

(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2010-523637

(P2010-523637A)

(43) 公表日 平成22年7月15日 (2010.7.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 (2006.01)	C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 C S P	4 C 0 5 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	4 C 0 6 3
A 6 1 P 3 7 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 3 7 / 0 0	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 9 / 0 0	
A 6 1 P 3 1 / 1 2 (2006.01)	A 6 1 P 3 1 / 1 2	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-502574 (P2010-502574)
 (86) (22) 出願日 平成20年4月14日 (2008.4.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年12月9日 (2009.12.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2008/001292
 (87) 国際公開番号 W02008/125833
 (87) 国際公開日 平成20年10月23日 (2008.10.23)
 (31) 優先権主張番号 0707086.5
 (32) 優先日 平成19年4月12日 (2007.4.12)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0707613.6
 (32) 優先日 平成19年4月19日 (2007.4.19)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

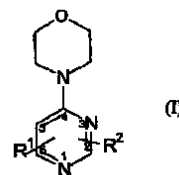
(71) 出願人 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (71) 出願人 504236178
 ジ インスティテュート オブ キャンサ
 ー リサーチ:ロイヤル キャンサー ホ
 スピタル
 イギリス、ロンドン エスタブリッシュ 3
 アールピー、オールド プロンプトン ロ
 ード 123

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬化合物

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) のピリミジンである化合物を提供する。該化合物は、P I 3 Kの阻害剤であり、したがって、癌、免疫障害、循環器疾患、ウイルス感染、炎症、代謝 / 内分泌機能障害および神経障害等、P I 3 キナーゼに関連する異常な細胞増殖、機能または挙動に起因する疾患および障害を治療するために使用できる。

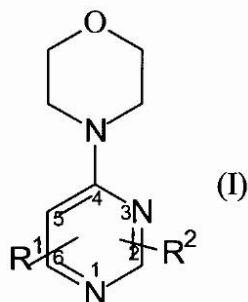


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 8 1】



10

のピリミジンである化合物

[式中、

R^2 が環 2 位で結合し、かつ R^1 は環 5 位もしくは 6 位で結合しているか、あるいは、 R^1 が環 2 位で結合し、かつ R^2 は環 6 位で結合しており、

R^1 は、 $-(CR_2)_m-Y-R^3$ 、 $-[アリーレン-(CR_2)_n]_p-NR^4R^5$ 、 $-[ヘテロアリーレン-(CR_2)_n]_p-NR^4R^5$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ および $-O-(CR'R'')_n-R^3$ から選択され、

20

R^2 は、置換されていないかまたは置換されているインドール基であり、

Y は、直接結合、 $-O-(CR_2)_n-$ 、 $-O-(CR_2)_n-NR-$ 、 $-NR-(CR_2)_n-$ 、 $-NR-(CR_2)_nO-(CR_2)_n-$ 、 $-NR-(CR_2)_n-C(O)-$ 、 $-(CR_2)-(CR_2)_n-$ 、 $-S(O)_q(CR_2)_n-$ 、 $-N(SO_2R)-(CR_2)_n-$ 、 $NRC(O)-(CR_2)_n-$ 、 $-C(O)NR-(CR_2)_n-$ 、 $-NRSO_2-(CR_2)_n$ および $-SO_2NR-(CR_2)_n$ から選択され、

m は、1、2 または 3 であり、

n は、0、1、2 または 3 であり、

p は 0 または 1 であり、

q は、0、1 または 2 であり、

30

各 R は、所与の基中に複数存在している場合、同じまたは異なっており、独立に、 H または置換されていないかもしくは置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R' および R'' の一方は H であり、他方は置換されていないかまたは置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R' および R'' のそれぞれは、同じまたは異なっており、置換されていないかまたは置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^3 は、不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環、置換されていないかまたは置換されている飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基、基 $-OR$ および基 $-NR^6R^7$ から選択され、

R^4 および R^5 の一方は H であり、他方は置換されていないかまたは置換されている飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基であるか、あるいは R^4 および R^5 の一方は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方は置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^4 および R^5 は、同じまたは異なっており、いずれも、置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されていないかもしくは置換されているまたはベンゼン環と縮合している飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基を形成し、

40

R^6 および R^7 は、同じまたは異なっており、それぞれ独立に、 H および置換されていないかまたは置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される、あるいは R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されていないかもしくは置換

50

されているまたは第 2 の飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環と縮合している飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環を形成し、

R^{10} および R^{11} は、同じまたは異なっており、それぞれ置換されていないかまたは置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^{10} および R^{11} の一方は H であり、他方は置換されていないかまたは置換されている飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基であるか、あるいは R^{10} および R^{11} の一方は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方は置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^{10} および R^{11} は、同じまたは異なっており、いずれも、置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換されていないかもしくは置換されているまたはベンゼン環と縮合している飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基を形成し、

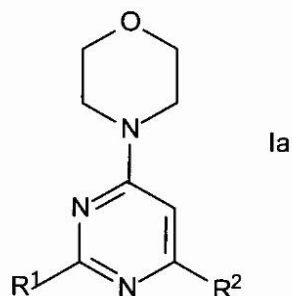
但し、 R^4 および R^5 の一方が非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方が置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、あるいは R^4 および R^5 が、同じまたは異なっており、いずれも、置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R^2 は、5 位または 6 位で置換されているインドール - 4 - イル基以外である]

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記ピリミジンが、式 (I a) :

【化 8 2】

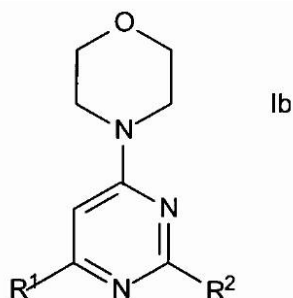


[式中、 R^1 および R^2 は請求項 1 で定義された通りである] で示される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記ピリミジンが、式 (I b) :

【化 8 3】

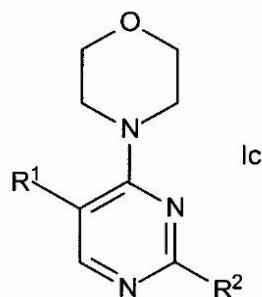


[式中、 R^1 および R^2 は請求項 1 で定義された通りである] で示される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記ピリミジンが、式 (I c) :

【化 8 4】



10

[式中、 R^1 および R^2 は請求項 1 で定義された通りである] で示される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、 $-(CR_2)_m-Y-R^3$ および $-C(O)NR^{10}R^{11}$ から選択され、ここで、 R 、 m 、 R^3 、 R^{10} および R^{11} は請求項 1 で定義された通りである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^2 が、置換されていないか、または CN 、ハロ、 $-C(O)NR_2$ 、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2NR_2$ 、ならびに O 、 N および S から選択される 1、2、3 もしくは 4 個のヘテロ原子を含有する 5 員のヘテロアリール基から選択される基によって置換されているインドール基であり、ここで、 R は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 7】

N - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - ニコチンアミド ;

4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン ;

ピペリジン - 4 - カルボン酸 [4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - アミド ;

4 - [2 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イルメチル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール ;

4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド ;

4 - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (ピリジン - 3 - イルメトキシメチル) - ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール ;

{ 2 - [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル] - エチル } - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

N - [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - メタンスルホンアミド ;

ピリジン - 3 - スルホン酸 [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - メチル - アミド ;

[4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - フェネチル - アミン ;

N' - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - N, N - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

[4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - (2 - メトキシ - エチル) - アミン ;

[4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - [2 - (3 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - アミン ;

50

ベンジル - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 -
 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - アミン ;
 [4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピ
 リミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル - メタノン ;
 4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリ
 ミジン - 2 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド ;
 6 - フルオロ - 4 - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (5 - ピペラジン - 1 - イルメチ
 ル - チオフェン - 3 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール ;
 6 - フルオロ - 4 - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (3 - ピペラジン - 1 - イル - フ
 ェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール ;
 2 - [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン -
 2 - イルメチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン ;
 1 - [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン -
 2 - イルメチル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [4 , 4 '] ビピリジニル
 ;
 4 - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - ピリミジ
 ン - 4 - イル] - 1 H - インドール ;
 4 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミ
 ジン - 2 - イル] - 1 H - インドール ;
 [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 -
 イル] - メチル - フェネチル - アミン ;
 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イ
 ルメチル] - フェネチル - アミン ;
 [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 -
 イルメチル] - ジメチル - アミン ;
 ベンジル - [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミ
 ジン - 4 - イルメチル] - メチル - アミン ;
 ベンジル - [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミ
 ジン - 4 - イルメチル] - アミン ;
 [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 -
 イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン ;
 [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 -
 イルメチル] - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン ;
 [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 -
 イルメチル] - (2 - メトキシ - エチル) - アミン ;
 [2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - [2 - (1 H - インドール - 4 -
 イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - アミン ;
 [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 -
 イルメチル] - (1 - フェニル - エチル) - アミン ;
 [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 -
 イルメチル] - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミン ;
 [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピ
 リミジン - 4 - イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン ;
 [2 - (6 - メタンスルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 -
 イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン ;
 [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピ
 リミジン - 4 - イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン ;
 [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 -
 イルメチル] - メチル - チオフェン - 2 - イルメチル - アミン ;
 (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6

10

20

30

40

50

- モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 2 - イル] - アミン ;
 4 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 2 - イル] - 1 H - インドール ;
 1 - [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 4 - イル] - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - オール ;
 1 - [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル ;
 1 - [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 4 - イル] - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボニトリル ;
 メチル - [4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 4 - イル) - プリミジン - 2 - イルメチル] - プリジン - 3 - イルメチル - アミン ;
 [4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 2 - イルメチル] - メチル - プリジン - 3 - イルメチル - アミン ;
 [4 - (6 - メタンスルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 2 - イルメチル] - メチル - プリジン - 3 - イルメチル - アミン ;
 4 - { 2 - [(メチル - プリジン - 3 - イルメチル - アミノ) - メチル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 4 - イル } - 1 H - インドール - 6 - スルホン酸ジメチルアミド ;
 4 - { 2 - [(メチル - プリジン - 3 - イルメチル - アミノ) - メチル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 4 - イル } - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸アミド ;
 [4 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 2 - イルメチル] - メチル - プリジン - 3 - イルメチル - アミン ;
 [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 2 - イルメチル] - メチル - キノリン - 2 - イルメチル - アミン ;
 1 - [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 4 - イル] - 3 - プリジン - 3 - イル - ピロリジン ;
 およびこれらの薬学的に許容される塩から選択される化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

薬学的に許容される担体または希釈剤および有効成分として請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

治療によるヒトまたは動物の体の医療処置方法において使用するための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

P I 3 キナーゼに関連する異常な細胞増殖、機能または挙動に起因する疾患または障害を治療するための、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

P I 3 キナーゼに関連する異常な細胞増殖、機能または挙動に起因する疾患または障害を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

前記薬剤が、癌、免疫障害、循環器疾患、ウイルス感染、炎症、代謝 / 内分泌機能障害および神経障害を治療するためのものである、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

P I 3 キナーゼに関連する異常な細胞増殖、機能または挙動に起因する疾患または障害の治療方法であって、該治療を必要とする患者に請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物を投与するステップを含む、前記方法。

【請求項 14】

前記疾患または障害が、癌、免疫障害、循環器疾患、ウイルス感染、炎症、代謝 / 内分泌機能障害および神経障害から選択される、請求項 13 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピリミジン化合物およびホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(P I 3 K)の阻害剤としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ホスファチジルイノシトール(以後、「P I」と略す)は、細胞膜中に見られるいくつかのリン脂質の1つである。近年、P Iが細胞内シグナル変換において重要な役割を果たすことが明らかになってきた。1980年代後半、P I 3キナーゼ(P I 3 K)は、ホスファチジルイノシトールのイノシトール環の3位をリン酸化する酵素であることが分かった(D. Whitmanら、1988、Nature、332、664)。

10

【0003】

P I 3 Kは、元来、単一酵素とみなされていたが、現在は複数のサブタイプがP I 3 Kに存在することが明らかになっている。各サブタイプは、活性を調節するための独自の機構を有する。それらのインビトロ基質特異性に基づいて、3つの主要なクラスのP I 3 Kが同定されている(B. Vanhaesebroeck、1997、Trends in Biol. Sci、22、267)。クラスI P I 3 Kの基質は、P I、P I 4-リン酸(P I 4 P)およびP I 4, 5-ニリン酸(P I (4, 5) P₂)である。クラスI P I 3 Kは、それらの活性化機構の観点から、2つのグループ、クラスI aおよびクラスI bにさらに分けられる。クラスI a P I 3 Kは、チロシンキナーゼ共役型受容体からシグナルを伝達するP I 3 K p 1 1 0 α、p 1 1 0 βおよびp 1 1 0 δサブタイプを含む。クラスI b P I 3 Kは、Gタンパク質共役型受容体によって活性化されたp 1 1 0 γサブタイプを含む。P IおよびP I (4) Pは、クラスII P I 3 Kのための基質として知られている。クラスII P I 3 Kは、C末端にC 2ドメインを含有することを特徴とするP I 3 K C 2 α、C 2 βおよびC 2 γサブタイプを含む。クラスIII P I 3 Kの基質は、P Iのみである。

20

【0004】

P I 3 Kサブタイプの中で、クラスI aサブタイプは、これまで最も幅広く研究されてきた。クラスI aの3つのサブタイプは、触媒110 kDaサブユニットおよび85 kDaまたは55 kDaの調節サブユニットのヘテロ二量体である。調節サブユニットは、S H 2ドメインを含有し、チロシンキナーゼ活性を有する成長因子受容体または癌遺伝子産物によってリン酸化されたチロシン残基と結合し、それによってその脂質基質をリン酸化するp 1 1 0触媒サブユニットのP I 3 K活性を誘発する。したがって、クラスI aサブタイプは、細胞増殖および発癌、免疫障害ならびに炎症を伴う状態に関連するとみなされている。

30

【0005】

W O 0 1 / 0 8 3 4 5 6は、P I 3 Kの阻害剤としての活性を有し、癌細胞増殖を抑制する、一連の縮合ヘテロアリアル誘導体について記載している。

【発明の概要】

40

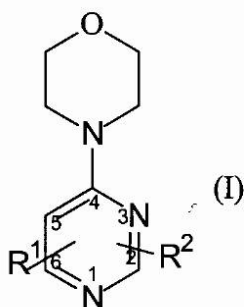
【課題を解決するための手段】

【0006】

現在、一連の新規ピリミジン化合物はP I 3 Kの阻害剤としての活性を有することが分かっている。これらの化合物は、クラスI bよりもクラスI aのP I 3 Kに対して、特にp 1 1 0 δサブタイプに対して選択性を示す。したがって、本発明は、式(I)：

【0007】

【化 1】



10

のピリミジンである化合物

[式中、

R^2 が環 2 位で結合し、かつ R^1 は環 5 位もしくは 6 位で結合しているか、あるいは、 R^1 が環 2 位で結合し、かつ R^2 は環 6 位で結合しており、

R^1 は、 $-(CR_2)_m-Y-R^3$ 、 $-[アリーレン-(CR_2)_n]_p-NR^4R^5$ 、 $-[ヘテロアリーレン-(CR_2)_n]_p-NR^4R^5$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ および $-O-(CR'R'')_n-R^3$ から選択され、

R^2 は、置換されていないかまたは置換されているインドール基であり、

Y は、直接結合、 $-O-(CR_2)_n-$ 、 $-O-(CR_2)_n-NR-$ 、 $-NR-(CR_2)_n-$ 、 $-NR-(CR_2)_nO-(CR_2)_n-$ 、 $-NR-(CR_2)_n-C(O)-$ 、 $-(CR_2)-(CR_2)_n-$ 、 $-S(O)_q(CR_2)_n$ 、 $-N(SO_2R)-(CR_2)_n-$ 、 $NRC(O)-(CR_2)_n-$ 、 $-C(O)NR-(CR_2)_n-$ 、 $-NRSO_2-(CR_2)_n$ および $-SO_2NR-(CR_2)_n$ から選択され、

m は、1、2 または 3 であり、

n は、0、1、2 または 3 であり、

p は 0 または 1 であり、

q は、0、1 または 2 であり、

各 R は、所与の基中に複数存在している場合、同じまたは異なっており、独立に、 H または置換されていないかもしくは置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R' および R'' の一方は H であり、他方は置換されていないかまたは置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R' および R'' のそれぞれは、同じまたは異なっており、置換されていないかまたは置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^3 は、不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環、置換されていないかまたは置換されている飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基、基 - OR および基 - NR^6R^7 から選択され、

R^4 および R^5 の一方は H であり、他方は置換されていないかまたは置換されている飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基であるか、あるいは R^4 および R^5 の一方は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方は置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^4 および R^5 は、同じまたは異なっており、いずれも、置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換されていないかもしくは置換されているまたはベンゼン環と縮合している飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基を形成し、

R^6 および R^7 は、同じまたは異なっており、それぞれ独立に、 H および置換されていないかまたは置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される、あるいは R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、置換されていないかもしくは置換されているまたは第 2 の飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環と縮合している飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環を形成し、

50

R^{10} および R^{11} は、同じまたは異なっており、それぞれ置換されていないかまたは置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^{10} および R^{11} の一方は H であり、他方は置換されていないかまたは置換されている飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基であるか、あるいは R^{10} および R^{11} の一方は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方は置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^{10} および R^{11} は、同じまたは異なっており、いずれも、置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されていないかもしくは置換されているまたはベンゼン環と縮合している飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基を形成し、

但し、 R^4 および R^5 の一方が非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、他方が置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、あるいは R^4 および R^5 が、同じまたは異なっており、いずれも、置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R^2 は、5 位または 6 位で置換されているインドール - 4 - イル基以外である]

またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0008】

$C_1 \sim C_6$ アルキル基は、直鎖状または分枝鎖状である。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、典型的には、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルまたは *tert*-ブチル基である。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、置換されていないか、あるいは典型的には下記で定義される通りの 1 個または複数の基 Z もしくは R^9 によって置換されている。典型的には、その基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、例えば、メチル、エチル、*i*-プロピル、*n*-プロピル、*t*-ブチル、*s*-ブチルまたは *n*-ブチルである。

【0009】

Z は、H、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、-OR、-SR、 CH_2OR 、-CF₃、-(ハロ)- $C_1 \sim C_6$ アルキル、-($C(R^8)_2$)_qO-(ハロ)- $C_1 \sim C_6$ アルキル、-CO₂R、-($C(R^8)_2$)_qCO₂R、-($C(R^8)_2$)_qCOR、CF₂OH、CH(CF₃)OH、C(CF₃)₂OH、-(CH₂)_qOR、-($C(R^8)_2$)_qOR、-(CH₂)_qNR₂、-($C(R^8)_2$)_qNR₂、-C(O)N(R)₂、-($C(R^8)_2$)_qCONR₂、-NR₂、-($C(R^8)_2$)_qNR₂、-NRC(O)R、-($C(R^8)_2$)_qNRC(O)OR、-S(O)_mR、-S(O)_mN(R)₂、-($C(R^8)_2$)_qS(O)_mN(R)₂、-OC(O)R、-($C(R^8)_2$)_qOC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-($C(R^8)_2$)_qOC(O)N(R)₂、-($C(R^8)_2$)_qOC(O)NR₂、-NRS(O)_mR、-($C(R^8)_2$)_qNRS(O)_mR、-NRC(O)N(R)₂、-($C(R^8)_2$)_qNRC(O)N(R)₂、CN、-NO₂ および 5 ~ 12 員のアリールまたはヘテロアリール基から選択され、この基は、置換されていないかまたは置換されており、ここで、各 R は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルおよび置換されていないかまたは置換されている 5 ~ 12 員のアリールまたはヘテロアリール基から独立に選択され、m は 1 または 2 であり、q は、0、1 または 2 である。

【0010】

R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、OR⁸、SR⁸、S(O)_mR⁸、ニトロ、CN、ハロゲン、-C(O)R⁸、-CO₂R⁸、-C(O)N(R⁸)₂ および -N(R⁸)₂ から選択される。

【0011】

R^8 は、そのそれぞれが、所与の基中に複数存在している場合、同じまたは異なってお

り、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルから選択され、m は 1 または 2 である。

【0012】

ハロゲンまたはハロ基は、F、Cl、Br または I である。好ましくは、該基は、F、Cl または Br である。ハロゲンによって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、「ハロ- $C_1 \sim C_6$ アルキル」という用語によって示すことができ、これは、1 個または複数の水素がハロによって置換されているアルキル基を意味する。ハロ- $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、好ましくは、1、2 または 3 個のハロ基を含有する。そのような基の好ましい例は、トリフルオロメチルである。

【0013】

$C_1 \sim C_6$ アルコキシ基は、直鎖状または分枝鎖状である。該基は、典型的には $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシまたは tert-ブトキシ基である。 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基は、置換されていないか、あるいは典型的には下記で定義される通りの 1 個または複数の基 Z もしくは R^9 によって置換されている。

【0014】

$C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル等の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであってよい。典型的には、該基は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基は、置換されていないか、あるいは典型的には下記で定義される通りの 1 個または複数の基 Z もしくは R^9 によって置換されている。

【0015】

アルキレン鎖 - $(CR_2)_m$ - または - $(CR_2)_n$ - において、ユニット CR_2 は、m または n が 1 より大きい場合、同じであっても異なってもよい。

【0016】

アリーレンまたはヘテロアリーレン基は、本明細書で定義されている通りの二価のアリールまたはヘテロアリール基である。

【0017】

飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基は、典型的には、1 個の窒素原子および追加の N 原子または O もしくは S 原子のいずれかを含有するか、または追加のヘテロ原子を含有しない。該基は、例えば、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジンまたはホモピペラジンであってよい。第 2 の飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有飽和複素環式基と縮合している 5、6 または 7 員の N 含有飽和複素環式基の例としては、オクタヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン、オクタヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール 3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカンおよび 2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナンが挙げられる。

【0018】

飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基は、置換されていないかまたは 1 個もしくは複数の環炭素原子上および / または環中に存在している任意の追加の N 原子上で置換されている。適切な置換基の例としては、上記で定義された通りの 1 個または複数の基 Z または R^9 および置換されていないまたは上記で定義された通りの基 Z または R^9 によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル基が挙げられる。環がピペラジンである場合、この環は、典型的には、置換されていないか、あるいは典型的には第 2 の環窒素原子上で、-C(O) R^8 、-C(O)N(R^8)₂ もしくは -S(O)_m R^8 によって、または置換されていないかもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシもしくは OH によって置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルによって置換されている。

【0019】

不飽和 5 ~ 12 員の炭素環式基は、少なくとも 1 個の不飽和結合を含有する 5、6、7、8、9、10、11 または 12 員の炭素環である。これは、単環式または縮合二環式環

10

20

30

40

50

系である。該基は、芳香族または非芳香族、例えば 5 ~ 12 員のアリール基である。例としては、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニルおよびテトラヒドロナフチル基が挙げられる。該基は、置換されていないか、あるいは典型的には上記で定義された通りの 1 個または複数の基 Z または R^9 によって置換されている。

【0020】

アリール基は、5 ~ 12 員の芳香族炭素環式基である。これは、単環式または二環式である。例としては、フェニル基およびナフチル基が挙げられる。該基は、置換されていないかまたは例えば上記で定義された通りの基 Z または R^9 によって置換されている。

【0021】

不飽和 5 ~ 12 員の複素環式基は、少なくとも 1 個の不飽和結合ならびに O、N および S から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する 5、6、7、8、9、10、11 または 12 員の複素環である。これは、単環式または縮合二環式環系である。該基は、芳香族または非芳香族、例えばヘテロアリールである。該基は、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、ピロロピラジン、ピロロピリミジン、ピロロピリジン、ピロロピリダジン、インドール、イソインドール、ピラゾール、ピラゾロピラジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロピリジン、ピラゾロピリダジン、イミダゾール、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、イミダゾピリジン、イミダゾピリダジン、ベンズイミダゾール、ベンゾジオキソール、ベンゾジオキシン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、インドール、インドリジニル、イソオキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロジオキシノピリジン、ジヒドロピロロピリジン、ジヒドロフラノピリジン、ジオキソロピリジン、ピリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン、チエノピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、トリアゾールまたはテトラゾールであってよい。該基は、置換されていないか、あるいは典型的には上記で定義された通りの 1 個または複数の基 Z または R^9 によって置換されている。

