

(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2016-512514

(P2016-512514A)

(43) 公表日 平成28年4月28日(2016.4.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 31/519 (2006.01)	A 61 K 31/519	4 C 071
A 61 K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 084
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	4 C 086
A 61 P 35/02 (2006.01)	A 61 P 35/02	
A 61 K 31/5377 (2006.01)	A 61 K 31/5377	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 183 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-501053 (P2016-501053)	(71) 出願人	512068765 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミシガン アメリカ合衆国 ミシガン 48109, アン アーバー, ヒューロン パーク ウェイ 1600, 2エヌディー フロー アー
(86) (22) 出願日	平成26年3月10日 (2014.3.10)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成27年10月23日 (2015.10.23)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/022750	(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87) 國際公開番号	W02014/164543	(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87) 國際公開日	平成26年10月9日 (2014.10.9)		
(31) 優先権主張番号	61/780,099		
(32) 優先日	平成25年3月13日 (2013.3.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

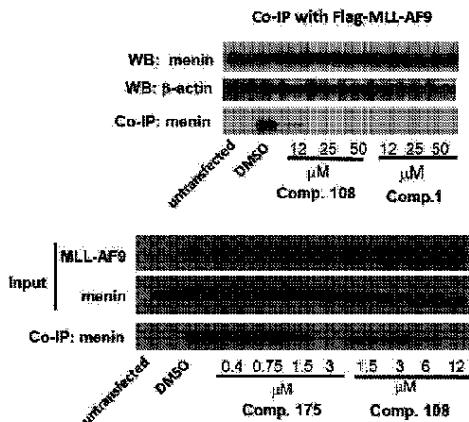
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】チエノピリミジン及びチエノピリジン化合物を含有する組成物並びにそれらの使用方法

## (57) 【要約】

本発明は一般に、チエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの化合物並びにそれらの使用方法に関する。特定の実施形態では、本発明は、チエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの化合物を含有する組成物、並びにメニンと、MLL 1、MLL 2 並びにMLL 融合腫瘍性タンパク質との相互作用を阻害するための（例えば白血病、固形癌並びにMLL 1、MLL 2、MLL 融合タンパク質、及び／またはメニンの活性に依存する他の疾患を治療するための）使用方法を提供する。

【選択図】図 2



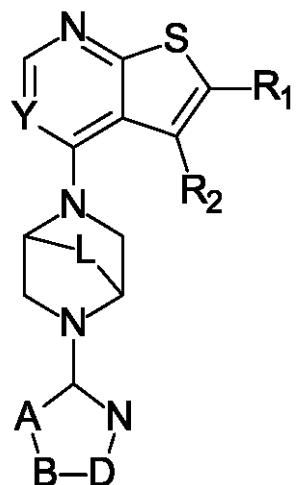
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

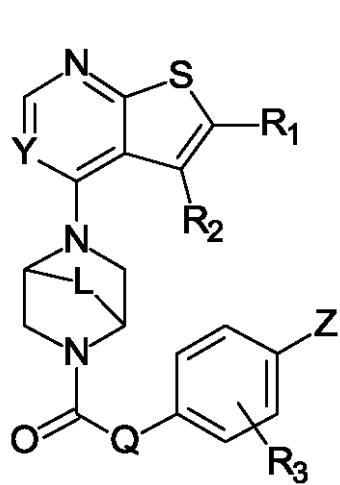
組成物であつて、

## 【化 9 2】

サブ骨格 1

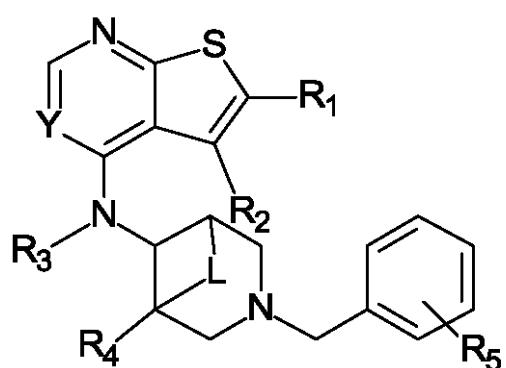


サブ骨格 2



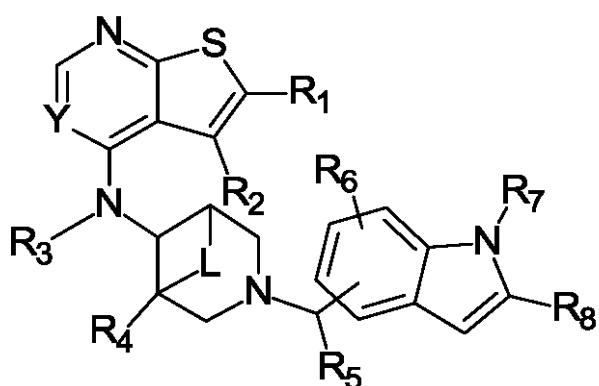
10

サブ骨格 3



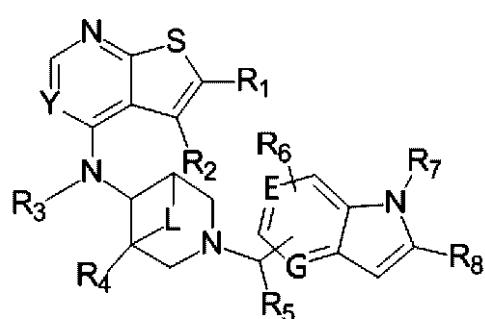
;

サブ骨格 4



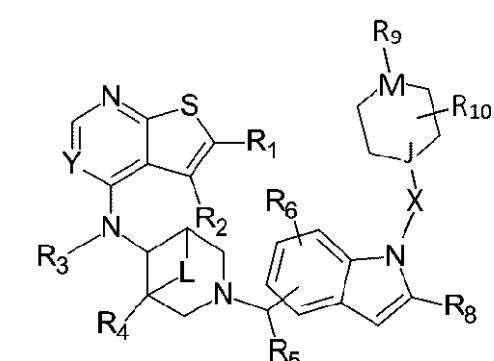
20

サブ骨格 4 b



;

サブ骨格 4 c

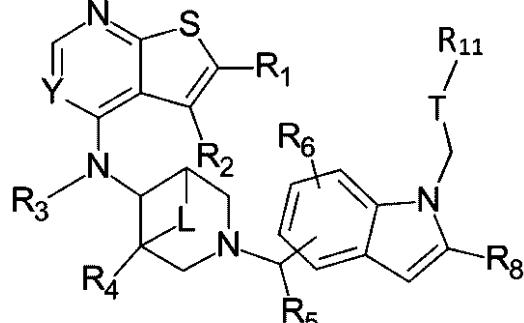


30

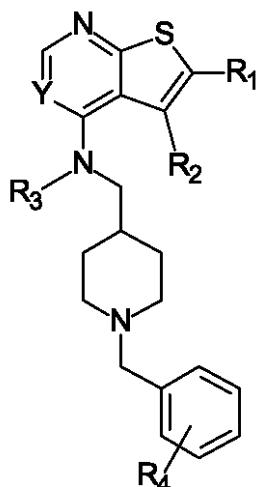
40

【化93】

サブ骨格4d

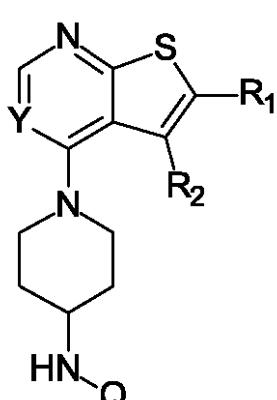


サブ骨格5



10

サブ骨格6



20

の1つの構造を有する化合物を含む組成物。

30

(式中R1～R11は存在する場合、それぞれ独立してH、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>直鎖アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>分枝鎖アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>分枝環状アルキル、ハロゲン置換アルキル基、ヒドロキシル及びアミノ基、アルコキシ基、アルコール、ジオール、置換ジオール、アルキルアミン、ヒドロキシアルキル、ハロゲン置換シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン、ハロゲン、ケトン、カルボン酸及びその誘導体、エステル、カルボキサミド、シアノ、アルキルシアノ、アルキルカルボン酸及びその誘導体、アルキルエステル、アルキルカルボキサミド、アミド、アルキルアミド、炭素環、芳香環、ヘテロアリール、置換芳香環、複素環式芳香環、複素環式非芳香環、スルホン含有基、もしくは、芳香環、シクロアルカン、アルキルアリール、アルキル芳香族複素環、アルキル複素環、置換複素環、複素環、アルキル鎖、及びC-、N-、O-、S-、並びに/もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、またはそれらの組み合わせを含み；

40

式中、A、B、D、J、及びMは、存在する場合、それぞれ独立してC、N、O、またはSを含み、A、B、D、J、及び/またはMがOまたはSである場合、それぞれの位置において更なる置換は存在しない；A、B、D、J、及び/またはMが、それぞれの位置が任意に置換されたNまたはCである場合、それぞれの位置における任意の置換基は直鎖アルキル、分枝アルキル基、シクロアルキル基、分枝環状アルキル、ハロゲン置換アルキル基、ヒドロキシル及びアミノ基、アルコキシ基、アルキルアミン、置換シクロアルキル基、ハロゲン、ケトン、カルボン酸及びその誘導体、エステル、カルボキサミド、シアノ、アルキルシアノ、アルキルカルボン酸及びその誘導体、アルキルシアノ、アルキルエス

50

テル、アルキルカルボキサミド、アミド、アルキルアミド、CO - アルキル、CO - アルケニル、CO - アルキニル、CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 6</sub> - アリール、CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 6</sub> - ヘテロアリール、CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 3</sub> - トリフルオロメタン、CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 6</sub> - シクロアルカン、アルコール、OH、メタノール、エタノール、プロパノール、CONH<sub>2</sub>、CO(CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 6</sub>、O<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> - アミノジアルキル、SO<sub>2</sub> - NH - アルキル、CO - アミノジアルキル、SO<sub>2</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 6</sub>、SO<sub>2</sub> - アルケニル、SO<sub>2</sub> - アルキニル、CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>1 - 6</sub>、炭素環、芳香環、置換芳香環、複素環式芳香環、複素環式非芳香環、炭素環式芳香環、もしくは芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、C - 、N - 、O - 、S - 、及び/もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、またはそれらの組み合わせを含む；

式中E及びGは存在する場合、それぞれ独立して、R<sub>6</sub>置換基にて任意的に置換されたCまたはNを含む；

式中、Lは存在しまたは不存在であり、かつ存在する場合、アルキレンまたはオキシアルキレン基を含む；

式中Qは存在する場合、アルキルまたはヘテロアルキルを含む；

式中Tは存在する場合、炭素原子並びに1つ以上のN、S、及び/もしくはOを含む5もしくは6員環、またはシクロアルカンを含み、R<sub>11</sub>置換基は所望によりT環から伸びる；

式中、Xは存在する場合、アルキル鎖またはヘテロアルキル鎖を含む；

式中、Yは存在する場合、NまたはCを含み、YがNまたはCである場合、Y位はR<sup>a</sup>で置換されてよく、R<sup>a</sup>は直鎖アルキル、分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アルキル置換アリール、ハロ置換アルキル、アルコール、アルコキシアルキルアリール、アルキル芳香族、アルキル複素環、置換もしくは非置換アリール、芳香族もしくは非芳香族複素環、アミン、シアノ、スルホニル、メトキシ、アルデヒド、複素環、芳香族、またはそれらの組み合わせを含む；

かつ式中、Zは存在する場合、H、直鎖アルキル、分枝アルキル基、シクロアルキル、分枝環状アルキル、置換アルキル基、ヒドロキシル及びアミノ基、アルコキシ基、アルキルアミン、チオアルキル、置換シクロアルキル基、ハロゲン、ケトン、カルボン酸及びその誘導体、シアノ、エステル、カルボキサミド、シアノ、アルキルシアノ、アルキルカルボン酸及びその誘導体、アルキルエステル、アルキルカルボキサミド、アミド、アルキルアミド、炭素環、芳香環、置換芳香環、複素環式芳香環、複素環式非芳香環、炭素原子、並びに他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC - 、N - 、O - 、S - から選択される元素の組み合わせを含む多環系、ハロゲン含有置換基、硫黄含有基、CHR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>またはNR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>から選択される基、またはそれらの組み合わせ並びに薬学的に許容可能なそれらの塩類を含む。)

#### 【請求項2】

R<sub>1</sub> ~ R<sub>11</sub>並びにA、B、D、E、G、J、L、M、T、X、Y、及びZは、表1 ~ 8のそれぞれに位置に示す置換基から、任意の組み合わせで選択される、請求項1に記載の組成物。

#### 【請求項3】

前記化合物は化合物1 ~ 430及び薬学的に許容可能なそれらの塩類から選択される、請求項2に記載の組成物。

#### 【請求項4】

R<sub>1</sub> ~ R<sub>11</sub>は存在する場合、それぞれ独立してH、メタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン、イソプロピル、2 - メチルヘキサン、3 - メチル、2 - プロピルオクタン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン、トリフルオロエタン、ジフルオロエタン、モノフルオロエタン、フルオロメタン、ジフルオロメ

10

20

30

40

50

タン、トリハロメタン、トリフルオロメタン、エーテル、アルコール、エチルアミン、イソブチルアミン、n - プロピルアミン、sec - プチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n - アミルアミン、ジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン、トリメチルアミン、トリフェニルアミン、チオアルキル、置換シクロアルキル基、ハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン、F、Cl、Br、I、At、ケトン、アミド、アルキルアミド、シアノ基、メチルカルボニトリル、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>基、スルホニル基、ホルミル、アセチル、プロパノイル、CO - エテニル、CO - プロペニル、CO - エチニル、CO - プロピニル、CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>アリール、CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>ヘテロアリール、CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub> - トリフルオロメタン、CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>シクロアルカン、OH、メタノール、エタノール、プロパノール、CONH<sub>2</sub>、CO(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>O<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> - アミノジアルキル、SO<sub>2</sub> - NH - アルキル、CO - アミノジアルキル、SO<sub>2</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>、SO<sub>2</sub> - アルケニル、SO<sub>2</sub> - アルキニル、CO - (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>、炭素環、芳香環、エチルベンゼン、メチルベンゼン、クロロベンゼン、フルオロベンゼン、置換もしくは非置換複素環式芳香環、置換もしくは非置換複素環式非芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC、N、O、S、並びに / もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに / またはそれらの組み合わせを含む、請求項1に記載の組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項5】

YはNまたはCであり、かつYがCである場合、Y位はRaで置換され、Raはイソプロピル、プロピル、シクロプロピル、メチルプロピルエーテル、エチルベンゼン、トリフルオロメチル、モノフルオロエチル基、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル基、トリフルオロプロピル、トリフルオロブチル基、トリフルオロイソプロピル、1 - フルオロ - 2 - トリフルオロエタン、1 - フルオロ - 2 - エタノール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH(式中n=0~10)、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR(式中n=0~10、Rはアルキルである)、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳香族、または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環；置換もしくは非置換もしくは置換アリール、芳香族もしくは非芳香族複素環、シアノ、スルホニル、メトキシ、アルデヒド、複素環、芳香族、またはこれらの組み合わせからなるまたは含む請求項1に記載の組成物。

## 【請求項6】

前記化合物はサブ骨格1を含む、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項7】

前記化合物はサブ骨格2を含む、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項8】

前記化合物はサブ骨格3を含む、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項9】

前記化合物はサブ骨格4を含む、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項10】

前記化合物はサブ骨格4bを含む、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項11】

前記化合物はサブ骨格4cを含む、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項12】

前記化合物はサブ骨格4dを含む、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項13】

前記化合物はサブ骨格5を含む、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項14】

前記化合物はサブ骨格6を含む、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項15】

製薬上許容できる担体を更に含む、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 1 6】**

第2の医薬品を更に含む、請求項15に記載の組成物。

**【請求項 1 7】**

前記化合物が疾病または状態の治療に対して適切な投与量である、請求項15に記載の組成物。

**【請求項 1 8】**

前記疾病または状態は白血病、血液系腫瘍、固体腫瘍癌、または糖尿病を含む、請求項17に記載の方法。

**【請求項 1 9】**

疾病または状態の治療方法であって、該方法が、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物を、前記疾病または状態を患う被験体に投与することを含む、疾病または状態の前記治療方法。 10

**【請求項 2 0】**

前記疾病または状態は白血病、血液系腫瘍、固体腫瘍癌、または糖尿病を含む、請求項19に記載の方法。

**【請求項 2 1】**

前記白血病はAML、ALL、または混合系統系白血病を含む、請求項20に記載の方法。 11

**【請求項 2 2】**

メニンと、MLL1、MLL2、MLL融合タンパク質、及びMLL部分的タンデム重複の1つ以上の相互作用の阻害方法であって、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物を、MLLとメニンとを含む前記サンプルに投与することを含む前記阻害方法。 20

**【請求項 2 3】**

染色体11q23における染色体転位により仲立ちされる疾患の治療方法であって、治療に有効な量の、請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物を、必要とする被験体に投与することを含む、前記治療方法。

**【請求項 2 4】**

別のタンパク質とのメニンの相互作用により仲立ちされる疾患の治療方法であって、治療上有効な量の請求項1～5のいずれか一項に記載の組成物を、必要とする被験体に投与することを含む前記治療方法。 30

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本出願は、2013年3月13日に出願された米国仮特許出願シリアル番号61/780,099に対する優先権を主張し、その開示全体が参照として本明細書に組み込まれる。 31

**【0002】**

(連邦政府による資金提供を受けた研究開発の記載)

本発明は、アメリカ国立衛生研究所により発注された、R01CA160467-01の下での政府支援により実施された。政府は本発明に特定の権利を有する。 40

**【0003】**

本発明は一般に、チエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの化合物並びにそれらの使用方法に関する。特定の実施形態では、本発明は、チエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの化合物を含有する組成物、並びにメニンと、MLL1、MLL2並びにMLL融合腫瘍性タンパク質との相互作用を阻害するための(例えば白血病、固体癌並びにMLL1、MLL2、MLL融合タンパク質、及び/またはメニンの活性に依存する他の疾病を治療するための)使用方法を提供する。

**【背景技術】****【0004】**

原型癌遺伝子混合系統系白血病(MLL)に影響を及ぼす染色体転座は子供及び成人の 50

両方において、アグレッシブヒト急性白血病で生じる (Sorensen et al., J Clin Invest., 1994.93(1) : p. 429-37., Cox, et al., Am J Clin Pathol., 2004.122(2) : p. 298-306.)、これら全体が本明細書に参考として組み込まれる)。これらは特に、急性骨髄芽球性白血病 (AML) 及び急性リンパ性白血病 (ALL) を患う乳児に共通して見られ、かつ乳児期の急性白血病の全事例の 80% を構成する。MLL が 60 個のパートナー遺伝子の 1 つと融合することで、HOX 遺伝子を上方制御するキメラ癌遺伝子を形成し、血管細胞分化の阻害をもたらし、最終的に急性白血病を引き起こす (Eguchi et al. Int J Hematol., 2003.78(5) : p. 390-401.)、その全体が本明細書に参考として組み込まれる)。MLL 転座を有する白血病を患う患者は大変不良な予後を有し (5 年間生存 35%)、これらの白血病を治療するための新規の治療方針が至急に必要とされていることは明白である (Slany. Hematol Oncol., 2005.23(1) : p. 1-9. その全体が本明細書に参考として組み込まれる)。メニンは MLL が関係する白血病における重要な補助因子である。メニンは、多発性内分泌腺腫 (MEN) 遺伝子によりコードされた癌抑制タンパク質である。メニンは、転写因子のコホート、クロマチン修飾タンパク質、並びに DNA プロセシング及び修復タンパク質との相互作用に関与する、遍在的に発現する核タンパク質である (Agarwal et al. Horm Metab Res., 2005.37(6) : p. 369-74.)、その全体が本明細書に参考として組み込まれる)。メニンの生物学的機能は曖昧なままであり、コンテクストに依存する。メニンは内分泌器官中では癌抑制因子として機能する (Marx. Nat Rev Cancer., 2005.5(5) : p. 367-75.)、その全体が本明細書に参考として組み込まれる) が、骨髄細胞中では発癌性の役割を有する (Yokoyama et al., Cell., 2005.123(2) : p. 207-18.)、その全体が本明細書に参考として組み込まれる)。

メニンが発癌性 MLL 融合タンパク質と結合することで構造的に HOX 遺伝子の発現が上方制御され、かつ白血病の進展をもたらす造血細胞の増殖及び分化が低下する。発癌性 MLL - AF9 融合タンパク質により形質転換した骨髄細胞は、効率的な増殖のためにメニンを必要とする (Chen et al., Proc Natl Acad Sci USA., 2006.103(4) : p. 1018-23.)、その全体が本明細書に参考として組み込まれる)。メニンはまた、MLL - ENL、MLL - GAS7 及び MLL - AF6 を含む他の MLL 転座により誘発された発癌性形質転換を維持するために必要であり (Yokoyama et al., Cell., 2005.123(2) : p. 207-18.)、その全体が本明細書に参考として組み込まれる)、メニンは MLL が関係する白血病での一般的な発癌性補助因子として機能し、メニンが MLL 融合タンパク質と相互作用することを示し、かつ MLL が分子療法に対する貴重な標的であることが実証されている。MLL 融合癌タンパク質の白血病誘発活性はメニンとの結合によって決まる。したがって、この結合を選択的に標的することで、MLL 遺伝子が転座した白血病、及び HOX 遺伝子を上方制御した他の白血病に対する新規薬剤を開発する魅力的な治療手段を提供可能である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】 Sorensen et al., J Clin Invest., 1994.93(1) : p. 429-37.

【非特許文献 2】 Cox, et al., Am J Clin Pathol., 2004.122(2) : p. 298-306.

【非特許文献 3】 Eguchi et al. Int J Hematol., 2003.78(5) : p. 390-401

【非特許文献 4】 Slany. Hematol Oncol., 2005.23(1) : p. 1-9.

10

20

30

40

40

50

p . 1 - 9

【非特許文献5】Agarwal et al. Horm Metab Res., 2005.37(6) : p. 369 - 74

【非特許文献6】Marx. Nat Rev Cancer., 2005.5(5) : p. 367 - 75

【非特許文献7】Yokoyama et al., Cell., 2005.123(2) : p. 207 - 18

【非特許文献8】Chen et al., Proc Natl Acad Sci U S A., 2006.103(4) : p. 1018 - 23

【非特許文献9】Yokoyama et al., Cell., 2005.123(2) : p. 207 - 18 10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

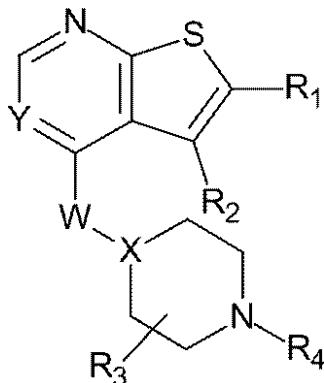
【0006】

いくつかの実施形態では、本発明は、1つ以上のMLL融合タンパク質のメニンへの結合及び/またはMLL野生型のメニンへの結合を阻害する、白血病治療用組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物はチエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの化合物を含む。

【0007】

いくつかの実施形態では、チエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの化合物は一般式：

【化1】



30

であり、

式中、X、Y、W、R1、R2、R3、及びR4は、本明細書に記載される、もしくは表1～8に示される、または本明細書の他の場所に記載されるそれぞれの置換基のいずれかから、任意の組み合わせで独立して選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R1～R4はそれぞれ独立して以下からなる、または以下を含む：H、アルキル基（例えば直鎖アルキル（例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等）、分枝アルキル基（例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等）、シクロアルキル（例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロ pentan、シクロヘキサン、シクロオクタン等）、分枝環状アルキル（例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等））、置換アルキル基（例えばハロゲン置換アルキル基（例えばモノ、ジ、トリ、ペンタ及びトリハロエタン（例えばトリフルオロエタン）、ハロメタン（例えばフルオロメタン）、ジハロメタン（例えばジフルオロメタン）、トリハロメタン（例えばトリフルオロメタン等））、アルキルシアノ基（例えばシアノ基、メチルシアノ基、エチルシアノ基等）、アルコキシ基（例えばエーテル、アルコール等）、アルキルアミン（例えば、第一級アミン（例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等）、第二級アミン（例え

40

50

ばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等)、チオアルキル、これらの組み合わせ等)、置換シクロアルキル基(例えばハロゲン置換シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等)、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、I、及びAt)、ケトン、炭素環、芳香環(例えばヘテロアリール)、置換芳香環(例えば分枝芳香環(例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等)、ハロベンゼン(例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等))、複素環式芳香環(例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素及び/もしくは硫黄メンバーを含む)、複素環式非芳香環(例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバー)、炭素原子、及び他の芳香環(例えばヘテロアリール)に縮合した1つ以上の窒素、酸素及び/もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖及び好適なC-、N-、O-、S-、並びに/もしくはハロゲン含有置換基(例えば置換ヘテロアリール)から選択される元素の組み合わせを含む多環系、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに/またはそれらの組み合わせ。

10

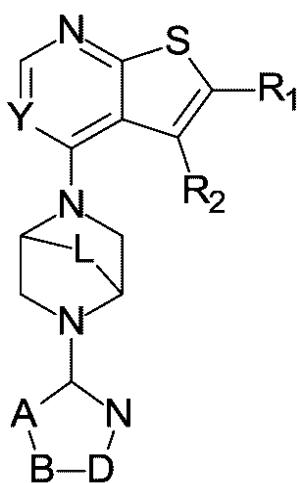
## 【0008】

いくつかの実施形態では、チエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの化合物は一般式:

## 【化2】

サブ骨格1

20



30

であり、

式中、R1及びR2は共に独立して以下を含むかまたは以下からなる:H、アルキル基(例えば直鎖アルキル(例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等)、分枝アルキル基(例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等)、分枝環状アルキル(例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等))、置換アルキル基(例えば、ハロゲン置換アルキル基、(例えばモノ、ジ、テトラ、ペンタ及びトリハロエタン(例えばトリフルオロエタン)、ハロメタン(例えばフルオロメタン)、ジハロメタン(例えばジフルオロメタン)、トリハロメタン(例えばトリフルオロメタン)、1-トリハロ、2-ハロエタン、トリハロブタン等)、アルコキシ基(例えばエーテル、アルコール等)、アルキルアミン(例えば、第一級アミン(例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等)、第二級アミン(例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等)、チオアルキル、これらの組み合わせ等)、置換シ

40

50

クロアルキル基（例えばハロゲン置換シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等）、ハロゲン（例えばF、C<sub>1</sub>、Br、I、及びAt）、ケトン、炭素環、芳香環（例えばヘテロアリール）、置換芳香環（例えば分枝芳香環（例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等）、ハロベンゼン（例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等））、複素環式芳香環（例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素及び/もしくは硫黄メンバーを含む）、複素環式非芳香環（例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバー）、炭素原子、及び他の芳香環（例えばヘテロアリール）に縮合した1つ以上の窒素、酸素及び/もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖及び好適なC-、N-、O-、S-、並びに/もしくはハロゲン含有置換基（例えば置換ヘテロアリール）から選択される元素の組み合わせを含む多環系、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに/またはそれらの組み合わせ；かつ式中、A、B、及びDはそれぞれ独立して以下を含むかまたは以下からなる；C、N、O、またはS；ここで、A、B、及び/またはDの1つ以上がOまたはSを含む場合、それぞれの位置にて更なる置換は存在しない；A、B、及び/またはDの1つ以上がNまたはCを含む場合、それぞれの位置は任意に置換され、前記それぞれの位置における置換は以下を含むかまたはそれから構成される：アルキル基（例えば直鎖アルキル（例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等）、分枝アルキル基（例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等）、シクロアルキル（例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペニタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等）、分枝環状アルキル（例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等））、置換アルキル基（例えばハロゲン置換アルキル基（例えばトリハロエタン（例えばトリフルオロエタン）、ハロメタン（例えばフルオロメタン）、ジハロメタン（例えばジフルオロメタン）、トリハロメタン（例えばトリフルオロメタン）等））、アルコキシ基（例えばエーテル、アルコール等）、アルキルアミン（例えば、第一級アミン（例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等）、第二級アミン（例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等）、第三級アミン（例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等）、チオアルキル、これらの組み合わせ等）、置換シクロアルキル基（例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等）、ハロゲン（例えばF、C<sub>1</sub>、Br、I、及びAt）、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環（例えば分枝芳香環（例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等）、ハロベンゼン（例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等））、複素環式芳香環（例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む）、複素環式非芳香環（例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバー）、炭素原子、及び他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環（例えばアリール）、芳香環（例えばヘテロアリール）、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC-、N-、O-、S-、及び/もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに/またはそれらの組み合わせ；かつ式中YはNまたはCであり、かつYがCである場合、Y位置はR<sup>a</sup>で置換されてよく、R<sup>a</sup>はH、アルキル（例えば分枝鎖（例えばイソプロピル）、直鎖（例えばプロピル）、シクロアルキル（例えばシクロプロピル））、ヘテロアルキル（例えばメチルプロピルエーテル）、アルキル置換アリール（例えばエチルベンゼン）、置換アルキル（例えばハロ置換アルキル（例えばトリハロメチル基（例えばトリフルオロメチル基）、モノハロメチル基（例えばモノフルオロエチル基）、ジハロアルキル基（例えばジフルオロエチル基）、トリハロエチル基（例えばトリフルオロエチル基）、トリハロプロピル（例えばトリフルオロプロピル（(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>））、

10

20

30

40

50

<sub>3</sub> ) 、トリハロブチル基(例えばトリフルオロブチル基( ( C H <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C F <sub>3</sub> ) ) ) 、1 - トリフルオロ、2 - エタノール、アルコール(例えば( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> O H、式中 n = 0 ~ 10 ) 、アルコキシ(例えば( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - O R、式中 n = 0 ~ 10 、式中 R はアルキル基である、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - アリール、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - 芳香族、( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - 複素環、置換もしくは非置換アリール、1 つ以上の N 、 S 、 O 等を有する芳香族もしくは非芳香族複素環) 、アミノ(例えばアルキルアミン、アミノアルキル等) 、シアノ、スルホニル、メトキシ、アルデヒド、複素環、芳香族、これらの組み合わせ等からなる、または含む; かつ式中 L は存在しましたは不存在で、かつアルキレン(例えばメチレン、- C H <sub>2</sub> - 、エチレン、- C H <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> - 等) またはオキシアルキレン(例えば- O - 、- C H <sub>2</sub> - O - C H <sub>2</sub> ) 基を含む。

10

## 【0009】

いくつかの実施形態では、サブ骨格 1 の R 1 はアルキル(例えば分枝鎖(例えばイソプロピル)、直鎖(例えばプロピル)、シクロアルキル(例えばシクロプロピル)、ヘテロアルキル(例えばメチルプロピルエーテル)、アルキル置換アリール(例えばエチルベンゼン)、置換アルキル(例えばハロ置換アルキル(例えばトリハロメチル基(例えばトリフルオロメチル基)、モノハロアルキル基(例えばモノフルオロエチル基)、ジハロアルキル基(例えばジフルオロエチル基)、トリハロエチル基(例えばトリフルオロエチル基、例えば化合物 1 を参照)、トリハロプロピル(例えばトリフルオロプロピル( ( C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C F <sub>3</sub> ) ) 、トリハロブチル基(例えばトリフルオロブチル基( ( C H <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C F <sub>3</sub> ) ) 、トリハロイソプロピル(例えばトリフルオロイソプロピル(例えば化合物 38 を参照)) ) 、1 - フルオロ、2 - トリフルオロ、エタン(例えば化合物 21 を参照のこと)、1 - トリフルオロ、2 - エタノール(例えば化合物 23 を参照のこと)、アルコール、アミノ(例えばアルキルアミン、アミノアルキル等)、シアノ、スルホニル、メトキシ、アルデヒド、複素環、芳香族、これらの組み合わせ等から選択される。

20

## 【0010】

いくつかの実施形態では、サブ骨格 1 の R 2 は、ハロゲン(例えば Cl 、 F 、 Br 、 I ) 、アルキル(例えば分枝鎖、直鎖(例えばメチル)、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アルキル置換アリール、置換アルキル(例えばハロ置換アルキル)、アルコール、アミノ等)、 O H 、 S H 、 N H <sub>2</sub> 等から選択される。

30

## 【0011】

いくつかの実施形態では、サブ骨格 1 の A は C 、 N 、 O 、または S から選択される; ここで A が O または S である場合、それぞれの位置において更なる置換は存在しない: A が N である場合、以下を含むかまたはそれから構成される 1 つの置換基にて任意的に置換される: アルキル(例えば分枝鎖(例えばイソプロピル)、直鎖(例えばメチル、プロピル)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロペタン、シクロヘキサン) ) 、ヘテロアルキル(例えば、メチルプロピルエーテル( C H <sub>2</sub> O ( C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C H <sub>3</sub> ) 、メチルアミン( C H <sub>2</sub> N H <sub>2</sub> ) 、アミノメチル( C H <sub>2</sub> N H ) 等) 、アルキル置換アリール(例えばメチルベンゼン、エチルベンゼン、プロピルベンゼン、ブチルベンゼン等) 、置換アルキル(例えばハロ置換アルキル(例えばトリハロメチル基(例えばトリオフルオロメチル基)、トリハロエチル基(例えばトリフルオロエチル基)、トリハロプロピル(例えばトリフルオロプロピル)、トリハロブチル基(例えばトリフルオロブチル基)、トリハロイソプロピル(例えばトリフルオロイソプロピル)、1 - フルオロ、2 - トリフルオロ、エタン、トリフルオロエタノール) 、アルコール置換アルキル、アミノ置換アルキル、置換シクロアルキル、置換芳香環(例えばプロピルベンゼン、1 - エチル - 4 - メトキシベンゼン、1 - プロピル - 4 - メトキシベンゼン) ) 、アルコール、アミノ、及び / またはこれらの組み合わせ; A が C である場合、以下を含むかまたはそれから構成される 1 つまたは 2 つの置換基にて任意的に置換される: アルキル(例えば分枝鎖(例えばイソプロピル)、直鎖(例えばメチル、プロピル)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロペタン、シクロヘキサン) ) 、ヘテロアルキル(例えばメチルプロピルエーテル、メチルアミノ等) 、アルキル置換アリール(例えばメチルベンゼン、エチルベンゼン、ブ

40

50

ロピルベンゼン、ブチルベンゼン等)、置換アルキル(例えばハロ置換アルキル(例えばトリハロメチル基(例えばトリオフルオロメチル基)、トリハロエチル基(例えばトリフルオロエチル基)、トリハロプロピル(例えばトリフルオロプロピル)、トリハロブチル基(例えばトリフルオロブチル基)、トリハロイソプロピル(例えばトリフルオロイソプロピル)、1-フルオロ、2-トリフルオロ、エタン、トリフルオロエタノール)、アルコール置換アルキル、アミノ置換アルキル、置換シクロアルキル、置換芳香環(例えばプロピルベンゼン、1-エチル-4-メトキシベンゼン、1-プロピル-4-メトキシベンゼン))、アルコール、アミノ、及び/またはそれらの組み合わせ。

## 【0012】

いくつかの実施形態では、サブ骨格1のBはC、N、O、またはSから選択される；ここで、BがOまたはSである場合、それぞれの位置において更なる置換は存在しない；BがNである場合、以下を含むかまたはそれから構成される1つの置換基にて任意的に置換される：アルキル(例えば分枝鎖(例えばイソプロピル)、直鎖(例えばメチル、プロピル)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロヘキサン等))、ヘテロアルキル(例えばメチルプロピルエーテル、メチルアミノ等)、アルキル置換アリール(例えばメチルベンゼン、エチルベンゼン、プロピルベンゼン、ブチルベンゼン等)、置換アルキル(例えばハロ置換アルキル(例えばトリハロメチル基(例えばトリオフルオロメチル基)、トリハロエチル基(例えばトリフルオロエチル基)、トリハロプロピル(例えばトリフルオロプロピル)、トリハロブチル基(例えばトリフルオロブチル基)、トリハロイソプロピル(例えばトリフルオロイソプロピル)、1-フルオロ、2-トリフルオロ、エタン、トリフルオロエタノール)、アルコール置換アルキル、アミノ置換アルキル、置換シクロアルキル、置換芳香環(例えばプロピルベンゼン、1-エチル-4-メトキシベンゼン、1-プロピル-4-メトキシベンゼン))、アルコール、アミノ、及び/またはこれらの組み合わせ；BがCである場合、以下を含むかまたはそれから構成される1つまたは2つの置換基にて任意的に置換される：アルキル(例えば分枝鎖(例えばイソプロピル)、直鎖(例えばメチル、プロピル)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロヘキサン等))、アルキル置換シクロアルキル(例えばメチルシクロヘキシル)、ヘテロアルキル(例えばメチルプロピルエーテル、メチルアミノ等)、アルキル置換アリール(例えばメチルベンゼン、エチルベンゼン、プロピルベンゼン、ブチルベンゼン等)、置換アルキル(例えばハロ置換アルキル(例えばトリハロメチル基(例えばトリフルオロメチル基)、ジハロメチル基(例えばジフルオロメチル基)、モノハロメチル基(例えばモノフルオロメチル基)、トリハロエチル基(例えばトリフルオロエチル基)、トリハロプロピル(例えばトリフルオロプロピル)、トリハロブチル基(例えばトリフルオロブチル基)、トリハロイソプロピル(例えばトリフルオロイソプロピル)、1-フルオロ、2-トリフルオロ、エタン(例えば化合物21を参照のこと)、トリフルオロエタノール)、アルコール置換アルキル、アミノ置換アルキル、置換シクロアルキル、置換芳香環(例えばプロピルベンゼン、1-エチル-4-メトキシベンゼン、1-プロピル-4-メトキシベンゼン等))、アルコール、アミノ、及び/またはこれらの組み合わせ(例えば、表1を参照のこと)。

## 【0013】

いくつかの実施形態では、サブ骨格1のDは、C、N、O、またはSから選択される；ここでDがOまたはSである場合、それぞれの位置において更なる置換は存在しない；DがNである場合、以下を含むかまたはそれから構成される1つの置換基にて任意的に置換される：アルキル(例えば分枝鎖(例えばイソプロピル)、直鎖(例えばメチル、プロピル)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロヘキサン等))、ヘテロアルキル(例えばメチルプロピルエーテル、メチルアミノ等)、アルキル置換アリール(例えばメチルベンゼン、エチルベンゼン、プロピルベンゼン、ブチルベンゼン等)、置換アルキル(例えばハロ置換アルキル(例えばトリハロメチル基(例えばトリオフルオロメチル基)、トリハロエチル基(例えばトリフルオロエチル基)、トリハロプロピル(例えばトリフルオロプロピル)、トリハロブチル基(例えばトリフルオロブチル基)

10

20

30

40

50

、トリハロイソプロピル（例えばトリフルオロイソプロピル）、1 - フルオロ , 2 - トリフルオロ , エタン、トリフルオロエタノール）、アルコール置換アルキル、アミノ置換アルキル、置換シクロアルキル、置換芳香環（例えばプロピルベンゼン、1 - エチル - 4 - メトキシベンゼン、1 - プロピル - 4 - メトキシベンゼン））、アルコール、アミノ、及び／またはこれらの組み合わせ；DがCである場合、以下を含むかまたはそれらから構成される1つまたは2つの置換基にて任意的に置換される：アルキル（例えば分枝鎖（例えばイソプロピル）、直鎖（例えばメチル、プロピル）、シクロアルキル（例えばシクロプロパン、シクロヘキサン、シクロヘキサン）、ヘテロアルキル（例えばメチルプロピルエーテル、メチルアミノ等）、アルキル置換アリール（例えばメチルベンゼン、エチルベンゼン、プロピルベンゼン、ブチルベンゼン等）、置換アルキル（例えばハロ置換アルキル（例えばトリハロメチル基（例えばトリフルオロメチル基）、トリハロエチル基（例えばトリフルオロエチル基）、トリハロプロピル（例えばトリフルオロプロピル）、トリハロブチル基（例えばトリフルオロブチル基）、トリハロイソプロピル（例えばトリフルオロイソプロピル）、1 - フルオロ , 2 - トリフルオロ , エタン、トリフルオロエタノール）、アルコール置換アルキル、アミノ置換アルキル、置換シクロアルキル、置換芳香環（例えばプロピルベンゼン、1 - エチル - 4 - メトキシベンゼン、1 - プロピル - 4 - メトキシベンゼン等））、アルコール、アミノ、及び／またはそれらの組み合わせ（例えば、表1を参照のこと）。

10

20

30

40

50

## 【0014】

いくつかの実施形態では、サブ骨格1のYはNまたはCから選択される。

## 【0015】

いくつかの実施形態では、サブ骨格1のLはアルキレン（例えばメチレン：-CH<sub>2</sub>-、エチレン：-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>等）、またはオキシアルキレン（例えば-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>）基である。

## 【0016】

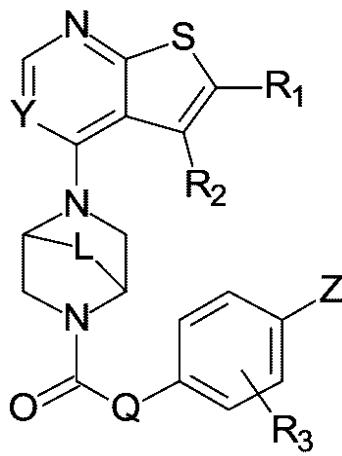
いくつかの実施形態では、表1の化合物1～42の1つ以上を含む組成物を提供する。

## 【0017】

いくつかの実施形態では、チエノピリミジンクラスの化合物は

## 【化3】

サブ骨格2



の一般式である；

式中、R1及びR2はともに以下を含むかまたはそれらからなる：H、アルキル基（例えば直鎖アルキル（例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等）、分枝アルキル基（例えばイソプロパン、2 - メチルヘキサン、3 - メチル , 2 - プロピルオクタン等）、シクロアルキル（例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロヘキサン、シクロヘキサン、シクロオクタン等）、分枝環状アルキル（例えばメチルシクロヘキサ

ン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等) )、置換アルキル基(例えばハロゲン置換アルキル基(例えばモノ、ジ、トリ、ペンタ及びトリハロエタン(例えばトリフルオロエタン)、ハロメタン(例えばフルオロメタン)、ジハロメタン(例えばジフルオロメタン)、トリハロメタン(例えばトリフルオロメタン)等) )、アルコキシ基(例えばエーテル、アルコール等)、アルキルアミン(例えば、第一級アミン(例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n - プロピルアミン、sec - プチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n - アミルアミン等)、第二級アミン(例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等)、チオアルキル、これらの組み合わせ等)、置換シクロアルキル基(例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等)、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、I、及びAt)、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環(例えば分枝芳香環(例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等)、ハロベンゼン(例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等) )、複素環式芳香環(例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素及び/もしくは硫黄メンバーを含む)、複素環式非芳香環(例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバー)、炭素原子、並びに他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC、N、O、S、並びに/もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに/またはそれらの組み合わせ；式中、R<sub>3</sub>は以下を含むかまたはそれらから構成される：H、アルキル基(例えば直鎖アルキル(例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等)、分枝アルキル基(例えばイソプロパン、2 - メチルヘキサン、3 - メチル、2 - プロピルオクタン等)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等)、分枝環状アルキル(例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等) )、置換アルキル基(例えばハロゲン置換アルキル基(例えばトリハロエタン(例えばトリフルオロエタン)、ハロメタン(例えばフルオロメタン)、ジハロメタン(例えばジフルオロメタン)、トリハロメタン(例えばトリフルオロメタン)等) )、アルコキシ基(例えばエーテル、アルコール等)、アルキルアミン(例えば、第一級アミン(例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n - プロピルアミン、sec - プチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n - アミルアミン等)、第二級アミン(例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等)、チオアルキル、これらの組み合わせ等)、置換シクロアルキル基(例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等)、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、I、及びAt)、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環(例えば分枝芳香環(例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等)、ハロベンゼン(例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等) )、複素環式芳香環(例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素及び/もしくは硫黄メンバーを含む)、複素環式非芳香環(例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバー)、炭素原子、並びに他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC、N、O、S、並びに/もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、硫黄含有基(例えばチオール、スルフィド、ジスルフィド、スルホキシド、スルホン(例えばジメチルスルホン、スルホニルアミノ(SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、スルホニルメタン(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、アミノスルホニルメタン(NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、アミノスルホニルアミノ(NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、メチルスルホニルアミノ(CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；例えば化合物96を参照のこと)、メチルスルホニルメ

10

20

30

40

50

タン ( $\text{C H}_2 \text{ S O}_2 \text{ C H}_3$ )、メチルスルホニルハロメタン ( $\text{C H}_2 \text{ S O}_2 \text{ C H}_3$ ) ) ) 、並びに / またはそれらの組み合わせ ; 式中 R<sub>3</sub> はフェニル環の 1 ~ 4 位に存在する ; 式中 L は存在しましたは不存在であり、アルキレン (例えばメチレン : -  $\text{C H}_2$  - 、エチレン : -  $\text{C H}_2$  -  $\text{C H}_2$  等) 、オキシアルキレン (例えば - O - 、 -  $\text{C H}_2$  - O -  $\text{C H}_2$  ) 基を含む ;

式中 Q はアルキル ( $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ ) または 1 つ以上の N、O 原子を有するヘテロアルキルを含む ;

式中 Y は N または C であり、かつ Y が C である場合、Y 位は R<sup>a</sup> で置換されてよく、R<sup>a</sup> はアルキル (例えば分枝鎖 (例えばイソプロピル) 、直鎖 (例えばプロピル) 、シクロアルキル (例えばシクロプロピル) ) 、ヘテロアルキル (例えばメチルプロピルエーテル) 、アルキル置換アリール (例えばエチルベンゼン) 、置換アルキル (例えばハロ置換アルキル (例えばトリハロメチル基 (例えばトリフルオロメチル基) 、モノハロアルキル基 (例えばモノフルオロエチル基) 、ジハロアルキル基 (例えばジフルオロエチル基) 、トリハロエチル基 (例えばトリフルオロエチル基) 、トリハロプロピル (例えばトリフルオロプロピル (( $\text{C H}_2$ )<sub>2</sub> CF<sub>3</sub>) ) 、トリハロブチル基 (例えばトリフルオロブチル基 (( $\text{C H}_2$ )<sub>3</sub> CF<sub>3</sub>) ) 、トリハロイソプロピル (例えばトリフルオロイソプロピル、1 - フルオロ, 2 - トリフルオロ, エタン、1 - フルオロ, 2 - エタノール, アルコール (例えば ( $\text{C H}_2$ )<sub>n</sub> OH、式中 n = 0 ~ 10) 、アルコキシ (例えば ( $\text{C H}_2$ )<sub>n</sub> - OR 、式中 n = 0 ~ 10 、式中 R はアルキル基である、( $\text{C H}_2$ )<sub>n</sub> - アリール、( $\text{C H}_2$ )<sub>n</sub> - 芳香族、( $\text{C H}_2$ )<sub>n</sub> - 複素環、置換または非置換アリール、1 つ以上の N、S、O 等を有する芳香族または非芳香族複素環) 、アミノ (例えばアルキルアミン、アミノアルキル等) 、シアノ、スルホニル、メトキシ、アルデヒド、複素環、芳香族、これらの組み合わせ等からなるまたはそれらを含む等) ;

式中 Z は以下を含むかまたはそれらからなる : H、アルキル基 (例えば直鎖アルキル (例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等) 、分枝アルキル基 (例えばイソプロパン、2 - メチルヘキサン、3 - メチル, 2 - プロピルオクタン等) 、シクロアルキル (例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等) 、分枝環状アルキル (例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等) ) 、置換アルキル基 (例えばハロゲン置換アルキル基 (例えばトリハロエタン (例えばトリフルオロエタン) 、ハロメタン (例えばフルオロメタン) 、ジハロメタン (例えばジフルオロメタン) 、トリハロメタン (例えばトリフルオロメタン) 等) ) 、アルコキシ基 (例えばエーテル、アルコール等) 、アルキルアミン (例えば、第一級アミン (例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n - プロピルアミン、sec - ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n - アミルアミン等) 、第二級アミン (例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等) 、第三級アミン (例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等) 、チオアルキル) 、置換シクロアルキル基 (例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等) 、ハロゲン (例えば F、Cl、Br、I、及び At) 、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環 (例えば分枝芳香環 (例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等) 、ハロベンゼン (例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等) ) 、複素環式芳香環 (例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1 つ以上の窒素、酸素及び / もしくは硫黄メンバーを含む) 、複素環式非芳香環 (例えば炭素及び 1 つ以上の窒素、酸素、及び / もしくは硫黄メンバー) 、炭素原子、並びに他の芳香環に縮合した 1 つ以上の窒素、酸素、及び / もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適な C、N、O、S、並びに / もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、硫黄含有基 (例えばチオール、スルフィド、ジスルフィド、スルホキシド、スルホン) 、 $\text{C H R}^4 \text{ S O}_2 \text{ R}^5$  または  $\text{N R}^4 \text{ S O}_2 \text{ R}^5$  から選択される基 ; ここで式中、R<sup>4</sup> は以下を含むかまたはそれらからなる : H、アルキル基 (

10

20

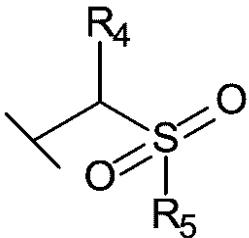
30

40

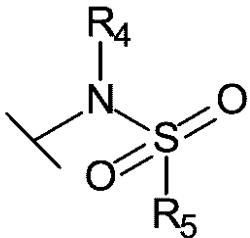
50

例えば直鎖アルキル（例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等）、分枝アルキル基（例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等）、シクロアルキル（例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等）、分枝環状アルキル（例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等））、置換アルキル基（例えばハロゲン置換アルキル基（例えばトリハロエタン（例えばトリフルオロエタン）））、アルキルニトリル基（例えばエタンニトリル基、CH<sub>2</sub>CN）、アルコキシ基（例えばエーテル、アルコール等）、アルキルアミン（例えば、第一級アミン（例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等）、第二級アミン（例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等）、第三級アミン（例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等）、炭素環、置換シクロアルキル基（例えばハロゲン置換シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等）；かつR<sup>5</sup>は以下を含むかまたはそれらから構成される：H、アルキル基（例えば直鎖アルキル（例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等）、分枝アルキル基（例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等）、シクロアルキル（例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等）、分枝環状アルキル（例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等））、置換アルキル基（例えばハロゲン置換アルキル基（例えばトリハロエタン（例えばトリフルオロエタン）、ハロメタン（例えばフルオロメタン）、ジハロメタン（例えばジフルオロメタン）、トリハロメタン（例えばトリフルオロメタン）等））、アルコキシ基（例えばエーテル、アルコール等）、アルキルアミン（例えば、第一級アミン（例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等）、第二級アミン（例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等）、第三級アミン（例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等）、チオアルキル、置換シクロアルキル基（例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等）、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環（例えば分枝芳香環（例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等）、ハロベンゼン（例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等）、複素環式芳香環（例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素及び／もしくは硫黄メンバーを含む）、複素環式非芳香環（例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び／もしくは硫黄メンバー）、炭素原子、並びに他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び／もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC、N、O、S、並びに／もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに／またはそれらの組み合わせ；R<sup>5</sup>はC、N、O、Sを含む3～8員環芳香環または非芳香環（化合物52、53、55）の一部であってよい。いくつかの実施形態では、Zは

【化4】



または



10

20

30

40

50

を含む。

【0018】

いくつかの実施形態では、Zは以下から選択される：ジメチルスルホン、アミノスルホニルメタン（ $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ）、アミノスルホニルアミン（ $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ ）、メチルスルホニルアミノ（ $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ ）、メチルアミノスルホニルメタン（ $\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ ；例えば、化合物46を参照のこと）、アミノスルホニルアミノメタン（ $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ ）、アミノスルホニルエタン-2-アミン（ $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ）、アミノスルホニルエタン（ $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、アミノスルホニルジメチルアミン（ $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；例えば、化合物51を参照のこと）、アミノスルホニルイソプロパン（ $\text{NH}_2\text{SO}_2^{\text{i}}\text{Pr}$ ）、アミノスルホニルヘテロシクロアルカン（例えばアミノスルホニル-1-ピリジン、アミノスルホニル-1-オキサジン、アミノスルホニル-1-ピラジン等）、アミノスルホニルアルキル（例えばアミノスルホニルメタン（ $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ）、アミノスルホニルエタン（ $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、アミノスルホニルプロパン（ $\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ）、アミノスルホニルブタン（ $\text{NH}_2\text{SO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ）等）、スルフィン酸、チオシアネート等）、及び／またはそれらの組み合わせ。10

【0019】

いくつかの実施形態では、サブ骨格2のR1は、アルキル（例えば分枝鎖（例えばイソプロピル）、直鎖（例えばプロピル）、シクロアルキル（例えばシクロプロピル））、ヘテロアルキル（例えばメチルプロピルエーテル）、アルキル置換アリール（例えばエチルベンゼン）、置換アルキル（例えばハロ置換アルキル（例えばトリハロメチル基（例えばトリオフルオロメチル基）、トリハロエチル基（例えばトリフルオロエチル基）、トリハロプロピル（例えばトリフルオロプロピル）、トリハロブチル基（例えばトリフルオロブチル基）、トリハロイソプロピル（例えばトリフルオロイソプロピル）、1-フルオロ，2-トリフルオロ，エタン、トリフルオロエタノール）、アルコール、アミノ等（例えば表2を参照のこと）から選択される。20

【0020】

いくつかの実施形態では、サブ骨格2のR2は、ハロゲン（例えばCl、F、Br、I）、アルキル（例えば分枝鎖、直鎖（例えばメチル）、シクロアルキル、ヘテロアルキル等）、アルキル置換アリール、置換アルキル（例えばハロ置換アルキル、アルコール、アミノ等）、アルコール（例えばOH、メタノール、エタノール等）、SH、NH<sub>2</sub>等から選択される。30

【0021】

いくつかの実施形態では、サブ骨格2のR3は、水素、アルキル（C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>）、ハロアルキル（例えばCF<sub>3</sub>）、アルコール（例えばOH、メタノール、エタノール、イソプロパノール等）、アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ等）、アミン（例えば-NH<sub>2</sub>）、ハロゲン（Cl、Br、F、I）、メチルスルホニルアミン（CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>）等から選択される（例えば、表2を参照のこと）。いくつかの実施形態では、R3はフェニル環の1位を超えて存在することができる。40

【0022】

いくつかの実施形態では、サブ骨格2のR3はベンゼン環のオルトまたはメタ位に存在する。いくつかの実施形態では、R3基はベンゼンの2つ以上の位置に存在する。

【0023】

いくつかの実施形態では、サブ骨格2のZはH、アルキル基、アミノ基（例えば第一級、第二級、アルキルアミン、アミノアルキル等）、ハロゲン、複素環、スルホン含有基（例えば、表2を参照のこと）、CHR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>またはNR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はアルキル（例えば分枝鎖、直鎖（例えばメチル）、シクロアルキル、ヘテロアルキル等）、1つ以上のN、C、O、またはSを含む置換または非置換複素環、トリハロアルカン、アミノ、アルコール、アルキル置換アリール、置換または非置換複素環、置換アルキル（例えばハロ置換アルキル、アルコール、アミノ、シアノ、アリール、複素環等）50

)、シアノ等から独立して選択される)を含む。

**【0024】**

いくつかの実施形態では、R<sub>3</sub>及びZ基(例えば化合物81の(CH)<sub>2</sub>NH)はサブ骨格2のベンゼン環の2つの位置で架橋する。

**【0025】**

いくつかの実施形態では、サブ骨格2のLはアルキレン(例えばエチレン:-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-等)、またはオキシアルキレン(例えば-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>)基である。

**【0026】**

いくつかの実施形態では、サブ骨格2のQはアルキレン(例えばC1~C5)、またはオキシアルキレン(例えば-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-)である。 10

**【0027】**

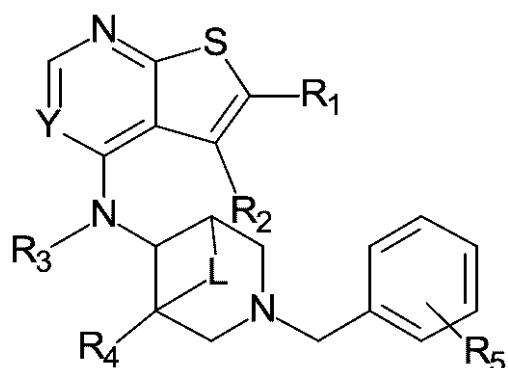
いくつかの実施形態では、表2の化合物43~104及び284~287の1つ以上を含む組成物を提供する。

**【0028】**

いくつかの実施形態では、チエノピリミジンクラスの化合物は

**【化5】**

サブ骨格3



の一般式である:

式中、R1、R2、R3及びR4は独立して以下を含むかまたはそれらからなる:H、アルキル基(例えば直鎖アルキル(例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等)、分枝アルキル基(例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル, 2-プロピルオクタン等)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等)、分枝環状アルキル(例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等))、置換アルキル基(例えばハロゲン置換アルキル基(例えばモノ、ジ、トリ、ペニタ及びトリハロエタン(例えばトリフルオロエタン)、ハロメタン(例えばフルオロメタン)、ジハロメタン(例えばジフルオロメタン)、トリハロメタン(例えばトリフルオロメタン)等))、アルコキシ基(例えばエーテル、アルコール等)、アルキルアミン(例えば、第一級アミン(例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等)、第二級アミン(例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等)、チオアルキル、これらの組み合わせ等)、置換シクロアルキル基(例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等)、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、I、及びAt)、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環(例えば分枝芳香環(例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等)、ハロベンゼン(例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等)、複素環式芳香環(例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素

20

30

40

50

及び / もしくは硫黄メンバーを含む)、複素環式非芳香環(例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び / もしくは硫黄メンバー)、炭素原子、並びに他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び / もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC、N、O、S、並びに / もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに / またはそれらの組み合わせ; 式中、R<sub>5</sub>は以下を含むかまたはそれらからなる:H、アルキル基(例えば直鎖アルキル(例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等)、分枝アルキル基(例えばイソプロパノール、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロ pentan、シクロヘキサン、シクロオクタン等)、分枝環状アルキル(例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等))、置換アルキル基(例えばハロゲン置換アルキル基(例えばトリハロエタン(例えばトリフルオロエタン)、ハロメタン(例えばフルオロメタン)、ジハロメタン(例えばジフルオロメタン)、トリハロメタン(例えばトリフルオロメタン)等)、アルコキシ基(例えばエーテル、アルコール等)、アルキルアミン(例えば、第一級アミン(例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等)、第二級アミン(例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等)、チオアルキル、これらの組み合わせ等)、アミド、アルキルアミド、置換シクロアルキル基(例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等)、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、I、及びAt)、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環(例えば分枝芳香環(例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等)、ハロベンゼン(例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等))、複素環式芳香環(例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素及び / もしくは硫黄メンバーを含む)、複素環式非芳香環(例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び / もしくは硫黄メンバー)、炭素原子、並びに他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び / もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC、N、O、S、並びに / もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに / またはそれらの組み合わせ。いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>はサブ骨格3のベンゼン環のオルト、メタ、またはパラ位に存在する。いくつかの実施形態では、サブ骨格3のベンゼン環は2つ以上(例えば2、3、4、または5つ)の位置でR<sub>5</sub>を含む。いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>基はサブ骨格3のベンゼン環の2つの位置を架橋する(例えば、表3の化合物136の3-ケト、4-アミノプロパンを参照のこと);ここでYはNまたはCであり、かつYがCである場合、Y位はR<sup>a</sup>で置換されてよく、R<sup>a</sup>はアルキル(例えば分枝鎖(例えばイソプロピル)、直鎖(例えばプロピル)、シクロアルキル(例えばシクロプロピル))、ヘテロアルキル(例えばメチルプロピルエーテル)、アルキル置換アリール(例えばエチルベンゼン)、置換アルキル(例えばハロ置換アルキル(例えばトリハロメチル基(例えばトリフルオロメチル基)、モノハロアルキル基(例えばモノフルオロエチル基)、ジハロアルキル基(例えばジフルオロエチル基)、トリハロエチル基(例えばトリフルオロエチル基)、トリハロプロピル(例えばトリフルオロプロピル((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>))、トリハロブチル基(例えばトリフルオロブチル基((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>))、トリハロイソプロピル(例えばトリフルオロイソプロピル、1-フルオロ、2-トリフルオロ、エタン、1-トリフルオロ、2-エタノール))、アルコール(例えば(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、式中n=0~10)、アルコキシ(例えば(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR、式中n=0~10、式中Rはアルキル基である、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳香族、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、置換または非置換アリール、1つ以上のN、S、O等を有する芳香族または非芳香族複素環)、アミノ(例えばアルキルアミン、アミ

