mmol)に室温で添加した。得られた混合物を脱気し、続いて95 で18時間攪拌した。この反応混合物を自然に冷却し、続いて酢酸エチル(400mL)で希釈し、水で洗浄した(2×200mL)。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の10~60%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料をクリーム色の結晶質固体として得た(1.40g)。

30

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.19 (3H, d), 3.14 (1H, td), 3.47 (1H, td), 3.62 (1H, dd), 3.75 (1H, d), 3.96 (1H, dd), 4.04 - 4.11 (1H, m), 4.41 (1H, s), 4.72 (2H, s), 5.51 (2H, s), 6.47 (2H, d), 6.59 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.76 - 7.81 (1H, m), 7.86 - 7.92 (2H, m), 8.07 (1H, d)

LCMSスペクトル: MH+ 493, 保持時間2.35分間。

【 1 2 6 8 】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

40

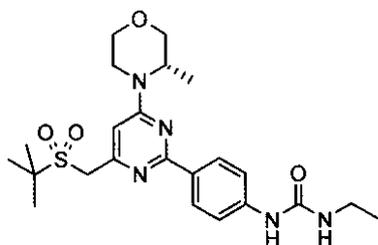
【 1 2 6 9 】

実施例66:

3-エチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【 1 2 7 0 】

【化 2 8 1】



【 1 2 7 1】

エチルアミン塩酸塩(86.4mg, 1.03mmol)を、DMF(2mL)中の。フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(120mg, 0.23mmol)およびトリエチルアミン(0.21mL, 1.49mmol)に添加し、この反応混合物を室温で65時間そのままにした。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%NH₃を含む)およびアセトニトリルの混合物を用いた分取用HPLCで精製し、望ましい材料を無色の固体として得た(79.0mg)。

10

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) 1.07 (3H, t), 1.25 (3H, d), 1.39 (9H, s), 3.10 - 3.25 (3H, m), 3.45 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.69 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.95 - 4.03 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.46 (3H, s), 6.18 (1H, t), 6.75 (1H, s), 7.50 (2H, m), 8.21 (2H, d), 8.68 (1H, s)

LCMSスペクトル: MH⁺ 476, 保持時間2.04分間。

20

【 1 2 7 2】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、または、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-tert-ブチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートのいずれか、および、適切なアミンから製造した。

【 1 2 7 3】

【表 90】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|--|-------------|-------------|
| 66a | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチル モルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスル ホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニ ル]尿素 | 502 | 2.25 |
| 66b | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4- イル]-6-(tert-ブチルスルホニルメチル) ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 519 | 1.97 |
| 66c | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチ ルモルホリン-4-イル]-6-(2-tert-ブチル スルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン -2-イル]フェニル]尿素 | 516 | 2.36 |
| 66d | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチル モルホリン-4-イル]-6-(2-tert-ブチルス ルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2- イル]フェニル]尿素 | 530 | 2.64 |
| 66e | | 3-エチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホ リン-4-イル]-6-(2-tert-ブチルスルホニ ルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル] フェニル]尿素 | 504 | 2.34 |
| 66f | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4- イル]-6-(2-tert-ブチルスルホニルプロ パン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニ ル]尿素 | 547 | 2.27 |

10

20

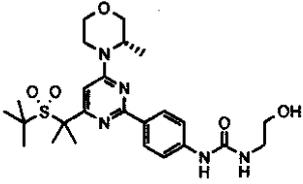
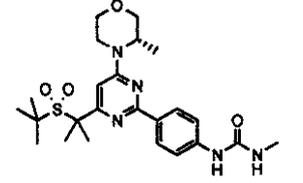
30

40

【 1 2 7 4 】

【表 9 1】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|--|-----|------|
| 66g |  | 3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-tert-ブチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 520 | 1.98 |
| 66h |  | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-tert-ブチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 490 | 2.27 |

10

【 1 2 7 5 】

実施例66a: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.24 (3H, d), 1.39 (9H, s), 1.54 - 1.69 (2H, m), 1.79 - 1.92 (2H, m), 2.15 - 2.27 (2H, m), 3.15 - 3.25 (1H, m), 3.51 (1H, t), 3.66 (1H, d), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, d), 4.10 - 4.22 (2H, m), 4.46 (3 H, s), 6.46 (1H, d), 6.75 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.21 (2H, d), 8.1 (1H, s)

20

実施例66b: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.24 - 1.25 (3H, m), 1.39 (9H, s), 2.19 (6H, s), 2.34 (2H, t), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.45 - 3.56 (1H, m), 3.62 - 3.68 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.95 - 4.02 (1H, m), 4.08 (2H, q), 4.18 (1H, d), 4.46 (3H, s), 6.17 (1H, t), 6.75 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.21 (2H, d), 8.90 (1H, s)

実施例66c: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 0.41 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.68 (2H, m), 1.15 (9H, s), 1.21 (3H, d), 1.85 (3H, s), 1.88 (3H, s), 2.55 - 2.59 (1H, m), 3.18 (1H, dt), 3.51 (1H, dt), 3.66 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 4.51 (1H, br, s), 6.44 (1H, d), 6.88 (1H, s), 7.52 (2H, d), 8.27 (2H, d), 8.55 (1H, s)

30

実施例66d: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.15 (9H, s), 1.21 (3H, d), 1.58 - 1.68 (2H, m), 1.80 - 1.91 (8H, m), 2.15 - 2.25 (2H, m), 3.12 - 3.23 (1H, m), 3.45 - 3.55 (1H, m), 3.62 - 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.94 - 4.02 (1H, m), 4.08 - 4.26 (2H, m), 4.51 (1H, br, s), 6.47 (1H, d), 6.88 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.26 (2H, d), 8.58 (1H, s)

実施例66e: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.07 (3H, t), 1.15 (9H, s), 1.21 (3H, d), 1.85 (3H, s), 1.88 (3H, s), 3.10 - 3.24 (3H, m), 3.44 - 3.55 (1H, m), 3.62 - 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.94 - 4.01 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.51 (1H, br, s), 6.17 (1H, t), 6.88 (1H, s), 7.51 (2H, d), 8.26 (2H, d), 8.67 (1H, s)

実施例66f: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.15 (9H, s), 1.21 (3H, d), 1.85 (3H, s), 1.88 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.35 (2H, t), 3.13 - 3.23 (3H, m), 3.45 - 3.54 (1H, m), 3.62 - 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.94 - 4.01 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.52 (1H, br, s), 6.17 (1H, t), 6.88 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.26 (2H, d), 8.91 (1H, s)

40

実施例66g: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.15 (9H, s), 1.21 (3H, d), 1.85 (3H, s), 1.88 (3H, s), 3.12 - 3.22 (3H, m), 3.43 - 3.54 (3H, m), 3.62 - 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.95 - 4.01 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.51 (1H, br, s), 4.74 (1H, t), 6.27 (1H, t), 6.88 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.27 (2H, d), 8.82 (1H, s)

実施例66h: $^1\text{H NMR}$ (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.15 (9H, s), 1.21 (3H, d), 1.85 (3H, s), 1.88 (3H, s), 2.67 (3H, d), 3.14 - 3.23 (1H, m), 3.46 - 3.55 (1H, m), 3.63 -

50

3.69 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.96 - 4.02 (1H, m), 4.22 (1H, d), 4.52 (1H, br, s), 6.06 - 6.12 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.52 (2H, d), 8.26 (2H, d), 8.77 (1H, s)
 試験(c): 実施例(66c) 0.15 μM ; 実施例(66d) 0.16 μM ; 実施例(66e) 0.26 μM ; 実施例(66f) 0.04 μM ; 実施例(66g) 0.3 μM .

【 1 2 7 6 】

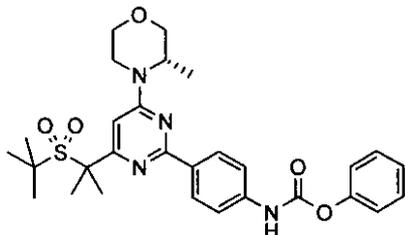
以下で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-tert-ブチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-tert-ブチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 2 7 7 】

10

【 化 2 8 2 】



【 1 2 7 8 】

フェニルクロロホルメート(0.368mL, 2.93mmol)を、ジオキサソ(20mL)中の4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-tert-ブチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]アニリン(1.153g, 2.67mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.336g, 4.00mmol)に室温で添加した。得られたスラリーを室温で2時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水とで分配した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、イソヘキサン中の20%~70%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料をほぼ無色の固体として得た(1.42g)。

20

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) 1.25 (9H, s), 1.32 (3H, d), 1.95 (3H, s), 1.97 (3H, s), 3.31 (1H, dt), 3.61 (1H, dt), 3.76 (1H, dd), 3.83 (1H, d), 4.05 (1H, dd), 4.18 (1H, d), 4.47 (1H, br), 6.88 (1H, s), 7.10 (1H, br, s), 7.20 - 7.27 (3H, m), 7.41 (2H, t), 7.55 (2H, d), 8.43 (2H, d)

30

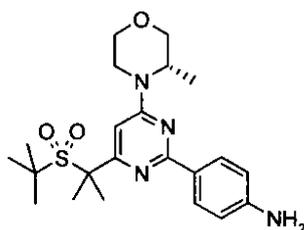
LCMSスペクトル: MH⁺ 553, 保持時間3.05分間。

【 1 2 7 9 】

4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-tert-ブチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 2 8 0 】

【 化 2 8 3 】



40

【 1 2 8 1 】

ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(0.103g, 0.15mmol)を、DMF(6 mL)、DME(5mL)、エタノール(5mL)および水(12.5mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-tert-ブチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン(1.10g, 2.93mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.833g, 3.80mmol)および2M炭酸ナトリウム水溶液(5.27mL, 10.53mmol)に、室温で、窒素下で添加した。この反応液を窒素で15分間パージし、得られた混合物を80 °Cで16時間撹拌した。

50

この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、イソヘキサン中の25%~100%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を黄色の固体として得た(1.19g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.24 (9H, s), 1.30 (3H, d), 1.93 (3H, s), 1.95 (3H, s), 3.28 (1H, dt), 3.60 (1H, dt), 3.75 (1H, dd), 3.82 (1H, d), 3.90 (2H, s), 4.03 (1H, dd), 4.16 (1H, d), 4.46 (1H, br), 6.72 (2H, d), 6.79 (1H, s), 8.26 (2H, d)

LCMSスペクトル: MH+ 433, 保持時間2.42分間。

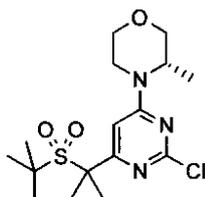
【 1 2 8 2 】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-tert-ブチルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン

10

【 1 2 8 3 】

【 化 2 8 4 】



【 1 2 8 4 】

20

ナトリウムtert-ブトキシド(0.345g, 3.59mmol)を、DMF(30mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルホニルメチル)ピリミジン(1.250g, 3.59mmol)に、0 で、窒素下で添加した。ヨードメタン(0.224mL, 3.59mmol)を添加し、得られた溶液を0 で15分間攪拌した。追加のナトリウムtert-ブトキシド(0.345g, 3.59mmol)を添加し、続いてヨードメタン(0.224mL, 3.59mmol)を添加し、得られた溶液を0 で1時間攪拌した。この反応液を、DCM(100mL)で希釈し、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、溶媒を蒸発させ、ゴムを得て、これをゆっくり結晶化した。粗生成物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0~40%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を無色の固体として得た(1.14g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28 (9H, s), 1.30 (3H, d), 1.84 (3H, s), 1.86 (3H, s), 3.27 (1H, dt), 3.54 (1H, dt), 3.69 (1H, dd), 3.79 (1H, d), 3.99 - 4.05 (2H, m), 4.30 (1H, br, s), 6.89 (1H, s)。

30

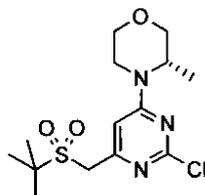
LCMSスペクトル: MH+ 376, 378, 保持時間2.52分間。

【 1 2 8 5 】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルホニルメチル)ピリミジン

【 1 2 8 6 】

【 化 2 8 5 】



40

【 1 2 8 7 】

過酸化水素(9.48mL, 107.30mmol)(35% 水溶液)の溶液を、ジオキサン(80mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルファニルメチル)ピリミジン(9.82g, 31.1mmol)、タングステン酸ナトリウム二水和物(0.205g, 0.62mmol)および硫酸(0.6mL, 1M, 0.6mmol)の攪拌溶液に一滴ずつ添加した。この混合物を、空気下で、55 で1時間加熱した。この反応液が完全したら、この溶液を水で希釈し、冷却した。残存

50

する過氧化物を破壊するために、メタ重亜硫酸ナトリウムの溶液(10% w/v)を添加した。この溶液をDCMで抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、望ましい材料をほぼ無色のゴムとして得た(9.34g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 1.44 (9H, s), 3.29 (1H, dt), 3.54 (1H, dt), 3.69 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.13 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.30 (1H, br, s), 6.71 (1H, s)。

LCMSスペクトル: MH+ 348, 350, 保持時間1.82分間。

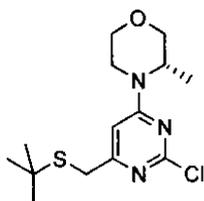
【 1 2 8 8 】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルファニルメチル)