【0022】

ヘテロアリールは、O、N および S から選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 12 員の芳香族複素環式基である。これは、単環式または二環式である。典型的には、該基は、1 個の N 原子ならびに O、S および N から選択される 0、1、2 または 3 個の追加のヘテロ原子を含有する。これは、例えば、上記の 5 ~ 12 員の複素環式基の選択肢リスト中のヘテロアリール基から選択できる。

【0023】

R^1 は、典型的には、上記で定義された通りの基 - $(CR_2)_m - Y - R^3$ である。

【0024】

R^3 が上記で定義された通りの不飽和 5 ~ 12 員の炭素環式基である場合、これは、典型的には、フェニルまたはナフチル等の芳香族炭素環式基である。 R^3 が不飽和 5 ~ 12 員の複素環式基である場合、これは、典型的には、ピリジル、例えば、ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イルまたはピリド - 4 - イル基である。 R^3 が飽和 5、6 もしくは 7 員の N 含有複素環式基である場合、これは、典型的には、6 員のそのような複素環式基、例えば、ピペリジル、モルホリニルまたはピペラジニルである。基 R^3 は、置換されていないかまたは例えば上記で定義された通りの基 Z または R^9 によって置換されている。

【0025】

R^2 は、置換されていないかまたは置換されているインドリル基である。インドリル基は、任意の利用可能な環位置を介してピリミジン核と連結してよい。これは、例えば、インドール - 4 - イル、インドール - 5 - イル、インドール - 6 - イルまたはインドール - 7 - イル基であってよい。これは、典型的にはインドール - 4 - イルまたはインドール - 6 - イル、より典型的にはインドール - 4 - イル基である。

10

20

30

40

50

【0026】

置換されている場合、インドリルは、1つまたは複数の利用可能な環位置で置換されていてよい。典型的には、インドリルは、インドール基のベンゼン部分上に置換基を有する。例えば、インドール-4-イル基は、典型的には5、6または7位で、より典型的には5または6位で置換されている。インドール-5-イル基は、典型的には4、6または7位で、より典型的には4または6位で置換されている。インドール-6-イル基は、典型的には4、5または7位で、より典型的には4または5位で置換されている。インドール-7-イル基は、典型的には4、5または6位で、より典型的には5または6位で置換されている。

【0027】

インドリル基の適切な置換基の例としては、 CN 、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 CF_3 等のハロ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、ならびにO、NおよびSから選択される1、2、3もしくは4個のヘテロ原子を含有する5員のヘテロアリール基が挙げられ、ここで、RはHまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである。典型的には、置換基は電子求引基である。

【0028】

5員のヘテロアリール基は、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イソチアゾールまたはチアジアゾールであってよい。

【0029】

一実施形態において、置換インドリル基は、5または6位、特に6位で、 CN 、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$ または上記で定義された通りの5員のヘテロアリール基によって置換されているインドール-4-イル基である。典型的には、インドール-4-イル基は、5または6位で、ハロによって、特にFによって置換されている。より典型的には、インドール-4-イル基は、6位で、ハロによって、特にFによって置換されている。

【0030】

Yは、典型的には、 $-\text{O}(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-\text{NR}-(\text{CR}_2)_n-$ 、 $-\text{NR}-(\text{CR}_2)_m\text{O}-$ および $-(\text{CR}_2)-(\text{CR}_2)_n-$ から選択される。

【0031】

基 $-\text{O}(\text{CR})_n-$ は、典型的には、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{Me})-$ または $-\text{OCH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ である。

【0032】

基 $-\text{NR}-(\text{CR}_2)_n-$ は、典型的には、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NMe}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{NHCH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-$ または $\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。特に、該基は、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2-$ または $-\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。

【0033】

基 $-\text{NR}-(\text{CR}_2)_m-\text{O}-$ は、典型的には、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{Me})-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}(\text{Me})\text{CH}_2-\text{O}-$ または $-\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ である。特に、該基は、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ または $-\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ である。

【0034】

基 $-(\text{CR}_2)-(\text{CR}_2)_n-$ は、典型的には、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHMe}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})-$ である。

【0035】

アリーレンまたはヘテロアリーレン基は、例えば、

【0036】

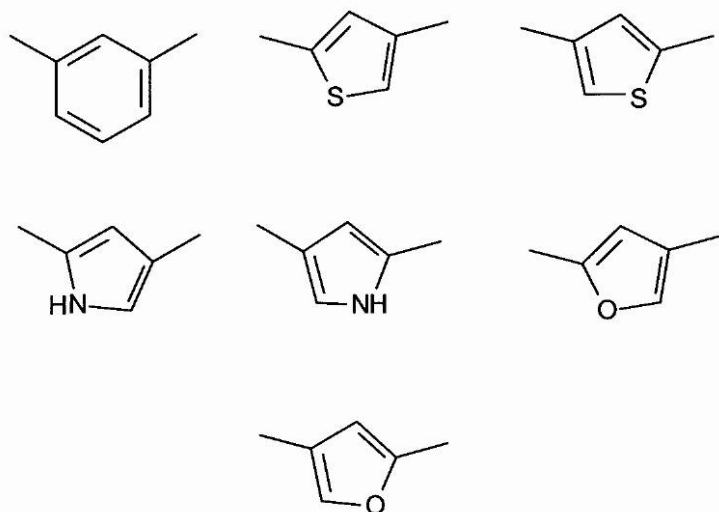
10

20

30

40

【化 2】



10

から選択できる。

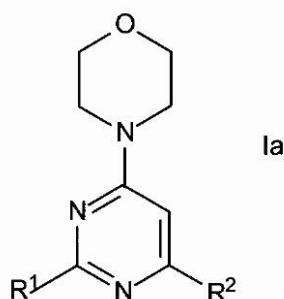
【0037】

一実施形態において、ピリミジンは、式 (I a) :

20

【0038】

【化 3】



30

[式中、R¹ および R² は、式 (I) について上記で定義された通りである] で示される。

【0039】

式 (I a) において、R¹ は、典型的には -NR⁴R⁵ または -(CH₂)_m-Y-R³ であり、ここで、m は 1 または 2 であり、Y は、直接結合、-NH-CH₂-、-NH-(CH₂)₂-、-N(Me)CH₂-、-NHCH(Me)-、-NHC(O)- および -N(Me)C(O)- から選択され、R³ は式 (I) について上記で定義された通りである。典型的には、R³ は、置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環、例えば、フェニル、ピリジル、イミダゾリルまたはテトラヒドロイソキノリル環であるか、あるいは R³ は、置換されていないかまたは置換されている飽和 5、6 もしくは 7 員の複素環、例えば、ペリリジル、ペラジニルまたはモルホリル環である。ピリジル環は、典型的には、ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イルまたはピリド - 4 - イルである。イミダゾリル環は、典型的には、イミダゾール - 2 - イル、イミダゾール - 4 - イルまたはイミダゾール - 5 - イルである。R² は、置換されていないかまたは置換されているインドール基である。典型的には、R² は、置換されていないかまたは置換されているインドール - 4 - イル基またはインドール - 6 - イル基である。インドール基が置換されている場合、該基は、典型的には、ハロ、CN、CF₃、-CONH₂、-SO₂NMe₂ または -SO₂Me によって、例えば 5 または 6 位で置換されている。

40

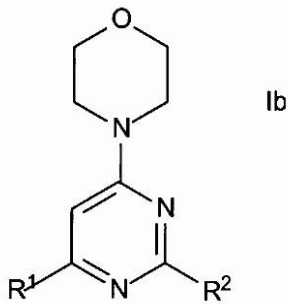
50

【 0 0 4 0 】

第 2 の実施形態において、ピリミジンは、式 (I b) :

【 0 0 4 1 】

【 化 4 】



10

[式中、 R^1 および R^2 は、式 (I) について上記で定義された通りである] で示される。

【 0 0 4 2 】

式 (I b) において、 R^1 は、典型的には $-NR^4R^5$ または基 $-(CH_2)_m-Y-R^3$ であり、ここで、 m は 1 または 2 であり、 Y は、直接結合、 $-NHCH_2-$ 、 $-N(Me)CH_2-$ 、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-N(Me)(CH_2)_2-$ 、 $-NHCH(Me)-$ および $-N(Me)CH_2-$ から選択され、 R^3 は式 (I) について上記で定義された通りである。典型的には、 R^3 は、置換されていないかまたは置換されている不飽和 5 ~ 12 員の炭素環または複素環、例えば、フェニル、ピリジル、イミダゾリルまたはテトラヒドロイソキノリニル環であるか、あるいは R^3 は、置換されていないかまたは飽和 5、6 もしくは 7 員の複素環、例えば、ペリジル、ペラジニルまたはモルホリニル環である。ピリジル環は、典型的には、ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イルまたはピリド - 4 - イルである。イミダゾリル環は、典型的には、イミダゾール - 4 - イルまたはイミダゾール - 5 - イルである。 R^2 は、置換されていないかまたは置換されているインドール基である。インドール基が置換されている場合、該基は、典型的には、式 (I a) について上記で定義された通りに置換されている。

20

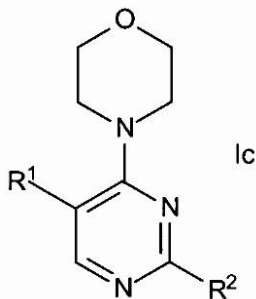
30

【 0 0 4 3 】

第 3 の実施形態において、ピリミジンは、式 (I c) :

【 0 0 4 4 】

【 化 5 】



40

[式中、 R^1 および R^2 は、式 (I) について上記で定義された通りである] で示される。

【 0 0 4 5 】

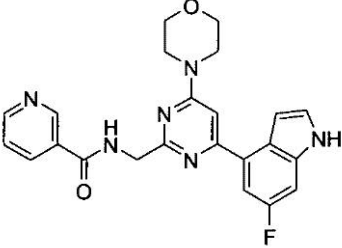
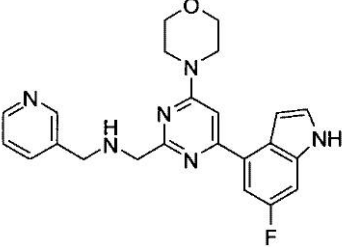
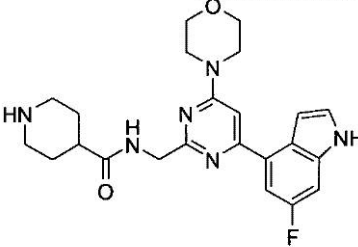
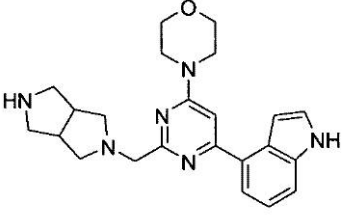
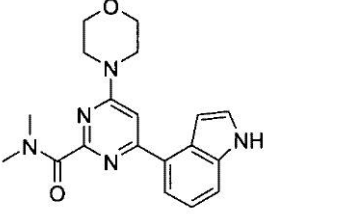
本発明の化合物の具体例として、下記の表 1 に列挙されている化合物およびこれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

50

【表 1】

表 1

化合物番号	構造	化合物名
1		N-[4-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル]-ニコチンアミド
2		4-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル]-ピリジン-3-イルメチル-アミン
3		ピペリジン-4-カルボキシル酸[4-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル]-アミド
4		4-[2-(ヘキサヒドロ-ピロ[3,4-c]ピロール-2-イルメチル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-1H-インドール
5		4-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-カルボキシル酸ジメチルアミド

10

20

30

40

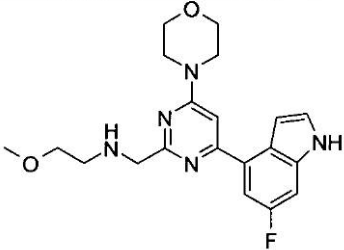
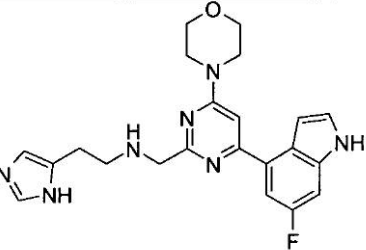
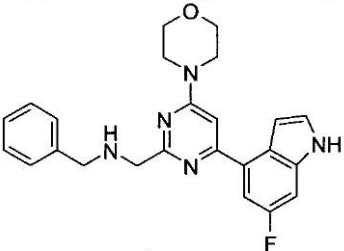
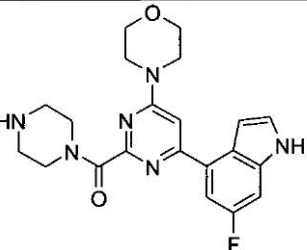
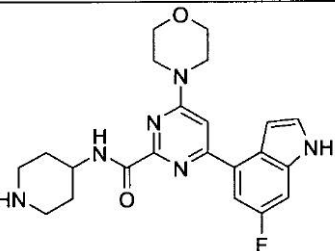
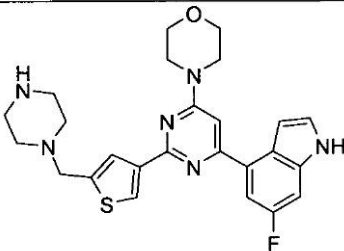
6		4-[6-モルホリン-4-イル-2-(ピリジン-3-イルメトキシメチル)-ピリミジン-4-イル]-1H-イミダゾール
7		{2-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]-エチル}-(5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-アミン
8		N-[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル]-N-ピリミジン-3-イルメチル-メタンスルホンアミド
9		ピリミジン-3-スルホン酸[4-(1H-イミダゾール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル]-メチル-アミド
10		[4-(6-フルオロ-1H-イミダゾール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル]-フェネチル-アミン
11		N'-[4-(6-フルオロ-1H-イミダゾール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル]-N,N-ジメチル-エタン-1,2-ジ-アミン

10

20

30

40

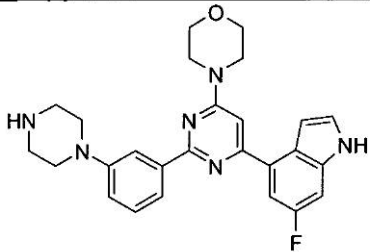
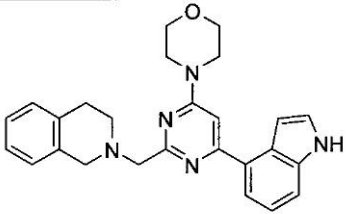
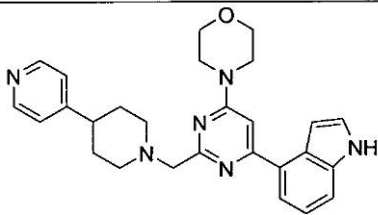
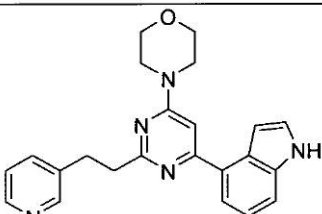
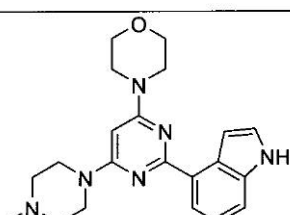
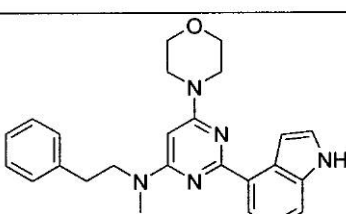
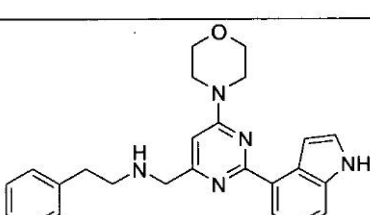
12		[4-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒミジソン-2-イルメチル]-(2-メトキシエチル)-アミン
13		[4-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒミジソン-2-イルメチル]-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)エチル]-アミン
14		ベンジル-[4-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒミジソン-2-イルメチル]-アミン
15		[4-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒミジソン-2-イル]-ヒペラジソン-1-イルメタン
16		4-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒミジソン-2-カルボキシルヒペラジソン-4-イルアミド
17		6-フルオロ-4-[6-モルホリン-4-イル-2-(5-ヒペラジソン-1-イルメチルチオフェン-3-イル)-ヒミジソン-4-イル]-1H-インドール

10

20

30

40

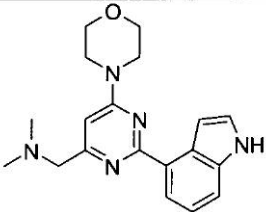
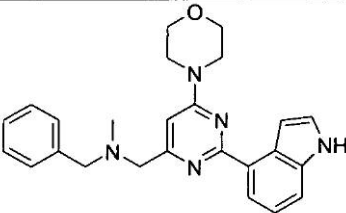
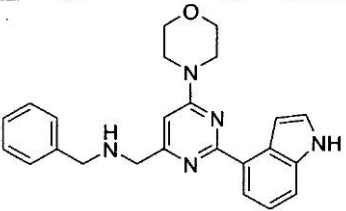
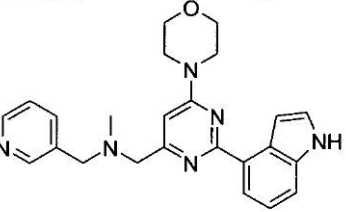
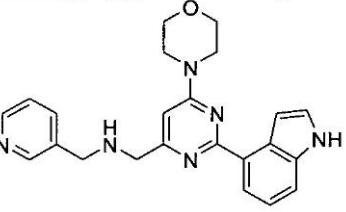
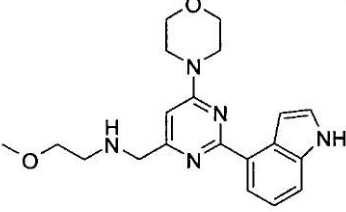
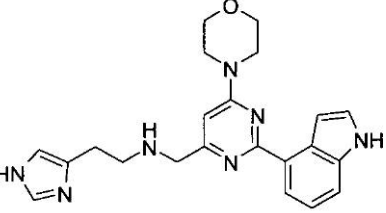
18		6-フルオロ-4-[6-モルホリン-4-イル-2-(3-ピペリジン-1-イル-フェニル)-ヒンジン-4-イル]-1H-インドール
19		2-[4-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒンジン-2-イルメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン
20		1-[4-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒンジン-2-イルメチル]-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-[4,4']-ビヒンジニル
21		4-[6-モルホリン-4-イル-2-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-ヒンジン-4-イル]-1H-インドール
22		4-[4-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒンジン-2-イル]-1H-インドール
23		[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒンジン-4-イル]-メチルフェネチルアミン
24		2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒンジン-4-イルメチル]-フェネチルアミン

10

20

30

40

25		[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ° ソー-4-イルメチル]-ジ° メチル-アミン
26		ベンジ° ル-[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ° ソー-4-イルメチル]-メチル-アミン
27		ベンジ° ル-[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ° ソー-4-イルメチル]-アミン
28		[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ° ソー-4-イルメチル]-メチル-ヒ° リジ° ソー-3-イルメチル-アミン
29		[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ° ソー-4-イルメチル]-ヒ° リジ° ソー-3-イルメチル-アミン
30		[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ° ソー-4-イルメチル]-(2-メトキシ-エチル)-アミン
31		[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ° ソー-4-イルメチル]-アミン

10

20

30

40

32		[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルメチル]-(1-フェニル-エチル)-アミン
33		[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルメチル]-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン
34		[2-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルメチル]-メチル-ピリジン-3-イルメチル-アミン
35		[2-(6-メタンルスルホニル-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルメチル]-メチル-ピリジン-3-イルメチル-アミン
36		[2-(5-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルメチル]-メチル-ピリジン-3-イルメチル-アミン
37		[4-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル]-メチル-チオフェン-2-イルメチル-アミン
38		(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-[4-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]-アミン

10

20

30

40

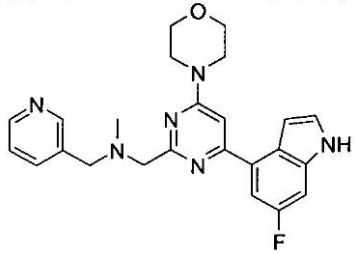
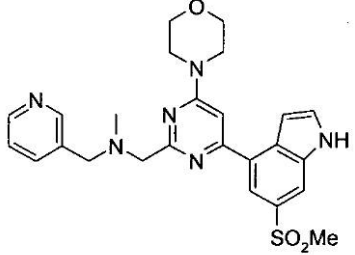
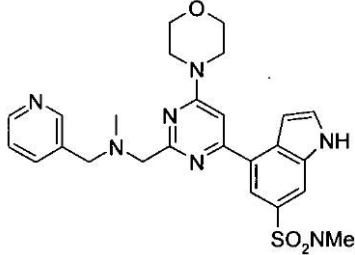
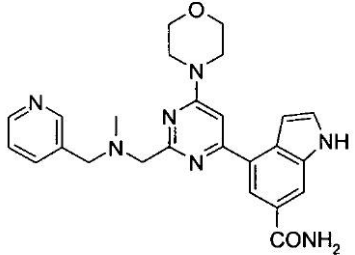
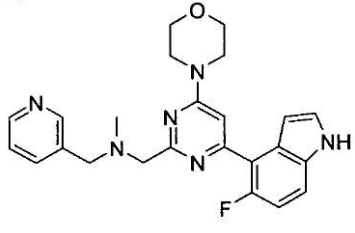
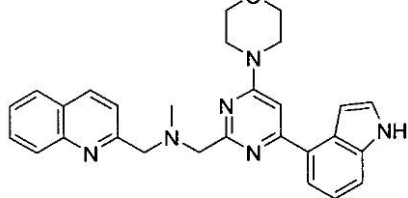
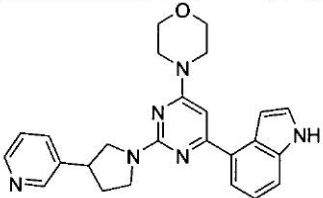
39		4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]-1H-インドール
40		1-[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-4-フェニル-ピペラジン-4-オール
41		1-[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-4-カルボン酸エチルエステル
42		1-[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-4-フェニル-ピペラジン-4-カルボニトリル
43		[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル]-(2-フェノキシエチル)-アミン
44		メチル-[4-モルホリン-4-イル-6-(6-トリフルオロメチル-1H-インドール-4-イル)-ピリミジン-2-イルメチル]-ピペラジン-3-イルメチル-アミン

10

20

30

40

45		[4-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ°ン-2-イルメチル]-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イルメチル-アミン
46		[4-(6-メタンスルホニル-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ°ン-2-イルメチル]-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イルメチル-アミン
47		4-{2-[(メチル-ヒ° リジ°ン-3-イルメチル-アミノ) -メチル]-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ°ン-4-イル}-1H-インドール-6-スルホン酸ジ°メチルアミド°
48		4-{2-[(メチル-ヒ° リジ°ン-3-イルメチル-アミノ) -メチル]-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ°ン-4-イル}-1H-インドール-6-カルボン酸アミド°
49		[4-(5-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ°ン-2-イルメチル]-メチル-ヒ° リジ°ン-3-イルメチル-アミン
50		[4-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ°ン-2-イルメチル]-メチル-キノリン-2-イルメチル-アミン
51		1-[2-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ヒ° リミジ°ン-4-イル]-3-ヒ° リジ°ン-3-イル-ヒ° ロリジ°ン

