

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5675360号
(P5675360)

(45) 発行日 平成27年2月25日 (2015. 2. 25)

(24) 登録日 平成27年1月9日 (2015. 1. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 495/04 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 1 O 5 Z

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 C S P

C O 7 D 519/00 3 O 1

請求項の数 6 (全 129 頁)

(21) 出願番号 特願2010-530548 (P2010-530548)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月27日 (2008. 10. 27)
 (65) 公表番号 特表2011-500774 (P2011-500774A)
 (43) 公表日 平成23年1月6日 (2011. 1. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2008/003621
 (87) 国際公開番号 W02009/053715
 (87) 国際公開日 平成21年4月30日 (2009. 4. 30)
 審査請求日 平成23年10月25日 (2011. 10. 25)
 (31) 優先権主張番号 0721095. 8
 (32) 優先日 平成19年10月26日 (2007. 10. 26)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸
 (72) 発明者 ハンコックス, ティモシー・コリン
 イギリス国、パークシャー エスエル1
 4エヌエル、スロー、バッキンガム・アベ
 ニュー 957

最終頁に続く

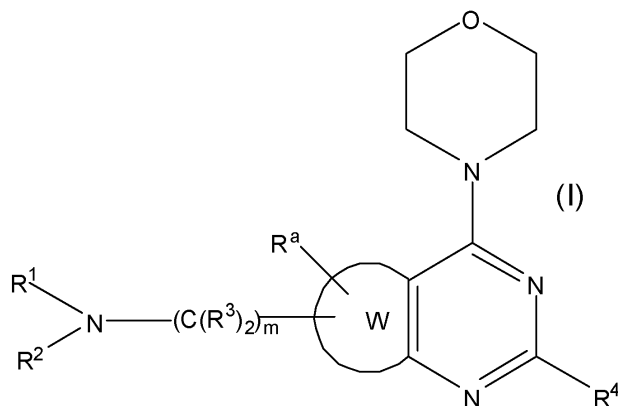
(54) 【発明の名称】 P I 3 K阻害剤としてのチエノピリミジエン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1 5 0】



(I)

10

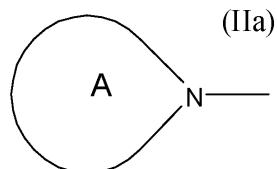
〔式中、

Wは、チオフェン環を示し；

R¹ 及び R² は、それらが結合する N 原子と一緒にあって、次式 (I I a) :

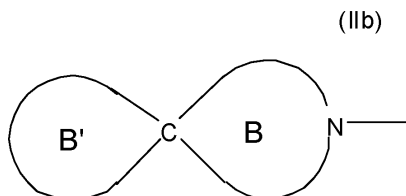
20

【化 1 5 1】



(ここで、Aは：
式 (IIb)：
【化 1 5 2】

10



[式中、環 B は、N、S 及び O より選択される 0 又は 1 個の追加のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員飽和 N 含有複素環であり、環 B' は、3 ~ 12 員飽和炭素環、5 ~ 7 員飽和 O 含有複素環又は上記と同義の 4 ~ 7 員飽和 N 含有複素環であり、B 及び B' のそれぞれは非置換又は置換されている] で示される基である)

20

で示される基を形成し；

m は、0、1 又は 2 であり；

R³ は、H 又は C₁ - C₆ アルキルであり；

R^a は、R'、ハロ、CN、C(O)NR'₂、ハロ(C₁ - C₆)アルキル、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'C(O)R'、NR'C(O)OR'、NR'C(O)NR'₂、OR' 及び NR'₂ (ここで、各 R' は、独立して、水素又は C₁ - C₆ アルキルである) より選択され；そして

30

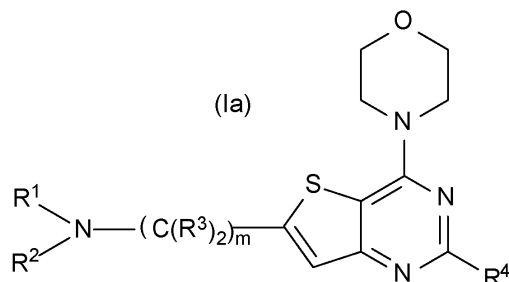
R⁴ は、非置換又は置換されているインドール基である]

で示されるチエノピリミジンである化合物又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

チエノピリミジンが、式 (Ia)：

【化 1 5 3】



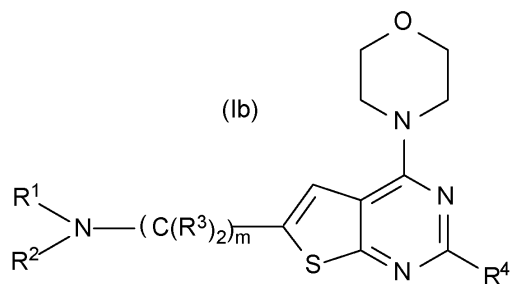
40

[式中、R¹、R²、R³、R⁴ 及び m は、請求項 1 と同義である] で示される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