ピリミジン

【 1 2 8 9 】

【化286】



【 1 2 9 0 】

N-エチルジイソプロピルアミン(8.61mL, 49.78mmol)を、DMF(55mL)中の2-メチル-2-プロパンチオール(4.21mL, 37.33mmol)に、室温で、窒素下で添加した。得られた溶液を室温で20分間攪拌した。2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(11.00g, 31.11mmol)を、この反応混合物に一部ずつ添加した。この混合物を4時間室温で攪拌した。この反応混合物を水浴中に60℃で1.5時間置き、続いて酢酸エチルと水とで分配した。有機層を追加の水で洗浄し、続いてを乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、望ましい材料を黄色のゴムとして得た(10.02g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) 1.31 (3H, d), 1.34 (9H, s), 3.27 (1H, dt), 3.54 (1H, dt), 3.66 - 3.71 (3H, m), 3.78 (1H, d), 3.97 - 4.07 (2H, m), 4.31 (1H, br, s), 6.56 (1H, s)

LCMSスペクトル: MH+ 316, 318, 保持時間2.61分間。

【 1 2 9 1 】

2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

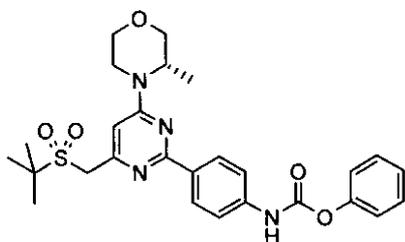
以下で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

【 1 2 9 2 】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 2 9 3 】

【化287】



【 1 2 9 4 】

フェニルクロロホルメート(0.227mL, 1.81mmol)を、ジオキサン(12mL)中の4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニ

10

20

30

40

50

リン(665mg, 1.64mmol)および炭酸水素ナトリウム(207mg, 2.47mmol)に添加した。得られたスラリーを室温で1時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水とで分配した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、イソヘキサン中の25%~80%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を黄色の乾燥したフィルムとして得た(860mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.34 (3H, d), 1.44 (9H, s), 3.32 (1H, dt), 3.60 (1H, dt), 3.75 (1H, dd), 3.82 (1H, d), 4.04 (1H, dd), 4.20 (1H, d), 4.34 (2H, s), 4.46 (1H, br), 6.68 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.19 - 7.27 (3H, m), 7.40 (2H, t), 7.53 (2H, d), 8.37 (2H, d)

LCMSスペクトル: MH+ 525, 保持時間2.69分間。

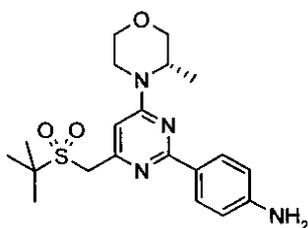
10

【 1 2 9 5 】

4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 2 9 6 】

【 化 2 8 8 】



20

【 1 2 9 7 】

ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)(63mg, 0.09mmol)を、DMF(3.75mL)、DME(5mL)、エタノール(5mL)および水(12.5mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルホニルメチル)ピリミジン(626mg, 1.8mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(513mg, 2.34mmol)および2M炭酸ナトリウム水溶液(3.24mL, 6.48mmol)に、室温で、窒素下で添加した。この反応混合物を窒素で15分間パージし、得られた混合物を80℃で16時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水とで分配した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、イソヘキサン中の25%~100%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を黄色の固体として得た(681mg)。

30

NMRスペクトル: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (3H, d), 1.43 (9H, s), 3.30 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.74 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.89 (2H, s), 4.03 (1H, dd), 4.18 (1H, d), 4.31 (2H, d), 4.44 (1H, br), 6.61 (1H, s), 6.71 (2H, d), 8.21 (2H, d)

LCMSスペクトル: MH+ 405, 保持時間1.98分間。

【 1 2 9 8 】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(tert-ブチルスルホニルメチル)ピリミジンの製造は上述した通りである。

【 1 2 9 9 】

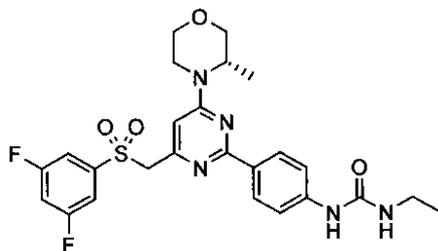
40

実施例67:

1-[4-[4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-エチル-尿素

【 1 3 0 0 】

【化 2 8 9】



【 1 3 0 1】

フェニルN-[4-[4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(120mg, 0.207mmol)を、DMF(1.5mL)中のエチルアミン塩酸塩(86mg, 1.03mmol)およびトリエチルアミン(0.2mL, 1.49mmol)の混合物に室温で添加した。この反応混合物を室温で65時間そのままにした。粗生成物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%アンモニアを含む)およびアセトニトリルの混合物を用いた分取用HPLCで精製し、望ましい材料を無色の固体として得た(19.0mg)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) 1.07 (3H, t), 1.22 (3H, d), 3.09 - 3.3 (3H, m), 3.44 - 3.3 (1H, m), 3.61 - 3.67 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.94 - 4.01 (1H, m), 4.09 - 4.18 (1H, m), 4.41 (1H, br, s), 4.87 (2H, s), 6.16 (1H, t), 6.71 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.58 - 7.64 (2H, m), 7.72 - 7.83 (3H, m), 8.65 (1H, s)

10

20

LCMSスペクトル: MH⁺ 532, 保持時間2.29分間。

【 1 3 0 2】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、または、フェニルN-[4-[4-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートのいずれか、および、適切なアミンから製造した。

【 1 3 0 3】

【表 9 2】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|--|-------------|-------------|
| 67a | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 558 | 2.51 |
| 67b | | 1-[4-[4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)尿素 | 575 | 2.25 |
| 67c | | 3-シクロプロピル-1-[4-[4-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 572 | 2.60 |
| 67d | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 586 | 2.81 |
| 67e | | 3-[4-[4-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-エチル尿素 | 560 | 2.59 |
| 67f | | 1-[4-[4-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)尿素 | 603 | 2.57 |

10

20

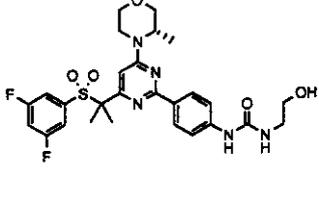
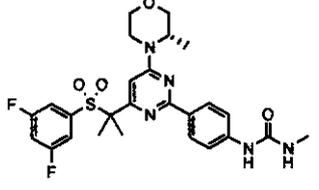
30

【 1 3 0 4 】

40

【表 9 3】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|--|-----|-------|
| 67g |  | 1-[4-[4-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素 | 576 | 2. 23 |
| 67h |  | 1-[4-[4-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル尿素 | 546 | 2. 44 |

10

【 1 3 0 5 】

実施例67a: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.22 (3H, d), 1.56 - 1.70 (2H, m), 1.80 - 1.94 (2H, m), 2.15 - 2.27 (2H, m), 3.14 - 3.24 (1H, m), 3.44 - 3.53 (1H, m), 3.61 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.95 - 4.02 (1H, m), 4.08 - 4.20 (2H, m), 4.41 (1H, br, s), 4.87 (2H, s), 6.46 (1H, d), 6.71 (1H, s), 7.38 (2H, d), 7.59 - 7.64 (2H, m), 7.72 - 7.83 (3H, m), 8.55 (1H, s)。

20

実施例67b: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.22 (3H, d), 2.19 (6H, s), 2.34 (2H, t), 3.14 - 3.23 (3H, m), 3.44 - 3.54 (1H, m), 3.62 - 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.94 - 4.00 (1H, m), 4.06 - 4.14 (1H, m), 4.41 (1H, br, s), 4.87 (2H, s), 6.16 (1H, t), 6.71 (1H, s), 7.39 (2H, d), 7.58 - 7.64 (2H, m), 7.74 - 7.83 (3H, m), 8.88 (1H, s)。

実施例67c: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) 0.39 - 0.45 (2H, m), 0.62 - 0.69 (2H, m), 1.23 (3H, d), 1.82 (6H, s), 2.54 - 2.60 (1H, m), 3.13 - 3.22 (1H, m), 3.46 - 3.54 (1H, m), 3.62 - 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.95 - 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.59 (1H, br, s), 6.43 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.16 - 7.23 (2H, d), 7.41 (2H, d), 7.60 - 7.67 (1H, m), 7.84 (2H, d), 8.53 (1H, s)。

30

実施例67d: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.22 (3H, d), 1.56 - 1.69 (2H, m), 1.78 - 1.92 (8H, m), 2.17 - 2.26 (2H, m), 3.12 - 3.22 (1H, m), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.61 - 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, d), 3.95 - 4.02 (1H, m), 4.10 - 4.22 (2H, m), 4.59 (1H, br, s), 6.46 (1H, d), 6.71 (1H, s), 7.15 - 7.23 (2H, m), 7.38 (2H, d), 7.60 - 7.68 (1H, m), 7.84 (2H, d), 8.55 (1H, s)。

実施例67e: ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO-d_6) 1.08 (3H, t), 1.23 (3H, d), 1.83 (6H, s), 3.09 - 3.22 (3H, m), 3.50 (1H, t), 3.66 (1H, d), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, d), 4.19 (1H, d), 4.60 (1H, br, s), 6.16 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.21 (2H, s), 7.41 (2H, d), 7.59 - 7.69 (1H, m), 7.84 (2H, d), 8.65 (1H, s)。

40

実施例67f: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.22 (3H, d), 1.80 - 1.83 (6H, m), 2.18 (6H, s), 2.34 (2H, t), 3.12 - 3.23 (3H, m), 3.44 - 3.54 (1H, m), 3.63 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.94 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.59 (1H, br, s), 6.15 (1H, t), 6.70 (1H, s), 7.15 - 7.23 (2H, m), 7.39 (2H, d), 7.59 - 7.66 (1H, m), 7.84 (2H, d), 8.86 (1H, s)。

実施例67g: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO-d_6) 1.22 (3H, d), 1.80 - 1.83 (6H, m), 3.12 - 3.23 (3H, m), 3.40 - 3.53 (3H, m), 3.62 - 3.67 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.95 - 4.01 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.59 (1H, br, s), 4.73 (1H, t), 6.24 (1H, t), 6.70 (1H, s), 7.16 - 7.23 (2H, m), 7.39 (2H, d), 7.59 - 7.66 (1H, m), 7.84 (2H, d),

50

8.78 (1H, s)。

実施例67h: ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, d), 1.82 (6H, s), 2.66 (3H, d), 3.12 - 3.22 (1H, m), 3.44 - 3.54 (1H, m), 3.60 - 3.68 (1H, m), 3.77 (1H, d), 3.93 - 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, d), 4.58 (1H, br, s), 6.03 - 6.09 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.14 - 7.23 (2H, m), 7.40 (2H, d), 7.63 (1H, t), 7.83 (2H, d), 8.71 (1H, s)。

【 1 3 0 6 】

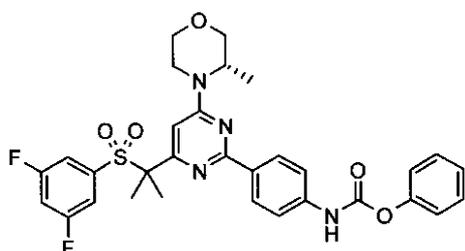
以下で、フェニルN-[4-[4-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

【 1 3 0 7 】

フェニルN-[4-[4-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 3 0 8 】

【 化 2 9 0 】



【 1 3 0 9 】

フェニルクロロホルメート(0.413mL, 3.29mmol)を、ジオキサン(25mL)中の4-[4-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(1.46g, 2.99mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.377g, 4.48mmol)に添加した。得られたスラリーを室温で1時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水とで分配した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、イソヘキサン中の25%~80%酢酸エチルで溶出し、無色のゴムを得た。この材料を、ジエチルエーテルで粉碎し、望ましい材料を無色の結晶質固体として得た(1.808g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) 1.36 (3H, d), 1.89 (6H, s), 3.34 (1H, dt), 3.63 (1H, dt), 3.79 (1H, dd), 3.86 (1H, d), 4.08 (1H, dd), 4.14 (1H, d), 4.48 - 4.58 (1H, m), 6.66 (1H, s), 6.88 - 6.95 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.08 - 7.13 (2H, m), 7.19 - 7.28 (3H, m), 7.38 - 7.44 (4H, m), 7.98 (2H, d)。

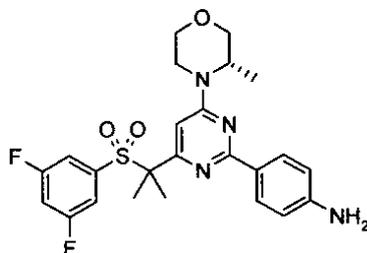
LCMSスペクトル: MH⁺ 609, 保持時間3.26分間。

【 1 3 1 0 】

4-[4-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 3 1 1 】

【 化 2 9 1 】



【 1 3 1 2 】

窒素流を、DMF(6mL)、DME(5mL)、エタノール(5mL)および水(12.5mL)中の2-クロロ-4-[2

10

20

30

40

50

- (3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(1.4g, 3.24mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.923g, 4.21mmol)および2M炭酸ナトリウム水溶液(5.83mL, 11.67mmol)の混合物に室温で通過させた。この反応混合物を、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.114g, 0.16mmol)で処理し、80 で1時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、イソヘキサン中の25%~60%酢酸エチルで溶出し、望ましい材料を薄黄色の固体として得た(1.496g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.34 (3H, d), 1.88 (6H, s), 3.32 (1H, dt), 3.63 (1H, dt), 3.77 (1H, dd), 3.82 (1H, s), 3.86 (2H, s), 4.05 (1H, dd), 4.12 (1H, d), 4.46 - 4.54 (1H, m), 6.57 - 6.62 (3H, m), 6.88 - 6.93 (1H, m), 7.08 - 7.12 (2H, m), 7.82 (2H, d).