10

20

30

40

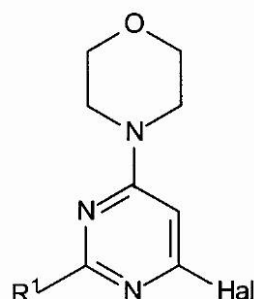
50

【 0 0 4 7 】

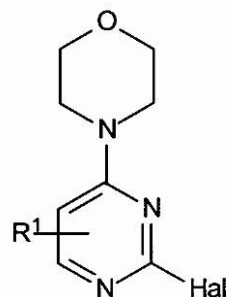
本発明のピリミジンは、パラジウム媒介（鈴木式）クロスカップリング反応を、典型的には最終ステップとして、最後から2番目のステップとしてまたは中間ステップとして含む方法によって生成することができる。鈴木クロスカップリング反応が最終ステップである場合、式（I）のピリミジンは、式（IIa）または（IIb）：

【 0 0 4 8 】

【 化 6 】



IIa



IIb

10

の化合物〔式中、 R^1 は上記で定義された通りであり、Halはハロゲンである〕を、Pd触媒の存在下、式 $R^2B(OR^{15})_2$ のボロン酸またはそのエステル〔式中、 R^2 は上記で定義された通りであり、各 R^{15} はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは2個の基 OR^{15} は、それらが結合しているホウ素原子と一緒に、ボロン酸ピナコラト（pinacolato boronate）エステル基を形成する〕で処理するステップを含む方法によって生成することができる。

20

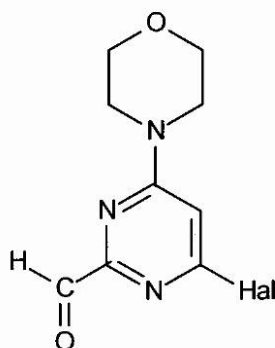
【 0 0 4 9 】

式（IIa）および（IIb）の中間体は、既知の化合物であるか、または日常的な合成化学技術によって作製することができる。例えば、式（IIa）または（IIb）の化合物〔式中、 R^1 は $-(CHR)_m-Y-R^3$ であり、ここで、 m は1であり、 Y は直接結合であり、 R^3 は基 $-NR^6R^7$ である〕は、式（IIIa）または（IIIb）：

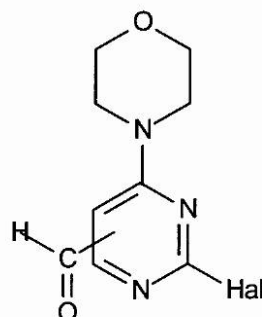
30

【 0 0 5 0 】

【 化 7 】



IIIa



IIIb

40

の化合物を、還元条件下、例えば $Na(OAc)_3BH$ または $NaBH_4$ の存在下、溶媒中の式 HNR^6R^7 のアミンで処理するステップを含む方法によって生成することができる。

【 0 0 5 1 】

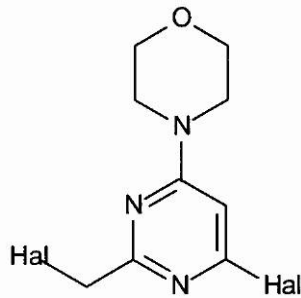
式（IIa）または（IIb）の化合物〔式中、 R^1 は $-CH_2Y-R^3$ であり、こ

50

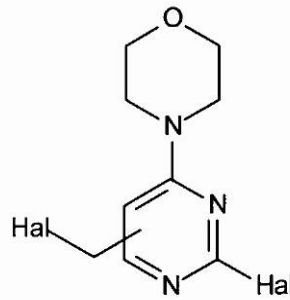
で、Yは直接結合である]は、式(IIIc)または(III d)：

【0052】

【化8】



IIIc



III d

10

の化合物[式中、各Halはハロゲンである]を、溶媒、例えばアセトニトリル中の式HNR⁶R⁷のアミンで処理するステップを含む方法によって生成することもできる。

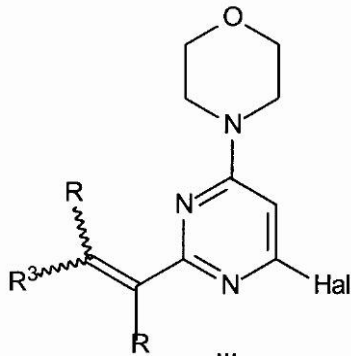
【0053】

式(IIa)または(IIb)の化合物[式中、R¹は-(CHR)_m-Y-R³であり、ここで、mは2であり、Yは直接結合である]は、式(IIIe)または(III f)：

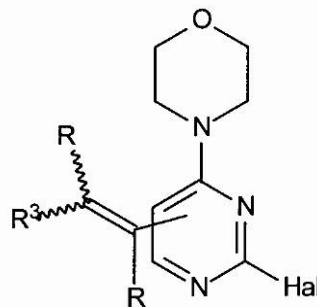
20

【0054】

【化9】



IIIe



III f

30

の化合物[式中、Halはハロゲンである]を還元するステップを含む方法によって生成することができる。還元は、任意の適切な手段、例えば、パラジウム炭素の存在下における水素化によって実施することができる。

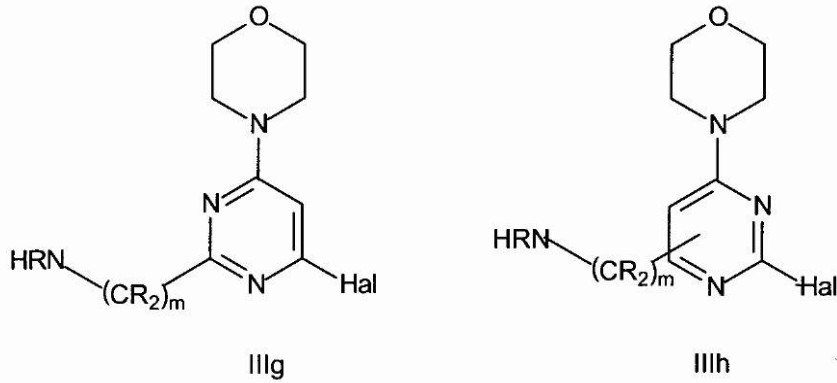
【0055】

式(IIa)または(IIb)の化合物[式中、R¹は-(CR₂)_m-Y-R³であり、ここで、Yは-NRC(O)-(CR₂)_n-である]は、式(IIIg)または(III h)：

40

【0056】

【化 10】



10

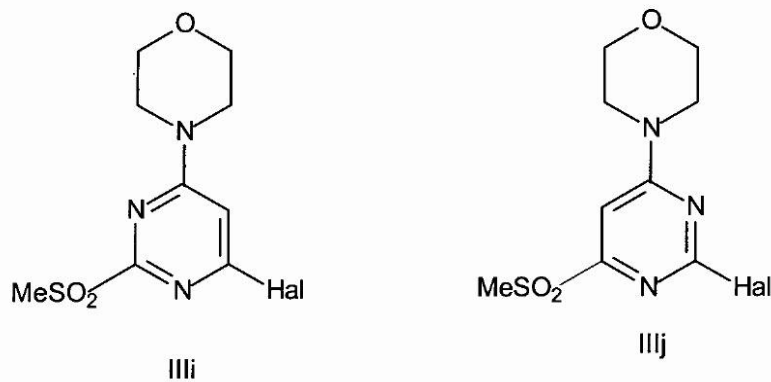
の化合物を、塩基および適切なカップリング剤の存在下、溶媒中の式 $R^3 - (CR_2)_n - COOH$ のカルボン酸で処理するステップを含む方法によって生成することができる。

【0057】

パラジウム媒介鈴木クロスカップリング反応が最後から2番目のステップである場合、そのステップは、下記式 (III i) または (III j) :

【0058】

【化 12】



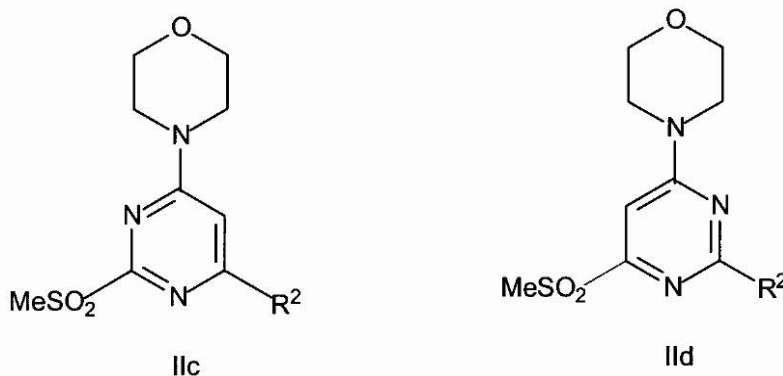
20

30

の化合物 [式中、Hal はハロゲンである] を Pd 触媒の存在下にて、式 $R^2 B (OR^{15})_2$ のボロン酸またはそのエステル [式中、 R^2 は上記で定義された通りであり、各 R^{15} は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは2個の基 OR^{15} は、それらが結合しているホウ素原子と一緒に、ボロン酸ピナコラトエステル基を形成する] で処理することによって式 (I I c) または (I I d) :

【0059】

【化 11】



40

の中間化合物 [式中、 R^2 は上記で定義された通りである] を生成するステップを含み得る。

50

【 0 0 6 0 】

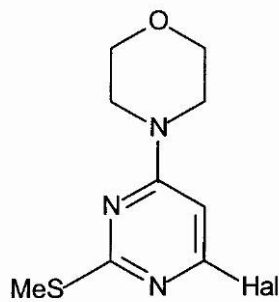
式 (I I c) および (I I d) の中間化合物は、式 (I I c) または (I I d) の化合物を高温で溶媒中の式 HNR^4R^5 のアミンにより処理するステップを含む方法によって、上記で定義された通りの式 (I) のピリミジン [式中、 R^1 は上記で定義された通りの基 - NR^4R^5 である] に変換できる。

【 0 0 6 1 】

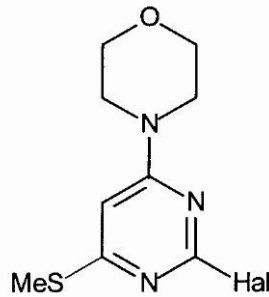
式 (I I I i) または (I I I j) の化合物は、下記式 (I V i) または (I V j) :

【 0 0 6 2 】

【 化 1 3 】



IVi



IVj

10

20

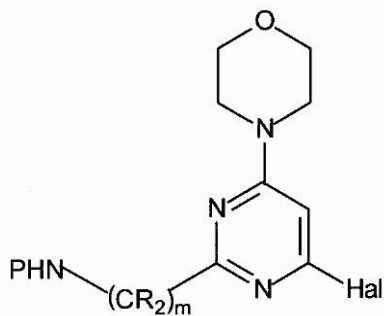
の化合物を酸化させるステップを含む方法によって生成できる。酸化は、基 - S - を - $\text{S}(\text{O})_2$ - に変換するための任意の適切な方法によって実施できる。

【 0 0 6 3 】

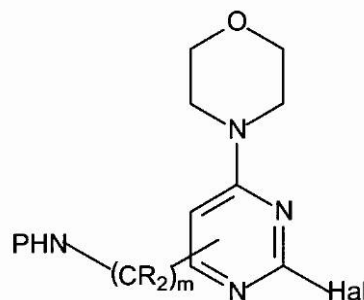
鈴木クロスカップリングが中間ステップである場合、そのステップは、上記に代わり、下記式 (I I I k) または (I I I l) :

【 0 0 6 4 】

【 化 1 5 】



IIIk



III l

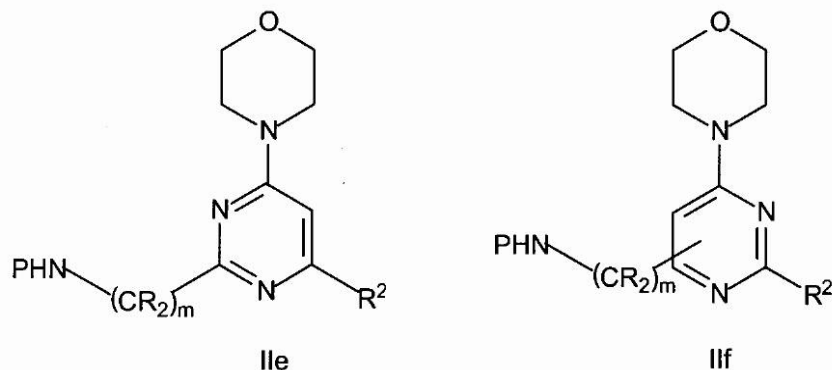
30

の化合物 [式中、 m 、 R および P は上記で定義された通りであり、 Hal はハロゲンである] を、 Pd 触媒の存在下にて式 $\text{R}^2\text{B}(\text{OR}^{15})_2$ のボロン酸またはそのエステル [式中、 R^2 および R^{15} は上記で定義された通りである] で処理することによって、式 (I I e) または (I I f) :

【 0 0 6 5 】

40

【化 1 4】



10

の中間化合物〔式中、 m 、 R および R^2 は上記で定義された通りであり、 P はアミン保護基である〕を生成するステップを含み得る。

【0066】

式(IIe)および(IIIf)の中間化合物は、式(IIe)または(IIIf)の化合物から保護基を除去し、脱保護されたアミンを、塩基の存在下、溶媒中の式 R^3-Hal の化合物〔式中、 Hal はハロゲン、典型的には F である〕で処理することによって、上記で定義された通りの式(I)のピリミジン〔式中、 R^1 は基 $-(CHR)_m-Y-R^3$ であり、ここで、 Y は $-NR-(CHR)_n-$ である〕に変換できる。

20

【0067】

従来により、式(I)のピリミジンは薬学的に許容される塩に変換でき、塩は遊離化合物に変換できる。薬学的に許容される塩は、塩酸、臭化水素酸および硫酸等の無機酸の塩、ならびに酢酸、シュウ酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、クエン酸および酒石酸等の無機酸の塩を含む。遊離カルボキシ置換基を有する本発明の化合物の場合、塩は、上述の酸付加塩、ならびにナトリウム、カリウム、カルシウムおよびアンモニウムの塩の両方を含む。後者は、式(I)の遊離ピリミジンまたはその酸付加塩を、対応する金属塩基またはアンモニアで処理することによって調製される。

【0068】

本発明の化合物は、生物学的試験において、PI3キナーゼの阻害剤であることが分かっている。これらの化合物は、クラスIbよりもクラスIa PI3キナーゼに対して選択的である。概して、これらの化合物は、p110 δ アイソフォームに対して、例えばp110 γ よりもp110 δ に対して選択的である。

30

【0069】

故に、本発明の化合物は、PI3キナーゼ、特にクラスIa PI3キナーゼの阻害剤として使用できる。したがって、本発明の化合物を使用して、PI3キナーゼに関連する異常な細胞増殖、機能または挙動に起因する疾患または障害を治療することができる。そのような疾患および障害の例は、Dreesらにより、Expert Opin. Ther. Patents (2004)、14(5):703~732において考察されている。これらは、癌等の増殖性障害、免疫障害、循環器疾患、ウイルス感染、炎症、代謝/内

分泌障害および神経障害を含む。代謝/内分泌障害の例としては、糖尿病および肥満が挙げられる。本発明の化合物を使用して治療することができる癌の例としては、白血病、脳腫瘍、腎癌、胃癌、ならびに皮膚、膀胱、乳房、子宮、肺、大腸、前立腺、卵巣および膵臓の癌が挙げられる。

40

【0070】

本発明の化合物は、PI3キナーゼの阻害剤として使用することができる。故に、免疫障害、癌、循環器疾患、ウイルス感染、炎症、代謝/内分泌障害または神経障害等、PI3キナーゼに関連する異常な細胞増殖、機能または挙動に起因する疾患または障害に罹患しているヒトまたは動物患者は、上記で定義された通りの本発明の化合物の、該患者への投与を含む方法によって治療できる。患者の状態は、それにより、改善または寛解し得る

50

。

【0071】

本発明の化合物は、様々な剤形で、例えば、錠剤、カプセル、糖衣錠もしくはフィルムコート錠、液体溶液または懸濁液の形態等で経口的に、あるいは非経口的に、例えば筋肉内、静脈内または皮下に、投与することができる。したがって、該化合物は、注射または注入によって与えることができる。

【0072】

用量は、患者の年齢、体重および状態ならびに投与経路を含む様々な要因によって決まる。一日当たりの投与量は広範な制限内で変動し得るものであり、それぞれ場合におけるそれぞれの必要量に調整される。しかしながら、典型的には、化合物が単独で成人に投与される場合、各投与経路に採用される用量は、体重1kgにつき0.0001~50mg、最も一般的には、0.001~10mgの範囲、例えば0.01~1mgである。そのような用量は、例えば1日1~5回与えてよい。静脈注射の場合、適切な一日当たりの投与量は、体重1kgにつき0.0001~1mg、好ましくは体重1kgにつき0.0001~0.1mgである。一日当たりの投与量は、単回量としてまたは分割投薬計画に従って、投与することができる。

10

【0073】

本発明の化合物は、薬学的または獣医学的に許容される担体または希釈剤も含む医薬組成物または獣医用組成物として使用するために調製される。これらの組成物は、典型的には、従来の方法に従って調製され、薬学的または獣医学的に適切な剤形で投与される。化合物は、例えば以下のような、任意の従来剤形で投与することができる。

20

【0074】

A) 経口的に、例えば、錠剤、コート錠、糖衣丸、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、液体溶液、分散性の粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬もしくは軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシル剤として。経口使用を目的とする組成物は、医薬組成物の製造のための当該技術分野において既知である任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、薬学的に上質で口当たりのよい製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1種または複数の作用物質を含有し得る。

【0075】

30

錠剤は、有効成分を、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合された状態で含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、ブドウ糖、サッカロース、セルロース、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム等の不活性希釈剤；造粒剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、アルギン酸、アルギン酸塩またはデンプングリコール酸ナトリウム；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア；潤滑剤、例えば、シリカ、ステアリン酸マグネシウムもしくはカルシウム、ステアリン酸またはタルク；発泡性混合物；染料、甘味料、湿潤剤、例えば、レシチン、ポリソルベートまたはラウリル硫酸等であってよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、また、胃腸管における崩壊および吸着を遅延させ、それによってより長期間にわたる持続作用を提供するために、既知の技術によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料を用いてよい。そのような製剤は、既知の様式で、例えば、混合、造粒、錠剤化、糖衣またはフィルムコーティングプロセスによって製造できる。

40

【0076】

経口使用のための製剤は、有効成分が、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル、あるいは有効成分がそのまま存在していてもよく、水または油状媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合されていてもよい軟ゼラチンカプセルとしても提示され得る。

50

【 0 0 7 7 】

水性懸濁液は、活性物質を、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合された状態で含有する。そのような賦形剤は、懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムであり、分散剤または湿潤剤は、天然のリン脂質、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。

10

【 0 0 7 8 】

前記水性懸濁液は、1種または複数の保存剤、例えば、エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、1種または複数の着色剤、例えば、スクロースまたはサッカリン等を含有してもよい。

【 0 0 7 9 】

油性懸濁液は、有効成分を、植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナツ油中または流動パラフィン等の鉱油中に懸濁させることによって調製できる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜ロウ、硬パラフィンまたはセチルアルコールを含有し得る。

20

【 0 0 8 0 】

上記で説明したもの等の甘味剤および香味剤を添加して、口当たりのよい経口製剤を提供することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸等の抗酸化物質のこの添加によって保存することができる。水を添加することにより水性懸濁液を調製するのに適した分散性の粉末および顆粒は、有効成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1種または複数の保存剤と混合された状態で提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、既に上述したものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば、甘味剤、香味剤および着色剤が存在していてもよい。

【 0 0 8 1 】

本発明の医薬組成物は、水中油エマルジョンの形態であってもよい。油性相は、植物油、例えばオリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉱油、例えば流動パラフィン、またはこれらの混合物であってよい。適切な乳化剤は、天然のガム、例えばアカシアガムまたはトラガカントガム、天然のリン脂質、例えば大豆レシチン、ならびに脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、ならびに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってよい。エマルジョンは、甘味剤および香味剤を含有してもよい。シロップおよびエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、ソルビトールまたはスクロースと配合され得る。特に、糖尿病患者用のシロップは、担体として、グルコースに代謝しない生成物、またはごく少量しかグルコースに代謝しない生成物（例えばソルビトール）のみを含有し得る。

30

40

【 0 0 8 2 】

そのような製剤は、鎮痛剤、保存剤ならびに香味剤および着色剤を含有してもよい。

【 0 0 8 3 】

B) 非経口的に、皮下または静脈内または筋肉内または胸骨内に、または無菌注射用水性もしくは油脂性懸濁液の形態で注入技術によってのいずれか。この懸濁液は、上述した湿潤剤および懸濁化剤の分散に適したものを使用する既知の技術に従って調製できる。無菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオール中溶液であってもよい。

【 0 0 8 4 】

50

許容されるビヒクルおよび溶媒であって、使用可能なものとしては、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液が挙げられる。加えて、滅菌固定油が溶媒または懸濁媒体として慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無菌の固定油を用いてよい。加えて、オレイン酸等の脂肪酸は、注射剤の調製において有用である。

【0085】

C) 吸入による、エアロゾルまたは噴霧器用の溶液の形態。

【0086】

D) 直腸内に、常温では固体であるが直腸温では液体であり、したがって直腸内で融解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製される坐薬の形態。そのような材料としては、ココアバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

10

【0087】

E) 局所的に、クリーム、軟膏、ゼリー、洗眼薬、溶液または懸濁液の形態。

【0088】

本発明を以下の実施例においてさらに説明する。

【0089】

実施例

一般的合成手順

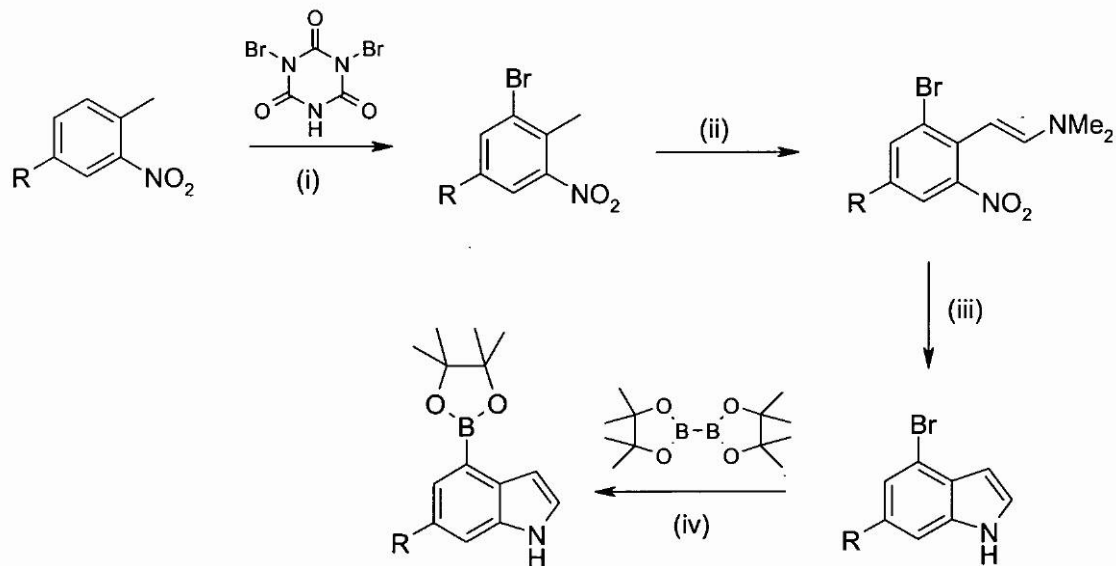
下記の一般スキーム1～10は、以下の実施例と同様に、参考例において参照する。

20

【0090】

【化16】

スキーム1



30

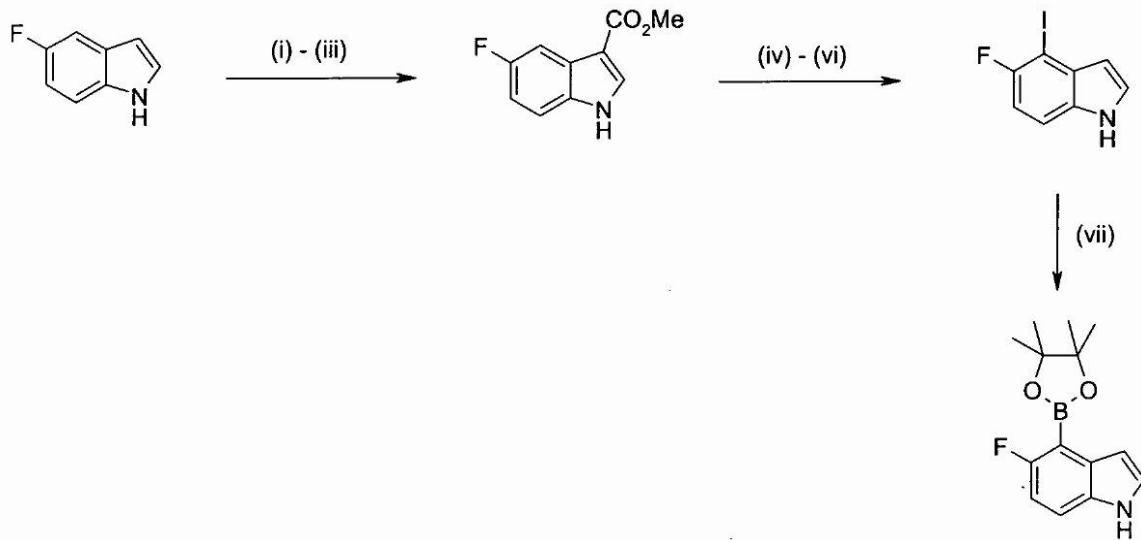
40

条件：(i) H_2SO_4 、21時間。(ii) ジオキサン、DMF-DMA、80℃、24時間、90℃、16時間。(iii) MeOH-THF、Raney (登録商標) ニッケル、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、室温、40分。(iv) DMSO、KOAc、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 、80℃。