チエノピリミジンが、式 (Ib)：

【化 1 5 4】



10

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び m は、請求項 1 と同義である] で示される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

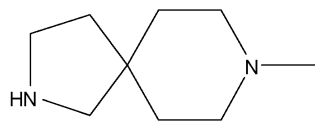
R^4 が、 CN 、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、ハロ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)アルキル、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 、並びに N 、 S 及び O より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリアル基 (ここで、 R は H 又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである) より選択される基により非置換又は置換されているインドール基である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

式 (IIb) の基が：

20

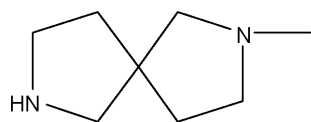
【化 7】



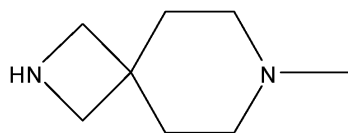
(i)



(ii')



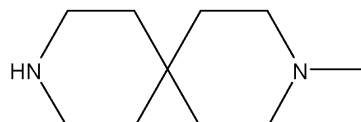
(iii')



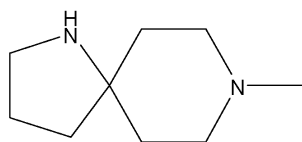
(iv')



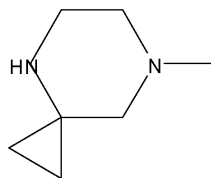
(v')



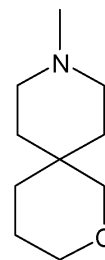
(vi')



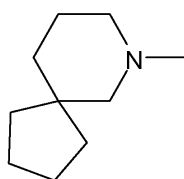
(vii')



(viii')



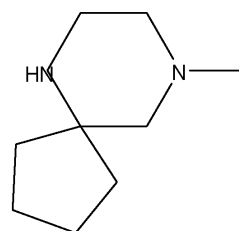
(ix')



(x')



(xi')



(xii')

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 2 - (1 H - イン
ドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン ;

6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 2 - (5 - フルオ
ロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d]
ピリミジン ;

6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオ
ロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d]
ピリミジン ;

6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオ
ロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d]
ピリミジン ;

10

20

30

40

50

6 - (2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン ;

6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン ;

4 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

9 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

7 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 1 - オン ;

6 - (1 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン ;

2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン ;

1 - { 2 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル } - エタノン ;

2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (7 - メタンスルホニル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン ;

2 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸ジメチルアミド ;

2 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸メチルエステル ;

6 - (6 , 9 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 9 - イルメチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン ; 及び

2 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸アミド ;

より選択される請求項 1 に記載の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、インドリルチエノピリミジン化合物、及びそれらのホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ (P I 3 K) の阻害剤としての使用に関する。

【0002】

発明の背景

ホスファチジルイノシトール (以下「 P I 」と略す) は、細胞膜に見られるいくつかのリン脂質の一つである。近年、 P I が細胞内シグナル伝達において重要な役割を果たすこ

10

20

30

40

50

とが明らかとなった。1980代後半に、P I 3 キナーゼ (P I 3 K) がホスファチジルイノシトールのイノシトール環の3位をリン酸化する酵素であることが見出された (M. W hitman et al. , 1988, Nature, 332, 644-664)。

【 0 0 0 3 】

P I 3 K は、当初、単一の酵素であると考えられていたが、P I 3 K には複数のサブタイプが存在することが今や解明された。各サブタイプは、活性調節に独自のメカニズムを有する。P I 3 K の主な三つのクラスは、それらのインビトロ基質特異性に基づいて同定された (B. Vanhaesebroeck et al, 1997, Trends in Biochemical Sciences, 22, 267-272)。クラス I の P I 3 K の基質は、P I、P I 4 - リン酸 (P I 4 P) 及び P I 4 , 5 - ニリン酸 (P I (4 , 5) P 2) である。クラス I の P I 3 K は、それらの活性化メカニズムにより、さらにクラス I a 及びクラス I b 2 つの群に分けられる。クラス I a の P I 3 K には、P I 3 K p 1 1 0 、 p 1 1 0 及び p 1 1 0 サブタイプが含まれ、それらはチロシンキナーゼ - 共役受容体からシグナルを伝達する。クラス I b の P I 3 K には、G タンパク質 - 共役受容体により活性化される p 1 1 0 サブタイプが含まれる。P I 及び P I (4) P は、クラス I I の P I 3 K の基質として知られている。クラス I I の P I 3 K には、P I 3 K C 2 、 C 2 及び C 2 サブタイプが含まれ、それらのサブタイプは C 末端に C 2 ドメインを有することを特徴とする。クラス I I I の P I 3 K の基質は、P I のみである。