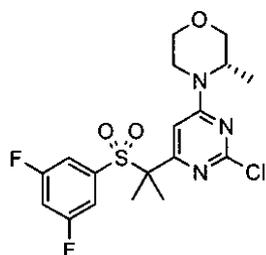
LCMSスペクトル: MH+ 489, 保持時間2.77分間。

【 1 3 1 3 】

2-クロロ-4-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【 1 3 1 4 】

【 化 2 9 2 】



【 1 3 1 5 】

ナトリウムtert-ブトキシド(0.336g, 3.49mmol)を、DMF(30mL)中の2-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(1.41g, 3.49mmol)に、0 で、窒素下で添加した。ヨードメタン(0.217mL, 3.49mmol)を添加し、得られた溶液を0 で15分間撹拌した。ナトリウムtert-ブトキシド(0.336g, 3.49mmol)を添加し、続いてヨードメタン(0.217mL, 3.49mmol)を添加し、得られた溶液を0 で1時間撹拌した。この反応液を水(100mL)に注入した。得られた沈殿をろ過によって単離し、真空中で乾燥させ、望ましい生成物を無色の固体として得た(1.434g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) 1.34 (3H, d), 1.77 (6H, s), 3.32 (1H, dt), 3.58 (1H, dt), 3.72 (1H, dd), 3.81 (1H, d), 3.97 - 4.05 (2H, m), 4.36 (1H, br, s), 6.69 (1H, s), 7.07 - 7.16 (3H, m).

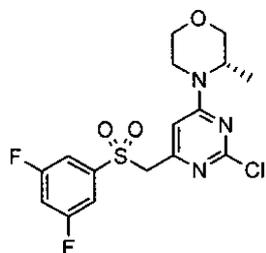
LCMSスペクトル: MH+ 432, 434, 保持時間2.78分間。

【 1 3 1 6 】

2-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【 1 3 1 7 】

【 化 2 9 3 】



【 1 3 1 8 】

10

20

30

40

50

水(2mL)中のタンゲステン酸ナトリウム二水和物(199mg, 0.60mmol)の溶液を、ジオキサン(40mL)中の2-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルファニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(11.23g, 30.2mmol)および2M硫酸(0.302mL, 0.60mmol)の攪拌溶液に添加した。過酸化水素(3.22mL, 104.19mmol)を添加し、この混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿をろ過によって回収し、真空中で乾燥させた。ろ液を酢酸エチルと水とで分配した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、5%~DCM中の20%酢酸エチルで溶出し、得られた生成物を沈殿した材料と合わせて、望ましい材料をほぼ無色の固体として得た(11.27g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.34 (3H, s), 3.31 (1H, dt), 3.56 (1H, dt), 3.71 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 3.98 - 4.10 (2H, m), 4.31 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.12 (1H, tt)、7.30 - 7.36 (2H, m)。

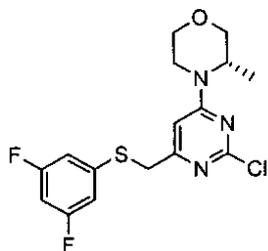
LCMSスペクトル: MH⁺ 404, 406, 保持時間2.32分間。

【 1 3 1 9 】

2-クロロ-4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルファニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【 1 3 2 0 】

【 化 2 9 4 】



【 1 3 2 1 】

DIPEA(8.07mL, 46.67mmol)を、DMF(55mL)中の3, 5-ジフルオロベンゼンチオール(5.00g, 34.22mmol)に、室温で、窒素下で添加した。得られた溶液を室温で20分間攪拌した。2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(11.00g, 31.11mmol)を、この反応混合物に一部ずつ添加した。この混合物を4時間室温で攪拌した。この反応混合物を水浴中で60℃で1.5時間加熱し、その後酢酸エチルと水とで分配した。有機溶液を追加の水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、望ましい材料をゴムとして得た(12.24g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) 1.27 (3H, d), 3.24 (1H, dt), 3.52 (1H, dt), 3.66 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.96 - 4.04 (4H, m), 4.21 (1H, br, s), 6.41 (1H, s), 6.59 - 6.66 (1H, m), 6.80 - 6.86 (2H, m)。

LCMSスペクトル: MH⁺ 372, 374, 保持時間2.66分間。

【 1 3 2 2 】

2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

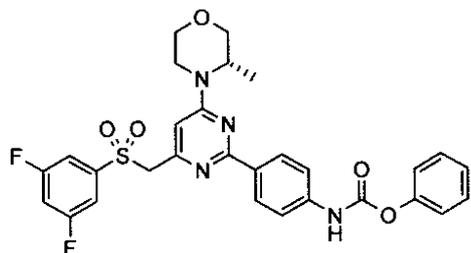
以下で、フェニルN-[4-[4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

【 1 3 2 3 】

フェニルN-[4-[4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 3 2 4 】

【化295】



【1325】

フェニルクロロホルメート(0.208mL, 1.66mmol)を、ジオキサン(10mL)中の4-[4-[(3, 5 -ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(693mg, 1.50mmol)および炭酸水素ナトリウム(190mg, 2.26mmol)に添加した。得られたスラリーを室温で1時間撹拌した。この混合物を酢酸エチルと水とで分配した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、イソヘキサン中の25%~80%酢酸エチルで溶出し、望ましい生成物を黄色の乾燥したフィルムとして得た(827mg)。

10

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) 1.35 (3H, d), 3.33 (1H, dt), 3.61 (1H, dt), 3.76 (1H, dd), 3.83 (1H, d), 4.16 (1H, d), 4.38 - 4.48 (3H, m), 6.48 (1H, s), 6.98 - 7.08 (2H, m), 7.19 - 7.28 (4H, m), 7.32 - 7.47 (5H, m), 8.02 (2H, d)。

20

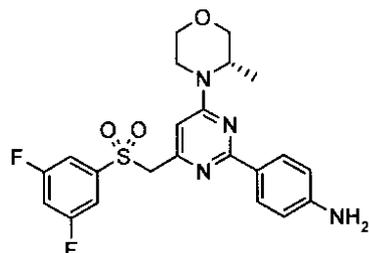
LCMSスペクトル: MH+ 581, 保持時間2.91分間。

【1326】

4-[4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【1327】

【化296】



30

【1328】

窒素流を、DMF(3.75mL)、DME(5mL)、エタノール(5mL)および水(12.5mL)中の2-クロロ-4-[4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(0.727g, 1.8mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.513g, 2.34mmol)および2M炭酸ナトリウム水溶液(3.24mL, 6.48mmol)に15分間通過させた。この反応混合物を、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.063g, 0.09mmol)で処理し、この混合物を80℃で16時間撹拌した。この混合物を酢酸エチルと水とで分配した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、イソヘキサン中の25%~60%酢酸エチルで溶出し、望ましい生成物を黄色の固体として得た(0.735g)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, t), 3.31 (1H, dt), 3.60 (1H, dt), 3.75 (1H, dd), 3.80 - 3.93 (3H, m), 4.01 - 4.08 (1H, dd), 4.15 (1H, d), 4.40 (3H, s), 6.40 (1H, s), 6.62 (2H, d), 7.01 (1H, tt), 7.32 - 7.38 (2H, m), 7.85 (2H, d)。

LCMSスペクトル: MH+ 461, 保持時間2.46分間。

【1329】

2-クロロ-4-[4-[(3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホ

50

リン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

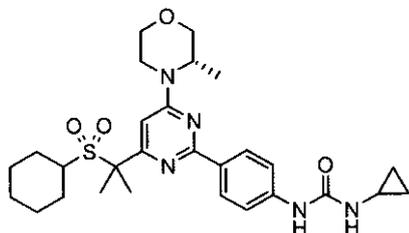
【 1 3 3 0 】

実施例68:

1-[4-[4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-シクロプロピル-尿素

【 1 3 3 1 】

【化 2 9 7】



10

【 1 3 3 2 】

DMF(2mL)中のシクロプロピルアミン(53mg, 0.93mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.09mL, 0.64mmol)、それに続いてフェニルN-[4-[4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(118mg, 0.20mmol)を添加した。得られた混合物を50 に加熱し、2時間撹拌した。この反応混合物を冷却し、追加のDMF(1mL)で希釈し、その後、未精製の反応混合物を、極性が徐々に減少する溶出液として水(1%アンモニア水溶液を含む)およびアセトニトリルの混合物を用いた分取用HPLCによって精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(75mg)。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.00 - 1.19 (3H, m), 1.22 (3H, d), 1.24 - 1.37 (2H, m), 1.47 - 1.53 (1H, m), 1.64 - 1.82 (10H, m), 2.53 - 2.59 (1H, m), 3.20 (1H, td), 3.50 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.71 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.23 (1H, d), 4.56 - 4.62 (1H, m), 6.44 (1H, d), 6.75 (1H, s), 7.52 (2H, d), 8.25 (2H, d), 8.55 (1H, s)。

LCMSスペクトル: MH+ 542, 保持時間2.37分間。

【 1 3 3 3 】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、または、フェニルN-[4-[4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートのいずれか、および、適切なアミンから製造した。

30

【 1 3 3 4 】

【表 9 4】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|---|-------------|-------------|
| 68a | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 556 | 2.59 |
| 68b | | 3-[4-[4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-エチル-尿素 | 530 | 2.35 |
| 68c | | 1-[4-[4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)尿素 | 573 | 2.26 |
| 68d | | 1-[4-[4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素 | 546 | 1.99 |
| 68e | | 1-[4-[4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 | 516 | 2.19 |
| 68f | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 529 | 2.57 |

10

20

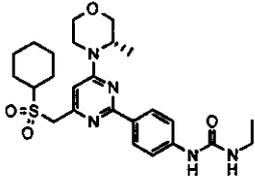
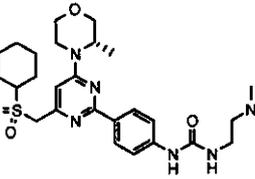
30

40

【 1 3 3 5 】

【表 9 5】

(続き)

| | | | | |
|-----|---|---|-----|------|
| 68g |  | 3-[4-[4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-1-エチル尿素 | 503 | 2.32 |
| 68h |  | 1-[4-[4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)尿素 | 545 | 2.25 |

10

【 1 3 3 6 】

実施例68a: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.02 - 1.18 (3H, m), 1.22 (3H, d), 1.25 - 1.35 (2H, m), 1.47 - 1.53 (1H, m), 1.57 - 1.91 (14H, m), 2.18 - 2.25 (2H, m), 3.20 (1H, td), 3.50 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.70 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.11 - 4.26 (2H, m), 4.55 - 4.61 (1H, m), 6.48 (1H, d), 6.75 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.24 (2H, d), 8.58 (1H, s)。

20

実施例68b: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 0.99 - 1.17 (6H, m), 1.22 (3H, d), 1.25 - 1.36 (2H, m), 1.47 - 1.53 (1H, m), 1.64 - 1.84 (10H, m), 3.10 - 3.16 (2H, m), 3.20 (1H, td), 3.50 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.71 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.23 (1H, d), 4.55 - 4.62 (1H, m), 6.17 (1H, t), 6.75 (1H, s), 7.51 (2H, d), 8.25 (2H, d), 8.68 (1H, s)。

実施例68c: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 0.99 - 1.19 (3H, m), 1.22 (3H, d), 1.25 - 1.37 (2H, m), 1.48 - 1.53 (1H, m), 1.64 - 1.84 (10H, m), 2.18 (6H, s), 2.34 (2H, t), 3.17 - 3.24 (3H, m), 3.50 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.70 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.23 (1H, d), 4.56 - 4.62 (1H, m), 6.17 (1H, t), 6.75 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.25 (2H, d), 8.91 (1H, s)。

30

実施例68d: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 0.99 - 1.18 (3H, m), 1.22 (3H, d), 1.25 - 1.37 (2H, m), 1.47 - 1.53 (1H, m), 1.63 - 1.84 (10H, m), 3.16 - 3.24 (3H, m), 3.44 - 3.53 (3H, m), 3.65 (1H, dd), 3.70 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.23 (1H, d), 4.56 - 4.63 (1H, m), 4.73 (1H, t), 6.26 (1H, t), 6.75 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.25 (2H, d), 8.82 (1H, s)。

実施例68e: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.00 - 1.18 (3H, m), 1.22 (3H, d), 1.25 - 1.36 (2H, m), 1.47 - 1.52 (1H, m), 1.64 - 1.84 (10H, m), 2.66 (3H, d), 3.20 (1H, td), 3.50 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.71 - 3.78 (2H, m), 3.98 (1H, dd), 4.23 (1H, d), 4.56 - 4.61 (1H, m), 6.08 (1H, q), 6.75 (1H, s), 7.52 (2H, d), 8.25 (2H, d), 8.76 (1H, s)。

40

実施例68f: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.18 - 1.31 (6H, m), 1.41 - 1.49 (2H, m), 1.57 - 1.69 (3H, m), 1.82 - 1.92 (4H, m), 2.18 - 2.28 (4H, m), 3.22 (1H, td), 3.34 (1H, tt), 3.50 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, dd), 4.09 - 4.22 (2H, m), 4.40 - 4.51 (3H, m), 6.48 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.48 (2H, d), 8.19 (2H, d), 8.58 (1H, s)。

実施例68g: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.07 (3H, t), 1.15 - 1.33 (6H, m), 1.39 - 1.50 (2H, m), 1.65 - 1.71 (1H, m), 1.86 - 1.92 (2H, m), 2.21 - 2.28 (2H, m), 3.09 - 3.16 (2H, m), 3.22 (1H, td), 3.34 (1H, tt), 3.50 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, dd), 4.13 - 4.21 (1H, m), 4.40 - 4.51 (3H, m), 6.18