【0091】

【化 17】

スキーム2



10

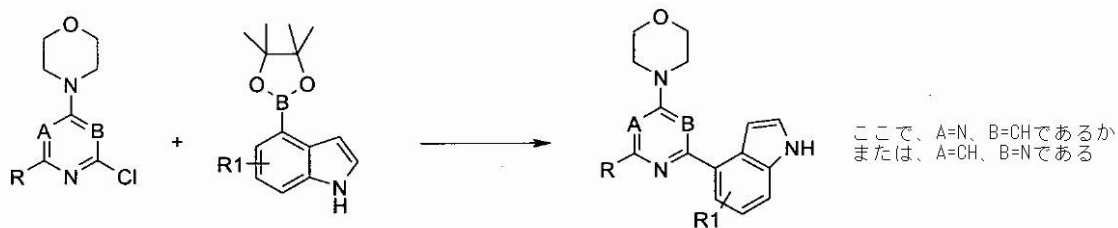
条件：(i) DMF、TFAA、0℃。 (ii) 10% NaOH水溶液、100℃、1時間。 (iii) MeOH、H₂SO₄、65℃、18時間。 (iv) Tl(OCOCF₃)₃、TFA、室温、2時間。 (v) H₂O、KI、室温。 (vi) MeOH、40% NaOH水溶液、65℃、2時間。 (vii) ピナコールボラン、Et₃N、ジオキサン、Pd(OAc)₂、ビス(シクロヘキシル)ホスフィノ-2-ピフェニル、80℃、30分。

20

【0092】

【化 18】

スキーム3

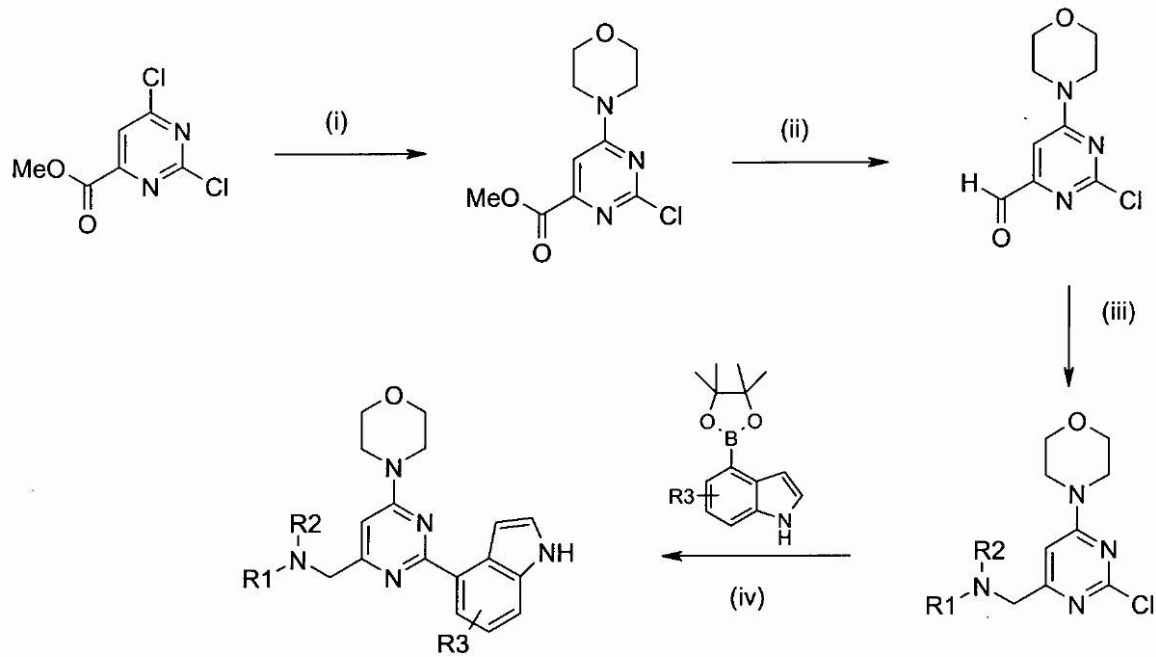


30

【0093】

【化 19】

スキーム4

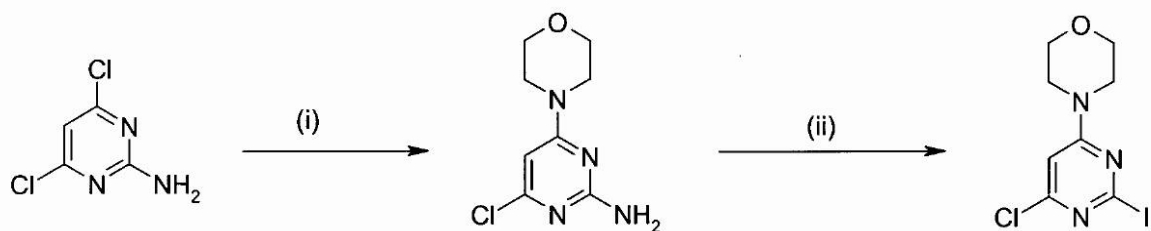


条件：(i) モルホリン、MeOH、室温、12時間。(ii) DIBAL、CH₂Cl₂、-78℃、4時間。(iii) R₁R₂NH、Na(OAc)₃BH、1,2-DCE、(MeO)₃CHまたはR₁R₂NH、MeOH、NaBH₄。(iv) ボロン酸エステル、鈴木カップリング条件。

【0094】

【化 20】

スキーム5



条件：(i) モルホリン、Et₃N、MeOH、65℃、18時間。(ii) 亜硝酸イソアミル、CH₂I₂、CuI、THF、67℃、1時間。

【0095】

10

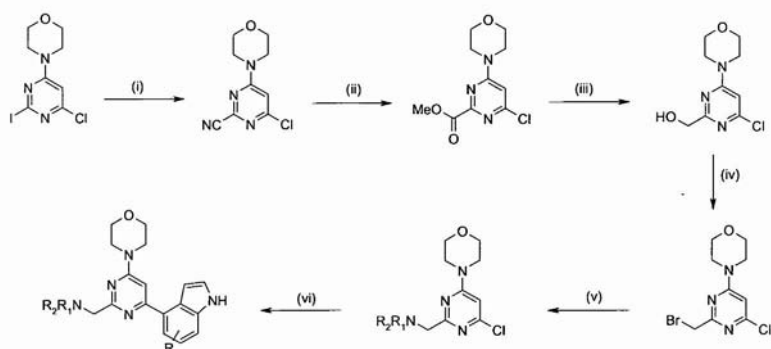
20

30

40

【化 2 1】

スキーム6



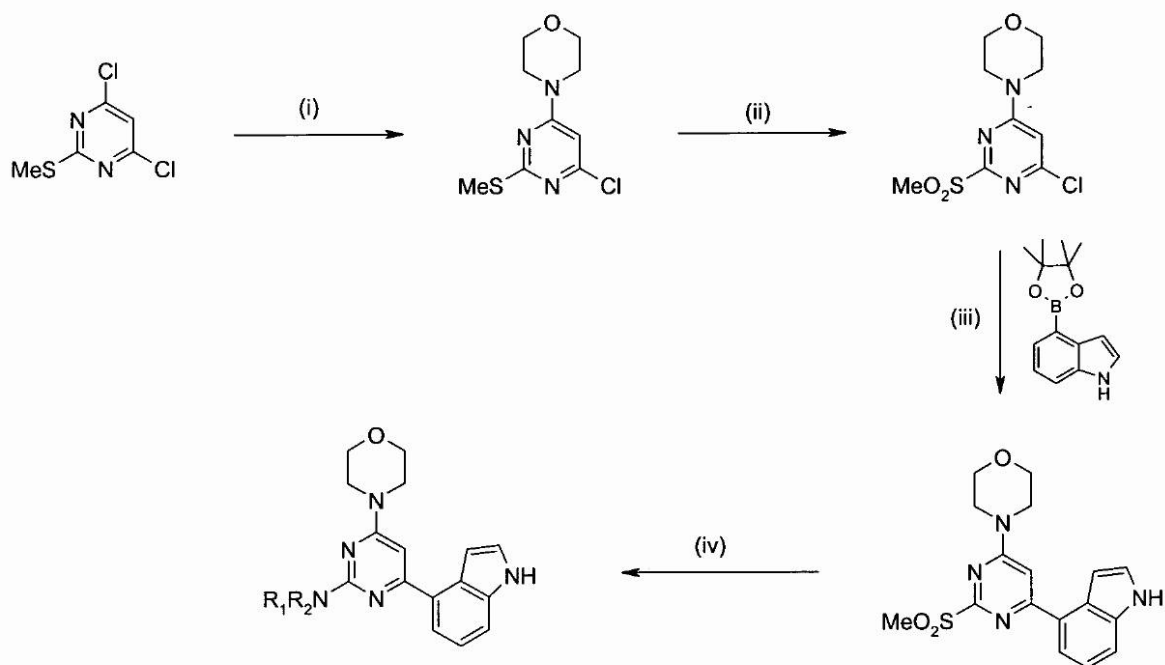
10

条件：(i) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 dppf 、 Zn 、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 、DMA、120、45分。(ii) HCl 、 MeOH 、65、3時間。(iii) THF 、 EtOH 、 NaBH_4 、0 → 室温、2時間。(iv) DCM 、 CBr_4 、 PPh_3 、室温、5時間。(v) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ 、 CH_3CN 、室温、45分。(vi) 鈴木カップリング。

【0096】

【化 2 2】

スキーム7



30

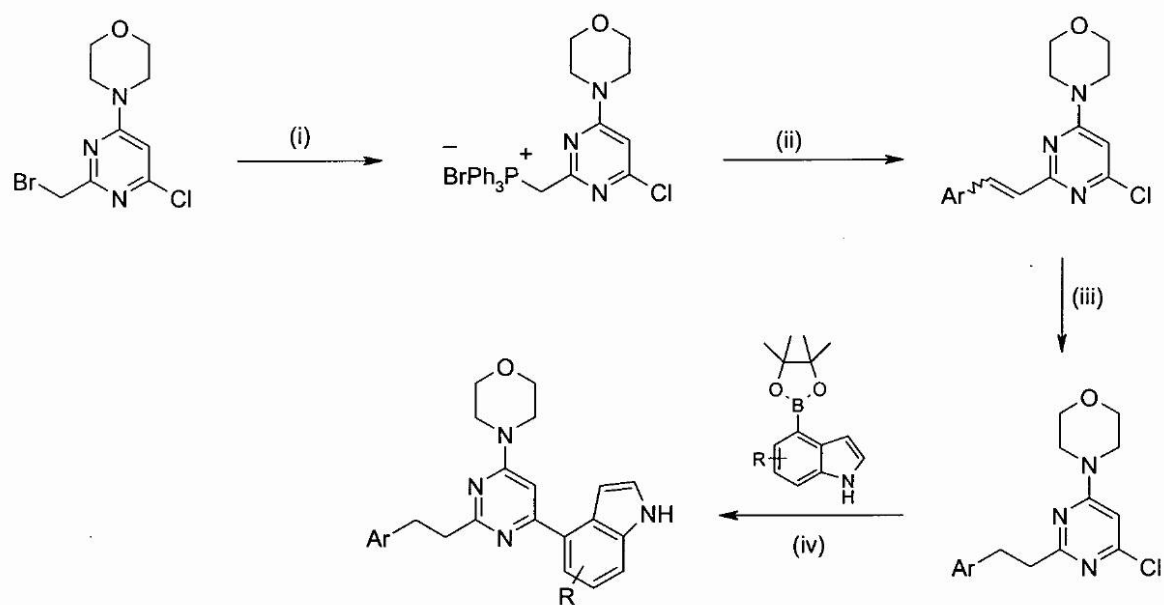
40

条件：(i) モルホリン、 THF 、 DIPEA 、60、18時間。(ii) Oxone （登録商標）、 Bu_4NHSO_4 、 DCM 、室温、18時間。(iii) ボロン酸エステル、 $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ 、 K_3PO_4 、ジオキサン、マイクロ波、125、10分。(iv) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ 、 DIPEA 、マイクロ波、150、30分。

【0097】

【化 2 3】

スキーム8

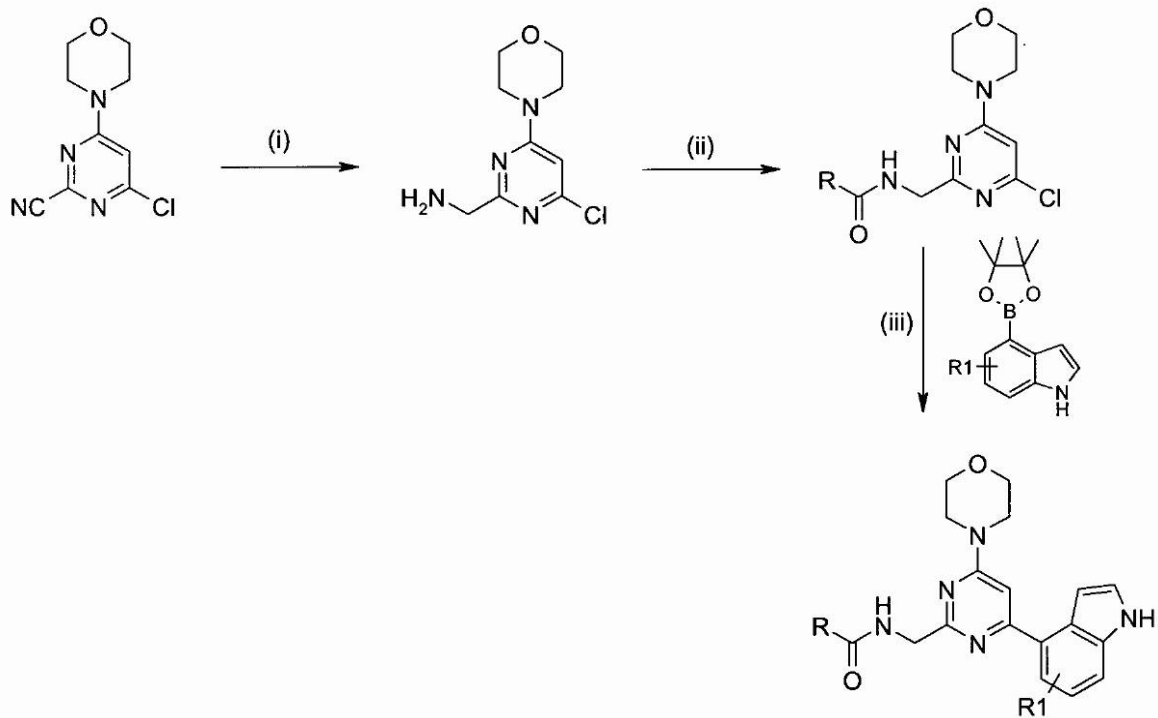


条件：(i) PPh_3 、トルエン、 111°C 、2時間。(ii) ArCHO 、 Et_3N 、トルエン、 111°C 、24時間。(iii) Pd-C 、 H_2 、 EtOH-AcOH 、2時間。(iv) 鈴木カップリング条件。

【0098】

【化 2 4】

スキーム9



10

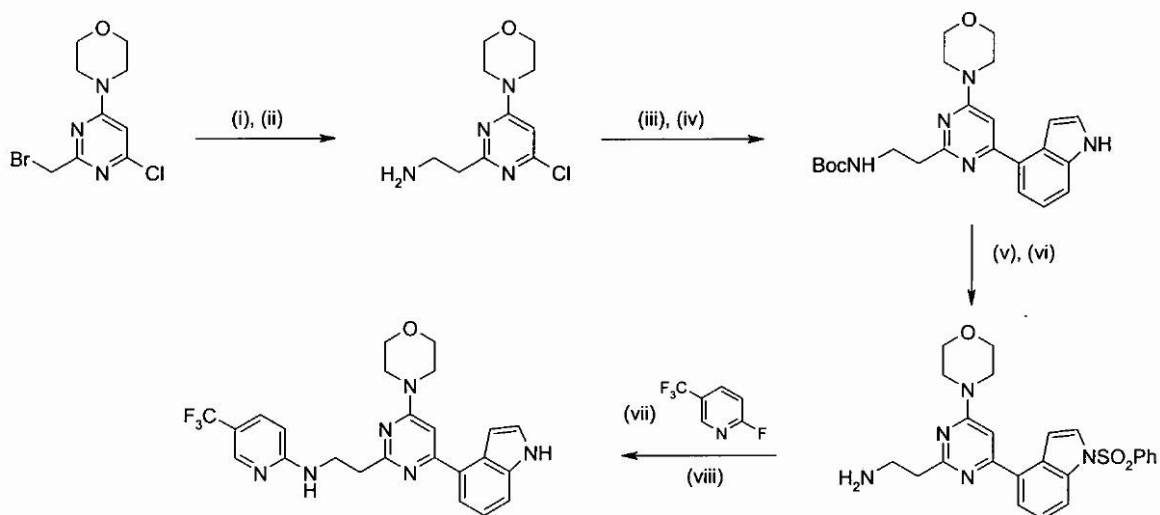
20

条件：(i) THF、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 、67℃、2時間。(ii) RCO_2H 、DMF、DIPEA、HATU、室温、17時間。(iii) 鈴木カップリング条件。

【0099】

【化 2 5】

スキーム10



30

40

条件：(i) CH_3CN 、 Bu_4NF 、 Me_3SiCN 、80℃、15分。(ii) THF、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 、67℃、2時間。(iii) CH_3CN 、DMAP、 Et_3N 、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、室温、17時間。(iv) 鈴木カップリング。(v) NaH、室温、 PhSO_2Cl 、室温、1時間。(vi) DCM、TFA、室温、1時間。(vii) Na

50

HCO_3 、 CH_3CN 、80、21時間(viii)IMS-ジオキサン、 NaOH 水溶液、40、3時間。

【0100】

一般的な実験詳細

NMR分光分析

NMRスペクトルは、400MHzで動作する5mm逆検出三重共鳴プローブを有するVarian Unity Inova 400分光計、または400MHzで動作する5mm逆検出三重共鳴TXIプローブを有するBruker Avance DRX 400分光計、または ^1H については400MHzで動作する5mm $^1\text{H}/^13\text{C}$ Dualオートチューンプローブを有するBruker Avance DPX 400分光計、または300MHzで動作する標準的な5mm二重周波数プローブを有するBruker Avance DPX 300分光計によって得た。シフトは、303Kにおけるテトラメチルシランに対するppmで示されている。

10

【0101】

カラムクロマトグラフィーによる精製

カラムクロマトグラフィー精製化合物は、100~0対0~100%のシクロヘキサン/ EtOAc または100~0対0~100%のペンタン/ EtOAc または100~0対70~30%のDCM/ MeOH の勾配(NH_3 の添加の有無にかかわらず0.1%)で溶離する、シリカゲルまたはIsolute(登録商標)カートリッジまたはRedi sep(登録商標)カートリッジを使用して精製した。「シリカゲル」は、クロマトグラフィー用の0.035~0.070mm(220~440メッシュ)のシリカゲル(例えば、Flukaシリカゲル60)を指し、最大10psiの窒素圧を印加してカラム溶出を加速させた。薄層クロマトグラフィー(TLC)を使用した場合、プレートを用いたシリカゲルTLC、典型的には蛍光指示薬(254nm)を含むアルミホイルプレート上の3×6cmシリカゲル(例えば、Fluka 60778)を指す。

20

【0102】

分取HPLCによる精製

分取HPLC精製化合物は、条件A:95~5%対5~95%の水/アセトニトリル(0.1%ジメチルエチルアミン含有)の勾配で溶離するWaters XBridge Prep Phenylカラム(150×内径19mmのカラム、粒径5 μm 、PDA/MS検出、流量21.25mL/分);または条件B:100~0%対0~100%の水/アセトニトリルまたは水/ MeOH (0.1%TFA含有)の勾配で溶離するC18逆相カラム(100×内径22.5mmのGenesisカラム、粒径7 μm 、230または254nmでUV検出、流量5~15mL/分);または条件C:100~0%対0~100%の水/アセトニトリルまたは水/ MeOH (0.1%TFA含有)または水/アセトニトリル(0.1%ギ酸含有)の勾配で溶離するフェニル-ヘキシルカラム(250×内径21.2mmのGeminiカラム、粒径5 μm 、230または254nmでUV検出、流量5~20mL/分)のいずれかを使用して精製した。条件BまたはCを使用する場合、 EtOAc と重炭酸ナトリウムの飽和溶液とに分画することによって遊離塩基を解放した。有機層を乾燥させ(MgSO_4)、真空濃縮した。代替として、メタノール中の NH_3 で溶離するIsolute(登録商標)SCX-2カートリッジに通過させることにより、遊離塩基を解放した。

30

40

【0103】

実験の項において使用される略語

aq. = 水溶液

BOC = t-ブトキシカルボニル

bs = 広域一重項(NMR)

Cs_2CO_3 = 炭酸セシウム

d = 二重項(NMR)

DCM = ジクロロメタン

50

D C E = 1 , 2 - ジクロロエタン
 D I P E A = ジイソプロピルエチルアミン
 D M A = ジメチルアセトアミド
 D M A P = ジメチルアミノピリジン
 D M F = ジメチルホルムアミド
 D M S O = ジメチルスルホキシド

e q . = 当量

E t O A c = 酢酸エチル

E t O H = エタノール

h = 時間

10

H A T U = 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

H C l = 塩酸

H ₂ O = 水

H P L C = 高圧液体クロマトグラフィー

I M S = 工業用変性アルコール

i P r O H = イソプロパノール

L C M S = 液体クロマトグラフィー質量分析

M = m o l a r

m = 多重項 (N M R)

20

M e O H = メタノール

m g = ミリグラム

M g S O ₄ = 硫酸マグネシウム

m i n = 分

m L = ミリリットル

N a ₂ C O ₃ = 炭酸ナトリウム

N a H C O ₃ = 炭酸水素ナトリウム

N a O H = 水酸化ナトリウム

N a ₂ S O ₄ = 硫酸ナトリウム

N M R = 核磁気共鳴

30

q = 四重項 (N M R)