10

20

30

40

50

ノアルキル等)、シアノ、スルホニル、メトキシ、アルデヒド、複素環、芳香族、これらの組み合わせ等からなる、またはそれらを含む; 式中、Lは存在しましたは不存在で、かつアルキレン(例えばメチレン; -CH<sub>2</sub>-、エチレン; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、プロピレン、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-等)、またはオキシアルキレン(例えば-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>)基を含む。

#### 【0029】

いくつかの実施形態では、サブ骨格3のR1はトリフルオロエタンを含むかまたはそれからなる。いくつかの実施形態では、サブ骨格3のR1はトリハロエタン(例えばトリフルオロエタン)、2-ジハロ-4-ブタノール(例えば2-ジフルオロ-4-ブタノール等)、アルキル鎖(例えば直鎖アルキル(例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン等)、分枝アルキル、シクロアルキル、またはそれらの組み合わせ)、2-ジハロプロパン(例えば2-ジフルオロプロパン等)等を含むかまたはそれらからなる。(表3を参照のこと)。

10

#### 【0030】

いくつかの実施形態では、サブ骨格3のR2は、ハロゲン(例えばCl、F、Br、I)、アルキル(例えば分枝鎖、直鎖(例えばメチル)、シクロアルキル、ヘテロアルキル等)、アルキル置換アリール、置換アルキル(例えばハロ置換アルキル、アルコール、アミノ等)、アルコール(-OH、-CH<sub>2</sub>OH等)、SH、NH<sub>2</sub>等から選択される。

20

#### 【0031】

いくつかの実施形態では、サブ骨格3のR3は水素からなる。いくつかの実施形態では、サブ骨格3のR3はアルキル(メタン、エタン、プロパン、ブタン等)、アミン(例えばNH<sub>2</sub>、NH-アルキル(例えばNH-メチル、NH-エチル、NH-CH<sub>2</sub>-Ph等)、NH-アルコール(例えばNH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH等)、アルコール(例えばメタノール、エタノール、ブタノール、プロパノール、-CH<sub>2</sub>-CHOHCH<sub>2</sub>OH等)、ハロ置換アルキル、これらの組み合わせ等(表3を参照)を含むかまたはそれらからなる。いくつかの実施形態では、R3はR2と環状に縮合する(例えば、化合物158を参照のこと)。

20

#### 【0032】

いくつかの実施形態では、サブ骨格3のR4はアミン(例えばNH<sub>2</sub>、アルキルアミン(例えばメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン等)、アミノアルキル(例えば直鎖アルキル、シクロアルキルもしくはそれらの組み合わせ(例えば、化合物171を参照))、アミノアルキルフェニル(例えばアミノメチルフェニル、アミノエチルフェニル等)等)、アルコール(例えばOH、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等)、置換アミン(-NHR<sup>3</sup>)または置換アルコール(-OR<sup>3</sup>)を含むかまたはそれらからなる; 式中、R<sup>3</sup>はアルキル、アルキルアリール(置換及び非置換)、アルキルシクロアルキル(置換及び非置換)、置換もしくは非置換アルキル芳香環、置換もしくは非置換アルキル非芳香環(C、N、O、S)または表4、5、もしくは7に示したR4基のいずれかである。いくつかの実施形態では、R4はアミノメチルフェニル(例えば化合物167を参照のこと)、アミノエチルフェニル(例えば、化合物168を参照のこと)、アミノメチルシクロペンタン(例えば、化合物169を参照のこと)、アミノメチル、n-メタナールピロリジン、アミノエチルシクロペンタン、アミノメチル(NHCH<sub>3</sub>)、メチルアミン(CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、n-スルホニルメチルピロリジン(例えば、化合物173を参照のこと)、O-メチルフェニル(例えば化合物174を参照のこと)を含むかまたはそれらからなる: 表4を参照のこと。

30

#### 【0033】

いくつかの実施形態では、サブ骨格3のR5は以下を含むかまたはそれらからなる: H、アルコール(例えばOH、メタノール、エタノール等)、アルカン、シクロアルカン(例えば置換シクロアルカン(例えばシアノシクロプロパン))、アミン、ハロゲン(例えば塩素、フッ素、臭素、ヨウ素等)、複素環(例えば複素環の任意の位置に結合した物: モルホリン、ピペリジン、メチルピペリジン、ピロール、チオフェン、ピペラジン等)、

40

50

アルキルアミン（例えばメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、1,4-ジメチルピペラジン等）、アルキルアルコール（例えば-CH<sub>2</sub>OH）、アルコキシ、カルボキサミド、O-ジハロメタン、スルホニルアミン、トリハロメタン（例えばトリフルオロメタン）等。いくつかの実施形態では、サブ骨格3のベンゼン環は2つ以上（例えば2、3、4、または5つ）の位置でR<sub>5</sub>を含む。

## 【0034】

いくつかの実施形態では、サブ骨格3のLはアルキレン（例えばエチレン：-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、化合物135）またはオキシアルキレン（例えば-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-）基である。

## 【0035】

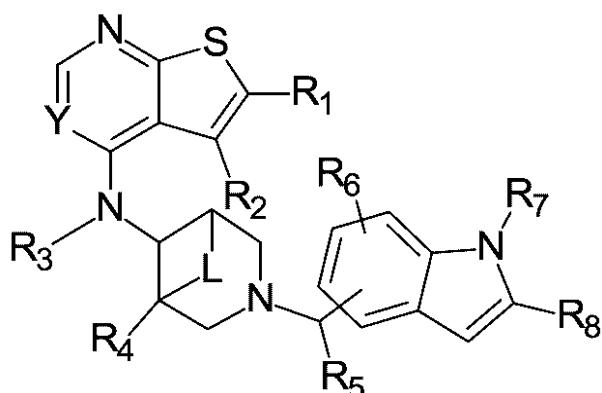
いくつかの実施形態では、表3の化合物105～159、表4の165～174並びに表7の280及び282の1つ以上を含む組成物を提供する。

## 【0036】

いくつかの実施形態では、チエノピリミジンクラスの化合物は

## 【化6】

## サブ骨格4



の一般式である；

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>はそれぞれ独立して以下を含むかまたはそれらからなる：H、アルキル基（例えば直鎖アルキル（例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等）、分枝アルキル基（例えばイソプロピル、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等）、シクロアルキル（例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロ pentan、シクロヘキサン、シクロオクタン等）、分枝環状アルキル（例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等）、置換アルキル基（例えばハロゲン置換アルキル基（例えばトリハロエタン（例えばトリフルオロエタン）、ハロメタン（例えばフルオロメタン）、ジハロメタン（例えばジフルオロメタン）、トリハロメタン（例えばトリフルオロメタン）等）、アルコキシ基（例えばエーテル、アルコール等）、アミン、アルキルアミン（例えば、第一級アミン（例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等）、第二級アミン（例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等）、第三級アミン（例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等）、チオアルキル、これらの組み合わせ等）、置換シクロアルキル基（例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等）、ハロゲン（例えばF、Cl、Br、I、及びAt）、ケトン、アミド、アルキルアミド、シアノ基、メチルカルボニトリル（例えばCH<sub>2</sub>CN）、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>基、スルホニル基、炭素環、芳香環、置換芳香環（例えば分枝芳香環（例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等）、ハロベンゼン（例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等））、複素環式芳香環（例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプタ

10

20

30

40

50

ーで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素及び／もしくは硫黄メンバーを含む）、置換もしくは非置換の複素環式非芳香環（例えば炭素並びに1つ以上の窒素、酸素、及び／もしくは硫黄メンバーを含む）、炭素原子、並びに他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び／もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC、N、O、S、並びに／もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに／またはそれらの組み合わせ；かつ式中、サブ骨格4のインドール上で、H原子、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>のいずれかは、以下の1つにより置換されてよい：ハロゲン（例えばF、Cl、Br、I等）、アルコール（例えばOH、メタノール、エタノール等）、アルキル（C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>）、アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ等）、アミン（例えばNH<sub>2</sub>、メチルアミン、エチルアミン等）、シアノ基（例えばCN、メチルカルボニトリル、エチルカルボニトリル等）、アミド（例えばCONH<sub>2</sub>、アセトアミド等）、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>基；式中、R<sub>6</sub>はインドール環のベンジル及び／またはピロール位のいずれかに存在することができる、かつ式中、R<sub>6</sub>は置換基により代わりに占有されていないインドール環のベンジル及び／またはピロール位の1つ以上の位置に存在することができる；ここでYはNまたはCであり、かつYがCである場合、Y位はR<sup>a</sup>で置換されてよく、R<sup>a</sup>はアルキル（例えば分枝鎖（例えばイソプロピル）、直鎖（例えばプロピル）、シクロアルキル（例えばシクロプロピル））、ヘテロアルキル（例えばメチルプロピルエーテル）、アルキル置換アリール（例えばエチルベンゼン）、置換アルキル（例えばハロ置換アルキル（例えばトリハロメチル基（例えばトリフルオロメチル基）、モノハロアルキル基（例えばモノフルオロエチル基）、ジハロアルキル基（例えばジフルオロエチル基）、トリハロエチル基（例えばトリフルオロエチル基）、トリハロプロピル（例えばトリフルオロプロピル（(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>）、トリハロブチル基（例えばトリフルオロブチル基（(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>））、トリハロイソプロピル（例えばトリフルオロイソプロピル、1-フルオロ，2-トリフルオロ，エタン、1-トリフルオロ，2-エタノール））、アルコール（例えば(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、式中n=0~10）、アルコキシ（例えば(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR、式中n=0~10、式中Rはアルキル基である、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳香族、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、置換または非置換アリール、1つ以上のN、S、O等を有する芳香族または非芳香族複素環）、アミノ（例えばアルキルアミン、アミノアルキル等）、シアノ、スルホニル、メトキシ、アルデヒド、複素環、芳香族、これらの組み合わせ等からなるまたはそれらを含む；

#### 【0037】

式中、Lは存在しまたは不存在であり、かつ存在する場合、アルキレン（例えばメチレン：-CH<sub>2</sub>-、エチレン：-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、プロピレン：-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-等）、またはオキシアルキレン（例えば-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>）基を含む。

#### 【0038】

いくつかの実施形態では、サブ骨格4のR<sub>1</sub>はモノハロエタン、ジハロエタンまたはトリハロエタン（例えばモノフルオロエタン、ジフルオロエタン及びトリフルオロエタン）基を含むかまたはそれらからなる。（表5を参照のこと）。

#### 【0039】

いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>はHである、または本明細書に記載する他のR<sub>2</sub>置換基である。

#### 【0040】

いくつかの実施形態では、サブ骨格4のR<sub>3</sub>はアルキル（メタン、エタン、プロパン、ブタン等）、アミン（例えばNH<sub>2</sub>、NH-アルキル（例えばNH-メチル、NH-エチル、NH-CH<sub>2</sub>-Ph等）、NH-アルコール（例えばNH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH等）、アルコール（例えばメタノール、エタノール、ブタノール、プロパノール、CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH等）、複素環、アルキル複素環（例えばエチルモルホリン（例えば化合物238を参照）、プロピルインドール等）等を含むかまたはそれらからなる。いくつ

10

20

30

40

50

かの実施形態では、R<sub>3</sub>はR<sub>2</sub>と環状に縮合する（例えば、化合物158を参照のこと）。

#### 【0041】

いくつかの実施形態では、R<sub>4</sub>はアミン（例えば-NH<sub>2</sub>）、NH-（CH<sub>2</sub>）<sub>1~6</sub>-フェニル（化合物288を参照）、NH-（CH<sub>2</sub>）<sub>1~6</sub>-（置換芳香環）（化合物289を参照）、アミノメチル、アミノアルキルN-ホルミルピリジン（表5の化合物161を参照）、アミノアルキルN-スルホニルピロリジン（表5の化合物173を参照）-CH<sub>2</sub>-OH（表5の化合物163~164を参照）を含むかまたはそれらからなる。

#### 【0042】

いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>は-CH<sub>2</sub>-OHである（表5、化合物211を参照）。

#### 【0043】

いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>はアルキル（メタン、エタン、プロパン、ブタン等）、シクロアルカン（例えばシクロプロパン（例えば、化合物293を参照のこと）、シクロブタン、シクロヘキサン等）、ハロゲン（例えばBr、F、Cl、I等）、ハロアルカン（例えばモノハロアルカン、ジハロアルカン（例えばジフルオロメタン（例えば化合物305を参照）、トリハロアルカン（例えばトリクロロエタン）））、アミン（例えばNH<sub>2</sub>、NH-アルキル（例えばNH-メチル、NH-エチル、NH-CH<sub>2</sub>-Ph等）、アルキルアミン（例えば（CH<sub>2</sub>）<sub>1~6</sub>-NH<sub>2</sub>））、O-アルキル（例えばOCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>等）、NH-アルコール（例えばNH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH等）、アルコール（例えばメタノール、エタノール、ブタノール、プロパノール、CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH等）、または表4、5、もしくは7のR<sub>6</sub>基のいずれかである。いくつかの実施形態では、R<sub>6</sub>はインドール環のベンジル及び/またはピロール部分のいずれかに存在する。いくつかの実施形態では、インドール環上のR<sub>6</sub>は、インドール環のベンジル及び/またはピロール部分の2つ以上の位置に存在する。

#### 【0044】

いくつかの実施形態では、R<sub>7</sub>はH、アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等）、ハロアルカン、シクロアルキル（例えばシクロプロパン（例えばメチルシクロプロパン）、シクロブタン、シクロヘキサン等）、アルコール（例えばOH、メタノール、エタノール、ブタノール、プロパノール等）、置換または非置換複素環（例えば、化合物427及び430を参照のこと）、置換もしくは非置換芳香族複素環（例えばピラゾール、トリアゾール（例えば1,2,4-トリアゾール）、イソオキサゾール（例えばジメチルイソオキサゾール））、（CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR（式中、n=1~10、かつRは芳香環、芳香族複素環、シクロアルキル、複素環、置換環等）、アルキル複素環（例えば（CH<sub>2</sub>）<sub>1~6</sub>-ピペリジン（例えば、化合物328を参照）、（CH<sub>2</sub>）<sub>1~6</sub>-ピペラジン（例えば、化合物336を参照）、（CH<sub>2</sub>）<sub>1~6</sub>-ピラゾール（例えば、化合物309、324、388を参照））、（CH<sub>2</sub>）<sub>n</sub>-R（式中、n=1~10であり、かつRは芳香環、芳香族複素環、シクロアルキル、複素環、置換環等）、（CH<sub>2</sub>）<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R（式中、n=1~10、m=1~10、かつRは芳香環、芳香族複素環、シクロアルキル、複素環、置換環等である）、置換または非置換アルキル芳香族複素環（例えばCH<sub>2</sub>-チアジアゾール（例えば、化合物322を参照）、CH<sub>2</sub>-チアジアゾール-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>-チアゾリジン（例えば、化合物323を参照）、CH<sub>2</sub>-ピリジン（例えば、化合物329を参照）、CH<sub>2</sub>-ピラゾール（例えば、化合物309を参照）、CH<sub>2</sub>-トリアゾール（例えば、化合物311を参照）、CH<sub>2</sub>-オキサゾール（例えば、化合物353、361を参照）、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-トリアゾール、エチルチオモルホリン（例えば、化合物360を参照）等）、アミド（例えばアセトアミド、例えば、化合物189を参照）、アルキル-SO<sub>2</sub>-アルキル（例えば、化合物354、395を参照）、アミン（例えばNH<sub>2</sub>、NH-アルキル（例えばNH-メチル、NH-エチル、NH-CH<sub>2</sub>-Ph等）、NH-アルコール（例えばNH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

$\text{H}_2\text{-OH}$  等)、 $(\text{CH}_2)_{1-6}\text{CONH}_2$  (例えば、化合物 310 を参照)、置換または非置換アルコール (例えばメタノール、エタノール、ブタノール、プロパノール、 $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$  等)、 $(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{CO-ハロゲン}$  (例えば、化合物 306 を参照)、 $(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{CO-NH}_2$  (例えば、化合物 307 を参照)、アルキルジオール (例えば、化合物 308、338、346、348 を参照)、ジオール置換アルキルもしくは末端置換を有するヘテロアルキル鎖 (ここで末端置換はアミド、シクロアルキル、複素環、芳香環、芳香族複素環から選択され、これらのいずれかは更に置換されてもよい (例えば、化合物 333、338、346、348、413 及び 427 ~ 430 を参照))、または表 4、5、もしくは 7 の化合物における任意の R7 置換基 (例えば、化合物 312 ~ 320、330、331、333、334、337、339 ~ 345、350 ~ 351、355 ~ 359、362 ~ 365、367 ~ 379、394、396 ~ 406 を参照) である。

10

## 【0045】

いくつかの実施形態では、サブ骨格 4 の R8 は以下を含むかまたはそれらからなる : H、アルキル (例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等)、シクロアルキル (例えばシクロプロパン (例えばメチルシクロプロパン)、シクロブタン、シクロペニタン、シクロヘキサン等)、一級アルコール (例えば OH、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、二級アルコール、置換もしくは非置換芳香族複素環 (例えばピラゾール、トリアゾール (例えば 1,2,4-トリアゾール、1,2,3-トリアゾール (例えばアルキル置換トリアゾール (例えば、化合物 303 を参照)))、イソオキサゾール、イソプロピルイソプロパノールアミン ( $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ ) ; スルホンアミド、シアノ基 (例えば CN、メチルカルボニトリル、エチルカルボニトリル、プロピルカルボニトリル等)、アミド (例えば CONH<sub>2</sub>、メチルカルボキサミド (例えば  $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CONH-C}_{1-6}$  (化合物 291 を参照))、エチルカルボキサミド ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ )、カルボキサミドメタン (例えば CONHCH<sub>3</sub> もしくは NHCOCH<sub>3</sub> 等)、 $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$  (例えば、化合物 300 を参照)、メチルスルホニル、スルホンアミド、ケトン (例えば =O)、または表 4、5、もしくは 7 の化合物中の任意の R8 置換基 (例えば、化合物 292、297 等を参照)。

20

## 【0046】

いくつかの実施形態では、サブ骨格 4 の置換インドール環は以下のようである : シアノ置換 (例えば 1-カルボニトリル、2-カルボニトリル等)、メチルカルボニトリル置換 (例えば 5-メチルカルボニトリル等)、メチルシクロプロパン置換 (例えば 1-メチルシクロプロパン)、ハロ置換 (例えば 3-ハロ (例えば 3-フルオロ、4-フルオロ、6-フルオロ等))、アルキル置換 (例えば 1-アルキル (例えば 1-メチル、1-エチル、1-プロピル等))、アルコール置換 (例えば OH 置換 (例えば 6-OH)、メタノール置換 (例えば 1-メタノール)、エタノール置換 (例えば 1-エタノール) 等)、O-メチル置換 (例えば 4-O-メチル、6-O-メチル等)、アルコキシ置換 (例えば 1-O-メトキシ、1-O-エトキシ等)、複素環式芳香環 (もしくは環系) 置換 (例えばイミダゾール)、アミン置換 (例えば NH<sub>2</sub>、メチルアミン、エチルアミン (例えば 1-エチルアミン等)、アミノメチル等)、ジヒドロキシ置換 (例えば 1,2-プロパンジオール等)、アミド置換 (例えば 1-プロパンアミド)、アセトアミド、1-メチル-1,2,3-トリアゾール置換、1-エチルイミダゾール置換、複素環置換、カルボキサミド置換 (例えば 1-カルボキサミド)、スルホニル置換 (例えば 1-スルホニルメチル (SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、エーテル置換 (例えば イソプロパノールメチルエーテル (CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、ケト置換 (例えば 1-ケト)、イソプロパノールアミン置換 (CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、表 4 に示したこれらの組み合わせ、または表 4 に示されていないこれらの組み合わせ)。

40

## 【0047】

いくつかの実施形態では、L は H である。

## 【0048】

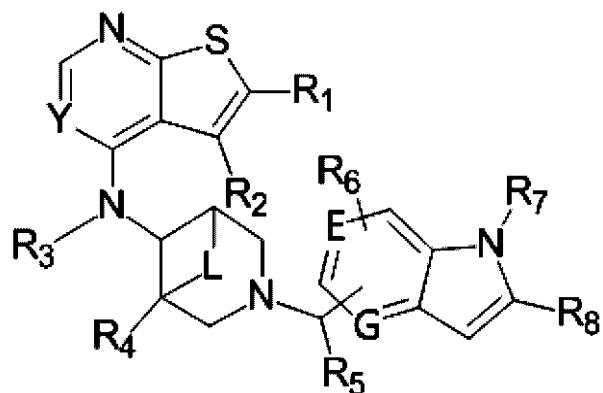
50

いくつかの実施形態では、化合物 160～164、290～417、423～430（表4）及び表5の175～252、並びに表7の化合物278、279、281の1つ以上を含む組成物を提供する。

【0049】

いくつかの実施形態では、チエノピリミジンクラスの化合物は  
【化7】

サブ骨格4 b



10

20

の一般式である；

式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、L、Y及び任意のそれらの置換基はそれぞれ独立して、サブ骨格4に対して上記で示した基及び置換基のいずれかを含むかまたはそれらからなり、かつ式中E及びGは独立してNまたはCであり、式中E及びGは独立して、かつ任意にR6で置換される。

【0050】

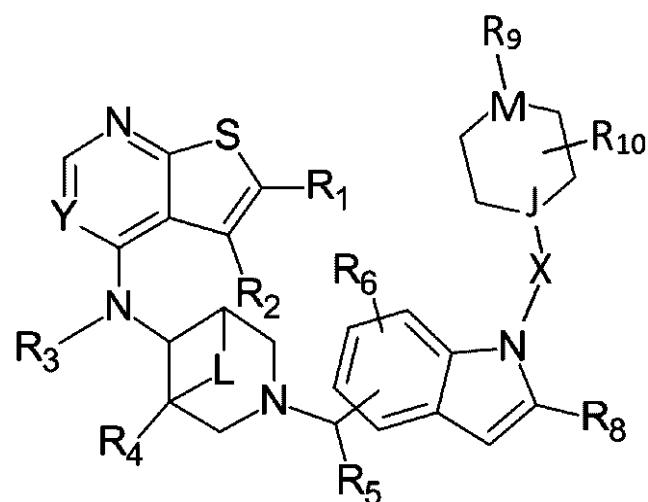
いくつかの実施形態では、化合物380及び/または422の1つ以上を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、サブ骨格4 bはサブ骨格4で記載または示した置換基のいずれかを用いて修飾される。

【0051】

いくつかの実施形態では、チエノピリミジンクラスの化合物は

【化8】

サブ骨格4 c



30

40

の一般式である；

式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、L、Y及び任意のそれらの置

50

換基はそれぞれ独立して、サブ骨格 4 に対して上記で示した基及び置換基のいずれかを含むかまたはそれらからなる；式中、Xは( $\text{CH}_2$ )<sub>0 - 6</sub>である；かつ式中、J及びMは独立してN、O、SまたはCである；式中、R<sub>9</sub>は以下を含むかまたはそれらからなる：H、アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）、CO-アルキル（ホルミル、アセチル、プロパノイル等）、CO-アルケニル（例えばCO-エテニル、CO-プロペニル）、CO-アルキニル（例えばCO-エチニル、CO-プロピニル）、CO-( $\text{CH}_2$ )<sub>1 - 6</sub>-アリール、CO-( $\text{CH}_2$ )<sub>1 - 6</sub>-ヘテロアリール、CO-( $\text{CH}_2$ )<sub>1 - 3</sub>-トリフルオロメタン、CO-( $\text{CH}_2$ )<sub>1 - 6</sub>-シクロアルカン、アルコール（例えばOHメタノール、エタノール、プロパノール等）、CONH<sub>2</sub>、CO( $\text{CH}_2$ )<sub>1 - 6</sub>、O<sub>2</sub>（例えば、化合物368を参照）、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>-アミノジアルキル（例えば、化合物375を参照）、SO<sub>2</sub>-NH-アルキル（例えば、化合物405を参照）、CO-アミノジアルキル（例えば、化合物376を参照）、SO<sub>2</sub>-( $\text{CH}_2$ )<sub>1 - 6</sub>（例えば、化合物377を参照）、SO<sub>2</sub>-アルケニル（例えばSO<sub>2</sub>-エテニル、SO<sub>2</sub>-プロペニル）、SO<sub>2</sub>-アルキニル（例えばSO<sub>2</sub>-エチニル、SO<sub>2</sub>-プロピニル）、CO-( $\text{CH}_2$ )<sub>1 - 6</sub>、または本明細書に記載される他の好適な置換基；かつ式中、R<sub>10</sub>は以下を含むかまたはそれらからなる：H、アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル等）、=O、トリフルオロメタン、アルコール（例えばOH、メタノール、エタノール、プロパノール等）、または本明細書に記載される他の好適な置換基。

10

20

30

40

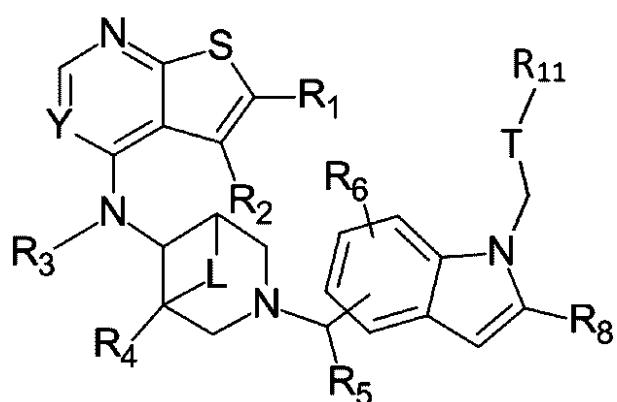
## 【0052】

いくつかの実施形態では、化合物336、337、339～344、355～358、360、364、366～370、372、375～378、393、394、396～406、426及び/または428～429の1つ以上を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、サブ骨格4cは、サブ骨格4で記載または示した置換基のいずれかを用いて修飾される。

## 【0053】

いくつかの実施形態では、チエノピリミジンクラスの化合物は  
【化9】

## サブ骨格4d



の一般式である；

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、L、Y及び任意のそれらの置換基はそれぞれ独立して、サブ骨格4に対して上記で示した基及び置換基のいずれかを含むかまたはそれらからなる；式中、Tは芳香族複素環またはシクロアルカンである；かつ式中R<sub>11</sub>は以下を含むかまたはそれらからなる：H、アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）、アルコール（例えばOHメタノール、エタノール、プロパノール等）、O-アルキル、O-( $\text{CH}_2$ )<sub>1 - 3</sub>-シクロアルカン（例えば、化合物312を参照）、( $\text{CH}_2$ )<sub>1 - 3</sub>-O-( $\text{CH}_2$ )<sub>1 - 3</sub>-O-アルキル（例えば、化

50

合物 313 を参照)、(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>-シクロアルカン(例えば、化合物 318 を参照)、(CH<sub>2</sub>)<sub>1~3</sub>-複素環式芳香族化合物(例えば、化合物 345 もしくは 347 を参照)、または本明細書に記載される任意の他の好適な置換基。

#### 【0054】

いくつかの実施形態では、T は以下である：炭素原子並びに 1 つ以上の N、S、及び／もしくは O を含む 5 員環(例えばピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、ジチアゾール、テトラゾール等)；炭素原子並びに 1 つ以上の N、S、及び／もしくは O を含む 6 員環(例えばピリジン、ピラン、チオピラン、ジアジン、オキサジン、チアジン、ダイオキシン、ジチイン、トリアジン、テトラジン等)；またはシクロプロパン、シクロブタン、シクロ pentan、もしくはシクロヘキサン；かつ式中、R<sub>11</sub> は T 環の任意の好適な位置から伸びる。

10

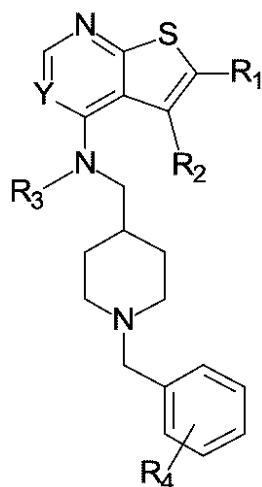
#### 【0055】

いくつかの実施形態では、化合物 303、304、312、313、318、322、323、327、331、332、334、335、345、347、349~353、361、365、379、381、382、及び 388~392 の 1 つ以上を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、サブ骨格 4d は、サブ骨格 4 で記載または示した置換基のいずれかを用いて修飾される。いくつかの実施形態では、チエノピリミジンクラスの化合物は

20

#### 【化 10】

サブ骨格 5



30

の一般式である；

式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は独立して以下を含むかまたはそれらからなる：H、アルキル基(例えば直鎖アルキル(例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等)、分枝アルキル基(例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロ pentan、シクロヘキサン、シクロオクタン等)、分枝環状アルキル(例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等))、置換アルキル基(例えばハロゲン置換アルキル基(例えばトリハロエタン(例えばトリフルオロエタン)、ハロメタン(例えばフルオロメタン)、ジハロメタン(例えばジフルオロメタン)、トリハロメタン(例えばトリフルオロメタン)等)、アルコキシ基(例えばエーテル、アルコール等)、アルキルアミン(例えば、第一級アミン(例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等)、第二級アミン(例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等)、チオアルキル、これらの組み合わせ

40

50

等)、置換シクロアルキル基(例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等)、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、I、及びAt)、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環(例えば分枝芳香環(例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等)、ハロベンゼン(例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等))、複素環式芳香環(例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素及び/もしくは硫黄メンバーを含む)、複素環式非芳香環(例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバー)、炭素原子、並びに他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC、N、O、S、並びに/もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに/またはそれらの組み合わせ;かつ

式中、サブ骨格5のベンゼン環上のH原子のいずれかはハロゲン(例えばF、Cl、Br、I等)、アルコール(例えばOH、メタノール、エタノール等)、シアノ基(例えばCN、メチルカルボニトリル、エチルカルボニトリル等)、アミン(例えばNH<sub>2</sub>、メチルアミン、エチルアミン等)、トリフルオロメタン、アルキル(例えばメタン、エタン、プロパン等)、アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ等)、ハロゲン置換アルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ)、ケトン、スルホニル基(例えばスルホンアミド)、置換または非置換複素環(例えば炭素並びに1つ以上の窒素、酸素及び/または硫黄メンバーを含む)の1つで置換されてよい;ここでYはNまたはCであり、かつYがCである場合、Y位はR<sup>a</sup>で置換されてよく、R<sup>a</sup>はアルキル(例えば分枝鎖(例えばイソプロピル)、直鎖(例えばプロピル)、シクロアルキル(例えばシクロプロピル))、ヘテロアルキル(例えばメチルプロピルエーテル)、アルキル置換アリール(例えばエチルベンゼン)、置換アルキル(例えばハロ置換アルキル(例えばトリハロメチル基(例えばトリフルオロメチル基)、モノハロアルキル基(例えばモノフルオロエチル基)、ジハロアルキル基(例えばジフルオロエチル基)、トリハロエチル基(例えばトリフルオロエチル基)、トリハロプロピル(例えばトリフルオロプロピル((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>))、トリハロブチル基(例えばトリフルオロブチル基((CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>))、トリハロイソプロピル(例えばトリフルオロイソプロピル、1-フルオロ、2-トリフルオロ、エタン、1-フルオロ、2-エタノール)))、アルコール(例えば(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、式中n=0~10)、アルコキシ(例えば(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR、式中n=0~10、式中Rはアルキル基である、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アリール、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳香族、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-複素環、置換または非置換アリール、1つ以上のN、S、O等を有する芳香族または非芳香族複素環)、アミノ(例えばアルキルアミン、アミノアルキル等)、シアノ、スルホニル、メトキシ、アルデヒド、複素環、芳香族、これらの組み合わせ等からなるまたはそれらを含む。

#### 【0056】

いくつかの実施形態では、サブ骨格5のR<sub>1</sub>はH、トリフルオロエタン、または本明細書において提供する別のR<sub>1</sub>基を含むかまたはそれらからなる。

#### 【0057】

いくつかの実施形態では、サブ骨格5のR<sub>2</sub>はHを含むかまたはそれらからなる。

#### 【0058】

いくつかの実施形態では、サブ骨格5のR<sub>3</sub>はアルキル基(例えばn-ブチル、化合物264)を含むかまたはそれらからなる。

#### 【0059】

いくつかの実施形態では、サブ骨格5のR<sub>4</sub>は以下を含むかまたはそれらからなる:H、アミノスルホニル、ハロゲン(例えばCl、Br、F、I等)、置換または非置換複素環(例えばビペリジン、1,4-オキサジナン、ピペラジン、モルホリン)、シアノ基(例えばCN、シアノメタン、シアノエタン等)、アルコキシ(例えばO-メチル)、アミン(例えばNH<sub>2</sub>、メチルアミン、エチルアミン等)、アルコール(例えばOH、メタノール、エタノール等)、トリフルオロメタン、ケトン(例えばアセチル)、ハロゲン置換

10

20

30

40

50

アルコキシ（例えばO-トリフルオロメタン、OCF<sub>3</sub>）、アルキル（例えばメタン、エタン、プロパン等）等。

【0060】

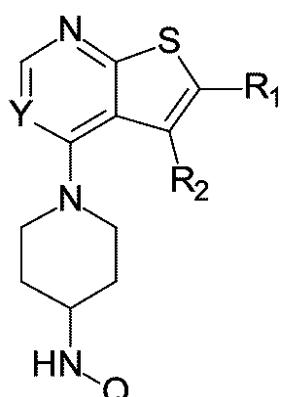
いくつかの実施形態では、表6の化合物253～277の1つ以上を含む組成物を提供する。

【0061】

いくつかの実施形態では、チエノピリミジンクラスの化合物は

【化11】

サブ骨格6



10

20

30

40

50

の一般式である；

式中、Q、R1及びR2は以下を含むかまたはそれらからなる：H、アルキル基（例えば直鎖アルキル（例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等）、分枝アルキル基（例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等）、シクロアルキル（例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等）、分枝環状アルキル（例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等））、置換アルキル基（例えばハロゲン置換アルキル基（例えばトリハロエタン（例えばトリフルオロエタン）、ハロメタン（例えばフルオロメタン）、ジハロメタン（例えばジフルオロメタン）、トリハロメタン（例えばトリフルオロメタン）等）、アルコキシ基（例えばエーテル、アルコール等）、アルキルアミン（例えば第一級アミン（例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等）、第二級アミン（例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等）、第三級アミン（例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等）、チオアルキル、これらの組み合わせ等）、置換シクロアルキル基（例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等）、ハロゲン（例えばF、Cl、Br、I、及びAt）、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環（例えば分枝芳香環（例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等）、ハロベンゼン（例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等）、複素環式芳香環（例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素及び/もしくは硫黄メンバーを含む）、複素環式非芳香環（例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバー）、炭素原子、並びに他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC、N、O、S、並びに/もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに/またはこれらの組み合わせ；ここでYはNまたはCであり、かつYがCである場合、Y位はR<sup>a</sup>で置換されてよく、R<sup>a</sup>はH、アルキル（例えば分枝鎖（例えばイソプロピル）、直鎖（例えばプロピル）、シクロアルキル（例えばシクロプロピル））、ヘテロ

アルキル（例えばメチルプロピルエーテル）、アルキル置換アリール（例えばエチルベンゼン）、置換アルキル（例えばハロ置換アルキル（例えばトリハロメチル基（例えばトリフルオロメチル基）、モノハロアルキル基（例えばモノフルオロエチル基）、ジハロアルキル基（例えばジフルオロエチル基）、トリハロエチル基（例えばトリフルオロエチル基）、トリハロプロピル（例えばトリフルオロプロピル（ $(CH_2)_2CF_3$ ））、トリハロブチル基（例えばトリフルオロブチル基（ $(CH_2)_3CF_3$ ））、トリハロイソプロピル（例えばトリフルオロイソプロピル）、1-フルオロ、2-トリフルオロ、エタン、1-フルオロ、2-エタノール）、アルコール（例えば $(CH_2)_nOH$ 、式中  $n = 0 \sim 10$ ）、アルコキシ（例えば $(CH_2)_n-OR$ 、式中  $n = 0 \sim 10$ 、式中 R はアルキル基である、 $(CH_2)_n$ -アリール、 $(CH_2)_n$ -芳香族、 $(CH_2)_n$ -複素環、置換または非置換アリール、1つ以上のN、S、O等を有する芳香族または非芳香族複素環）、アミノ（例えばアルキルアミン、アミノアルキル等）、シアノ、スルホニル、メトキシ、アルデヒド、複素環、芳香族、これらの組み合わせ等からなるまたはそれらを含む；かつ式中 L は存在しましたは不存在で、かつアルキレン（例えばメチレン、-CH<sub>2</sub>-、エチレン、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-等）またはオキシアルキレン（例えば-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>）基を含む。

10

## 【0062】

いくつかの実施形態では、本発明は、サブ骨格 1 ~ 6 の 1 つの構造を有する化合物を含む組成物を提供する：式中、R 1 ~ R 5、A、B、D、Q、L、W、X、Y、及び Z のいずれかはそれぞれ独立して C、H、N、O、P、S、Cl、Br、F、及び I から選択される 40 個未満の原子を含む有機置換基を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1 ~ 430 から選択される。いくつかの実施形態では、R 1 は CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> である。

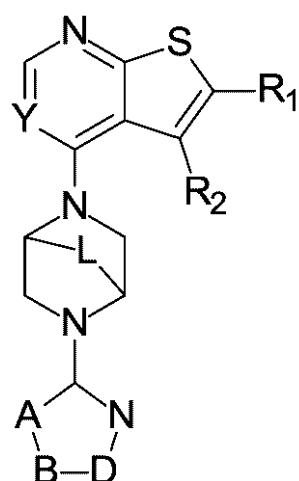
20

## 【0063】

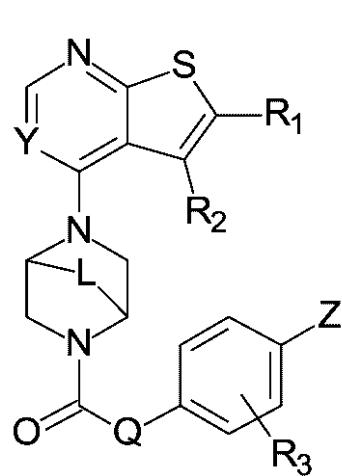
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は以下の 1 つの一般的構造を有する：

【化12】

サブ骨格1

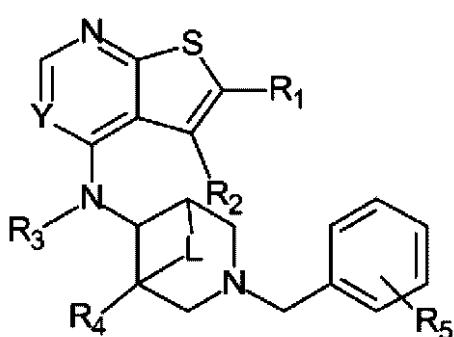


サブ骨格2

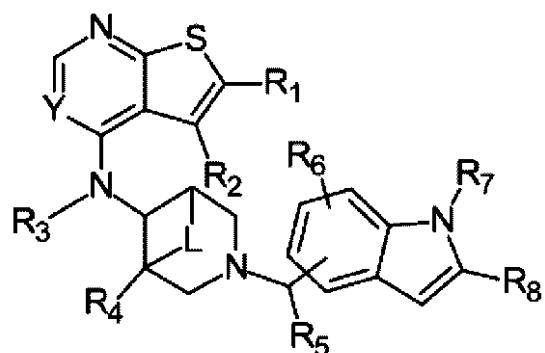


10

サブ骨格3



サブ骨格4

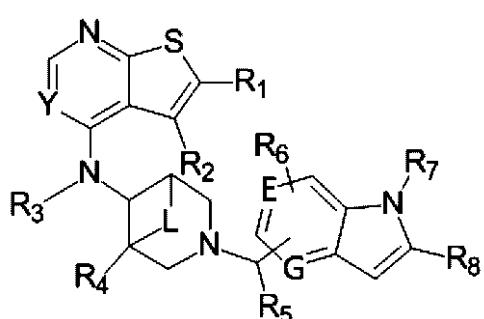


20

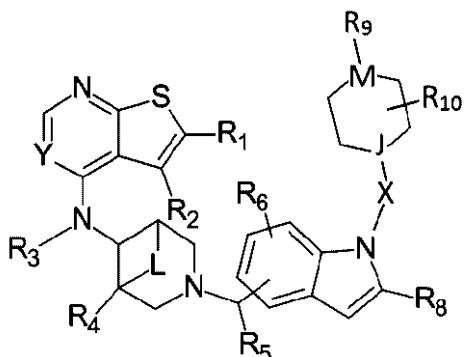
30

## 【化13】

サブ骨格4 b

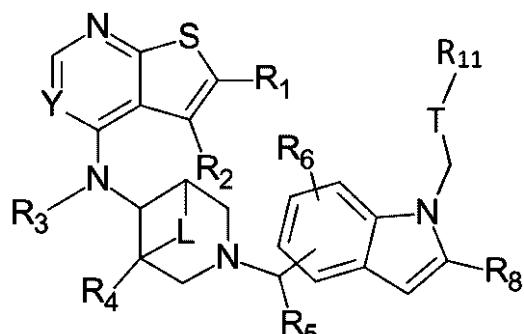


サブ骨格4 c

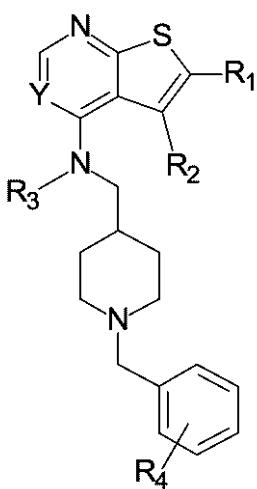


10

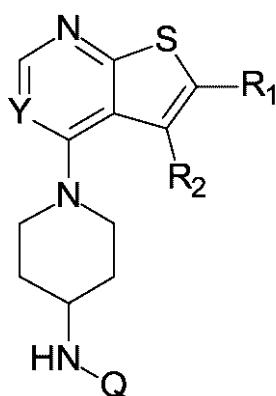
サブ骨格4 d



サブ骨格5



20

; 及び  
サブ骨格6

30

。

40

## 【0064】

いくつかの実施形態では、全ての置換基（例えばR1～R11、A、B、D、E、G、J、L、M、Q、T、X、Y、及びZ）は独立して、本明細書で説明した官能基のいずれかを任意の好適な組み合わせでからなるかまたはそれらを含む。

## 【0065】

いくつかの実施形態では、R1～R11はサブ骨格上に存在する場合、それぞれ独立して、任意の好適な組み合わせ、例えばC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルカン（例えば直鎖、分枝鎖、または環状）、ハロゲン（例えばCl、Br、F、またはI）、OH基（例えばアルキル-OH）、O-アルキル基、NH<sub>2</sub>基、N-ジアルキル、NH-アルキル基、CN基、ヘテロアルキル基、芳香族基、複素芳香族基、スルホン含有基（例えばCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、C

50

$\text{H}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CH}_3$ 、及び $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_3$ )、S、O、またはN原子、並びにそれらの組み合わせを含むかまたはそれらを含む。

## 【0066】

いくつかの実施形態では、R1～R11は、本明細書に記載した、または表1～8のいずれかに示したそれぞれの置換基のいずれかの任意の組み合わせから独立して選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R1～R11はサブ骨格上に存在する場合それ各自立して以下を含むかまたはそれらからなる：H、アルキル基（例えば直鎖アルキル（例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等）、分枝アルキル基（例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等）、シクロアルキル（例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等）、分枝環状アルキル（例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等））、置換アルキル基（例えばハロゲン置換アルキル基（例えばモノ、ジ、テトラ、ペンタ及びトリハロエタン（例えばトリフルオロエタン）、ハロメタン（例えばフルオロメタン）、ジハロメタン（例えばジフルオロメタン）、トリハロメタン（例えばトリフルオロメタン）等））、アルコキシ基（例えばエーテル、アルコール等）、アルキルアミン（例えば、第一級アミン（例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等）、第二級アミン（例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等）、第三級アミン（例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等）、チオアルキル、これらの組み合わせ等）、置換シクロアルキル基（例えばハロゲン置換シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等）、ハロゲン（例えばF、Cl、Br、I、及びAt）、ケトン、炭素環、芳香環（例えばヘテロアリール）、置換芳香環（例えば分枝芳香環（例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等）、ハロベンゼン（例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等））、複素環式芳香環（例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素及び/もしくは硫黄メンバーを含む）、複素環式非芳香環（例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバー）、炭素原子、及び他の芳香環（例えばヘテロアリール）に縮合した1つ以上の窒素、酸素及び/もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖及び好適なC-、N-、O-、S-、並びに/もしくはハロゲン含有置換基（例えば置換ヘテロアリール）から選択される元素の組み合わせを含む多環系、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに/またはそれらの組み合わせ。

## 【0067】

いくつかの実施形態では、AはC、N、O、またはSを含むかまたはそれらからなる；ここで、AがOまたはSを含む場合、それぞれの位置にて更なる置換は存在しない；Aが、それぞれの位置が任意に置換されたNまたはCを含む場合、前記それぞれの位置における置換は以下を含むかまたはそれらからなる：アルキル基（例えば直鎖アルキル（例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等）、分枝アルキル基（例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等）、シクロアルキル（例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等）、分枝環状アルキル（例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等））、置換アルキル基（例えばハロゲン置換アルキル基（例えばトリハロエタン（例えばトリフルオロエタン）、ハロメタン（例えばフルオロメタン）、ジハロメタン（例えばジフルオロメタン）、トリハロメタン（例えばトリフルオロメタン）等））、アルコキシ基（例えばエーテル、アルコール等）、アルキルアミン（例えば、第一級アミン（例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルア

10

20

30

40

50

10  
ミン、n-アミルアミン等)、第二級アミン(例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等)、チオアルキル、これらの組み合わせ等)、置換シクロアルキル基(例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等)、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、I、及びAt)、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環(例えば分枝芳香環(例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等)、ハロベンゼン(例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等))、複素環式芳香環(例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む)、複素環式非芳香環(例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバー)、炭素原子、及び他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環(例えばアリール)、芳香環(例えばヘテロアリール)から選択される元素の組み合わせを含む多環系、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、並びに好適なC、N、O、S及び/もしくはハロゲン含有置換基、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、及び/またはそれらの組み合わせ。

## 【0068】

いくつかの実施形態では、BはC、N、O、またはSを含むかまたはそれらからなる；ここで、BがOまたはSを含む場合、それぞれの位置にて更なる置換は存在しない；Bが、それぞれの位置が任意に置換されたNまたはCを含む場合、前記それぞれの位置における置換は以下を含むかまたはそれらからなる：アルキル基(例えば直鎖アルキル(例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等)、分枝アルキル基(例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等)、分枝環状アルキル(例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等))、置換アルキル基(例えばハロゲン置換アルキル基(例えばトリハロエタン(例えばトリフルオロエタン)、ハロメタン(例えばフルオロメタン)、ジハロメタン(例えばジフルオロメタン)、トリハロメタン(例えばトリフルオロメタン)等)、アルコキシ基(例えばエーテル、アルコール等)、アルキルアミン(例えば、第一級アミン(例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等)、第二級アミン(例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等)、チオアルキル、これらの組み合わせ等)、置換シクロアルキル基(例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等)、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、I、及びAt)、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環(例えば分枝芳香環(例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等)、ハロベンゼン(例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等))、複素環式芳香環(例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む)、複素環式非芳香環(例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバー)、炭素原子、及び他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環(例えばアリール)、芳香環(例えばヘテロアリール)から選択される元素の組み合わせを含む多環系、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、並びに好適なC、N、O、S及び/もしくはハロゲン含有置換基、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに/またはそれらの組み合わせ。

## 【0069】

いくつかの実施形態では、DはC、N、O、またはSを含むかまたはそれらからなる；ここで、DがOまたはSを含む場合、それぞれの位置にて更なる置換は存在しない；Dが、それぞれの位置が任意に置換されたNまたはCを含む場合、前記それぞれの位置における置換は以下を含むかまたはそれらからなる：アルキル基(例えば直鎖アルキル(例えば

10

20

30

40

50

メタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等)、分枝アルキル基(例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等)、分枝環状アルキル(例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等))、置換アルキル基(例えばハロゲン置換アルキル基(例えばトリハロエタン(例えばトリフルオロエタン)、ハロメタン(例えばフルオロメタン)、ジハロメタン(例えばジフルオロメタン)、トリハロメタン(例えばトリフルオロメタン)等))、アルコキシ基(例えばエーテル、アルコール等)、アルキルアミン(例えば、第一級アミン(例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等)、第二級アミン(例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等)、チオアルキル、これらの組み合わせ等)、置換シクロアルキル基(例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等)、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、I、及びAt)、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環(例えば分枝芳香環(例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等)、ハロベンゼン(例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等))、複素環式芳香環(例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む)、複素環式非芳香環(例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバー)、炭素原子、及び他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び/もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環(例えばアリール)、芳香環(例えばヘテロアリール)から選択される元素の組み合わせを含む多環系、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、並びに好適なC、N、O、S及び/もしくはハロゲン含有置換基、もしくは水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに/またはそれらの組み合わせ。

10

20

30

30

40

50

## 【0070】

いくつかの実施形態では、EはCまたはNを含むかまたはそれらからなり、かつ、本明細書で記載される任意の好適なR<sub>6</sub>置換基にて任意的に置換される。

## 【0071】

いくつかの実施形態では、GはCまたはNを含むかまたはそれらからなり、かつ、本明細書で記載される任意の好適なR<sub>6</sub>置換基にて任意的に置換される。

## 【0072】

いくつかの実施形態では、JはC、N、S、またはOを含むかまたはそれらからなる。

## 【0073】

いくつかの実施形態では、Lは存在しまたは不存在であり、かつ存在する場合、以下を含むかまたはそれらからなる：ここでLは存在しまたは不存在であり、アルキレン(例えばメチレン、-CH<sub>2</sub>-、エチレン、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>等)、またはオキシアルキレン(例えば-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>)基を含む。

## 【0074】

いくつかの実施形態では、MはC、N、S、またはOを含むかまたはそれらからなる。

## 【0075】

いくつかの実施形態では、Qはアルキル(C<sub>1-5</sub>)または1つ以上のN、O、もしくはS原子を有するヘテロアルキルを含むかまたはそれらからなる。

## 【0076】

いくつかの実施形態では、Tは以下である：炭素原子並びに1つ以上のN、S、及び/もしくはOを含む5員環(例えばピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、ジチアゾール、テトラゾール等)；炭素原子並びに1つ以上のN、S、及び/もしくはOを含む6員環(例えばピリジン、ピラン、チオピラン、ジアジン、オキサジン、チアジン、ダイオキシン、ジチイン、トリアジン

、テトラジン等) ; またはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、もしくはシクロヘキサン。いくつかの実施形態では、任意の好適なR<sub>1</sub>置換基はT環上の任意の好適な位置から伸びる。

### 【0077】

いくつかの実施形態では、Xは任意の好適な連結部、例えばアルキル鎖(例えば(C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>1~3</sub>)であるが、例えばS、O、またはNもまた含む他の直鎖連結部を含んでよい。

### 【0078】

いくつかの実施形態では、YはO、S、NまたはCを含むかまたはそれらからなる; YがNまたはCである場合、Y位はR<sup>a</sup>で置換されてよく、R<sup>a</sup>はアルキル(例えば分枝鎖(例えばイソプロピル)、直鎖(例えばプロピル)、シクロアルキル(例えばシクロプロピル))、ヘテロアルキル(例えばメチルプロピルエーテル)、アルキル置換アリール(例えばエチルベンゼン)、置換アルキル(例えばハロ置換アルキル(例えばトリハロメチル基(例えばトリフルオロメチル基)、モノハロアルキル基(例えばモノフルオロエチル基)、ジハロアルキル基(例えばジフルオロエチル基)、トリハロエチル基(例えばトリフルオロエチル基)、トリハロプロピル(例えばトリフルオロプロピル((C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>2</sub>C<sub>F<sub>3</sub></sub>))、トリハロブチル基(例えばトリフルオロブチル基((C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>3</sub>C<sub>F<sub>3</sub></sub>))、トリハロイソプロピル(例えばトリフルオロイソプロピル(例えば化合物38を参照))、1-フルオロ、2-トリフルオロ、エタン(例えば化合物21を参照のこと)、1-フルオロ、2-エタノール(例えば化合物23を参照のこと))、アルコール(例えば(C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>n</sub>OH、式中n=0~10)、アルコキシ(例えば(C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>n</sub>-OR、式中n=0~10、式中Rはアルキル基である、(C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>n</sub>-アリール、(C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>n</sub>-芳香族、(C<sub>H<sub>2</sub></sub>)<sub>n</sub>-複素環、置換または非置換アリール、1つ以上のN、S、O等を有する芳香族または非芳香族複素環)、アミノ(例えばアルキルアミン、アミノアルキル等)、シアノ、スルホニル、メトキシ、アルデヒド、複素環、芳香族、これらの組み合わせ等からなるまたはそれらを含む; 式中、Lは存在しましたは不存在で、かつアルキレン(例えばメチレン:-CH<sub>2</sub>-、エチレン:-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、プロピレン:-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-等)、またはオキシアルキレン(例えば-O-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>)基を含む。

### 【0079】

いくつかの実施形態では、Zは以下を含むかまたはそれらからなる: H、アルキル基(例えば直鎖アルキル(例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等)、分枝アルキル基(例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等)、分枝環状アルキル(例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等))、置換アルキル基(例えばハロゲン置換アルキル基(例えばトリハロエタン(例えばトリフルオロエタン)、ハロメタン(例えばフルオロメタン)、ジハロメタン(例えばジフルオロメタン)、トリハロメタン(例えばトリフルオロメタン)等)、アルコキシ基(例えばエーテル、アルコール等)、アルキルアミン(例えば第一級アミン(例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等)、第二級アミン(例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等)、チオアルキル)、置換シクロアルキル基(例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等)、ハロゲン(例えばF、Cl、Br、I、及びAt)、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環(例えば分枝芳香環(例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等)、ハロベンゼン(例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等))、複素環式芳香環(例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素及び/もしくは硫黄メンバーを含む)、複素環式非芳香環(例え

10

20

30

40

50

ば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び／もしくは硫黄メンバー)、炭素原子、並びに他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び／もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC、N、O、S、並びに／もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、硫黄含有基(例えばチオール、スルフィド、ジスルフィド、スルホキシド、スルホン)、 $\text{CH}_\text{R}^4 \text{SO}_2 \text{R}^5$ または $\text{NR}^4 \text{SO}_2 \text{R}^5$ から選択される基；ここで式中、 $\text{R}^4$ は以下を含むかまたはそれらからなる：H、アルキル基(例えば直鎖アルキル(例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等)、分枝アルキル基(例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等)、分枝環状アルキル(例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等))、置換アルキル基(例えばハロゲン置換アルキル基(例えばトリハロエタン(例えばトリフルオロエタン)等)、アルキルニトリル基(例えばエタンニトリル基、 $\text{CH}_2\text{CN}$ )、アルコキシ基(例えばエーテル、アルコール等)、アルキルアミン(例えば、第一級アミン(例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等)、第二級アミン(例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等))、炭素環、置換シクロアルキル基(例えばハロゲン置換シクロアルキル基、アルキル置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等)；かつ $\text{R}^5$ は以下を含むかまたはそれらから構成される：H、アルキル基(例えば直鎖アルキル(例えばメタン、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等)、分枝アルキル基(例えばイソプロパン、2-メチルヘキサン、3-メチル、2-プロピルオクタン等)、シクロアルキル(例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロオクタン等)、分枝環状アルキル(例えばメチルシクロヘキサン、エチルシクロブタン、プロピルシクロヘキサン等)、置換アルキル基(例えばハロゲン置換アルキル基(例えばトリハロエタン(例えばトリフルオロエタン)、ハロメタン(例えばフルオロメタン)、ジハロメタン(例えばジフルオロメタン)、トリハロメタン(例えばトリフルオロメタン)等)、アルコキシ基(例えばエーテル、アルコール等)、アルキルアミン(例えば、第一級アミン(例えばエチルアミン、イソブチルアミン、n-プロピルアミン、sec-ブチルアミン、イソプロピルアミン、イソアミルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、n-アミルアミン等)、第二級アミン(例えばジメチルアミン、メチルエタノールアミン、ジフェニルアミン等)、第三級アミン(例えばトリメチルアミン、トリフェニルアミン等))、チオアルキル、置換シクロアルキル基(例えばハロゲン置換シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルアミン等)、ケトン、炭素環、芳香環、置換芳香環(例えば分枝芳香環(例えばエチルベンゼン、メチルベンゼン等)、ハロベンゼン(例えばクロロベンゼン、フルオロベンゼン等)、複素環式芳香環(例えば非置換、もしくはアルキル、アリール、ハロゲン、水素結合ドナーもしくはアクセプターで置換されてよい、1つ以上の窒素、酸素及び／もしくは硫黄メンバーを含む)、複素環式非芳香環(例えば炭素及び1つ以上の窒素、酸素、及び／もしくは硫黄メンバー)、炭素原子、並びに他の芳香環に縮合した1つ以上の窒素、酸素、及び／もしくは硫黄メンバーを含む炭素環式もしくは複素環式芳香環、芳香環、シクロアルカン、複素環、アルキル鎖、及び好適なC、N、O、S、並びに／もしくはハロゲン含有置換基から選択される元素の組み合わせを含む多環系、水素結合ドナーもしくは水素結合アクセプター、並びに／またはそれらの組み合わせ； $\text{R}^5$ はまた、3～8員芳香環またはC、N、O、またはSを含む非芳香環の一部であってよい。