【 0 0 0 4 】

P I 3 K サブタイプの中で、クラス I a のサブタイプが今日まで最も広く研究されてきた。クラス I a の三つのサブタイプは、触媒性 1 1 0 kDa サブユニットと 8 5 kDa 又は 5 5 kDa の調節性サブユニットとのヘテロ二量体である。調節性サブユニットは S H 2 ドメインを有し、チロシンキナーゼ活性を有する成長因子受容体又はガン遺伝子産物によりリン酸化されたチロシン残基に結合することによって、p 1 1 0 触媒性サブユニットの P I 3 K 活性を誘導し、その活性はその脂質基質をリン酸化する。このように、クラス I a サブタイプは、細胞増殖及び発ガン、炎症を含む免疫障害及び状態に関連すると考えられる。

【 0 0 0 5 】

国際公開公報第 0 1 / 0 8 3 4 5 6 号には、P I 3 K の阻害剤としての活性を有し、ガン細胞の成長を抑制する一連の縮合ヘテロアリアル誘導体が記載されている。

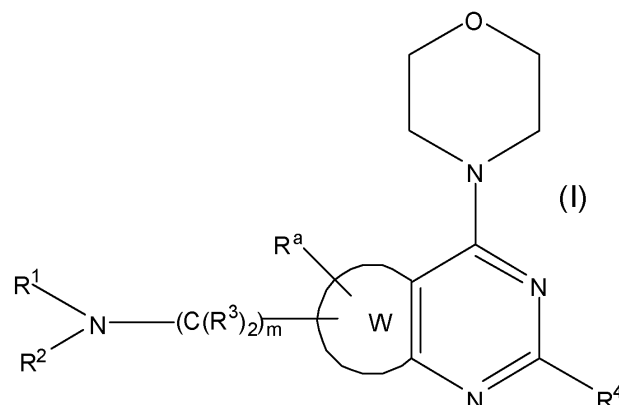
【 0 0 0 6 】

発明の概要

一連の新規なチエノピリミジン化合物が P I 3 K の阻害剤としての活性を有することが今回見出された。該化合物は、他のクラス I a 及びクラス I b の P I 3 K の両方よりも p 1 1 0 サブタイプの P I 3 キナーゼに対して選択性を示す。したがって本発明は、式 (I) :

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】

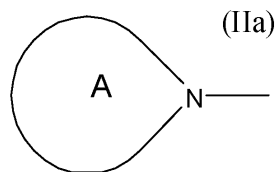


[式中、

Wは、チオフェン環を示し；

R^1 及び R^2 は、それらが結合するN原子と一緒にあって、次式 (I I a)：

【化 2】



10

(ここで、Aは、

(a) ホモピペラジン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン及びアゼチジンより選択される基であって、非置換又は置換されている $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル；テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン又はオキセタンである、非置換又は置換されているO - 含有環； $-NR' - (CR'_2)_r - X$ (式中、各 R' は独立してH又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、 r は0又は1であり、 X は、非置換又は置換されている $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル；テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン又はオキセタンである、非置換又は置換されているO - 含有環；及び非置換又は置換されている4員飽和N含有複素環より選択される、1つ又は複数の置換基により置換されており、場合により一つ以上のさらなる置換基により置換されている基；

20

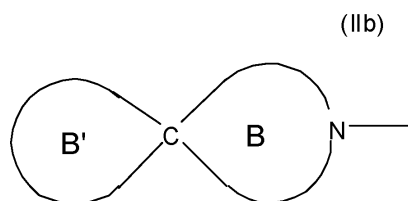
(b) N、S及びOより選択される0又は1個の追加のヘテロ原子を含む4～7員飽和N含有複素環であって、上記と同義の4～7員飽和N含有複素環、5～12員不飽和複素環、5～7員飽和O含有複素環、3～12員飽和炭素環及び不飽和5～12員炭素環より選択される第二の環に縮合して、非置換又は置換されている複素多環系を形成している複素環；

(c) N、S及びOより選択される0又は1個の追加のヘテロ原子を含む4～7員飽和N含有複素環であって、その環の二つの構成原子を繋ぐ、 $-(CR'_2)_n -$ 及び $-(CR'_2)_r - O - (CR'_2)_s -$ (式中、各 R' は上記と同義であり、 n は1、2又は3であり、 r は上記と同義であり、 s は0又は1である)より選択される橋頭基をさらに含み、残りの環位置は非置換又は置換されている複素環；並びに