R t = 保持時間

R T = 室温

s a t = 飽和

t = 三重項 (N M R)

T F A = トリフルオロ酢酸

T H F = テトラヒドロフラン

T L C = 薄層クロマトグラフィー

【 0 1 0 4 】

参考例 1

40

ボロン酸エステルの形成

上記スキーム 1 の最終ステップのボロン酸エステル生成物は、次の通りに調製した。D M S O 中のハロゲン化物 (1 当量) およびビス (ビナコラト) ジボロン (1 . 3 当量) の溶液に、K O A c (3 当量) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] - ジクロロパラジウム (0 . 0 5 当量) を添加した。混合物を反応の完了まで 9 0 で加熱した。反応混合物を E t O A c と H ₂ O とに分画した。有機層を H ₂ O およびブラインで連続的に洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発乾固した。その後、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【 0 1 0 5 】

参考例 2

50

鈴木カップリング

上記スキーム3において一般的方法として描写されている鈴木カップリングは、下記の3つの合成戦略の1つを使用して実施した。

【0106】

方法A

アセトニトリル/水(2:1)中の、2-クロロ-ピリミジン(1当量)、 Na_2CO_3 (2当量)、インドールボロン酸エステル(1.5当量)およびビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)(0.1当量)の混合物を、マイクロ波反応器(Smith synthetiserまたはCEM Discover)中、140℃で20~50分間加熱した。得られた混合物を水で希釈し、その後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、ろ過し、濃縮し、その後、分取HPLCまたはカラムクロマトグラフィーのいずれかによって精製し、所望の生成物を得た。

10

【0107】

方法B

ジオキサン/水(3:1)中の、2-クロロ-ピリミジン(1当量)、 Cs_2CO_3 (1.5当量)、インドールボロン酸エステル(1.2当量)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.05当量)の混合物を、マイクロ波反応器(Smith synthetiser)中、125℃で10~30分間加熱した。得られた混合物を水で希釈し、その後、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、濃縮し、その後、分取HPLCまたはカラムクロマトグラフィーのいずれかによって精製し、所望の生成物を得た。

20

【0108】

方法C

ジオキサン/水(3:1)中の、2-クロロ-ピリミジン(1当量)、 Cs_2CO_3 (1.5当量)、インドールボロン酸エステル(1.2当量)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.05当量)の混合物を、マイクロ波反応器(Smith synthetiser)中、125℃で10~30分間加熱した。得られた混合物をIsolute(登録商標)SCX-2カートリッジに充填し、 MeOH で洗浄し、その後、 MeOH 中の2M NH_3 で溶離した。その後、得られた残留物を分取HPLCまたはカラムクロマトグラフィーのいずれかによって精製し、所望の生成物を得た。

30

【0109】

方法D

K_3PO_4 (0.5mLの1.27M水溶液)およびジオキサン(1.0mL)中の、クロロピリミジン(1当量)、インドールボロン酸エステル(1.4当量)および $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ (0.02当量)の攪拌混合物を、マイクロ波中、140℃で30分間加熱した。Isolute SCX-2カートリッジを使用するキャッチアンドリリース、続いてフラッシュクロマトグラフィーによって生成物を精製し、所望の生成物を得た。

【0110】

参考例3

アミノ化手順

上記スキームにおいて描写されている還元的アミノ化は、下記の3つの合成戦略の1つを使用して実施した。

40

【0111】

方法E

1,2-DCE(7mL)中のピリミジンアルデヒド(1当量)に、アミン(2当量)およびオルトギ酸トリメチル(10当量)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(2.3当量)を10分間かけて少量ずつ添加し、反応混合物を18時間攪拌した。その後、混合物をDCMと NaHCO_3 水溶液とに分画した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、分離し、乾燥させ、粗材料をカラムクロマト

50

グラフィーによって精製し、所望の化合物を得た。

【0112】

方法 F

メタノール (10 mL) 中のピリミジンアルデヒド (1 当量) の溶液にアミン (1.1 当量) を添加し、混合物を室温で 12 時間撹拌した。その後、水素化ホウ素ナトリウム (1.8 当量) を一度に添加し、混合物を 2.5 時間撹拌した。その後、反応混合物をシリカ上で蒸発させ、カラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の化合物を得た。

【0113】

方法 G

4 - (2 - メタン - スルホニル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドールのアミンによるマイクロ波支援置き換えのための一般的手順 10

ジオキサン (0.3 mL) 中の、4 - (2 - メタンスルホニル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール (72 mg、0.20 mmol)、アミン (10 当量) および DIPEA (0.1 mL、0.58 mmol) の撹拌混合物を、マイクロ波中、150 で 30 分間加熱した。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーまたは分取 LCMS によって直接精製した。

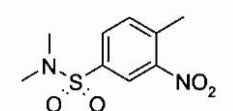
【0114】

参考例 4

4 - N, N - トリメチル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド

【0115】

【化 26】



0 のジメチルアミン水溶液 (40% w/w、15.0 mL、120 mmol) に、DCM (60 mL) 中の 4 - メチル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホニルクロリド (9.42 g、40 mmol) の溶液を 30 分以上かけて添加した。得られた混合物を 0 で 30 分間撹拌した後、室温まで加温し、終夜撹拌した。反応混合物を H₂O (100 mL) および DCM (40 mL) で希釈し、層を分離した。有機層を、水、HCl (0.1 M 水溶液) およびブラインで連続して洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固し、表題化合物を淡黄色固体 (9.13 g、94%) として得た。[M+H]⁺ 244.9 30

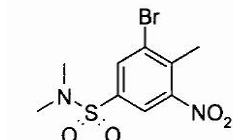
【0116】

参考例 5

3 - ブロモ - 4 - N, N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド

【0117】

【化 27】



濃硫酸 (80 mL) 中の 4 - N, N - トリメチル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (8.57 g、34.7 mmol) の溶液に、1,3 - ジブロモ - [1,3,5] - トリアジナン - 2,4,6 - トリオン (5.97 g、20.8 mmol) を添加し、橙色の反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。さらに 2 g の 1,3 - ジブロモ - [1,3,5] - トリアジナン - 2,4,6 - トリオンを添加し、撹拌を 5 時間続けた。その後、反応混合物を氷および水上に注ぎ、15 分間撹拌した。得られた乳白色固体をろ過し、H₂O で洗浄した後、EtOAc に溶解した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固し、表題化合物を白色固体 (10.41 g、93%) として得た。 40

$[M+H]^+ 323.1 (^{79}\text{Br}) \ 325.0 (^{81}\text{Br})$

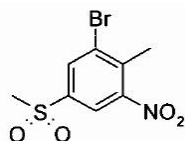
【 0 1 1 8 】

参考例 6

1 - ブロモ - 5 - メタンスルホニル - 2 - メチル - 3 - ニトロ - ベンゼン

【 0 1 1 9 】

【 化 2 8 】



10

4 - N , N - トリメチル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの代わりに 4 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 2 - ニトロ - ベンゼンを使用し、3 - ブロモ - 4 - N , N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの調製において使用される方法に従って調製した。表題化合物は白色固体 (17 . 0 g 、 85 %) として得られた。

$[M+H]^+ 294.1 (^{79}\text{Br}) \ 296.0 (^{81}\text{Br})$

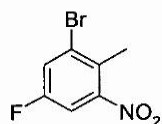
【 0 1 2 0 】

参考例 7

1 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ - ベンゼン

【 0 1 2 1 】

【 化 2 9 】



20

4 - N , N - トリメチル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの代わりに 4 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - ニトロ - ベンゼンを使用し、3 - ブロモ - 4 - N , N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの調製において使用される方法に従って調製した。表題化合物は黄色固体 (68 . 0 g 、 79 %) として得られた。

NMR δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 2.59 (s, 3H), 7.50 (dd, $J = 2.8, 7.6$, 1H) および 7.58 (dd, $J = 2.9, 7.4$, 1H).

30

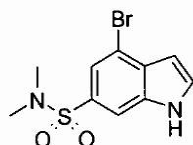
【 0 1 2 2 】

参考例 8

4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - スルホン酸ジメチルアミド

【 0 1 2 3 】

【 化 3 0 】



40

ジオキサン (60 mL) 中の 3 - ブロモ - 4 - N , N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (9 . 15 g 、 28 . 3 mmol) の溶液に、DMF - DMA (11 . 3 mL 、 84 . 9 mmol) を添加した。暗赤色の反応混合物を 80 で 24 時間加熱し、続いて 90 で 16 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、体積の 50 % まで濃縮し、 H_2O 中に注ぎ、EtOAc 中に抽出した。有機層を分離し、 H_2O 、その後ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発乾固し、3 - ブロモ - 4 - (2 - ジメチルアミノ - ビニル) - N , N - ジメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドを赤色固体 (10 . 4 g 、 91 %) として得た。MeOH : THF (1 : 1 、 200 mL) 中のアミド

50

(10.4 g、25.7 mmol) および Raney (登録商標) ニッケル (H_2O 中懸濁液、20 mL) の懸濁液に、ヒドラジーン水和物 (1.9 mL、38.6 mmol) を 0 で添加し、混合物を室温で 40 分間撹拌した。その後、反応混合物をセライトに通してろ過し、ろ過ケーキを EtOAc および H_2O で洗浄した。水層を分離し、その後、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、 H_2O 、続いてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、その後、蒸発乾固した。得られたピンク色の固体をカラムクロマトグラフィーによって精製し、次に iPrOH および EtOH から再結晶させ、表題化合物を白色固体 (3.5 g、41%) として得た。

NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.72 (s, 6H), 6.70 (m, 1H), 7.49 (見かけ t, $J = 2.7$, 1H), 7.68 (d, $J = 1.1$, 1H), 7.94 (m, 1H) および 9.04 (bs, 1H).

10

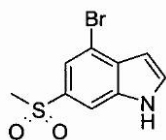
【0124】

参考例 9

4 - ブロモ - 6 - メタンスルホニル - 1 H - インドール

【0125】

【化31】



3 - ブロモ - 4 - N, N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの代わりに 1 - ブロモ - 5 - メタンスルホニル - 2 - メチル - 3 - ニトロ - ベンゼンを使用し、4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - スルホン酸ジメチルアミドの調製において使用される方法に従って調製した。表題化合物は白色固体 (1.8 g、76%) として得られた。

20

NMR δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 3.11 (s, 3H), 6.70 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.5$, 3.0, 1H), 7.81 (d, $J = 1.5$, 1H), 8.10 (dd, $J = 1.0$, 1.5, 1H) および 9.34 (bs, 1H).

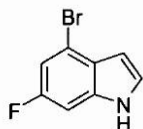
【0126】

参考例 10

4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール

【0127】

【化32】



3 - ブロモ - 4 - N, N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの代わりに 1 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ - ベンゼンを使用し、4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - スルホン酸ジメチルアミドの調製において使用される方法に従って調製した。表題化合物は白色固体 (6.06 g、33%) として得られた。

30

NMR δ_H (300 MHz, $CDCl_3$) 6.57 (見かけ t, $J = 2.7$, 1H), 7.04 (dd, $J = 2.1$, 9.1, 1H), 7.12 (dd, $J = 2.1$, 9.1, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H) および 8.25 (s, 1H).

40

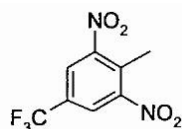
【0128】

参考例 11

2 - メチル - 1, 3 - ジニトロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゼン

【0129】

【化33】



50

濃硫酸 (1 2 0 m L) 中の 4 - メチルベンゾ - トリフルオリド (9 . 5 1 g 、 5 9 . 4 m m o l) の溶液に、硝酸カリウム (1 5 . 0 g 、 0 . 1 4 9 m o l) を添加し、得られた混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を氷および水上に注ぎ、その後、E t O A c 中に抽出した。有機層を H₂O およびブラインで連続的に洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固し、表題化合物を黄色固体 (1 3 . 8 4 g 、 9 3 %) として得た。

NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.67 (s, 3H) および 8.27 (s, 2H) .

【 0 1 3 0 】

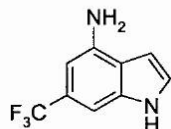
参考例 1 2

6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 4 - イルアミン

【 0 1 3 1 】

10

【 化 3 4 】



3 - ブロモ - 4 - N , N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの代わりに 2 - メチル - 1 , 3 - ジニトロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゼンを使用し、4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - スルホン酸ジメチルアミドの調製において使用される方法に従って調製した。表題化合物は白色固体 (1 0 . 7 g 、 9 9 %) として得られた。

20

[M+H]⁺ 201.1

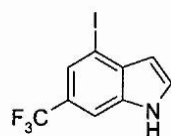
【 0 1 3 2 】

参考例 1 3

4 - ヨード - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール

【 0 1 3 3 】

【 化 3 5 】



30

HCl (1 5 % 水溶液、2 4 0 m L) 中の 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 4 - イルアミン (1 0 . 7 g 、 5 3 . 4 m m o l) の懸濁液に、亜硝酸ナトリウム (5 . 5 2 g 、 8 0 . 1 m m o l) 水溶液 (1 0 m L) を 0 でゆっくり添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した後、テトラフルオロホウ酸ナトリウム (2 3 . 5 g 、 0 . 2 1 4 m o l) 水溶液 (3 0 m L) を添加した。1 5 分間撹拌後、得られた沈殿物をろ過によって回収し、テトラフルオロホウ酸ナトリウム溶液 (飽和水溶液) で洗浄した後、アセトニトリル (1 0 0 m L) に溶解した。この溶液を、アセトニトリル (1 0 0 m L) 中のヨウ化ナトリウム (2 4 . 0 g 、 0 . 1 6 0 m o l) の懸濁液にゆっくり添加し、混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。反応混合物を体積の 3 0 % まで濃縮し、E t O A c と H₂O とに分画した。有機層を分離し、その後、チオ硫酸ナトリウム、H₂O およびブラインで連続して洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固した。得られた褐色油をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (9 . 7 7 g 、 5 9 %) を得た。

40

[M-H]⁻ 310.1

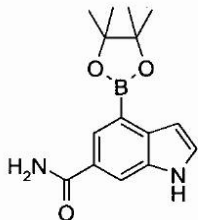
【 0 1 3 4 】

参考例 1 4

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) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸アミド

【 0 1 3 5 】

【化 3 6】



メタノール（10 mL）中の4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - カルボニトリル（1 g、4.50 mmol）の溶液を、30%過酸化水素水溶液（2.7 mL、4.95 mmol）および1 M水酸化ナトリウム水溶液（5 mL）で処理し、その後、40℃で1時間加熱した。反応混合物を冷却し、水で処理し、氷浴中で冷却した。得られた沈殿物をろ過によって回収し、水で洗浄し、真空乾燥し、4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸アミド（1.05 g、97%）を得て、これを一般的方法（スキーム1）によって表題のボロン酸エステルに転換した（0.80 g、67%）。

NMR δ_H (300 MHz, DMSO- d_6) 1.35 (s, 12H), 6.78 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.06 (s, 1H) および 11.40 (bs, 1H).

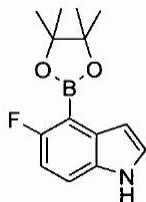
【0136】

参考例 15

5 - フルオロ - 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) - 1 H - インドール

【0137】

【化 3 7】



DMF（40 mL）中の5 - フルオロインドール（5 g、37.0 mmol）の溶液を、0℃においてトリフルオロ酢酸無水物（6.1 mL、42.6 mmol）で処理した。30分後、反応物を水中に注ぎ、得られた沈殿物をろ過によって回収し、水で洗浄し、その後、真空乾燥した。その後、固体を10% NaOH水溶液（200 mL）に溶解し、1時間加熱還流した。その後、反応混合物を冷却し、ジクロロメタンで洗浄し、HCl水溶液で酸性化した。得られた白色沈殿物をろ過によって回収し、水で洗浄し、ジクロロメタンに溶かし、水で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、真空蒸発させた。得られた材料（5 g、75%）をメタノール（80 mL）に溶解し、濃硫酸（2 mL）で処理し、その後、終夜加熱還流した。反応物を冷却し、得られた沈殿物を回収し、水で洗浄し、真空蒸発させ、5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチルエステルを桃色固体（4.5 g、83%）として得た。

【0138】

TFA（35 mL）中のタリウムトリス（トリフルオロアセテート）（8.45 g、15.6 mmol）の溶液を、TFA（10 mL）中の5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸メチルエステル（2 g、10.4 mmol）の溶液に室温で添加し、2時間撹拌した。反応混合物を真空蒸発させ、得られた残留物を水（25 mL）に懸濁させた後、ヨウ化カリウム（5.2 g、31.3 mmol）水溶液（50 mL）で処理した。反応混合物をジクロロメタン（100 mL）およびメタノール（5 mL）で処理し、得られた沈殿物をセライトに通ずる過によって除去した。有機層を分離し、チオ硫酸ナトリウム溶液およびブラインで連続的に洗浄し、その後、乾燥させ（MgSO₄）、真空蒸発させ

た。得られた材料をメタノール（60 mL）に溶解し、40% NaOH水溶液（60 mL）で処理し、その後、2時間還流させた。反応混合物を冷却し、DCM/MeOH（比率95：5）で抽出し、乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し、真空蒸発させ、粗固体を得た。カラムクロマトグラフィーによる精製により、5-フルオロ-4-ヨード-1H-インドールを淡褐色固体（1.05 g、39%）として得た。

NMR δ_H (300 MHz, CDCl₃) 6.49-6.52 (m, 1H), 6.95 (見かけ dt, J = 0.4, 8.6, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H) および 8.35 (s, 1H).

【0139】

ジオキサン（1 mL）中の5-フルオロ-4-ヨード-1H-インドール（261 mg、1.0 mmol）の溶液を、トリエチルアミン（0.2 mL、1.4 mmol）、酢酸パラジウム（4.5 mg、0.02 mmol）およびビス（シクロヘキシル）ホスフィノ-2-ピフェニル（28 mg、0.08 mmol）で処理し、その後、80℃まで加熱した。ピナコールボラン（THF中1 M、2.66 mL、2.66 mmol）の溶液をシリンジによって添加した。30分後、反応混合物を冷却し、その後、水（10 mL）およびDCM（10 mL）で希釈した。得られた混合物を相分離カートリッジに通過させ、ジクロロメタン層を真空蒸発させ、表題化合物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

10

【0140】

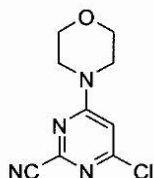
参考例 16

4-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-カルボニトリル

20

【0141】

【化38】



4-(6-クロロ-2-ヨード-ピリミジン-4-イル)-モルホリン（2 g、6.14 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（113 mg、0.123 mmol）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-フェロセン（136 mg、0.246 mmol）、亜鉛末（48 mg、0.737 mmol）およびシアン化亜鉛（433 mg、3.69 mmol）の混合物に、DMA（20 mL）を添加した。反応混合物を脱気し、その後、120℃で45分間加熱した。反応混合物を放置して室温まで冷却し、EtOAcおよびアンモニア水（33%）で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、その後、乾燥させ（Na₂SO₄）、真空濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を黄色固体（910 mg、66%）として得た。

30

[M]⁺224.6

【0142】

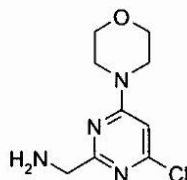
40

参考例 17

C-(4-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル)-メチルアミン

【0143】

【化39】



50

55 の乾燥 THF (10 mL) 中の 4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - カルボニトリル (0.1 g、0.45 mmol) の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体 (THF 中 2 M、1 mL、2 mmol) を添加し、混合物を 2 時間穏やかに加熱還流した。混合物を室温まで、その後、氷浴中で 0 °C まで冷却した後、MeOH (2 mL) および HCl (1 M、0.5 mL) の水溶液を添加した。混合物を 30 分間攪拌し、溶媒を真空除去した。得られた残留物を NaHCO₃ の飽和水溶液で処理し、DCM で数回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮した。得られた残留物を、MeOH 中 2 M NH₃ で溶離する Isolute (登録商標) SCX-2 カートリッジに通過させることによって精製し、表題化合物をガム状物 (28 mg、28%) として得た。

[M+H]⁺228.9

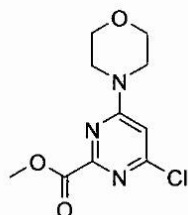
【0144】

参考例 18

4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

【0145】

【化40】



4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - カルボニトリル (1 g、4.46 mmol) を MeOH (40 mL) 中の HCl の飽和溶液に溶解し、3 時間加熱還流した。溶媒を真空濃縮し、得られた残留物を DCM に溶解し、その後、NaHCO₃ の飽和水溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮し、表題化合物を黄色固体 (851 mg、74%) として得た。

[M]⁺257.7

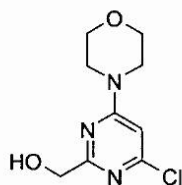
【0146】

参考例 19

(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - メタノール

【0147】

【化41】



アルゴン雰囲気下、0 °C の THF (150 mL) および EtOH (50 mL) 中の 4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (5.2 g、20 mmol) の懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.53 g、40 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去し、その後、得られた残留物を EtOAc に溶解し、塩化アンモニウムの飽和溶液を添加した。得られた混合物を 30 分間攪拌した。水層を分離し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮し、表題化合物を橙色固体 (3.93 g、86%) として得た。

[M+H]⁺229.7

【0148】

10

20

30

40

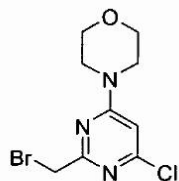
50

参考例 2 0

4 - (2 - ブロモメチル - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - モルホリン

【 0 1 4 9 】

【 化 4 2 】



10

アルゴン下、DCM (6 0 m L) 中の (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - メタノール (3 . 7 3 g 、 1 6 m m o l) の溶液に、四臭化炭素 (6 . 4 7 g 、 1 9 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (5 . 5 4 g 、 2 1 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 5 . 5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、褐色ガム状物を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を橙色固体 (3 . 7 9 g 、 8 1 %) として得た。

[M+H]⁺292.0, 294.0

【 0 1 5 0 】

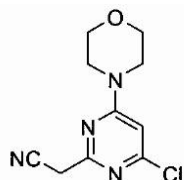
参考例 2 1

(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - アセトニトリル

20

【 0 1 5 1 】

【 化 4 3 】



無水アセトニトリル (5 0 m L) 中の 4 - (2 - ブロモメチル - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - モルホリン (1 . 5 g 、 5 . 1 3 m m o l) の溶液に、THF 中のフッ化テトラブチルアンモニウムの溶液 (1 M 、 7 . 7 m L 、 7 . 7 m m o l) およびシアン化トリメチルシリル (1 . 0 3 m L 、 7 . 7 2 m m o l) を添加した。得られた混合物を 1 5 分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、アンモニアの水溶液 (3 3 % 、 1 0 m L) を慎重に添加した。反応混合物を D C M で抽出し、有機層を分離し、その後、ブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、真空濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を白色固体 (0 . 8 8 g 、 7 2 %) として得た。

30

[M+H]⁺239.1

【 0 1 5 2 】

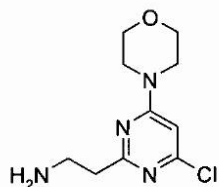
参考例 2 2

2 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - エチルアミン

40

【 0 1 5 3 】

【 化 4 4 】



4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - カルボニトリルの代わりに (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - アセトニトリルを

50

使用し、C - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - メチルアミンの調製において使用される方法に従って調製した。表題化合物は淡黄色油 (0 . 1 g、30%) として得られた。

$[M+H]^+ 243.2$

【 0 1 5 4 】

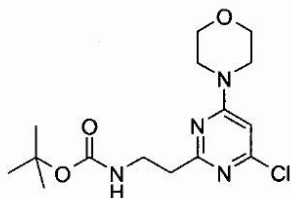
参考例 2 3

[2 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - エチル] カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【 0 1 5 5 】