50

(1H, t), 6.77 (1H, s), 7.50 (2H, d), 8.20 (2H, d), 8.68 (1H, s)。

実施例68h: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.16 - 1.33 (6H, m), 1.39 - 1.50 (2H, m), 1.65 - 1.71 (1H, m), 1.86 - 1.92 (2H, m), 2.18 (6H, s), 2.21 - 2.27 (2H, m), 2.34 (2H, t), 3.17 - 3.26 (3H, m), 3.34 (1H, tt), 3.50 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, dd), 4.14 - 4.21 (1H, m), 4.40 - 4.51 (3H, m), 6.18 (1H, t), 6.77 (1H, s), 7.49 (2H, d), 8.20 (2H, d), 8.90 (1H, s)。

【 1 3 3 7 】

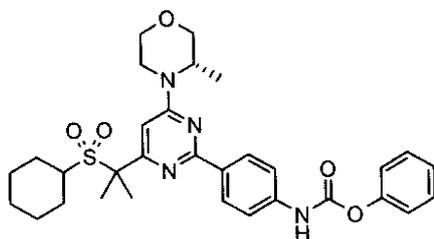
以下で、フェニルN-[4-[4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

【 1 3 3 8 】

フェニルN-[4-[4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 3 3 9 】

【 化 2 9 8 】



【 1 3 4 0 】

1, 4-ジオキサン(12mL)中の4-[4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(1.1g, 2.40mmol)の溶液に、炭酸水素ナトリウム(0.302g, 3.60mmol)を添加した。次に、フェニルクロロホルメート(0.316mL, 2.52mmol)を一滴ずつ添加し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。得られた混合物を乾燥するまで蒸発させ、残留した水(10mL)とDCM(10mL)とで分配した。有機層を分離し、乾燥するまで蒸発させた。残留物を、ジエチルエーテルで粉砕し、望ましい材料を固体として得た(1.328g)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 0.99 - 1.18 (3H, m), 1.20 - 1.37 (5H, m), 1.46 - 1.52 (1H, m), 1.63 - 1.83 (10H, m), 3.21 (1H, td), 3.51 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.69 - 3.79 (3H, m), 3.98 (1H, dd), 4.21 - 4.28 (1H, m), 4.56 - 4.64 (1H, m), 7.24 - 7.30 (3H, m), 7.45 (2H, t), 7.65 (2H, d), 8.36 (2H, d), 10.43 (1H, s)。

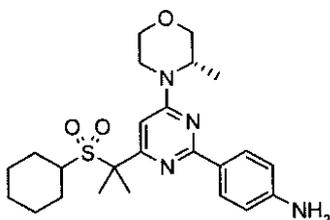
LCMSスペクトル: MH+ 579, 保持時間3.11分間。

【 1 3 4 1 】

4-[4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 3 4 2 】

【 化 2 9 9 】



【 1 3 4 3 】

DMF(5mL)、水(12.50mL)、エタノール(5.00mL)およびDME(5.00mL)の混合物中の2-クロロ

4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]

10

20

30

40

50

]ピリミジン(1.18g, 2.94mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液(5.5mL, 11.00mmol)および4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.907g, 4.14mmol)の混合物を、窒素で10分間パージし、その後、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(0.111g, 0.16mmol)で処理した。この攪拌した混合物を、80 に加熱し、窒素下で2.5時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、酢酸エチル(50mL)および水(50mL)で処理した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで再度抽出した(2×30mL)。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、粗生成物を得て、これを、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の25~75%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を得た(1.130g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 0.99 - 1.23 (6H, m), 1.25 - 1.36 (2H, m), 1.47 - 1.53 (1H, m), 1.65 - 1.83 (10H, m), 3.18 (1H, td), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.73 - 3.81 (2H, m), 3.97 (1H, dd), 4.19 (1H, d), 4.52 - 4.58 (1H, m), 5.54 - 5.57 (2H, m), 6.62 (2H, d), 6.64 (1H, s), 8.08 (2H, d)。

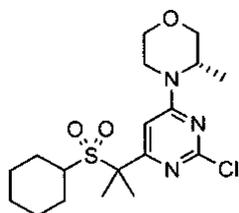
LCMSスペクトル: MH+ 459, 保持時間2.56分間。

【 1 3 4 4 】

2-クロロ-4-(2-シクロヘキシルスルホニルプロパン-2-イル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【 1 3 4 5 】

【 化 3 0 0 】



【 1 3 4 6 】

DMF(16mL)中の2-クロロ-4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(1.26g, 3.37mmol)の冷却した(氷/水浴)溶液を、ナトリウムtert-ブトキシド(0.324g, 3.37mmol)で処理した。この混合物を0 で5分間攪拌した。続いてヨードメタン(0.210mL, 3.37mmol)を添加し、混合物を0 でさらに10分間攪拌した。続いて追加のナトリウムtert-ブトキシド(0.324g, 3.37mmol)を添加し、さらに5分間攪拌し続け、その後、追加のヨードメタン(0.210mL, 3.37mmol)を添加した。得られた混合物を0 でさらに15分間攪拌した。次に冷却槽を除去し、反応液をそのままにして温め、攪拌しながら室温にした。反応混合物に水(75mL)を添加し、得られた沈殿を吸引ろ過によって回収し、さらなる水(40mL)で洗浄し、乾燥させ、望ましい材料を得た(1.180g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.04 - 1.15 (1H, m), 1.19 - 1.37 (7H, m), 1.54 - 1.60 (1H, m), 1.69 (6H, s), 1.70 - 1.80 (4H, m), 3.17 - 3.25 (1H, m), 3.45 (1H, td), 3.52 - 3.62 (2H, m), 3.72 (1H, d), 3.94 (1H, dd), 4.07 (1H, d), 4.39 - 4.48 (1H, m), 6.89 (1H, s)。

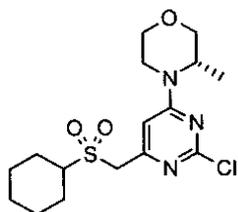
LCMSスペクトル: MH+ 402, 保持時間2.72分間。

【 1 3 4 7 】

2-クロロ-4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【 1 3 4 8 】

【化301】



【1349】

DCM(25mL)中の2, 4-ジクロロ-6-(シクロヘキシルスルホニルメチル)ピリミジン(1.65g, 5.34mmol)の冷却した(氷/水浴)溶液にトリエチルアミン(0.820mL, 5.88mmol)を添加した。得られた溶液を、8分間かけて、DCM(5mL)中の(3S)-3-メチルモルホリン(609mg, 6.02mmol)の溶液を一滴ずつ加えて処理した。この混合物を6 で30分間攪拌した。次に冷却槽を除去し、反応混合物をそのままにして一晩攪拌した。続いて水(25mL)を添加し、この反応混合物を5分間攪拌した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させ、未精製の茶色の油を得て、これを、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の25~75%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を得た(1.440g)。

10

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.15 - 1.45 (8H, m), 1.63 - 1.68 (1H, m), 1.81 - 1.87 (2H, m), 2.11 - 2.17 (2H, m), 3.15 - 3.25 (2H, m), 3.45 (1H, td), 3.60 (1H, dd), 3.73 (1H, d), 3.92 - 4.01 (2H, m), 4.30 (1H, br s), 4.39 (2H, s), 6.90 (1H, s)。

20

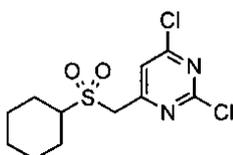
LCMSスペクトル: MH⁺ 374, 保持時間2.24分間。

【1350】

2, 4-ジクロロ-6-(シクロヘキシルスルホニルメチル)ピリミジン

【1351】

【化302】



30

【1352】

DCM(28mL)中の2, 4-ジクロロ-6-(シクロヘキシルスルファニルメチル)ピリミジン(1.53g, 5.52mmol)の攪拌溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸(3.09g, 13.80mmol)を、温度が28 未満に制御されるように、窒素下で20分間にわたり一部ずつ添加した。得られた懸濁液を室温で3時間攪拌し、続いて炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液溶液(40mL)を添加し、この反応混合物を5分間攪拌した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、乾燥するまで蒸発させた。得られた固体をDCM(40mL)中に再溶解させ、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液溶液(40mL)を添加した。この混合物を15分間攪拌し、その後有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄上で)、蒸発させ、望ましい材料を得た(1.650g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.12 - 1.46 (5H, m), 1.61 - 1.69 (1H, m), 1.80 - 1.88 (2H, m), 2.10 - 2.17 (2H, m), 3.22 (1H, tt), 4.73 (2H, s), 7.85 (1H, s)。

40

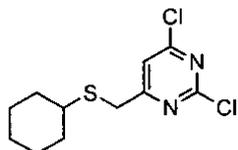
LCMSスペクトル: M-H⁻ 307, 保持時間2.26分間。

【1353】

2, 4-ジクロロ-6-(シクロヘキシルスルファニルメチル)ピリミジン

【1354】

【化303】



【1355】

オキシ塩化リン(15mL, 160.93mmol)中の6-(シクロヘキシルスルファニルメチル)-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン(3.6g, 14.98mmol)の懸濁液を15分間かけて100℃に温めた。得られた暗いオレンジ色の溶液を100℃で7時間攪拌した。続いてこの反応混合物を冷却し、その後蒸発させて粘性の茶色の油を得て、これをDCM(20mL)と氷水(20mL)とで分配し。次に固体の炭酸水素ナトリウムを、泡立ちが制御されるように、30分間にわたり一部ずつ慎重に添加した。添加中に追加の水(30mL)およびDCMのアリコートを追加した。泡立ちが止まったら、pHを8に調節し、この混合物を分液漏斗に移し、有機層を分離した。水層をDCMで再抽出し(2×50mL)、合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、粗生成物を得て、これを、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の10~40%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を得た(1.60g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.18 - 1.31 (5H, m), 1.51 - 1.58 (1H, m), 1.63 - 1.71 (2H, m), 1.86 - 1.93 (2H, m), 2.70 - 2.77 (1H, m), 3.85 (2H, s), 7.81 (1H, s)。

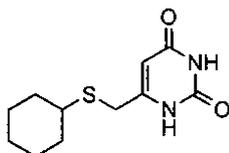
LCMSスペクトル: M-H- 275, 保持時間3.04分間。

【1356】

6-(シクロヘキシルスルファニルメチル)-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン

【1357】

【化304】



【1358】

DMF(150mL)中のシクロヘキサンチオール(10mL, 81.74mmol)の溶液を、1, 8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(14mL, 93.80mmol)で処理した。得られた溶液を室温で20分間攪拌した。次に、6-(シクロメチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(10g, 62.28mmol)を、内部温度が35℃未満に維持されるように、30分間にわたり、窒素下で一部ずつ添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。続いてこの反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、残留物をDCM(100mL)と水(150mL)とで分配した。形成された沈殿を混合する際に、この沈殿を吸引する過によって除去し、真空中で55℃で2時間乾燥させ、望ましい材料を得た(6.45g)。2M塩酸を一滴ずつ添加して液のpHを2調節し、沈殿を分取し、その沈殿を水(100mL)で洗浄し、真空オープン中で乾燥させることにより、追加の望ましい材料(3.62g)を得た。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.16 - 1.34 (5H, m), 1.51 - 1.58 (1H, m), 1.63 - 1.72 (2H, m), 1.87 - 1.96 (2H, m), 2.65 - 2.72 (1H, m), 3.41 (2H, s), 5.49 (1H, s), 10.75 - 10.96 (2H, m)。

LCMSスペクトル: MH+ 241, 保持時間0.99分間。

【1359】

以下で、フェニルN-[4-[4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

フェニルN-[4-[4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

10

20

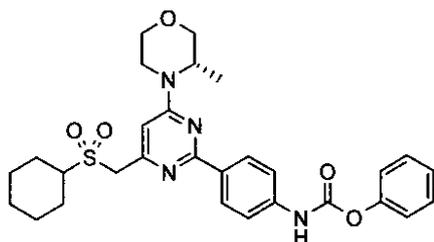
30

40

50

【 1 3 6 0 】

【 化 3 0 5 】



【 1 3 6 1 】

炭酸水素ナトリウム(113mg, 1.35mmol)を、1, 4-ジオキサソラン(5mL)4-[4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(370mg, 0.86mmol)の溶液に添加した。フェニルクロロホルメート(0.124mL, 0.99mmol)を一滴ずつ添加し、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。得られた混合物を乾燥するまで蒸発させ、残留物をDCM(5mL)と水(5mL)とで分配した。有機層を分離し、乾燥するまで蒸発させた。未精製の残留物をジエチルエーテルで粉碎し、望ましい材料を得た(429mg)。

10

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.16 - 1.33 (6H, m), 1.40 - 1.50 (2H, m), 1.64 - 1.70 (1H, m), 1.85 - 1.92 (2H, m), 2.21 - 2.28 (2H, m), 3.19 - 3.36 (2H, m), 3.50 (1H, td), 3.65 (1H, dd), 3.78 (1H, d), 3.99 (1H, dd), 4.16 - 4.23 (1H, m), 4.43 - 4.52 (3H, m), 6.81 (1H, s), 7.24 - 7.30 (3H, m), 7.43 - 7.47 (2H, m), 7.63 (2H, d), 8.30 (2H, d), 10.44 (1H, s)。