## 【0080】

いくつかの実施形態では、本発明は、チエノピリミジンまたはチエノピリジンクラスの化合物を、疾病または状態を患う被験体に投与することを含む前記疾病または状態の治療

10

20

30

40

50

方法を提供する。いくつかの実施形態では、チエノピリミジンまたはチエノピリジンクラスの化合物はサブ骨格 1 ~ 6 の 1 つを含む。いくつかの実施形態では、チエノピリミジンまたはチエノピリジンクラスの化合物は化合物 1 ~ 430 の 1 つを含む。いくつかの実施形態では、疾病または状態は、白血病または固形腫瘍癌（例えば乳癌、前立腺癌、肺癌、肝臓癌、脾臓癌、グリア芽腫及び黑色腫）を含む。いくつかの実施形態では、白血病は、急性白血病、慢性白血病、リンパ芽球白血病、リンパ球白血病、骨髓性白血病、顆粒球性白血病、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性骨髓性白血病（CML）、毛様細胞性白血病（HCL）、T 細胞前リンパ球性白血病（T-PLL）、大顆粒リンパ球性白血病、MLL 陽性白血病、MLL 誘発白血病、MLL 再構成白血病等を含む。

10

#### 【0081】

いくつかの実施形態では、本発明は、(a) (i) MLL (または MLL 融合タンパク質) 及びメニンを含むサンプル；並びに (ii) チエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの化合物を提供すること；(b) 前記組成物を前記サンプルに投与すること；並びに (c) 前記 MLL と前記メニンとの、または前記 MLL 融合タンパク質と前記メニンとの相互作用を阻害することを含む、MLL (MLL1 及び MLL2) または MLL 融合タンパク質と、メニンとの相互作用の阻害方法を提供する。いくつかの実施形態では、チエノピリミジンまたはチエノピリジンクラスの化合物はサブ骨格 1 ~ 6 の 1 つを含む。いくつかの実施形態では、チエノピリミジンまたはチエノピリジンクラスの化合物は化合物 1 ~ 430 の 1 つを含む。

20

#### 【0082】

組成物は上記化合物と、対象の他の 1 つの化合物または他の化合物類とのいずれかの組み合わせを含んでよい。化合物の立体異性体、塩、及び誘導体も更に考慮される。

#### 【0083】

いくつかの実施形態では、本発明は、白血病を患う被験体に対して、白血病治療のための（例えば 1 つ以上の MLL 融合タンパク質のメニンへの、または MLL 野生型のメニンへの結合を阻害する）組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、白血病は AML または ALL を含む。いくつかの実施形態では、組成物はチエノピリミジンまたはチエノピリジンクラスの化合物を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、サブ骨格 1、2、3、4、4b、4c、4d、5、または 6 の 1 つの一般的構造を有する化合物を含む。いくつかの実施形態では、組成物は化合物 1 ~ 430 の 1 つ及び／またはその誘導体を含む。

30

#### 【0084】

いくつかの実施形態では、本発明は、MLL (または MLL 融合タンパク質) とメニンとの相互作用の阻害のために、1 つ以上の化合物をアッセイすることを含む、白血病治療に効果的な化合物のスクリーニング方法を提供する。いくつかの実施形態では、スクリーニングは in vitro で実施する。いくつかの実施形態では、スクリーニングは in vivo で実施する。いくつかの実施形態では、アッセイには蛍光偏光アッセイを含む。いくつかの実施形態では、アッセイには時間分解蛍光共鳴エネルギー転移アッセイを含む。いくつかの実施形態では、アッセイには核磁気共鳴 (NMR) 法を含む。いくつかの実施形態では、アッセイには細胞アッセイ及び／または動物（例えばマウス）実験を含む。

40

#### 【0085】

いくつかの実施形態では、本発明は、(a) (i) MLL とメニンとを含むサンプル、及び (ii) MLL とメニンとの相互作用を阻害するように構成される組成物、を提供すること、(b) 組成物をサンプルに投与すること、(c) MLL 及び／またはメニンを組成物と接触させること、並びに (d) MLL とメニンとの相互作用、及び MLL 融合タンパク質とメニンとの相互作用を阻害することを含む、MLL とメニンとの相互作用の阻害方法を提供する。いくつかの実施形態では、サンプルは白血病を患う被験体の細胞を含む。いくつかの実施形態では、被験体はヒト被験者またはヒト患者である。いくつかの実施

50

形態では、細胞は白血病を患う被験体内にある。いくつかの実施形態では、組成物はチエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの化合物を含む。いくつかの実施形態では、本発明は化合物1～430の任意の構造誘導体を含む。

#### 【0086】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書で記載される組成物及び／または化合物（例えばサブ骨格1～6の1つの誘導体、化合物1～430の1つ、等）の使用を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、白血病治療のために、本明細書で記載される組成物及び／または化合物（例えばサブ骨格1～6の1つの誘導体、化合物1～430の1つ、等）の使用を含む方法を提供する。

#### 【0087】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載される組成物を、前記疾病または状態を患う被験体に投与することを含む疾病または状態の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、疾病または状態には白血病、血液系腫瘍、固体腫瘍癌、または糖尿病を含む。いくつかの実施形態では、白血病は、AML、ALL、または混合系統系白血病を含む。

#### 【0088】

いくつかの実施形態では、本発明は、メニンと、MLL1、MLL2、MLL融合タンパク質、及びMLL部分的タンデム重複の1つ以上との相互作用の阻害方法を提供し、本明細書に記載される組成物を、MLLとメニンとを含むサンプルに投与することを含む。

#### 【0089】

いくつかの実施形態では、本発明は、染色体11q23における染色体転座により仲立ちされる疾患の治療方法を提供し、必要のある被験体に、治療上有効な量の本明細書に記載される組成物を投与することを含む。

#### 【0090】

いくつかの実施形態では、本発明は、メニンの他のタンパク質との相互作用により仲立ちされる疾患の治療方法を提供し、必要のある被験体に、治療上有効な量の本明細書に記載される組成物を投与することを含む。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0091】

【図1】チエノピリミジン化合物のメニンへの直接結合のバリデーション：a) 化合物1との複合物中におけるX線構造；b) 化合物1のメニンへの結合における等温滴定型熱量測定(ITC)。

【図2】チエノピリミジン化合物1、108、175による、ヒト細胞中のメニン：MLL-AF9相互作用の阻害を示す、MLL-AF9を導入したHEK293細胞中で実施した共免疫沈降(c o - I P)実験。

【図3】チエノピリミジン化合物は、陰性対照細胞株として使用した、MLL-AF9形質転換マウス骨髄細胞(BMC)中、及びE2H-HLF形質転換BMC中において、化合物1及び108に実施したMTT細胞生存アッセイ(インキュベーション時間：72時間)に示す通り、MLL白血病細胞の増殖を選択的に阻害する。

【図4】チエノピリミジン化合物は増殖曲線実験に示す通り、MLL-AF9形質転換BMCの増殖を阻害する。

【図5】MLL-AF9形質転換BMC及びHoxa9/Meis1形質転換BMC(陰性対照細胞株)中の化合物175に対して実施した増殖曲線実験であり、MLL融合タンパク質形質転換細胞に対する化合物の選択性の大きさを示している。

【図6】MLL-AF6及びMLL-GAS7形質転換BMC中の化合物175に対して実施した増殖曲線実験。

【図7】MLL-AF9 BMC中で実施したコロニー形成アッセイで評価した通り、化合物108はコロニー数を減少させ(左)、コロニーのモルホロジーを変化させる(右)。各ラウンドは7日かかる。

#### 【図8】メニン-MLL阻害剤は、CD11b分化マーカーの発現レベルの変化により評

10

20

30

40

50

価した通り（左）、M L L - A F 9 中での分化を誘発させ、細胞のモルホロジーを変化させる（右）。

【図 9】化合物 175 で処理を行った M L L - A F 9 B M C 中で誘発した分化：A . C D 11 b の発現レベルの変化、B . 細胞のモルホロジーの変化。

【図 10】メニン - M L L 阻害剤は M L L 融合タンパク質：H o x a 9 及び M e i s 1 の下流標的の発現を下方制御する。A . 化合物 1 及び 108 に対して M L L - A F 9 B M C で実施した定量的リアルタイム P C R。B . 化合物 175 に対して M L L - A F 9 B M C で実施した定量的リアルタイム P C R。

【図 11】メニン - M L L 阻害剤は、化合物 108 に実施した M T T 細胞生存アッセイに示す通り、異なるヒト白血病細胞株における 3 日間のインキュベーション後の、ヒト M L L 白血病細胞株の増殖を選択的に阻害する。  
10

【図 12】チエノピリミジン化合物は、ヒト M L L 白血病細胞株（例えば M L L - A F 4 転座 M V 4 ; 11）中の、アポトーシス（A）及び細胞周期停止（B）を誘発する。

【図 13】チエノピリミジン化合物 175 はヒト M L L 白血病細胞株の増殖を選択的に阻害し（A）、非 M L L 白血病細胞株では限定的な効果を有する（B）。

【図 14】チエノピリミジン化合物は、ヒト M L L 白血病細胞株中における、M L L 融合タンパク質（H o x a 9 及び M e i s 1）の下流標的の発現を下方制御する。

【図 15】チエノピリミジン化合物は、ヒト M L L 白血病細胞株 M V 4 ; 11（A）及び T H P - 1（B）中における分化を誘発する。

【図 16】マウスに、化合物の経口（p . o .）及び静脈内（i . v .）注入した後の化合物 108 の薬物動態学（P K）プロファイル。  
20

【図 17】化合物の i . p .（腹腔内）注射後の、マウス内の化合物 108 の M T D（最大耐用量）調査。

【図 18】M L L - A F 9 白血病のマウスモデルにおける、化合物 108 の i n v i v o 有効性調査。用量 75 m g / k g の i . p . 注射を一日一度行った後、白血病マウスの生残の増加が観察された。

【図 19】化合物の i . p . 及び経口投与後の、化合物 175 に対するマウスの P K プロファイル。

【図 20】化合物の i . v .（15 m g / k g）及び経口（30 m g / k g）投与後の化合物 219 に対する P K プロファイル。  
30

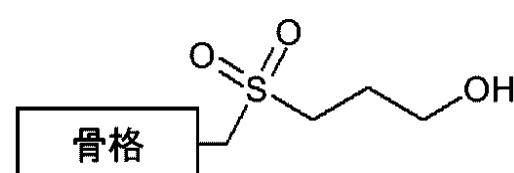
【図 21】M V 4 ; 11 M L L 白血病細胞を皮下注射した B A L B / c マウスにおける、化合物 219 の i n v i v o 有効性実験。25 m g / k g 及び 35 m g / k g の用量で、i . p . 経由で化合物を一日一度投与した。

【発明を実施するための形態】

【0092】

（定義）

置換基を指すのに本明細書で使用する名称は、置換基内の官能基が、骨格または主構造から分枝する順に読まれる、I U P A C 形式または修正形式である。例えば、修飾名称では、メチルスルホニルプロパノールとは、C H<sub>2</sub> S O<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O H、または【化 14】



を意味する。

【0093】

別の例として、修飾名称に従うと、メチルアミン置換基は

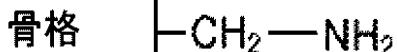
10

20

30

40

【化15】



である。

【0094】

一方で、アミノメチル置換基は

【化16】



10

である。

【0095】

置換基の全ての化学物質名は、IUPAC及び／または修飾名称の観点から、かつ本明細書に示した、及び／または記載した化学構造を参照して解釈されなければならない。

【0096】

用語「システム」とは、所望の目的を実施するためのネットワークを形成する対象物、化合物、方法、及び／または装置の群を意味する。

【0097】

本明細書で使用する場合、「サンプル」とは、本明細書において提供する組成物及び方法にさらされることが可能なものを意味する。サンプルは *in vitro* または *in vivo* に存在してよい。いくつかの実施形態では、サンプルは2つ以上の被験体または個体からの「混合」サンプルである。いくつかの実施形態では、本明細書において提供する方法は、サンプルを精製または単離することを含む。いくつかの実施形態では、サンプルは精製または非精製タンパク質である。いくつかの実施形態では、サンプルは臨床設定または研究設定からのものであってよい。いくつかの実施形態では、サンプルは細胞、液体（例えば血液、尿、細胞質）、組織、臓器、溶解細胞、生物全体等を含んでよい。いくつかの実施形態では、サンプルは被験体由来であってよい。いくつかの実施形態では、サンプルは1つ以上の部分または被験体全体を含んでよい。

30

【0098】

本明細書で使用する場合、用語「被験体」とは、ヒト、非ヒト靈長類、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、ブタ、齧歯類（例えばマウス）等を意味するが、これらに限定されるわけではない。用語「被験体」及び「患者」は同じ意味で用いられてよく、用語「患者」とは一般に、臨床医またはヘルスケア提供者からの治療または予防手段を求めるまたは受け取るヒト被験体を意味する。

【0099】

本明細書で使用する場合、用語「癌の危険性がある被験体」または「白血病の危険性がある被験体」とは、癌及び／または白血病が進行する1つ以上の危険因子を有する被験体を意味する。危険因子としては、性別、年齢、遺伝的素因、環境暴露、並びに以前の癌の発生、すでに罹っている非癌性疾患、及びライフスタイルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0100】

本発明で使用する場合、用語「被験体内の癌の特性決定」「被験体内の白血病の特性決定」とは、被験体内で、癌及び／または白血病サンプルの1つ以上の性質を同定することを意味し、良性、前癌性または癌性組織または細胞の存在及び癌（例えば白血病）の段階を含むが、これらに限定されない。癌（例えば白血病）は、癌細胞を本発明の組成物及び方法により同定することにより性質決定してよい。

【0101】

用語「試験化合物」及び「候補化合物」とは、体の機能の疾病、病気、病、または疾患

50

(例えば癌)を治療または予防するために使用する任意の化学成分、製薬、薬剤、及び候補となるもの等を意味する。試験化合物は、機知の、及び可能性のある治療化合物の両方を含む。本発明のスクリーニング方法を用いてスクリーニングすることにより、試験化合物が治療用であることを測定することができる。

#### 【0102】

本発明で使用する場合、用語「有効量」とは、有益または所望の結果に影響を及ぼすのに十分な化合物(例えば上記に提示した、または本明細書の別の箇所に記載した構造を有する化合物)の量を意味する。有効量は一回以上の投与、塗布または用量で投与することができ、特定の配合物または投与経路に限定されない、または限定することを目的とはしていない。

10

#### 【0103】

本発明で使用する場合、用語「同時投与」とは、被験体に、少なくとも2つの作用物質(例えば上記に提示した、または本明細書の別の箇所に記載した構造を有する化合物)または療法を投与することを意味する。いくつかの実施形態では、2つ以上の作用物質/療法の同時投与は並行して行う。他の実施形態では、第1の作用物質/療法は第2の作用物質/療法の前に投与する。当業者は、用いられる種々の作用物質/療法の配合物及び/または投与経路は異なることを理解するであろう。同時投与のための適切な用量は、当業者により速やかに決定することができる。いくつかの実施形態では、作用物質/療法が同時投与される場合、それぞれの作用物質/療法は、単独での投与に適切な用量よりも低い用量で投与される。したがって、同時投与は特に、作用物質/療法の同時投与が、既知の潜在的に有害な(例えば有毒性の)作用物質の必要用量を低下させる実施形態において望ましい。

20

#### 【0104】

本発明で使用する場合、用語「医薬組成物」とは、組成物を*in vivo*、*in vitro*または*ex vivo*で診断または治療用の使用に特に好適にする、活性剤と、不活性または活性担体との組み合わせを意味する。

30

#### 【0105】

本発明で使用する場合、用語「製薬上許容できる担体」とは、リン酸緩衝生理食塩水溶液、水、エマルション(例えばo/wまたはw/oエマルション)、及び様々な種類の湿润剤等の標準的な医薬担体のいずれかを意味する。組成物はまた、安定剤及び防腐剤を含むことができる。担体の例としては、安定剤及び補助剤がある(例えば、Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]を参照のこと)。

40

#### 【0106】

本発明で使用する場合、用語「薬剤として許容される塩」とは、被験体への投与に際して、本発明の化合物または活性代謝産物もしくはその残基を提供することができる、本発明の化合物の任意の薬剤として許容される塩(例えば酸または塩基)を意味する。当業者に既知のように、本発明の化合物の「塩」は無機または有機酸及び塩基から誘導してよい。酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、蟻酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸等が挙げられるが、これらに限定されない。シユウ酸等の他の酸は、それら自体は製薬上許容できないが、本発明の化合物、及び製薬上許容できるそれらの酸付加塩を得るための中間体として有用な塩の調製に用いてよい。

#### 【0107】

塩基の例としては、アルカリ金属(例えばナトリウム)水酸化物、アルカリ土類金属(例えばマグネシウム)水酸化物、アンモニア、及び式 $NW_4^+$ の化合物(式中WはC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル等)が挙げられるが、これらに限定されない。

50

## 【0108】

塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペニタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシタノスルホン酸塩、乳酸、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シユウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアニ酸塩、トシリ酸塩、ウンデカン酸塩、等が挙げられるが、これらに限定されない。塩の他の例としては、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{NH}_4^+$ 、及び $\text{NW}_4^+$ （式中は $\text{C}_{1-4}$ はアルキル基である）等の好適なカチオンを化合した、本発明の化合物のアニオンが挙げられる。

10

## 【0109】

治療用の使用には、本発明の化合物の塩が製薬上許容できると考えられる。しかし、製薬上許容できない酸及び塩基の塩も、例えば、製薬上許容できる化合物の調製または精製に使用可能であることが見いだされてよい。

## 【0110】

本明細書で使用する場合、用語「前記化合物を被験体に投与するための取扱説明書」、及びその文法的均等物としては、ウイルス感染を特徴とする治療用キットに含まれる組成物の使用のための取扱説明書（例えば投薬、投与経路、実際の治療経過に伴う患者特有の特性に関係する治療医向けのデシジョンツリー）が挙げられる。本発明の化合物（例えば上記構造に示す、及び本明細書の他の箇所に提示するもの）は、キット内にパッケージ化することが可能であり、パッケージには、被験体に化合物を投与するための取扱説明書を含んでよい。

20

## 【0111】

本発明で使用する場合、用語「アルキル」とは、二重または三重結合を含まない炭素及び水素からなる部位を意味する。アルキルは線状、分枝状、環状、またはこれらの組み合わせであってよく、かつ1~50個の炭素原子を含有してよい。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル異性体（例えばn-ブチル、イソブチル、tert-ブチル等）、シクロブチル異性体（例えばシクロブチル、メチルシクロプロピル等）、ペンチル異性体、シクロペニタン異性体、ヘキシリ異性体、シクロヘキサン異性体等が挙げられるが、これらに限定されない。別段定めがない限り（例えば置換アルキル基、ヘテロアルキル、アルコキシ基、ハロアルキル、アルキルアミン、チオアルキル等）、アルキル基は炭素及び水素原子のみを含有する。

30

## 【0112】

本発明で使用する場合、用語「直鎖アルキル」とは、炭素及び水素原子鎖（例えばエタン、プロパン、ブタン、ペタン、ヘキサン等）を意味する。直鎖アルキル基は、-( $\text{CH}_2$ )<sub>q</sub> $\text{CH}_3$ （qは0~49）の表記により表されてよい。表記「 $\text{C}_{1-12}$ アルキル」または類似の表記は、メチル、エチル、プロピル異性体（例えばn-プロピル、イソプロピル等）、ブチル異性体、シクロブチル異性体（例えばシクロブチル、メチルシクロブチル等）、ペンチル異性体、シクロペニチル異性体、ヘキシリ異性体、シクロヘキシリ異性体、ヘプチル異性体、シクロヘプチル異性体、オクチル異性体、シクロオクチル異性体、ノニル異性体、シクロノニル異性体、デシル異性体、シクロデシル異性体等の、1~12個の炭素原子を有するアルキルを意味する。類似の表記とは、異なる範囲の炭素原子数を有するアルキルを意味する。

40

## 【0113】

本発明で使用する場合、用語「分枝アルキル」とは、二重または三重結合のない、鎖中にフォーク、分枝、及び/または分割を含有する炭素及び水素原子鎖（例えば3,5-ジメチル-2-エチルヘキサン、2-メチルペタン、1-メチルシクロブタン、o-ジメチルシクロヘキサン等）を意味する。「分枝」とは炭素鎖の分岐を意味し、「置換」とは

50

、部分における非炭素／非水素原子の存在を意味する。別段定めがない限り（例えば置換分枝アルキル基、分枝ヘテロアルキル、分枝アルコキシ基、分枝ハロアルキル、分枝アルキルアミン、分枝チオアルキル等）、分枝アルキル基は炭素及び水素原子のみを含有する。

#### 【0114】

本発明で使用する場合、用語「シクロアルキル」とは、完全飽和单環式または多環環式の炭化水素環系を意味する。2つ以上の環からなる場合、環は縮合、架橋またはスピロ結合で結合してよい。本出願のシクロアルキル基は、3～10個の炭素(C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>)の範囲で変動してよい。シクロアルキル基は非置換、置換、分枝鎖、及び／または非分岐鎖であってよい。典型的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニル、シクロヘキシル等が挙げられるが、これらに限定されない。置換される場合、特に指示がない限り、置換基はアルキル基であってよい、またはアルキル基の置換基に関して上記で示したものから選択されてよい。別段定めがない限り（例えば置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル、シクロアルコキシ基、ハロシクロアルキル、シクロアルキルアミン、チオシクロアルキル等）、アルキル基は炭素及び水素原子のみを含有する。

10

#### 【0115】

本発明で使用する場合、用語「ヘテロアルキル」とは本明細書に定義するアルキル基を意味し、1つ以上の炭素原子は、1つ以上のヘテロ原子（例えば酸素、硫黄、窒素、リン、ケイ素、またはそれらの組み合わせ）により独立して置換される。非炭素置換基を含有するアルキル基は直鎖アルキル、分枝アルキル、シクロアルキル（例えばシクロヘテロアルキル）、またはそれらの組み合わせであってよい。非炭素は末端位置にあってよい（例えば2-ヘキサノール）、またはアルキル基と一体化してよい（例えばジエチルエーテル）。

20

#### 【0116】

本発明で使用する場合、用語「置換」（例えば置換アルキレン）は、言及する基（例えばアルキル、アリール等）が置換基（例えば炭素／水素のみの置換基、ヘテロ置換基、ハロ置換基等）を含むことを意味する。本発明で使用する場合、用語「任意に置換された」とは、言及する基（例えばアルキル、シクロアルキル等）が1つ以上の更なる基により置換されても、またはされなくてもよいことを意味する。置換基はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、メルカプチル、シアノ、ハロ、カルボニル、チオカルボニル、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、ニトロ、ペルハロアルキル、ペルフルオロアルキル、及びモノ、及びジ置換アミノ基を含むアミノ、並びにそれらの保護誘導体から選択されてよいが、これらに限定されない。置換基の非限定的例としては、ハロ、-CN、-OR、-C(O)R、-OC(O)R、-C(O)OR、OC(O)NR、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-SR、-S(=O)R、-S(=O)<sub>2</sub>R、-NHR、-N(R)<sub>2</sub>、-NHC(O)R、-NHCOO-、-C(O)NH-、S(=O)<sub>2</sub>NHR、-S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-NHS(=O)<sub>2</sub>、-NHS(O)<sub>2</sub>R、C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>アルキル、C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ置換C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>アルキル、ハロ置換C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>アルコキシが挙げられ、式中、各RはH、ハロ、C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>アルキル、C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ置換C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>アルキル、ハロ置換C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>アルコキシから独立して選択される。

30

#### 【0117】

本発明で使用する場合、用語「置換アルキル」とは、本明細書に定義するアルキル基を意味し、1つ以上の非炭素原子含有部位（例えば、場合により炭素原子に加えて、非炭素原子を含有する基）を表す。非炭素原子含有部位の原子は、酸素、硫黄、窒素、リン、ケイ素、ハロゲン（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、またはこれらの組み合わせを含有してよい。非炭素原子含有部位はまた、炭素及び水素を含んでもよい。非炭素置換基

40

50

を含有するアルキル基は直鎖アルキル、分枝アルキル、シクロアルキル（例えばシクロヘテロアルキル）、またはそれらの組み合わせであってよい。置換置換アルキル基の例としては、2-ヘキサノール、ジエチルエーテル（ヘテロアルキルとも）、1-クロロプロパン等が挙げられる。

### 【0118】

本発明で使用する場合、用語「ヘテロアリール」または「複素環式芳香族化合物」とは、単環式、二環式、三環式、及び多環式環系（例えば4個またはそれ以上の員環を有する）を意味し、系内の少なくとも1つの環は芳香族であり、系内の少なくとも1つの環は窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含有し、かつここで、系内の各環は3～7個の員環を含有する。本明細書で別段に指定がない限り、ヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の好適な置換基は通常、ハロゲン、-R、-OR、-SR、-NO<sub>2</sub>、-CN、-N(R)<sub>2</sub>、-NRC(O)R、-NRC(S)R、-NRC(OR)N(R)<sub>2</sub>、-NRC(S)N(R)<sub>2</sub>、-NRCO<sub>2</sub>R、-NRRNC(OR)R、-NRRNC(O)N(R)<sub>2</sub>、-NRNRC(OR)N(R)<sub>2</sub>、-NRNRCO<sub>2</sub>R、-C(O)C(O)R、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R、-CO<sub>2</sub>R、-C(S)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(S)N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、-C(O)N(OR)R、-C(NOR)R、-S(O)<sub>2</sub>R、-S(O)<sub>3</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-S(O)R、-NRSO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-NRSO<sub>2</sub>R、-N(OR)R、-C(=NH)-N(R)<sub>2</sub>、-P(O)<sub>2</sub>R、-PO(R)<sub>2</sub>、-OPO(R)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)O<sub>2</sub>NHC(O)R、Rにて任意的に置換されたフェニル(Ph)、Rにて任意的に置換された-O(Ph)、Rにて任意的に置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(Ph)、またはRにて任意的に置換された-CH=CH(Ph)から選択され、各独立して存在するRは水素、任意に置換されたC<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>アルキル、任意に置換されたC<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>アルコキシ、非置換5～6員環ヘテロアリール、フェニル、-O(Ph)、もしくは-CH<sub>2</sub>(Ph)から選択され、または、同一の置換基もしくは異なる置換基上に独立して存在する2つのRは、各Rが結合する原子と結合し、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、任意に置換された3～12員環の飽和、部分的不飽和、または完全不飽和单環式または二環式環を形成する。本発明で使用するヘテロアリール基の非限定的例としては、ベンゾフラニル基、ベンゾフラザニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンゾピラニル基、ベンズチアゾリル基、ベンゾチエニル基、ベンズアゼピニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチオピラニル基、ベンゾ[1,3]ジオキソール基、ベンゾ[b]フリル基、ベンゾ[b]チエニル基、シンノリニル基、フラザニル基、フリル基、フロピリジニル基、イミダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、インドリン-2-オン基、インダゾリル基、イソインドリル基、イソキノリニル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、1,8-ナフチリジニル基、オキサゾリル基、オキサンドリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、フタラジニル基、ブテリジニル基、ブリニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、キノキサリニル基、キノリニル基、キナゾリニル基、4H-キノリジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、及びテトラゾリル基が挙げられる。本明細書における構造または実施例にて示した任意の置換基は、本発明の実施形態にて使用するための好適な置換基としてみなされなければならない。

### 【0119】

本発明で使用する場合、用語「複素環」の「ヘテロシクロアルキル」とは、本明細書に定義するシクロアルキルを意味し、ここで、1つ以上の環状炭素は--O--、--N=、--NR--、--C(O)--、--S--、--S(O)--または--S(O)<sub>2</sub>--から選択される部位により置換され、前記基が2つの隣接するOまたはS原子を含まない場合、式中、Rは水素、C<sup>1</sup>-C<sup>8</sup>アルキルまたは窒素保護基である。本発明で使用するヘテロシクロアルキル基の非限定例としては、モルホリノ基、ピロリジニル基、ピロリジニル-2-オン基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピペリジニロン基、1,4

10

20

30

40

50

- ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [ 4 , 5 ] デシ - 8 - イル基、 2 H - ピロリル基、 2 - ピロリニル基、 3 - ピロリニル基、 1 , 3 - ジオキソラニル基、 2 - イミダゾリニル基、 イミダゾリジニル基、 2 - ピラゾリニル基、 ピラゾリジニル基、 1 , 4 - ジオキサンニル基、 1 , 4 - ジチアニル基、 チオモルフォリニル基、 アゼパニル基、 ヘキサヒドロ - 1 , 4 - ジアゼピニル基、 テトラヒドロフラニル基、 ジヒドロフラニル基、 テトラヒドロチエニル基、 テトラヒドロピラニル基、 ジヒドロピラニル基、 テトラヒドロチオピラニル基、 チオキサンニル基、 アゼチジニル基、 オキセタニル基、 チエタニル基、 オキセパニル基、 チエパニル基、 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジニル基、 2 H - ピラニル基、 4 H - ピラニル基、 ジオキサンニル基、 1 , 3 - ジオキソラニル基、 ジチアニル基、 ジチオラニル基、 ジヒドロピラニル基、 ジヒドロチエニル基、 ジヒドロフラニル基、 イミダゾリニル基、 イミダゾリジニル基、 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサンニル基、 及び 3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタニル基が挙げられる。

10

## 【 0120 】

( 発明を実施するための形態 )

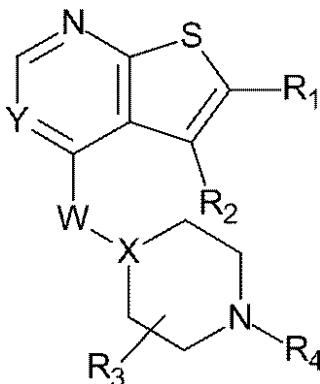
本発明は、 チエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの化合物を提供する。ある種の実施形態において、 1 つ以上の疾病または状態（例えは白血病）の治療または予防のための、 チエノピリミジン化合物を提供する。白血病またはその再発の治療及び／または予防を目指す本発明の実施形態を、 本明細書に記載する；しかし、 本明細書に記載される組成物及び方法は白血病用途に限定されないと理解すべきである。むしろ、 いくつかの実施形態では、 本明細書に記載される組成物及び方法は、 乳癌、 脾臓癌、 前立腺癌、 肝臓癌及び結腸癌、 グリア芽腫、 糖尿病等を含むがこれらに限定されない他の癌治療及び／または予防に対しても有用であると理解されなければならない。本明細書で提供する化合物は治療上の使用に限定されない；このクラスの化合物の更なる使用もまた、 考慮される。

20

## 【 0121 】

いくつかの実施形態では、 本発明のチエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの化合物は一般式

## 【 化 17 】



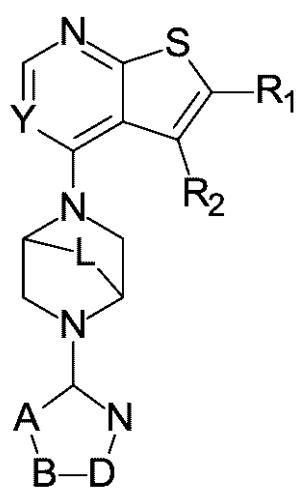
30

を含む；式中、 W 、 X 、 Y 、 及び R 1 ~ R 4 は独立して、 本明細書に記載される任意の好適な置換基、 または当業者に理解される他のものを含む。 いくつかの実施形態では、 本発明のチエノピリミジンクラスの化合物は以下の一般式の 1 つを含む：

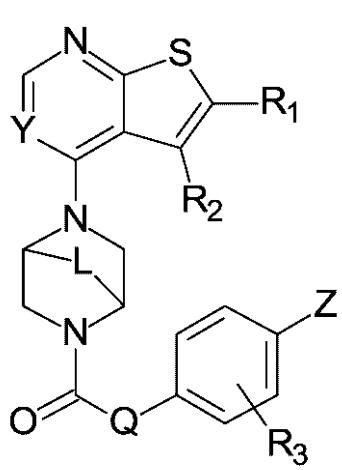
40

【化18】

サブ骨格1

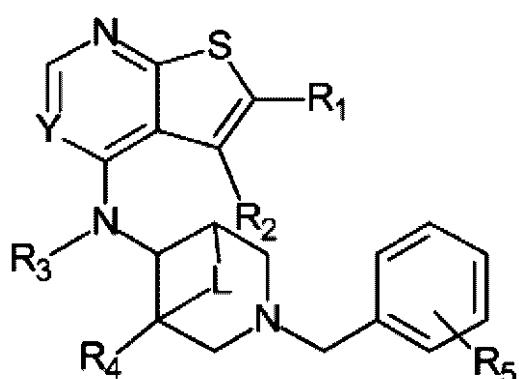


サブ骨格2

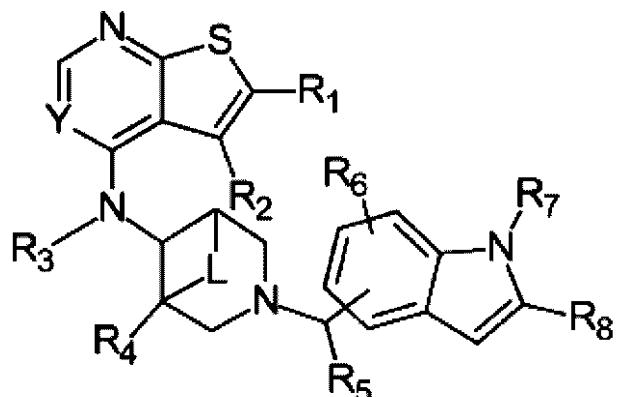


10

サブ骨格3



サブ骨格4

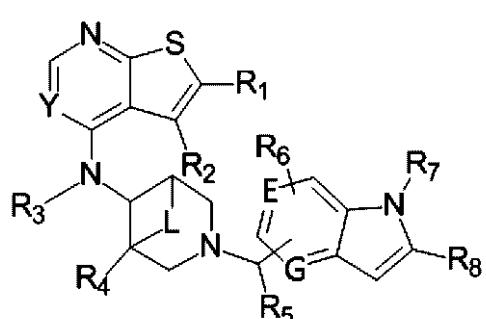


20

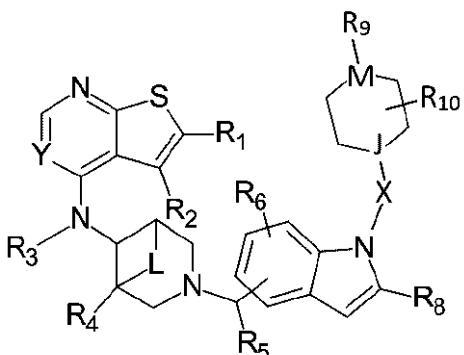
30

## 【化19】

サブ骨格4 b

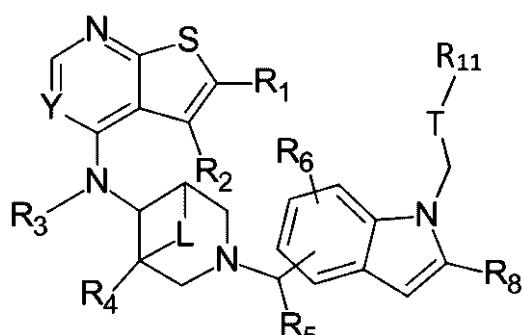


サブ骨格4 c

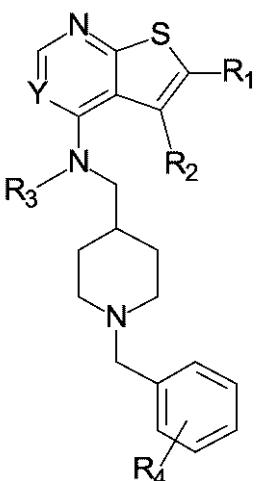


サブ骨格4 d

;

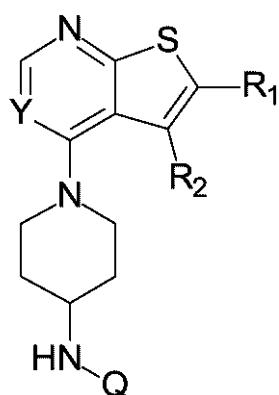


サブ骨格5



サブ骨格6

; 及び



10

20

30

40

50

## 【0122】

いくつかの実施形態では、上記構造のR1～R11、A、B、D、E、G、J、L、M、Q、T、X、Y、及びZはそれぞれ独立して、以下の部位の1つまたは任意の組み合わせを含むかまたはそれらからなる：

単一原子：H、Cl、Br、F、またはI；

アルカン（アルキル基）：メタン（メチル）、エタン（エチル）、プロパン（プロピル）、ブタン（ブチル）、ペンタン（ペンチル）、ヘキサン（ヘキシル）、または任意の好適な直鎖もしくは分枝鎖C<sup>1</sup>～C<sup>20</sup>アルカン；

アルケン：メテン、エテン、プロペン、ブテン、ペンテン、ヘキセン、または任意の好適なC<sup>7</sup>～C<sup>20</sup>アルケン；

アルキン：メチン、エチン、プロピン、ブチン、ペンチン、ヘキシン、または任意の好適な  $C^7 - C^{20}$  アルキン；

シクロアルカン：シクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、または任意の好適な  $C^7 - C^{20}$  シクロアルカン；

芳香環（例えば炭素のみまたは複素環式芳香族化合物（例えばヘテロアリール））：フラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ピロール、インドール、イソインドール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾ[*c*]チオフェン、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、ブリン、ピラゾール、インダゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、イソオキサゾール、ベンズイソキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、キノロン、イソキノリン、ピラジン、キノキサリン、ピリミジン、キナゾリン、ピリダジン、シンノリン、フタラジン、トリアジン（例えば1, 2, 3-トリアジン；1, 2, 4-トリアジン；1, 3, 5-トリアジン）、チアジアゾール等；

ハロアルカン：ハロメタン（例えばクロロメタン、ブロモメタン、フルオロメタン、ヨードメタン）、ジ及びトリハロメタン（例えばトリクロロメタン、トリブロモメタン、トリフルオロメタン、トリヨードメタン）、1-ハロエタン、2-ハロエタン、1, 2-ジハロエタン、1-ハロプロパン、2-ハロプロパン、3-ハロプロパン、1, 2-ジハロプロパン、1, 3-ジハロプロパン、2, 3-ジハロプロパン、1, 2, 3-トリハロプロパン、並びに任意の他の好適なアルカン（または置換アルカン）及びハロゲン（例えばC 1, Br, F, I等）；

アルコール： $OH$ 、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、環状アルコール（例えばシクロヘキサノール）、芳香族アルコール（例えばフェノール）、または $OH$ 部位と第2の部位との任意の他の好適な組み合わせ；

ケトン：メチルメチルケトン（アセトン）、メチルエチルケトン（ブタノン）、プロピルエチルケトン（ペンタノン）、またはアルキル鎖と=Oとの任意の他の好適な組み合わせ；

アルデヒド：メタナール、エタナール、プロパナール、ブタナール、ペンタナール、ヘキサナール、またはアルキル鎖と=Oとの任意の他の好適な組み合わせ；

カルボキシレート：メタノエート、エタノエート、プロパノエート、ブタノエート、ペンタノエート、ヘキサノエート、またはアルキル鎖と $OO^-$ との任意の他の好適な組み合わせ；

カルボン酸：メタン酸、エタン酸、プロパン酸、ブタン酸、ペンタン酸、ヘキサン酸またはアルキル鎖と $OOH$ との任意の他の好適な組み合わせ；

エーテル：メトキシ、エトキシ、メチルメトキシ、エチルメトキシ、またはOを取り巻くアルキル鎖の任意の他の好適な組み合わせ；

アミド：メタンアミド( $CONH_2$ )、エタンアミド( $CH_2CONH_2$ )、プロパンアミド( $(CH_2)_2CONH_2$ )、アルカン<sup>n</sup>アミド( $(CH_2)_nCONH_2$ )、n-メチルアルカン<sup>n</sup>アミド( $(CH_2)_nCONHCH_3$ )、c-メチルアルカン<sup>n</sup>アミド( $(CH_2)_nNHCOCH_3$ )、n-アルキルアルカン<sup>n</sup>アミド( $(CH_2)_nCONH(CH_2)_mCH_3$ )、c-メチルアルカン<sup>n</sup>アミド( $(CH_2)_nNHCO(CH_2)_mCH_3$ )等；

第一級アミン： $NH_2$ 、メチルアミン、エチルアミン、シクロプロピルアミン等；

第二級アミン：アミノメチル( $NHCH_3$ )、アミノエチル( $NHCH_2CH_3$ )、メチルアミノメチル( $CH_2NHC_3$ ；メチルアミンメタンとも呼ばれる)、アルキル<sup>n</sup>アミノメタン( $(CH_2)_nNHCH_3$ )等；

第三級アミン：ジメチルアミン( $N(CH_3)_2$ )、ジメチルアミン( $N(CH_3)_2$ )、メチルエチルアミン( $NCH_3CH_2CH_3$ )、メタンジエチルアミン( $CH_2N(CH_2CH_3)_2$ ；メチルアミンジエタンとも呼ばれる)等；

アジド：メチルアジド( $CH_2NNN$ )、エチルアジド( $(CH_2)_2NNN$ )、アルキル<sup>n</sup>アジド( $(CH_2)_nNNN$ )等；

シアネート：メチルシアネート( $CH_2OCN$ )、エチルシアネート( $(CH_2)_2OC$ )

10

20

30

40

50

N)、アルキル<sup>n</sup>シアネート((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O CN)等;  
 シアノ:シアノ(-CN)、メチルカルボニトリル(CH<sub>2</sub>CN)、エチルカルボニトリル((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN)、アルキル<sup>n</sup>カルボニトリル((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN)等;  
 チオール:メタンチオール(CH<sub>2</sub>SH)、エタンチオール((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SH)、アルカン<sup>n</sup>チオール((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SH)等;  
 スルフィド:ジメチルスルフィド(CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>)、メチルエチルスルフィド(CH<sub>2</sub>SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、アルキル<sup>n</sup>アルキル<sup>m</sup>スルフィド((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m-1</sub>CH<sub>3</sub>)等;  
 スルホキシド:ジメチルスルホキシド(CH<sub>2</sub>SOCH<sub>3</sub>)、メチルエチルスルホキシド(CH<sub>2</sub>SOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、アルキル<sup>n</sup>アルキル<sup>m</sup>スルホキシド((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO(CH<sub>2</sub>)<sub>m-1</sub>CH<sub>3</sub>)等;  
 スルホン:ジメチルスルホン(CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;メチルスルホンメチルとも呼ばれる)、メチルエチルスルホン(CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;メチルスルホンエチルとも呼ばれる)、アルキル<sup>n</sup>アルキル<sup>m</sup>スルホン((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m-1</sub>CH<sub>3</sub>;アルキル<sup>n</sup>スルホンアルキル<sup>m</sup>とも呼ばれる)、R<sup>x</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>(式中、R<sup>x</sup>及びR<sup>y</sup>は、本一覧にて提供される任意の部位、またはそれらの組み合わせから独立して選択される)等;  
 スルфин酸:SO<sub>2</sub>H、メチルスルфин酸(CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H)、エチルスルфин酸((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>H)、アルキル<sup>n</sup>スルфин酸((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>H)等;  
 チオシアネート:SCN、メチルチオシアネート(CH<sub>2</sub>SCN)エチルチオシアネート((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCN)、アルキル<sup>n</sup>チオシアネート((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SCN)等;  
 ホスフェート:OP(=O)(OH)<sub>2</sub>、メチルホスフェート(CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>)、エチルホスフェート((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>)、アルキル<sup>n</sup>ホスフェート((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>)等。

## 【0123】

各種実施形態では、上に列挙した部位は、任意の好適な配座のX、Y、Z、A、B、D及び/またはR位にて結合している。いくつかの実施形態では、上に列挙した官能基を組み合わせて、表1~8の化合物1~430に示した置換基を作製する。

## 【0124】

## 【表1-1】

表1:メニン-ML阻害剤のサブ骨格1の例。

LC-MS条件: UV波長: 254 nm

カラムタイプ: Phenomenex Ki TLC条件:

netex 2.6 u C18 プレート: プレコートシリカゲル60 F<sub>254</sub>

カラム寸法: 3.0 mm×50 mm 展開溶媒: DCM:MeOH:NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O, 2

温度: 60°C 0:1:0.1

溶媒A: 0.1%TFA水溶液

溶媒B: 0.1%MeCN中TFA

勾配プログラム: 5%~100% B/6分

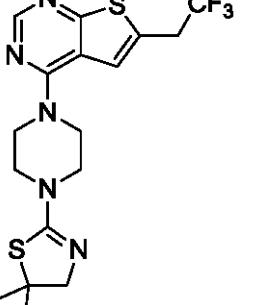
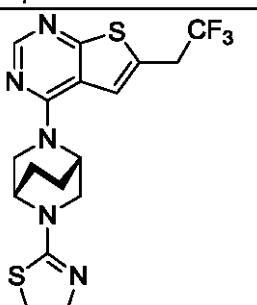
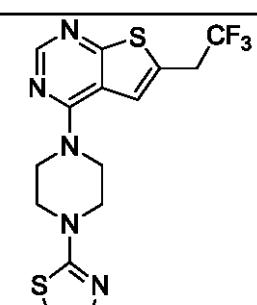
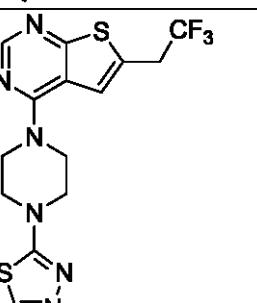
10

20

30

40

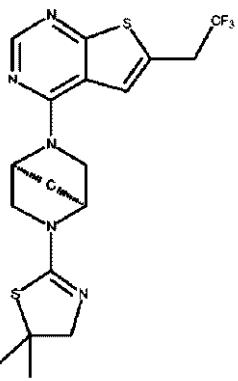
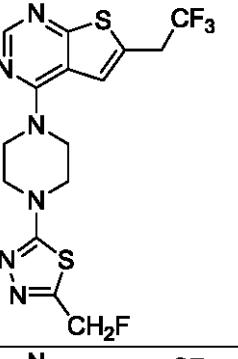
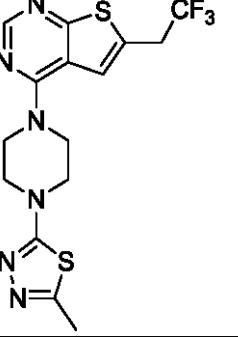
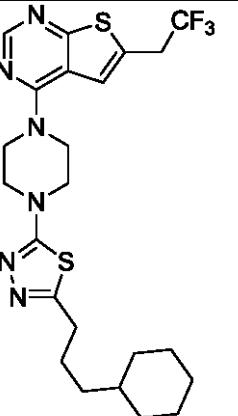
【表 1 - 2】

化合物番号	構造	[MH] <sup>+</sup>	LC-MS R T、min. または TLC R <sub>f</sub>
I C 5 0 の阻害剤 < 0. 1 μM			
1		416.1	0.5
2		442.1	0.6
I C 5 0 の阻害剤 0. 1 μM~0. 5 μM			
3		427.3	1.71 min
4		399.1	1.13 min

【表 1 - 3】

【表1-4】

【表1-5】

			
I C 5 0 の阻害剤 0. 5 μM~2 μM			
15		419. 2	1. 89 min
16		401. 2	1. 51 min
17		511. 3	2. 56 min

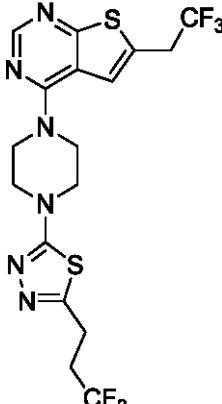
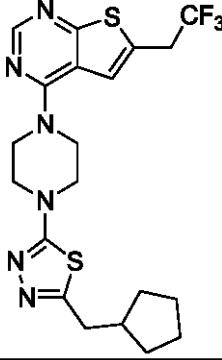
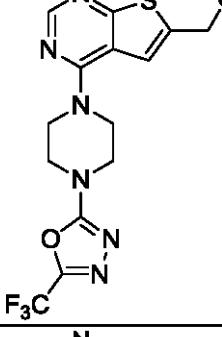
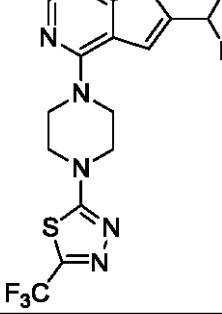
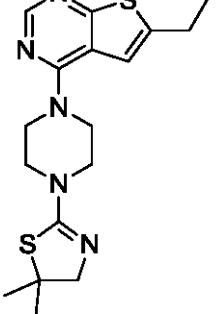
10

20

30

40

【表 1 - 6】

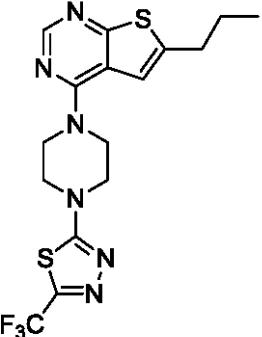
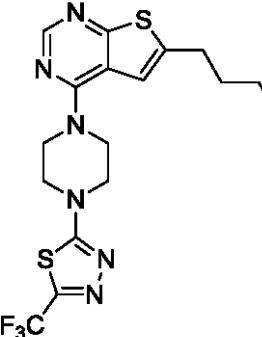
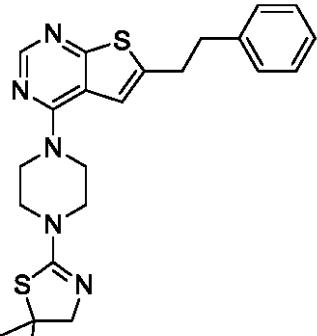
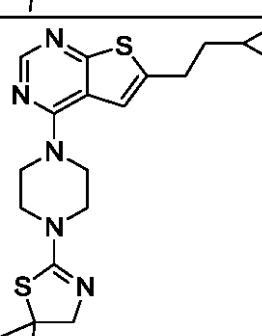
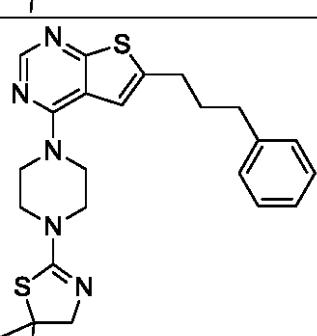
18		483.4	1. 89 min	10
19		469.3	2. 50 min	20
20		439.0	2. 30 min	30
21		473.2	2. 48 min	40
22				

【表 1 - 7】

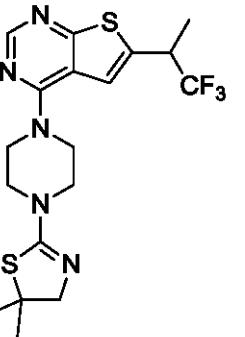
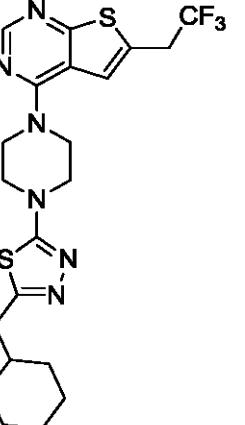
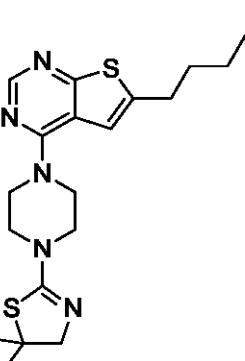
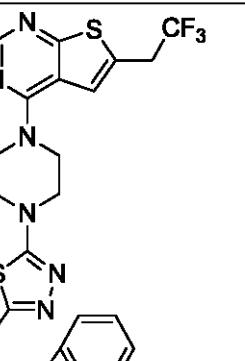
【表1-8】

28		413.0	2.01 min	10
29		327.5	1.42 min	
30		376.5	1.42 min	20
31		359.5	1.61 min	30
32		415.6	2.07 min	40

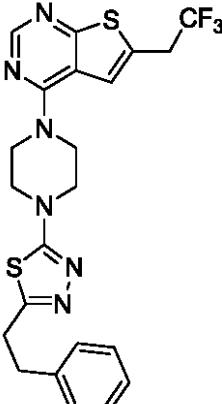
【表 1 - 9】

3 3		4 1 5. 6	2. 0 9 m i n	10
3 4		4 2 9. 4	2. 2 6 m i n	
3 5		4 3 8. 2	0. 6	20
3 6		4 0 2. 2	0. 6	30
3 7		4 5 2. 2	0. 6	40

【表 1 - 10】

3 8		4 3 0 . 1	0 . 7
3 9		4 8 3 . 2	0 . 6
4 0		4 6 6 . 2	0 . 6
4 1		5 0 5 . 2	0 . 6

【表1-11】

42		491.1	0.6
----	-----------------------------------------------------------------------------------	-------	-----

10

【0125】

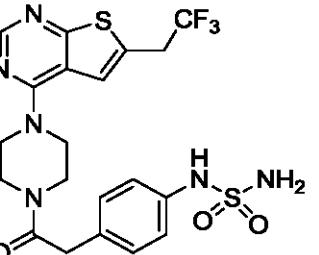
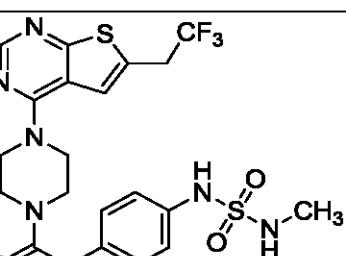
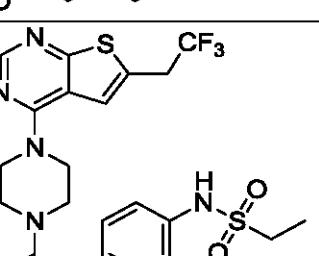
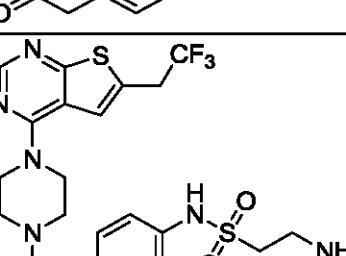
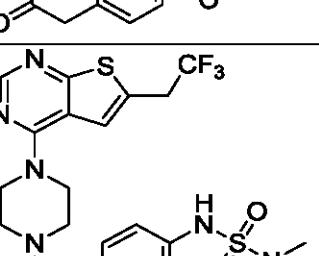
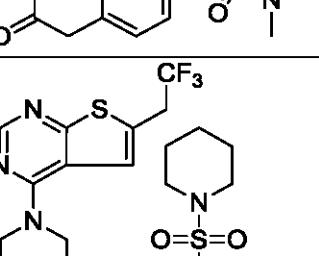
表2：メニン-MLL阻害剤のサブ骨格2の例。

【0126】

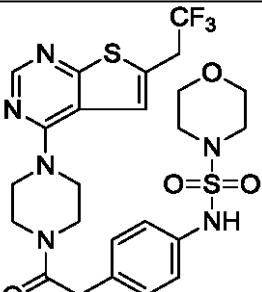
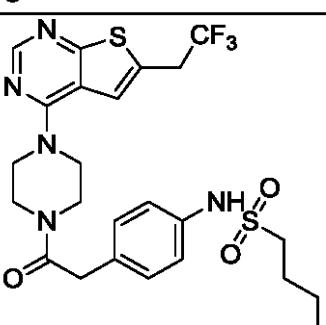
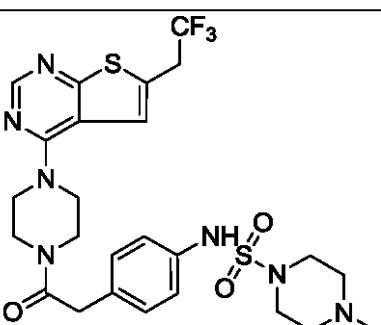
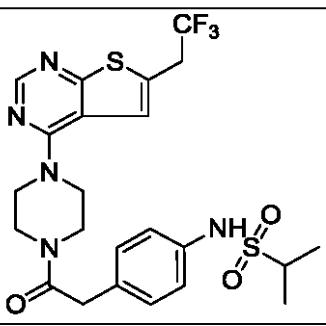
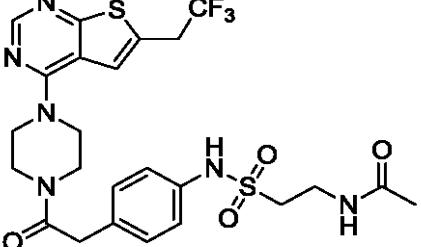
【表 2 - 1】

化合物番号	構造	[MH] <sup>+</sup>	LC-MS RT、min. またはTLC R <sub>f</sub>
IC50の阻害剤 < 0.1 μM			
43		513.1	0.4
44		514.1	0.2
45		514.3	1.76 min
46		528.1	1.70 min

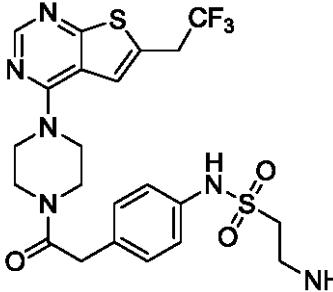
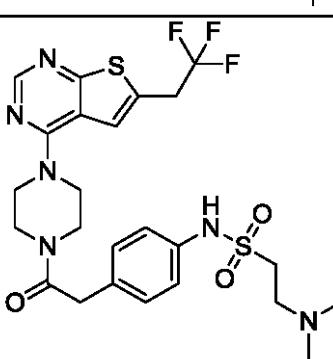
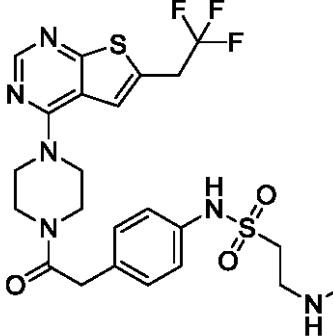
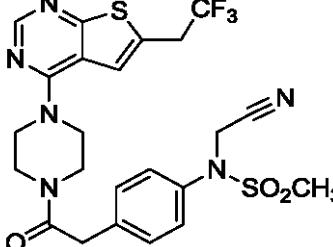
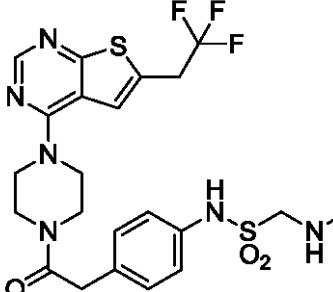
【表 2 - 2】

4 7		5 1 5 . 2	1 . 4 4 m i n
4 8		5 2 9 . 0	1 . 6 9 m i n
4 9		5 2 8 . 1	1 . 8 5 m i n
5 0		5 4 3 . 4	1 . 5 7 m i n
5 1		5 4 3 . 4	1 . 9 0 m i n
5 2		5 8 3 . 0	2 . 0 4 m i n

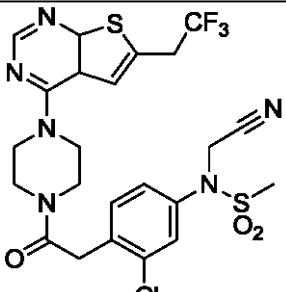
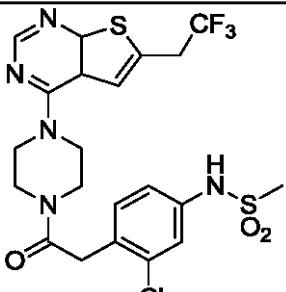
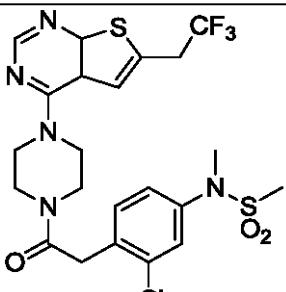
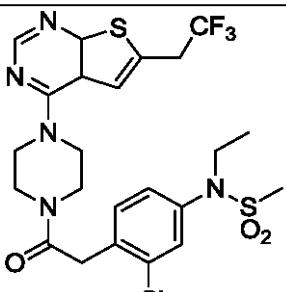
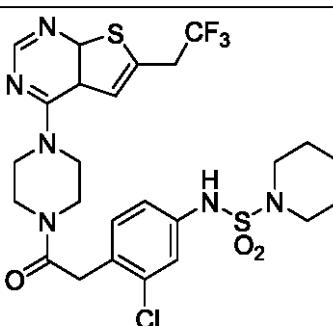
【表 2 - 3】