【 化 4 5 】

10



アセトニトリル (10 mL) 中の 2 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - エチルアミン (82 mg、0.34 mmol) の溶液に、DMA P (4 mg、0.03 mmol)、トリエチルアミン (55 μ L、0.40 mmol) およびジ - t e r t - ブチルジカーボネート (89 mg、0.41 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 17 時間攪拌し、その後、E t O A c および水を添加した。有機層を分離し、その後、ブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄)、真空濃縮し、表題化合物を黄色固体 (97 mg、83%) として得た。

20

$[M+H-CO_2^tBu]^+ 243.8$

【 0 1 5 6 】

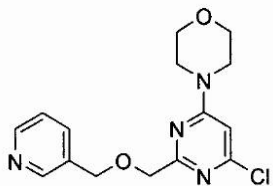
参考例 2 4

4 - [6 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イルメトキシメチル) - ピリミジン - 4 - イル] モルホリン

【 0 1 5 7 】

【 化 4 6 】

30



窒素雰囲気下、0 の DMF (5 mL) 中の 4 - (2 - プロモメチル - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - モルホリン (77 mg、0.70 mmol) およびピリジン - 3 - イル - メタノール (205 mg、0.70 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散、26 mg、0.71 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を真空除去し、得られた残留物を D C M と水とに分画した。有機層を分離し、その後、ブラインで洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、真空濃縮した。表題化合物は白色固体 (180 mg、82%) として得られた。

40

$[M+H]^+ 321.2, 323.2$

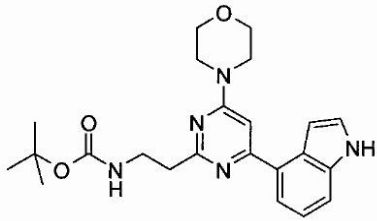
【 0 1 5 8 】

参考例 2 5

{ 2 - [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル] - エチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【 0 1 5 9 】

【化 4 7】



方法 B を使用して調製した。表題化合物は淡黄色油 (3 5 m g 、 3 1 %) として得られた。

[M+H]⁺424.6

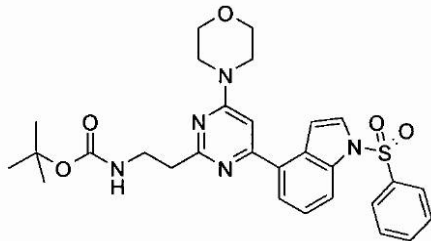
【 0 1 6 0 】

参考例 2 6

{ 2 - [4 - (1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【 0 1 6 1 】

【化 4 8】



窒素雰囲気下、無水 THF (0 . 5 m L) 中の { 2 - [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (3 4 m g 、 0 . 0 8 m m o l) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散、 5 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を添加した。得られた混合物を室温で 1 0 分間攪拌し、無水 THF (0 . 2 5 m L) 中の塩化ベンゼンスルホニル (1 5 μ L 、 0 . 1 2 m m o l) の溶液を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、NaHCO₃ の飽和水溶液および DCM を添加した。有機層を分離し、その後、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 、真空濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を無色油 (4 3 m g 、 9 5 %) として得た。

[M+H]⁺564.3

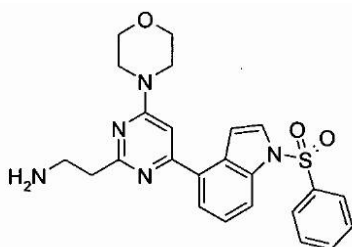
【 0 1 6 2 】

参考例 2 7

2 - [4 - (1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル] - エチルアミン

【 0 1 6 3 】

【化 4 9】



DCM (3 m L) 中の { 2 - [4 - (1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル] - エチル } - カルバミン

酸 *tert*-ブチルエステル (43 mg、0.08 mmol) の溶液に TFA (1 mL) を添加し、得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を Isolute (登録商標) SCX-2 カートリッジに充填し、MeOH で洗浄し、その後、MeOH 中の 2 M NH₃ で溶離し、表題化合物を無色油 (30 mg、85%) として得た。

[M+H]⁺464.2

【0164】

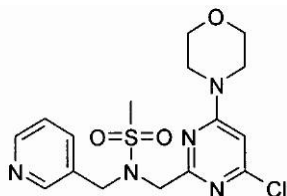
参考例 28

N-(4-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル)-N-ピリジン-3-イルメチル-メタン-スルホンアミド

【0165】

10

【化50】



0 の THF (4 mL) 中の N-ピリジン-3-イルメチル-メタンスルホンアミド (70 mg、0.37 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、*n*-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M、212 μ L、0.34 mmol) を滴下添加した。得られた懸濁液を 0 で 10 分間撹拌し、その後、THF (2 mL) 中の 4-(2-ブロモメチル-6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-モルホリン (100 mg、0.34 mmol) の溶液を一度に添加した。得られた懸濁液を 0 で 30 分間撹拌し、その後、室温まで加温し、18 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc と水とに分画し、相を分離した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、その後、真空濃縮した。得られた粗材料をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物をオフホワイトの固体 (127 mg、94%) として得た。

20

[M+H]⁺398.1

【0166】

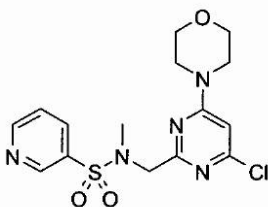
参考例 29

ピリジン-3-スルホン酸 (4-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル)-メチル-アミド

【0167】

30

【化51】



40

DMF (3 mL) 中のピリジン-3-スルホン酸メチルアミド (64 mg、0.37 mmol) の溶液に、窒素下、水素化ナトリウム (鉱油中 60%、14 mg、0.34 mmol) を添加した。溶液を室温で 10 分間撹拌し、その後、4-(2-ブロモメチル-6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-モルホリン (100 mg、0.34 mmol) を一度に添加した。溶液を室温で 18 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc と水とに分画し、相を分離した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、その後、真空濃縮した。得られた粗材料をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を淡黄色固体 (107 mg、82%) として得た。

[M+H]⁺384.2

50

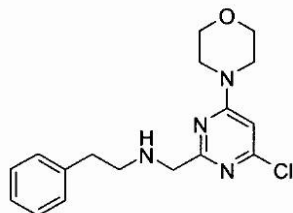
【 0 1 6 8 】

参考例 3 0

(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - フェネチル - アミン

【 0 1 6 9 】

【 化 5 2 】



10

乾燥アセトニトリル (5 m L) 中の 4 - (2 - プロモメチル - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - モルホリン (9 5 m g 、 0 . 3 3 m m o l) の溶液に、2 - フェニルエチルアミン (2 0 4 m L 、 1 . 6 3 m m o l) を添加し、得られた反応混合物を 4 5 分間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を添加し、混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を淡褐色のガム状物 (4 2 m g 、 3 9 %) として得た。

20

[M+H]⁺332.8

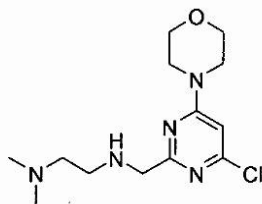
【 0 1 7 0 】

参考例 3 1

N' - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - N , N - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン

【 0 1 7 1 】

【 化 5 3 】



30

D M F (2 m L) および H ₂ O (2 8 m L) 中の 4 - (2 - プロモメチル - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - モルホリン (1 5 0 m g 、 0 . 5 1 m m o l) の溶液に、C s ₂ C O ₃ (3 3 5 m g 、 1 . 0 3 m m o l) および N , N - ジメチルエチレンジアミン (2 8 2 m L 、 2 . 5 7 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 7 時間攪拌した後、水および D C M を添加した。疎水性フリットを使用して相を分離し、有機相を真空濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (4 7 m g 、 3 1 %) を得た。

40

[M+H]⁺299.8

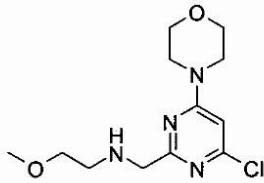
【 0 1 7 2 】

参考例 3 2

(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - (2 - メトキシ - エチル) - アミン

【 0 1 7 3 】

【化 5 4】



N, N - ジメチルエチレンジアミンの代わりに 2 - メトキシエチルアミン (2 2 3 m L 、 2 . 5 7 m m o l) を使用し、N' - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - N, N - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミンの調製において使用される方法に従って調製した。表題化合物はガム状物 (8 5 m g 、 5 8 %) として得られた。

[M+H]⁺286.8

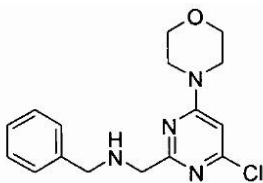
【 0 1 7 4 】

参考例 3 3

ベンジル - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - アミン

【 0 1 7 5 】

【化 5 5】



N, N - ジメチルエチレンジアミンの代わりにベンジルアミン (2 8 1 m L 、 2 . 5 7 m m o l) を使用し、N' - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - N, N - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミンの調製において使用される方法に従って調製した。表題化合物はオフホワイトの固体 (1 4 6 m g 、 9 0 %) として得られた。

[M+H]⁺318.8

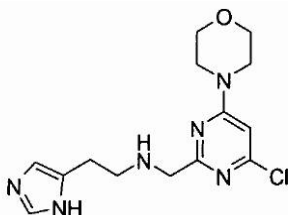
【 0 1 7 6 】

参考例 3 4

(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - [2 - (3 H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - アミン

【 0 1 7 7 】

【化 5 6】



N, N - ジメチルエチレンジアミンの代わりにヒスタミン (2 8 5 m g 、 2 . 5 7 m m o l) を使用し、N' - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - N, N - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミンの調製において使用される方法に従って調製した。表題化合物はガム状物 (4 0 m g 、 2 4 %) として得られた。

[M+H]⁺322.8

【 0 1 7 8 】

10

20

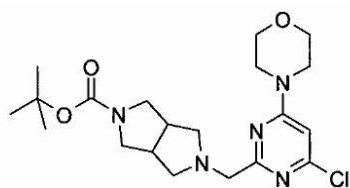
30

40

50

参考例 3 5

5 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - ヘキサ
 ヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル
 【 0 1 7 9 】
 【 化 5 7 】



10

D M F (1 0 m L) 中の 4 - (2 - ブロモメチル - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - モルホリン (2 3 0 m g 、 0 . 7 8 6 m m o l) の溶液に、炭酸カリウム (2 1 2 m g 、 1 . 5 3 m m o l) およびヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 5 0 m g 、 1 . 1 8 m m o l) を添加した。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、その後、E t O A c 中に抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、真空濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を無色油 (3 3 2 m g 、 1 0 0 %) として得た。

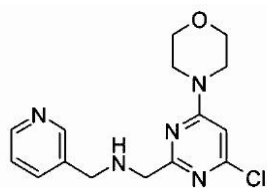
[M+H]⁺424.3

20

【 0 1 8 0 】

参考例 3 6

(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - ピリジン -
 3 - イルメチル - アミン
 【 0 1 8 1 】
 【 化 5 8 】



30

1 , 2 - ジクロロエタン (5 m L) 中の C - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - メチルアミン (0 . 1 5 g 、 0 . 6 6 m m o l) およびピリジン - 3 - カルバルデヒド (8 2 m g 、 0 . 7 6 m m o l) の懸濁液に、氷酢酸 (0 . 2 g 、 3 . 3 3 m m o l) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0 . 2 1 g 、 1 . 0 0 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 7 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって除去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物をガム状物 (5 9 m g 、 2 8 %) として得た。

[M+H]⁺319.8

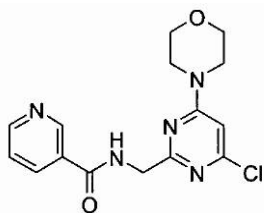
40

【 0 1 8 2 】

参考例 3 7

N - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - ニコチン
 アミド
 【 0 1 8 3 】

【化 5 9】



DMF (5 mL) 中の C - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - メチルアミン (0.15 g、0.66 mmol) およびニコチン酸 (90 mg、0.73 mmol) の溶液に、DIPEA (0.17 g、1.32 mmol) および HATU (0.25 g、0.66 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 17 時間撹拌した。溶媒を蒸発によって除去し、得られた残留物を NaHCO₃ の飽和溶液で処理した後、DCM 中に抽出した。有機層を分離し、その後、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物をガム状物 (0.1 g、45%) として得た。

10

[M+H]⁺334.1

【0184】

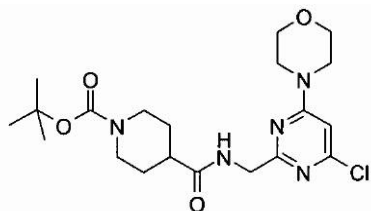
参考例 38

4 - [(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - カルバモイル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

20

【0185】

【化 6 0】



ニコチン酸の代わりにピペリジン - 1, 4 - ジカルボン酸モノ - tert - ブチルエステルを使用し、N - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - ニコチンアミドの調製において使用される方法に従って調製した。表題化合物は無色のガム状物 (80 mg、34%) として得られた。

30

[M+H]⁺440.3

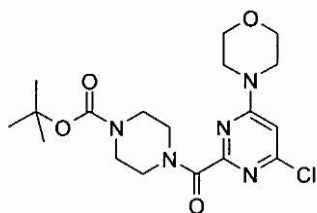
【0186】

参考例 39

4 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0187】

【化 6 1】



40

無水トルエン (8 mL) 中のピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.16 mmol) の溶液に、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M、0.58 mL、1.16 mmol) を 0 で添加した。得られた混合物を 0 で 30 分間撹拌した。4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (300 mg、1.16 mmol) を 0 で少量ずつ添加した。反応混合物を室温まで加温し

50

、16時間撹拌した。NaOHの溶液(4M水溶液)を滴下添加し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、その後、真空濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を白色固体(290mg、91%)として得た。

[M+H]⁺412.2

【0188】

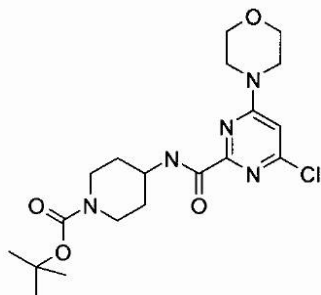
参考例40

4-[(4-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0189】

10

【化62】



20

ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを使用し、4-(4-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製において使用される方法に従って調製した。表題化合物は白色固体(245mg、99%)として得られた。

[M+H]⁺426.3

【0190】

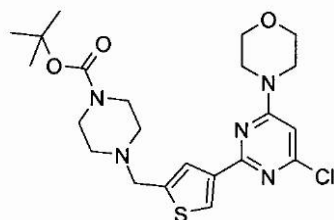
参考例41

4-[4-(4-(4-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-イル)メチル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

30

【0191】

【化63】



1,2-ジクロロエタン(3mL)中の4-(4-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(66mg、0.214mmol)およびピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(60mg、0.321mmol)の溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(136mg、0.643mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間撹拌し、その後、DCMおよび水を添加した。水層を分離し、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、真空濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を黄褐色固体(53mg、52%)として得た。

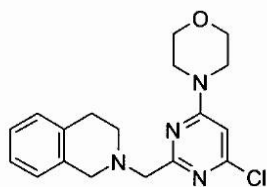
[M+H]⁺480.1

【0192】

参考例42

50

2 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン
 【 0 1 9 3 】
 【 化 6 4 】



10

D M F (2 m L) 中の 4 - (2 - プロモメチル - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - モルホリン (7 3 m g 、 0 . 2 6 m m o l) および 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (5 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l) の溶液に、炭酸カリウム (6 9 m g 、 0 . 5 m m o l) を添加した。混合物を室温で 3 時間撹拌した。溶媒を真空濃縮し、得られた残留物を D C M と H ₂ O とに分画した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、真空濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルから結晶化させ、表題化合物を白色固体 (5 2 m g 、 6 0 %) として得た。

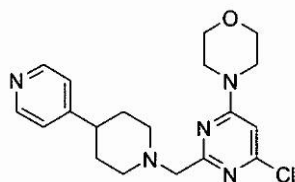
[M+H]⁺345.2

【 0 1 9 4 】

参考例 4 3

20

1 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [4 , 4 '] ビピリジニル
 【 0 1 9 5 】
 【 化 6 5 】



30

1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンの代わりに 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [4 , 4 '] - ビピリジニルを使用し、2 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリンの調製において使用される方法に従って調製した。表題化合物は無色のガム状物 (2 0 0 m g 、 1 0 0 %) として得られた。

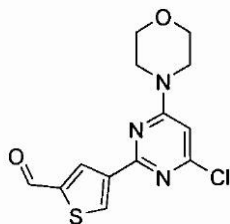
[M+H]⁺374.2

【 0 1 9 6 】

参考例 4 4

40

4 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - チオフェン - 2 - カルバルデヒド
 【 0 1 9 7 】
 【 化 6 6 】



方法 B (スキーム 1) を使用して、4 - (6 - クロロ - 2 - ヨード - ピリミジン - 4 -

50

イル) - モルホリンおよび 2 - ホルミルチオフェン - 4 - ボロン酸から調製した。表題化合物は淡黄色固体 (6 6 m g 、 2 4 %) として得られた。

[M+H]⁺309.8

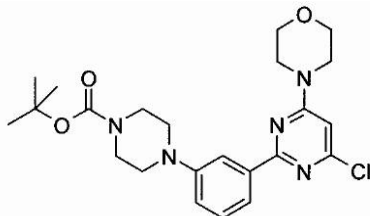
【 0 1 9 8 】

参考例 4 5

4 - [3 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

【 0 1 9 9 】

【 化 6 7 】



10

4 - (6 - クロロ - 2 - ヨード - ピリミジン - 4 - イル) - モルホリンおよび 3 - (4 - t e r t ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルボロン酸ピナコールエステルを使用し、方法 B (スキーム 1) によって調製した。反応は 1 1 5 で 1 0 分間行った。表題化合物は薄黄色油 (2 6 0 m g 、 9 1 %) として得られた。

20

[M+H]⁺460.2

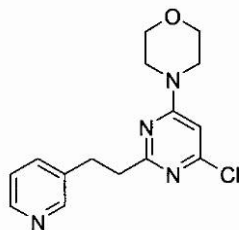
【 0 2 0 0 】

参考例 4 6

4 - [6 - クロロ - 2 - (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - ピリミジン - 4 - イル] - モルホリン

【 0 2 0 1 】

【 化 6 8 】



30

トルエン (1 0 m L) 中の 4 - (2 - プロモメチル - 6 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - モルホリン (1 2 9 m g 、 0 . 4 4 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (1 7 3 m g 、 0 . 6 6 m m o l) の溶液を、2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄し、真空乾燥し、(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - トリフェニル - ホスホニウムブロミドを白色固体 (1 9 3 m g 、 7 9 %) として得た。

40

[M]⁺474.3

【 0 2 0 2 】

トルエン (5 m L) 中の、(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - トリフェニルホスホニウムブロミド (1 4 5 m g 、 0 . 2 6 1 m m o l) 、 3 - ホルミル - ピリジン (2 5 μ L 、 0 . 2 6 1 m m o l) およびトリエチルアミン (3 6 μ L 、 0 . 2 6 1 m m o l) の溶液を、2 4 時間加熱還流した。沈殿物をろ過によって除去し、ろ液を真空濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、4 - [6 - クロロ - 2 - (2 - ピリジン - 3 - イル - ビニル) - ピリミジン - 4 - イル] - モルホリンをトリフェニルホスフィンオキシドとの混合で得た (6 2 m g) 。この化合物をさらに精製することなく使用した。

50

[M+H]⁺303.0

【0203】

エタノール（5 mL）中の、4 - [6 - クロロ - 2 - （ 2 - ピリジン - 3 - イル - ビニル） - ピリミジン - 4 - イル] - モルホリン（95 mg、トリフェニルホスフィンオキシドとの混合で）、パラジウム木炭 5 %（20 mg）および酢酸（2 滴）の懸濁液を窒素でパージし、その後、水素雰囲気下で 2 . 5 時間撹拌した。その後、反応混合物を窒素でパージし、ハイフロ上でろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液を真空濃縮し、MeOH、続いて MeOH 中の 0 . 2 % NH₃ で溶離する Isolute（登録商標）SCX - 2 カートリッジを使用して、得られた残留物を精製し、表題化合物（40 mg、2 ステップにわたり 77 %）を得た。

10

[M+H]⁺305.2

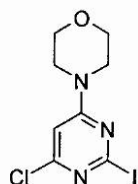
【0204】

参考例 47

4 - （ 6 - クロロ - 2 - ヨード - ピリミジン - 4 - イル） - モルホリン

【0205】

【化69】



20

4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルアミンは、Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun. ; EN; 59; 1; 2003; 4 ~ 8 に記載されている通りに調製した。

【0206】

テトラヒドロフラン（5 mL）中の、4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルアミン（200 mg、0 . 93 mmol）、ジヨードメタン（0 . 37 mL、4 . 59 mmol）およびヨウ化銅（I）（177 mg、0 . 93 mmol）の混合物に、亜硝酸イソamil（0 . 36 mL、2 . 75 mmol）を添加した。混合物を窒素で洗い流し、1 時間加熱還流した。冷却された反応混合物を酢酸エチルと 1 M 塩酸とに分画した。有機層を、濃アンモニア水、続いて飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、乾燥させた（MgSO₄）。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物を黄色固体（141 mg）として得た。

30

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3.63 (br m, 4H), 3.78 (t, J = 4.9, 4H), 6.44 (s, 1H).

[M+H]⁺325.95

【0207】

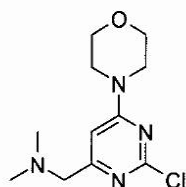
参考例 48

（ 2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル） - ジメチル - アミン

40

【0208】

【化70】



無水メタノール（40 mL）中の 2 , 6 - ジクロロ - ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルエステル（5 . 0 g）の溶液に、モルホリン（4 . 20 mL）を添加した。反応混合物

50

を室温で12時間攪拌し、その後、氷/水上に注ぎ、白色沈殿物をろ過によって回収した。固体を水(30 mL)で洗浄し、乾燥させ、2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(4.94 g)を得た。

【0209】

-78 の無水ジクロロメタン(30 mL)中の2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルボン酸メチルエステル(1.0 g)の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(5.82 mL、ジクロロメタン中1.0 M)を添加した。反応混合物を-78 で4時間攪拌し、メタノールでクエンチし、室温まで加温し、その後、水とジクロロメタンとに分画した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、フラッシュシリカクロマトグラフィーによって精製し、2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-カルバルデヒドを黄色固体(0.531 g)として得た。方法Eを使用する還元的アミノ化により、表題化合物を白色固体(0.103 g)として得た。

10

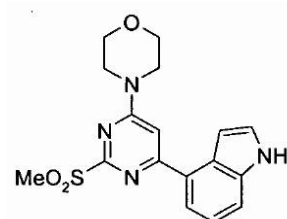
【0210】

参考例49

4-(2-メタンスルホニル-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-1H-インドール

【0211】

【化71】



20

室温のTHF(200 mL)中の4,6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン(15.44 g、79 mmol)およびDIPEA(15 mL、86 mmol)の攪拌溶液に、モルホリン(7.6 mL、87 mmol)を一度に添加した(数分以内に濃厚な白色沈殿物が形成される)。反応混合物を60 で終夜(18時間)加熱し、その間にすべての固体が溶解した。冷却された反応混合物をよく攪拌した水(1.5 L)中に注ぎ、得られた白色固体をろ過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させ、4-(6-クロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-モルホリンを白色固体(19.03 g、98%)として得た。

30

【0212】

Oxone(登録商標)(30.74 g、50 mmol)およびBu₄NHSO₄(0.68 g、2.0 mmol)の攪拌溶液に、CH₂Cl₂(150 mL)中の4-(6-クロロ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-モルホリン(4.91 g、20 mmol)の溶液を添加した。二相混合物を終夜(18時間)激しく攪拌し、このとき、残ったCH₂Cl₂を真空除去した。得られた沈殿物をろ過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させ、4-(6-クロロ-2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-モルホリンを白色固体(4.37 g、79%)として得た。[M+H]⁺ 278

40

【0213】

4-(6-クロロ-2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-モルホリン(1.04 g、3.74 mmol)、インドール-4-ボロン酸(0.71 g、4.41 mmol)、Pd₂dba₃(34 mg、0.037 mmol)、PCy₃(25 mg、0.089 mmol)、K₃PO₄(5 mLの1.27 M水溶液、6.4 mmol)およびジオキサン(10 mL)の攪拌混合物を、マイクロ波中、125 で50分間加熱した。有機層を分離し、水性物をさらに一部のジオキサン(30 mL)で抽出した。合わせた有機層をシリカのパッド(溶離液としてEtOAc)に通してろ過し、溶媒を蒸発させ、残留物をMeOHで粉砕し、表題化合物をオフホワイトの固体(0.83 g、62%)として

50

得た。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3.41 (s, 3H), 3.82-3.85 (m, 8H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.32, (t, $J = 8.0$, 1H), 7.37 (t, $J = 2.8$, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$), 7.65 (d, $J = 7.6$, 1H), 8.43 (br s, 1H). $[M+H]^+$ 359.