20

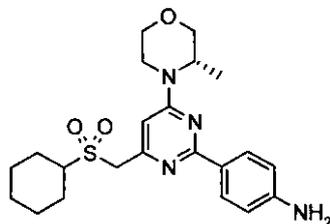
LCMSスペクトル: MH+ 551, 保持時間2.88分間。

【 1 3 6 2 】

4-[4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 3 6 3 】

【 化 3 0 6 】



30

【 1 3 6 4 】

DMF(2mL)、エタノール(2mL)、水(5mL)およびDME(2mL)の混合物中の2-クロロ-4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(437mg, 1.17mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(381mg, 1.74mmol)および2M炭酸ナトリウム水溶液(0.60mL, 1.20mmol)の混合物を、窒素で5分間パージし、その後ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(41.0mg, 0.06mmol)を添加した。この反応混合物を窒素下で80℃に加熱し、3.5時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、酢酸エチル(25mL)と水(30mL)とで分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで再抽出した(2×25mL)。合わせた有機抽出物を飽和ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得て、これを、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の25~75%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を得た(402mg)。

40

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.16 - 1.32 (6H, m), 1.38 - 1.50 (2H, m), 1.64 - 1.70 (1H, m), 1.85 - 1.92 (2H, m), 2.20 - 2.27 (2H, m), 3.19 (1H, td), 3.31 - 3.40 (1H, m), 3.48 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.97 (1

50

H, dd), 4.10 - 4.18 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.40 - 4.48 (1H, m), 5.57 (2H, s), 6.61 (2H, d), 6.66 (1H, s), 8.04 (2H, d)。

LCMSスペクトル: MH+ 431, 保持時間2.33分間。

【1365】

2-クロロ-4-(シクロヘキシルスルホニルメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

【1366】

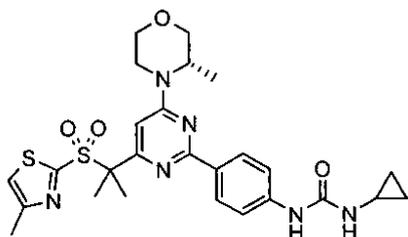
実施例69:

3-シクロプロピル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

10

【1367】

【化307】



【1368】

20

シクロプロピルアミン(53mg, 0.93mmol)に、DMA(2mL)およびトリエチルアミン(0.045mL, 0.32mmol)中のフェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(54mg, 0.09mmol)の溶液を添加した。得られた混合物を50℃で16時間加熱した。この反応混合物を冷却し、水(30mL)に注入した。得られた沈殿を吸引ろ過によって回収し、減圧下で乾燥させ、粗生成物を得て、これを、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の25~75%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製した。生成物を含む分画を乾燥するまで蒸発させ、イソヘキサン/ジエチルエーテルで粉碎し、真空中で50℃で1時間乾燥させ、望ましい材料を白色の固体として得た(38mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 0.40 - 0.44 (2H, m), 0.63 - 0.67 (2H, m), 1.21 (3H, d), 1.92 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.53 - 2.59 (1H, m), 3.16 (1H, td), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.13 - 4.20 (1H, m), 4.52 - 4.58 (1H, m), 6.40 - 6.42 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.42 (2H, d), 7.68 (1H, d), 7.87 (2H, d), 8.51 (1H, s)。

30

LCMSスペクトル: MH+ 557, 保持時間2.33分間。

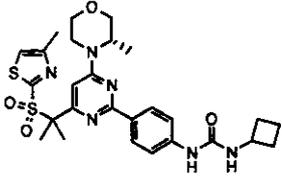
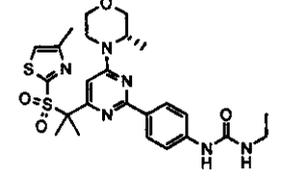
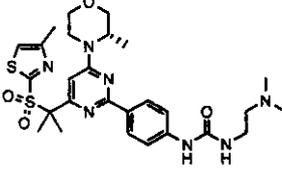
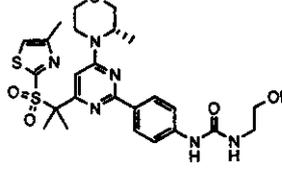
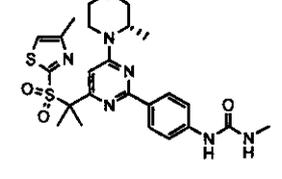
【1369】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、または、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートのいずれか、および、適切なアミンから製造した。

40

【1370】

【表 9 6】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|---|---|-------------|-------------|
| 69a |  | 3-シクロブチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 571 | 2.53 |
| 69b |  | 3-エチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 545 | 2.3 |
| 69c |  | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 588 | 2.44 |
| 69d |  | 3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 561 | 1.99 |
| 69e |  | 3-メチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 531 | 2.15 |

10

20

30

【 1 3 7 1 】

【表 97】

(続き)

| | | | | |
|-----|--|--|-----|------|
| 69f | | 3-シクロブチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 543 | 2.28 |
| 69g | | 3-エチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 517 | 2.04 |
| 69h | | 3-(2-ジメチルアミノエチル)-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素 | 560 | 2.14 |

10

20

【 1 3 7 2 】

実施例69a: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.21 (3H, d), 1.57 - 1.68 (2H, m), 1.80 - 1.92 (2H, m), 1.92 (6H, s), 2.18 - 2.25 (2H, m), 2.41 - 2.42 (3H, m), 3.16 (1H, td), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.11 - 4.19 (2H, m), 4.51 - 4.58 (1H, m), 6.44 (1H, d), 6.69 (1H, s), 7.39 (2H, d), 7.68 (1H, d), 7.87 (2H, d), 8.53 (1H, s)。

実施例69b: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.07 (3H, t), 1.21 (3H, d), 1.92 (6H, s), 2.41 - 2.42 (3H, m), 3.09 - 3.20 (3H, m), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.14 - 4.19 (1H, m), 4.52 - 4.58 (1H, m), 6.14 (1H, t), 6.69 (1H, s), 7.41 (2H, d), 7.68 (1H, d), 7.87 (2H, d), 8.63 (1H, s)。

30

実施例69c: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.21 (3H, d), 1.92 (6H, s), 2.20 (6H, s), 2.33 - 2.40 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.12 - 3.22 (3H, m), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.16 (1H, d), 4.51 - 4.57 (1H, m), 6.15 (1H, t), 6.69 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.68 (1H, s), 7.87 (2H, d), 8.87 (1H, s)。

実施例69d: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.21 (3H, d), 1.92 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.13 - 3.21 (3H, m), 3.44 - 3.52 (3H, m), 3.64 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.13 - 4.19 (1H, m), 4.52 - 4.57 (1H, m), 4.72 (1H, t), 6.24 (1H, t), 6.69 (1H, s), 7.40 (2H, d), 7.68 (1H, s), 7.87 (2H, d), 8.78 (1H, s)。

40

実施例69e: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.21 (3H, d), 1.92 (6H, s), 2.41 - 2.42 (3H, m), 2.66 (3H, d), 3.12 - 3.20 (1H, m), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.76 (1H, d), 3.97 (1H, dd), 4.13 - 4.19 (1H, m), 4.51 - 4.57 (1H, m), 6.05 (1H, q), 6.69 (1H, s), 7.42 (2H, d), 7.68 (1H, d), 7.87 (2H, d), 8.72 (1H, s)。

実施例69f: NMRスペクトルなし。

実施例69g: NMRスペクトルなし。

実施例69h: NMRスペクトルなし。

【 1 3 7 3 】

以下で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメ

50

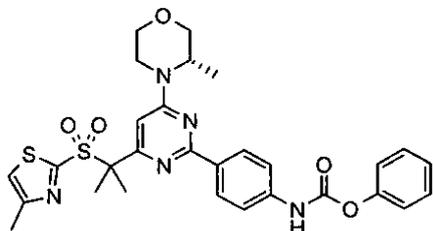
ートの製造を説明する。

【 1 3 7 4 】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 3 7 5 】

【 化 3 0 8 】



10

【 1 3 7 6 】

1, 4-ジオキサン(4mL)中の4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(340 mg, 0.72mmol)の溶液に炭酸水素ナトリウム(90mg, 1.08mmol)を添加した。次に、フェニルクロロホルメート(0.104mL, 0.83mmol)を一滴ずつ添加し、得られた混合物を室温で6時間攪拌した。次に、この反応混合物を蒸発させ、残留物をDCM(5mL)と水(5mL)とで分配した。有機層を分離し、水層を追加のDCM(5mL)で再抽出した。合わせた有機層を混合し、乾燥するまで蒸発させて、コハク色のゴムを得て、これをジエチルエーテル(5mL)に溶解させ、超音波破碎で粉碎した。得られた固体を吸引ろ過によって回収し、乾燥させ、望ましい材料を得た(334mg)。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, d), 1.93 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.17 (1H, td), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, d), 4.15 - 4.22 (1H, m), 4.53 - 4.59 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.24 - 7.30 (3H, m), 7.45 (2H, t), 7.55 (2H, d), 7.68 (1H, m), 7.97 (2H, d), 10.39 (1H, s)。

LCMSスペクトル: MH+ 594, 保持時間2.91分間。

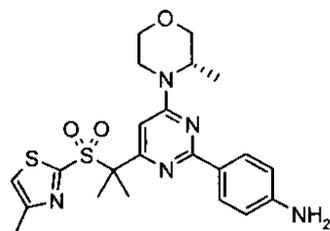
【 1 3 7 7 】

4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

30

【 1 3 7 8 】

【 化 3 0 9 】



40

【 1 3 7 9 】

DMF(2mL)、1, 2-ジメトキシエタン(2mL)、エタノール(2mL)および水(5mL)の混合物中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン(480mg, 1.15mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(378mg, 1.73mmol)および2M炭酸ナトリウム水溶液(2.8mL, 5.60mmol)の混合物を、窒素で10分間バージし、その後ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(54mg, 0.08mmol)を添加した。この反応混合物を85 に加熱し、その温度で、窒素下で3時間攪拌した。続いてこの反応混合物を冷却し、酢酸エチル(50mL)と水(30mL)とで分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(25mL)で再抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、

50

蒸発させて、粗生成物を得て、これを、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の25~75%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を得た(367mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.19 (3H, d), 1.90 (6H, s), 2.43 (3H, s), 3.13 (1H, td), 3.48 (1H, td), 3.63 (1H, dd), 3.75 (1H, d), 3.96 (1H, dd), 4.09 - 4.15 (1H, m), 4.47 - 4.54 (1H, m), 5.50 (2H, s), 6.52 (1H, d), 6.58 (2H, s), 7.68 - 7.72 (3H, m)。

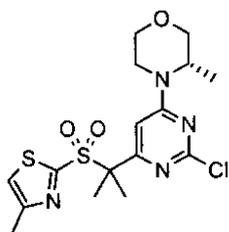
LCMSスペクトル: MH^+ 474, 保持時間2.31分間。

【1380】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[2-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)スルホニル]プロパン-2-イル]ピリミジン

【1381】

【化310】



10

【1382】

DMF(8mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン(612mg, 1.57mmol)の冷却した(氷/水浴)溶液にナトリウムtert-ブトキシド(157mg, 1.63mmol)を添加した。この混合物を、窒素下で5分間攪拌し、その後ヨードメタン(0.100mL, 1.61mmol)を添加した。この反応混合物を冷却槽中でさらに10分間攪拌し、その後追加のナトリウムtert-ブトキシド(157mg, 1.63mmol)を添加した。さらに5分間攪拌した後、追加のヨードメタン(0.100mL, 1.61mmol)を添加し、反応混合物を、窒素下で、冷却槽中で20分間攪拌した。次に冷却槽を除去し、さらに2時間攪拌し続けた。続いて水(25mL)を添加し、得られた沈殿をろ過によって回収し、水(50mL)で洗浄し、真空中で50℃で2時間乾燥させ、望ましい材料を得た(487mg)。

20

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO-d_6) 1.19 (3H, d), 1.79 (6H, d), 2.46 (3H, s), 3.15 (1H, td), 3.43 (1H, td), 3.58 (1H, dd), 3.72 (1H, d), 3.93 (1H, dd), 3.96 - 4.03 (1H, m), 4.35 - 4.44 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.89 (1H, s)。

30

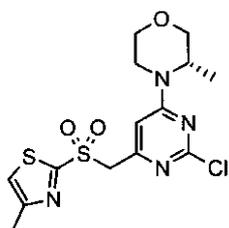
LCMSスペクトル: MH^+ 417, 保持時間2.28分間。

【1383】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン

【1384】

【化311】



40

【1385】

DCM(12mL)中の2,4-ジクロロ-6-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン(901mg, 2.78mmol)の冷却した(氷/水浴)溶液にトリエチルアミン(0.45mL, 3.23mmol)を添加した。得られた溶液を、3分間かけて、DCM中の(2.5mL)(3S)-3-メチルモルホリン(319mg, 3.15mmol)の溶液で一滴ずつ処理した。この反応混合物を、窒素下で24

50

時間攪拌し、反応液を室温に温めた。この反応混合物に水(20mL)を添加し、15分間攪拌した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させ、粗生成物を得て、これを、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の25~75%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を得た(615mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 1.18 (3H, d), 2.49 (3H, s), 3.18 (1H, td), 3.43 (1H, td), 3.58 (1H, dd), 3.72 (1H, d), 3.86 - 3.96 (2H, m), 4.16 - 4.28 (1H, m), 4.82 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.89 (1H, d)。