5 3		5 8 5. 1	1. 7 3 m i n
5 4		5 5 6. 3	1. 9 9 m i n
5 5		5 9 8. 0	1. 5 2 m i n
5 6		5 4 2. 2	1. 8 2 m i n
5 7		5 8 5. 1	1. 5 7 m i n

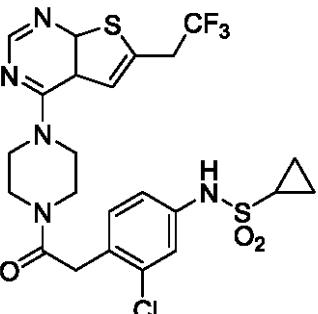
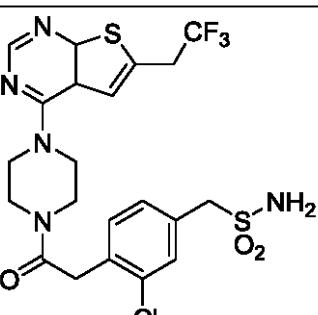
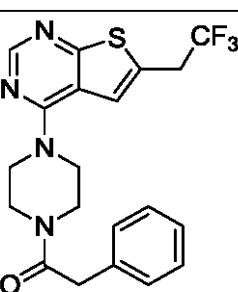
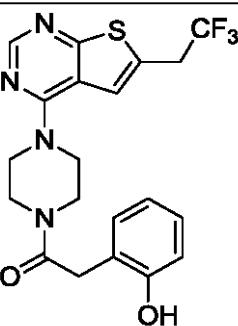
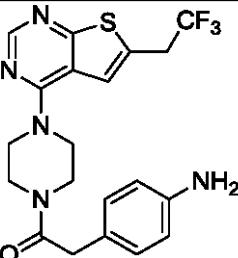
【表 2 - 4】

5 8		5 5 6 . 9	1. 4 3 m i n
5 9		5 7 1 . 3	1. 4 5 m i n
6 0		5 8 5 . 1	1. 5 1 m i n
6 1		5 5 3 . 0	1. 7 7 m i n
6 2		6 2 5 . 4	1. 7 4 m i n

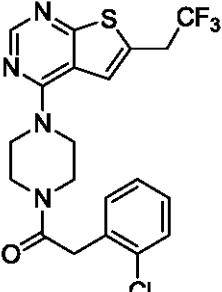
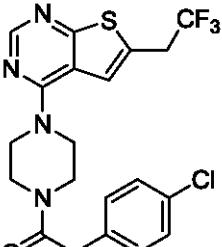
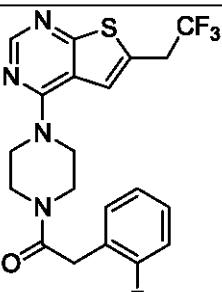
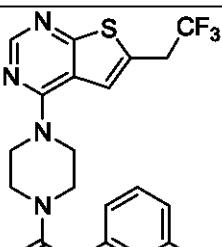
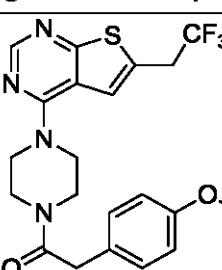
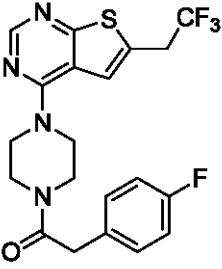
【表 2 - 5】

6 3		5 8 7 . 0	2. 1 5 m i n
6 4		5 4 7 . 9	2. 0 2 m i n
6 5		5 6 2 . 0	2. 0 7 m i n
6 6		5 7 6 . 1	2. 1 3 m i n
284		6 1 7 . 3	2. 3 7 m i n

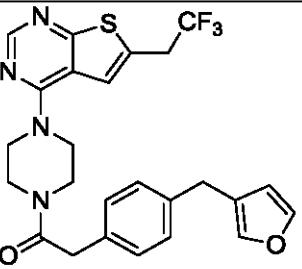
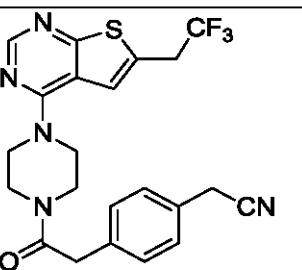
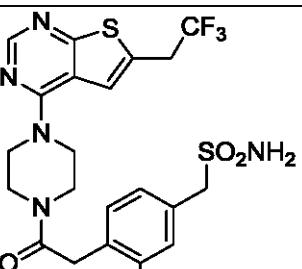
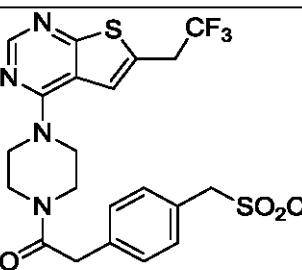
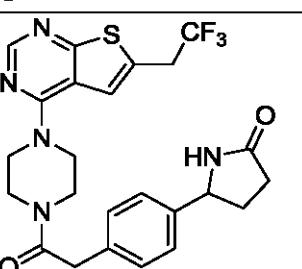
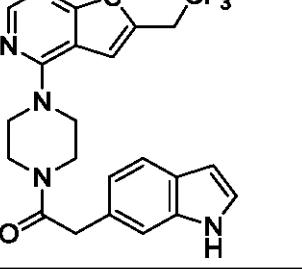
【表2-6】

285		574.3	2. 14 min	10
286		548.2	1. 78 min	
IC50の阻害剤 0. 1 μM~0. 5 μM				
67		421.1	0. 6	20
68		437.1	0. 5	30
69		436.1	0. 5	40

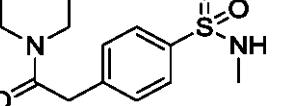
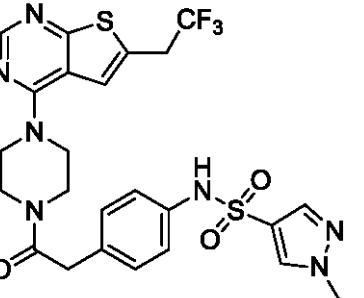
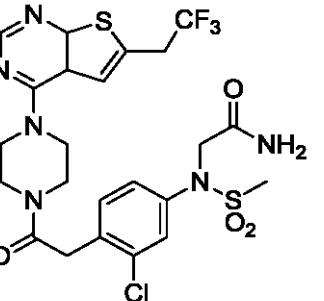
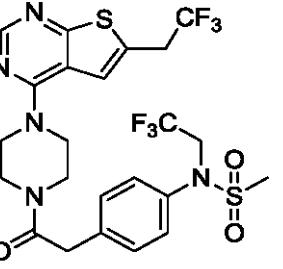
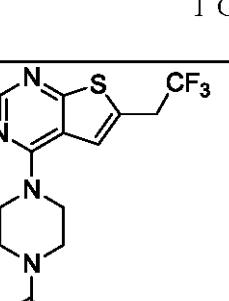
【表 2 - 7】

7 0		4 5 5. 1	0. 6	
7 1		4 5 5. 1	0. 6	10
7 2		4 3 9. 1	0. 6	20
7 3		4 3 9. 1	0. 6	30
7 4		4 5 1. 1	0. 5	
7 5		4 3 9. 1	0. 6	40

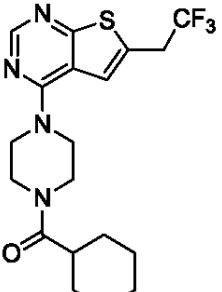
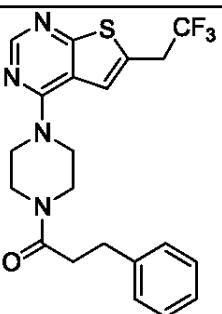
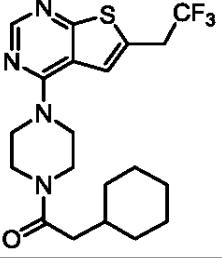
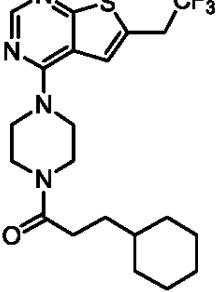
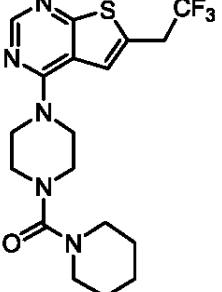
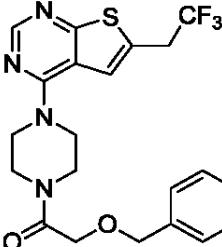
【表 2 - 8】

7 6		5 0 1. 2	0. 6
7 7		4 6 0. 1	0. 5
7 8		5 3 2. 1	0. 2
7 9		5 6 7. 1	0. 4
8 0		5 0 4. 1	1. 5 0 m i n
8 1		4 6 0. 0	1. 7 6 m i n

【表 2 - 9】

8 2		5 1 4 . 3	1 . 6 0 m i n
8 3		5 8 0 . 0	1 . 7 1 m i n
8 4		6 0 5 . 3	1 . 9 0 m i n
8 5		5 9 6 . 3	2 . 2 3 m i n
I C 5 0 の阻害剤 0 . 5 μM~2 μM			
8 6		4 0 0 . 1	0 . 4

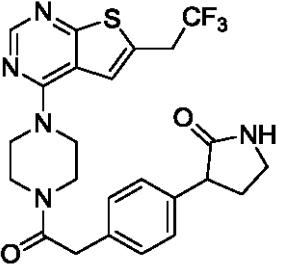
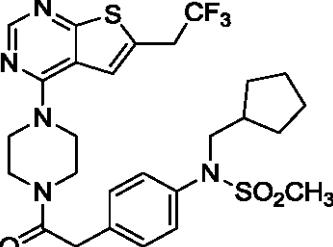
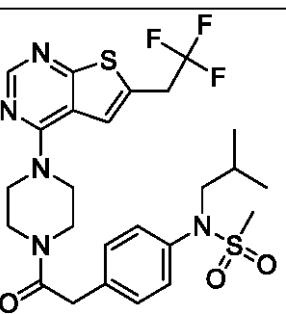
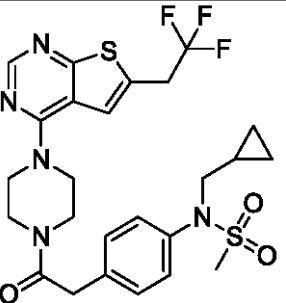
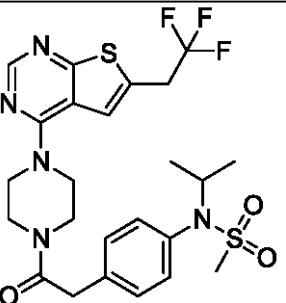
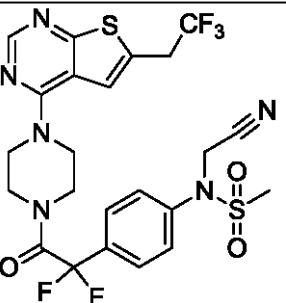
【表 2 - 10】

8 7		4 1 3. 2	0. 5	
8 8		4 3 5. 1	0. 6	10
8 9		4 2 7. 2	0. 6	20
9 0		4 4 1. 2	0. 6	30
9 1		4 1 4. 2	0. 4	40
9 2		4 5 1. 1	0. 5	

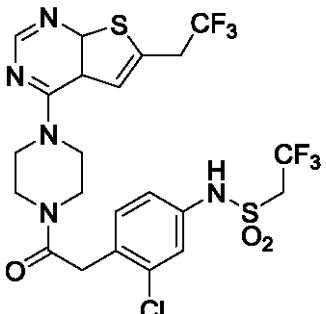
【表 2 - 1 1】

9.3		4 4 9. 2	0. 6
9.4		4 5 1. 1	0. 5
9.5		4 5 1. 1	0. 5
9.6		5 1 4. 1	0. 2
9.7		5 4 0. 1	0. 2
9.8		5 5 5. 2	0. 4

【表 2 - 1 2】

99		504.4	1. 60 min
100		596.3	2. 26 min
101		570.1	2. 11 min
102		568.3	2. 10 min
103		556.0	1. 99 min
104		589.1	2. 30 min

## 【表2-13】

287		616.1	2. 31min
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-------	----------

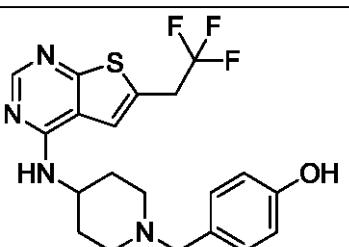
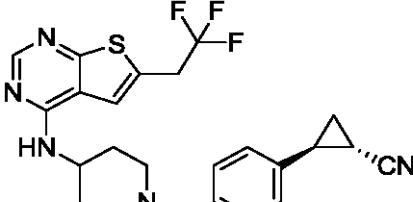
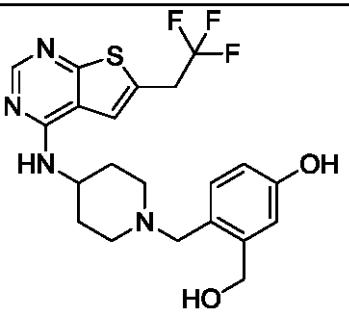
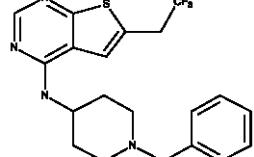
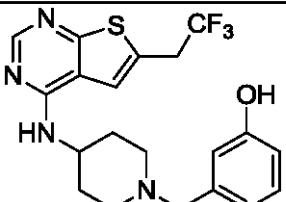
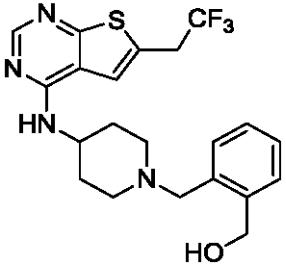
10

## 【0127】

表3：メニン-MLL阻害剤のサブ骨格3の例。

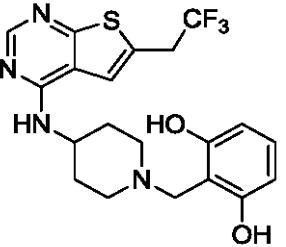
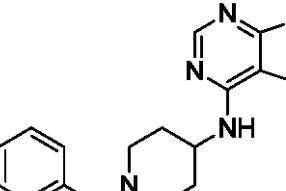
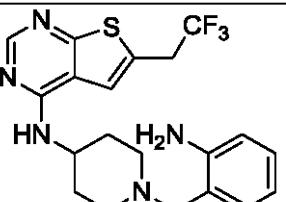
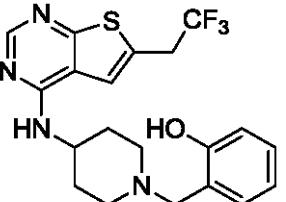
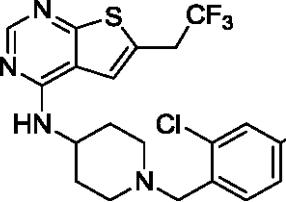
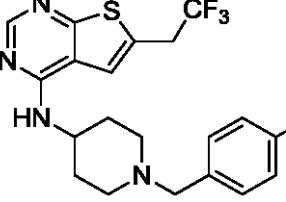
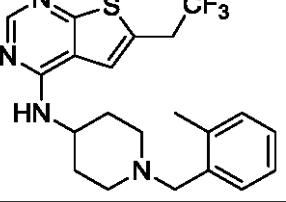
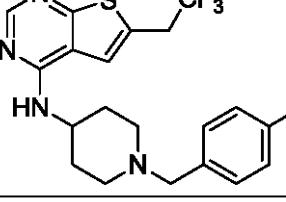
## 【0128】

【表3-1】

化合物番号	構造	[MH] <sup>+</sup>	L C - M S R T 、 m i n . または T L C R <sub>f</sub>
I C 5 0 の阻害剤 < 0. 1 μM			
105		423.14 58	0. 3
106		472.31	1. 46 min
I C 5 0 の阻害剤 0. 1 μM ~ 0. 5 μM			
107		453.1	1. 25 min
108		407.5	1. 72 min
109		423.1	1. 31 min
110		437.2	1. 32 min

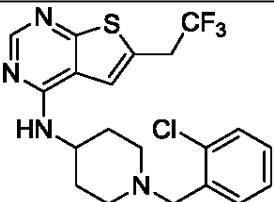
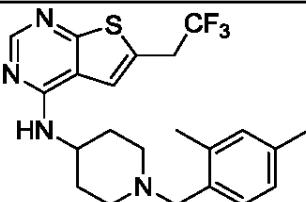
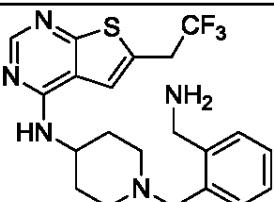
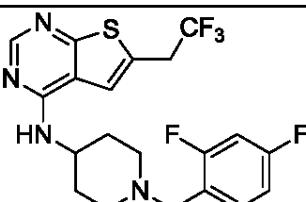
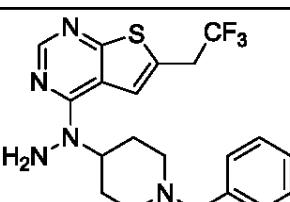
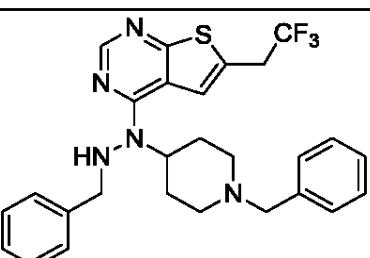
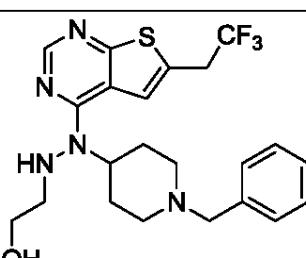
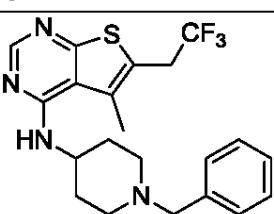
【0129】

【表3-2】

111		439.3	1. 32 min
112		437.2	1. 31 min
113		422.2	1. 61 min
114		423.2	1. 30 min
115		526.3	1. 59 min
116		504.1	1. 47 min
117		421.0	1. 55 min
118		435.4	2. 06 min

【0130】

【表3-3】

119		441.1	1. 76 min
120		435.5	1. 59 min
121		436.3	1. 12 min
122		457.3	1. 65 min
123		422.16 18	0. 2
124		512.20 93	0. 4
125		466.18 85	0. 1
126		420.7	1. 47 min

【0131】

10

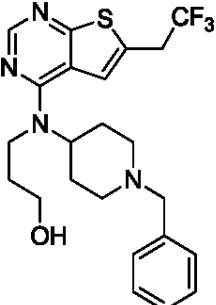
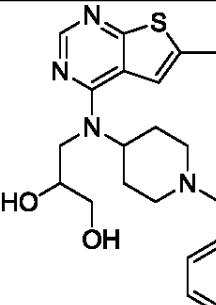
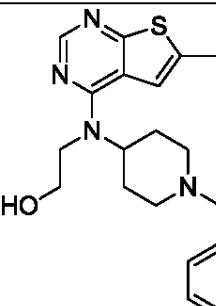
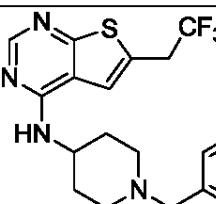
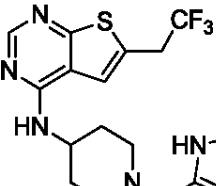
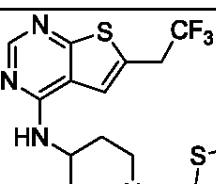
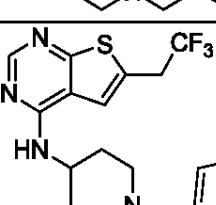
20

30

40

50

【表 3 - 4】

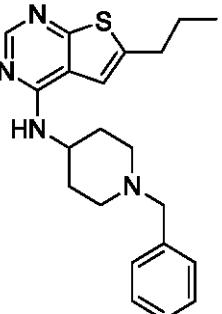
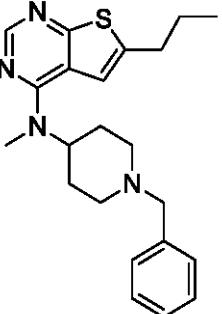
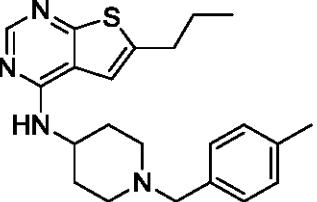
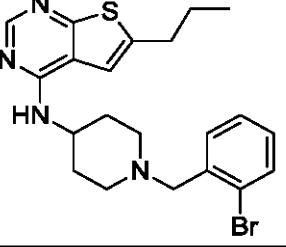
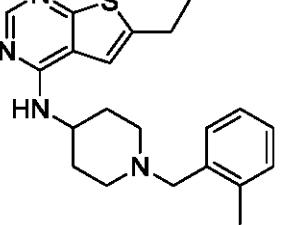
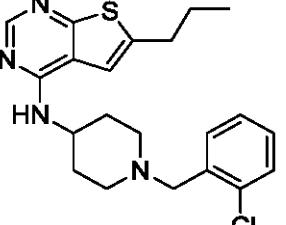
127		4 6 5 . 2	0 . 1
128		4 8 1 . 1	0 . 1
129		4 5 1 . 1	0 . 3
130		4 6 4 . 2	1 . 3 2 m i n
131		3 9 6 . 1	1 . 2 5 m i n
132		4 1 3 . 5	1 . 3 7 m i n
133		4 1 3 . 5	1 . 3 7 m i n

【表 3 - 5】

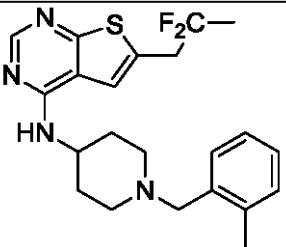
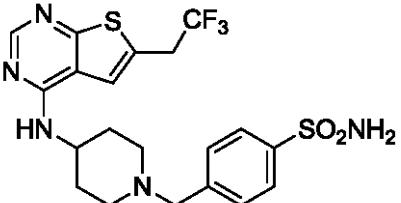
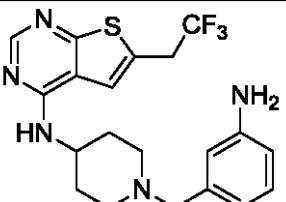
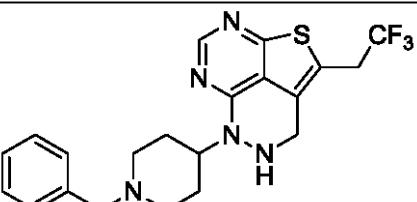
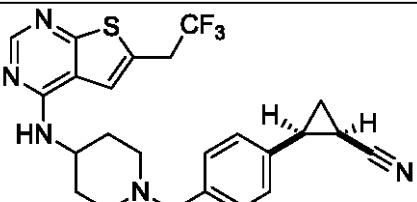
【表3-6】

141		473.2	1.57 min
142		520.3	1.41 min
143		519.4	1.28
144			
145			
146		475.0	1.72 min
147		421.3	1.95 min
148		475.0	1.54 min

【表3-7】

149		367.0	1.29 min	
150		381.5	1.42 min	10
151		381.5	1.46 min	20
152		447.0	1.44 min	30
153		381.5	1.42 min	
154				40

【表3-8】

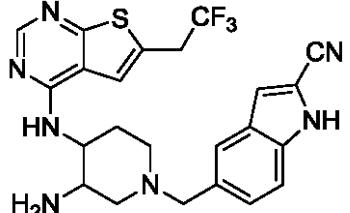
155		403.6	1. 35 min
156		486.4	1. 49 min
157		422.16 29	0. 3
158		434.16 30	0. 2
159		472.3	1. 51 min

【0133】

表4：メニン-MLL阻害剤のサブ骨格3及び4の例。

【0134】

【表4-1】

化合物番号	構造	[MH] +	L C - M S    R T , m i n . または T L C R <sub>f</sub>
I C 50 の阻害剤 < 0. 1 μM			
160		486. 1676	0. 2

【表4-2】

161		597. 2367	0. 2	10
162		540. 2159	0. 3	
163		501. 1	1. 91 min	20
164		501. 1	1. 94 min	
288		661. 2677	0. 1	30
289		594. 2057	0. 1	40
IC <sub>50</sub> の阻害剤 0. 1 μM~0. 5 μM				

【表 4 - 3】

【表4-4】

171		518. 2557	0. 3	10
172		583. 2127	0. 3	20
173		583. 2133	0. 3	20
174		512. 1974	0. 3	30

【0135】

表5：メニン-MLL阻害剤のサブ骨格4の例。

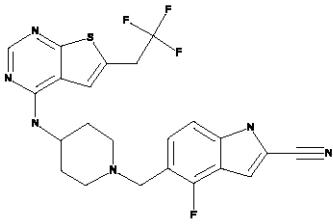
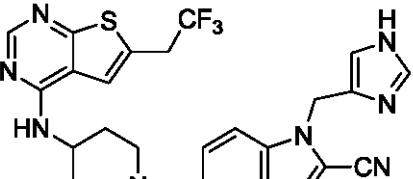
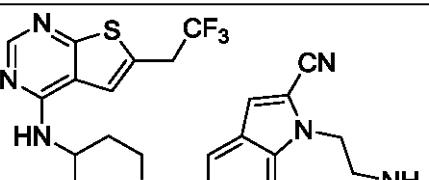
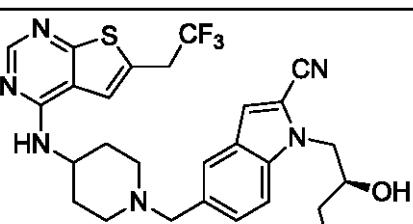
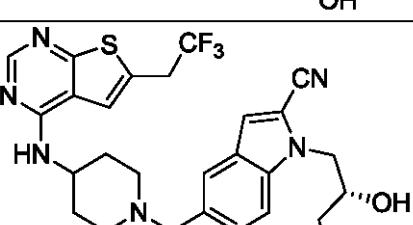
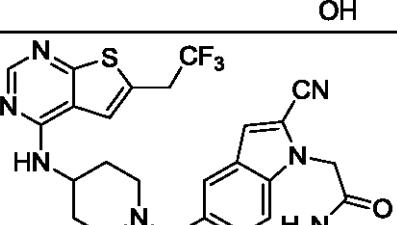
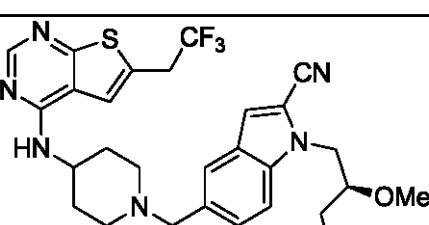
【0136】

【表5-1】

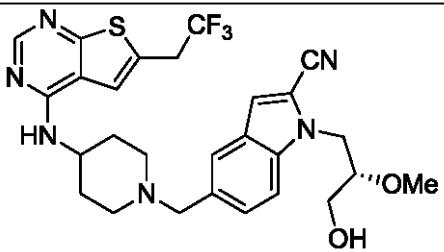
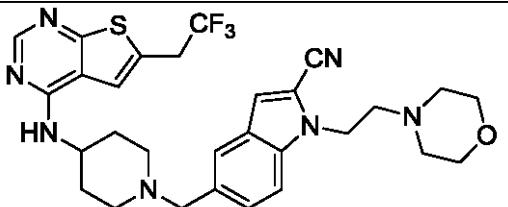
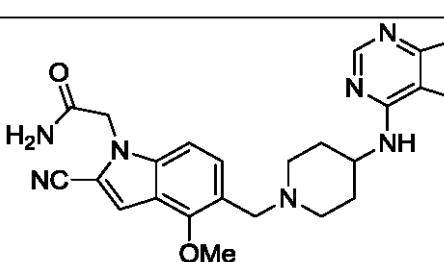
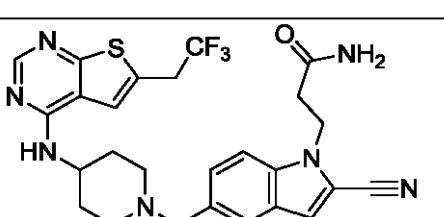
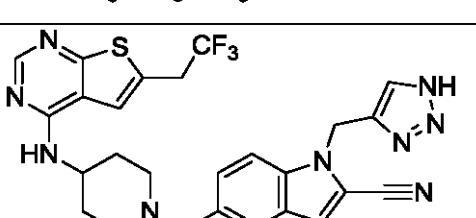
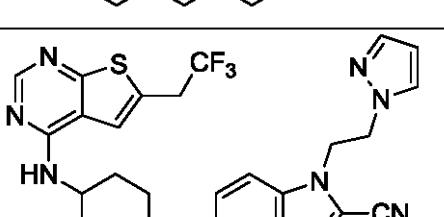
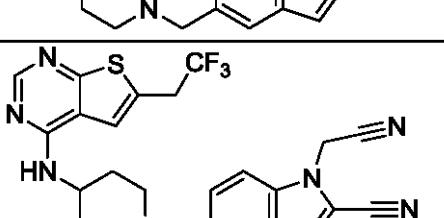
化合物番号	構造	[MH] <sup>+</sup>	LC-MS RT、m i n. または TLC R <sub>f</sub>	40
I C 50 の阻害剤 < 0. 1 μM				
175		471. 579	0. 3	

【表 5 - 2】

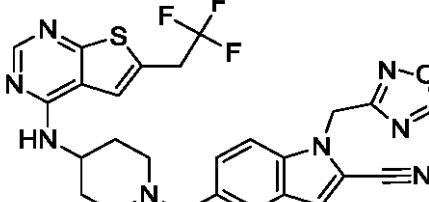
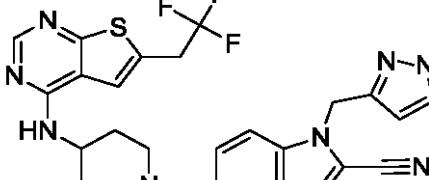
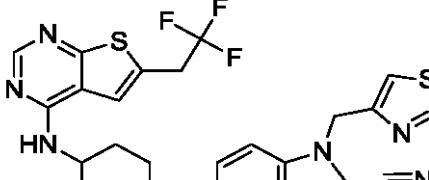
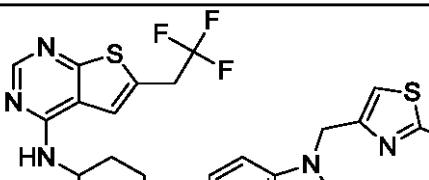
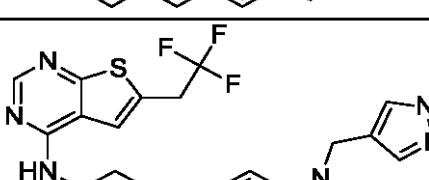
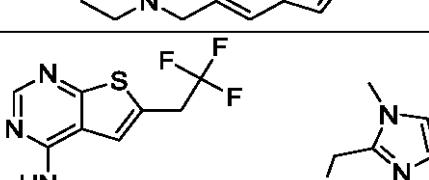
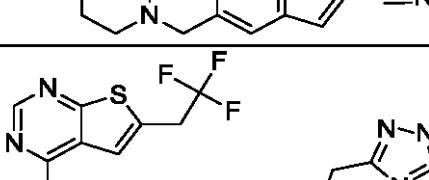
【表 5 - 3】

184		489.4	1. 60 min
185		551.2	1. 23 min
186		514.1 998	0. 1
187		545.1 951	0. 2
188		545.1 941	0. 2
189		528.1 783	0. 2
190		559.2 098	0. 2

【表 5 - 4】

191		559.2 096	0.2	
192		584.2 415	0.15	10
193		CF <sub>3</sub> 58.1 23	0.1	20
194		542.5	1.33 min	
195		552.4	1.55 min	30
196		565.3	1.63 min	
197		510.4	1.65 min	40

【表 5 - 5】

198		553.6	1. 63 min
199		551.8	1. 65 min
200		568.3	1. 73 min
201		582.1	1. 80 min
202		551.2	1. 55 min
203		565.3	1. 31 min
204		552.4	1. 52 min

【表 5 - 6】

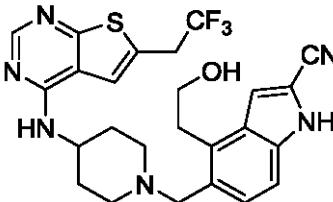
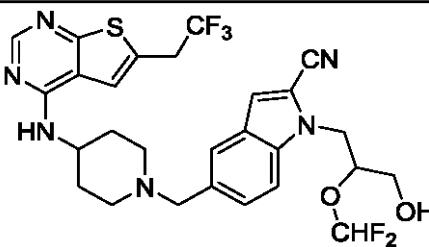
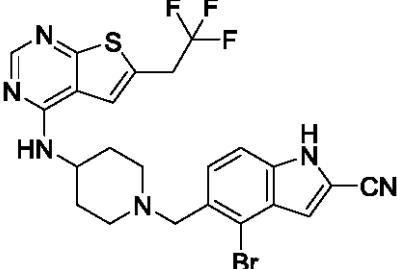
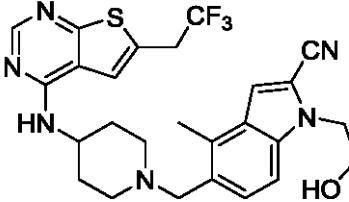
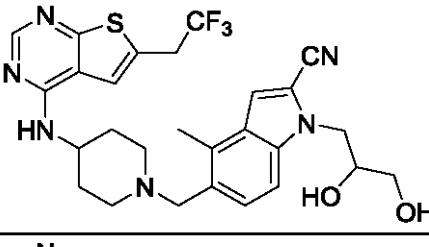
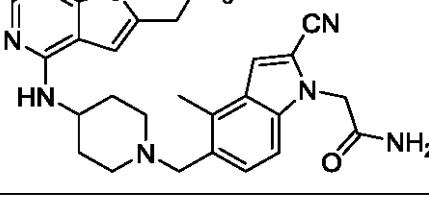
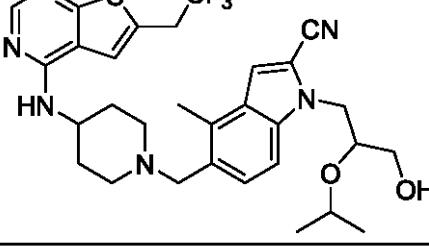
【表 5 - 7】

212		541.9	1. 82 min
213		546.1 690	0. 1
214		546.1 693	0. 1
215		515.1 835	0. 2
216		572.2 050	0. 1
217		589.2 204	0. 1
218		485.2	2. 10 min

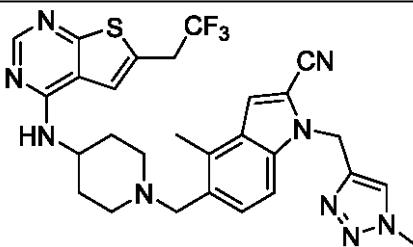
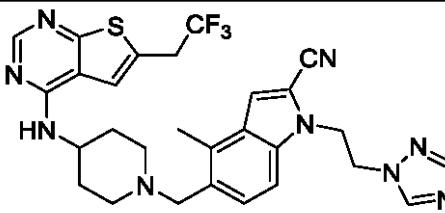
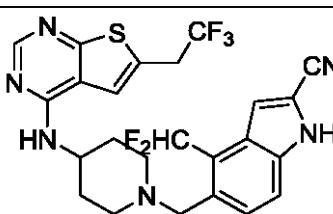
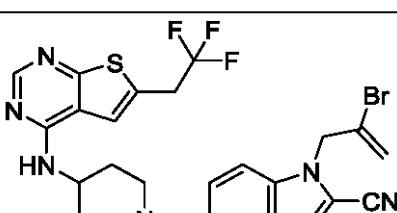
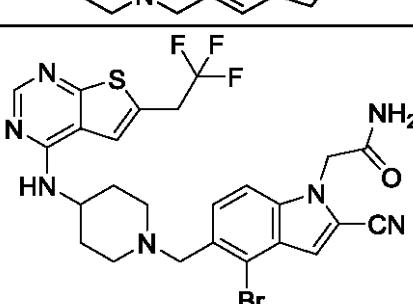
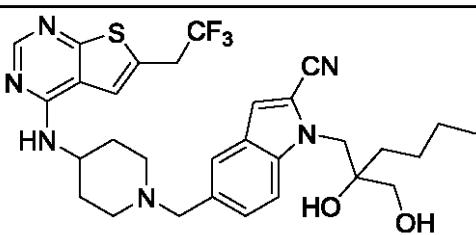
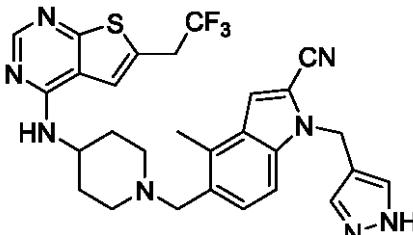
【表 5 - 8】

【表 5 - 9】

【表 5 - 1 0】

296		515.2	1. 82 min
297		595.4	1. 94 min
298		551.2	2. 01 min
299		529.0	1. 64 min
300		559.0	1. 57 min
301		542.2	1. 56 min
302		601.4	1. 94 min

【表 5 - 1 1】

303		580.3	1. 73 min
304		580.3	1. 65 min
305		521.2	1. 75 min
306		591.5	1. 96 min
307		606.5	1. 78 min
308		601.4	1. 92 min
309		565.3	1. 74 min

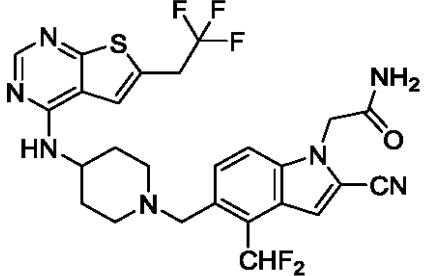
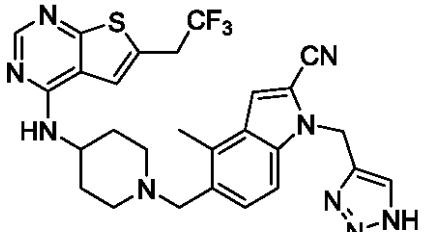
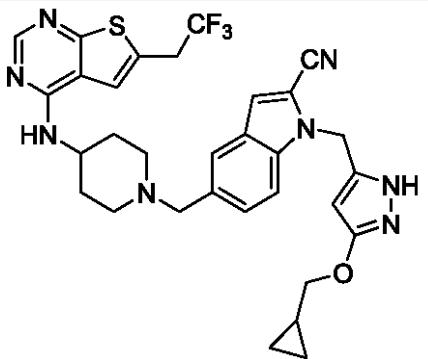
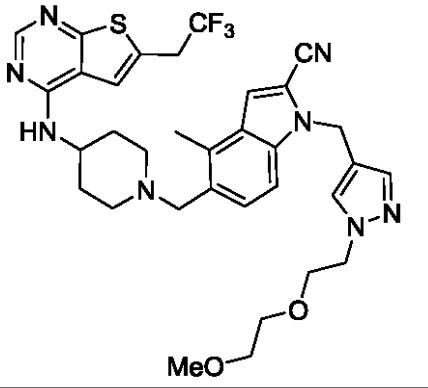
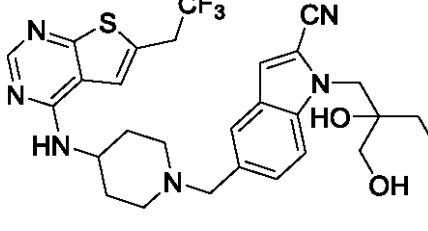
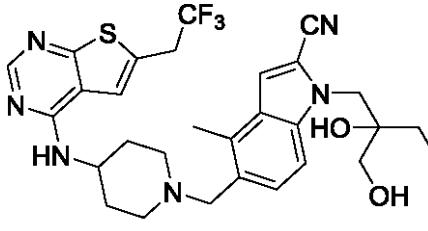
10

20

30

40

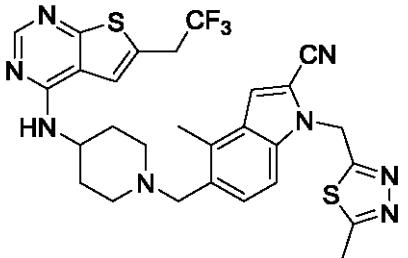
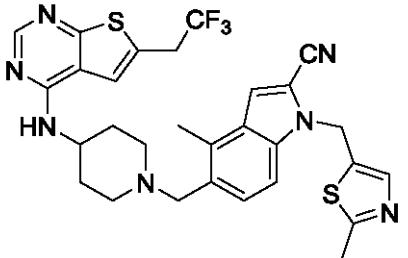
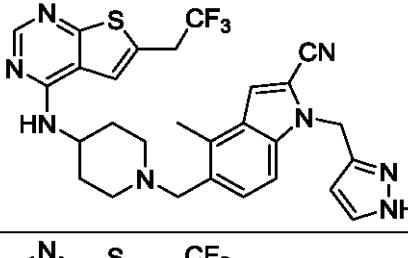
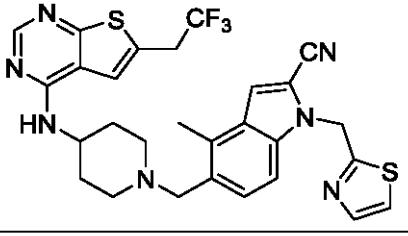
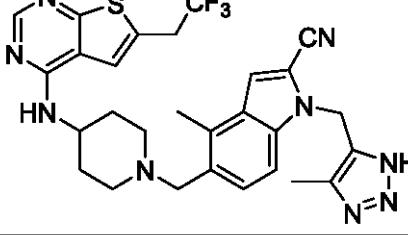
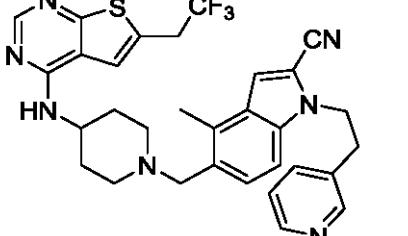
【表 5 - 1 2】

310		578.5	1. 64 min	
311		566.5	1. 69 min	10
312		621.5	2. 12 min	20
313		667.4	2. 14 min	30
314		633.5	1. 96 min	40
315		647.6	2. 00 min	

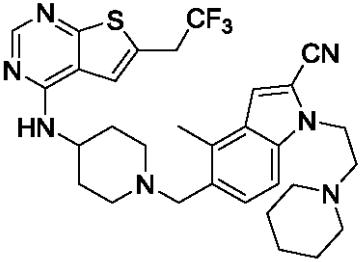
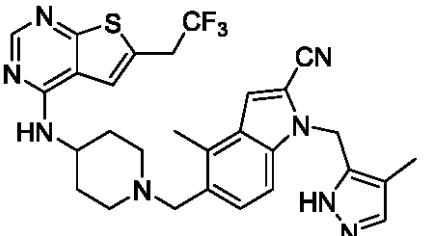
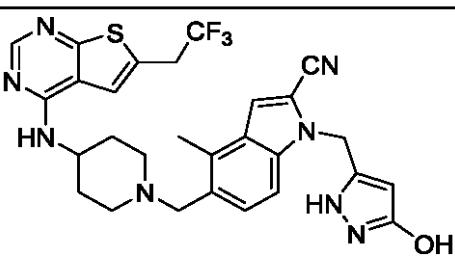
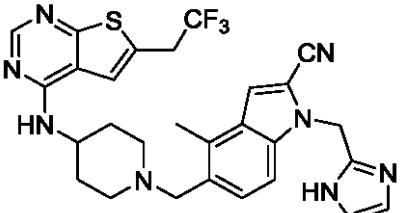
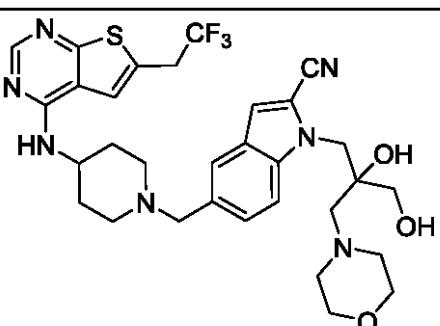
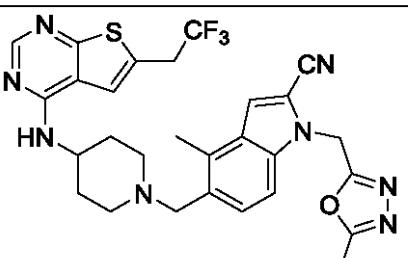
【表 5 - 1 3】

316		603.5	1. 95 min	
317		671.6	2. 45 min	10
318		649.4	2. 38 min	20
319		647.6	2. 12 min	30
320		641.3	2. 48 min	40
321		544.9	1. 51 min	

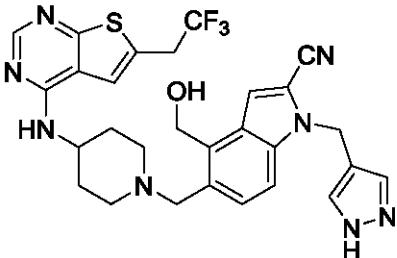
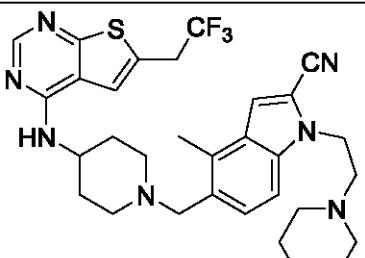
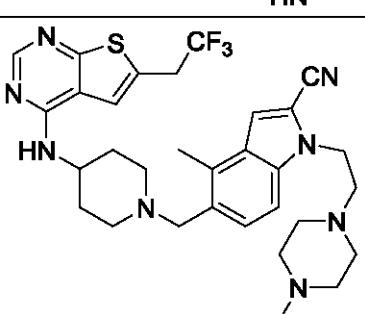
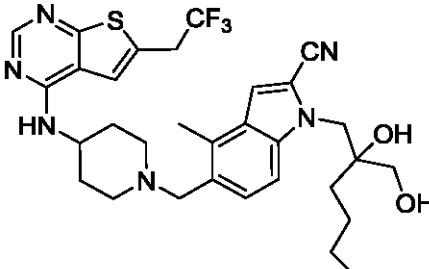
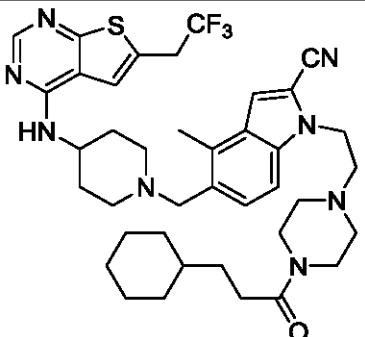
【表 5 - 1 4】

322		597.2	1. 75 min
323		596.3	1. 83 min
324		565.3	1. 74 min
325		558.1	1. 38 min
326		582.4	1. 83 min
327		580.3	1. 69 min
328		590.6	1. 46 min

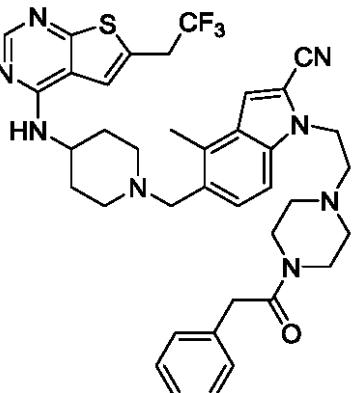
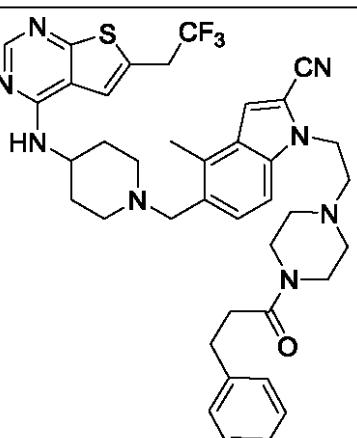
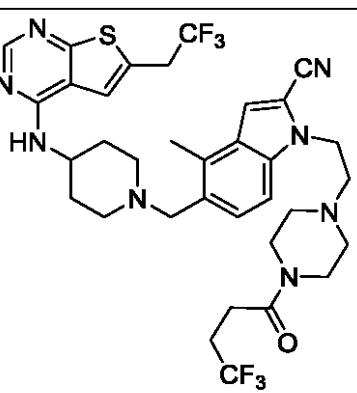
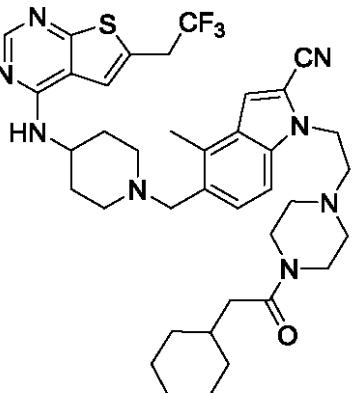
【表 5 - 15】

329		596.6	1.49 min
330		579.4	1.47 min
331		567.4	1.58 min
332		565.6	1.35 min
333		644.6	1.46 min
334		581.2	1.71 min

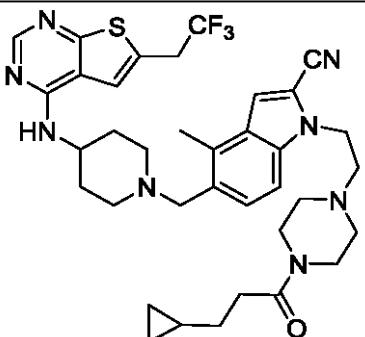
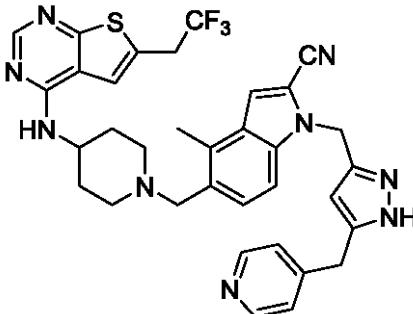
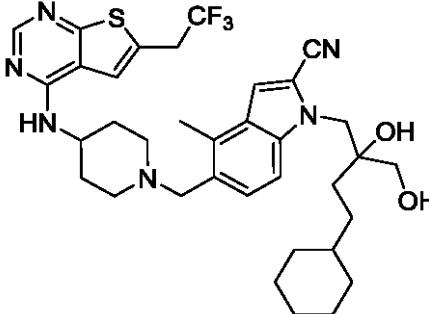
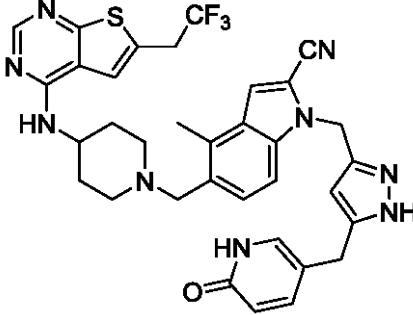
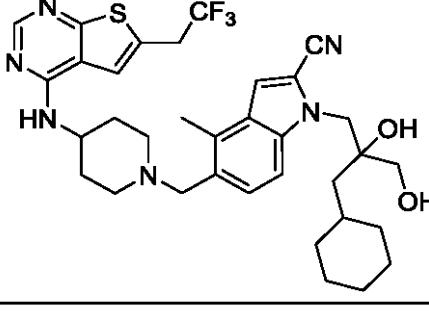
【表 5 - 16】

335		581.2	1. 60 min
336		597.5	1. 44 min
337		611.6	1. 53 min
338		615.5	1. 93 min
339		735.5	2. 24 min

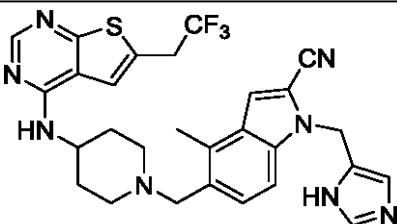
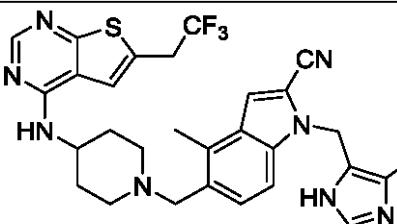
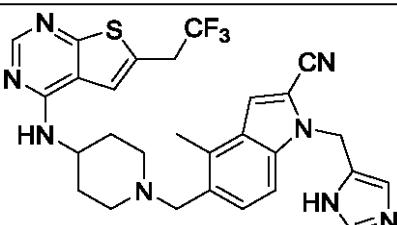
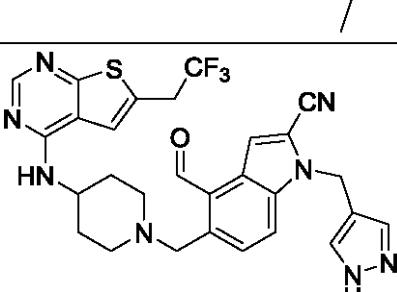
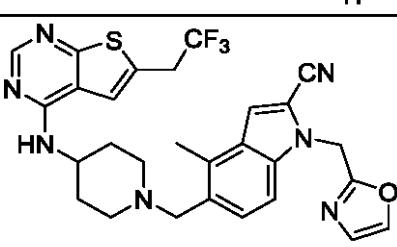
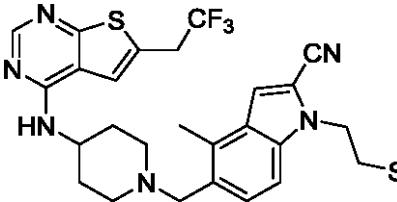
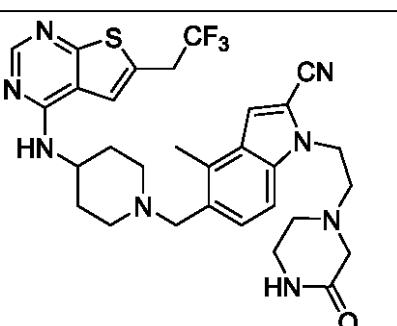
【表 5 - 17】

340		715.4	1. 91 min	10
341		729.5	2. 01 min	20
342		721.4	1. 97 min	30
343		721.4	2. 06 min	40

【表 5 - 18】

344		693.5	1. 91 min	
345		656.3	1. 54 min	10
346		669.5	2. 29 min	20
347		672.5	1. 73 min	30
348		655.4	2. 19 min	40

【表 5 - 19】

349		565.3	1. 43 min
350		579.4	1. 48 min
351		579.4	1. 47 min
352		579.4	1. 63 min
353		566.5	1. 83 min
354		591.5	1. 70 min
355		611.3	1. 57 min

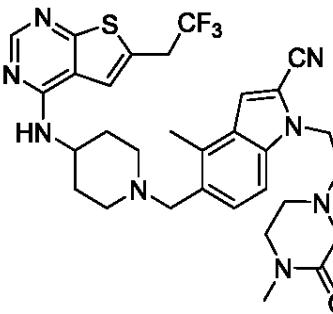
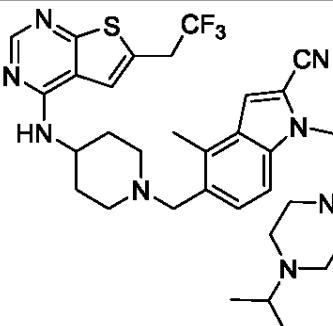
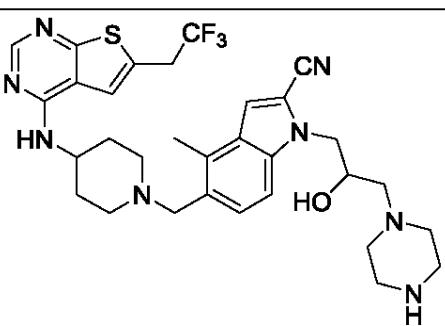
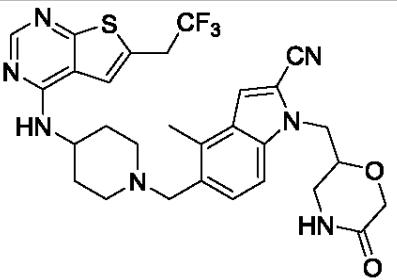
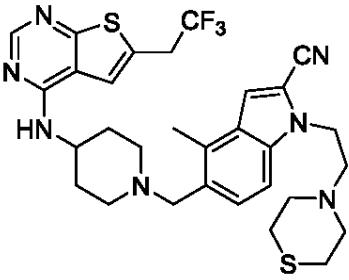
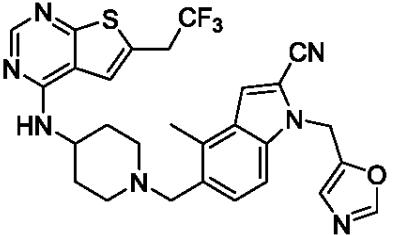
10

20

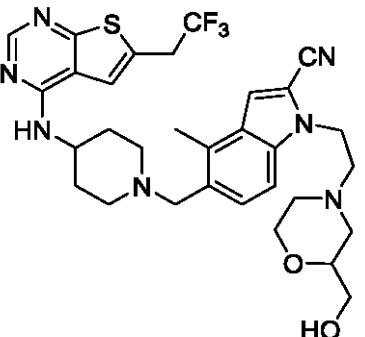
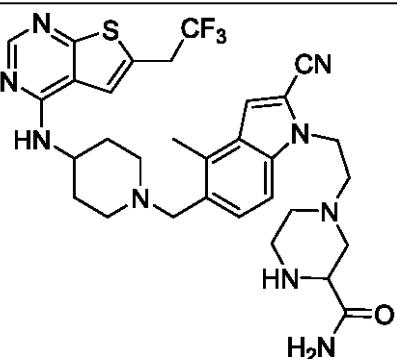
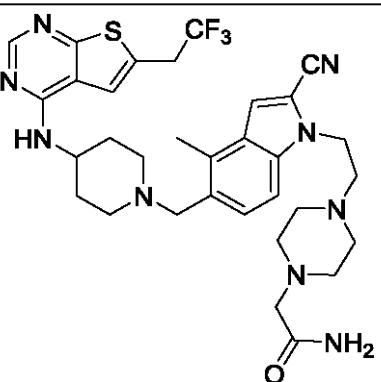
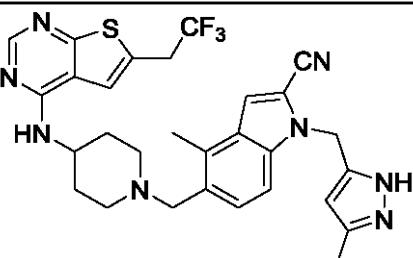
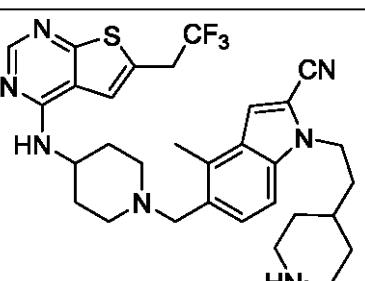
30