30

(d) 式 (I I b)：

【化 3】



40

(式中、環 B は、N、S及びOより選択される0又は1個の追加のヘテロ原子を含む4～7員飽和N含有複素環であり、環 B' は、3～12員飽和炭素環、5～7員飽和O含有複素環又は上記と同義の4～7員飽和N含有複素環であり、B及びB'のそれぞれは非置換又は置換されている)で示される基

より選択される)で示される基を形成し；

m は、0、1又は2であり；

R^3 は、H又は $C_1 - C_6$ アルキルであり； R^a は、 R' 、ハロ、 CN 、 $C(O)NR'_2$ 、ハロ($C_1 - C_6$)アルキル、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)OR'$ 、 $NR'C(O)NR'_2$ 、 OR' 及び NR'

50

₂ (ここで、各 R' は独立して上記と同義である) より選択され; そして R⁴ は、非置換又は置換されているインドール基である]

で示されるチエノピリミジンである化合物又はそれらの薬学的に許容される塩を提供する。

発明の詳細な説明

本明細書に使用するような「縮合」という用語は、二つの環が、二つの隣接環原子の間の結合の共有により一緒に連結していることを示す。「スピロ-縮合」という用語は、一つの炭素原子の共有により結合している二つの環を示す。「橋頭」という用語は、二つの非隣接環原子を繋ぐ、長さが一原子又は複数原子の連結基を意味する。これらの三つの場合のそれぞれで、多環(典型的には二環)の環構造がその結果である。

【0008】

本明細書に定義された任意の基、環、基、環、置換基又は部分が置換されている場合、それは、典型的には下記と同義の Z 又は R⁵ により置換されている。

【0009】

C₁ - C₆ アルキル基は直鎖又は分岐である。C₁ - C₆ アルキル基は、典型的には C₁ - C₄ アルキル基、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、sec - ブチル又は tert - ブチル基である。C₁ - C₆ アルキル基は、典型的には下記と同義の一つ以上の基 Z 又は R⁵ により非置換又は置換されている。典型的には、それは C₁ - C₄ アルキル、例えばメチル、エチル、i - プロピル、n - プロピル、t - ブチル、s - ブチル又は n - ブチルである。

【0010】

Z は、H、非置換 C₁ - C₆ アルキル、ハロ、-OR、-SR、-(C(R⁶))₂ q R、-CH₂OR、-CF₃、-(ハロ)-C₁ - C₆ アルキル、-(C(R⁶))₂ q O - (ハロ) - C₁ - C₆ アルキル、-CO₂R、-(C(R⁶))₂ q CO₂R、-(C(R⁶))₂ q COR、CF₂OH、CH(CF₃)OH、C(CF₃)₂OH、-(CH₂)_qOR、-(C(R⁶))₂ q OR、-(CH₂)_qNR₂、-(C(R⁶))₂ q NR₂、-C(O)N(R)₂、-(C(R⁶))₂ q CONR₂、-NR₂、-(C(R⁶))₂ q NR₂、-(C(R⁶))₂ q NRC(O)R、-(C(R⁶))₂ q NRC(O)OR、-S(O)_pR、-S(O)_pN(R)₂、-(C(R⁶))₂ q S(O)_pN(R)₂、-OC(O)R、-(C(R⁶))₂ q OC(O)R、-OC(O)N(R)₂、-(C(R⁶))₂ q OC(O)N(R)₂、-NRS(O)_pR、-(C(R⁶))₂ q NRS(O)_pR、-NRC(O)N(R)₂、-(C(R⁶))₂ q NRC(O)N(R)₂、CN、-NO₂、=O、非置換又は置換されている 5 ~ 12 員アリール又はヘテロアリール基、及び 4 ~ 7 員飽和 N 含有複素環(ここで、各 R は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₁₀ シクロアルキル、及び非置換若しくは置換されている 5 ~ 12 員アリール若しくはヘテロアリール基より独立して選択されるか、又は二つの基 R が N 原子に結合している場合、それらはその N 原子と一緒に 4 ~ 7 員飽和 N 含有複素環を形成し; p は 1 又は 2 であり、q は、0、1 又は 2 である) より選択される。

【0011】

R⁵ は、C₁ - C₆ アルコキシ、OR⁶、SR⁶、S(O)_pR⁶、ニトロ、CN、ハロゲン、-C(O)R⁶、-CO₂R⁶、-C(O)N(R⁶)₂ 及び -N(R⁶)₂ より選択される。R⁶ は、所与の置換基の一つより多く存在する場合、そのそれぞれが同一又は異なり、H、C₁ - C₆ アルキル及び C₃ - C₁₀ シクロアルキルより選択され、p は 1 又は 2 である。