LCMSスペクトル: MH+ 389, 保持時間1.89分間。

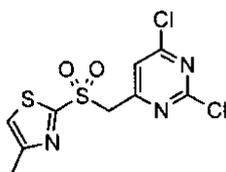
【1386】

2, 4-ジクロロ-6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン

10

【1387】

【化312】



【1388】

DCM(15mL)中の2, 4-ジクロロ-6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルファニルメチル]ピリミジン(867mg, 2.97mmol)の冷却した(氷/水浴)溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸(1.42g, 6.34mmol)を10分間にわたり一部ずつ添加した。得られた懸濁液を冷却槽中で15分間攪拌した。次に冷却槽を除去し、この反応混合物を室温に温め、22時間攪拌した。この反応は完了しておらず、追加の3-クロロペルオキシ安息香酸(162mg, 0.72mmol)を添加し、この混合物をさらに1時間攪拌した。この反応混合物に炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液溶液(20mL)を添加し、30分間攪拌した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、望ましい材料を得た(912mg)。

20

NMRスペクトル: ¹H NMR (400.132 MHz, DMSO-d₆) 2.48 (3H, d), 5.19 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.94 - 7.95 (1H, m)。

LCMSスペクトル: M-H- 322, 保持時間1.47分間。

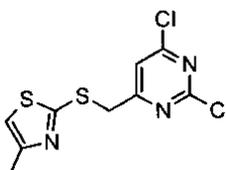
【1389】

2, 4-ジクロロ-6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルファニルメチル]ピリミジン

30

【1390】

【化313】



【1391】

オキシ塩化リン(6mL, 64.37mmol)中の6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルファニルメチル]-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン(1.4g, 5.48mmol)の懸濁液を、100 に温め、6時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、その後蒸発させ、残留物をDCM(30mL)と氷水(30mL)との間で分配した。次に炭酸水素ナトリウムを、泡立ちが制御されるように、30分間にわたり慎重に一部ずつ添加した。泡立ちが止まったら、pHを8に調節し、この混合物を追加のDCM(30mL)および水(20mL)で処理し、分液漏斗に移し、有機層を分離した。水層を追加のDCM(2×25mL)で再抽出し、合わせた有機抽出物をラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、乾燥するまで蒸発させて、粗生成物を得て、これを、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の10~20%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を得た(0.90g)。

40

50

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 2.31 (3H, d), 4.55 (2H, s), 7.23 - 7.24 (1H, m), 7.83 (1H, s)。

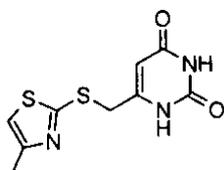
LCMSスペクトル: MH+ 292, 保持時間2.33分間。

【1392】

6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルファニルメチル]-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン

【1393】

【化314】



10

【1394】

DMF(15mL)中の4-メチルチアゾール-2-チオール(1.01g, 7.70mmol)の溶液に、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.4mL, 9.38mmol)を添加した。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。次に、6-(シクロメチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン(1g, 6.23mmol)を、10分間にわたり、窒素下で一部ずつ添加した。得られた溶液を室温で19時間攪拌した。続いてこの反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、残留物をDCM(20mL)と水(20mL)とで分配した。沈殿した固形を吸引ろ過によって回収し、この沈殿を水(20mL)で洗浄し、真空中で60℃で2時間乾燥させ、望ましい材料を得た(1.07g, 67%)。ろ液のpHを2M塩酸で2に調節し、沈殿をろ過し、それを水(20mL)で洗浄し、真空オーブン中で乾燥させることにより、追加の望ましい材料(0.330g)を得た。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 2.34 (3H, d), 4.08 (2H, s), 5.43 (1H, s), 7.27 (1H, m), 11.01 (2H, s)。

LCMSスペクトル: MH+ 256, 保持時間0.53分間。

【1395】

以下で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

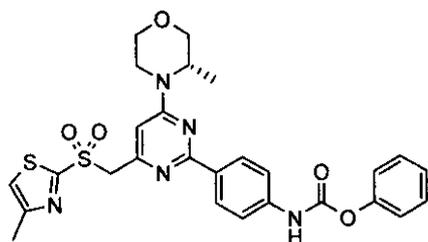
30

【1396】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【1397】

【化315】



40

【1398】

フェニルクロロホルメート(0.190mL, 1.51mmol)を、ジオキサン(10mL)中の4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]アニリン(450mg, 1.01mmol)、炭酸水素ナトリウム(127mg, 1.51mmol)に、5℃で、窒素下で添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(125mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得て、これを、ジエチルエーテル、および、イソヘキサンの混合物で粉碎し、望ましい材料を得た(360mg)。

50

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (3H, d), 2.53 (3H, s) [obscured by DMSO], 3.20 (1H, td), 3.49 (1H, td), 3.64 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 3.98 (1H, dd), 4.15 (1H, d), 4.45 (1H, s), 4.93 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.22 - 7.32 (3H, m), 7.43 - 7.47 (2H, m), 7.56 (2H, d), 7.84 (1H, s), 7.97 (2H, d), 10.43 (1H, s)。

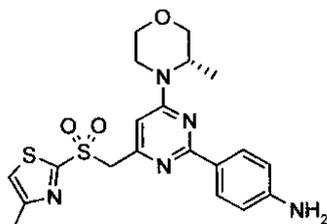
LCMSスペクトル: MH+ 566, 保持時間2.66分間。

【1399】

4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【1400】

【化316】



10

【1401】

ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(54.4mg, 0.08mmol)を、DMF(6mL)、DME(12mL)、エタノール(3mL)および水(3.5mL)の混合物中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジン(600mg, 1.55mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(510mg, 2.33mmol)および炭酸ナトリウム(5mL, 10.00mmol)に、室温で、窒素下で添加した。この反応混合物を脱気して、窒素を数回充填し、得られた混合物を95 で18時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(250mL)で希釈し、水で洗浄した(2×150mL)。有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得て、これを、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の10~70%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を得た(450mg)。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (400.132 MHz, DMSO- d_6) 1.19 (3H, d), 2.53 (3H, s), 3.15 (1H, td), 3.47 (1H, td), 3.62 (1H, dd), 3.75 (1H, d), 3.96 (1H, dd), 4.09 (1H, d), 4.40 (1H, s), 4.83 (2H, s), 5.54 (2H, s), 6.52 (2H, d), 6.60 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.81 (1H, s)。

30

LCMSスペクトル: MH+ 446, 保持時間2.0分間。

【1402】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-[(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)スルホニルメチル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

【1403】

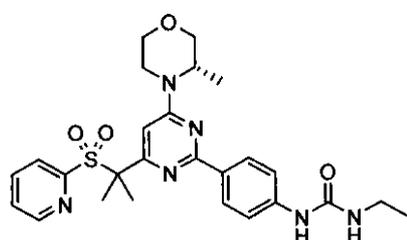
実施例70:

3-エチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-2-イル)スルホニルプロパン-2-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

40

【1404】

【化317】



50

【 1 4 0 5 】

メタノール中のエチルアミン(0.471mL, 0.94mmol)の2M溶液を、DMF(2mL)中のフェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(120mg, 0.21mmol)に、室温で、窒素下で、一部ずつ添加した。得られた溶液を室温で60分間攪拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~7%メタノールの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を白色の発泡体として得た(103mg)。

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, DMSO- d_6) 1.07 (t, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.88 (s, 6H), 3.09 - 3.21 (m, 3H), 3.45 - 3.53 (m, 1H), 3.61 - 3.66 (m, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.53 (s, 1H), 6.15 (t, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.61 - 7.66 (m, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.88 - 7.93 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.74 - 8.76 (m, 1H)。

10

LCMSスペクトル: MH+ 525.56, 保持時間2.14分間。

【 1 4 0 6 】

以下で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

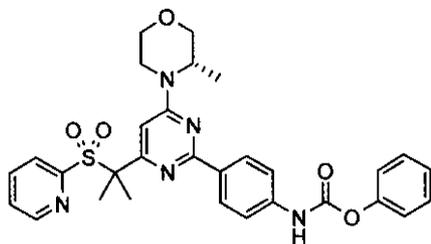
【 1 4 0 7 】

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

20

【 1 4 0 8 】

【 化 3 1 8 】



【 1 4 0 9 】

フェニルクロロホルメート(0.432mL, 3.44mmol)を、ジオキサン(20mL)中の4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]アニリン(1.3g, 2.87mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.482g, 5.73mmol)に室温で添加した。得られたスラリーを室温で1時間攪拌し、続いてこの反応混合物を酢酸エチルと水とで分配した。有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をシリカでのクロマトグラフィーにかけて、DCM中の0%~20%酢酸エチルで溶出させ、望ましい材料を黄色の乾燥したフィルムとして得た(1.62g)。

30

NMRスペクトル: $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, CDCl₃) 1.27 (d, 3H), 1.90 (s, 6H), 3.25 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 4.39 - 4.46 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.12 - 7.22 (m, 12H), 7.32 (m, 5H), 7.57 (m, 2H), 7.82 (d, 2H)。

40

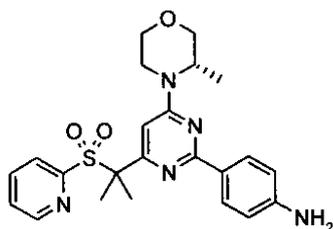
LCMSスペクトル: MH+ 574.52, 保持時間2.85分間。(モニターは酸性で行った)。

【 1 4 1 0 】

4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 4 1 1 】

【化319】



【1412】

テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.773g, 3.53mmol)および2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン(1.4g, 3.53mmol)を、室温で、窒素下で、DME(10mL)、エタノール(10.00mL)、DMF(10.00mL)および水(10mL)の混合物中に懸濁した。この混合物を窒素でパージし、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(0.124g, 0.18mmol)を添加した。得られた懸濁液を、窒素雰囲気下で、80℃で90分間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(150mL)で希釈し、水(2x150mL)および飽和ブライン(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~40%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を黄色の発泡体として得た(1.210g)。

10

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) 1.25 (d, 3H), 1.89 (s, 6H), 3.22 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.66 - 3.80 (m, 4H), 3.97 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 6.46 - 6.53 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 8.61 (d, 1H)。

20

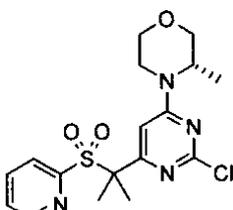
LCMSスペクトル: MH+ 454.58, 保持時間1.88分間。

【1413】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(2-ピリジン-2-イルスルホニルプロパン-2-イル)ピリミジン

【1414】

【化320】



30

【1415】

ヨードメタン(1.266mL, 20.33mmol)を、DMF(50mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン(2.5g, 6.78mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(1.954g, 20.33mmol)の溶液に、0℃で、窒素下で添加した。この溶液をゆっくり室温に温め、室温で1時間攪拌した。水および酢酸エチルを添加し、この溶液を振盪し、分離した。合わせた酢酸エチル層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過した。ろ液を蒸発させ、粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~60%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を黄色の油として得て、これを静置して凝固させた(1.77g)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) 1.26 (d, 3H), 1.77 (s, 6H), 3.22 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.89 - 3.98 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.82 (m, 1H)。

LCMSスペクトル: MH+ 397.38, 保持時間2.04分間。

【1416】

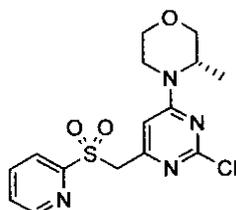
2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イルスルホニルメチル)

50

)ピリミジン

【 1 4 1 7 】

【 化 3 2 1 】



【 1 4 1 8 】

過酸化水素(8.26mL, 93.53mmol)の35%水溶液を、ジオキサン(300mL)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イルスルファニルメチル)ピリミジン(10.5g, 31.17mmol)、タングステン酸ナトリウム二水和物(0.206g, 0.62mmol)および2N硫酸(0.6mL)の攪拌溶液に一滴ずつ添加し、続いてこの溶液を55℃に温めた。この溶液を55℃で4時間攪拌した。追加の過酸化水素(8.26mL)を添加し、この混合物を50℃で18時間攪拌した。3-クロロペルオキシ安息香酸(5.38g, 31.17mmol)を添加し、この混合物を室温で2時間攪拌した。この溶液を、水(500mL)で希釈し、20℃に冷却した。残存する全ての過酸化物を破壊するためにメタ重亜硫酸ナトリウムの10%溶液を添加して、この溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過した。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~50%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を黄色のゴムとして得た(10.5g)。

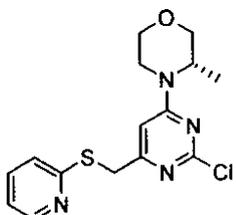
NMRスペクトル: ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) 1.24 (d, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.90 - 3.98 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.51 - 7.53 (m, 1H), 7.86 - 7.95 (m, 2H), 8.72 - 8.74 (m, 1H)
LCMSスペクトル: MH⁺ 369.37, 保持時間1.73分間。

【 1 4 1 9 】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イルスルファニルメチル)ピリミジン

【 1 4 2 0 】

【 化 3 2 2 】



【 1 4 2 1 】

DIPEA(8.77ml, 50.71mmol)を、DMF(300mL)中の2-メルカプトピリジン(3.80g, 34.22mmol)に、室温で、窒素雰囲気下で添加した。得られた溶液を室温で15分間攪拌した。2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(11g, 31.11mmol)を5分間かけて一部ずつ添加し、この混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、DCM(200mL)中に再溶解させ、炭酸水素ナトリウム飽和溶液(100mL)および飽和ブライン(50mL)で連続的に洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~20%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を黄褐色の油として得た(10.50g)。NMRは、0.6当量のm-クロロ安息香酸の存在を示す。この材料は、それ以上精製しないでそれに続く工程に用いられた。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) 1.23 (d, 3H), 3.17 - 3.25 (m, 1H), 3.46 - 3.54 (m, 1H), 3.62 - 3.67 (m, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.93 - 4.01 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.29 - 4.38 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.99 - 7.02 (m, 1H), 7.20 (d, 1H)