40

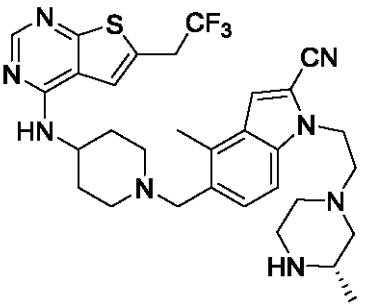
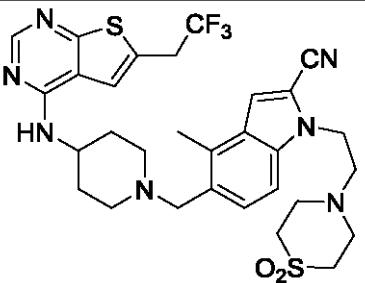
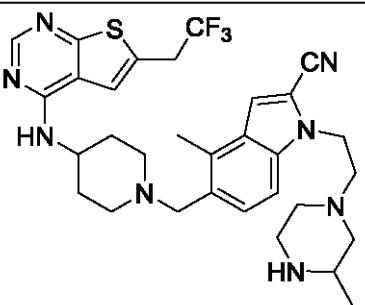
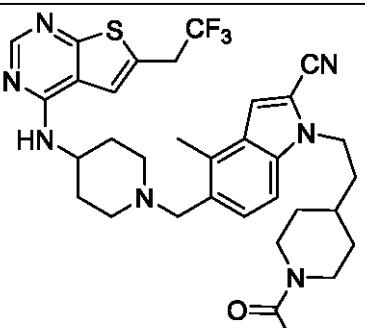
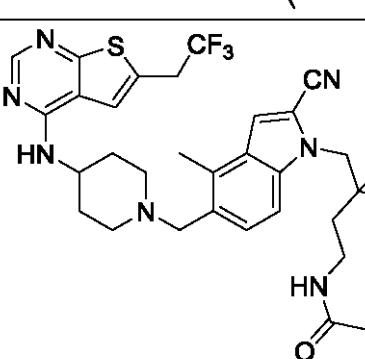
【表 5 - 20】

356		625.4	1. 55 min	
357		639.5	1. 57 min	10
358		627.5	1. 46 min	20
359		598.4	1. 60 min	30
360		614.3	1. 53 min	40
361		566.2	1. 74 min	

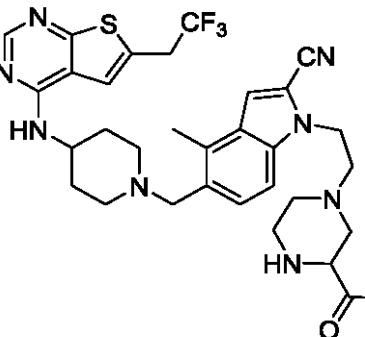
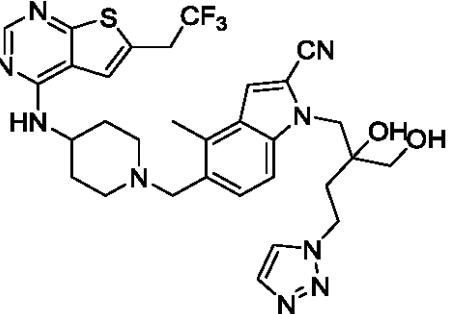
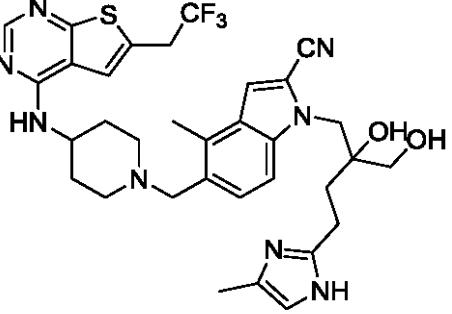
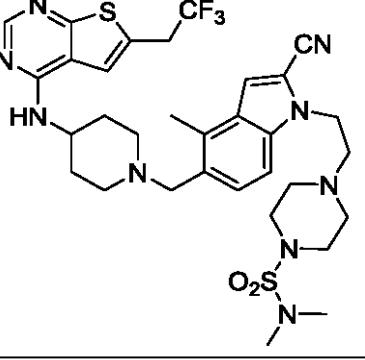
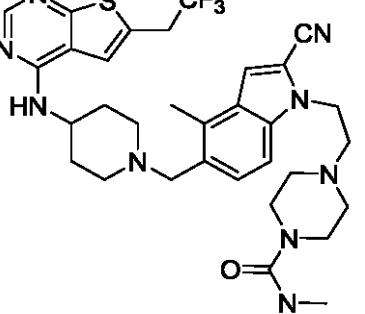
【表 5 - 21】

362		628.4	1. 43 min	10
363		640.4	1. 45 min	20
364		654.5	1. 46 min	30
365		579.4	1. 85 min	
366		596.3	1. 55 min	40

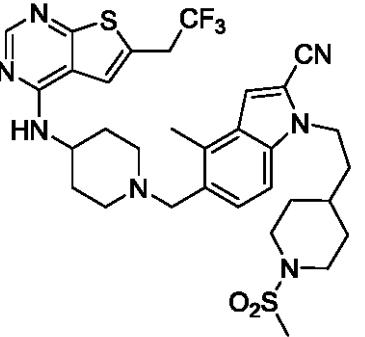
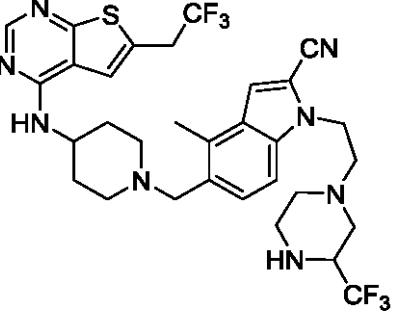
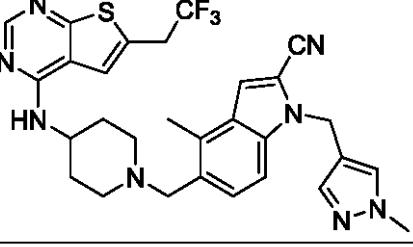
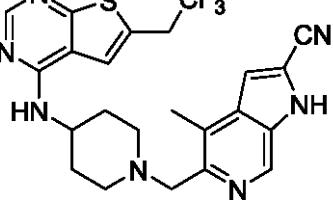
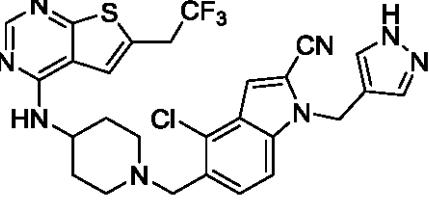
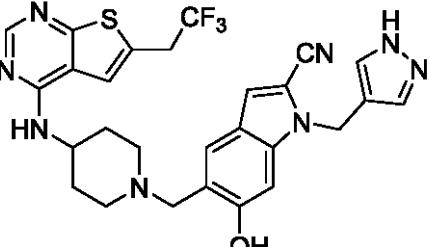
【表 5 - 2 2】

367		611.3	1. 49 min
368		646.4	1. 80 min
369		611.6	1. 52 min
370		638.3	1. 89 min
371		644.6	1. 70 min

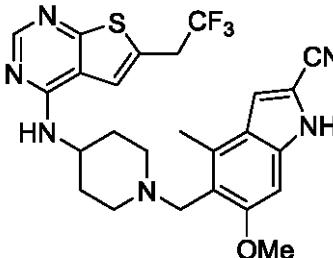
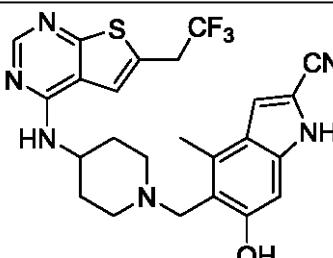
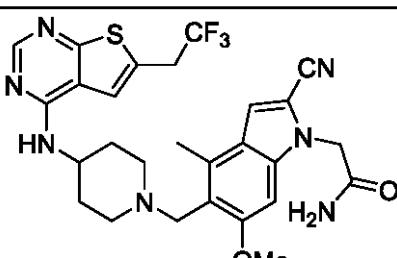
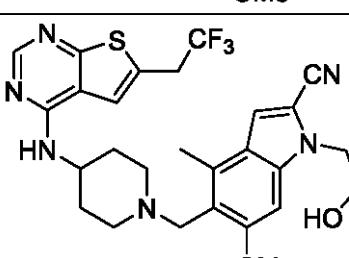
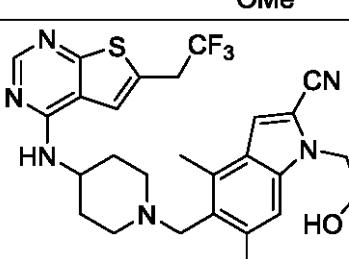
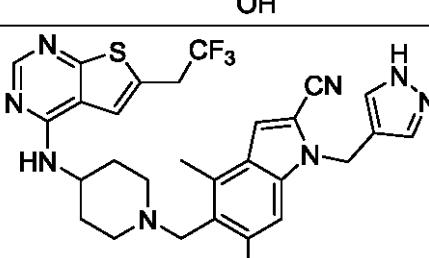
【表 5 - 2 3】

372		641.3	1. 60 min	10
373		654.5	1. 72 min	
374		579.1	1. 64 min	20
375		704.3	1. 75 min	30
376		668.6	1. 63 min	40

【表 5 - 24】

377		674.3	2.11 min	
378		665.3	1.73 min	10
379		579.4	1.95 min	20
380		472.3	1.55 min	30
381		585.1 554	0.2	
382		567.1 893	0.2	40

【表 5 - 25】

383		515.1 837	0.3
384		501.1 674	0.2
385		572.2 047	0.1
386		559.3 001	0.1
387		545.1 943	0.1
388		581.2 050	0.1

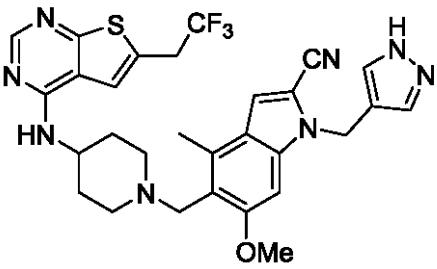
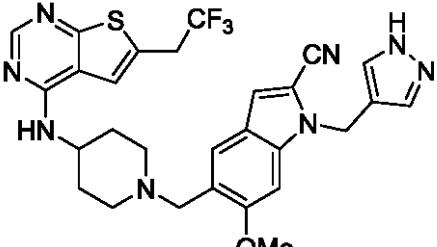
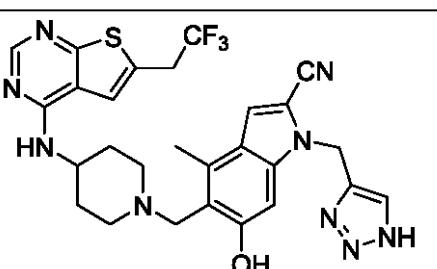
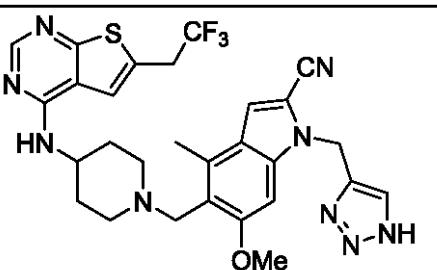
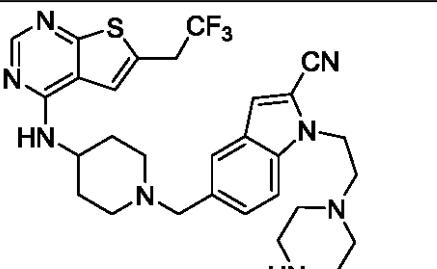
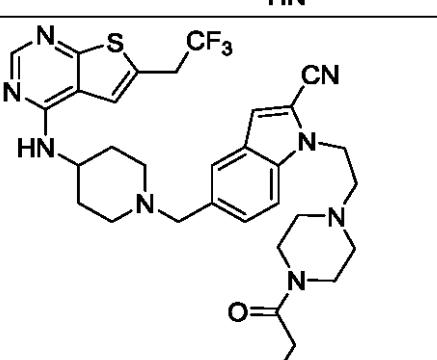
10

20

30

40

【表 5 - 26】

389		595.2 214	0.1	
390		581.2 056	0.1	10
391		582.2 001	0.1	20
392		596.2 159	0.1	30
393		583.2 570	0.1	40
394		639.2 833	0.2	

【表 5 - 27】

395		593.1 615	0. 2	
396		653.2 995	0. 2	10
397		707.3 461	0. 2	20
398		721.3 622	0. 2	30
399		639.3 203	0. 2	40

【表 5 - 28】

400		639.2 837	0.2	10
401		653.2 989	0.2	20
402		598.2 566	0.3	20
403		675.2 503	0.2	30
404		689.2 663	0.2	40

【表 5 - 2 9】

405		690.2 613	0.2	10
406		625.2 682	0.2	
407		676.2 457	0.1	20
423		449.1 915	0.2	30
424		472.3	1.65 min	
425		641.3	2.29 min	40

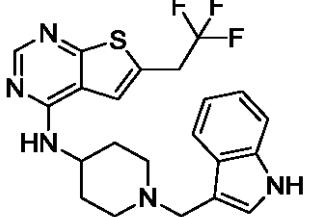
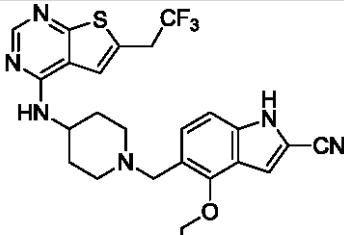
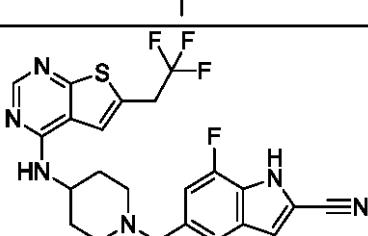
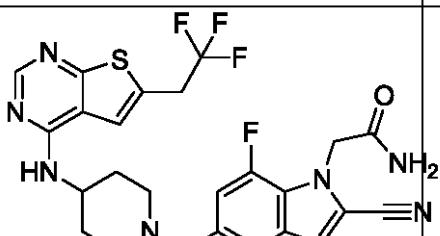
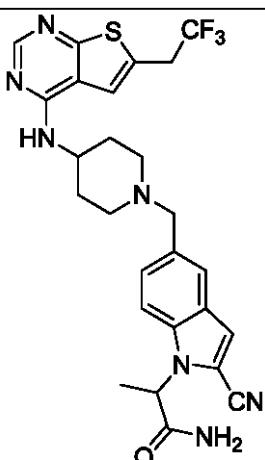
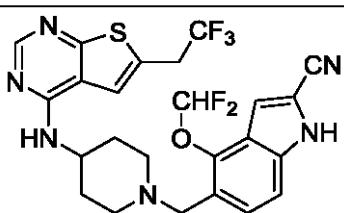
【表 5 - 30】

426		612.5	1. 63 min	10 20 30 40
427		582.4	1. 64 min	
428		596.3	1. 60 min	
429		612.5	1. 67 min	
430		582.4	1. 60 min	
IC <sub>50</sub> の阻害剤 0. 1 μM~0. 5 μM				
227		446.2	1. 53 min	

【表 5 - 3 1】

【表 5 - 3 2】

【表 5 - 3 3】

243		446.2	1. 52 min
244		515.2	1. 98 min
245		489.1	1. 96 min
246		546.1	1. 77 min
247		542.1945	0. 1
408		537.1	1. 87 min

【表 5 - 3 4】

409		571. 9	1. 78 m i n
410		485. 5	1. 66 m i n
411		667. 4	2. 23 m i n
412		635. 3	2. 32 m i n
413		685. 7	2. 55 m i n
414		649. 4	2. 46 m i n

【表 5 - 35】

415		663.5	2.53 min
416		678.5	2.68 min
417		485.1732	0.3
IC50 の阻害剤 0.5 μM~2 μM			
248		473.2	1.47 min
249		472.3	1.39 min
250		463.3	1.14
251		586.4	1.27 min

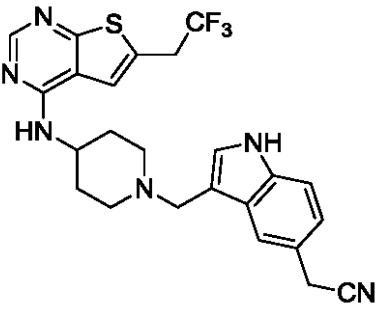
10

20

30

40

【表 5 - 3 6】

252		485. 1735	0. 3
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------	------

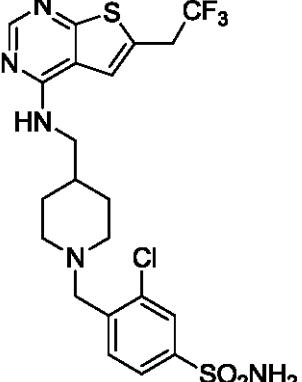
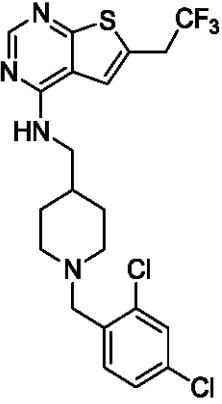
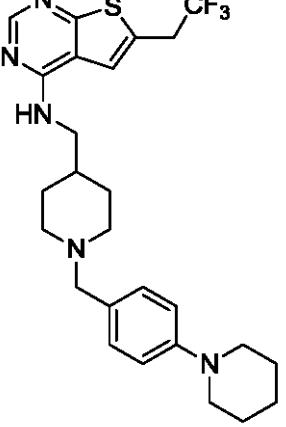
10

【0137】

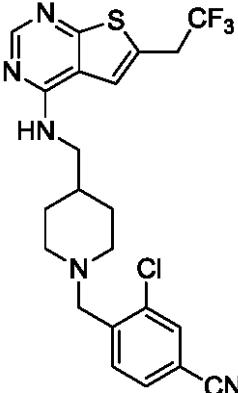
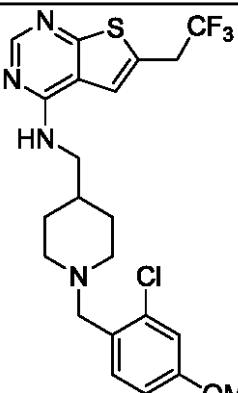
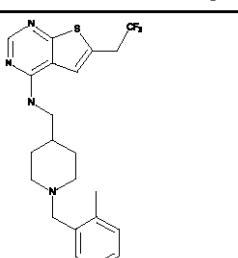
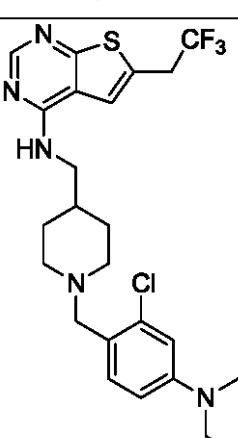
表 6 : メニン - MLL 阻害剤のサブ骨格 5 の例。

【0138】

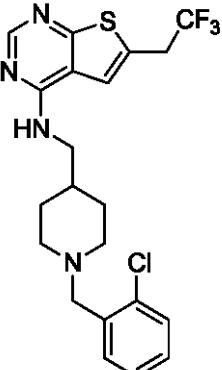
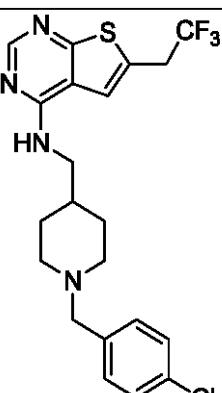
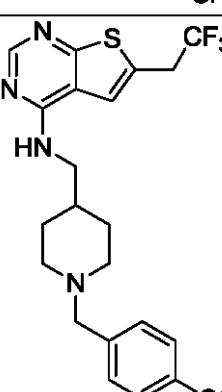
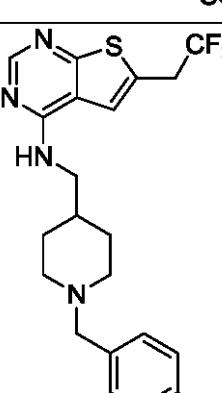
【表 6 - 1】

化合物番号	構造	[MH] +	LC-MS RT、m i n. またはR <sub>f</sub>
I C 5 0 の阻害剤 0. 1 μM~0. 5 μM			
253		534. 1	1. 20 min
254		489. 1	1. 63 min
255		504. 4	1. 52 min

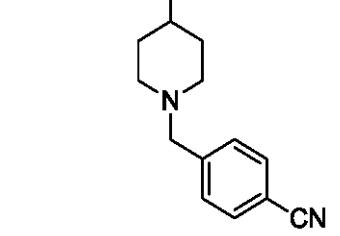
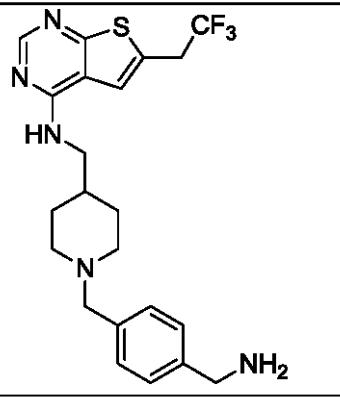
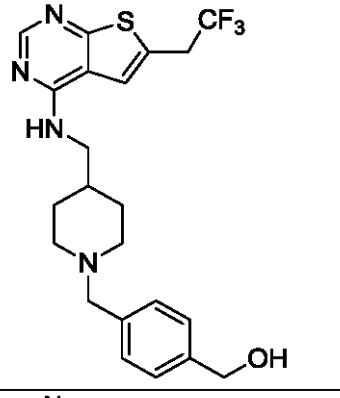
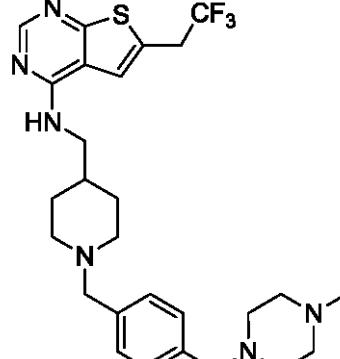
【表 6 - 2】

256		480. 1	1. 65 min	10
257		485. 2	1. 67 min	20
258		435. 4	1. 49 min	30
259		540. 4	1. 57 min	40

【表 6 - 3】

260		455. 2	1. 54 min	10
261		455. 2	1. 59 min	20
262		500. 2	1. 45 min	30
263		446. 2	1. 62 min	40
I C 50 の阻害剤 0. 5 μM~2 μM				

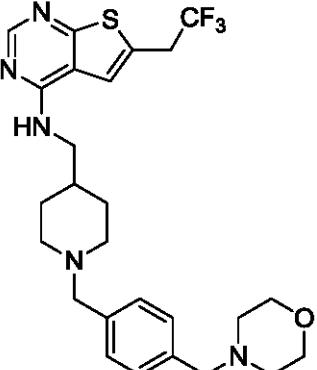
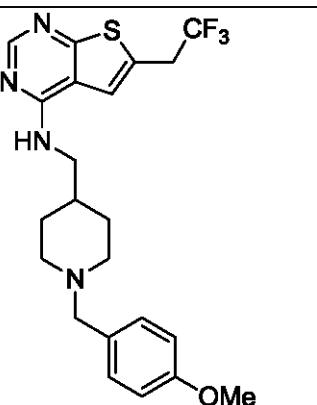
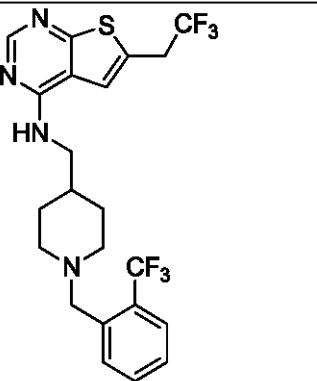
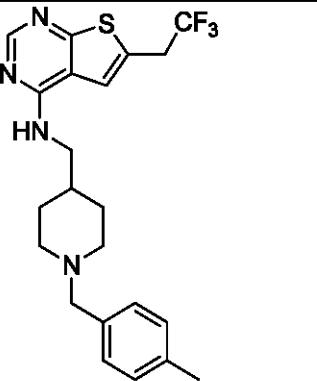
【表 6 - 4】

264		502. 3	1. 77 min
265		450. 4	1. 09 min
266		451. 3	1. 15 min
267		533. 5	1. 26 min

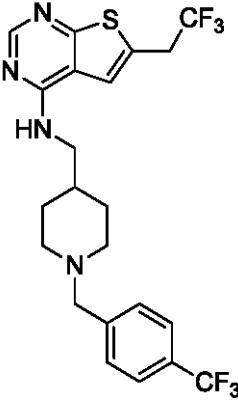
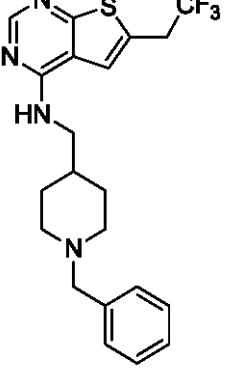
【表 6 - 5】

268		523. 6	1. 68 min	10
269		523. 3	2. 00 min	20
270		463. 0	1. 76 min	30
271		505. 3	1. 70 min	40

【表 6 - 6】

272		520. 3	1. 19 min	10
273		451. 3	1. 50 min	20
274		489. 5	1. 49 min	30
275		435. 4	1. 79 min	40

【表 6 - 7】

276		489. 5	1. 58 min	10
277		421. 0	1. 27 min	20

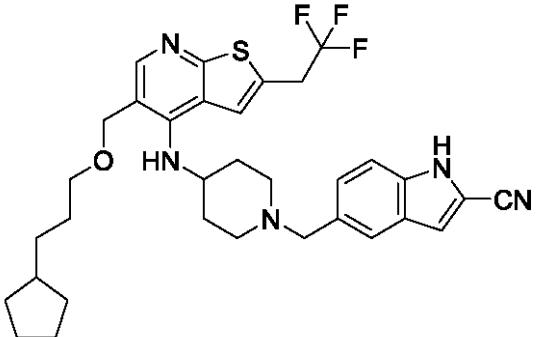
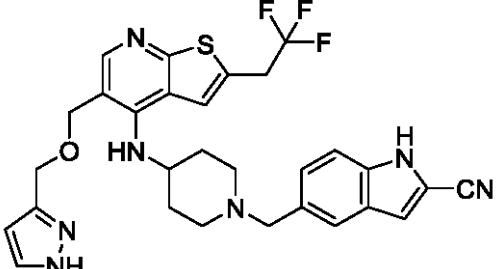
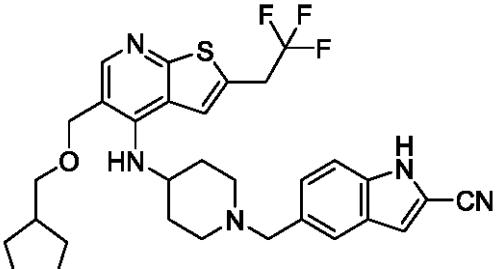
【0139】

表7：メニン-MLL阻害剤のサブ骨格3及び4の例。

【0140】

【表 7 - 1】

【表7-2】

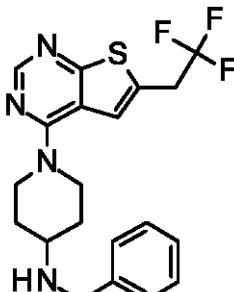
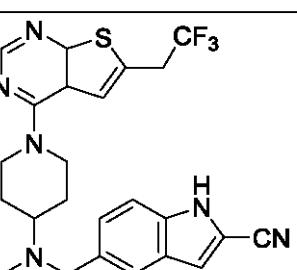
419		610.4	2. 15 min
420		580.0	1. 49 min
421		582.4	1. 94 min

【0141】

表8。メニン-MLL阻害剤のサブ骨格6の例。

【0142】

【表8】

化合物番号	構造	[MH] <sup>+</sup>	LC-MS RT、m i n. または TLC R <sub>f</sub>
283			
422		487.1 883	0. 3

【0143】

10

20

30

40

50

他の実施形態では、名前または式が表1～8に示されない、または本明細書に記載されない追加の置換基が、上記官能基の組み合わせにより形成される；かかる置換基は本発明の範囲内であり、1つ以上のサブ骨格1～6に付隨し、本発明の範囲内の組成物を得てよい。

#### 【0144】

サブ骨格1～6は本明細書において、一般的なチエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの化合物の例示的なサブ骨格として提供される。本明細書に示すまたは記載される置換基の任意の組み合わせ（例えば明らかであるもの、または官能基の組み合わせによるもの）を有するこれらのサブ骨格は本発明の実施形態の範囲内であるが、本発明はかかるサブ骨格に限定されない。サブ骨格1～6のチエノピリミジン及びチエノピリジン誘導体もまた、本発明の実施形態の範囲内である。置換基、並びに／または官能性等価物及び／もしくは向上した機能性（例えば向上した治療効果、向上したバイオアベイラビリティ、改善した人体耐性、低下した副作用等）を作製する、サブ骨格1～6の置換基の追加／削除もまた、本発明の実施形態の範囲内である。

10

#### 【0145】

いくつかの実施形態では、本発明は、白血病（例えばMLL関連白血病及び他の急性白血病）の予防並びに／または治療用組成物及び方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、メニンとMLL融合タンパク質との、並びに／またはメニンとMLL野生型タンパク質（MLL1及びMLL2の両方）とのタンパク質-タンパク質相互作用の阻害用組成物及び方法を提供する。いくつかの実施形態では、組成物及び方法は、MLL融合の発癌（例えば白血病誘発）能に対して重要な相互作用を阻害する。いくつかの実施形態では、本発明は、メニンとMLL融合タンパク質との、並びに／またはメニンとMLL野生型タンパク質（MLL1及びMLL2の両方）との相互作用の低分子阻害剤を提供する。いくつかの実施形態では、組成物及び方法はMLL融合タンパク質の発癌（例えば白血病誘発）能を逆に作用させる（例えば阻害する、低下させる、失活させる等）。いくつかの実施形態では、組成物は標的療法（例えば抗白血病剤）にて実用性が見いだされる。いくつかの実施形態では、化合物はメニン-MLL相互作用をブロックする。

20

#### 【0146】

いくつかの実施形態では、本発明は、MLL（例えばMLL融合タンパク質並びにMLL野生型タンパク質、MLL1及びMLL2の両方）とメニンとの相互作用を阻害する組成物を提供する。いくつかの実施形態では、任意の化合物、低分子（例えば薬剤、薬物、薬らしい分子等）、巨大分子（例えばペプチド、核酸等）、及び／またはMLL-メニン相互作用を阻害する巨大分子複合体は本発明における実用性を見いだされる。いくつかの実施形態では、本発明は、MLL-メニン相互作用を阻害する低分子化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、MLL（例えばMLL融合タンパク質）に対するメニンの、並びに／またはメニンに対するMLL（例えばMLL野生型タンパク質、MLL1及びMLL2の両方）の親和性を低下させる。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、MLL（例えばMLL融合タンパク質またはMLL野生型タンパク質）とメニンとの結合（例えば水素結合、イオン結合、共有結合等）、分子間相互作用（例えば疎水性相互作用、静電相互作用、ファン・デル・ワールス相互作用）、形状認識、及び／または分子認識を妨げる。しかし、作用機序を理解することは本発明の実施に必要ではなく、また、本発明は任意の特定の作用機序に限定されない。

30

#### 【0147】

本発明は、MLL／メニン相互作用を分断する、標的にする、もしくは阻害する；及び／または白血病を治療／予防する任意の低分子または低分子のクラスを提供する。いくつかの実施形態では、低分子はMLL融合タンパク質とメニンとの、またはMLL野生型タンパク質とメニンとの相互作用を阻害するのに有効である。特定の実施形態では、本発明は、チエノピリミジン及びチエノピリジンクラスの低分子を提供する。いくつかの実施形態では、本発明のチエノピリミジン低分子は、MLL（例えばMLL融合タンパク質またはMLL野生型、MLL1及びMLL2の両方）とメニンとの相互作用を阻害する。いく

40

50

つかの実施形態では、本発明のチエノピリミジン及びチエノピリジン低分子はM L L 融合タンパク質、並びに / またはM L L - メニン、及びM L L 融合タンパク質 - メニン相互作用の発癌（例えば白血病誘発）効果を阻害する。いくつかの実施形態では、本発明のチエノピリミジン及びチエノピリジン低分子は白血病（例えばM L L 依存性白血病、M L L 関連白血病、または高レベルのH O X 遺伝子の発現を伴うかもしくは伴わない他の白血病）を治療及び / または予防する。

#### 【 0 1 4 8 】

いくつかの実施形態では、本発明は、疾病（例えば癌、白血病、M L L 関連白血病等）の治療または予防のために、本発明の組成物を被験体（例えば白血病患者）に投与することを提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、白血病（例えば急性白血病、慢性白血病、リンパ芽球白血病、リンパ球白血病、骨髓性白血病、顆粒球性白血病、急性リンパ性白血病（A L L ）、慢性リンパ性白血病（C L L ）、急性骨髓性白血病（A M L ）、慢性骨髓性白血病（C M L ）、毛様細胞性白血病（H C L ）、T 細胞前リンパ球性白血病（T - P L L ）、大顆粒リンパ球性白血病、M L L 陽性白血病、M L L 誘発性白血病等）の治療または予防のために組成物を投与することを提供する。

10

#### 【 0 1 4 9 】

いくつかの実施形態では、上記化合物のいずれかは、既知の治療薬（例えばメトトレキサート、6 - メルカプトプリン、抗体療法等）と同時投与される、またはそれらと組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、1つ以上の白血病の治療に有効な他の治療薬と共に同時投与される。

20

#### 【 0 1 5 0 】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、急性リンパ性白血病（A L L ）の治療のために承認された1つ以上の治療薬、例えばA B I T R E X A T E （メトトレキサート）、A D R I A M Y C I N P F S （塩酸ドキソルビシン）、A D R I A M Y C I N R D F （塩酸ドキソルビシン）、A R R A N O N （ネララビン）、E r w i n i a c h r y s a n t h e m i 由来アスパラギナーゼ、C E R U B I D I N E （塩酸ダウノルビシン）、C L A F E N （シクロホスファミド）、C L O F A R A B I N E 、C L O F A R E X （クロファラビン）、C L O L A R （クロファラビン）、シクロホスファミド、シタラビン、C Y T O S A R - U （シタラビン）、C Y T O X A N （シクロホスファミド）、ダサチニブ、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、E r w i n a z e （E r w i n i a c h r y s a n t h e m i 由来アスパラギナーゼ）、F O L E X （メトトレキサート）、F O L E X P F S （メトトレキサート）、G L E E V E C （メシリ酸イマチニブ）、I C L U S I G （ポナチニブ塩酸塩）、メシリ酸イマチニブ、M A R Q I B O （硫酸ビンクリスチンリボソーム）、メトトレキサート、M E T H O T R E X A T E L P F （メトトレキサート）、M E X A T E （メトトレキサート）、M E X A T E - A Q （メトトレキサート）、ネララビン、N E O S A R （シクロホスファミド）、O N C A S P A R （ペグアスパラガーゼ）、ペグアスパラガーゼ、ポナチニブ塩酸塩、R U B I D O M Y C I N （塩酸ダウノルビシン）、S P R Y C E L （ダサチニブ）、T A R A B I N E P F S （シタラビン）、V I N C A S A R P F S （硫酸ビンクリスチン）、硫酸ビンクリスチン等と共に、同時投与される。

30

#### 【 0 1 5 1 】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は急性骨髓性白血病（A M L ）の治療のために承認された1つ以上の治療薬、例えばA D R I A M Y C I N P F S （塩酸ドキソルビシン）、A D R I A M Y C I N R D F （塩酸ドキソルビシン）、三酸化砒素、C E R U B I D I N E （塩酸ダウノルビシン）、C L A F E N （シクロホスファミド）、シクロホスファミド、シタラビン、C Y T O S A R - U （シタラビン）、C Y T O X A N （シクロホスファミド）、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、N E O S A R （シクロホスファミド）、R U B I D O M Y C I N （塩酸ダウノルビシン）、T A R A B I N E P F S （シタラビン）、T R I S E N O X （三酸化砒素）、V I N C A S A R P F S （硫酸ビンクリスチン）、硫酸ビンクリスチン等と共に、同時投与される。

40

50

## 【0152】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、慢性リンパ性白血病（C LL）の治療のために承認された1つ以上の治療薬、例えばアレムツズマブ、AMBOCHLORIN（クロラムブシリ）、AMBLOCLOTRIN（クロラムブシリ）、ARZERRA（オファツムマブ）、ベンダムスチン塩酸塩、CAMPATH（アレムツズマブ）、CHLORAMBUCILCLAFEN（シクロホスファミド）、シクロホスファミド、CYTOXAN（シクロホスファミド）、FLUDARA（リン酸フルダラビン）、リン酸フルダラビン、LEUKERAN（クロラムブシリ）、LINFOLIZIN（クロラムブシリ）、NEOSAR（シクロホスファミド）、オファツムマブ、TREANDA（ベンダムスチン塩酸塩）等と共に、同時投与される。

10

## 【0153】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、慢性骨髄性白血病（C ML）の治療のために承認された1つ以上の治療薬、例えばBOSULIF（ボスチニブ）、ボスチニブ、CLAFEN（シクロホスファミド）、シクロホスファミド、シタラビン、CYTOSAR-U（シタラビン）、CYTOXAN（シクロホスファミド）、ダサチニブ、GLEEVEC（メシル酸イマチニブ）、ICLUSIG（ボナチニブ塩酸塩）、メシル酸イマチニブ、NEOSAR（シクロホスファミド）、ニロチニブ、オマセタキシンメペスッシネイト、ポナチニブ塩酸塩、SPRYCEL（ダサチニブ）、SYNRIBO（オマセタキシンメペスッシネイト）、TARABINE PFS（シタラビン）、TASIGNA（ニロチニブ）等と共に、同時投与される。

20

## 【0154】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、髓膜白血病の治療のために承認された1つ以上の治療薬、例えばCYTARABINE、CYTOSAR-U（シタラビン）、TARABINE PFS（シタラビン）等と共に同時投与される。

30

## 【0155】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は薬剤及び／または治療用組成物として提供される。本発明の薬剤及び／または治療用組成物は、局所または全身治療が所望されるかどうか、及び治療される領域に応じて様々な方法で投与される。投与は局所的（眼領域を含む、かつ腔内及び直腸送達を含む粘膜への投与）、肺（例えばネブライザを含む、粉末もしくはエアロゾルの吸入もしくは注入；気管内、鼻孔内、表皮及び経皮投与）、経口または非経口投与であることができる。非経口的投与としては、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内もしくは筋肉注射もしくは点滴；または頭蓋内、例えば髄腔内もしくは心室内投与が挙げられる。局所投与用の組成物及び配合物としては、経皮貼付剤、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、座薬、スプレー、液体及び粉末を挙げることができる。従来の担体；水性、粉末状または油性基剤；増粘剤等も必要または所望とすることができます。経口投与用の組成物及び配合物としては、粉末もしくは顆粒、水もしくは非水性媒体中の懸濁液または溶液、カプセル、サッシェまたは錠剤が挙げられる。増粘剤、香料添加剤、希釈剤、乳化剤、分散助剤または結合剤も所望であり得る。非経口、髄腔内または心室内投与用の組成物及び配合物としては、緩衝液、希釈剤、及びこれらに限定されるわけではないが、浸透促進剤、担体化合物及び製薬上許容できる他の担体または賦形剤等の他の好適な添加剤も含有することができる滅菌水溶液を挙げることができる。本発明の薬剤及び／または治療用組成物としては、溶液、エマルション、及びリポソーム含有配合物が挙げられるが、これらに限定されない。これらの組成物は、これらに限定されるわけではないが、予め形成した液体、自己乳化型固体、及び自己乳化型半固体を含む種々の成分から作製することができる。

40

## 【0156】

単位剤形にて便利に提示することが可能な、本発明の薬剤及び／または治療用配合物は、製薬／栄養補助食品業界で既知の従来技術に従って調製することができる。かかる技術には、有効成分を医薬担体または賦形剤と結合させる工程を含む。一般に配合物は、有効成分を液状担体もしくは超微粒子状固体担体、またはその両方と均一かつ密接に結合させ

50

、次いで必要であれば生成物を成形することにより調製される。本発明の組成物は、これらに限定されるわけではないが、錠剤、カプセル、液体シロップ、軟質ゲル、座薬、及び浣腸剤等の多くの可能な用量剤形のいずれかに配合することができる。本発明の組成物は水性、非水性、油系、または混合媒質懸濁液としてもまた配合することができる。懸濁液は更に、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール及び／またはデキストランを含む懸濁液の粘度を増大させる物質を含有することができる。懸濁液はまた、安定剤も含有することができる。本発明の一実施形態では、医薬組成物はフォームとして配合し、使用することができる。薬剤フォームとしては、これらに限定されるわけではないが、エマルション、マイクロエマルション、クリーム、ゼリー及びリポソーム等の配合物が挙げられる。基本的には性質が類似しているものの、これらの配合物は最終生成物の成分及びコンステンシーが異なる。

10

#### 【0157】

投薬及び投与計画は、これらに限定されるわけではないが、治療効果の所望の水準、及び獲得可能な治療効果の実際の水準を含む薬理学及び治療に対する既知の問題に基づき、臨床医、または薬理学技術の他の当業者により必要に応じて調整される。通常、化学療法剤の投与に関する既知の薬理学的原則に従うのが望ましい（例えば通常、一度に50%を超えて、かつ各3～4回の作用物質半減期以下で、用量を変化させないのが望ましい）。用量依存性の毒性に対する考慮が比較的少ないまたはゼロであり、かつ最大の有効性が所望される組成物に対しては、平均的に必要な用量を超える用量は珍しいことでない。投薬に対する本手法は「最大用量」戦略として一般的に呼ばれている。ある種の実施形態において、化合物は被験体に、約0.01mg/kg～約200mg/kg、より好ましくは約0.1mg/kg～約100mg/kg、更により好ましくは約0.5mg/kg～約50mg/kgの用量で投与される。本明細書に記載される化合物が他の作用物質（例えば活性化物質として）と同時投与される場合、有効量は、作用物質が単独で用いられる場合より少なくてよい。投薬は1日以上連続する日の間、1日1回、または1日複数回であってよい。

20

#### 【実施例】

#### 【0158】

実験

#### 【0159】

30

実施例1

#### 【0160】

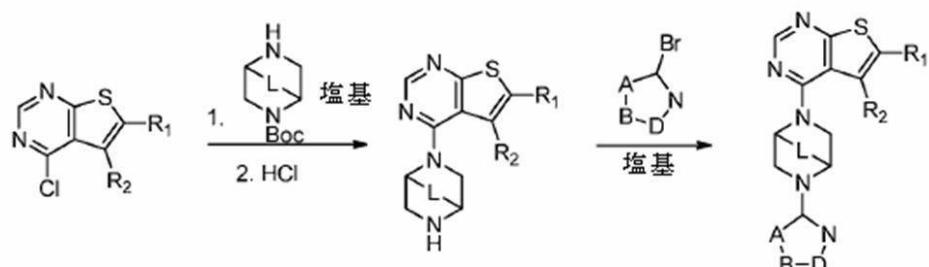
化合物合成の一般方法

#### 【0161】

サブ骨格1の化合物は以下の一般的な方法に従って調製することができる（スキーム1及び2）。

スキーム1

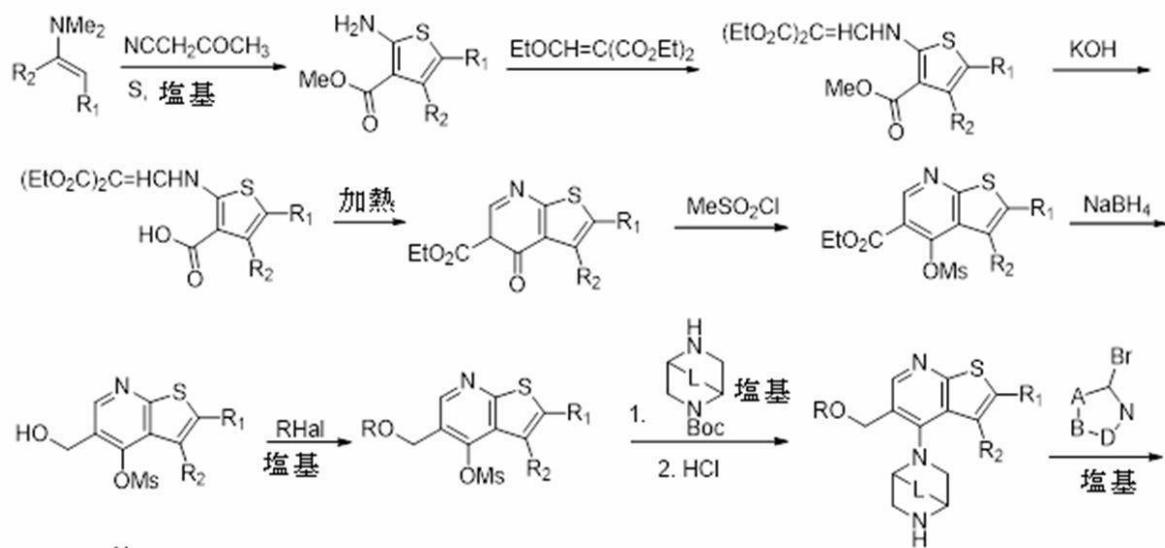
## 【化20】



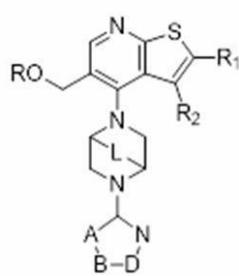
10

## スキーム2

## 【化21】



20



30

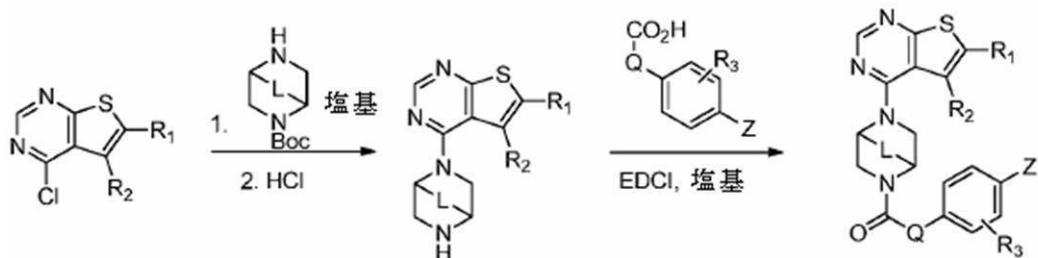
## 【0162】

サブ骨格2の化合物は以下の一般的な方法に従って調製することができる（スキーム3及び4）。

## スキーム3

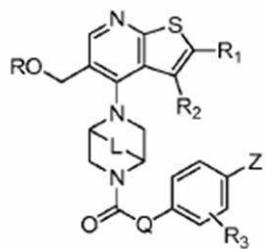
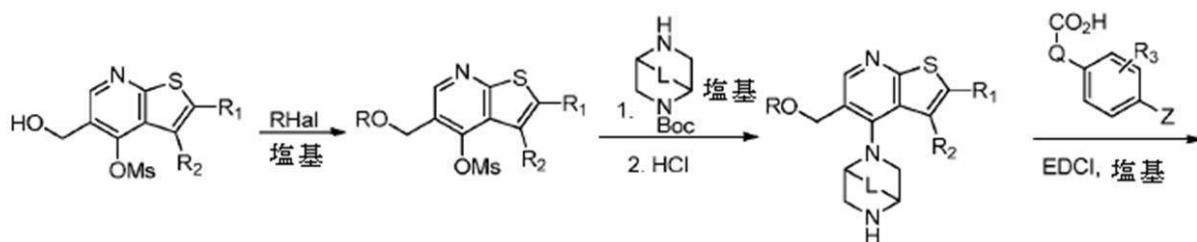
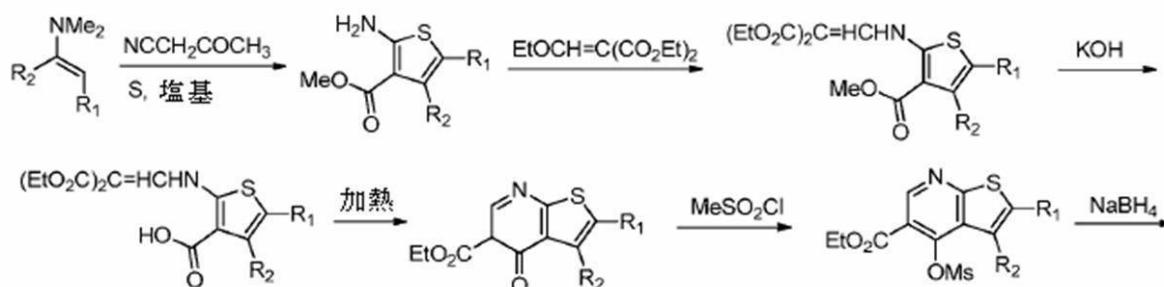
40

## 【化22】



## スキーム4

## 【化23】



10

20

30

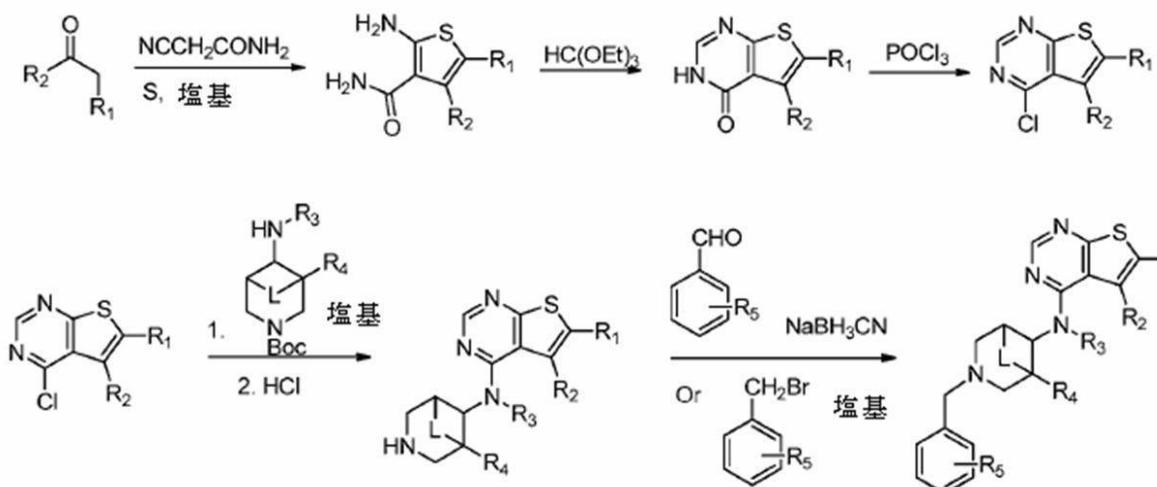
40

## 【0163】

サブ骨格3の化合物は以下の一般的な方法に従って調製することができる（スキーム5及び6）。

## スキーム5

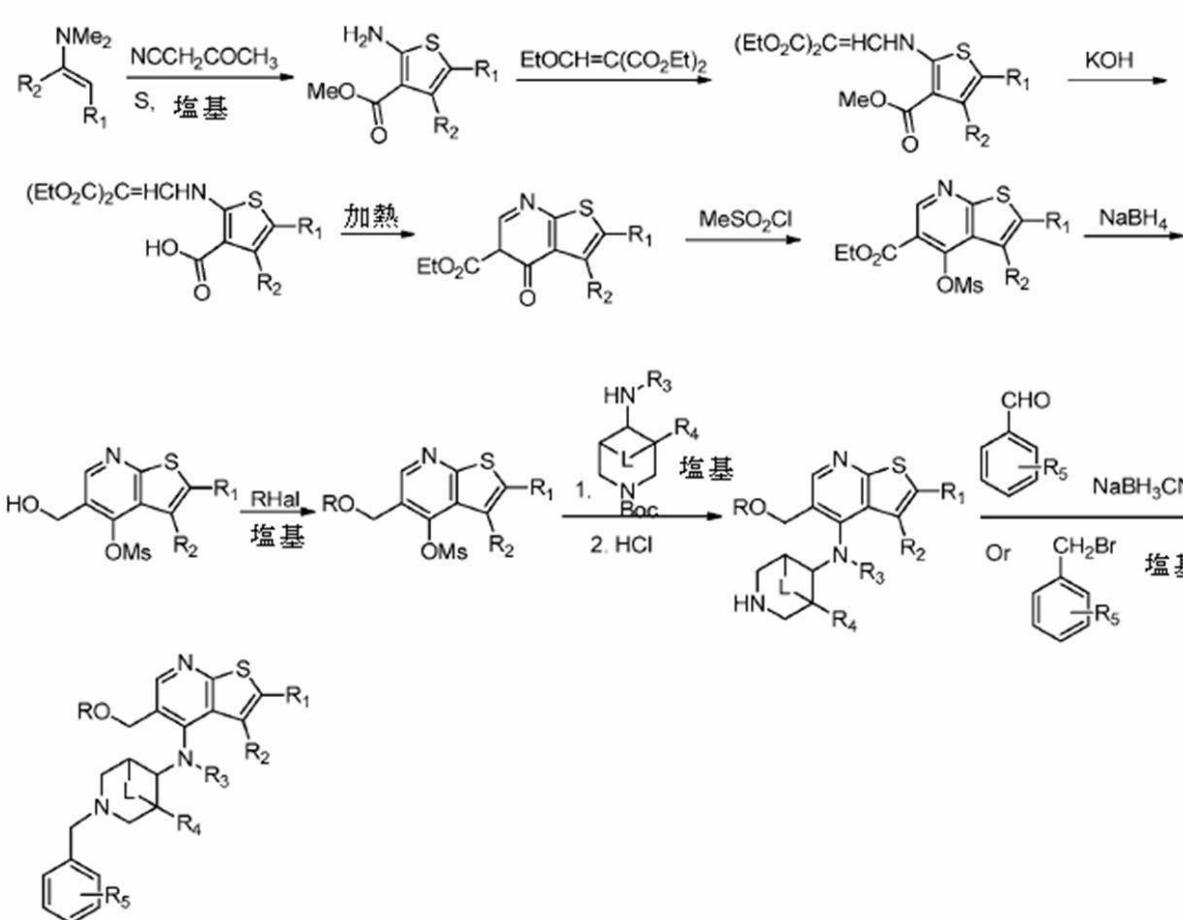
## 【化24】



10

## スキーム6

## 【化25】



20

30

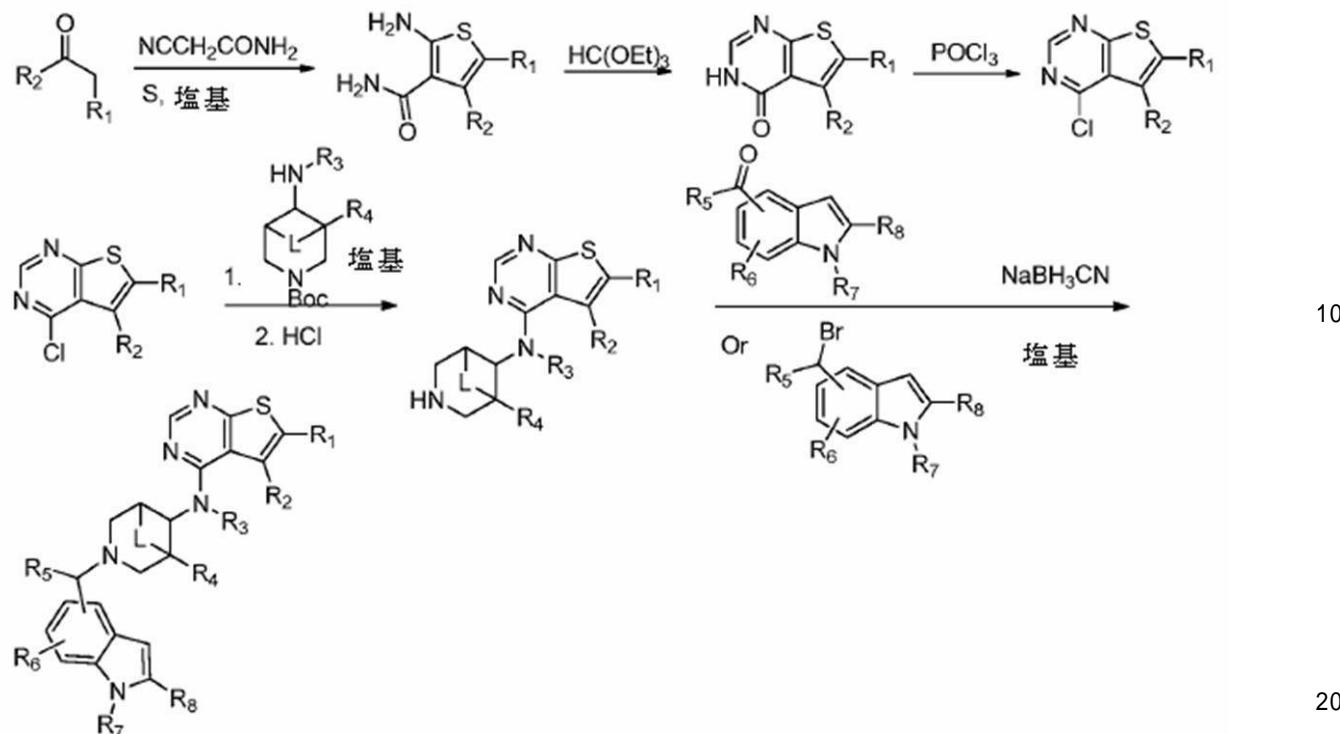
40

## 【0164】

サブ骨格4の化合物は以下の一般的な方法に従って調製することができる（スキーム7、8及び9）。

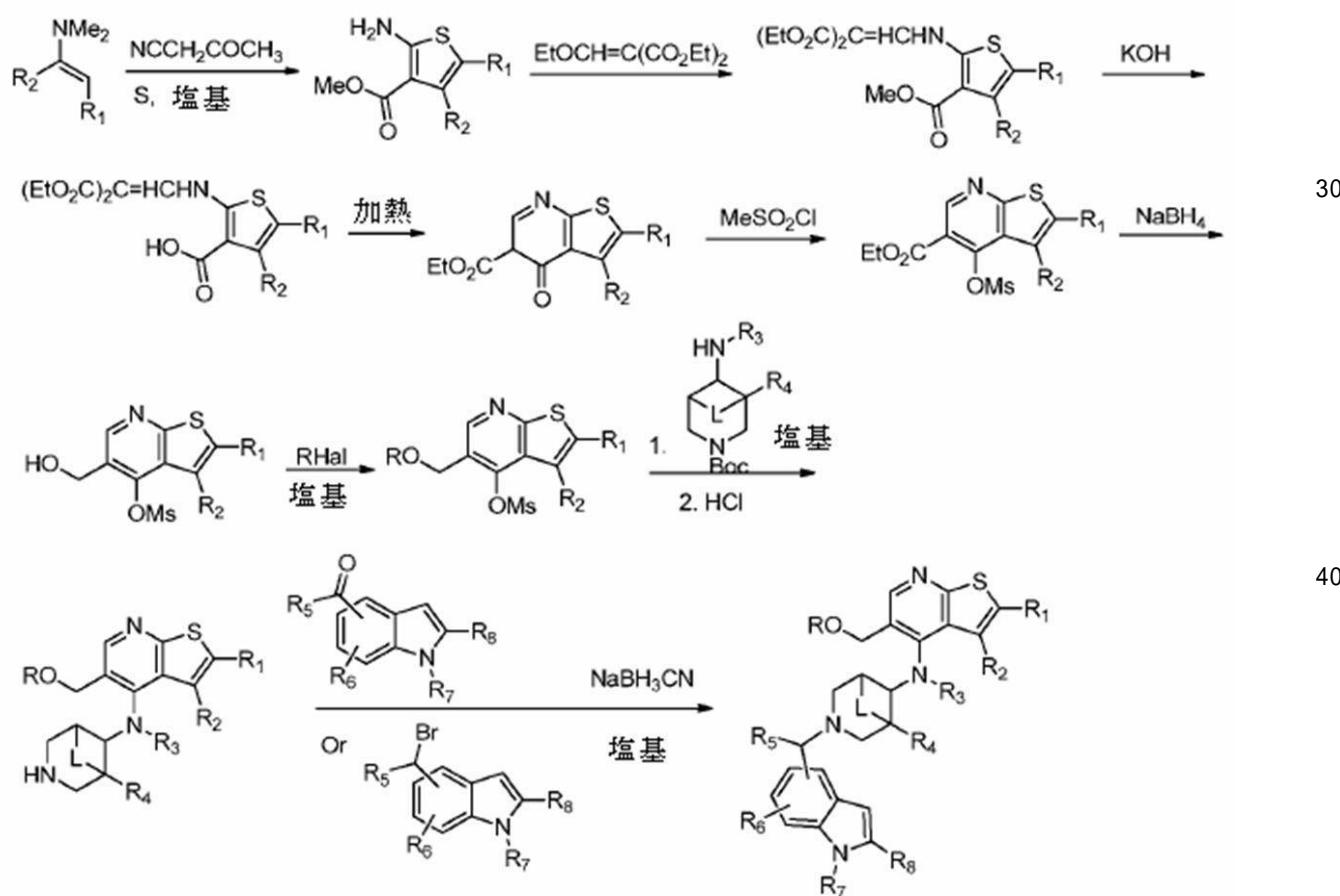
## スキーム7

## 【化26】



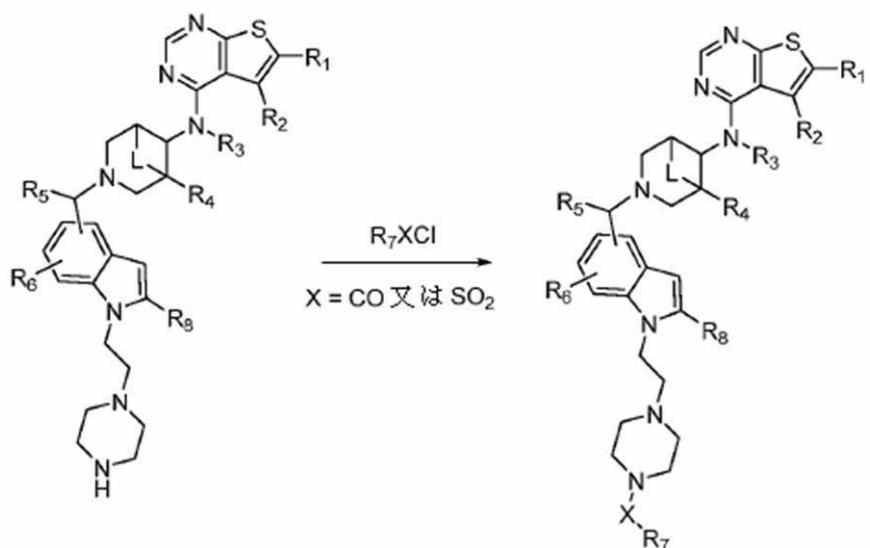
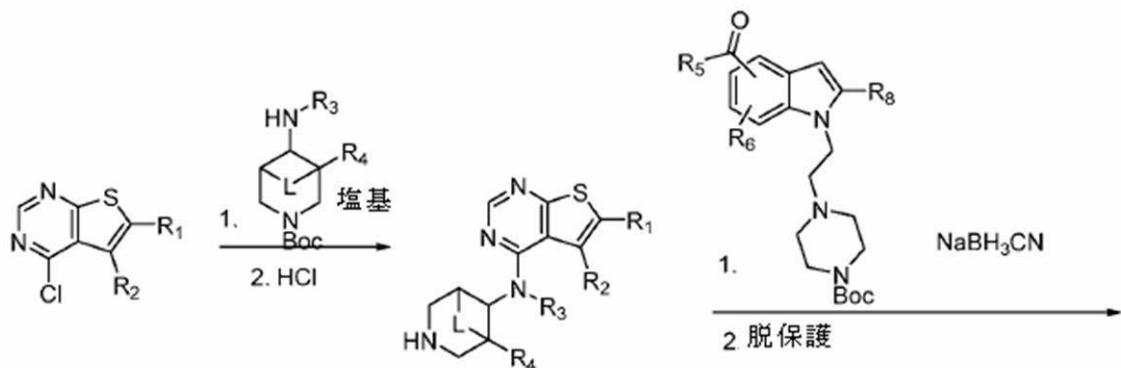
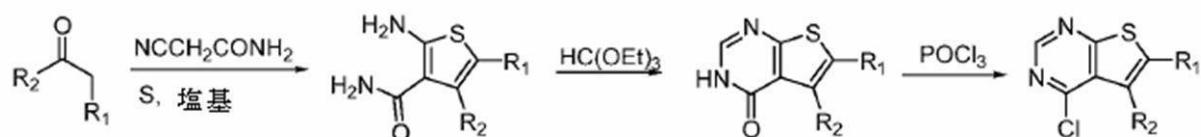
## スキーム8