【0012】

ハロゲン又はハロ基は、F、Cl、Br 又は I である。好ましくはそれは、F、Cl 又は Br である。ハロゲンにより置換された C₁ - C₆ アルキル基は、「ハロ - C₁ - C₆ アルキル」という用語で表すことができ、その用語は、一つ以上の水素がハロにより置き換えられたアルキル基を意味する。ハロ - C₁ - C₆ アルキル基は、好ましくは 1、2 又は 3 個のハロ基を有する。該基の好ましい例はトリフルオロメチルである。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 3 】

C₁ - C₆ アルコキシ基は、直鎖又は分岐である。それは、典型的にはC₁ - C₄ アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、i - プロポキシ、n - プロポキシ、n - ブトキシ、sec - ブトキシ又はtert - ブトキシ基である。C₁ - C₆ アルコキシ基は、典型的には上記と同義の一つ以上の基Z又はR⁵により非置換又は置換されている。

【 0 0 1 4 】

C₃ - C₁₀ シクロアルキル基は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルなどのC₃ - C₈ シクロアルキルであってもよい。典型的にはそれは、C₃ - C₆ シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルである。一態様では、それはシクロプロピルである。C₃ - C₁₀ シクロアルキル基は、典型的には上記と同義の一つ以上の基Z又はR⁵により非置換又は置換されている。

10

【 0 0 1 5 】

飽和4～7員N含有複素環は、典型的には1個の窒素原子を有し、そして追加のN原子若しくはO若しくはS原子を有するか、又は追加のヘテロ原子を有さないかのいずれかである。それは、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン又はホモピペラジンであってもよい。4員飽和N含有複素環は、典型的にはアゼチジンである。

【 0 0 1 6 】

20

上記と同義の4～7員又は4員飽和N含有複素環は、環に存在する一つ以上の環炭素原子及び/又は任意の追加のN原子で非置換又は置換されている。適切な置換基の例には、上記と同義の一つ以上の基Z又はR⁵、及び上記と同義の基Z又はR⁵により非置換又は置換されているC₁ - C₆ アルキルが挙げられる。

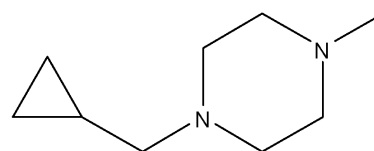
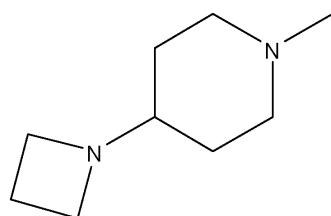
【 0 0 1 7 】

Aが、上記(a)と同義の-NR'-(CR'₂)_r-Xにより置換されているピペラジン、ピペリジン及びピロリジンより選択される基である場合に、パラメータrは典型的には1である。Aは、典型的にはシクロプロピル、シクロブチル、-NH-CH₂-シクロプロピル、-NH-シクロプロピル、-NH-CH₂-テトラヒドロフラニル、-NH-テトラヒドロフラニル、-NH-CH₂-テトラヒドロピラニル、-NH-テトラヒドロピラニル及びアゼチジニルより選択される基により置換されている。該基Aの具体例には、次の構造が挙げられる：

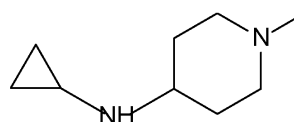
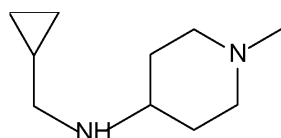
30

【 0 0 1 8 】

【 化 4 】



40



50

【 0 0 1 9 】

基 A は、場合により一つ以上のさらなる置換基により置換されている。該置換基は、更に典型的には上記と同義の基 Z 及び R⁵ より選択される。

【 0 0 2 0 】

5 ~ 7 員飽和 O 含有複素環は、少なくとも一つの O 原子並びに O、N 及び S より選択される 0、1 又は 2 個、典型的には 0 又は 1 個の追加のヘテロ原子を有する。それは、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン又はモルホリンである。

【 0 0 2 1 】

3 ~ 12 員飽和炭素環は、飽和結合のみを有する 3、4、5、6、7、8、9、10、11 又は 12 員炭素環である。それは、単環又は縮合二環系である。それは、例えば 3 ~ 7 員飽和炭素環である。例には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン及びシクロヘプタン、及び二つのそのような環と一緒に縮合した二環系が挙げられる。