, 7.47 - 7.51 (m, 1H), 8.40 - 8.42 (m, 1H)。

LCMSスペクトル: MH+ 337.48, 保持時間2.19分間。

【1422】

2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

【1423】

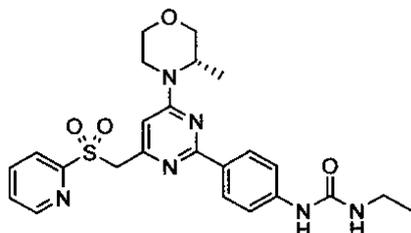
実施例71:

3-エチル-1-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素

【1424】

10

【化323】



【1425】

メタノール(0.495mL, 0.99mmol)中のエチルアミンの2M溶液を、DMF(2mL)中のフェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(120mg, 0.22mmol)の溶液に、室温で、窒素下で、一部ずつ添加した。得られた溶液を室温で60分間攪拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~7%メタノールの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を白色の発泡体として得た(83mg)。

20

NMRスペクトル: ^1H NMR (399.902 MHz, DMSO- d_6) 1.07 (t, 3H), 1.20 (d, 3H), 3.09 - 3.22 (m, 3H), 3.44 - 3.52 (m, 1H), 3.61 - 3.65 (m, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.85 (q, 2H), 6.14 (t, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.79 - 7.82 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.08 - 8.13 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.93 (d, 1H)。

30

LCMSスペクトル: MH+ 497.49, 保持時間1.66分間。

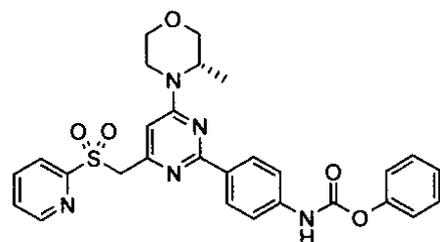
【1426】

以下で、フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

フェニルN-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【1427】

【化324】



40

【1428】

フェニルクロロホルメート(0.390mL, 3.10mmol)を、ジオキサン(25mL)中の4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン(1.1g, 2.59mmol)および炭酸水素ナトリウム(0.434g, 5.17mmol)に室温で添加した。得られたスラリーを室温で1時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水とで分配し

50

た。有機溶液を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで勾配溶出としてDCM中の0%~20%酢酸エチルを用いて精製し、望ましい材料を黄色の発泡体として得た(1.130g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) 1.25 (d, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.65 - 3.68 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.95 - 3.99 (m, 1H), 4.05 - 4.11 (m, 2H), 4.31 - 4.38 (m, 1H), 4.63 (q, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.75 - 7.85 (m, 4H), 8.77 - 8.79 (m, 1H)。

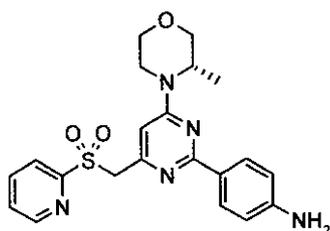
LCMSスペクトル: MH+ 546.49, 保持時間2.54分間。

【 1 4 2 9 】

4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 4 3 0 】

【 化 3 2 5 】



【 1 4 3 1 】

炭酸ナトリウム(7.32mL, 14.64mmol)を、DME(10mL)、エタノール(10.00mL)、DMF(10.00mL)および水(10mL)の混合物中の4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.891g, 4.07mmol)および2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジン(1.5g, 4.07mmol)に、室温で、窒素下で添加した。この混合物を窒素で3回パーズし、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(0.143g, 0.20mmol)を添加し、この混合物を窒素で再度パーズした。得られた懸濁液を80℃で90分間攪拌した。この反応混合物を乾燥するまで蒸発させ、酢酸エチル(150mL)に懸濁し、水(2×150mL)および飽和ブライン(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、DCM中の0~40%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を黄色の発泡体として得た(1.21g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) 1.23 (d, 3H), 3.16 - 3.24 (m, 1H), 3.47 - 3.55 (m, 1H), 3.63 - 3.68 (m, 1H), 3.71 - 3.80 (m, 3H), 3.92 - 3.98 (m, 1H), 4.02 - 4.09 (m, 1H), 4.30 - 4.37 (m, 1H), 4.59 (q, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.48 - 6.53 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.73 - 7.83 (m, 2H), 8.77 - 8.79 (m, 1H)。

LCMSスペクトル: MH+ 426.48, 保持時間1.24分間。(モニターは酸性で行った)。

【 1 4 3 2 】

2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(ピリジン-2-イルスルホニルメチル)ピリミジンの製造は上述した通りである。

【 1 4 3 3 】

実施例72:

1-[4-[4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-シクロプロピル-尿素

【 1 4 3 4 】

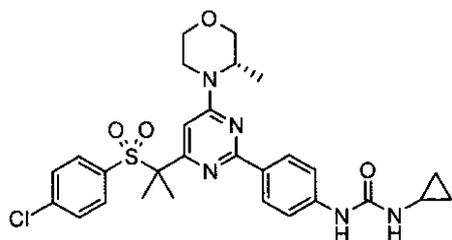
10

20

30

40

【化 3 2 6】



【 1 4 3 5】

シクロプロピルアミン(0.139mL, 1.98mmol)を、DMF(2mL)中のフェニルN-[4-[4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート(150mg, 0.25mmol)に添加した。得られた溶液を60
 で5時間攪拌した。この混合物を乾燥するまで蒸発させ、残留物を酢酸エチル(30mL)と
 水(30mL)とで分配した。有機層を水(2×30mL)および飽和ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥
 させ(MgSO₄)、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。残留物を、フラッシュシリカクロマト
 グラフィーで、イソヘキサン中の30~60%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製した。純粋
 な分画を乾燥するまで蒸発させ、残留物をジエチルエーテルで粉砕し、望ましい材料を白
 色の固体として得た(92mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) 0.70 (2H, s), 0.88 (2H, s), 1.34 (3H, d), 1.86 (6H, s), 2.63 (1H, t), 3.33 (1H, td), 3.63 (1H, td), 3.78 (2H, dd), 3.85 (2H, d), 4.06 (1H, dd), 4.14 (1H, d), 4.49 (1H, d), 4.88 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.30 (4H, d), 7.39 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.87 (2H, d)。

LCMSスペクトル: MH⁺ 570, 572, 保持時間2.63分間。

【 1 4 3 6】

以下の化合物を、類似した方法で、フェニルN-[4-[4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート、または、フェニルN-[4-[4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートのいずれか、および、適切なアミンから製造した。

【 1 4 3 7】

10

20

30

【表 9 8】

| 実施例 | 構造 | 名称 | LCMS MH+ | 保持時間 (分) |
|-----|----|---|-------------|-------------|
| 72a | | 1-[4-[4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-シクロプロチル-尿素 | 584, 586 | 2.86 |
| 72b | | 1-[4-[4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-メチル-尿素 | 544, 546 | 2.46 |
| 72c | | 1-[4-[4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-エチル-尿素 | 558, 560 | 2.63 |
| 72d | | 1-[4-[4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-(2-ジメチルアミノエチル)尿素 | 601, 603 | 2.51 |
| 72e | | (S)-1-(4-(4-(4-(4-クロロフェニルスルホニル)メチル)-6-(3-メチルモルホリン-4-イル)ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロチル-尿素 | 556, 558 | 2.56 |
| 72f | | 1-[4-[4-[4-(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-エチル-尿素 | 530, 532 | 2.38 |

【 1 4 3 8 】

実施例72a: $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, CDCl_3) 1.34 (3H, d), 1.72 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.86 (6H, s), 2.39 (2H, m), 3.32 (1H, ddd), 3.63 (1H, ddd), 3.77 (1H, dd), 3.85 (1H, d), 4.06 (1H, dd), 4.14 (1H, d), 4.31 (1H, dtt), 4.49 (1H, br.d), 4.86 (1H, d), 6.29 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.27 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.86 (2H, d)。

実施例72b: $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, CDCl_3) 1.34 (3H, d), 1.86 (6H, s), 2.86 (3H, d), 3.32 (1H, ddd), 3.62 (1H, ddd), 3.77 (1H, dd), 3.84 (1H, d), 4.06 (1H, dd), 4.13 (1H, d), 4.48 (1H, br.d), 4.81 (1H, q), 6.52 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.28 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.87 (2H, d)。

実施例72c: $^1\text{H NMR}$ (399.902 MHz, CDCl_3) 1.17 (3H, t), 1.34 (3H, d), 1.86 (6H, s), 3.32 (2H, dq), 3.32 (1H, ddd), 3.62 (1H, ddd), 3.77 (1H, dd), 3.84 (1H, d),

10

20

30

40

50

4.06 (1H, dd), 4.13 (1H, d), 4.49 (1H, br.d), 4.78 (1H, t), 6.46 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.28 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.86 (2H, d)。

実施例72d: ^1H NMR (399.90 MHz, CDCl_3) 1.34 (3H, d), 1.85 (6H, s), 2.32 (6H, s), 2.53 (2H, t), 3.31 (1H, ddd), 3.33 (2H, dt), 3.62 (1H, ddd), 3.77 (1H, dd), 3.84 (1H, d), 4.06 (1H, dd), 4.14 (1H, d), 4.49 (1H, br.d), 5.29 (1H, br.s), 6.61 (1H, s), 7.29 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.83 (2H, d), 8.41 (1H, v.br.s)。

実施例72e: ^1H NMR (399.902 MHz, CDCl_3) 1.33 (3H, d), 1.71 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.37 (2H, m), 3.30 (1H, ddd), 3.59 (1H, ddd), 3.74 (1H, dd), 3.82 (1H, d), 4.04 (1H, dd), 4.14 (1H, d), 4.30 (2H, dt), 4.38 (2H, s), 4.39 (1H, d), 4.97 (1H, d), 6.44 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.87 (2H, d)。

実施例72f: ^1H NMR (399.902 MHz, CDCl_3) 1.17 (3H, t), 1.33 (3H, d), 3.30 (1H, ddd), 3.32 (2H, dq), 3.60 (1H, ddd), 3.74 (1H, dd), 3.83 (1H, d), 4.05 (1H, dd), 4.15 (1H, d), 4.38 (2H, s), 4.42 (1H, br.d), 4.77 (1H, t), 6.44 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.31 (2H, d), 7.43 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.88 (2H, d)。

【1439】

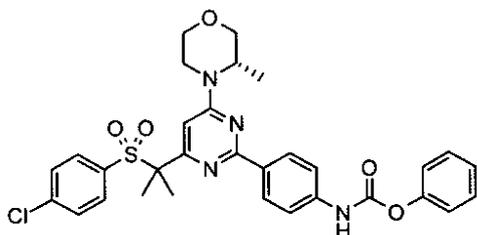
以下で、フェニルN-[4-[4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

【1440】

フェニルN-[4-[4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【1441】

【化327】



【1442】

フェニルクロロホルメート(0.256mL, 2.04mmol)を、ジオキサン(20mL)中の4-[4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(850mg, 1.85mmol)および炭酸水素ナトリウム(233mg, 2.78mmol)に室温で一滴ずつ添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(2×100mL)および飽和ブライン(50mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の30~50%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製した。純粋な分画を乾燥するまで蒸発させて、望ましい材料を白色の固体として得た(955mg)。

NMRスペクトル: ^1H NMR (399.902 MHz, CDCl_3) 1.34 (3H, d), 3.32 (1H, ddd), 3.61 (1H, ddd), 3.75 (1H, dd), 3.84 (1H, d), 4.05 (1H, dd), 4.16 (1H, br.d), 4.38 (2H, s), 4.43 (1H, br.d), 6.46 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.21 (2H, d), 7.25 (1H, dd), 7.40 (2H, d), 7.43 (2H, dd), 7.45 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.92 (2H, d)

LCMSスペクトル: MH^+ 579, 581, 保持時間2.94分間。

【1443】

4-[4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【1444】

10

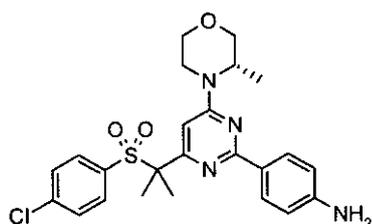
20

30

40

50

【化328】



【1445】

炭酸ナトリウム(2M水溶液, 6.69mL, 13.38mmol)を、DME(10mL)、エタノール(10.00mL)、DMF(10.00mL)および水(20mL)の混合物中の4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.815g, 3.72mmol)および2-クロロ-4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(1.60g, 3.72mmol)に、室温で、窒素下で添加した。この混合物を脱気し、窒素で3回パージした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(0.130g, 0.19mmol)を添加し、この混合物を脱気し、窒素でさらに3回パージした。得られた懸濁液を窒素下で80℃で90分間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(150mL)で希釈し、水(2×150mL)および飽和ブライン(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の30~45%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(1.502g)。

10

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 1.84 (6H, s), 3.31 (1H, ddd), 3.62 (1H, ddd), 3.77 (1H, dd), 3.84 (1H, d), 3.86 (2H, s), 4.05 (1H, d), 4.13 (1H, br.d), 4.48 (1H, br.d), 6.57 (1H, s), 6.60 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.72 (2H, d)。

20

LCMSスペクトル: MH⁺ 487, 489, 保持時間2.64分間。

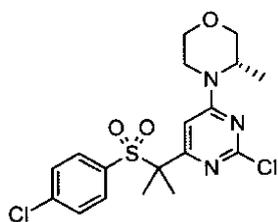
【1446】

2-クロロ-4-[2-(4-クロロフェニル)スルホニルプロパン-2-イル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン

【1447】

【化329】

30



【1448】

ヨウ化メチル(0.310mL, 4.97mmol)を、DMF(50mL)中の2-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(2.00g, 4.97mmol)およびナトリウムtert-ブトキシド(0.478g, 4.97mmol)に、窒素下で、0℃で、5分間にわたり一滴ずつ添加した。得られた溶液を0℃で15分間攪拌した。0℃で、ナトリウムtert-ブトキシド(0.478g, 4.97mmol)を添加し、それに続いてヨウ化メチル(0.310mL, 4.97mmol)を添加し、この混合物を0℃でさらに1時間攪拌した。この混合物を、迅速に攪拌した水(700mL)に注入し、得られた沈殿をろ過によって回収し、水で洗浄し、真空中で乾燥させ、望ましい材料を白色の固体として得た(1.79g)。

40

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) 1.34 (3H, d), 1.74 (6H, s), 3.30 (1H, ddd), 3.57 (1H, ddd), 3.72 (dd, 1H), 3.81 (1H, d), 4.02 (2H, m), 4.33 (1H, br.s), 6.71 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.50 (2H, d)。

LCMSスペクトル: MH⁺ 430, 432, 保持時間2.68分間。

【1449】

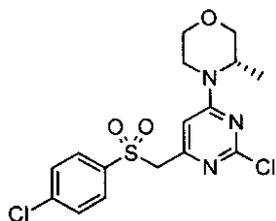
2-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-

50

イル]ピリミジン

【 1 4 5 0 】

【 化 3 3 0 】



【 1 4 5 1 】

4-クロロベンゼンスルフィン酸のナトリウム塩(5.39g, 27.15mmol)を、アセトニトリル(400mL)中の2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(8.00g, 22.63mmol)に室温で一部ずつ添加した。得られた懸濁液を85℃で還流下で5時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、DCM(400mL)で希釈し、水(400mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の25~40%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(6.90g)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 3.30 (1H, ddd), 3.55 (1H, ddd), 3.70 (1H, dd), 3.80 (1H, d), 4.02 (2H, m), 4.28 (1H, br.s), 4.29 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.51 (2H, d), 7.70 (2H, d)。

LCMSスペクトル: MH⁺ 402, 404, 保持時間2.26分間。

【 1 4 5 2 】

2-クロロ-4-(ヨードメチル)-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

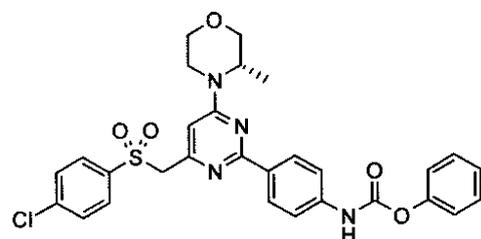
以下で、フェニルN-[4-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメートの製造を説明する。

【 1 4 5 3 】

フェニルN-[4-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]フェニル]カルバメート

【 1 4 5 4 】

【 化 3 3 1 】



【 1 4 5 5 】

フェニルクロロホルメート(0.256mL, 2.04mmol)を、ジオキサン(20mL)中の4-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン(850mg, 1.85mmol)および炭酸水素ナトリウム(233mg, 2.78mmol)に室温で一滴ずつ添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(2×100mL)および飽和ブライン(50mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の30~50%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(955mg)。

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) 1.34 (3H, d), 3.32 (1H, ddd), 3.61 (1H, ddd), 3.75 (1H, dd), 3.84 (1H, d), 4.05 (1H, dd), 4.16 (1H, br.d), 4.38 (2H, s), 4.43 (1H, br.d), 6.46 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.21 (2H, d), 7.25 (1H, dd),

10

20

30

40

50

7.40 (2H, d), 7.43 (2H, dd), 7.45 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.92 (2H, d)。

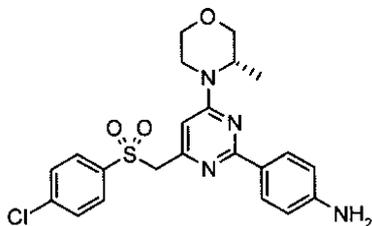
LCMSスペクトル: MH+ 579, 581, 保持時間2.94分間。

【 1 4 5 6 】

4-[4-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル]アニリン

【 1 4 5 7 】

【 化 3 3 2 】



10

【 1 4 5 8 】

炭酸ナトリウム(2M水溶液, 4.47mL, 8.95mmol)を、DME(6.00mL)、DMF(6.00mL)、エタノール(6.00mL)および水(14.00mL)の混合物中の4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.572g, 2.61mmol)および2-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジン(1.00g, 2.49mmol)に室温で添加した。この混合物を脱気し、窒素で3回パージした。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物(0.087g, 0.120mmol)を添加し、この混合物を脱気し、窒素でさらに3回パージした。得られた懸濁液を窒素下で80℃で90分間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(2×100mL)で洗浄した。有機層を、上で乾燥させ(MgSO₄上で)、ろ過し、蒸発させた。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィーで、イソヘキサン中の30~60%酢酸エチルの溶出勾配を用いて精製し、望ましい材料を白色の固体として得た(0.980g)。

20

NMRスペクトル: ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) 1.33 (3H, d), 3.30 (1H, ddd), 3.60 (1H, ddd), 3.74 (1H, dd), 3.82 (1H, d), 3.87 (2H, s), 4.04 (1H, dd), 4.15 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.42 (1H, br.s), 6.39 (1H, s), 6.62 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.73 (2H, d)。

30

LCMSスペクトル: MH+ 459, 461, 保持時間2.34分間。

【 1 4 5 9 】

2-クロロ-4-[(4-クロロフェニル)スルホニルメチル]-6-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリミジンの製造は上述した通りである。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2007/003173

| | | |
|---|---|------|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
| INV. C07D401/04 | C07D239/42 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/04 | |
| C07D403/12 | C07D405/12 C07D409/12 C07D413/12 C07D417/12 | |
| A61K31/506 | A61K31/5377 A61P35/00 | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | |
| | Relevant to claim No. | |
| P, X | WO 2007/042806 A (LUDWIG INST CANCER RES [CH]; CANCER REC TECH LTD [GB]; INST OF CANCER) 19 April 2007 (2007-04-19) examples | 1-38 |
| X | WO 2006/005915 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PASS MARTIN [GB]) 19 January 2006 (2006-01-19) examples | 1-38 |
| X | WO 2006/005918 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PASS MARTIN [GB]) 19 January 2006 (2006-01-19) examples | 1-38 |
| | ----- -/- | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents : | | |
| *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention | |
| *E* earlier document but published on or after the international filing date | *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone | |
| *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. | |
| *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | *8* document member of the same patent family | |
| *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |
| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report | |
| 30 November 2007 | 20/12/2007 | |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Fazzi, Raffaella | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/003173

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 2006/053227 A (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; SUN LIJUN [US]; KOSTIK ELENA [US]; PR) 18 May 2006 (2006-05-18) examples | 1-38 |
| P,X | WO 2006/125554 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; HENDRIX MARTIN [DE]; WUNDER FRANK [DE]; TERS) 30 November 2006 (2006-11-30) examples | 1-38 |
| P,X | WO 2006/124662 A (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; DEMKO ZACHARY [US]; SUN LI JUN [US];) 23 November 2006 (2006-11-23) examples | 1-38 |
| Y | WO 2004/048365 A (CHIRON CORP [US]; NUSS JOHN M [US]; PECCHI SABINA [US]; RENHOWE PAUL A) 10 June 2004 (2004-06-10) cited in the application examples | 1-38 |
| Y | EP 1 277 738 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; LUDWIG INST CANCER RES [US]; IMP CANCER) 22 January 2003 (2003-01-22) cited in the application examples | 1-38 |
| P,X | DOTZAUER ET AL: "2,4-Diamino-9H-pyrimido[4,5-b]indo1-5-ols : Synthesis, in vitro cytotoxic activity, and QSAR investigations" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 14, no. 21, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 7282-7292, XP005661674 ISSN: 0968-0896 page 7284; examples 9-11 | 1-38 |
| X | KATIYAR S B ET AL: "Syntheses of 2,4,6-trisubstituted pyrimidine derivatives as a new class of antifilarial topoisomerase II inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, no. 1, 3 January 2005 (2005-01-03), pages 47-50, XP004668747 ISSN: 0960-894X page 48 - page 49; example 27 | 1-38 |

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/GB2007/003173

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | CHANDRA N ET AL: "Antileishmanial agents part-IV: synthesis and antileishmanial activity of novel terpenyl pyrimidines" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 40, no. 6, June 2005 (2005-06), pages 552-556, XP004911366 ISSN: 0223-5234 page 553 | 1-38 |
| X | "4-PYRIMIDINECARBOXAMIDE, 2,6-DI-4-MORPHOLINYL-N-(2-PHENYLETHYL)-" CHEMCATS, 2004, XP002348927 the whole document | 1-38 |
| X | SPITZNER ET AL.: "Ringschlussreaktionen von 2-Acyl-1-chlor-enaminen mit thioamidfunktionellen Verbindungen: Wahlweiser Zugang in die 1,3-Thiazin- und 1,3-Oxazin-Reihe" MONATSHEFTE FÜR CHEMIE, vol. 118, 1987, pages 1383-1394, XP009083062 page 1385; example 9b | 1-38 |
| X | KUMAR ET AL.: "A Novel and Convenient Synthesis of 2-Amino-4-(N-alkyl-N-arylamino)-pyrimidines using Polarized Ketene S,S- and S,N-Acetals" SYNTHESIS, vol. 9, 1980, pages 748-751, XP002432317 page 749 | 1-38 |
| X | SCHMIDT R R: "NEUE SYNTHESE VON PYRIMIDINDERIVATEN" CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, vol. 98, no. 2, 1965, pages 346-351, XP009042438 ISSN: 0009-2940 page 347; example XIIa | 1-38 |
| X | WO 02/38551 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 16 May 2002 (2002-05-16) page 10 | 1-38 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/003173**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 32, 34-35 and 38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/003173

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|----|------------------|--|--|
| WO 2007042806 | A | 19-04-2007 | WO 2007042810 A1 | 19-04-2007 |
| WO 2006005915 | A | 19-01-2006 | AU 2005261552 A1 CA 2571750 A1 CN 101010318 A EP 1773824 A1 | 19-01-2006 19-01-2006 01-08-2007 18-04-2007 |
| WO 2006005918 | A | 19-01-2006 | AR 049712 A1 AU 2005261555 A1 CA 2571756 A1 CN 101010317 A EP 1778681 A1 | 30-08-2006 19-01-2006 19-01-2006 01-08-2007 02-05-2007 |
| WO 2006053227 | A | 18-05-2006 | AU 2005304393 A1 CA 2586870 A1 EP 1819341 A2 | 18-05-2006 18-05-2006 22-08-2007 |
| WO 2006125554 | A | 30-11-2006 | DE 102005024494 A1 | 30-11-2006 |
| WO 2006124662 | A | 23-11-2006 | US 2006281711 A1 | 14-12-2006 |
| WO 2004048365 | A | 10-06-2004 | AU 2003295776 A1 CA 2507100 A1 EP 1575940 A1 JP 2006514118 T KR 20050085114 A MX PA05005477 A | 18-06-2004 10-06-2004 21-09-2005 27-04-2006 29-08-2005 25-07-2005 |
| EP 1277738 | A1 | 22-01-2003 | AU 5261001 A CA 2407593 A1 CN 1426398 A CN 1629145 A WO 0183456 A1 JP 3649395 B2 | 12-11-2001 08-11-2001 25-06-2003 22-06-2005 08-11-2001 18-05-2005 |
| WO 0238551 | A | 16-05-2002 | AT 340784 T AU 2790502 A BR 0115045 A CA 2427350 A1 CN 1473156 A DE 60123458 T2 DK 1335906 T3 ES 2271100 T3 JP 2004524279 T MX PA03004136 A US 2002086858 A1 ZA 200302970 A | 15-10-2006 21-05-2002 03-02-2004 16-05-2002 04-02-2004 02-08-2007 05-02-2007 16-04-2007 12-08-2004 19-08-2003 04-07-2002 15-07-2004 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | テーマコード(参考) |
|----------------|-----------|----------------|------------|
| C 0 7 D 403/12 | (2006.01) | C 0 7 D 403/12 | |
| C 0 7 D 401/12 | (2006.01) | C 0 7 D 401/12 | |
| C 0 7 D 405/12 | (2006.01) | C 0 7 D 405/12 | |
| A 6 1 K 31/551 | (2006.01) | A 6 1 K 31/551 | |
| A 6 1 K 31/541 | (2006.01) | A 6 1 K 31/541 | |
| A 6 1 P 9/10 | (2006.01) | A 6 1 P 9/10 | |
| A 6 1 P 11/00 | (2006.01) | A 6 1 P 11/00 | |
| A 6 1 P 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| A 6 1 P 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 37/02 | (2006.01) | A 6 1 P 37/02 | |
| A 6 1 P 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 0 5 |

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

(74)代理人 100135415

弁理士 中濱 明子

(72)発明者 フィンレイ, モーリス・レイモンド・ヴァースコイル

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージャー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

(72)発明者 モーリス, ジェフリー

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージャー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

(72)発明者 バイク, カート・ゴードン

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージャー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB08 BB09 CC29 CC34 CC51 CC54
CC62 CC64 CC75 CC78 CC92 DD10 DD22 DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 BC82 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09
GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA40 ZA59 ZB07 ZB11 ZB21
ZB26