## 【化27】



スキーム 9。

【化 28】

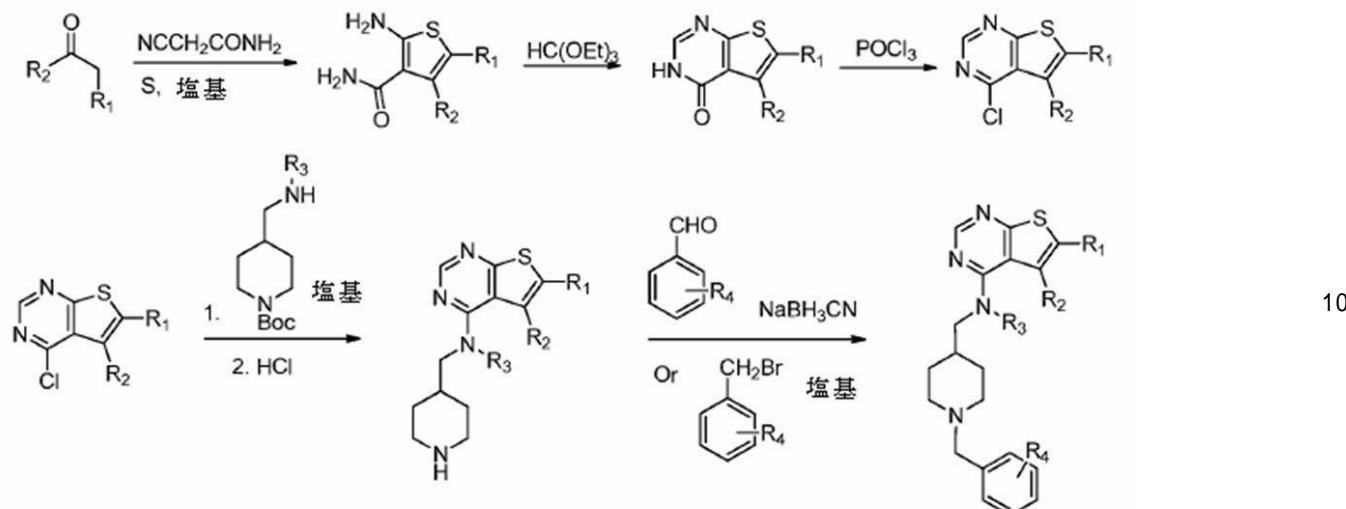


【0165】

サブ骨格 5 の化合物は以下の一般的な方法に従って調製することができる（スキーム 10 及び 11）。

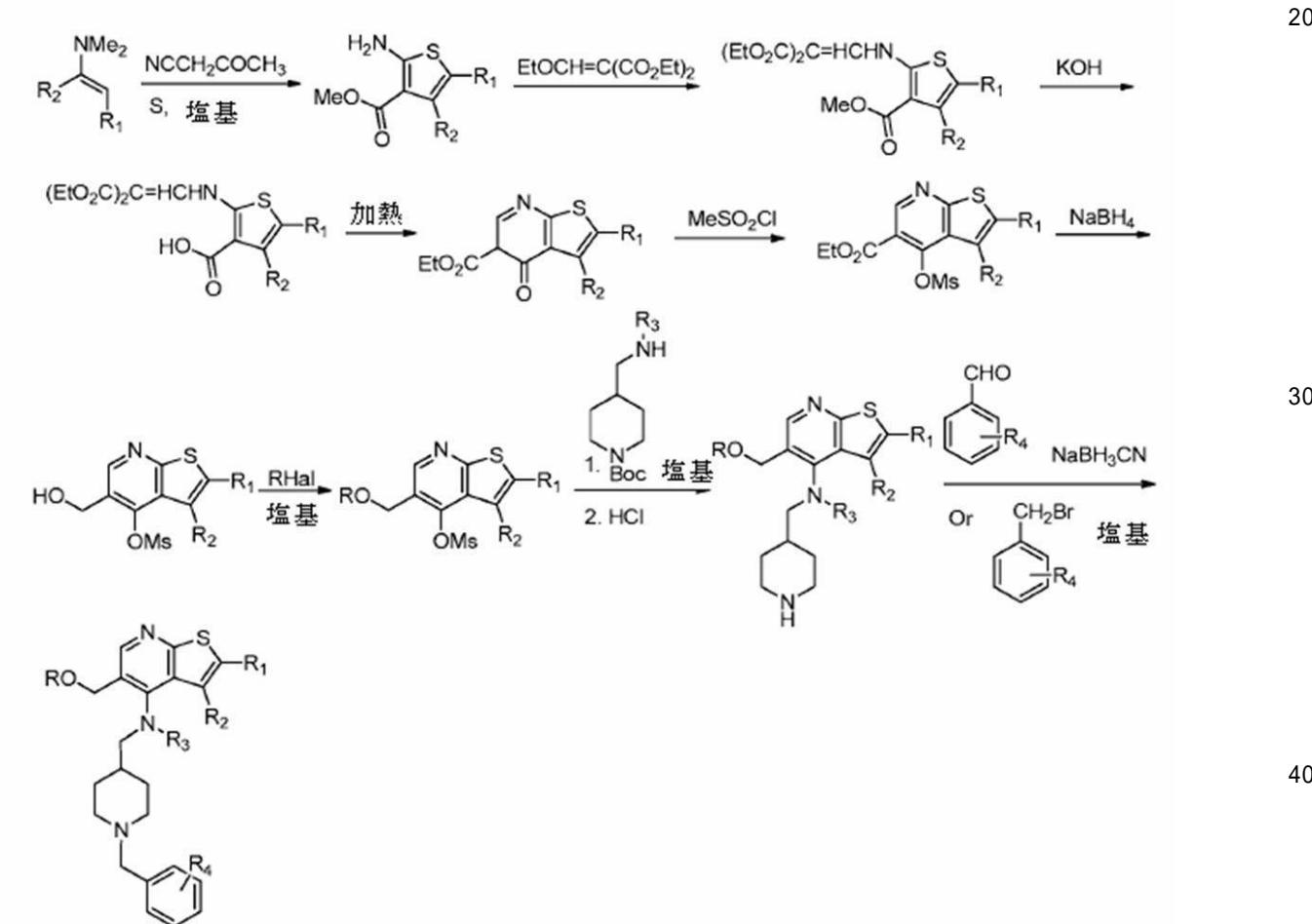
スキーム 10

## 【化29】



## スキーム11

## 【化30】

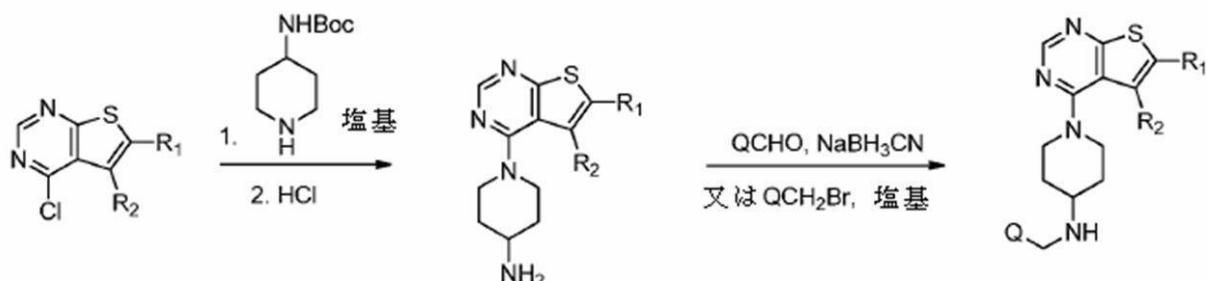


## 【0166】

サブ骨格6の化合物は以下の一般的な方法に従って調製することができる（スキーム12及び13）。

## スキーム12

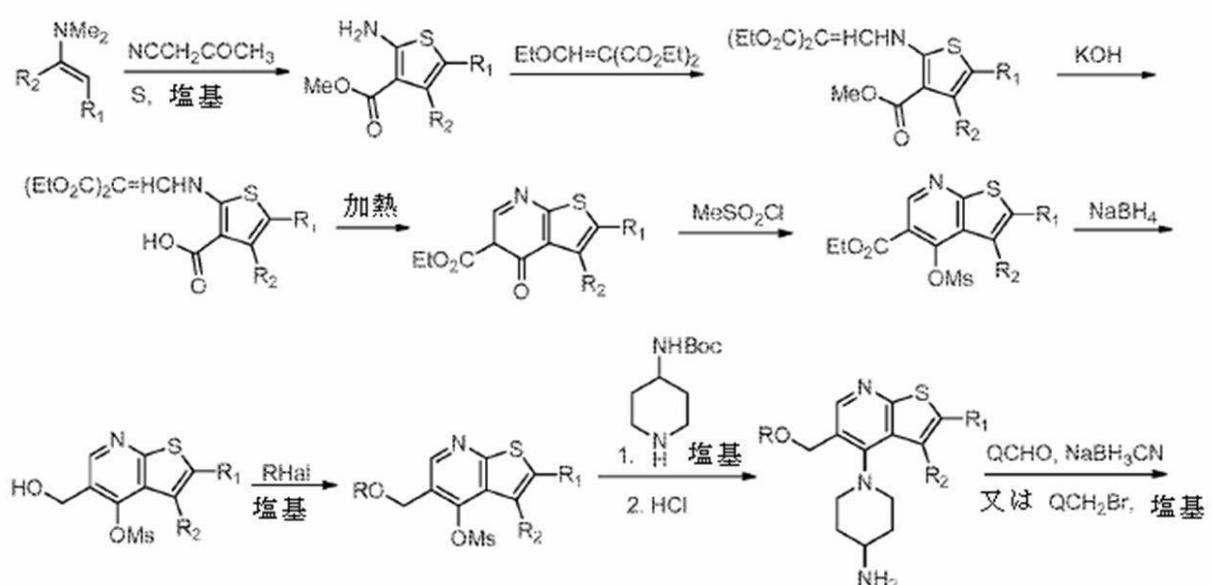
## 【化31】



10

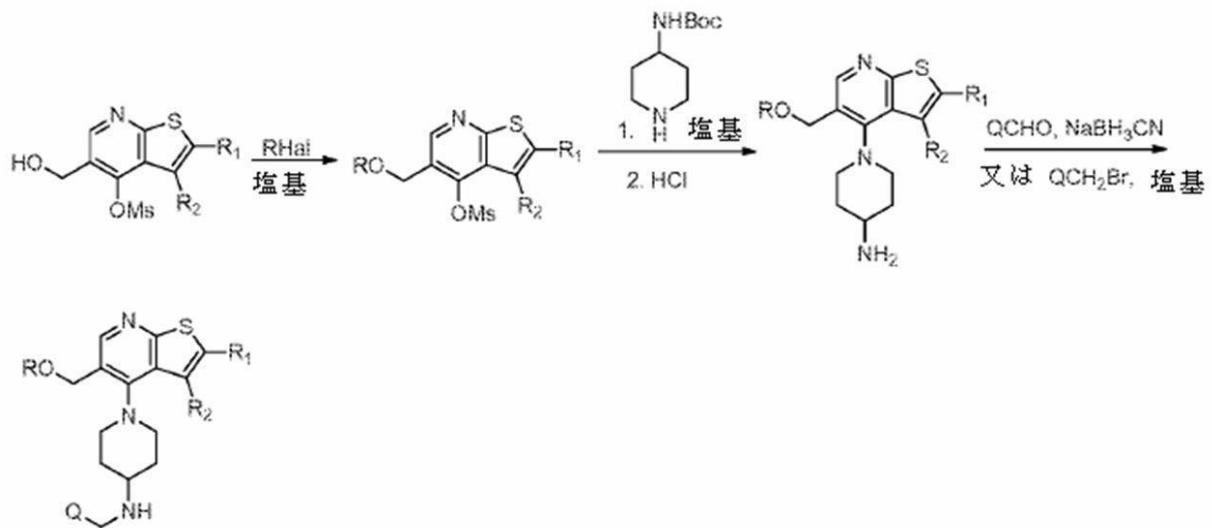
## スキーム3-3。

## 【化32】



20

30



40

## 【0167】

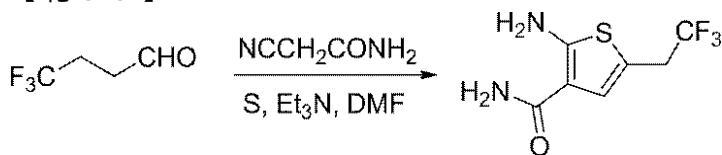
実施例1

## 【0168】

サブ骨格1からの化合物合成のための代表的な手順

## 【0169】

## 【化33】



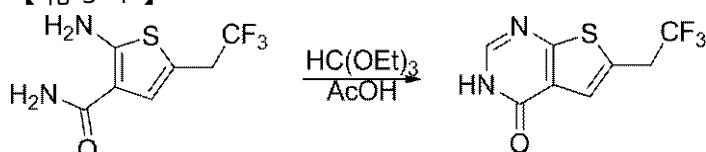
## 【0170】

4,4,4-トリフルオロブチルアルデヒド 5 g (39.6 mmol)、シアノアセトアミド 3.36 g (39.6 mmol) 及び硫黄 1.28 g (39.6 mmol) を、トリエチルアミン 6.7 mL の存在下の DMF 40 mL 中で 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下にて蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムに載せ、純粋な酢酸エチルで溶出し、2-アミノ-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)チオフェン-3-カルボキサミド 8.4 g を得た。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) : 7.97 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.59 (br, 2H), 3.35 (q, 2H, J 10.3 Hz), 2.98 (s, 1H), 2.88 (s, 1H)。<sup>13</sup>C NMR CDCl<sub>3</sub> (75 MHz) : 168.6, 125.6, 124.3, 111.7, 107.3, 36.8, 34.7 (q, J 31.4 Hz)。

10

## 【0171】

## 【化34】



20

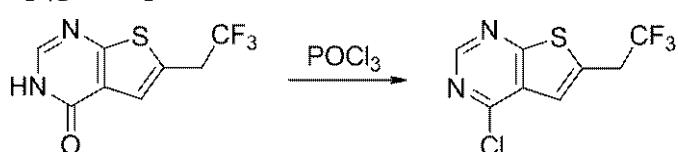
## 【0172】

2-アミノ-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)チオフェン-3-カルボキサミド 8.4 g を、トリエチルオルトギ酸 28 mL 及び酢酸 20 mL の混合物中で 4 時間還流させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物をヘキサン-酢酸エチル混合物 (1:1) で粉砕した。固体を濾過し、6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン 5.7 g を得た。<sup>1</sup>H NMR MeOH-d<sub>4</sub> (300 MHz) : 12.6 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.07 (q, 2H, J 11.0 Hz)。<sup>13</sup>C NMR MeOH-d<sub>4</sub> (75 MHz) : 164.5, 157.01, 146.1, 128.4, 124.6, 123.5, 33.6 (q, J 31.5 Hz)。

30

## 【0173】

## 【化35】



40

## 【0174】

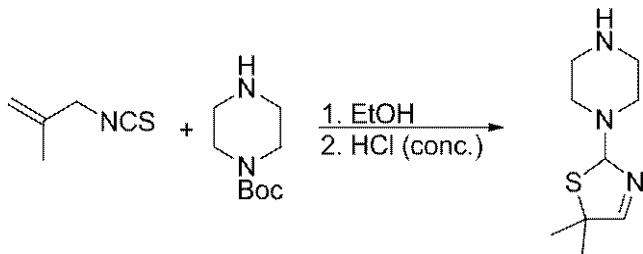
POCl<sub>3</sub> 16 mL に、6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン 5.7 g を、DMF 1 滴と共に添加した。不均質な混合物を 3 時間還流させた後、蒸発させた。残留物を氷及び飽和アンモニア溶液でクエンチさせ、クロロホルムで抽出した。混合抽出物をシリカゲルにて蒸発させ、短いシリカゲルカラムに載せた。カラムをヘキサン-酢酸エチル (5:1) で溶出し、4-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリミジン 5.9 g を得た。<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> (300 MHz) : 8.86 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.76 (q, 2H, J 9.9 Hz)。<sup>13</sup>C NMR CDCl<sub>3</sub> (75 MHz) : 169.0, 154.7, 153.2, 1

50

29.9, 125.3, 123.5, 121.3, 35.9 (q, J = 33 Hz)。

## 【0175】

## 【化36】



10

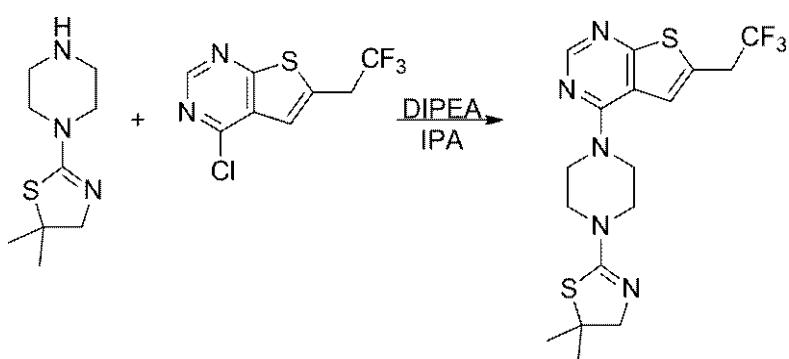
## 【0176】

3-イソチオシアナート-2-メチルプロプ-1-エン 0.5 g を、エタノール 5 mL 中の 1-Boc-ピペラジンにシリングで滴加した。混合物を室温にて 1.5 時間攪拌し、次いで蒸発させた。残留物をジエチルエーテルで数回洗浄し、白色固体の中間体 1.1 g を生成し、中間体を濃塩酸 3 mL 中に溶解させ、圧力管内で 100 °C で 1.5 時間加熱した。冷却した溶液をアンモニア溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合一させた有機層を食塩水で洗浄して MgSO<sub>4</sub> を通して乾燥させて蒸発させ、純粋な 5,5-ジメチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,5-ジヒドロチアゾール 382 mg を得、次工程でそのまま使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.53 (6H, s), 2.96 (4H, t, J = 5 Hz), 3.49 (4H, t, J = 5 Hz), 3.73 (2H, s)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): C 28.83 (2C), 45.76 (2C), 49.34 (2C), 59.52, 73.30, 164.16; mp 67 °C - 70 °C; 質量分析 (ES+): m/z 199.2 (M+1)。

20

## 【0177】

## 【化37】



30

## 【0178】

THF 20 mL 中の 4-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン 0.5 g (2.4 mmol)、5,5-ジメチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,5-ジヒドロチアゾール 0.56 g (2.8 mmol)、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.91 g (7.1 mmol) の溶液を 6 時間還流させた。冷却後、混合物を酢酸エチルと H<sub>2</sub>Oとの間で分画した。合一させた有機抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> を通して乾燥させて淡黄色固体に濃縮した。溶出液としてジクロロメタン/メタノール (97:3) を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、4-(4-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル)ピペラジン-1-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン(化合物1) 0.82 g を淡黄色固体として得た。エタノール中の化合物の溶液へ、ジエチルエーテル中の 1 当量の 1N HCl 溶液を添加することにより、そのモノ塩酸塩を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

40

50

) : 8.46 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 4.37 (s, 1 H), 4.09 (m, 4 H), 3.81, (m, 4 H), 3.45 (q, 2 H, J = 10.1 Hz), 1.61 (s, 6 H)。 E S I M S [M H<sup>+</sup>] : 416.1。

## 【0179】

## 実施例2

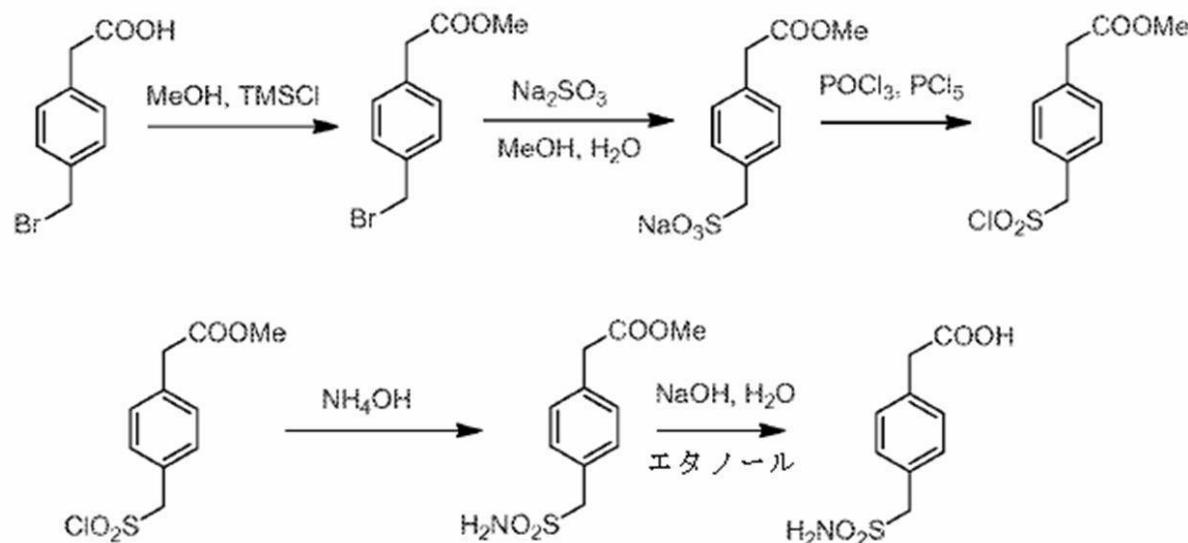
## 【0180】

サブ骨格2からの化合物合成のための代表的な手順

## 【0181】

## 【化38】

10



20

## 【0182】

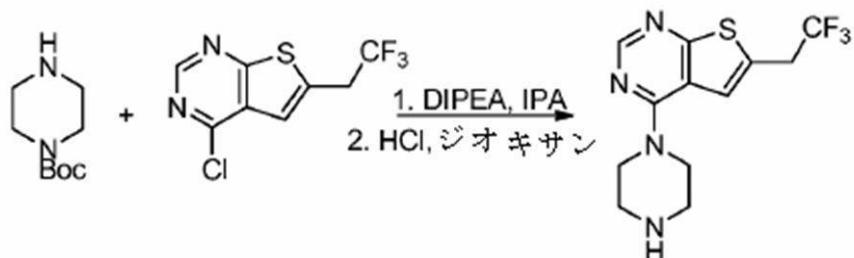
メタノール 20 mL 中の 4 - ( プロモメチル ) フェニル酢酸 2 g の溶液に T M S C 10.2 mL を添加し、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を MeOH に 2 度再溶解させて再濃縮し、所望の生成物を得、精製することなしに次工程で使用した。プロモエステルを、亜硫酸水素ナトリウム 2.5 g の存在下にて水 50 mL 中で 3 時間還流させた。冷却後、沈殿物を濾過し、漏斗上で一晩乾燥させた。固体を P O C l<sub>3</sub> 15 mL 中で懸濁させ、懸濁液に P C l<sub>5</sub> 1 g をゆっくりと添加した。混合物を室温にて 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、濃アンモニア水 10 mL をアセトニトリル 30 mL 中に再溶解させた化合物 (0) に添加した。室温にて 12 時間攪拌後、混合物を濃縮して、酢酸エチルと飽和炭酸ナトリウム溶液との間で分画した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> を通して乾燥させ蒸発させた。中間体エステルを E t O H 5 mL 中に溶解させ、10 M の NaOH 10 mL を添加した。混合物を 24 時間攪拌し、次いで濃縮した。12 M の HCl での酸性化により、沈殿物が得られた。2 - ( 4 - ( スルファモイルメチル ) フェニル ) 酢酸を濾過し、一晩乾燥させた。精製することなく次工程にて用いた。

30

## 【0183】

40

## 【化39】



## 【0184】

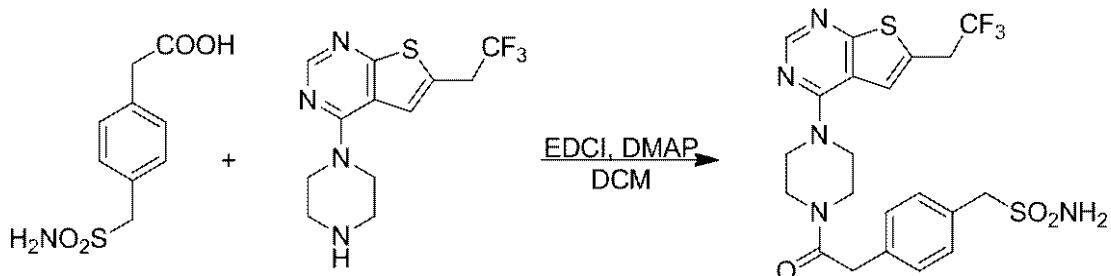
10

4 - クロロ - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン 190 mg ( 0 . 75 mmol ) を、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン 290 mg ( 2 . 25 mmol ) 及び 1 - B o c - ピペラジン 168 mg ( 0 . 9 mmol ) の攪拌溶液 20 mL に添加し、 還流状態にて一晩加熱した。溶媒を減圧下で除去し、 残留物をシリカゲルカラムに載せた。 D C M : M e O H での溶出により、 B o c - 中間体 215 mg を淡黄色固体として生成した。後で該固体を、 ジオキサン中の 4 M の H C l 20 mL 中に溶解させ、 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下にて蒸発させ、 残留物を酢酸エチルと飽和炭酸ナトリウム溶液との間で分画した。有機層を食塩水で洗浄し、 M g S O 4 を通して乾燥させ蒸発させて 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン 150 mg を得、 精製することなしに次工程で使用した。

20

## 【0185】

## 【化40】



30

## 【0186】

2 - ( 4 - ( スルファモイルメチル ) フェニル ) 酢酸 23 mg ( 0 . 1 mmol ) 、 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン 20 mg ( 0 . 067 mmol ) 、 E D C I 20 mg ( 0 . 1 mmol ) 及び D M A P 4 mg ( 0 . 033 mmol ) を、 D C M 2 mL 中で攪拌した。二時間後、反応混合物を濃縮し、 残留物をシリカゲルカラムに載せた。 D C M - M e O H 9 : 1 で溶出し、 分画を蒸発させて ( 4 - ( 2 - オキソ - 2 - ( 4 - ( 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) エチル ) フェニル ) メタンスルホンアミド ( 化合物 44 ) 38 mg を生成した。 <sup>1</sup> H N M R ( 400 MHz, C D C 13 ) : 8 . 44 ( s , 1 H ) , 7 . 36 ( d , 2 H , J = 8 Hz ) , 7 . 25 ( d , 2 H , J = 8 Hz ) , 7 . 20 ( s , 1 H ) , 4 . 88 ( s , 2 H ) , 4 . 26 ( s , 1 H ) , 3 . 5 - 4 . 0 ( m , 10 H ) 。 E S I M S [ M H + ] : 514 . 1 。 エタノール中の化合物の溶液へ、 ジエチルエーテル中の 1 当量の 1 N H C l 溶液を添加することにより、 そのモノ塩酸塩を得た。

40

## 【0187】

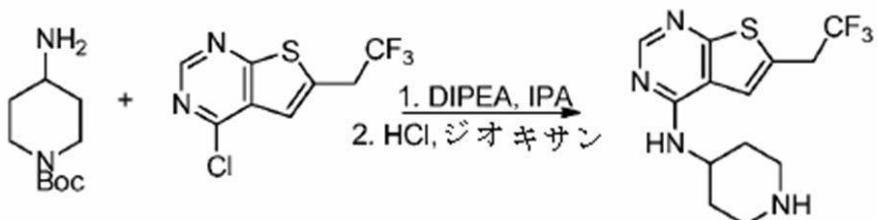
## 実施例 3

## 【0188】

サブ骨格 3 からの化合物合成のための代表的な手順

50

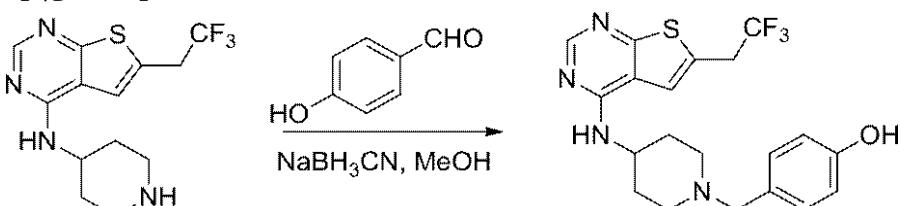
## 【化41】



## 【0189】

4 - クロロ - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン 4 . 8 g ( 1 9 m m o l ) を、 9 5 m L 中の N , N - ジイソプロピルエチルアミン 7 . 4 g ( 5 7 m m o l ) 及び 4 - アミノ - N - B o c - ピペリジン 4 . 5 6 g ( 2 2 . 8 m m o l ) の攪拌溶液に添加し、 還流状態にて一晩加熱した。朝に反応混合物をシリカゲルで蒸発させ、 カラムに載せた。生成物をヘキサン - 酢酸エチル ( 1 : 1 ~ 1 : 5 ) で溶出し、 B o c - 誘導体 7 . 4 2 g を得た。 B o c - 中間体をジオキサン内の 4 M の H C l 中に溶解させ、 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下にて蒸発させ、 残留物を酢酸エチルと飽和炭酸ナトリウム溶液との間で分画した。有機層を食塩水で洗浄し、 M g S O 4 を通して乾燥させ、 蒸発させて N - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - アミン 5 . 3 g を得、 後工程で精製することなく使用した。<sup>1</sup> H N M R ( 6 0 0 M H z , C D C 1 3 ) : 10  
8 . 4 7 ( s , 1 H ) , 7 . 1 3 ( s , 1 H ) , 5 . 3 2 ( d , 1 H , J = 7 . 7 H z ) , 4 . 3 2 ( m , 1 H ) , 3 . 6 4 ( q , 2 H , 1 0 H z ) , 3 . 1 9 ( m , 2 H ) , 2 . 8 3 ( m , 2 H ) , 2 . 5 7 ( b r , 1 H ) , 2 . 1 4 ( m , 2 H ) , 1 . 5 5 ( m , 2 H ) 。 <sup>1</sup> <sup>3</sup> C N M R ( 1 5 0 M H z , C D C 1 3 ) : C 1 6 6 . 8 5 , 1 5 5 . 9 6 , 1 5 4 . 3 3 , 1 2 8 . 1 2 , 1 2 6 . 6 2 , 1 1 8 . 6 6 , 1 1 6 . 4 8 , 4 7 . 9 8 , 4 5 . 3 2 , 3 5 . 5 6 ( q , J = 3 1 . 5 H z ) , 3 3 . 1 0 。 E S I M S [ M H <sup>+</sup> ] : 3 1 7 . 2 。 20

## 【化42】



## 【0190】

N - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - アミン 5 9 m g ( 0 . 1 9 m m o l ) 、 及び p - ヒドロキシベンズアルデヒド 2 1 m g ( 0 . 1 9 m m o l ) を、 酢酸 1 0 u k L の存在下で M e O H 0 . 5 m L 中に溶解させた。 N a B H <sub>3</sub> C N 1 9 m g ( 0 . 3 m m o l ) を該混合物にゆっくりと添加し、 溶液を 2 4 時間攪拌した。揮発物を全て減圧下で除去し、 残留物を水と酢酸エチルとの間で分画した。有機層を食塩水で洗浄し、 硫酸マグネシウムを通して乾燥させ蒸発させた。残留物を、 溶出液として D C M : M e O H : E t 3 N を用いてシリカゲルカラム上で精製し、 4 - ( ( 4 - ( ( 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) フェノール ( 化合物 1 0 5 ) 6 2 m g を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 6 0 0 M H z , C D C 1 3 ) : 8 . 4 6 ( s , 1 H ) , 7 . 0 9 ( d , 2 H , J = 8 . 4 H z ) , 7 . 0 7 ( s , 1 H ) , 6 . 6 8 ( d , 2 H , J = 8 . 4 H z ) , 5 . 2 8 ( d , 1 H , J = 7 . 7 H z ) , 4 . 2 1 ( m , 1 H ) , 3 . 5 9 ( q , 2 H , 9 . 9 H z ) , 3 . 4 6 ( s , 2 H ) , 2 . 9 6 40

(m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 2.09 (m, 2 H), 1.62 (m, 2 H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 166.45, 156.08, 155.98, 154.14, 131.01, 128.23, 125.57, 118.65, 116.52, 115.62, 62.48, 52.10, 47.96, 35.50 (q, J = 31.5 Hz), 31.89。ESI MS [MH<sup>+</sup>]: 423.1458。エタノール中の化合物の溶液へ、ジエチルエーテル中の1当量の1N HCl 1溶液を添加することにより、そのモノ塩酸塩を得た。

## 【0191】

実施例4

10

## 【0192】

サブ骨格3及び4の選択化合物に対する分析データ並びにそれらの合成の代表的手順

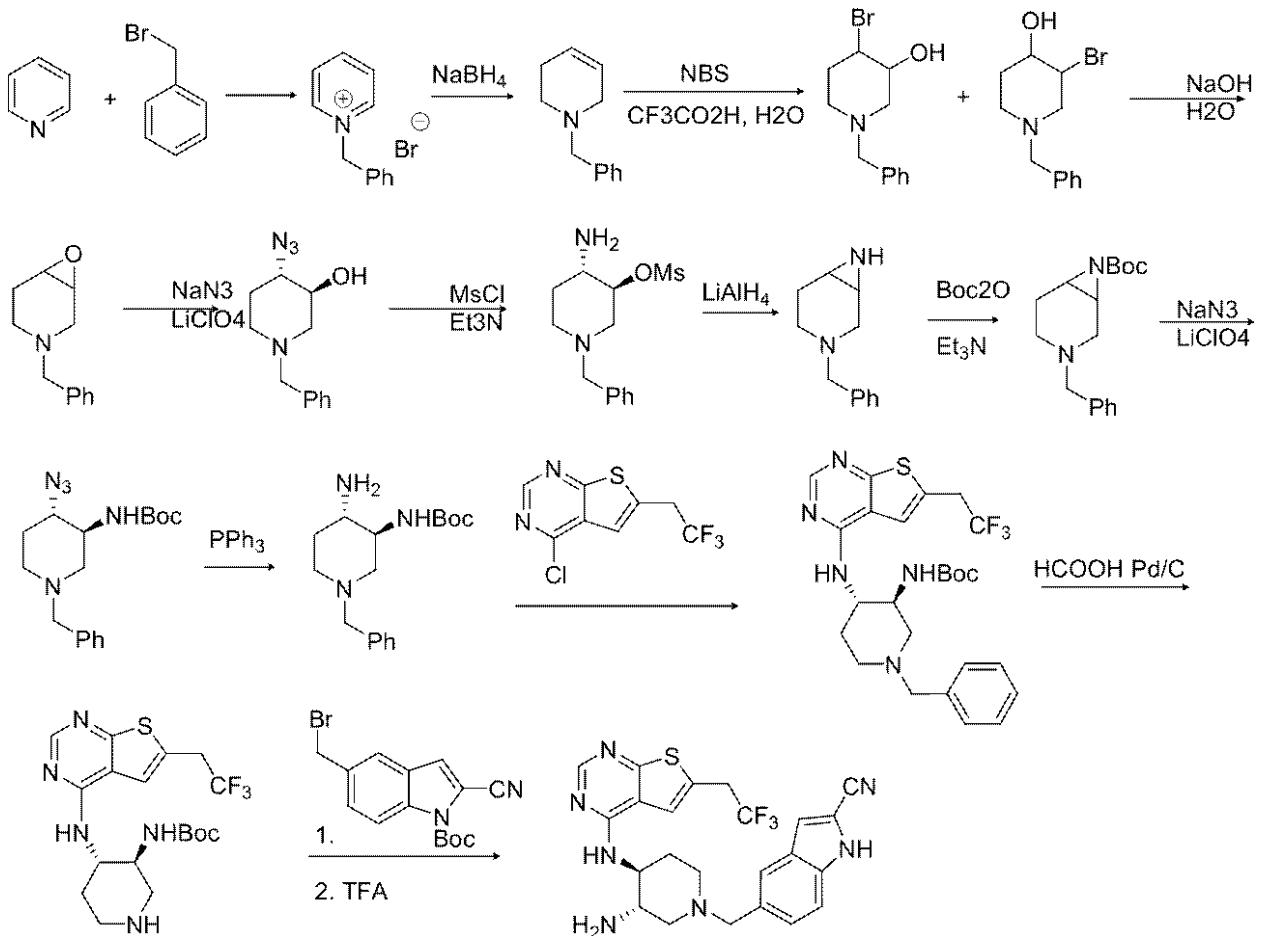
## 【0193】

化合物160

## 【0194】

本合成ルートに従って合成した：

## 【化43】



## 【0195】

モノ塩酸塩は約10:1の比率で回転異性体として存在し、NMRは主要なものについて記載する：<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.41 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.57 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.33 (s, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 3.91 (q, 2 H, J = 10.3 Hz), 3.53 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 2.60 (m, 2 H), 2.16 (m, 1 H), 2.04 (m, 1 H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 166.45, 156.08, 155.98, 154.14, 131.01, 128.23, 125.57, 118.65, 116.52, 115.62, 62.48, 52.10, 47.96, 35.50 (q, J = 31.5 Hz), 31.89。ESI MS [MH<sup>+</sup>]: 423.1458。エタノール中の化合物の溶液へ、ジエチルエーテル中の1当量の1N HCl 1溶液を添加することにより、そのモノ塩酸塩を得た。

10

20

30

40

50

<sup>3</sup> O D ) : C 1 6 7 . 3 4 , 1 5 8 . 3 5 , 1 5 4 . 4 9 , 1 3 8 . 6 1 ,  
 1 3 0 . 1 2 , 1 2 8 . 6 7 , 1 2 7 . 5 3 , 1 2 7 . 2 9 , 1 2 5 . 1 9 ,  
 1 2 1 . 4 5 , 1 1 8 . 1 2 , 1 1 4 . 5 1 , 1 1 3 . 7 2 , 1 1 2 . 0 3 ,  
 1 1 1 . 1 4 , 5 3 . 1 2 , 5 2 . 6 1 , 5 1 . 4 7 , 5 1 . 2 2 , 5 0 .  
 3 4 , 4 9 . 4 1 , 3 5 . 4 6 ( q , J = 3 3 H z ) , 3 0 . 3 2 。 E S I  
 M S [ M H <sup>+</sup> ] : 4 8 6 . 1 6 7 6 。

## 【 0 1 9 6 】

化合物 1 6 1

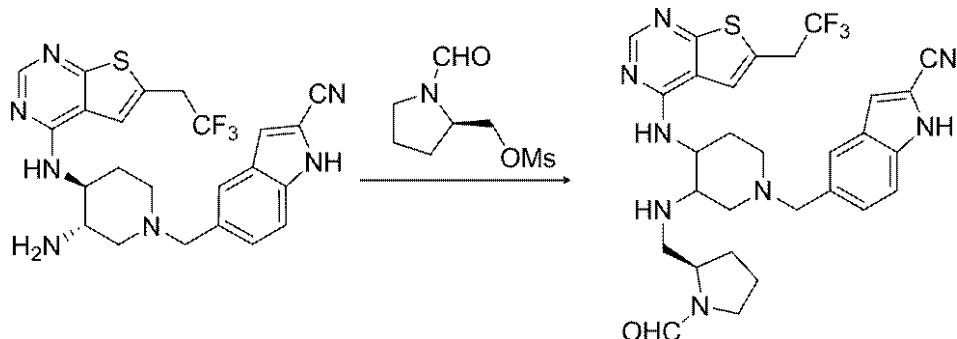
## 【 0 1 9 7 】

本合成ルートに従って合成した :

10

## 【 0 1 9 8 】

## 【 化 4 4 】



20

## 【 0 1 9 9 】

モノ塩酸塩は約 1 0 : 1 の比率で回転異性体として存在し、N M R は主要なものについて記載する : <sup>1</sup> H N M R ( 6 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) : 9 . 3 4 ( s , 1 H ) , 8 . 3 9 ( s , 1 H ) , 7 . 7 2 ( s , 1 H ) , 7 . 5 9 ( m , 2 H ) , 7 . 5 3 ( d , 1 H , J = 8 . 3 H z ) , 7 . 2 9 ( s , 1 H ) , 4 . 5 1 ( m , 1 H ) , 4 . 0 2 ( m , 1 H ) , 3 . 9 1 ( m , 1 H ) , 3 . 8 8 ( q , 2 H , J = 1 0 . 3 H z ) , 3 . 5 4 ( m , 2 H ) , 3 . 5 1 ( m , 1 H ) , 3 . 4 1 ( m , 2 H ) , 3 . 1 9 ( m , 1 H ) , 2 . 9 8 ( m , 2 H ) , 2 . 5 9 ( m , 2 H ) , 2 . 1 2 ( m , 1 H ) , 2 . 0 3 ( m , 1 H ) , 1 . 9 7 ( m , 2 H ) , 1 . 8 5 ( m , 1 H ) , 1 . 8 3 ( m , 1 H ) 。 <sup>13</sup> C N M R ( 1 5 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) : C 1 6 8 . 2 9 , 1 6 4 . 2 , 1 5 7 . 4 2 , 1 5 4 . 4 1 , 1 3 9 . 4 1 , 1 3 1 . 3 2 , 1 2 8 . 6 2 , 1 2 7 . 4 1 , 1 2 7 . 0 5 , 1 2 4 . 4 9 , 1 2 1 . 4 2 , 1 1 7 . 1 2 , 1 1 3 . 9 4 , 1 1 3 . 4 5 , 1 1 1 . 9 7 , 1 1 1 . 2 1 , 6 3 . 1 1 , 5 3 . 3 1 , 5 2 . 5 9 , 5 1 . 4 2 , 5 1 . 1 3 , 5 0 . 4 8 , 4 8 . 3 1 , 4 8 . 2 1 , 4 7 . 9 7 , 3 5 . 4 8 ( q , J = 3 3 H z ) , 3 0 . 2 1 , 2 8 . 7 1 , 2 6 . 3 3 。 E S I M S [ M H <sup>+</sup> ] : 5 9 7 . 2 3 6 7 。

30

## 【 0 2 0 0 】

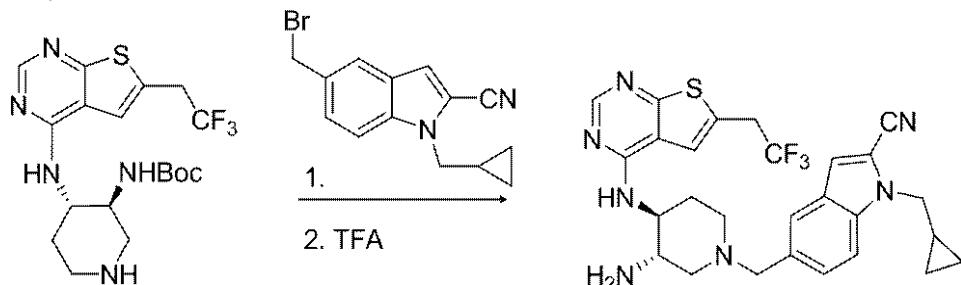
化合物 1 6 2

## 【 0 2 0 1 】

本合成ルートに従って合成した :

40

## 【化45】



## 【0202】

10

モノ塩酸塩は約10:1の比率で回転異性体として存在し、NMRは主要なものについて記載する：<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.39 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.27 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.88 (q, 2H, J = 10.3 Hz), 3.51 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.48 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : C 167.24, 158.39, 154.62, 138.67, 130.19, 128.64, 127.62, 127.38, 125.55, 121.75, 118.37, 114.53, 113.85, 112.07, 111.07, 62.75, 53.33, 52.73, 51.39, 51.25, 50.52, 49.43, 35.52 (q, J = 33 Hz), 31.23, 12.50, 4.18。ESI MS [MH<sup>+</sup>] : 540.2159。

20

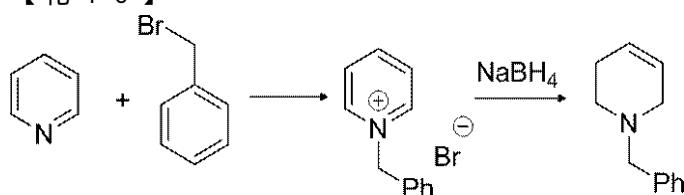
## 【0203】

化合物165

## 【0204】

30

## 【化46】



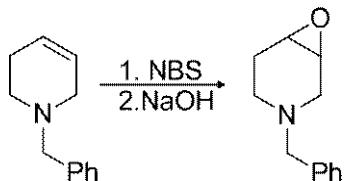
## 【0205】

臭化ベンジル 2.4 mL (20 mmol) を、アセトニトリル 5 mL 中のピリジン 1.6 mL の溶液に1時間にわたり滴加した。次に、反応混合物を70~72℃で3時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をエタノール 16 mL 中に溶解させた。水ウ化水素ナトリウム 1.1 g (30 mmol) を30分にわたり、少しづつ添加した。24時間攪拌後、反応混合物を水 50 mL で注意深くクエンチし、溶媒を減圧下にて除去した。残留物を酢酸エチルと2MのNaOH溶液との間で分画した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>を通して乾燥させて蒸発させ、1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン 3.36 g の粗製物を得、精製することなしに次工程で使用した。

40

## 【0206】

## 【化47】



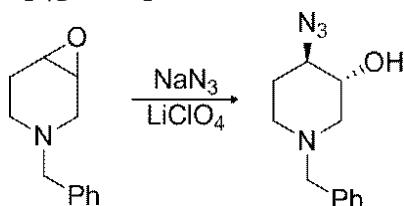
## 【0207】

1 - ベンジル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン 3 . 36 g ( 0 . 19 mmol ) を、トリフルオロ酢酸 1 . 5 mL ( 0 . 2 mmol ) を含む水 35 mL 中に溶解させた。該溶液に NBS 5 . 87 g を少しづつ添加した。4 時間後、反応混合物を 20 % の NaOH 溶液 50 mL に移し、一晩攪拌した。朝に反応混合物をジクロロメタンで抽出し、合一させた有機分画を硫酸ナトリウムを通して乾燥させ濃縮した。溶出液としてヘキサン - 酢酸エチル 3 : 1 を使用して、残留物をシリカゲルカラム上で精製した。溶媒の蒸発により、3 - ベンジル - 7 - オキサ - 3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタン 1 . 2 g を無色油として作製した。

10

## 【0208】

## 【化48】



20

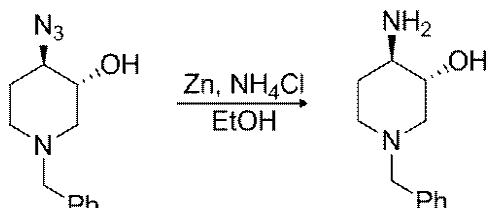
## 【0209】

3 - ベンジル - 7 - オキサ - 3 - アザビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタン 1 . 2 g ( 6 . 3 mmol ) の溶液を、アジ化ナトリウム 0 . 62 g ( 9 . 5 mmol ) 及びリチウムパークロレート 3 g ( 19 mmol ) の存在下で 4 時間還流した。完了後、反応混合物を蒸発させ残りをジクロロメタンで抽出し水で洗浄して、合一した有機分画を硫酸ナトリウムを通して乾燥させ、濃縮した。溶出液としてヘキサン - 酢酸エチル 4 : 1 を使用して、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、*trans* - 4 - アジド - 1 - ベンジルピペリジン - 3 - オール 980 mg を得た。

30

## 【0210】

## 【化49】

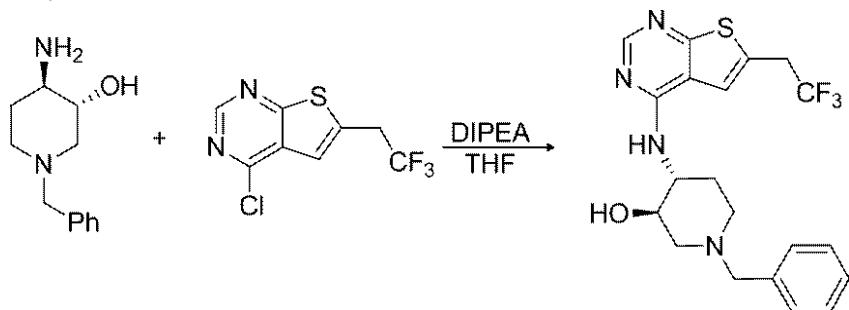


40

## 【0211】

*trans* - 4 - アジド - 1 - ベンジルピペリジン - 3 - オール 201 mg ( 0 . 87 mmol ) を EtOH - 水 3 : 1 3 mL 中に溶解させた。該溶液に、亜鉛 77 mg ( 12 mmol ) 、塩化アンモニウム 112 mg ( 2 . 1 mmol ) を添加し、不均質な混合物を 10 分間還流させた。冷却後、反応混合物を酢酸エチル 8 mL 及び濃アンモニア水 0 . 5 mL で希釈し、濾過した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを通して乾燥させ蒸発させた。溶出液として DCM : MeOH 10 : 1 を使用して、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、*trans* - 4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジン - 3 - オール 120 mg を得た。

## 【化50】



## 【0212】

10

*trans*-4-アミノ-1-ベンジルピペリジン-3-オール 36.7 mg (0.18 mmol)、4-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン 30 mg (0.12 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン 46 mg (0.36 mmol) の混合物を、イソプロパノール 0.75 mL 中で 18 時間還流した。反応混合物を次いで濃縮し、DCM:MeOH 20:1 で溶出してシリカゲルカラム上で精製し、*trans*-1-ベンジル-4-((6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-3-オール(化合物 163)を得た。エタノール中の化合物の溶液へ、ジエチルエーテル中の 1 当量の 1 N HCl 溶液を添加することにより、そのモノ塩酸塩を得た。塩酸塩の <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)、分子内水素結合により、シグナルは全て拡大した: 8.37 (1H), 7.51-7.60 (6H), 4.43 (4H), 4.12 (1H), 3.85 (2H), 3.55 (2H), 3.21 (1H), 2.99 (1H), 2.06 (1H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD): C 165.78, 158.45, 153.97, 132.59, 131.46, 130.51, 130.18, 127.45, 125.62, 122.09, 118.50, 68.02, 61.86, 56.88, 54.15, 52.38, 35.81 (q, J = 31.5 Hz), 28.14。ESI MS [MH<sup>+</sup>] : 423.1458。

20

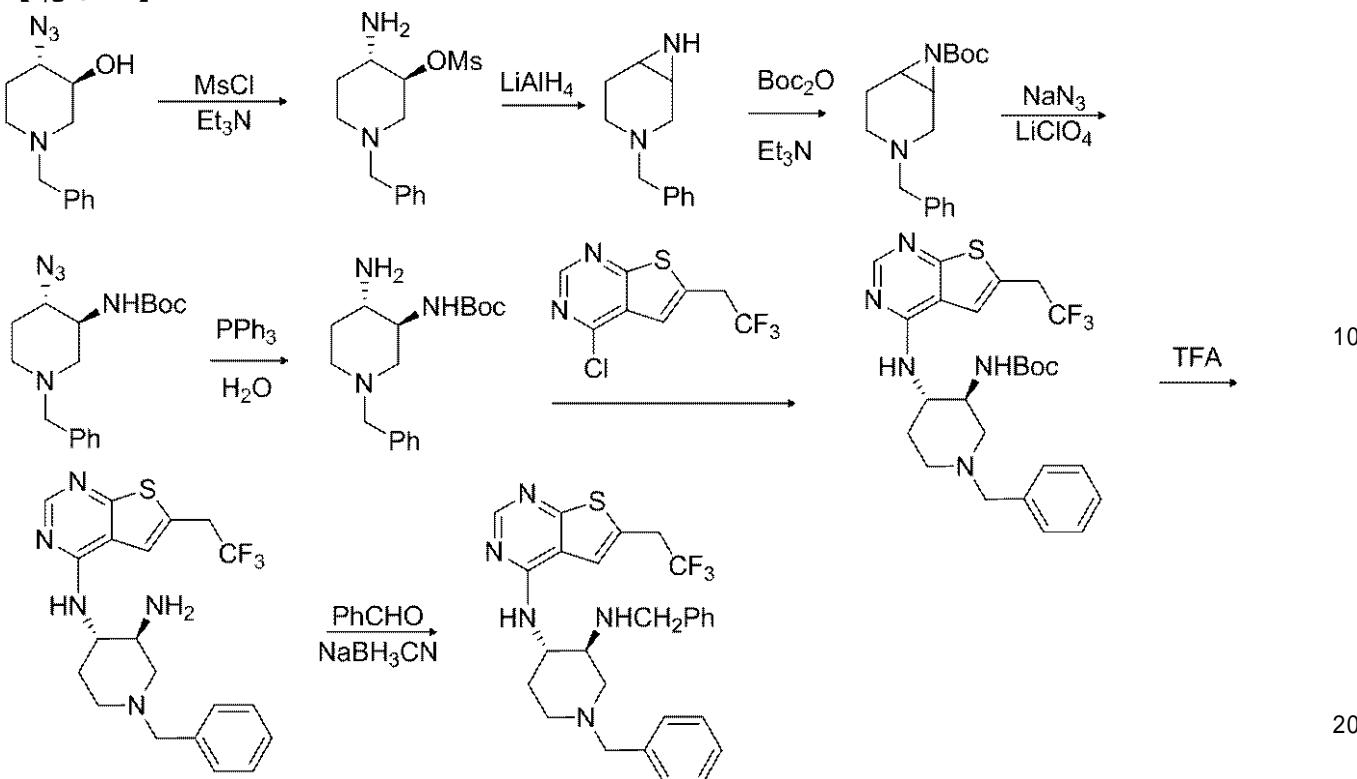
## 【0213】

30

化合物 167

## 【0214】

## 【化51】



## 【0215】

モノ塩酸塩は約10:1の比率で回転異性体として存在し、NMRは主要なものについて記載する：<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.69 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.55 (m, 3 H), 7.44 (m, 2 H), 7.34 (m, 2 H), 5.13 (m, 1 H), 4.53 (m, 3 H), 4.35 (m, 2 H), 4.07 (m, 1 H), 3.99 (q, 2 H, J = 10.3 Hz), 3.75 (m, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 2.41 (m, 2 H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : C 159.23, 158.93, 151.86, 132.65, 131.70, 130.59, 127.37, 125.54, 122.78, 119.37, 40.95, 38.63, 35.33 (q, J = 33 Hz), 33.39, 33.25, 33.15, 25.98, 25.97。ESI MS [MH<sup>+</sup>] : 512.2095。