10

【 0 0 2 2 】

不飽和 5 ~ 12 員炭素環基は、少なくとも一つの不飽和結合を有する 5、6、7、8、9、10、11 又は 12 員炭素環である、それは、単環又は縮合二環系である。その基は、非芳香族又は芳香族の、例えば 5 ~ 12 員アリール基である。例には、ベンゼン、ナフタレン、インダン、インデン及びテトラヒドロナフタレン環、又はフェニル、ナフチル、インダニル、インデニル及びテトラヒドロナフチル基が挙げられる。その基は、典型的には上記と同義の一つ以上の基 Z 又は R⁵ により非置換又は置換されている。

20

【 0 0 2 3 】

アリール基は 5 ~ 12 員芳香族炭素環基である。それは、単環又は二環式である。例には、フェニル及びナフチル基が挙げられる。その基は、例えば上記と同義の基 Z 又は R⁵ により非置換又は置換されている。

【 0 0 2 4 】

不飽和 5 ~ 12 員複素環基は、少なくとも一つの不飽和結合並びに O、N 及び S より選択される少なくとも一つのヘテロ原子を有する 5、6、7、8、9、10、11 又は 12 員複素環である。それは、単環又は縮合二環系である。その基は、非芳香族又は芳香族、例えばヘテロアリールである。その基は、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、ピロロピラジン、ピロロピリミジン、ピロロピリジン、ピロロピリダジン、インドール、イソインドール、ピラゾール、ピラゾロピラジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロピリジン、ピラゾロピリダジン、イミダゾール、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、イミダゾピリジン、イミダゾピリダジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾジオキサソール、ベンゾジオキシシ、ベンゾオキサゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾフラン、インドリジニル、イソオキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロジオキシノピリジン、ジヒドロピロロピリジン、ジヒドロフラノピリジン、ジオキソロピリジン、ピリジン、キノリン、イソキノリン、チエノピリミジン、キノキサリン、テトラヒドロベンゾフラン、テトライドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン、チエノピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、トリアゾール又はテトラゾールであってもよい。その基は、典型的には上記と同義の一つ以上の基 Z 又は R⁵ により非置換又は置換されている。

30

40

【 0 0 2 5 】

ヘテロアリールは、O、N 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 12 員芳香族複素環基である。それは単環又は二環式である。典型的にはそれは、一つの N 原子並びに O、S 及び N より選択される 0、1、2 又は 3 個の追加のヘテロ原子を有する。それは、例えば 5 ~ 7 員ヘテロアリール基であってもよい。典型的にはそれは、5 ~ 12 員不飽和複素環基についての選択肢の上記一覧に含まれるヘテロアリール基より選択される。

50

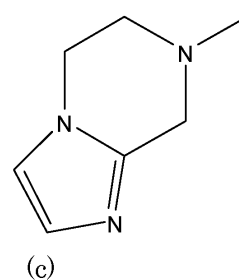
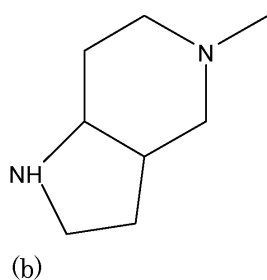
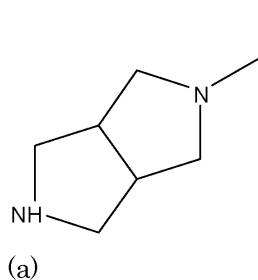
【 0 0 2 6 】

上記と同義の第二の環に縮合して複素多環系を形成する 4 ~ 7 員飽和 N 含有複素環の例には、上記と同義の第二の環に縮合している、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン及びホモピペラジンより選択される基が挙げられる。第二の環は、典型的には上記と同義の 4 ~ 7 員飽和 N 含有複素環又は 5 ~ 12 員不飽和複素環基である。さらに典型的には、第二の環は、5、6 又は 7 員飽和 N 含有複素環又は 5 ~ 7 員不飽和複素環である。第二の環の典型的な例には、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペラジン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、テトラヒドロフラン及びテトラヒドロピランが挙げられる。結果として生じた複素多環系の例には、オクタヒドロ -

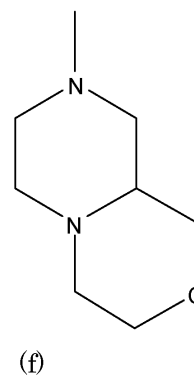
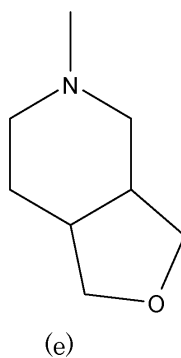
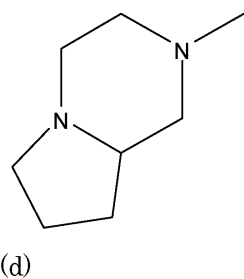
10