【0214】

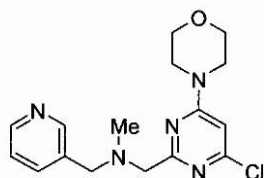
参考例 50

(4-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル)-メチル-ピリジン-3-イルメチル-アミン

【0215】

【化72】

10



DMF (10 mL) 中の、4-(2-ブロモメチル-6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-モルホリン (585 mg、2.0 mmol)、N-メチル-N-(3-ピリジルメチル)アミン (367 mg、3.0 mmol) および Cs_2CO_3 (652 mg、2.0 mmol) の混合物を、室温で終夜 (18 時間) 撹拌した。反応混合物をブライン (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液として 90:10:1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) によって精製し、表題化合物を淡橙色油 (585 mg、88%) として得た。

20

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.39 (s, 3H), 3.64-3.67 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.77-3.81 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6$, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.60 (s, 1H).

【0216】

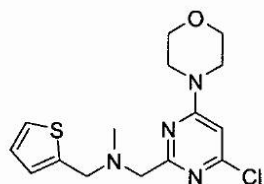
参考例 51

(4-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル)-メチル-チオフェン-2-イルメチル-アミン

30

【0217】

【化73】



メタノール (5 mL) 中のチオフェン-2-カルボキサルデヒド (500 mg、4.4 mmol) の溶液に、メチルアミンのメタノール中 2.0 M 溶液 (5.18 mL、10.32 mmol) を室温で添加した。混合物を終夜撹拌した。反応混合物を煮詰め、イミン中間体を得た。これをエタノール (8 mL) に溶解し、酸化白金 (IV) (50 mg) を添加した。混合物を窒素でパージし、水素バルーン下、室温で終夜撹拌した。混合物をセライトに通してろ過し、酢酸エチルで洗浄し、ろ液を煮詰め、メチル-チオフェン-2-イルメチル-アミン (560 mg) を得た。

40

【0218】

(4-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル)-メチル-ピリジン-3-イルメチル-アミンについて記載した方法を使用する、このアミンの 4-(2-ブロモメチル-6-クロロ-ピリミジン-4-イル)-モルホリンとの反応により

50

、表題化合物を淡色油（98 mg）として得た。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.43 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.80 (t, J = 4.8, 4H), 4.14 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.25 (m, 2H).

【0219】

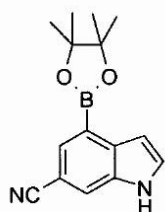
参考例 5 2

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) - 1H - インドール - 6 - カルボニトリル

【0220】

【化74】

10



一般的方法（スキーム 1）を使用して調製した。表題化合物はオフホワイトの固体として得られた。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1.40 (s, 12H), 7.12 (m, 1H), 7.46 (t, J = 2.9, 1H), 7.8 (t, J = 1.1, 1H), 7.87 (d, J = 1.3, 1H), 8.42 (br s, 1H).

【0221】

20

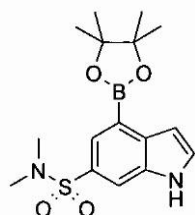
参考例 5 3

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 6 - スルホン酸ジメチルアミド

【0222】

【化75】

30



スキーム 1 の一般的方法を使用して調製した。表題化合物は白色固体（1.85 g、46%）として得られた。

$[M+H]^+$ 350.2 (^{10}B) 351.2 (^{11}B)

【0223】

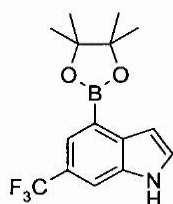
参考例 5 4

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) - 6 - トリフルオロメチル - 1H - インドール

【0224】

40

【化76】



スキーム 1 の一般的方法を使用して調製した。表題化合物は淡黄色固体（1.37 g、92%）として得られた。

50

[M+H]⁺311.2 (¹⁰B) 312.2 (¹¹B)

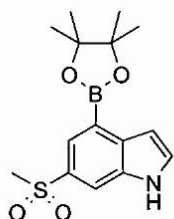
【 0 2 2 5 】

参考例 5 5

6 - メタンスルホニル - 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) - 1 H - インドール

【 0 2 2 6 】

【 化 7 7 】



10

スキーム 1 の一般的方法を使用して調製した。表題化合物は淡黄色固体 (2 . 4 g 、 5 1 %) として得られた。

NMR δ_H (300 MHz, DMSO-d₆) 1.36 (s, 12H), 3.18 (s, 3H), 6.87 (m, 1H), 7.73 (見かけ t, J = 2.5, 1H), 7.85 (d, J = 1.5, 1H), 8.07 (dd, J = 1.0, 1.5, 1H) および 11.73 (bs, 1H).

【 0 2 2 7 】

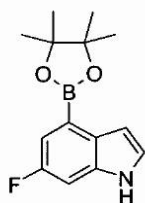
20

参考例 5 6

6 - フルオロ - 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) - 1 H - インドール

【 0 2 2 8 】

【 化 7 8 】



30

スキーム 1 の一般的方法を使用して調製した。表題化合物は白色固体 (4 . 6 g 、 6 1 %) として得られた。

NMR δ_H (300 MHz, CDCl₃) 1.39 (s, 12H), 7.02 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 2.4, 9.9, 1H) および 8.16 (s, 1H).

【 0 2 2 9 】

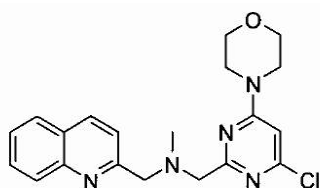
参考例 5 7

(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - メチル - キノリン - 2 - イルメチル - アミン

【 0 2 3 0 】

40

【 化 7 9 】



メタノール (1 0 m L) 中の 2 - キノリンカルボキサルデヒド (0 . 5 0 g 、 3 . 1 8 m m o l) の攪拌溶液に、メチルアミンのメタノール中 2 . 0 M 溶液 (8 . 0 m L 、 1 5 . 7 7 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を煮詰め、暗赤

50

色油をイミン中間体 (0 . 5 8 m g) として得た。これをメタノール (1 0 m L) に溶解し、ホウ化水素 (0 . 1 8 g 、 4 . 7 6 m m o l) を少量ずつ添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物をジクロロメタンと飽和塩化アンモニウムとに分画した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、分離し、乾燥させ (M g S O ₄) 、真空還元し、メチル - ナフタレン - 2 - イルメチル - アミン (0 . 5 1 g) を得た。

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.48 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.04 (d, 1H).

【 0 2 3 1 】

表題化合物は、 (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) フェネチル - アミンについて記載した標準的なアルキル化条件 (参考例 3 0) を使用して調製し、淡黄色油 (1 6 0 m g) を得た。

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.50 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.76 (t, 4H), 4.05 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.13 (d, 1H).

【 実施例 1 】

【 0 2 3 2 】

N - [4 - (フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - ニコチンアミド

参考例 2 の方法 A を使用して調製した。表題化合物は白色固体 (3 0 m g 、 2 3 %) として得られた。

[M+H]⁺433.3

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 3.70 (m, 8H), 4.56 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22 (見かけ t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.73 (dd, J = 5, 1.5 Hz, 1H), 9.10 (dd, J = 2.5, 1 Hz, 1H), 9.20 (t, J = 6 Hz, 1H) および 11.26 (bs, 1H).

【 実施例 2 】

【 0 2 3 3 】

4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] ピリジン - 3 - イルメチル - アミン

参考例 2 の方法 A を使用して調製した。表題化合物は白色固体 (1 2 m g 、 1 6 %) として得られた。

[M+H]⁺419.3

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄) : δ 3.79 (m, 8H), 4.21 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.84 (dd, J = 3, 1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.36 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.98 (dt, J = 8, 2 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 5, 1.5 Hz, 1H) および 8.67 (d, J = 2 Hz, 1H).

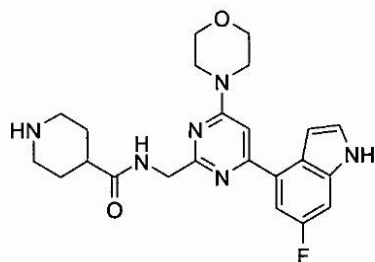
【 実施例 3 】

【 0 2 3 4 】

ピペリジン - 4 - カルボン酸 [4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - アミド

【 0 2 3 5 】

【 化 8 0 】



10

20

30

40

50

参考例 2 の方法 B、続いて T F A : D C M (7 : 3) を使用する B O C 脱保護を使用して調製した。表題化合物は白色固体 (1 2 m g 、 1 7 %) として得られた。

[M+H]⁺439.3

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 1.71-1.80 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.48-2.57 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 8H), 4.46 (s, 2H), 6.84 (dd, J = 3, 1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.21 (m, 1H) および 7.28-7.34 (m, 2H).

【実施例 4】

【0236】

4 - [2 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イルメチル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール

10

参考例 2 の方法 B、続いて T F A : D C M (1 : 3) を使用する B O C 脱保護を使用して調製した。表題化合物は黄褐色固体 (1 0 2 m g 、 3 2 %) として得られた。

[M+H]⁺405.3

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 2.63 (m, 2H), 2.78-2.95 (m, 8H), 3.72 (s, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 6.80 (dd, J = 3, 1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.21 (見かけ t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.5, 1 Hz, 1H) および 7.50 (dt, J = 8, 1 Hz, 1H).

【実施例 5】

【0237】

4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド

20

1, 4 - ジオキサン (7 m L) 中の 4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1 4 5 m g 、 0 . 4 2 9 m m o l) の溶液に、水酸化リチウムの水溶液 (0 . 5 M 、 3 m L 、 1 . 5 0 m m o l) を添加した。得られた懸濁液を 5 0 で 9 0 分間加熱した。反応混合物を蒸発によって濃縮し、得られた残留物を D M F (7 m L) に溶解した。この溶液に、H A T U (2 0 3 m g 、 0 . 5 3 2 m m o l)、D I P E A (1 8 9 μ L 、 1 . 0 8 3 m m o l) および N , N - ジメチルエチレンジアミン (5 7 μ L 、 0 . 5 1 9 m m o l) を添加した。混合物を室温で 1 7 時間撹拌した。さらなる N , N - ジメチルエチレンジアミン (5 7 μ L 、 0 . 5 1 9 m m o l) を添加し、混合物を室温で 2 4 時間撹拌した。溶媒を蒸発によって除去した。得られた残留物を分取 H P L C によって精製し、表題化合物を白色固体 (1 4 . 8 m g 、 1 0 %) として得た。

30

[M+H]⁺352.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.89 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 8H), 6.95 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.45 (見かけ t, J = 3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8, 15 Hz, 1H) および 11.32 (bs, 1H).

【実施例 6】

【0238】

4 - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (ピリジン - 3 - イルメトキシメチル) - ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール

40

参考例 2 の方法 C を使用して調製した。表題化合物は白色固体 (5 4 m g 、 4 3 %) として得られた。

[M+H]⁺402.1

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 3.68-3.76 (m, 4H), 3.77-3.85 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.5, 1 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.53 (dd, J = 5, 1.5 Hz, 1H) および 8.67 (d, , J = 1.5 Hz, 1H).

【実施例 7】

【0239】

{ 2 - [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン

50

- 2 - イル] - エチル} - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミン
アセトニトリル (3 m L) 中の 2 - [4 - (1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル] - エチルアミン (3 0 m g、0 . 0 7 m m o l) および NaHCO_3 (6 m g、0 . 0 7 m m o l) の溶液に、2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (1 2 m g、0 . 0 7 m m o l) を添加した。得られた混合物を 2 1 時間加熱還流し、その後、室温まで冷却し、真空濃縮した。得られた残留物を水と D C M とに分画し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、真空濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、{ 2 - [4 - (1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル] - エチル} - (5 - トリフル

10

[M+H]⁺609.3

【 0 2 4 0 】

I M S (1 m L) および 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) 中の { 2 - [4 - (1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル] - エチル} - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミン (3 0 m g、0 . 0 5 m m o l) の溶液に、水酸化ナトリウムの水溶液 (1 2 M、0 . 1 m L) を添加した。得られた混合物を 4 0 で 3 時間加熱し、その後、室温まで冷却した。濃 H C l を慎重に添加して p H を 8 に調整し、混合物を真空濃縮した。得られた残留物をブラインと D C M とに分画した。有機層を分離し、I s o l u t e (登録商標) S C X - 2 カートリッジに充填し、M e O H で洗浄し、その後、M e O H 中の 2 M NH_3 で溶離し、表題化合物を無色油 (6 . 7 m g、2 9 %) として得た。

20

[M+H]⁺469.2

¹H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 3.10 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.68-3.73 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.88 (t, J = 7 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.5, 1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.20 (見かけ t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.5, 1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1H) および 8.20 (m, 1H).

30

【実施例 8】

【 0 2 4 1 】

N - [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - N - ピリジン - 3 - イルメチル - メタンスルホンアミド

参考例 2 の方法 B を使用して調製した。表題化合物はベージュ色の固体 (3 3 m g、2 2 %) として得られた。

[M+H]⁺479.1

¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.13 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8, 5, 1 Hz, 1H), 7.46 (見かけ t, J = 3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8, 2 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 5, 2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2 Hz, 1H) および 11.31 (bs, 1H).

40

【実施例 9】

【 0 2 4 2 】

ピリジン - 3 - スルホン酸 [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - メチル - アミド

参考例 2 の方法 B を使用して調製した。表題化合物はベージュ色の固体 (9 3 m g、7 2 %) として得られた。

[M+H]⁺465.3

¹H NMR (400 MHz, CHCl_3-d): δ 3.11 (s, 3H), 3.56-3.62 (m, 4H), 3.76-3.81 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.31

50

(s, 1H), 7.42 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.57 (m, 1H)および9.02 (bs, 1H).

【実施例 10】

【0243】

[4 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - フェネチル - アミン

参考例 2 の方法 C を使用して調製した。表題化合物はガラス (10 mg、18%) として得られた。

[M+H]⁺432.3

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 2.92 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 5 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 5 Hz, 4H), 3.99 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 5H), 7.33 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H)および8.30 (bs, 1H).

10

【実施例 11】

【0244】

N' - [4 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - N, N - ジメチル - エタン - 1, 2 - ジアミン

参考例 2 の方法 B を使用して調製した。表題化合物は静置すると凝固する橙色のガム状物 (13 mg、21%) として得られた。

[M+H]⁺399.1

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 2.26 (s, 6H), 2.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.70-3.75 (m, 4H), 3.79-3.85 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.5, 2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H)および8.47 (bs, 1H).

20

【実施例 12】

【0245】

[4 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - (2 - メトキシ - エチル) - アミン

参考例 2 の方法 C を使用して調製した。表題化合物は橙色のガラス (59 mg、52%) として得られた。

30

[M+H]⁺386.2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.86 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.48 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.71 (m, 8H), 3.85 (s, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 3, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 11, 2.5 Hz, 1H)および11.35 (bs, 1H).

【実施例 13】

【0246】

[4 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - [2 - (3H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - アミン

40

参考例 2 の方法 C を使用して調製した。表題化合物はガラス (4.2 mg、8%) として得られた。

[M+H]⁺422.1

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 2.98 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 6.77 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H)および7.53 (s, 1H).

【実施例 14】

【0247】

ベンジル - [4 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - アミン

50

参考例 2 の方法 C を使用して調製した。表題化合物は橙色のガラス (6 6 m g 、 5 1 %) として得られた。

[M+H]⁺418.1

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 3.71 (m, 4H), 3.82 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 2H) および 8.35 (bs, 1H).

【実施例 1 5】

【0 2 4 8】

4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 1 - イル - メタノン

10

参考例 2 の鈴木方法 A、続いて T F A : D C M (1 : 3) を使用する B O C 脱保護を使用して調製した。表題化合物は黄褐色固体 (7 7 m g 、 5 2 %) として得られた。

[M+H]⁺411.1

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 2.85 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.72-3.81 (m, 10H), 6.87 (dd, J = 3.5, 1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.23 (m, 1H) および 7.32-7.37 (m, 2H).

【実施例 1 6】

【0 2 4 9】

4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - プリミジン - 2 - カルボン酸ピペリジン - 4 - イルアミド

20

鈴木方法 A、続いて T F A : D C M (1 : 3) を使用する B O C 脱保護を使用して調製した。表題化合物は黄褐色固体 (9 3 . 7 m g 、 6 3 %) として得られた。

[M+H]⁺425.3

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 1.61 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.81 (m, 8H), 4.00-4.09 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 3.5, 1 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.37 (d, J = 3.5 Hz, 1H) および 7.47 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H).

【実施例 1 7】

【0 2 5 0】

6 - フルオロ - 4 - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (5 - ピペラジン - 1 - イルメチル - チオフェン - 3 - イル) - プリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール

30

参考例 2 の方法 B、続いて T F A : D C M (1 : 1) を使用する B O C 脱保護を使用して調製した。表題化合物は白色固体 (2 1 m g 、 8 0 %) として得られた。

[M+H]⁺479.1

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 2.60 (m, 4H), 3.01 (t, J = 5 Hz, 4H), 3.75-3.80 (m, 6H), 3.85 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 7.10 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.28 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H) および 8.42 (bs, 1H).

【実施例 1 8】

【0 2 5 1】

6 - フルオロ - 4 - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (3 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - プリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール

40

参考例 2 の方法 B、続いて T F A : D C M (1 : 3) を使用する B O C 脱保護を使用して調製した。表題化合物はベージュ色の固体 (7 . 2 m g 、 6 . 5 %) として得られた。

[M+H]⁺459.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.87 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 7.08 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.49 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H) および 11.37 (bs, 1H).

【実施例 1 9】

50

【 0 2 5 2 】

2 - [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン

参考例 2 の方法 B を使用して調製した。表題化合物は白色固体 (5 5 m g 、 4 4 %) と
して得られた。

[M+H]⁺426.3

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): δ 2.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 5.5 Hz, 2H),
3.71 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.03 (m,
2H), 7.10 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.5, 1 Hz
, 1H) および 8.42 (bs, 1H).

10

【 実施例 2 0 】

【 0 2 5 3 】

1 - [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - [4 , 4 '] ビピリジニル

参考例 2 の方法 B を使用して調製した。表題化合物は白色固体 (6 0 m g 、 5 0 %) と
して得られた。

[M+H]⁺455.1

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 1.86- 1.93 (m, 4H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.66 (m, 1H
) , 3.33 (m, 2H), 3.77-3.82 (m, 10H), 6.84 (dd, J = 3, 1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7
.22 (見かけ t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.48 (dd, J = 7.5, 1 Hz, 1H), 7.51
(dt, J = 8, 1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H) および 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

20

【 実施例 2 1 】

【 0 2 5 4 】

4 - [6 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール

参考例 2 の方法 B を使用して調製した。表題化合物は白色泡状物 (3 5 m g 、 7 0 %)
として得られた。

[M+H]⁺386.1

¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-d₄): δ 3.15 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.
70 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 6.67 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.20 (見かけ t, J = 7.5 Hz,
1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 5,
1.5 Hz, 1H) および 8.42 (d, J = 2 Hz, 1H).

30

【 実施例 2 2 】

【 0 2 5 5 】

4 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル] - 1 H - インドール

4 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インドールは、参考例 2 の方法 C を使用して、4 - (6 - クロロ - 2 - ヨード - ピリミジン - 4 - イル) - モルホリンから調製し、オフホワイトの固体 (1 . 1 7 g) を得た。4 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インドール (1 0 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l) 、 1 - メチルピペラジン (5 3 μ l 、 0 . 4 7 m m o l) および 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (2 m l) を管中に密封し、150 まで終夜加熱した。混合物を酢酸エチルとブラインとに分画し、分離し、乾燥させた (M g S O ₄) 。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物 (9 3 m g) を得た。

40

δ_H (400MHz, CDCl₃) 2.39 (s, 3H), 2.57 (t, J = 5.0, 4H), 3.70 (t, J = 4.8, 4H),
3.70 (t, J = 5.0, 4H), 3.86 (t, J = 4.8, 4H), 5.61 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7
.45-7.50 (m, 2H), 8.18 (d, J = 5.4, 1H), 8.23 (br s, 1H).

[M+H]⁺379.19

【 実施例 2 3 】

50

【 0 2 5 6 】

[2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - メチル - フェネチル - アミン

4 - (4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インドールは、参考例 2 の方法 A を使用して、4 - (6 - クロロ - 2 - ヨード - ピリミジン - 4 - イル) - モルホリンから調製した。

【 0 2 5 7 】

4 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル] - 1 H - インドールについて記載した方法を使用する、N - メチル - 2 - フェネチルアミンとの反応により、オフホワイトの泡状物 (1 0 9 m g) を得た。

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 3.01 (t, J = 7.5, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.70 (t, J = 4.9, 4H), 3.87 (t, J = 4.9, 4H), 3.94 (t, J = 7.5, 2H), 5.44 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 7H), 7.49 (d, J = 8.0, 1H), 7.57 (m, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4, 1H).

[M+H]⁺414.18

【 実施例 2 4 】

【 0 2 5 8 】

2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - フェネチル - アミン

(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - フェネチル - アミンは、参考例 2 の方法 F を使用して、2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルバルデヒドおよびフェネチルアミンから調製した。その後、参考例 2 の方法 C により、表題化合物を白色固体 (5 5 m g) として得た。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.56 (t, J = 6.7, 2H), 2.65 (t, J = 7.0, 2H), 3.37 (t, J = 4.8, 4H), 3.48 (t, J = 5.3, 4H), 3.54 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 6.86 - 6.96 (m, 6H), 7.07 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.0, 1H), 7.77 (d, J = 7.5, 1H), 7.90 (s, br, 1H).

[M+H]⁺414.19

【 実施例 2 5 】

【 0 2 5 9 】

[2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - ジメチル - アミン

参考例 2 の方法 A を使用する、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - ジメチル - アミン (0 . 1 0 3 g) の 4 - インドール - ボロン酸 (0 . 1 1 6 g) との鈴木反応により、表題化合物をオフホワイトの固体 (0 . 0 7 0 g) として得た。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.42 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.21 (br s, 1H).

[M+H]⁺338.2.

【 実施例 2 6 】

【 0 2 6 0 】

ベンジル - [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - メチル - アミン

参考例 2 の方法 E を使用する、2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルバルデヒド (0 . 1 5 g) の N - ベンジル - メチルアミン (0 . 1 6 5 g) との反応により、ベンジル - (2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - メチル - アミンを白色固体 (0 . 1 0 1 g) として得た。参考例 2 の方法 A を使用する、ベンジル - (2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - メチル - アミン (0 . 1 0 g) の 4 - インドール - ボロン酸 (0 . 0 8 7 g) との鈴木反応により、表題化合物をオフホワイトの固体 (1 6 m g) として得た。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.38 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 7.55-7.30 (m, 8H), 7.70 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.19 (br

10

20

30

40

50

s, 1H).