30

## 【0216】

実施例5

## 【0217】

サブ骨格4の選択化合物に対する分析データ及びそれらの合成の代表的手順

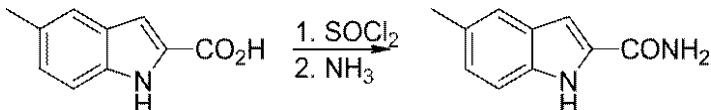
40

## 【0218】

化合物175

## 【0219】

## 【化52】



## 【0220】

5-メチルインドール-2-カルボン酸 0.5 g、塩化チオニル 0.25 mL、クロロホルム 5 mL 及び DMF の小滴の混合物を2時間還流した。反応混合物を室温まで

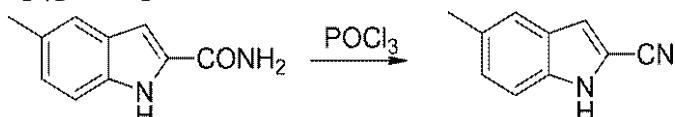
50

冷却して、氷 5 g と 25% アンモニア溶液 5 mLとの混合物中に注ぎ込み、次いで2時間攪拌した。沈殿した生成物を濾過し、水で洗浄して乾燥させ、5-メチルインドール-2-カルボキサミド 350 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.37 (s, 1H), 7.89 (br, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.28 (br, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99, (d, 1H, J = 8.4 Hz), 2.36 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : C 160.95, 132.95, 129.77, 126.15, 125.44, 123.10, 118.77, 110.02, 100.65, 19.20。

10

## 【0221】

## 【化53】



## 【0222】

5-メチルインドール-2-カルボキサミド 340 mg (1.95 mmol)、オキシ塩化リン 1.5 g (9.75 mmol) 及びクロロホルム 8 mL の混合物を2時間還流させた。冷却した溶液を水 20 mL に注ぎ、1時間攪拌した。分離後、有機層を硫酸ナトリウムを通して乾燥させて濃縮した。ヘキサン-酢酸エチル 5:1 を使用して、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、5-メチル-1H-インドール-2-カルボニトリル 245 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.61 (br, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.11 (s, 1H), 2.44 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : C 135.34, 131.25, 128.28, 126.53, 121.33, 114.41, 113.95, 111.39, 106.11, 21.36。

20

## 【0223】

## 【化54】



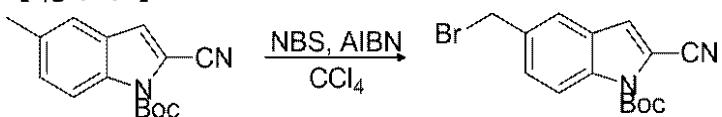
## 【0224】

アセトニトリル 5 mL 中の 5-メチル-1H-インドール-2-カルボニトリル 245 mg (1.6 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート 0.434 mL (1.9 mmol) 及び DMAP 29 mg (0.24 mmol) を添加し、室温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗生成物を、溶離液として純粋なヘキサン-酢酸エチル 10:1 を使用して、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル)によって精製し、tert-ブチル2-シアノ-5-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート 334 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.10 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.26 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.72, (s, 9H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : C 148.22, 134.94, 133.78, 129.85, 121.61, 121.24, 115.53, 113.46, 108.76, 85.54, 28.05, 21.21。

40

## 【0225】

## 【化55】

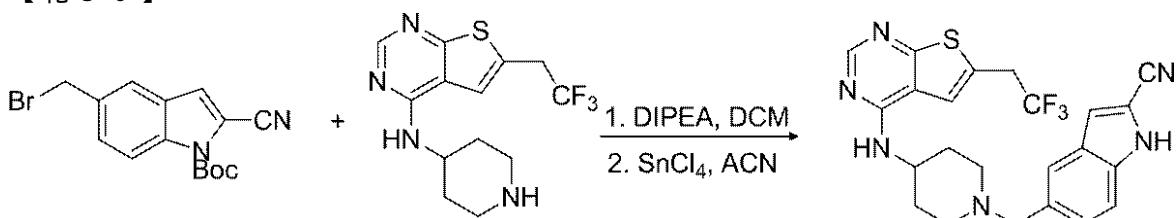


## 【0226】

四塩化炭素 (5 mL) 中の *tert*-ブチル 2 - シアノ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート 334 mg (1.3 mmol) の攪拌溶液に N - プロモスクシンイミド 232 mg (1.3 mmol) 及び A I B N 11 mg (0.065 mmol) を添加した。混合物を 1 時間還流させ、次に冷却して濃縮し、ヘキサン - 酢酸エチル 20 : 1 を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィーにより残留物を精製し、*tert*-ブチル 2 - シアノ - 5 - プロモメチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート 340 mgを得た。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.22 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.31 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 1.73 (s, 9H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 147.64, 136.27, 133.92, 129.34, 127.45, 122.33, 121.15, 116.46, 113.02, 109.75, 87.14, 33.23, 28.01。

## 【0227】

## 【化56】



## 【0228】

*tert*-ブチル 2 - シアノ - 5 - プロモメチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート 16.7 mg (0.05 mmol)、及び N - (ピペリジン - 4 - イル) - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) チエノ [2,3-d] ピリミジン - 4 - アミン 15.8 mg (0.05 mmol) を DCM 0.6 mL 中に溶解した。D I P E A 12.9 mg (0.1 mmol) を該溶液に添加し、反応混合物を 18 時間攪拌した。次に、反応混合物を直接シリカゲルカラムに載せ、生成物を DCM - MeOH 30 : 1 で溶出した。溶媒の蒸発後、Boc 保護した中間体を ACN 0.5 mL 中に溶解させ、 $\text{SnCl}_4$  0.06 mL (0.5 mmol) を添加した。均質な反応混合物を 1 時間攪拌し、揮発物を全て減圧下で除去した。残留物をアンモニアでクエンチさせ、酢酸エチルで抽出した。合一した有機分画を MgSO<sub>4</sub> を通して乾燥させ、濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル - MeOH 1 : 1 : 0.1 を使用して、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、5 - ((4 - ((6 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) チエノ [2,3-d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル (化合物 175) 16 mg を生成した。エタノール中の化合物の溶液へ、ジエチルエーテル中の 1 当量の 1 N HCl 溶液を添加することにより、そのモノ塩酸塩を得た。塩酸塩をメタノールから再結晶させた。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.62 (s, 1H), 10.74 (br, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.45 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.03 (q, 2H, J = 11 Hz), 3.41 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.98 (m, 2H)。

10

20

30

40

50

## 【0229】

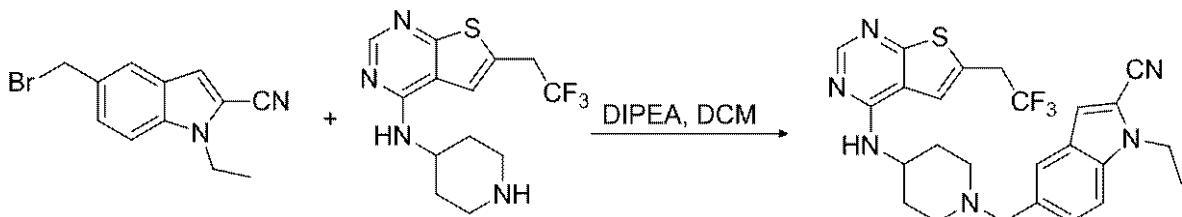
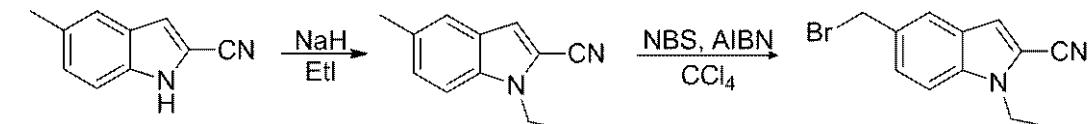
<sup>1</sup> <sup>3</sup> C NMR (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : C 165.88, 155.72, 153.78, 137.18, 128.42, 126.97, 125.78, 125.37, 124.52, 122.22, 121.31, 116.12, 114.22, 113.36, 112.54, 106.84, 59.27, 50.36, 45.46, 33.73 (q, J = 33 Hz), 28.23。ESI MS [MH<sup>+</sup>] : 471.1579。

## 【0230】

化合物177

## 【0231】

## 【化57】



## 【0232】

モノ塩酸塩は約10:1の比率で回転異性体として存在し、NMRは主要なものについて記載する：<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) : 8.68 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.35 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.99 (q, 2H, J = 10.3 Hz), 3.63 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.45 (t, 3H, 7.2 Hz)。<sup>1</sup> <sup>3</sup> C NMR (150 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) : C 149.93, 138.83, 132.93, 129.40, 127.94, 127.30, 127.26, 125.43, 123.06, 122.70, 118.69, 114.30, 113.86, 112.75, 112.60, 111.75, 62.02, 52.39, 48.39, 41.53, 35.22 (q, J = 33 Hz), 29.53, 15.76。ESI MS [MH<sup>+</sup>] : 499.1891。

## 【0233】

化合物178

## 【0234】

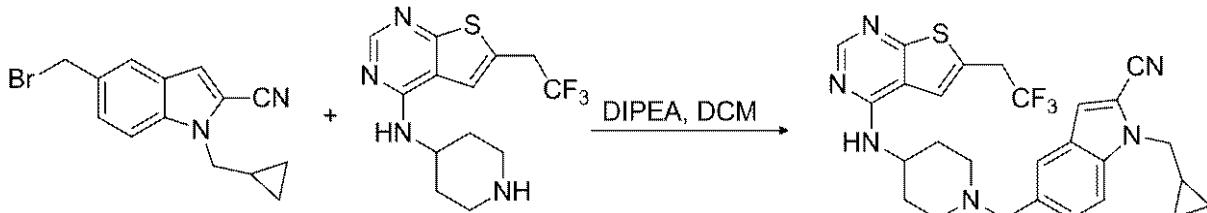
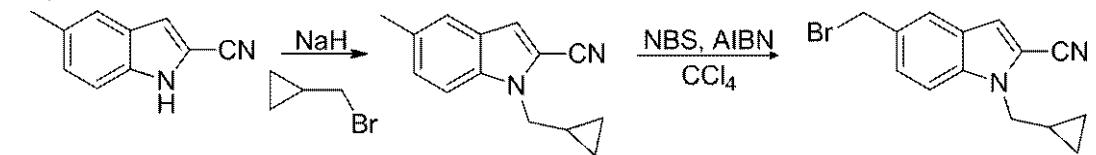
10

20

30

40

## 【化 5 8】



10

## 【0 2 3 5】

モノ塩酸塩は約10:1の比率で回転異性体として存在し、NMRは主要なものについて記載する：<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d4) : 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (m, 3H), 4.27 (m, 2H), 4.88 (q, 2H, J = 10.6 Hz), 3.61 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.50 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, MeOD-d4) : C 164.91, 157.63, 153.86, 139.38, 130.60, 129.39, 127.91, 127.49, 127.17, 125.66, 123.22, 121.97, 118.29, 114.36, 112.89, 112.18, 61.96, 52.69, 50.85, 47.34, 35.54 (q, J = 33 Hz), 29.95, 12.65, 4.38。ESI MS [MH<sup>+</sup>] : 525.2052。

20

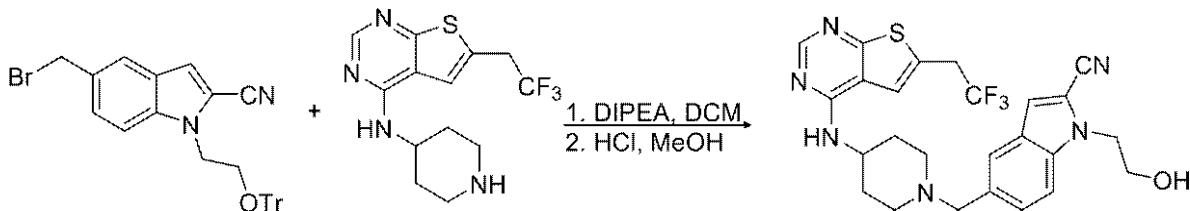
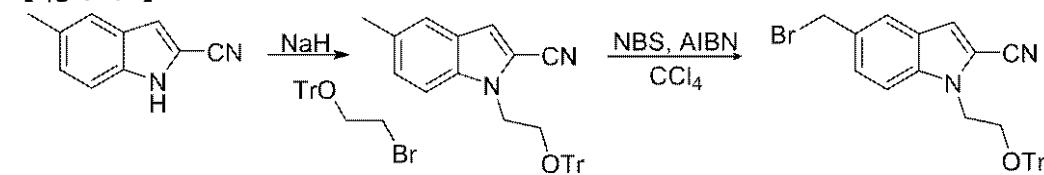
## 【0 2 3 6】

化合物179

30

## 【0 2 3 7】

## 【化 5 9】



40

## 【0 2 3 8】

モノ塩酸塩は約10:1の比率で回転異性体として存在し、NMRは主要のものについて記載する：<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d4) : 8.75 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.51 (m, 3H), 4.03 (q, 2H, J = 10.6 Hz), 3.93 (m, 2H),

50

3 . 6 5 ( m , 2 H ) , 3 . 3 0 ( m , 2 H ) , 2 . 3 6 ( m , 2 H ) , 2 . 1 8 ( m , 2 H ) 。  $^{13}\text{C}$  NMR ( 1 5 0 M Hz , MeOD - d 4 ) : C 1 6 4 . 9 1 , 1 3 9 . 7 0 , 1 3 3 . 2 6 , 1 2 9 . 2 1 , 1 2 7 . 9 5 , 1 2 7 . 1 1 , 1 2 7 . 1 0 , 1 2 5 . 4 8 , 1 2 3 . 1 1 , 1 2 2 . 8 4 , 1 2 2 . 7 9 , 1 1 8 . 7 4 , 1 1 4 . 2 1 , 1 1 3 . 0 9 , 1 1 2 . 9 9 , 6 1 . 9 5 , 6 1 . 7 9 , 5 2 . 2 9 , 4 9 . 6 0 , 4 8 . 5 4 , 3 5 . 1 2 ( q , J = 3 3 H z ) , 2 9 . 4 5 。 E S I M S [ M H^+ ] : 5 1 5 . 1 8 2 8 。

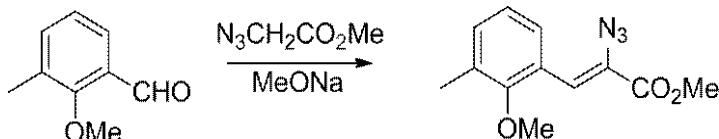
## 【 0 2 3 9 】

化合物 1 8 0

10

## 【 0 2 4 0 】

## 【 化 6 0 】



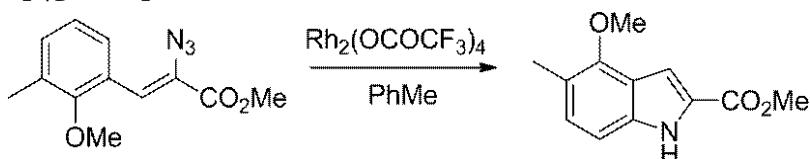
## 【 0 2 4 1 】

MeOH 2 0 mL 中の 2 - メトキシ - 3 - メチルアニスアルデヒド 2 . 4 6 g ( 1 6 mmol ) 、及びメチルアジド酢酸エチル 4 . 7 2 g ( 4 1 mmol ) の混合物に、5 . 4 M の MeONa 7 . 6 mL を - 1 0 にて 3 0 分間にわたり添加した。添加後、混合物を同一温度で更に 1 時間攪拌し、次いで低温室 ( 4 ) に移し、一晩攪拌した。朝に、反応混合物を氷と濃塩化アンモニウム溶液の混合物 ( 0 . 5 L ) に注ぎ入れ、10分間攪拌して濾過した。固体を十分な氷水で洗浄し、次いで周囲温度に移した。1時間の自然乾燥後、固体を DCM 5 0 mL 中に溶解させ、硫酸マグネシウムを通して乾燥させ短いシリカゲルプラグを通過させた。溶媒を蒸発させてメチル - 2 - アジド - 3 - ( 2 - メトキシ - 3 - メチルフェニル ) アクリレート 3 . 5 g を生成し、更に精製することなく次工程にて使用した。

20

## 【 0 2 4 2 】

## 【 化 6 1 】



30

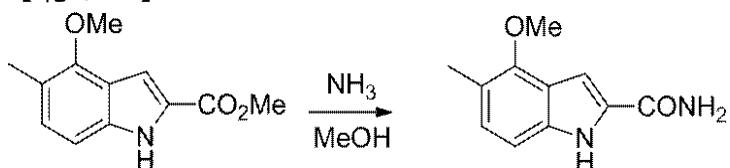
## 【 0 2 4 3 】

メチル - 2 - アジド - 3 - ( 2 - メトキシ - 3 - メチルフェニル ) アクリレート 4 . 1 6 g ( 1 6 . 8 mmol ) をトルエン 2 0 mL 中に溶解させた。トリフルオロ酢酸オジウム ( II ) ダイマー - 5 6 0 mg ( 0 . 8 4 mmol ) を添加し、反応混合物を 5 0 で 2 4 時間加熱した。次に、溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムに載せてヘキサン - 酢酸エチル 1 0 : 1 で溶出し、蒸発後にメチル - 4 - メトキシ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート 1 . 3 g を生成した。 $^1\text{H}$  NMR ( 6 0 0 M Hz , CDCl<sub>3</sub> ) : 9 . 0 5 ( br , 1 H ) , 7 . 3 2 ( s , 1 H ) , 7 . 1 1 ( d , 1 H , J = 8 H z ) , 7 . 0 4 ( d , 1 H , J = 8 H z ) , 4 . 0 3 ( s , 3 H ) , 3 . 9 4 ( s , 1 H ) , 2 . 3 3 ( s , 1 H ) 。

40

## 【 0 2 4 4 】

## 【化62】



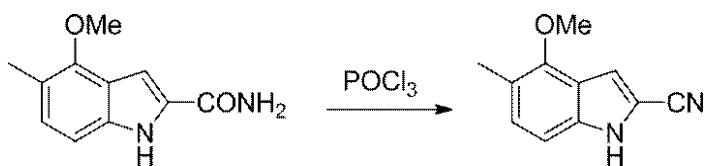
## 【0245】

メチル - 4 - メトキシ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート 80 mg (0.39 mmol) を、7 M のアンモニアのメタノール溶液 1 mL を含む密閉管中で、80 °C にて加熱した。反応の一週間後、溶媒を蒸発させて 4 - メトキシ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド 79 mg を作成し、精製することなく次工程にて使用した。

10

## 【0246】

## 【化63】



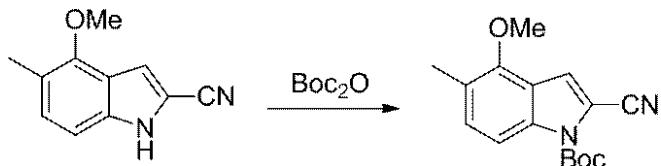
## 【0247】

4 - メトキシ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド 79 mg (0.39 mmol) 、オキシ塩化リン 0.19 mL (2 mmol) 、及びクロロホルム 1.5 mL の混合物を 2 時間還流させた。次に、冷却した溶液を水 10 mL に注ぎ、1 時間攪拌した。分離後、有機層を硫酸ナトリウムを通して乾燥させて濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル 5 : 1 を使用して、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、4 - メトキシ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 51 mg を得た。

20

## 【0248】

## 【化64】



30

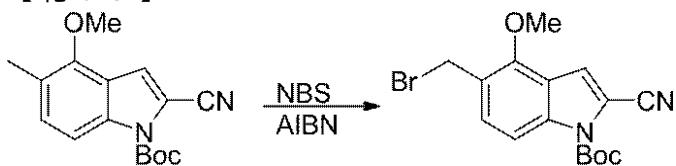
## 【0249】

アセトニトリル 7 mL 中の 4 - メトキシ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 390 mg の溶液に、ジ - tert - ブチルジカルボネート 0.574 mL (0.74 mmol) 及び DMAP 25 mg (0.21 mmol) を添加し、室温にて 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗生成物を、溶出液としてヘキサン - 酢酸エチル 10 : 1 を使用して、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製し、tert - ブチル 2 - シアノ - 4 - メトキシ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート 561 mg を得た。

40

## 【0250】

## 【化65】



## 【0251】

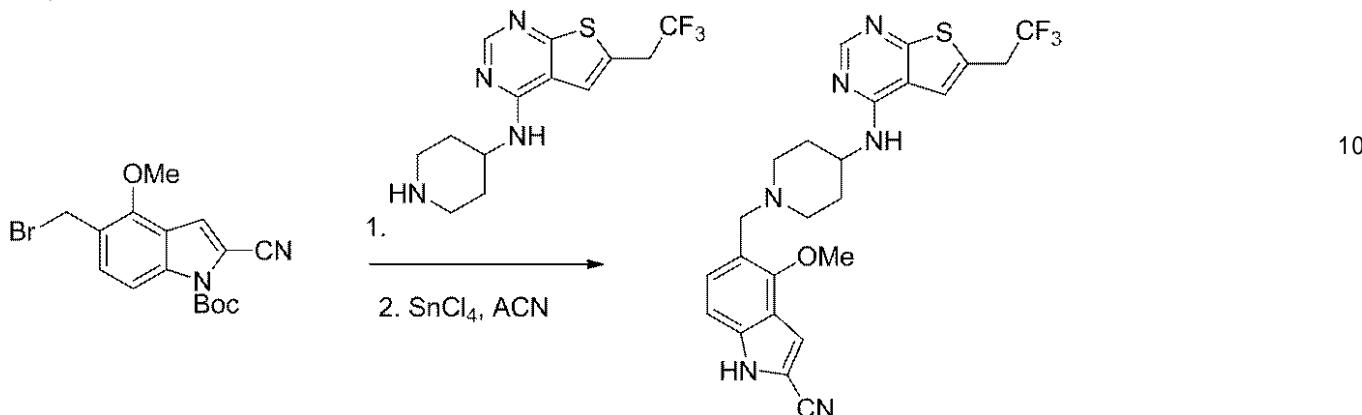
四塩化炭素 (9 mL) 中の、tert - ブチル 2 - シアノ - 4 - メトキシ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート 561 mg (1.96 mmol) の攪拌溶液に N - プロモスクシンイミド 349 mg (1.96 mmol) 及び AIBN 64 m

50

g (0.39 mmol) を添加した。混合物を1時間還流させ、次に冷却して濃縮し、ヘキサン-酢酸エチル 10:1を使用して、短いシリカゲルプラグを通して濾過し、粗 tert-ブチル5-(プロモメチル)-2-シアノ-4-メトキシ-1H-インドール-1-カルボキシレート 852mgを得、更に精製することなく次工程で使用した。

## 【0252】

## 【化66】



## 【0253】

粗 tert-ブチル5-(プロモメチル)-2-シアノ-4-メトキシ-1H-インドール-1-カルボキシレート 852mg (1.96mmol) 及び N-(ピペリジン-4-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン 829mg (2.62mmol) を DCM 5mL 中に溶解させた。D I P E A 1.3mL (7.5mmol) を該溶液に添加し、反応混合物を18時間攪拌した。次に、反応混合物を直接シリカゲルカラムに載せ、生成物をヘキサン-酢酸エチル-MeOH 2:1:0.1で溶出した。溶媒の蒸発後、Boc 保護した中間体を ACN 14mL 中に溶解させ、SnCl4 1.7mL (0.5mmol) を添加した。

20

## 【0254】

均質な反応混合物を1時間攪拌し、揮発物を全て減圧下で除去した。残留物をアンモニアでクエンチさせ、酢酸エチルで抽出した。合一した有機分画を MgSO4 を通して乾燥させ、濃縮した。ヘキサン-酢酸エチル-MeOH 1:1:0.2を使用して、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、4-メトキシ-5-((4-((6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-インドール-2-カルボニトリル(化合物180) 494mgを得た。エタノール中の化合物の溶液へ、ジエチルエーテル中の1当量の1N HCl 溶液を添加することにより、そのモノ塩酸塩を得た。モノ塩酸塩は約 10:1 の比率で回転異性体として存在し、NMR は主要なものについて記載する: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d4): 8.71 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.63 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.01 (q, 2H, J = 10.5 Hz), 3.64 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.13 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, MeOD-d4): C 155.08, 149.56, 142.48, 133.14, 130.79, 130.44, 127.31, 123.36, 122.79, 118.72, 118.60, 114.63, 113.09, 110.78, 107.95, 108.25, 61.21, 56.92, 52.45, 35.11 (q, J = 33 Hz), 29.50。ESI MS [MH<sup>+</sup>]: 501.1684。

30

## 【0255】

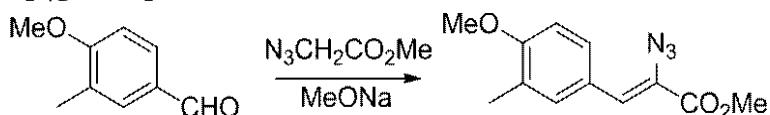
化合物181及び182

40

50

【0256】

【化67】



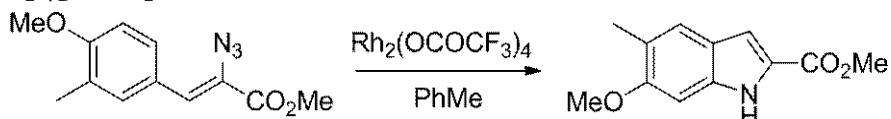
【0257】

$\text{MeOH}$  60 mL 中の 3 - メチルアニスアルデヒド 6.59 g (4.4 mmol)、及びメチルアジド酢酸エチル 12.65 g (11.0 mmol) の混合物に、-10 で 30 分にわたり 5.4 M の  $\text{MeONa}$  20 mL を添加した。添加後、混合物を同一温度で更に 1 時間攪拌し、次いで低温室 (4) に移し、一晩攪拌した。朝に、反応混合物を水と濃塩化アンモニウム溶液の混合物 1 L に注ぎ入れ、10 分間攪拌して濾過した。固体を十分な氷水で洗浄し、次いで周囲温度に移した。1 時間の自然乾燥後、固体を DCM 50 mL 中に溶解させ、硫酸マグネシウムを通して乾燥させて短いシリカゲルプラグを通過させた。溶媒の蒸発により、メチル - 2 - アジド - 3 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) アクリレート 9.8 g を生成し、更に精製することなく次工程にて使用した。

10

【0258】

【化68】



20

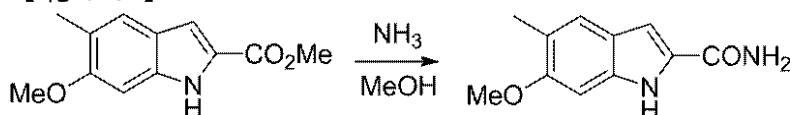
【0259】

2 - アジド - 3 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) アクリレート 250 mg (1 mmol) をトルエン 1 mL 中に溶解させた。トリフルオロ酢酸ロジウム (II) ダイマー 30 mg (0.045 mmol) を添加し、反応混合物を添加し、50 で 24 時間加熱した。次いで、溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルカラムに載せてヘキサン - 酢酸エチル 10 : 1 で溶出し、蒸発後にメチル 6 - メトキシ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート 125 mg を生成した。 $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.73 (br, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.88 (s, 1 H), 2.28 (s, 1 H)。

30

【0260】

【化69】



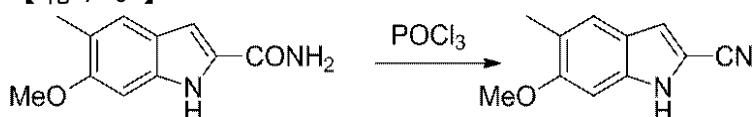
【0261】

メチル - 6 - メトキシ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキシレート 200 mg (1 mmol) を、7 M のアンモニアメタノール溶液 2 mL を含む密閉管中で 80 にて加熱した。反応の 1 週間後、溶媒を蒸発させて 6 - メトキシ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド 202 mg を生成し、精製することなく次工程にて使用した。

40

【0262】

【化70】



【0263】

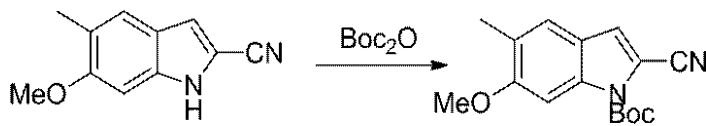
6 - メトキシ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド 202 mg (1 mmol)、オキシ塩化リン 0.47 mL (5 mmol) 及びクロロホルム 3 mL の

50

混合物を2時間還流させた。次に、冷却した溶液を水10mLに注ぎ、1時間攪拌した。分離後、有機層を硫酸ナトリウムを通して乾燥させて濃縮した。ヘキサン-酢酸エチル5:1を使用して、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、6-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-2-カルボニトリル116mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.26(br, 1H), 7.37(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.76(s, 1H), 3.88(s, 1H), 2.28(s, 3H)。

【0264】

【化71】

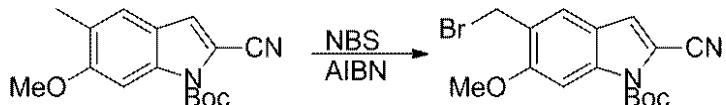


【0265】

アセトニトリル2mL中の6-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-2-カルボニトリル116mg(0.62mmol)の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート0.171mL(0.74mmol)及びD MAP 20mg(0.24mmol)を添加し、室温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた粗生成物を、溶出液としてヘキサン-酢酸エチル10:1を使用して、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製し、tert-ブチル2-シアノ-6-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート174mgを得た。

【0266】

【化72】

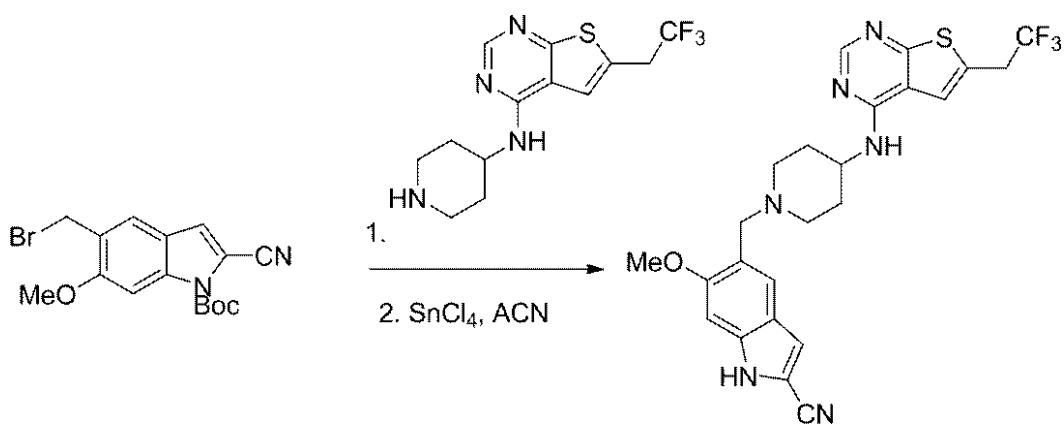


【0267】

四塩化炭素(2.5mL)中のtert-ブチル2-シアノ-6-メトキシ-5-メチル-1H-インドール-1-カルボキシレート174mg(0.61mmol)の攪拌溶液に、N-プロモスクシンイミド108mg(0.61mmol)及びAIBN 11mg(0.065mmol)を添加した。混合物を1時間還流させ、次に冷却して濃縮し、ヘキサン-酢酸エチル10:1を使用して、短いシリカゲルプラグを通して濾過し、粗tert-ブチル5-(プロモメチル)-2-シアノ-6-メトキシ-1H-インドール-1-カルボキシレート223mgを得、更に精製することなしに次工程で使用した。

【0268】

【化73】



【0269】

tert-ブチル5-(プロモメチル)-2-シアノ-6-メトキシ-1H-インドール-1-カルボキシレート223mg(0.61mmol)、及びN-(ビペリジン-

10

20

30

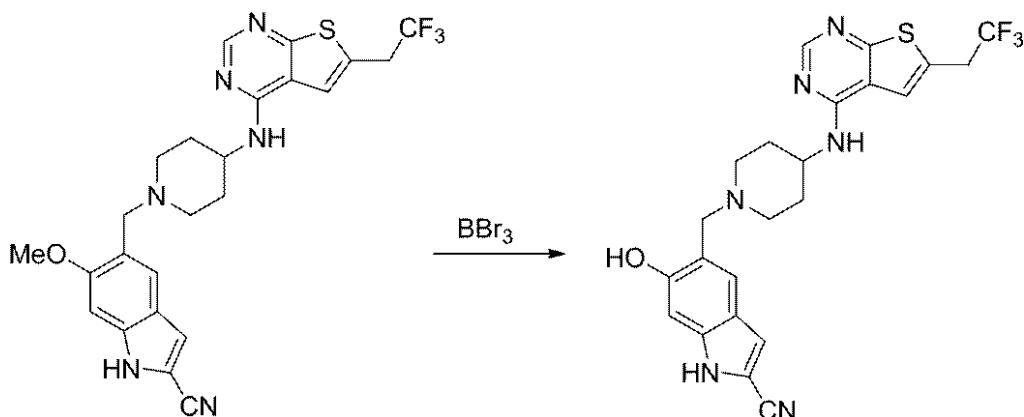
40

50

4 - イル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - アミン 193 mg ( 0 . 61 mmol ) を、 D C M 2 mL 中に溶解させた。 D I P E A 0 . 22 mL ( 0 . 2 mmol ) を該溶液に添加し、 反応混合物を 18 時間攪拌した。次に、反応混合物を直接シリカゲルカラムに載せ、生成物を D C M - M e O H 30 : 1 で溶出した。溶媒の蒸発後、 B o c 保護した中間体を A C N 0 . 5 mL 中に溶解させ、 S n C l 4 0 . 06 mL ( 0 . 5 mmol ) を添加した。均質な反応混合物を 1 時間攪拌し、揮発物を全て減圧下で除去した。残留物をアンモニアでクエンチさせ、酢酸エチルで抽出した。合一した有機分画を M g S O 4 を通して乾燥させ、濃縮した。ヘキサン - 酢酸エチル - M e O H 1 : 1 : 0 . 1 を使用して、残留物をシリカゲルカラム上で精製し、 6 - メトキシ - 5 - ( ( 4 - ( ( 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル ( 化合物 181 ) 210 mg を生成した。エタノール中の化合物の溶液へ、ジエチルエーテル中の 1 当量の 1 N H C l 溶液を添加することにより、そのモノ塩酸塩を得た。モノ塩酸塩は約 10 : 1 の比率で回転異性体として存在し、 N M R は主要なものについて記載する : <sup>1</sup> H N M R ( 600 MHz, M e O D - d 4 ) : 8 . 71 ( s , 1 H ) , 7 . 87 ( s , 1 H ) , 7 . 86 ( s , 1 H ) , 7 . 24 ( s , 1 H ) , 7 . 12 ( s , 1 H ) , 4 . 66 ( m , 1 H ) , 4 . 49 ( s , 2 H ) , 4 . 03 ( m , 5 H ) , 3 . 69 ( m , 2 H ) , 3 . 34 ( m , 2 H ) , 2 . 36 ( m , 2 H ) , 2 . 18 ( m , 2 H ) 。 <sup>13</sup> C N M R ( 150 MHz, M e O D - d 4 ) : C 158 . 72 , 149 . 70 , 140 . 86 , 133 . 08 , 128 . 17 , 127 . 75 , 127 . 31 , 12 , 3 . 36 , 122 . 81 , 121 . 69 , 118 . 72 , 115 . 07 , 114 . 82 , 114 . 60 , 107 . 47 , 94 . 60 , 57 . 67 , 56 . 62 , 52 . 72 , 35 . 22 ( q , J = 33 Hz ) , 29 . 53 。 E S I M S [ M H <sup>+</sup> ] : 501 . 1675 。

【 0270 】

【 化 74 】



【 0271 】

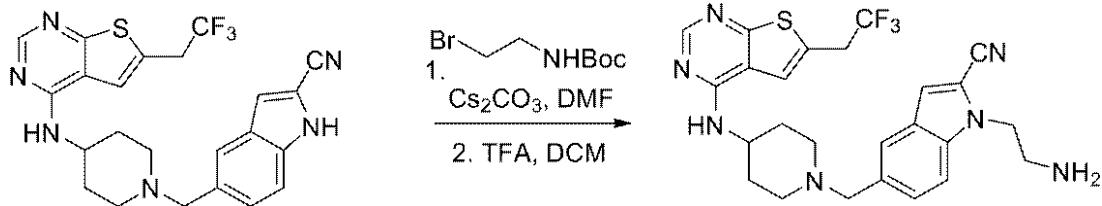
6 - メトキシ - 5 - ( ( 4 - ( ( 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 500 mg ( 1 mmol ) を、 1 M の D C M 中の B B r 3 5 mL に 0 度ゆっくりと添加し、反応混合物を室温に移した。4 日後、重炭酸ナトリウムの存在下で、氷を反応混合物に添加した。揮発性有機物質を蒸発させ、残留物を水と酢酸エチル - メタノール 10 : 1 の間で分画した。有機層をシリカゲルで蒸発させ、カラムに載せた。生成物を、ヘキサン - 酢酸エチル - メタノール 1 : 1 : 0 . 1 で溶出し、分画の蒸発により、 6 - ヒドロキシ - 5 - ( ( 4 - ( ( 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル ( 化合物 182 ) 300 mg を

生成した。エタノール中の化合物の溶液へ、ジエチルエーテル中の 1 当量の 1 N HCl 溶液を添加することにより、そのモノ塩酸塩を得た。モノ塩酸塩は約 10 : 1 の比率で回転異性体として存在し、NMR は主要なものについて記載する：<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) : 8.70 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.01 (q, 2H, J = 10.3 Hz), 3.66 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.12 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) : C 157.64, 156.62, 153.92, 141.09, 130.54, 127.75, 127.48, 125.65, 121.96, 121.59, 118.27, 115.23, 114.85, 113.98, 107.11, 97.45, 57.78, 52.88, 47.29, 35.54 (q, J = 33 Hz), 29.95。ESI MS [MH<sup>+</sup>] : 487.1519。

## 【0272】

化合物 186

## 【化75】



10

20

## 【0273】

モノ塩酸塩は約 10 : 1 の比率で回転異性体として存在し、NMR は主要のものについて記載する：<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) : 8.37 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.54 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.88 (q, 2H, J = 10.6 Hz), 3.60 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)。ESI MS [MH<sup>+</sup>] : 514.1998。

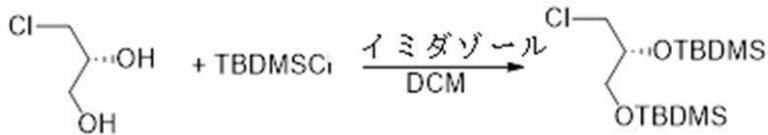
30

## 【0274】

化合物 188

## 【0275】

## 【化76】



40

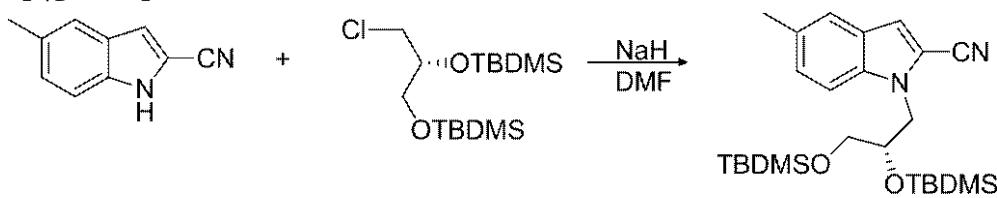
## 【0276】

(R)-3-クロロプロパン-1,2-ジオール 331 mg (3 mmol) 及びイミダゾール 530 mg (7.8 mmol) を乾燥ジクロロメタン 5 mL 中に溶解させた。次に、1 M のジクロロメタン中の TBDMSCl 7.2 mL を添加した。反応混合物を一晩攪拌し、次に水 20 mL で希釈した。分離後、有機層を硫酸ナトリウムを通して乾燥させて濃縮し、(R)-5-(クロロメチル)-2,2,3,3,8,8,9,9-オクタメチル-4,7-ジオキサ-3,8-ジシラデカン 850 mg を生成した。前記材料を次工程にてそのまま使用した。

50

【0277】

【化77】

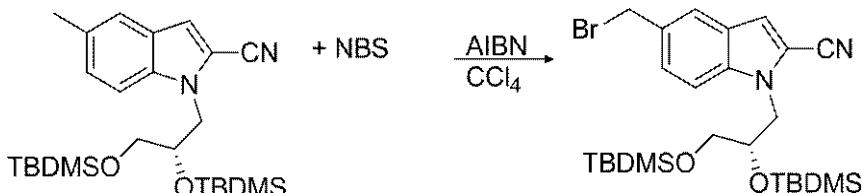


【0278】

D M F 0 . 5 m L 中の 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 3 9 m g ( 0 . 2 5 m m o l ) の溶液に、 N a H 1 5 m g ( 油中 6 0 % 、 0 . 3 7 5 m m o l ) を添加し、 混合物を 3 0 分間攪拌した。 ( R ) - 5 - ( クロロメチル ) - 2 , 2 , 3 , 3 , 8 , 8 , 9 , 9 - オクタメチル - 4 , 7 - ジオキサ - 3 , 8 - ジシラデカン 1 7 0 m g ( 0 . 5 m m o l ) を添加し、 2 4 時間攪拌を続けた。反応混合物を水 1 0 m L で希釈し、 D C M で抽出した。合一させた有機抽出物を硫酸ナトリウムを通して乾燥させ濃縮し、ヘキサン - 酢酸エチル 5 0 : 1 で溶出してシリカゲルカラムを使用し精製し、 ( S ) - 1 - ( 2 , 3 - ビス ( ( t e r t - プチルジメチルシリル ) オキシ ) プロピル ) - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 5 6 m g を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 6 0 0 M H z , C D C 1 3 ) : 8 . 0 9 ( d , 1 H , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 3 5 ( s , 1 H ) , 7 . 2 4 ( d , 1 H , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 1 8 ( s , 1 H ) , 4 . 0 4 ( m , 1 H ) , 3 . 8 2 ( m , 1 H ) , 3 . 7 7 ( m , 2 H ) , 3 . 6 8 ( m , 1 H ) , 2 . 4 3 ( s , 3 H ) , 1 . 0 8 ( m , 1 8 H ) , 0 . 2 6 ( m , 1 2 H ) 。  
10

【0279】

【化78】

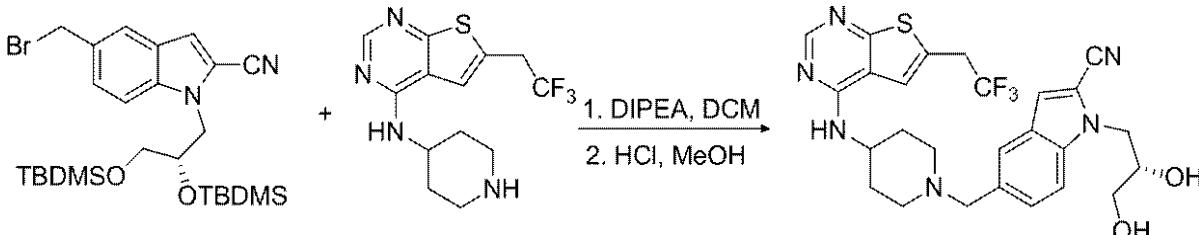


【0280】

四塩化炭素 ( 0 . 5 m L ) 中の ( S ) - 1 - ( 2 , 3 - ビス ( ( t e r t - プチルジメチルシリル ) オキシ ) プロピル ) - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 5 5 m g ( 0 . 1 2 m m o l ) の攪拌溶液に、 N - プロモスクシンイミド 2 1 . 3 m g ( 0 . 1 2 m m o l ) 及び A I B N 1 . 1 m g ( 0 . 0 0 6 5 m m o l ) を添加した。混合物を 1 時間還流させた後冷却して濃縮し、ヘキサン - 酢酸エチル 1 0 : 1 を使用して短いシリカゲルプラグに通して濾過し、粗 ( S ) - 1 - ( 2 , 3 - ビス ( ( t e r t - プチルジメチルシリル ) オキシ ) プロピル ) - 5 - ( プロモメチル ) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 5 8 m g を得、更に精製することなしに次工程で使用した。  
30

【0281】

【化79】



【0282】

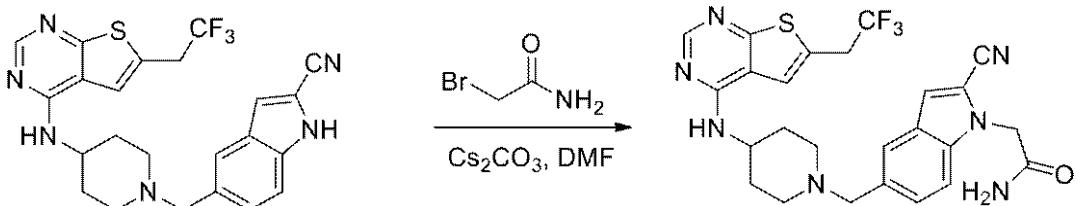
( S ) - 1 - ( 2 , 3 - ビス ( ( t e r t - プチルジメチルシリル ) オキシ ) プロピル  
50

) - 5 - ( ブロモメチル ) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 58 mg ( 0 . 1 mmol ) 、及び N - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - アミン 31 mg ( 0 . 12 mmol ) を DCM 0 . 2 mL 中に溶解させた。 DIPEA 26 mg ( 0 . 2 mmol ) を該溶液に添加し、反応混合物を 18 時間攪拌した。次に、反応混合物を直接シリカゲルカラムに載せ、生成物を DCM - MeOH 30 : 1 で溶出した。溶媒の蒸発後、TBDMS 保護中間体を MeOH 0 . 2 mL 中に溶解させ、12 M の HCl 0 . 02 mL を添加した。均質な反応混合物を一晩攪拌し、次に減圧下で揮発物を全て除去した。残留物をアンモニアでクエンチさせ、酢酸エチルで抽出した。合一した有機分画を MgSO<sub>4</sub> を通して乾燥させ、濃縮した。DCM - MeOH 20 : 1 を使用して、シリカゲルカラム上で残留物を精製し、5 - ( ( 4 - ( ( 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル ( 化合物 188 ) 15 . 9 mg を得た。エタノール中の化合物の溶液へ、ジエチルエーテル中の 1 当量の 1 N HCl 溶液を添加することにより、そのモノ塩酸塩を得た。モノ塩酸塩は約 10 : 1 の比率で回転異性体として存在し、NMR は主要なものについて記載する : <sup>1</sup>H NMR ( 600 MHz, MeOD - d4 ) : 8 . 63 ( s , 1 H ) , 7 . 95 ( s , 1 H ) , 7 . 78 ( s , 1 H ) , 7 . 77 ( d , 1 H , J = 8 . 6 Hz ) , 7 . 63 ( d , 1 H , J = 8 . 6 Hz ) , 7 . 37 ( s , 1 H ) , 4 . 57 ( m , 1 H ) , 4 . 56 ( m , 1 H ) , 4 . 50 ( s , 2 H ) , 4 . 37 ( m , 1 H ) , 4 . 04 ( m , 1 H ) , 3 . 99 ( q , 2 H , J = 10 . 3 Hz ) , 3 . 65 ( m , 2 H ) , 3 . 60 ( d , 2 H , J = 5 . 5 Hz ) , 3 . 29 ( m , 2 H ) , 2 . 37 ( m , 2 H ) , 2 . 12 ( m , 2 H ) 。 <sup>13</sup>C NMR ( 150 MHz, MeOD - d4 ) : C 157 . 45 , 150 . 99 , 139 . 90 , 132 . 27 , 129 . 16127 . 89 , 127 . 37 , 127 . 00 , 125 . 54 , 123 . 11 , 122 . 50 , 118 . 58 , 114 . 32 , 114 . 25 , 113 . 35 , 113 . 31 , 72 . 35 , 64 . 85 , 61 . 99 , 52 . 44 , 49 . 82 , 48 . 12 , 35 . 32 ( q , J = 33 Hz ) , 29 . 64 。 ESI MS [ MH<sup>+</sup> ] : 545 . 1941。

## 【 0283 】

化合物 189

## 【 化 80 】



## 【 0284 】

5 - ( ( 4 - ( ( 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル塩酸塩 760 mg ( 1 . 5 mmol ) 及びプロモアセトアミド 207 mg ( 1 . 5 mmol ) を、乾燥 DMF 3 . 6 mL 中に溶解させた。炭酸セシウム 1 . 96 g ( 6 mmol ) を添加し、反応混合物を 4 時間攪拌した。次に、水 50 mL でクエンチし、DCM - MeOH 10 : 1 で抽出した。合一させた有機抽出物をシリカゲルで蒸発させ、カラムに載せた。生成物を DCM - MeOH 10 : 1 の混合物で抽出した。分画を含有する生成物の蒸発後、MeOH から再結晶させ、2 - ( 2 - シアノ - 5 - ( ( 4 - ( ( 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセトアミド 319 mg を生成し、MeOH 5 mL 中に溶解させ、1 当量の 1 M の H

10

20

30

40

50

C<sub>1</sub>水溶液を添加することにより、塩酸塩に転換した。塩酸塩を更に、MeOHから再結晶させることができる。モノ塩酸塩は約10:1の比率で回転異性体として存在し、NMRは主要なものについて記載する：<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOD-d4) : 8.44 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.89 (q, 2H, J = 10.3 Hz), 3.62 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.93 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, MeO-D-d4) : C 171.07, 157.66, 153.62, 140.17, 130.77, 129.55, 127.95, 127.10, 125.64, 123.46, 121.90, 118.31, 114.76, 113.69, 113.52, 112.60, 61.96, 52.67, 49.60, 47.40, 35.52 (q, J = 33 Hz), 29.96。ESI MS [MH<sup>+</sup>] : 528.1783。

【 0 2 8 5 】

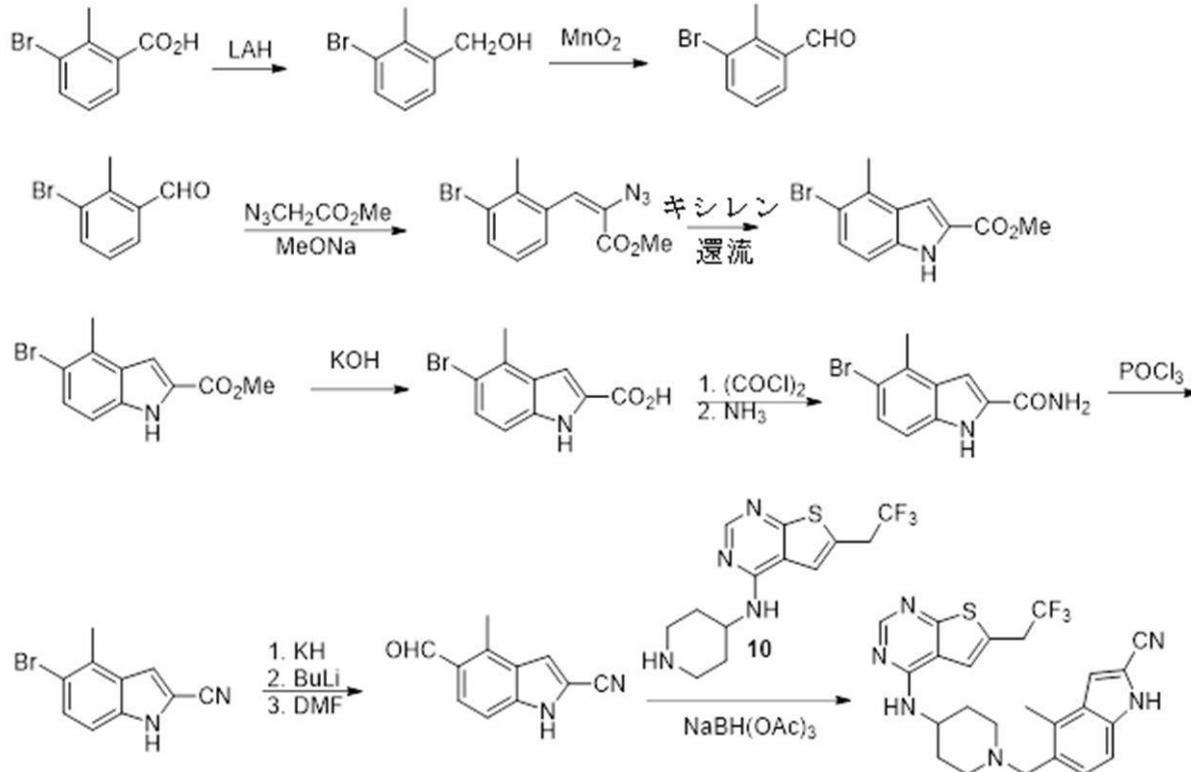
化合物 219

【 0 2 8 6 】

化合物 219 を、以下の経路に従って合成した：

【 0 2 8 7 】

【化 8 1】



【 0 2 8 8 】

工程1：3-ブロモ-2-メチル安息香酸 30 g (139 mmol) を THF 180 mL 中に溶解させ、0 ℃まで冷却し、水素化リチウムアルミニウム 9.5 g (250 mmol) を少しづつ添加した。3時間攪拌後、TLCにより出発物質は観察されなかった。反応混合物を酢酸エチル 20 mL 及び水 20 mL で注意してクエンチした。シリカゲルを添加し、混合物を蒸発させて乾燥させ、小さなシリカゲルカラムに載せた。生成物をヘキサン：酢酸エチル (1:1) で溶出し、蒸発後に純粋なアルコール 24 gを得た。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.50 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.29 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 8.1 Hz)

t, 1 H, J = 8.1 Hz), 4.68 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.90 (br s, 1 H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 140.60, 135.84, 132.03, 127.12, 126.70, 126.05。

## 【0289】

工程2：(3-プロモ-2-メチルフェニル)メタノール 24 g (119 mmol)をジクロロメタン 240 mL中に溶解させ、酸化マンガン (IV) 103 g (1.2 mol)を添加した。一晩攪拌後、TLCは出発物質を示さなかった。反応混合物をシリカゲルで蒸発させ、小さなシリカゲルカラムに載せた。生成物をヘキサン：酢酸エチル (10:1)で溶出し、蒸発後に純粋なアルデヒド 18.6 gを得た。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.25 (s, 1 H), 7.78 (m, 2 H), 7.23 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 2.75 (s, 3 H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 191.84, 137.72, 130.93, 130.20, 127.61, 127.37, 126.82, 18.13。

## 【0290】

工程3：

## 【0291】

MeOH 130 mL中の3-プロモ-2-メチルベンズアルデヒド 18.6 g (9.3 mmol)及びメチルアジド酢酸塩 26.8 g (23.3 mmol)の混合物に、5.4 MのMeONa 43 mLを -10°で30分間添加した。添加後、混合物を同一温度で更に1時間攪拌し、次いで低温室 (4°)に移し、一晩攪拌した。朝に、反応混合物を氷と濃塩化アンモニウム溶液の混合物 1 Lに注ぎ入れ、10分間攪拌して濾過した。固体を十分な氷水で洗浄し、次いで周囲温度に移した。1時間の自然乾燥後、固体をDCM 100 mL中に溶解させ、硫酸マグネシウムを通して乾燥させ、短いシリカゲルプラグを通過させた。溶媒の蒸発により、メチル(E)-2-アジド-3-(3-プロモ-2-メチルフェニル)アクリレート 21.1 gを生成し、更に精製することなく次工程にて使用した。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.72 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.53 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.10 (s, 1 H), 7.07 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 3.93 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 163.61, 136.65, 133.94, 133.09, 129.25, 128.76, 126.78, 125.81, 123.64, 53.10, 20.04。

## 【0292】

工程4：

## 【0293】

メチル(E)-2-アジド-3-(3-プロモ-2-メチルフェニル)アクリレート 21.1 g (7.1 mmol)をキシレン 700 mL中に溶解させた。混合物を10分間還流させた。反応混合物を室温まで冷却し、-20°の冷凍庫に一晩保存した。沈殿した生成物を濾過して漏斗上で乾燥させ、メチル5-プロモ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート 10.0 gを生成した。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.98 (br s, 1 H), 7.44 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.24 (s, 1 H), 7.14 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 3.96 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 162.12, 135.38, 131.56, 129.52, 128.98, 127.36, 115.92, 110.82, 107.70, 52.15, 18.97。

## 【0294】

工程5～7：メチル5-プロモ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレー

50

ト 10.0 g (38 mmol) を、メタノール 130 mL 中の KOH 10.6 g (190 mmol) の溶液中で 1 時間還流させた。反応混合物を次に濃縮し、12 M の HCl 水溶液で酸性化した。沈殿した生成物を濾過した。乾燥後、5-ブロモ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸を、ジクロロメタン 200 mL 中の塩化オキサリル 6.5 mL (76 mmol) 中に、DMF 0.6 mL と共に添加した。1 時間の搅拌後、混合物を氷水浴中で冷却し、濃アンモニア水 40 mL を滴加した。不均質な混合物を更に 3 時間搅拌し、濾過してアミドを得た。前工程の 5-ブロモ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド、オキシ塩化リン 36 mL (380 mmol) 及びクロロホルム 120 mL の混合物を 5 時間還流させた。次に、反応混合物を蒸発させて乾燥させ、氷及び濃縮アンモニア (約 40 mL) でクエンチした。形成した沈殿物を濾過し、十分な水で洗浄して THF 100 mL 中に溶解させた。溶液をシリカゲルで蒸発させ、中程度のシリカゲルカラムに載せた。生成物をヘキサン：酢酸エチル (2:1) で溶出し、蒸発後純粋なニトリル 7.4 g を得た。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Me<sub>2</sub>CO-d<sub>6</sub>) : 11.42 (br s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 2.59 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, Me<sub>2</sub>CO-d<sub>6</sub>) : 137.48, 131.99, 130.95, 129.33, 117.21, 114.93, 113.71, 112.95, 108.51, 19.59。

## 【0295】

工程 8 : 5-ブロモ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボニトリル 2.35 g (10 mmol) を THF 100 mL 中に溶解させ、フラスコをアルゴンでフラッシュし、水素化カリウム 3.2 g (30% の油中懸濁液、24 mmol) を添加した。5 分間の搅拌後、反応混合物を -90 まで冷却し (内部温度、エタノール / N<sub>2</sub> (液体))、tert-ブチルリチウム 11.8 mL (20 mmol) をゆっくりと添加し、温度を -95 ~ -90 に維持した。1 時間の搅拌後、DMF 3.8 mL (50 mmol) を滴加し、反応混合物を -70 に温め、その温度で 30 分間保持した。反応混合物を酢酸 2.9 mL (50 mmol) でクエンチし、室温に温めた。食塩水 100 mL を添加後、有機相を分離し、シリカゲルで蒸発させ、中程度のシリカゲルカラムに載せた。純粋なヘキサンで溶出を開始し、次いで生成物をヘキサン : THF (1:1) で洗浄した。分画を含有する生成物の蒸発後、純粋なアルデヒド 1.11 g を得た。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : 10.39 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 2.86 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>CN) : 191.15, 138.90, 137.17, 127.26, 126.94, 126.55, 113.70, 113.11, 109.97, 107.19, 13.39。