【 0 0 2 7 】

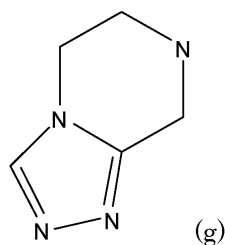
【 化 5 】



20



30



40

【 0 0 2 8 】

上記と同義の橋頭基 - (CR'₂)_n - 又は - (CR'₂)_r - O - (CR'₂)_s - を含む上記と同義の 4 ~ 7 員飽和 N 含有複素環基の例には、3, 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、3, 6 - ジアザ - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、6 - アザ - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、3, 9 - ジアザ - ビシクロ [4 . 2 . 1] ノナン及び 3 - オキサ - 7, 9 - ジアザビ

50

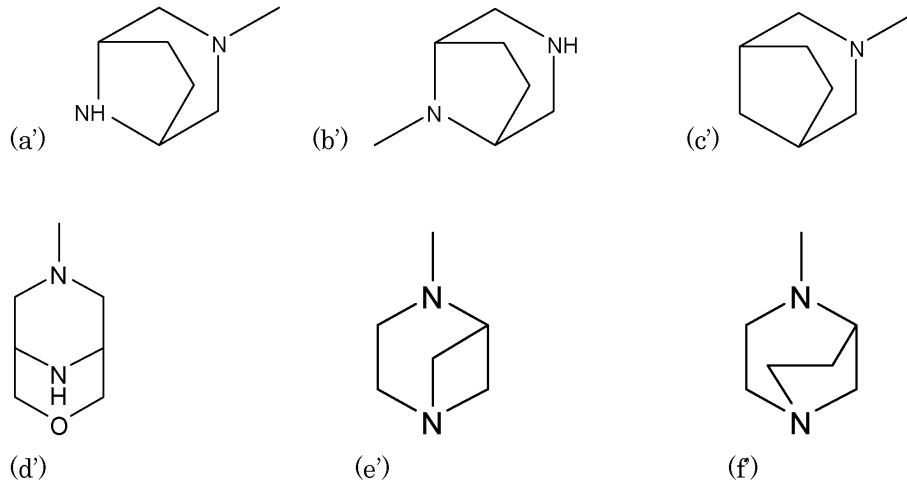
シクロ[3 . 3 . 1] ノナンが挙げられる。

【 0 0 2 9 】

この基の具体例には次の構造が挙げられる：

【 0 0 3 0 】

【 化 6 】



10

【 0 0 3 1 】

20

上記と同義の式 (I I b) で示される基の例には、上記と同義の 4 ~ 7 員飽和 N 含有複素環基が任意の利用可能な環炭素原子で 3 ~ 12 員飽和炭素環に、典型的には 3 ~ 6 員飽和炭素環に、又は 4 ~ 7 員飽和 N 含有複素環基にスピロ縮合したものから得られる基が挙げられる。例には、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、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びテトラヒドロピランより選択される基に環炭素原子でスピロ縮合したアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン及びピペラジンより選択される基が挙げられる。

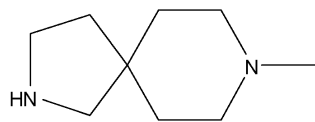
【 0 0 3 2 】

式 (I I b) の基は、例えば 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン、2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン、2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン又は 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナンから得られる基であってもよい。式 (I I b) で示される基の具体例には、次の構造が挙げられる：

30

【 0 0 3 3 】

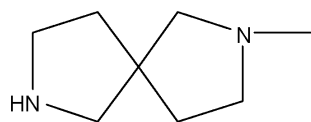
【化 7】



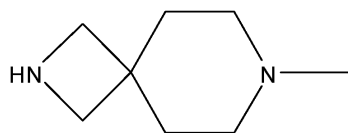
(i)



(ii')



(iii')



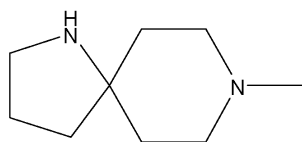
(iv')



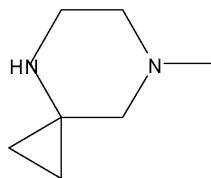
(v')



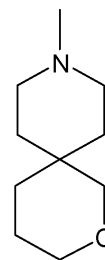
(vi')



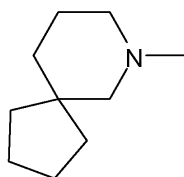
(vii')



(viii')