[M+H]⁺414.2.

【実施例 27】

【0261】

ベンジル - [2 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - アミン

参考例 2 の方法 A を使用する、2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルバルデヒド (0 . 155 g) のベンジルアミン (0 . 080 g) との反応により、ベンジル - (2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - アミンを白色固体 (0 . 195 g) として得た。方法 A を使用する、ベンジル - (2 - 10

クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - アミン (0 . 11 g) の 4 - インドールボロン酸 (0 . 10 g) との鈴木反応により、表題化合物をオフホワイトの固体 (0 . 094 g) として得た。

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3.69 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 7H), 7.40 (m, 2H), 8.12 (d, J = 7.4, 1H), 8.19 (br s, 1H).

[M+H]⁺400.2.

【実施例 28】

【0262】

[2 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン 20

参考例 2 の方法 E を使用する、2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルバルデヒド (0 . 15 g) の N - メチル - N - (3 - ピリジルメチル) アミン (0 . 161 g) との反応により、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンを白色固体 (0 . 207 g) として得た。

【0263】

参考例 2 の方法 A を使用する、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン (0 . 10 g) の 4 - インドール - ボロン酸 (0 . 087 g) との鈴木反応により、表題化合物を白色固体 (0 . 075 g) として得た。 30

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.38 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.8, 1H), 8.19 (d, J = 6.9, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H).

[M+H]⁺415.2.

【実施例 29】

【0264】

[2 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン

参考例 2 の方法 E を使用する、2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルバルデヒド (0 . 15 g) の 3 - (アミノメチル) ピリジン (0 . 134 g) との反応により、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 イルメチル) - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンを白色固体 (0 . 14 g) として得た。参考例 2 の方法 A を使用する、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 イルメチル) - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン (0 . 14 g) の 4 - インドール - ボロン酸 (0 . 127 g) との鈴木反応により、表題化合物をオフホワイトの固体 (0 . 083 g) として得た。 40

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3.80 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.4, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.60 (d, J = 6.3, 1H), 8.66 (s, 1H). 50

[M+H]⁺401.2.

【実施例 30】

【0265】

[2 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - (2 - メトキシエチル) - アミン

参考例 2 の方法 A を使用する、2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルバルデヒド (0.15 g) の 2 - メトキシエチルアミン (0.070 g) との反応により、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - (2 - メトキシ - エチル) - アミンを無色油 (0.142 g) として得た。参考例 2 の方法 A を使用する、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - (2 - メトキシ - エチル) - アミン (0.14 g) の 4 - インドール - ボロン酸 (0.144 g) との鈴木反応により、表題化合物を黄色油 (0.095 g) として得た。
 δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.94 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 8.20 (d, J = 7.4, 1H), 8.29 (br s, 1H).

[M+H]⁺368.2

【実施例 31】

【0266】

[2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - [2 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - アミン

参考例 2 の方法 F を使用する、2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルバルデヒド (150 mg) とヒスタミン (81 mg) との反応により、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - [2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - アミンを白色固体 (0.106 g) として得た。参考例 2 の方法 A を使用する、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - [2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - エチル] - アミン (0.104 g) の 4 - インドール - ボロン酸 (0.095 g) との鈴木反応により、表題化合物を白色固体 (0.014 g) として得た。

δ_H (400 MHz, DMSO) 3.20 (s, 2H), 3.77 (m, 12H), 5.55 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.0, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8, 1H), 11.3 (br s, 1H).

[M+H]⁺404.4

【実施例 32】

【0267】

[2 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - (1 - フェニル - エチル) - アミン

参考例 2 の方法 E を使用する、2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルバルデヒド (0.15 g) の α - メチルベンジルアミン (0.090 g) との反応により、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - (1 - フェニル - エチル) - アミンを無色油 (0.214 g) として得た。参考例 2 の方法 A を使用する、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - (1 - フェニル - エチル) - アミン (0.210 g) の 4 - インドール - ボロン酸 (0.195 g) との鈴木反応により、表題化合物をオフホワイトの固体 (0.178 g) として得た。

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3.69 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.54-7.26 (m, 9H), 8.19 (d, J = 8.3, 1H), 8.28 (br s, 1H).

[M+H]⁺414.2

【実施例 33】

【0268】

[2 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 -

イルメチル] - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミン

参考例 2 の方法 F を使用する、2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - カルバルデヒド (0.15 g) と 4 - (2 - アミノエチル) モルホリン (0.094 g) との反応により、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミンを無色油 (0.222 g) として得た。参考例 2 の方法 A を使用する、(2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミン (0.22 g) の 4 - インドール - ボロン酸 (0.188 g) との鈴木反応により、表題化合物をオフホワイトの固体 (0.066 g) として得た。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.45 (m, 4H), 2.61 (t, $J = 11.9$, 2H), 2.85 (t, $J = 11.9$, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.18 (d, $J = 8.4$, 1H), 8.34 (br s, 1H).

$[M+H]^+ 424.3$.

【実施例 3 4】

【0269】

[2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン

参考例 2 の方法 E を使用して調製した (2 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル) - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン (0.127 g) を、参考例 2 の方法 A を使用して 6 - フルオロ - 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) - 1 H - インドール (0.179 g) と反応させ、表題化合物を白色固体 (0.042 g) として得た。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.38 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.97 (d, $J = 11.3$, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.54 (d, $J = 4.8$, 1H), 8.68 (s, 1H).

$[M+H]^+ 433.2$

【実施例 3 5】

【0270】

[2 - (6 - メタンスルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン

[2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンについて記載した方法を使用して調製した。白色固体 (43 mg)。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.39 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.80-3.83 (m, 4H), 3.87-3.90 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.57 (t, $J = 2.6$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 4.8$, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.73 (br s, 2H).

$[M+H]^+ 493$.

【実施例 3 6】

【0271】

[2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン

[2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンについて記載した方法を使用して調製した。白色固体 (22 mg)。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.38 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.75-3.77 (m, 4H), 3.83-3.85 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.90-6.91 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 10.8$ および 8.8, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.8$ および 4.8, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.54 (dd, $J = 4.8$ および 1.2, 1H), 8.68 (s, 1H).

[M+H]⁺433.

【実施例 37】

【0272】

[4-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル]-メチル-チオフエン-2-イルメチル-アミン

参考例 2 の方法 A を使用して、(4-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルメチル)-メチル-チオフエン-2-イルメチル-アミンから調製し、オフホワイトの固体 (54 mg) を得た。

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.52 (s, 3H), 3.76 (t, J = 4.6, 4H), 3.85 (t, J = 4.7, 4H), 3.92 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.1, 1H), 7.61 (d, J = 8.1, 1H), 8.32 (br s, 1H).

10

[M+H]⁺420.10

【実施例 38】

【0273】

(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-[4-(1H-インドール-4-イル)-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イル]-アミン

0 の MeOH (50 ml) 中の 2, 4, 6-トリクロロピリミジン (2.0 ml, 17.4 mmol) および DIPEA (3.2 ml, 18.4 mmol) の攪拌溶液に、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (3.7 ml, 18.1 mmol) を添加し、得られた溶液を、0 で 1 時間、その後、室温で終夜 (18 時間) 攪拌した。反応混合物をシリカ上で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液として 100:0~90:10 EtOAc/MeOH) によって精製し、2 種の位置異性体生成物を得た: (1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-(4, 6-ジクロロ-ピリミジン-2-イル)-アミンを白色固体 (1.29 g, 22%) として; (1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-(2, 6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル)-アミン (2.34 g, 40%)。

20

【0274】

0 のジオキサン (5 ml) および THF (3 ml) 中の 1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-(4, 6-ジクロロ-ピリミジン-2-イル)-アミン (169 mg, 0.5 mmol) および DIPEA (0.1 ml, 0.6 mmol) の攪拌溶液に、モルホリン (0.1 ml, 1.1 mmol) を添加し、得られた溶液を、室温で終夜 (16 時間) 、その後 90 で 8 時間攪拌した。反応混合物をブライン (30 ml) で希釈し、EtOAc (50 ml) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液として 98:2:1 EtOAc/MeOH/NEt₃) によって精製し、(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-(2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-アミンをオフホワイトの泡状物 (142 mg, 73%) として得た。

30

【0275】

(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-(2-クロロ-6-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-アミン (78 mg, 0.20 mmol)、インドール-4-ボロン酸 (40 mg, 0.25 mmol)、Cs₂CO₃ (130 mg, 0.40 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (2.3 mg, 0.002 mmol) およびジオキサン/H₂O (1:1, 2 ml) の攪拌混合物を、マイクロ波中、125 で 30 分間加熱した。さらに一部の Pd(PPh₃)₄ (9.2 mg, 0.008 mmol) を添加し、混合物を、マイクロ波中、125 でさらに 30 分間加熱した。有機層を分離し、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液として 98:2:1 EtOAc/MeOH/NEt₃) によって直接精製し、表題化合物を鈍黄色固体 (71 mg) として得た。

40

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.54-1.66 (m, 2H), 2.07-2.28 (m, 4H), 2.85-2.89 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.65 (t, J = 4.8, 4H), 3.76 (t, J = 4.8, 4H), 3.97 (br s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.26-7.39 (m, 6H), 7.46 (d, J = 8.4, 1H), 7.54 (d, J = 7.2, 1H), 8.30 (br s, 1H).

50

[M+H]⁺469.

【実施例 39】

【0276】

4 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イル] - 1 H - インドール

NMP (0.5 ml) 中の 4 - (2 - メタンスルホニル - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール (30 mg、0.084 mmol) および N - メチルピペラジン (0.05 ml、0.45 mmol) の攪拌溶液を、150 で 24 時間加熱した。反応混合物を分取 LCMS によって直接精製し、表題化合物を鈍黄色固体 (8 mg) として得た。

10

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.40 (br s, 3H), 2.55 (br s, 4H), 3.67 (t, J = 4.8, 4H), 3.83 (t, J = 4.8, 4H), 3.96 (br s, 4H), 6.40 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0, 1H), 7.58 (d, J = 7.2, 1H), 8.27 (br s, 1H).

[M+H]⁺379.

【実施例 40】

【0277】

1 - [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - オール

参考例 2 の一般的方法 G を使用して、4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジンから調製した：オフホワイトの固体 (87 mg)。

20

δ_H (400MHz, CDCl₃) 1.87 (m, 2H), 2.19 (dt, J = 13.0 および 4.8, 2H), 3.50 (dt, J = 13.0 および 2.4, 2H), 3.69 (t, J = 4.8, 4H), 3.73 (s, 1H), 3.84 (t, J = 4.8, 4H), 4.87 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.0, 1H), 8.26 (br s, 1H).

[M+H]⁺401.

【実施例 41】

【0278】

1 - [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

30

参考例 2 の方法 G を使用して、イソニペコチン酸エチルから調製した：白色固体 (63 mg)。

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1.29 (t, J = 7.2, 3H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 2H), 3.67 (t, J = 4.8, 4H), 3.83 (t, J = 4.8, 4H), 4.18 (q, J = 7.2, 2H), 4.80-4.85 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H).

[M+H]⁺436.

【実施例 42】

【0279】

1 - [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - カルボニトリル

40

方法 G を使用して、4 - シアノ - 4 - フェニルピペリジン・HCl から調製した：クリーム色の固体 (63 mg)。

δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2.07-2.23 (m, 4H), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.69 (t, J = 4.8, 4H), 3.84 (t, J = 4.8, 4H), 5.12-5.16 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.09-7.10 (m, 1H), 7.26-7.61 (m, 9H), 8.28 (br s, 1H).

[M+H]⁺465.

【実施例 43】

【0280】

[2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 -

50

イル] - (2 - フェノキシ - エチル) - アミン

参考例 2 の方法 G を使用して、2 - フェノキシエチルアミンから調製した：オフホワイトの固体 (72 mg)。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3.64 (t, J = 4.8, 4H), 3.79 (t, J = 4.8, 4H), 3.91 (q, J = 5.6, 2H), 4.17 (t, J = 5.6, 2H), 5.36 (br s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.92-6.36 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 4H), 7.44 (d, J = 8.0, 1H), 7.53 (d, J = 7.2, 1H), 8.32 (br s, 1H).

$[M+H]^+ 416$.

【実施例 4 4】

【0281】

10

メチル - [4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (6 - トリフルオロメチル - 1H - インドール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イルメチル] - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン

参考例 2 の方法 D を使用して、(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンから調製した。表題化合物は白色固体 (14 mg) として得られた。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.48 (s, 3H), 3.77 (t, J = 4.8, 4H), 3.84-3.89 (m, 8H), 6.87 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.6, 1H), 8.52-8.53 (m, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H).

$[M+H]^+ 483$.

20

【実施例 4 5】

【0282】

[4 - (6 - フルオロ - 1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン

参考例 2 の方法 D を使用して、(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンから調製した。表題化合物はオフホワイトの固体 (57 mg) として得られた。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.48 (s, 3H), 3.75 (t, J = 4.8, 4H), 3.84-3.88 (m, 8H), 6.86 (s, 1H), 7.02-7.03 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.84 (d, J = 7.6, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.52-8.54 (m, 1H), 8.65 (s, 1H).

30

$[M+H]^+ 433$.

【実施例 4 6】

【0283】

[4 - (6 - メタンスルホニル - 1H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン

参考例 2 の方法 D を使用して、(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンから調製した。表題化合物はオフホワイトの固体 (21 mg) として得られた。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.48 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.76-3.78 (m, 4H), 3.85-3.87 (m, 8H), 6.87 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.84 (d, J = 7.6, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.8, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H).

40

$[M+H]^+ 493$.

【実施例 4 7】

【0284】

4 - {2 - [(メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミノ) - メチル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル} - 1H - インドール - 6 - スルホン酸ジメチルアミド

方法 D を使用して、(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンから調製した。表題化合物はオフ

50

ホワイトの固体 (7 0 m g) として得られた。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.48 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 3.76-3.78 (m, 4H), 3.85-3.87 (m, 8H), 6.84 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.51-7.52 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.6, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.8, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H).

$[M+H]^+ 522$.

【実施例 4 8】

【0 2 8 5】

4 - { 2 - [(メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミノ) - メチル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル } - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸アミド

参考例 2 の方法 D を使用して、(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンから調製した。表題化合物は淡褐色固体 (2 2 m g) として得られた。

δ_H (400 MHz, J_6 -DMSO, 92) 2.42 (s, 3H), 3.73-3.76 (m, 10H), 3.83 (s, 2H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.0, 1H), 8.09 (d, J = 4.8, 1H), 8.44 (d, J = 4.8, 1H), 8.58 (s, 1H), 10.29 (br s, 1H).

$[M+H]^+ 458$.

【実施例 4 9】

【0 2 8 6】

[4 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミン

参考例 2 の方法 D を使用して、(4 - クロロ - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル) - メチル - ピリジン - 3 - イルメチル - アミンから調製した。表題化合物はオフホワイトの固体 (5 2 m g) として得られた。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.47 (s, 3H), 3.73 (t, J = 4.8, 4H), 3.83-3.88 (m, 8H), 6.85 (d, J = 2.0, 1H), 6.94 (br s, 1H), 7.04 (dd, J = 11.2 および 8.8, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.8 および 3.6, 1H), 7.83 (br d, J = 7.2, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.52-8.53 (m, 1H), 8.65 (s, 1H).

$[M+H]^+ 433$.

【実施例 5 0】

【0 2 8 7】

[4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルメチル] - メチル - キノリン - 2 - イルメチル - アミン

表題化合物は、参考例 2 の方法 C に記載した鈴木条件を使用して調製し、黄色固体 (3 8 m g) を得た。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.59 (s, 3H), 3.73 (t, 4H), 3.83 (t, 4H), 4.01 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.31 (br s, 1H).

$[M+H]^+ 465.18$

【実施例 5 1】

【0 2 8 8】

1 - [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - ピリジン - 3 - イル - ピロリジン

参考例 2 の方法 D を使用して、3 - ピロリジン - 3 - イル - ピリジンから白色固体として調製した (3 4 m g) 。

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 2.15 (m, 1H); 2.45 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.69 (m, 4H); 3.81 (m, 2H); 3.83 (m, 4H); 4.03 (m, 1H); 4.26 (m, 1H); 6.42 (s, 1H); 7.19 (s, 1H); 7.28 (m, 2H); 7.46 (d, 1H); 7.64 (m, 2H); 8.28 (bs, 1H); 8.52 (d, 1H); 8.63 (s, 1H).

$[M+H]^+ 427.3$

【実施例 5 2】

【0289】

生物学的試験

上記実施例で記載した通りに調製された本発明の化合物を、下記の一連の生物学的アッセイに付した。

【0290】

(i) P I 3 K 生化学的スクリーニング

精製した組換え酵素および A T P を濃度 1 μ M で使用するラジオメトリックアッセイにおいて、P I 3 K の化合物阻害を測定した。すべての化合物を 100% D M S O 中で連続希釈した。キナーゼ反応物を室温で 1 時間インキュベートし、P B S の添加によって反応を終了させた。次に、シグモイド型用量反応曲線フィット（可変傾斜）を使用して、I C₅₀ 値を決定した。試験した化合物はすべて、P I 3 K に対して 50 μ M 以下の I C₅₀ を有していた。典型的には、P I 3 K に対する I C₅₀ は 5 ~ 500 n M であった。

10

【0291】

(ii) 細胞増殖阻害

細胞を最適密度で 96 ウェルプレートに播種し、試験化合物の存在下、4 日間インキュベートした。次に、A l a m a r B l u e（商標）をアッセイ培地に添加し、細胞を 6 時間インキュベートした後、544 nm 励起で 590 nm 発光を読み取った。シグモイド型用量反応曲線フィットを使用して E C₅₀ 値を算出した。試験した化合物はすべて、利用された細胞系統の範囲において 50 μ M 以下の E C₅₀ を有していた。

20

【実施例 53】

【0292】

錠剤組成物

それぞれ 0.15 g の重量があり、25 mg の本発明の化合物を含有する錠剤は、次の通りに製造された。

10,000 錠当たりの組成

本発明の化合物 (250 g)

ラクトース (800 g)

コーンスターチ (415 g)

タルク粉末 (30 g)

ステアリン酸マグネシウム (5 g)

30

【0293】

本発明の化合物、ラクトースおよび半量のコーンスターチを混合した。その後、混合物を 0.5 mm メッシュサイズの篩に通過させた。コーンスターチ (10 g) を温水 (90 ml) に懸濁させた。得られたペーストを使用して、粉末を顆粒化した。顆粒を乾燥させ、1.4 mm メッシュサイズの篩上で小断片に分割した。残量のスターチ、タルクおよびマグネシウムを添加し、慎重に混合し、錠剤に加工した。

【実施例 54】

【0294】

注射用製剤

本発明の化合物 200 mg

塩酸溶液 0.1 M または

水酸化ナトリウム溶液 0.1 M p H 4.0 ~ 7.0 になるまで適量

滅菌水 10 ml になるまで適量

40

【0295】

本発明の化合物を大部分の水 (35 ° ~ 40 °) に溶解し、必要に応じて塩酸溶液または水酸化ナトリウムにより p H を 4.0 ~ 7.0 に調整した。その後、バッチは水で体積を埋め、滅菌微小孔フィルターを通して、滅菌 10 ml 琥珀色ガラスバイアル (タイプ 1) 中にろ過し、滅菌クロージャーおよびオーバーシールで密封した。

【実施例 55】

【0296】

50

筋肉注射

本発明の化合物 200 mg

ベンジルアルコール 0.10 g

グリコフロール 75 1.45 g

注射用水 3.00 ml になるまで適量

【0297】

本発明の化合物をグリコフロールに溶解した。その後、ベンジルアルコールを添加し、溶解し、3 ml になるまで水を添加した。その後、混合物を滅菌微小孔フィルターに通して過し、3 ml ガラスバイアル（タイプ1）中に密封した。

【実施例56】

【0298】

シロップ製剤

本発明の化合物 250 mg

ソルビトール溶液 1.50 g

グリセロール 2.00 g

安息香酸ナトリウム 0.005 g

香味料 0.0125 ml

精製水 5.00 ml になるまで適量

【0299】

本発明の化合物を、グリセロールおよび大部分の精製水の混合物に溶解した。その後、この溶液に安息香酸ナトリウムの水溶液を添加し、続いてソルビトール溶液を、最後に香味料を添加した。精製水で体積を埋め、よく混合した。

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/GB2008/001292
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 C07D403/04 C07D403/14 C07D409/14 C07D487/04 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		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/048365 A (CHIRON CORP [US]; NUSS JOHN M [US]; PECCHI SABINA [US]; RENHOWE PAUL A) 10 June 2004 (2004-06-10) claims; examples	1
P, X	WO 2007/080382 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PIKE KURT GORDON [GB]; F) 19 July 2007 (2007-07-19) page 8, lines 14-16; claims 1,24; examples 24,112,114,116-121,123,124,127,129-131,133	1,3,6,8-14
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 July 2008		Date of mailing of the international search report 13/08/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Beyss-Kahana, Ellen

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/GB2008/001292**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 11-14 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/GB2008/001292

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004048365 A	10-06-2004	AU 2003295776 A1	18-06-2004
		CA 2507100 A1	10-06-2004
		EP 1575940 A1	21-09-2005
		JP 2006514118 T	27-04-2006
		KR 20050085114 A	29-08-2005
		MX PA05005477 A	25-07-2005
WO 2007080382 A	19-07-2007	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 7
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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, AO, 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 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100095360

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ベーカー, スチュアート, ジェームズ

イギリス国 パークシャイアー エスエル1 4 エヌエル, スラウ, バッキンガム アベニュー
9 5 7

(72)発明者 ゴールドスミス, ポール, ジョン

イギリス国 パークシャイアー エスエル1 4 エヌエル, スラウ, バッキンガム アベニュー
9 5 7

(72)発明者 ハンコックス, ティモティー, コリン

イギリス国 パークシャイアー エスエル1 4 エヌエル, スラウ, バッキンガム アベニュー
9 5 7

(72)発明者 ベグ, ネイル, アンソニー

イギリス国 パークシャイアー エスエル1 4 エヌエル, スラウ, バッキンガム アベニュー
9 5 7

(72)発明者 シャトルウォース, ステファン, ジョセフ

イギリス国 パークシャイアー エスエル1 4 エヌエル, スラウ, バッキンガム アベニュー
9 5 7

(72)発明者 デシャー, エルサ, アマンダイン

イギリス国 エセックス シーエム1 9 5 ティーアール, ハーロウ, フレックス ミドウ, スパイアー グリーン センター 8 / 9

(72)発明者 クリンテル, スージー, ラーシェ

イギリス国 エセックス シーエム1 9 5 ティーアール, ハーロウ, フレックス ミドウ, スパイアー グリーン センター 8 / 9

(72)発明者 ブライス, ステファン

イギリス国 エセックス シーエム 19 5 ティーアール, ハーロウ, フレックス ミドウ, スパイアー グリーン センター 8 / 9

(72)発明者 ラージ, ジョナサン, マーティン

イギリス国 サレー エスエム 2 5 エヌジー, サットン, ベルモント, コツウォールド ロード 15, キャンサー リサーチ ユーケー センター オブ キャンサー セラピューティクス, ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 マクドナルド, エドワード

イギリス国 サレー エスエム 2 5 エヌジー, サットン, ベルモント, コツウォールド ロード 15, キャンサー リサーチ ユーケー センター オブ キャンサー セラピューティクス, ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC04 FF01 GG01 HH04

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB09 CC29 CC92 DD06 DD29 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 CB03 GA01 GA04 GA07 GA08 GA09

MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA36 ZB07 ZB11 ZB26 ZB33 ZC01

ZC20 ZC21