## 【0296】

工程 9 : 5-ホルミル-4-メチル-1H-インドール-2-カルボニトリル 800 mg (4.35 mmol)、N-(ピペリジン-4-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ [2,3-d] ピリミジン-4-アミン塩酸塩 1.83 g (5.22 mmol)、及びトリエチルアミン 1.2 mL (8.7 mmol) を乾燥ジクロロメタン 43 mL 中で混合した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.84 g (8.7 mmol) を一度で添加した。一晩搅拌後、反応混合物中には出発物質たるアルデヒドは不存在であることを TLC は示し、反応混合物を分液漏斗に移し、1 M の NaOH 50 mL で洗浄した。有機相をシリカゲルで蒸発させ、シリカゲルカラムに載せた。DCM : MeOH : NH<sub>3</sub>\*H<sub>2</sub>O 40:1:0.1 から開始して 15:1:0.1 まで生成物を溶出した。溶媒を蒸発させて油状生成物を得、ジエチルエーテル 5 mL 中に溶解させ、静止させて結晶化した。生成物を濾過し、追加のエーテル 10 mL で洗浄して完全に乾燥させ、白色結晶生成物 (化合物 219、HPLC 純度 > 99%) 1.9

10

20

30

40

50

5 g を得た。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.02 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.16 (s, 1H), 5.53 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 4.22 (m, 1H), 3.64 (q, 2H, J = 10.5 Hz), 3.60 (s, 2H), 2.90 (d, 2H, J = 11.7 Hz), 2.56 (s, 3H), 2.25 (t, 2H, J = 10.8 Hz), 2.07 (d, 2H, J = 10.6 Hz), 1.57 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 166.75, 156.20, 154.39, 136.31, 130.67, 129.22, 127.71, 127.42, 123.86, 118.98, 116.57, 114.55, 112.79, 108.89, 105.94, 100.00, 60.35, 52.42, 48.16, 35.51 (q, J = 32 Hz), 32.39, 15.12。HRMS (ESI) : C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>S + H<sup>+</sup> は 485.1730 と計算され、485.1732 で検出された。

## 【0297】

化合物を MeOH 5 mL 中に溶解させ、1M の HCl 水溶液 4.4 mL (4.4 mol) を添加し乾燥させて、塩酸塩に転換した。

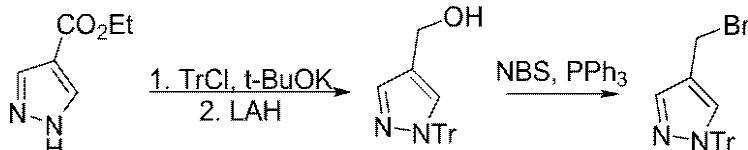
## 【0298】

化合物 309

20

## 【0299】

## 【化82】



## 【0300】

工程 1 : エチル 1H ピラゾール - 4 - カルボキシレート 5 g (35.7 mmol) を DMF 70 mL 中に溶解させ、カリウム tert - ブトキシド 4.8 g (42.8 mmol) を添加した。30 分間の攪拌後、塩化トリチル 13.9 g (50 mmol) を少しづつ添加した。1 時間の攪拌後、TLC は出発物質がないことを示し、反応混合物を水 300 mL で希釈し、DCM 3 × 50 mL で抽出した。有機抽出物を蒸発させ、次に THF 300 mL 中に溶解させた。水素化リチウムアルミニウム 2.03 g (53.6 mmol) を少しづつ添加した。1 時間後、反応混合物を酢酸エチル 10 mL 、続いて水 5 mL でクエンチした。シリカゲル 15 g を添加し、混合物を蒸発させ、小さなシリカゲルカラムに載せた。生成物をヘキサン - 酢酸エチル 1 : 1 混合物で溶出した。分画を含有する生成物を蒸発させ、(1 - トリチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メタノール 11.75 g を得た。

30

## 【0301】

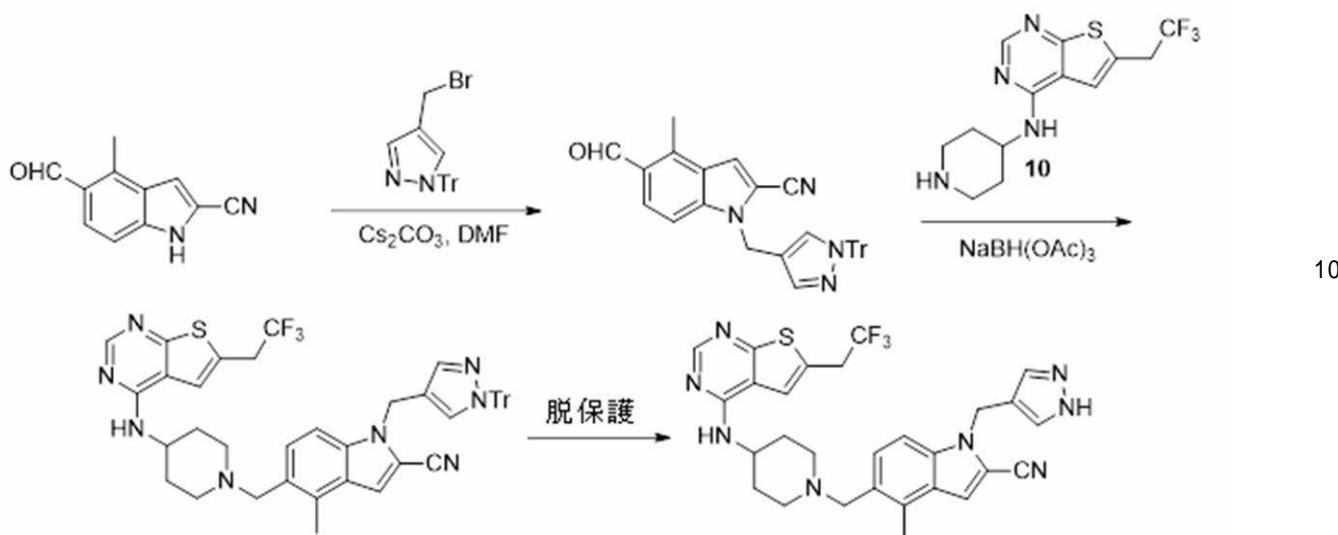
工程 2 : DCM 90 mL 中の (1 - トリチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メタノール 11.75 g (34.5 mmol) 、トリフェニルホスフィン 9.04 g (34.5 mmol) の溶液に、N - プロモスクシンイミド 6.14 g (34.5 mmol) を 0 度で添加した。次に、混合物を 30 分間攪拌し、分液漏斗に移して飽和重炭酸ナトリウム溶液及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを通して乾燥させた。蒸発後、ヘキサン - 酢酸エチル 10 : 1 を使用して、残留物をコンディショニングしたシリカゲルカラム上で精製した。コンディショニングカラム (シリカゲル 50 g) : エチルアセテート中の 0.05% のアンモニア 500 mL (濃縮水溶液) 、純粋な酢酸エチル 500 mL 、及びヘキサン 500 mL で洗浄した。分画を含有する生成物の蒸発後、4 - (プロモメチル) - 1 - トリチル - 1H - ピラゾール 11.09 g を得、後工程で直ちに使用した (静止させて分解)。

40

50

【 0 3 0 2 】

【化 8 3】



【 0 3 0 3 】

工程 3 : 4 - ( プロモメチル ) - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール 11.09 g ( 2  
 7.5 mmol ) 、 5 - ホルミル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル  
 2.53 g ( 13.8 mmol ) 、 及び炭酸セシウム 13.6 g ( 41.4 mmol )  
 ) を D M F 28 mL 中で 30 分間攪拌した。次に、反応物を水 300 mL 及びジエチ  
 ルエーテル 200 mL で希釈した。4 時間の攪拌後、沈殿物を濾過し、追加の水 10  
 0 mL 及びジエチルエーテル 100 mL で洗浄し、乾燥させて 5 - ホルミル - 4 - メチ  
 ル - 1 - ( ( 1 - トリチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - インドール  
 - 2 - カルボニトリル 16.4 g を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 600 MHz , D M S  
 O - d 6 ) : 10.02 ( s , 1 H ) , 7.85 ( s , 1 H ) , 7.82  
 ( d , 1 H , J = 8.4 Hz ) , 7.77 ( d , 1 H , J = 8.4 Hz )  
 , 7.58 ( s , 1 H ) , 7.50 ( s , 1 H ) , 7.36 ( m , 9  
 H ) , 7.00 ( m , 6 H ) , 5.47 ( s , 2 H ) , 2.83 ( s ,  
 3 H ) 。 <sup>13</sup> C N M R ( 150 MHz , D M S O - d 6 ) : 191.13 ,  
 162.28 , 142.67 , 142.55 , 138.52 , 132.10 ,  
 129.66 , 129.54 , 127.85 , 127.76 , 127.14 ,  
 126.63 , 115.56 , 114.89 , 109.77 , 109.41 ,  
 78.46 , 78.06 , 14.12 。

【 0 3 0 4 】

工程4：5-ホルミル-4-メチル-1-((1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)1H-インドール-2-カルボニトリル 5.5g (10.8mmol)、N-(ピペリジン-4-イル)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン塩酸塩 5.8g (16.2mmol)及びトリエチルアミン 3mL (21.6mmol)を乾燥ジクロロメタン 110mL 中で混合した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 4.64g (21.6mmol)を一度で添加した。一晩攪拌後、反応混合物中には出発物質たるアルデヒドは不存在であることをTLCは示し、反応混合物を分液漏斗に移し、1MのNaOH 100mLで洗浄した。有機相をシリカゲルで蒸発させ、シリカゲルカラムに載せた。DCM:MeOH:NH<sub>3</sub><sup>\*</sup>H<sub>2</sub>O 40:1:0.1から開始して、20:1:0.1まで生成物を溶出した。溶媒を蒸発させ、油状の4-メチル-5-((4-((6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-インドール-2-カルボニトリル 6.17gを得た。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD50)

C<sub>13</sub>) : 8.47 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.27 (m, 9H), 7.19 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.08 (m, 6H), 7.04 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.53 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 4.23 (m, 1H), 3.62 (q, 2H, J = 10.5 Hz), 3.60 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.26 (t, 2H, J = 10.6 Hz), 2.09 (d, 2H, J = 10.3 Hz), 1.57 (d, 2H, J = 9.9 Hz)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 166.83, 156.03, 154.37, 142.89, 138.75, 136.42, 131.63, 131.24, 130.13, 130.08, 129.08, 127.81, 127.74, 127.43, 125.58, 118.35, 116.38, 115.40, 113.83, 112.35, 108.82, 107.36, 78.85, 60.21, 56.24, 52.32, 48.06, 39.90, 35.54 (q, J = 32 Hz), 32.44, 15.03。HRMS (ESI): C<sub>47</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>S + H<sup>+</sup>は807.3200と計算され、807.3197で検出された。

## 【0305】

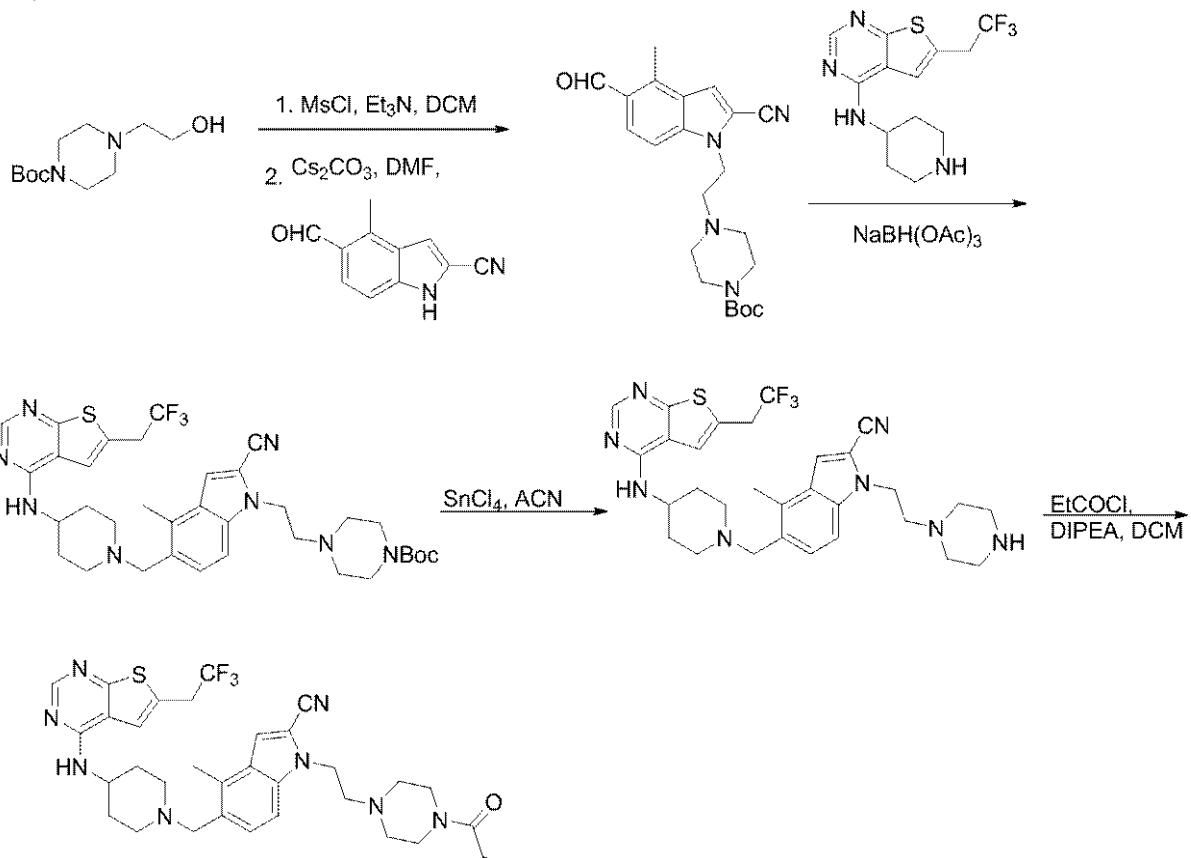
工程5：油状の4-メチル-5-(((4-((6-(2,2,2-トリフルオロエチル)エノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1H-インドール-2-カルボニトリル 6.17g を、酢酸エチル：メタノール 1:1 混合物 90 mL 中に溶解させた。4Mのジオキサン中のHCl 6mLを添加した。30分間の攪拌後、反応混合物を濃縮し、DCM:MeOH 10:1 及び飽和炭酸ナトリウム溶液中で分画した。有機相を分離し、シリカゲルで蒸発させ、シリカゲルカラムに載せた。DCM:MeOH:NH<sub>3</sub>\*H<sub>2</sub>O 50:1:0.1~7:1:0.1の勾配溶離、及び分画を含有する生成物の蒸発により、油 4.05gを得、静止させて結晶化した。メタノール 30 mL 及び1MのHCl 7mL中に溶解させた。蒸発及び乾燥により、1-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-4-メチル-5-(((4-((6-(2,2,2-トリフルオロエチル)エノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-インドール-2-カルボニトリル(化合物309)の塩酸塩 3.7gを得た。2つの回転異性体があよそ10:1の比率でNMRで観察された。NMRは主な回転異性体について報告している。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.36 (s, 1H), 7.63 (m, 5H), 7.43 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.86 (q, 2H, J = 10.5 Hz), 3.63 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.03 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 165.72, 157.61, 154.23, 138.70, 135.18, 130.91, 130.30, 128.73, 127.51, 125.68, 121.99, 121.12, 118.22, 114.39, 114.04, 111.04, 110.61, 58.83, 52.87, 47.25, 40.50, 35.61 (q, J = 32 Hz), 29.90, 27.34, 15.89。HRMS (ESI): C<sub>47</sub>H<sub>41</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>S + H<sup>+</sup>は807.3200と計算され、807.3197で検出された。

## 【0306】

化合物401

## 【0307】

## 【化 8 4】



## 【0308】

工程 1 : t e r t - ブチル 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート 1 g ( 4 . 3 m m o l ) 及びトリエチルアミン 0 . 8 9 m L ( 6 . 5 m m o l ) を、 D C M 1 4 m L 中に溶解させた。 M s C l 0 . 4 m L ( 5 . 2 m m o l ) をゆっくりと添加し、反応物を 2 時間攪拌した。攪拌後、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを通して乾燥させ蒸発させた。中間体を D M F 4 m L 中に溶解させ、 5 - ホルミル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 3 6 8 m g ( 2 m m o l ) 及び炭酸セシウム 2 g ( 6 m m o l ) を添加した。 1 8 時間の攪拌後、 T L C はアルデヒドの消費を示した。反応混合物を水 5 0 m L で希釈し、 D C M 2 × 5 0 m L で抽出した。有機物をシリカゲルで蒸発させ、シリカゲルカラムに載せた。生成物をヘキサン - 酢酸エチル 1 : 1 で溶出し、 t e r t - ブチル 4 - ( 2 - ( 2 - シアノ - 5 - ホルミル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル ) エチル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート 2 4 0 m g を得た。 H R M S ( E S I ) : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup> は 3 9 7 . 2 2 3 4 と計算され、 ; 3 9 7 . 2 2 3 9 で検出された。

## 【0309】

工程 2 : t e r t - ブチル 4 - ( 2 - ( 2 - シアノ - 5 - ホルミル - 4 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル ) エチル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート 1 2 0 m g ( 0 . 3 m m o l ) 、 N - ( ピペリジン - 4 - イル ) - 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - アミン塩酸塩 1 2 6 m g ( 0 . 3 6 m m o l ) 及びトリエチルアミン 0 . 0 6 m L ( 0 . 4 5 m m o l ) を乾燥ジクロロメタン 3 m L 中で混合した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 9 7 m g ( 0 . 4 5 m m o l ) を一度で添加した。一晩攪拌後、反応混合物中には出発物質たるアルデヒドは不存在であることを T L C は示し、反応混合物を分液漏斗に移し、 1 M の N a O H 2 0 m L で洗浄した。有機相をシリカゲルで蒸発させ、シリカゲルカラムに載せた。 D C M : M e O H : N H<sub>3</sub>\*H<sub>2</sub>O 4 0 : 1 : 0 . 1 から開始して、 2 0 : 1 : 0 . 1 まで生成物を溶出した。溶媒の蒸発により、 t e r t - ブチル 4 - ( 2 - ( 2 - シアノ - 4 - メチル - 5 - ( ( 4 - ( ( 6 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミ

30

40

50

ジン - 4 - イル)アミノ)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 1 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート 180 mg を得た。H R M S (E S I) : C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S + H<sup>+</sup> は 697.3255 と計算され、697.3259 で検出された。

## 【0310】

工程 3 : t e r t - ブチル 4 - (2 - (2 - シアノ - 4 - メチル - 5 - ((4 - ((6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 1 - イル)エチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート 180 mg (0.26 mmol) を A C N 2.6 mL 中に溶解させ、S n C l<sub>4</sub> 0.3 mL (2.6 mmol) を添加した。均質な反応混合物を 1 時間攪拌し、揮発物を全て減圧下で除去した。残留物をアンモニアでクエンチさせ、酢酸エチルで抽出した。合一した有機分画を Mg S O<sub>4</sub> を通して乾燥させ、濃縮した。分取 T L C を使用して残留物を精製し、4 - メチル - 1 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 5 - ((4 - ((6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 88 mg を得た。<sup>1</sup> H N M R (600 MHz, C D C<sub>13</sub>) : 8.46 (s, 1 H), 7.35 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.17 (s, 1 H), 7.15 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.10 (s, 1 H), 5.20 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 4.32 (m, 2 H), 4.22 (m, 1 H), 3.63 (q, 2 H, J = 10.5 Hz), 3.60 (s, 2 H), 2.91, (m, 6 H), 2.69 (m, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.50 (m, 4 H), 2.26 (t, 2 H, J = 10.6 Hz), 2.09 (d, 2 H, J = 9.9 Hz)。<sup>13</sup> C N M R (150 MHz, C D C<sub>13</sub>) : 166.79, 156.09, 154.36, 136.37, 131.18, 128.97, 128.65, 127.33, 125.61, 118.62, 116.43, 114.03, 111.64, 109.76, 107.23, 60.14, 57.80, 57.80, 53.86, 52.36, 51.34, 48.05, 45.48, 43.34, 35.53 (q, J = 32 Hz), 32.39, 15.06。H R M S (E S I) : C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>S + H<sup>+</sup> は 597.2730 と計算され、597.2727 で検出された。

## 【0311】

工程 4 : D C M 0.3 mL 中の 4 - メチル - 1 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル) - 5 - ((4 - ((6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 20 mg (0.029 mmol) 及び D I P E A 0.012 mL (0.069 mmol) に、塩化プロピオニル 0.0028 mL (0.032 mmol) を添加した。30 分間の攪拌後、反応混合物を直接分取 T L C に載せ、D C M - M e O H 15 : 1 で展開した。シリカゲルを洗浄させ、蒸発することにより、4 - メチル - 1 - (2 - (4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル)エチル) - 5 - ((4 - ((6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル)アミノ)ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル(化合物 401) 19 mg を得た。メタノール 0.5 mL 中に溶解させ、1 M の H C l 水溶液 0.03 mL を添加して蒸発させることにより、塩酸塩に転換した。<sup>1</sup> H N M R (600 MHz, C D<sub>3</sub>OD) : 8.35 (s, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 3.86 (q, 2 H, J = 10.5 Hz), 3.61 (m, 4 H), 3.35 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.70 (b r, 2 H), 2.39 50

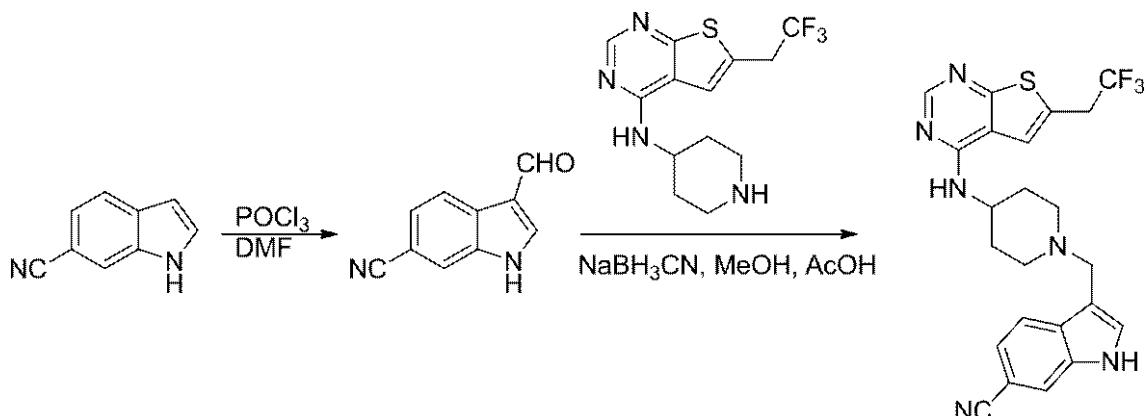
(q, 2 H,  $J = 7.6$  Hz), 2.35 (m, 2 H), 1.99 (m, 2 H), 1.10 (t, 3 H,  $J = 7.3$  Hz)。 $^1\text{H}$  NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 174.85, 166.81, 157.98, 154.75, 138.82, 135.20, 130.79, 128.81, 127.53, 125.70, 121.77, 121.20, 118.19, 114.42, 112.33, 110.48, 58.85, 54.29, 53.99, 52.94, 47.12, 42.06, 35.63 (q,  $J = 32$  Hz), 29.98, 27.34, 27.14, 24.24, 15.81, 9.83。HR MS (ESI) : C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>OS<sup>+</sup> + H<sup>+</sup> は 653.29 で計算され、653.2988 で検出された。  
10

## 【0312】

化合物206

## 【0313】

## 【化85】



## 【0314】

モノ塩酸塩は約 10 : 1 の比率で回転異性体として存在し、NMR は主要なものについて記載する： $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) : 8.56 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.89 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 4.60 (s, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 3.93 (q, 2 H,  $J = 10.6$  Hz), 3.67 (m, 2 H), 3.28 (m, 2 H), 2.35 (m, 2 H), 2.04 (m, 2 H)。 $^1\text{H}$  NMR (150 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) : C 157.52, 151.57, 136.80, 134.03, 131.92, 127.24, 125.41, 124.16, 124.12, 122.23, 121.02, 120.49, 118.48, 118.12, 105.91, 104.66, 52.19, 52.06, 47.81, 35.43 (q,  $J = 33$  Hz), 29.73。ESI MS [MH<sup>+</sup>] : 471.1576。  
30

## 【0315】

実施例 6

## 【0316】

サブ骨格 5 からの化合物合成のための代表的な手順

## 【0317】

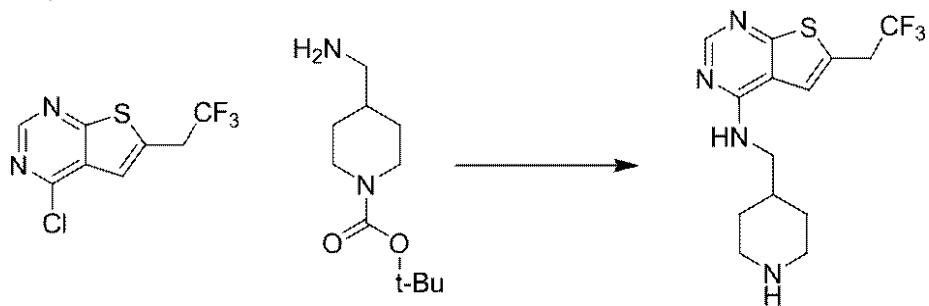
10

20

30

40

## 【化86】



## 【0318】

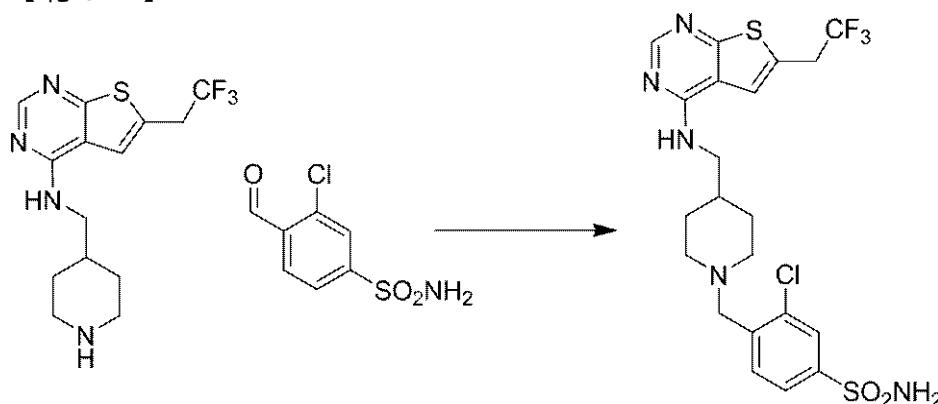
*tert*-ブチル4-((6-(2,2,2-トリフルオロエチル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート。D M F (1 mL)中の4-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン(50 mg、0.20 mmol)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(52 L、0.30 mmol)及び*tert*-ブチル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(51 mg、0.30 mmol)を添加した。溶液を2時間、80まで加熱した。溶液をEtOAc(10 mL)で溶出し、10%NaHCO<sub>3</sub>(2×5 mL)で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を通して乾燥させ、減圧下で蒸発させて透明油として生成物を得(103 mg、収率80%)、更に精製することなく使用した。LC-MS: 2.49 min, 431.2 m/z [M+H]<sup>+</sup>, 375.1 m/z [M-*t*-Bu+H]<sup>+</sup>, 10

## 【0319】

6-(2,2,2-トリフルオロエチル))-N-((ピペリジン-4-イル)メチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン。*tert*-ブチル4-((6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(103 mg、0.24 mmol)をTFA(1 mL)中に溶解させた。溶液を室温にて2時間維持した。次に、溶液をCHCl<sub>3</sub>(10 mL)で希釈し、10%NaHCO<sub>3</sub>(2×5 mL)で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を通して乾燥させ、減圧下で蒸発させて透明油として生成物を得た(56 mg、収率85%)。LC-MS: 1.48 min, 331.2 m/z [M+H]<sup>+</sup>, 30

## 【0320】

## 【化87】



## 【0321】

6-(2,2,2-トリフルオロエチル)-N-((ピペリジン-4-イル)メチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(20 mg、0.061 mmol)を含有するバイアル瓶に1,2-ジクロロエタン(300 μL)、3-クロロ-4-ホルミルベンゼン-1-スルホンアミド(17 mg、0.077 mmol)、及びナトリウムトリ(アセトキシ)ボロヒドリド(20 mg、0.094 mmol)を添加した。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物をEtOAc(5 mL)で希釈し、0.1 NのNaOH(2 40

$\times 1 \text{ mL}$  )で洗浄した。揮発物を減圧下で除去した。得られた残留物を逆相分取 HPLC (0.1%のTFA緩衝液を含む、95:5~5:95 MeCN/H<sub>2</sub>O)で精製した。

### 【0322】

分画を含有する生成物を減圧下で蒸発して、白色固体として生成物を得た (2.7 mg、収率 8.4%) : 化合物 253。LC-MS: 1.20 min, 534.1 m/z [M+H]<sup>+</sup>。

### 【0323】

実施例 7

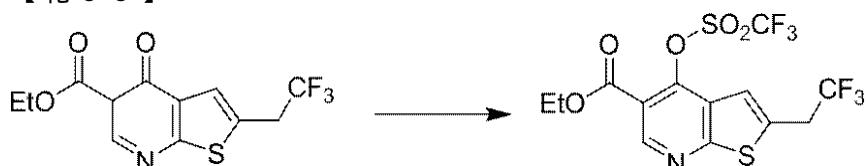
### 【0324】

10

サブ骨格 3 及び 4 の化合物の合成のための代表的な手順

### 【0325】

### 【化88】



### 【0326】

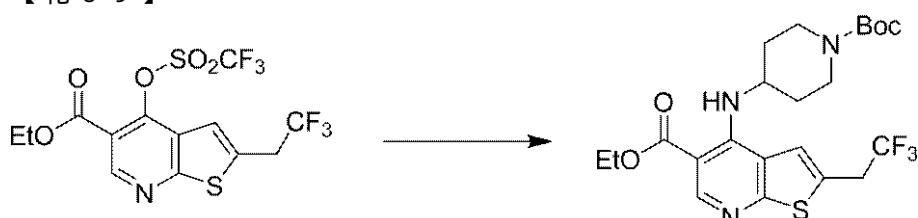
5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート。エチル 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 4 - オキソチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート (91 mg、0.30 mmol) (文献手順 J. Het. Chem. 1991 , 28 (8) , 1953 - 5 に記載される類似の手順を使用して合成) を、ジクロロメタン (5 mL) 中に溶解させた。N , N - デイソプロピルエチルアミン (157  $\mu\text{L}$ 、0.90 mmol) を添加した。固体のN - フェニル - ビス(トリフルオロメタンスルホンアミド) (214 mg、0.60 mmol) を添加して、混合物を 10 分間攪拌した。溶液を水 (5 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を通して乾燥させ、減圧下で濃縮してオレンジ色の残留物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (98:2 ヘキサン / EtOAc) により残留物を精製して、黄色固体として生成物を得た (108 mg、収率 82%)。LC-MS 3.22 min 438.2 m/z [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

### 【0327】

### 【化89】



### 【0328】

40

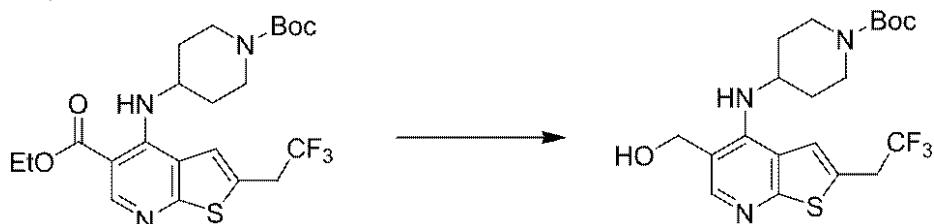
エチル 4 - (1 - (tert - プトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート。THF (2.5 mL) 中の 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネート (108 mg、0.25 mmol) の溶液に、N , N - デイソプロピルエチルアミン (69  $\mu\text{L}$ 、0.40 mmol) 及び tert - プチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (55 mg、0.27 mmol) を添加した。溶液を 60 まで 2 時間加熱した。揮発物を減圧下で除去した。残留物を EtOAc (10 mL) 中に溶解させ、次いで 0.1 N の NaHSO<sub>4</sub> (2 × 5 mL) 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1 × 5 mL) で洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> を通して乾燥させ、減圧下で蒸発させ、白色フォー

50

ムとして生成物を得(122mg)、更に精製することなく使用した。L C - M S : 2.73 min, 488.2 m/z [M + H]<sup>+</sup>, 432.1 m/z [M - t-Bu + H]<sup>+</sup>。

## 【0329】

## 【化90】



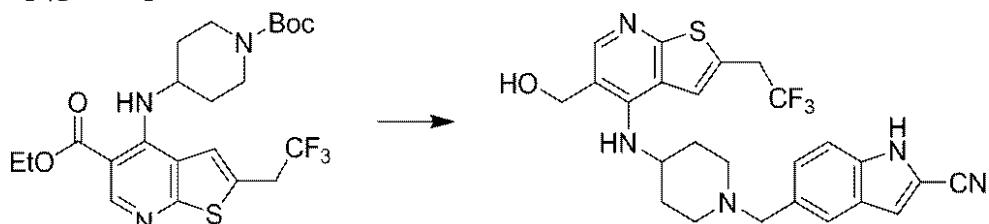
10

## 【0330】

*tert*-ブチル4-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(ヒドロキシメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート。エチル4-(1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(122mg, 0.25mmol)をTHF(2.0mL)中に溶解させた。水素化ホウ素リチウム(0.5mL, THF中の2.0M溶液, 1.0mmol)を添加した。溶液を窒素下にて1時間加熱還流させた。室温まで冷却した後、水(1mL)を注意して混合物に加えた。混合物を減圧下で濃縮した。メタノール(10mL)を添加し、ロー・タリーエバボレーターで溶液を濃縮して乾燥させた。メタノールの添加及び蒸発を更に3回繰り返した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAcの勾配10:1~1:1)により得られた残留物を生成し、黄色固体として生成物を得た(45mg、収率40%)。L C - M S : 2.35 min, 446.3 m/z [M + H]<sup>+</sup>, 390.3 m/z [M - t-Bu + H]<sup>+</sup>。

20

## 【化91】



30

## 【0331】

エチル4-(1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(45mg, 0.1mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)中に溶解させた。トリフルオロ酢酸(2mL)を溶液に添加した。2時間後、溶液を減圧下で濃縮した。残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中に溶解させ、10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(2×1mL)で洗浄し、無水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を通して乾燥させた。有機相を濃縮して黄褐色の残留物を得、更に精製することなく次工程にて使用した。残留物を1,2-ジクロロエタン(1mL)中に溶解させた。5-ホルミル-1H-インドール-2-カルボニトリル(23mg, 0.14mmol)及びナトリウムトリ(アセトキシ)ボロヒドリド(32mg, 0.15mmol)を添加した。混合物を室温にて2時間攪拌した。溶液をEtOAc(10mL)で希釈し、0.1NのNaOH(1×5mL)で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を通して乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相分取HPLC(0.1%のHCl緩衝液を含む95:5~5:95 MeCN/H<sub>2</sub>O)により精製した。

40

## 【0332】

分画を含有する生成物を凍結乾燥させ、白色固体として生成物を得た(1.4mg、収率2.5%)：化合物278。L C - M S : 1.45 min, 500.2 m/z [M + H]<sup>+</sup>。

50

## 【0333】

実施例 8

## 【0334】

蛍光偏光 ( F P ) アッセイ

## 【0335】

蛍光偏光アッセイ

## 【0336】

メニンへの M L L の結合の阻害を監視するのに効果的なアッセイを、本発明の実施形態の開発の間に実施した実験中に開発した。フルオレセイン標識した、高親和性メニン結合モチーフを含有する M L L 由来の 12 個のアミノ酸ペプチドを作製した ( Y o k o y a m a e t a l . , C e l l . , 2 0 0 5 . 1 2 3 ( 2 ) : p . 2 0 7 - 1 8 . , その全体が本明細書に参考として組み込まれる)。

10

## 【0337】

ペプチド ( 1 . 7 k D a ) の、更に大きなメニン ( ~ 6 7 k D a ) への結合に際し、フルオロフォア ( N 末端をフルオレセインで標識したペプチド ) の回転相関時間は著しく変化し、測定した蛍光偏光及び蛍光異方性の実質的な増加をもたらした ( 励起 5 0 0 n m 、発光 5 2 5 n m )。連続希釈したメニン、及びフルオレセイン標識した 5 0 n M の M L L ペプチドを使用して、蛍光偏光 ( F P ) アッセイを利用してメニン及び M L L の結合に対する K<sub>d</sub> を測定した。滴定曲線は、メニン - M L L 相互作用に対するナノモル親和性 ( K<sub>d</sub> = 5 6 n M ) を示す。

20

## 【0338】

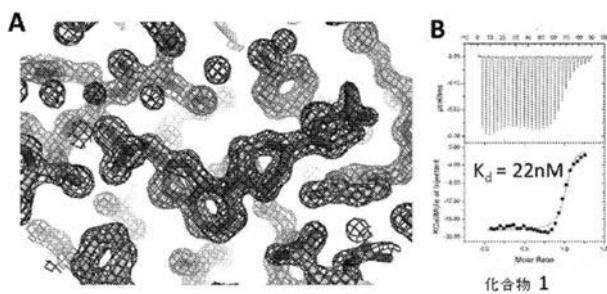
メニン - M L L 相互作用を阻害する化合物の有効性 ( I C<sub>50</sub> 値 ) を F P 競合実験で測定した。相互作用を阻害する化合物は、化合物のスクリーニング及び I C<sub>50</sub> の測定の読み取りに使用した蛍光異方性を低下させた。 F P アッセイの検証のため、非標識 M L L ペプチド ( フルオレセインを結合させていない ) を用いる対照競合実験を実施した。非標識 M L L ペプチドによる、メニンからのフルオレセイン標識 M L L ペプチドの競合転換を監視した。本アッセイを使用しての、 M L L ペプチドとメニンに対する I C<sub>50</sub> 値は、 I C<sub>50</sub> = 0 . 2 3 μ M であった。本発明の幾つかの実施形態では、メニンを標的にし、メニン - M L L 相互作用を阻害する化合物のスクリーニングのために、同一の競合 F P アッセイを使用した。

30

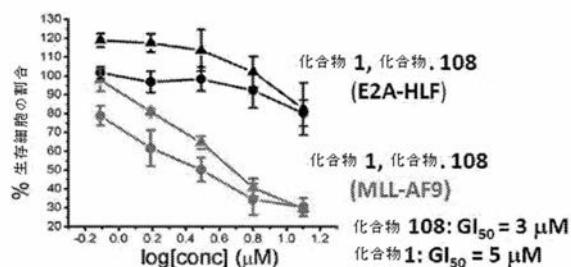
## 【0339】

メニン - M L L 阻害剤の生物活性を図 1 ~ 2 1 に示す。表 1 ~ 8 に示す I C<sub>50</sub> 値は、上記蛍光偏光 ( F P ) アッセイを使用して測定した。

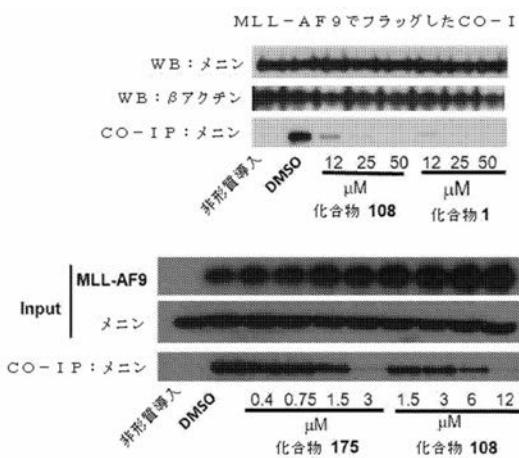
【図1】



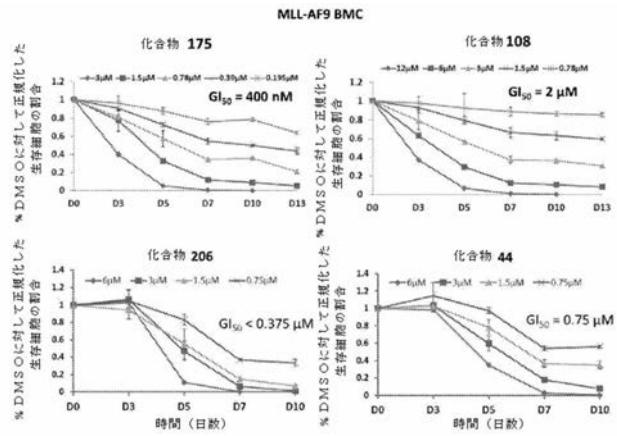
【図3】



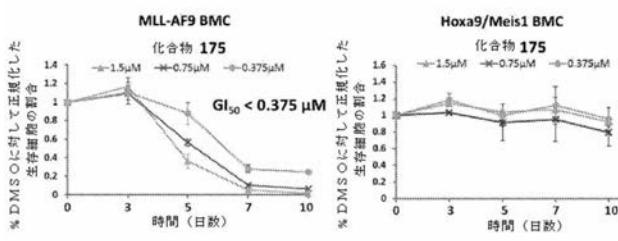
【図2】



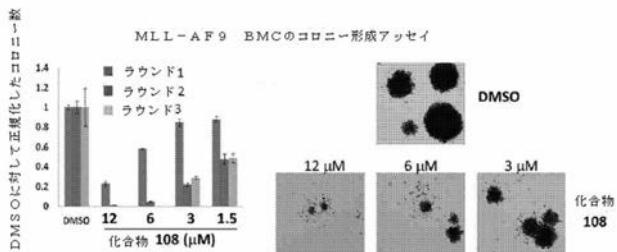
【図4】



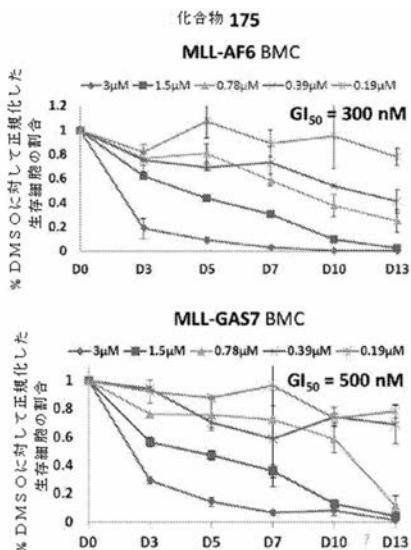
【図5】



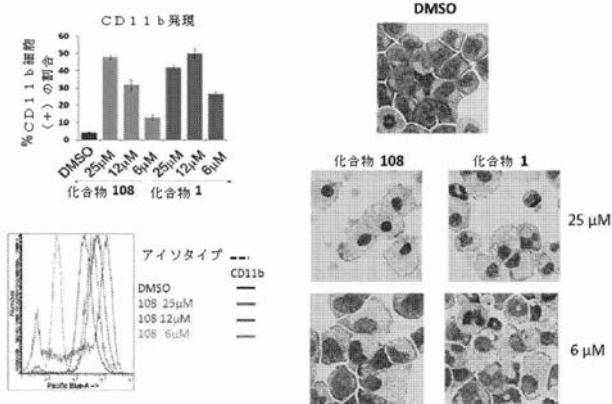
【図7】



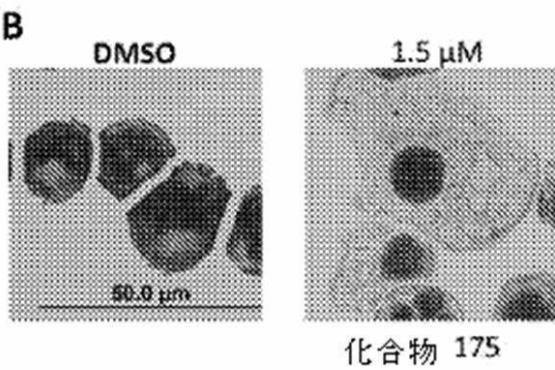
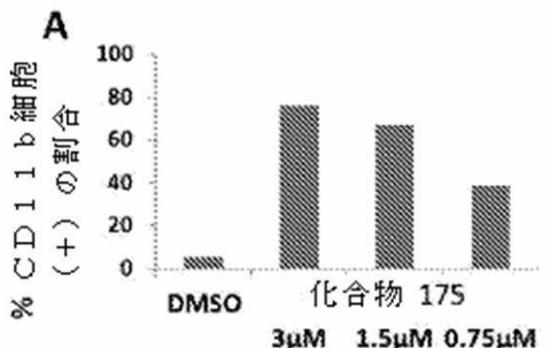
【図6】



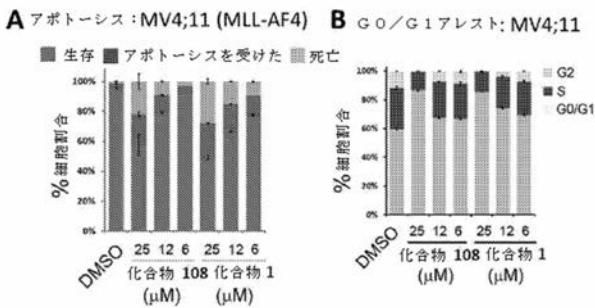
【図8】



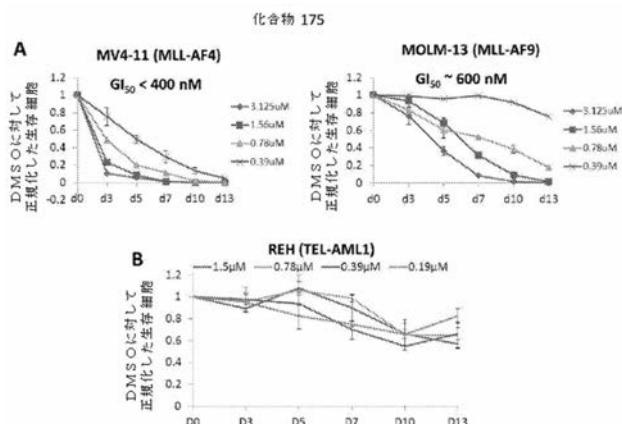
【図9】



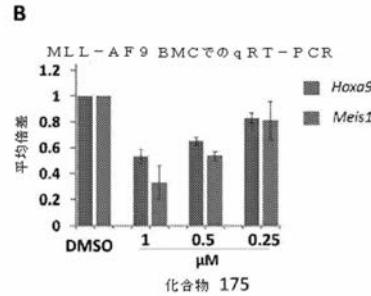
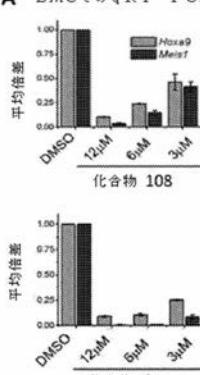
【図12】



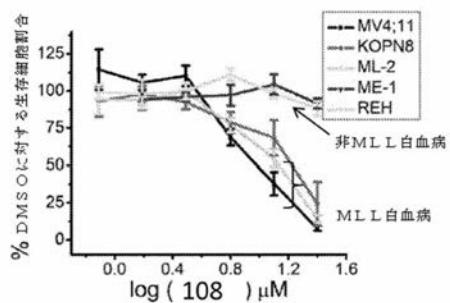
【 図 1 3 】



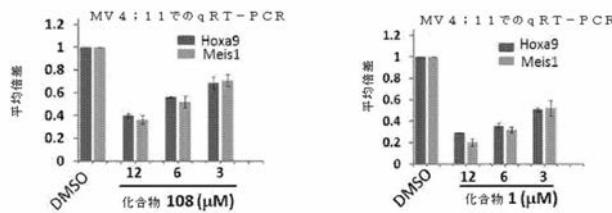
【 図 1 0 】



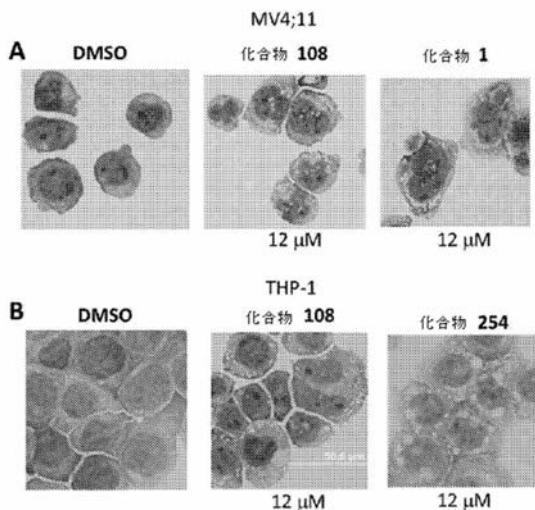
【図 1 1】



【 図 1 4 】

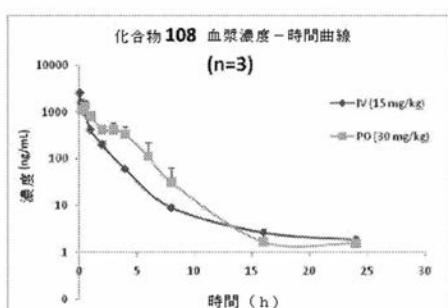


【 図 15 】



【図16】

マウスでの薬物動態(PK)検査:

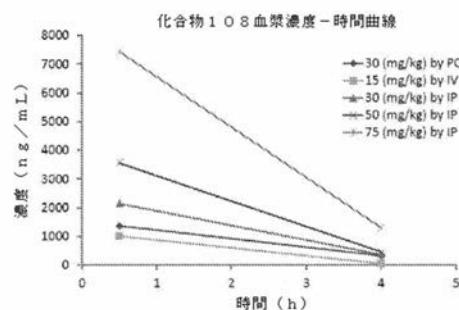
血漿 IV 15 mg/kg :  $T_{1/2} = 4.2 \text{ h}$ 血漿 PO 30 mg/kg :  $T_{1/2} = 3.2 \text{ h}$ 

経口バイオアベイラビリティ = 79.4%

【図17】

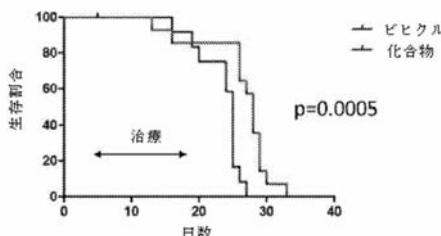
マウスでの血漿濃度 (ng/mL) 化合物 108 の腹腔内投与

サンプリング時点 (h)	単一投与		複数回投与 - 1日		単一投与	
	一度、5日間	30 (mg/kg) by IP	一度、5日間	30 (mg/kg) by IP	35 (mg/kg) by IP	75 (mg/kg) by IP
0.5		1376		2150	3560	7440
4		335		372	469	1310



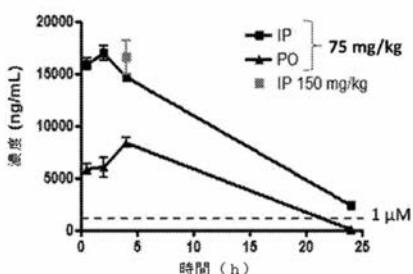
【図18】

化合物 108 での治療



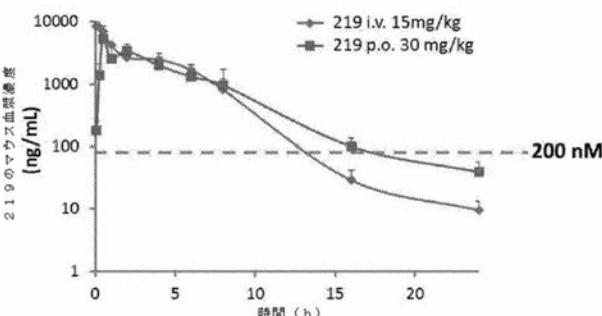
【図19】

化合物 175



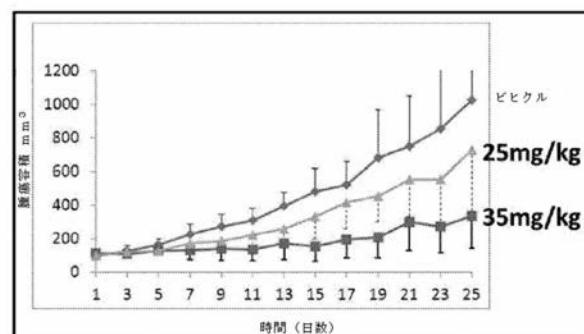
【図20】

化合物 219 の血漿濃度



【図21】

化合物 219 での治療



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/022750
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/519 (2014.01) USPC - 514/252.16 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 31/519; C07D 495/04 (2014.01) USPC - 514/252.16, 260.1; 544/117		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61K 31/519; C07D 495/04 (2014.06)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Orbit, STN, PubChem, Google Scholar		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/0065690 A1 (GREMBECKA et al) 17 March 2011 (17.03.2011) entire document	1, 4-6, 15-18
A	US 2003/0153556 A1 (LEVY et al) 14 August 2003 (14.08.2003) entire document	1, 4-6, 15-18
A	US 8,207,174 B2 (TASLER et al) 26 June 2012 (26.06.2012) entire document	1, 4-6, 15-18
A	WO 2013/024291 A2 (BROOKINGS et al) 21 February 2013 (21.02.2013) entire document	1, 4-6, 15-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 application or patent 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		
Date of the actual completion of the international search  14 August 2014	Date of mailing of the international search report  <b>28 AUG 2014</b>	
Name and mailing address of the ISA/US  Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer:  Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		<b>International application No.</b> PCT/US2014/022750
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>		
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</li>     <li>2. <input type="checkbox"/> 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:</li>     <li>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</li> </ol>		
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>Claims 1, 4-6, and 15-18 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the compound as described in the Lack of Unity of Invention (See Extra Sheet). The claims are restricted to a composition comprising a compound having the structure of Subscaffold 1, wherein R1 and R2 are H; wherein A, B, and D each independently comprise C; wherein L is present, and when present comprises an alkylene group; wherein Y comprises N; and pharmaceutically acceptable salts thereof.</p> <p>&lt;See Extra Sheet&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</li> <li>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</li> <li>3. <input type="checkbox"/> 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.:</li>     <li>4. <input checked="" type="checkbox"/> 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.: 1, 4-6, and 15-18</li> </ol>		
<b>Remark on Protest</b>	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/022750

<Continued from Box III: Observations where unity of invention is lacking>

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

**Group I+:** claims 1-18 are drawn to a composition comprising a compound having the structure of one of: Subscaffold 1, 2, 3, 4, 4b, 4c, 4d, 5, and 6; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

**Group II:** claims 19-24 are drawn to method for the treatment of a disease or condition comprising: administering a composition of one of Subscaffold 1, 2, 3, 4, 4b, 4c, 4d, 5, and 6 to a subject suffering from said disease or condition.

The first invention of Group I+ is restricted to a composition comprising a compound having the structure of Subscaffold 1, wherein R1 and R2 are H; wherein A, B, and D each independently comprise C; wherein L is present, and when present comprises an alkyne group; wherein Y comprises N; and pharmaceutically acceptable salts thereof. It is believed that claims 1, 4-6, and 15-18 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a composition comprising a compound having the structure of Subscaffold 1, wherein R1 is C1-C10 straight alkyl, and R2 are H; wherein A, B, and D each independently comprise C; wherein L is present, and when present comprises an alkyne group; wherein Y comprises N; and pharmaceutically acceptable salts thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, compounds having the structure of one of: Subscaffold 1, 2, 3, 4, 4b, 4c, 4d, 5, and 6, are not present in Group I; and the special technical features of Group II, methods for the treatment of a disease or condition, are not present in Group I+.

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives of the compound from Subscaffold 1, 2, 3, 4, 4b, 4c, 4d, 5, and 6; and for the compound variables R1-R11, A, B, D, J, M, E, G, L, Q, T, X, Y, and Z.

The Groups I+ and II share the technical features of a composition comprising a compound having the structure of one of: Subscaffold 1, 2, 3, 4, 4b, 4c, 4d, 5, and 6; and pharmaceutically acceptable salts thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2003/0153556 to Levy et al. teach a composition comprising a compound having the structure of Subscaffold 2, wherein R1 R2 and R3 are H; wherein L is absent; wherein Q is alky; wherein Y is N; wherein Z is H; and pharmaceutically acceptable salts thereof (Para. [0069], compounds of the present invention are among the most preferred, including: see the first shown structure...; Para. [0078], A compound of formula (I) according to the invention may be formulated into pharmaceutical compositions...).

Additionally, US 2011/0065690 to Grembecka et al. teach a composition comprising a compound having the structure of Subscaffold 3, wherein R1-R5 each independently comprise H or C1 straight alkyl; wherein L is absent; wherein Y is N and pharmaceutically acceptable salts thereof (Para. [0050], ...thienopyrimidine class small molecules comprise the compositions of Tables 1 and 2, derivatives, combinations, pharmaceutically acceptable salts, and/or hydrates thereof; Pg. 23, Table 2-continued-Structures and activities for thienopyrimidine class of compounds, see structure of Compound 77...); and a compound having the structure of Subscaffold 5, wherein R1-R4 each independently comprise H or C1 straight alkyl; wherein Y is N and pharmaceutically acceptable salts thereof (Pg. 24, Table 2-continued-Structures and activities for thienopyrimidine class of compounds, see structure of Compound 81...).

Further, US 8,207,174 to Tasler et al. teach a composition comprising a compound having the structure of Subscaffold 6, wherein R1 and R2 each independently comprise H or C1 straight alkyl; wherein Q comprises as alky; wherein Y is N; and pharmaceutically acceptable salts thereof (Col 32 Lns. 41-44, a pharmaceutical composition comprising a compound according to the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient; Col. 44 Lns. 10-25, Example 4, 4-(2-hydroxy-3-(1 -(5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-ylamino)propoxy)phenol...).

The inventions listed in Groups I+ and II therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

<End Box III: Observations where unity of invention is lacking>

## 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 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R\$,\$E,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,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,IR,IS,JP,KE,KG,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,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 グレンベッカ , ジョランタ

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 8 , アン アーバー , レイク フォレスト ドライブ  
ダブリュー 4 4 9 6

(72)発明者 シエルピキ , トマス

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 8 , アン アーバー , レイク フォレスト ドライブ  
ダブリュー 4 4 9 6

(72)発明者 ボルキン , ドミトリー

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 9 , アン アーバー , ヒューロン パークウェイ 1 6  
0 0 , 2エヌディー フロー

(72)発明者 ヘス , ジェイ

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 5 , アン アーバー , デールビュー 3 3 4 5

(72)発明者 スン , ドウシン

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 3 , アン アーバー , ハニーサックル ドライブ 3 3  
4 2

(72)発明者 リー , シャオチン

アメリカ合衆国 ミシガン 4 8 1 0 9 , アン アーバー , ヒューロン パークウェイ 1 6  
0 0 , 2エヌディー フロー

F ターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 GG02 HH17 JJ01 JJ04

JJ05 JJ08 KK01 KK11 LL01

4C084 AA19 MA13 MA16 MA17 MA22 MA23 MA24 MA28 MA31 MA32

MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA60

MA63 NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC201 ZC202 ZC351

ZC352

4C086 AA01 AA02 CB29 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZB27

ZC20 ZC35