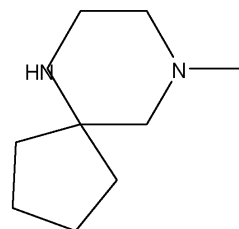
(ix')



(x')



(xi')



(xii')

【 0 0 3 4 】

R⁴ は、非置換又は置換されているインドリル基である。インドリル基は、任意の可能な環位置を介してチエノピリミジンコアに結合していてもよい。それは、例えばインドール - 4 - イル、インドール - 5 - イル、インドール - 6 - イル又はインドール - 7 - イル基であってもよい。典型的にはそれは、インドール - 4 - イル又はインドール - 6 - イル、さらに典型的にはインドール - 4 - イル基である。

【 0 0 3 5 】

置換されている場合、インドリルは、一つ以上の可能な環位置で置換されていてもよい。典型的にはそれは、インドール基のベンゼン部分に置換基を担持する。例えば、インドール - 4 - イル基は、典型的には 5、6 又は 7 位で、さらに典型的には 5 又は 6 位で置換されている。インドール - 5 - イル基は、典型的には 4、6 又は 7 位で、さらに典型的には 4 又は 6 位で置換されている。インドール - 6 - イル基は、典型的には 4、5 又は 7 位で、さらに典型的には 4 又は 5 位で置換されている。インドール - 7 - イル基は、典型的には 4、5 又は 6 位で、さらに典型的には 5 又は 6 位で置換されている。

【 0 0 3 6 】

インドリル基が置換されている場合、それは、上記と同義の基 Z 又は R^5 により置換されていてもよい。典型的な態様では、インドリル基は、 R 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)_p R$ 、 CH_2OR 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 CF_3 、 CF_2OH 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_q OR$ 、 $-(CH_2)_q NR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-S(O)_p N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)S(O)_p R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 CN 、ハロ、 $-NO_2$ 並びに O 、 N 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリアル基 [式中、 R 、 p 及び q は、上記 Z の定義と同義である] より選択される基により置換されている。別の典型的な態様では、インドリル基は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 CN 、ハロ、 $-C(O)NR^2$ 、 CF_3 などのハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、 NO_2 、 OR 、 SR 、 NR_2 、 $C(O)R$ 、 SOR 、 SO_2R 、 SO_2NR_2 、 $NRC(O)R$ 、 CO_2R 及び上記と同義の 5 員ヘテロアリアル基より選択される基により置換されている。別のさらに典型的な態様では、インドリル基は、 CN 、ハロ、 $-C(O)NR_2$ 、 CF_3 などのハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2NR_2$ 、並びに O 、 N 及び S より選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有する 5 員ヘテロアリアル基より選択される基により置換されている。上記態様において、 R は、典型的には H 又は $C_1 - C_6$ アルキルである。

10

【 0 0 3 7 】

典型的には、インドリル基上の置換基は電子吸引基である。置換基が 5 員ヘテロアリアル基である場合、それは、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、又はチアジアゾールであってもよい。

20

【 0 0 3 8 】

一態様では、置換されているインドリル基は、5 又は 6 位で、特に 5 位で、 CN 、ハロ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-SO_2NMe_2$ 又は上記と同義の 5 員ヘテロアリアル基により置換されているインドール - 4 - イル基である。典型的には、インドール - 4 - イル基は、5 又は 6 位でハロにより、特に F により置換されている。さらに典型的には、インドール - 4 - イル基は、5 位でハロにより、特に F により置換されている。

30

【 0 0 3 9 】

式 (I) のパラメータ m は、0、1 又は 2 である。典型的には m は、1 又は 2 である。さらに典型的には、 m は 1 である。

【 0 0 4 0 】

A の上記定義 (a) においてホモピペラジン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン又はアゼチジン基が場合により一つ以上の置換基により置換されている場合、それは、上記と同義の一つ以上の基 Z 又は R^5 により環炭素原子又は環ヘテロ原子で置換されている。置換基の典型例には、ハロ、オキソ ($=O$)、 $-C(O)-N(R^{10})_2$ 及び $-C(R^{10})_2-OR^{10}$ [式中、 R^{10} は H 又は非置換 $C_1 - C_6$ アルキルである] が挙げられる。 $-C(O)-N(R^{10})_2$ の例には $-C(O)-N(CH_3)_2$ 及び $-C(O)-NH_2$ が挙げられる。 $-C(R^{10})_2-OR^{10}$ の例には、 $-CH_2-OH$ 及び $-CH_2-OCH_3$ が挙げられる。

40

【 0 0 4 1 】

A の上記定義 (b) において、ヘテロ多環系が置換されている場合、それは、上記と同義の一つ以上の基 Z 又は R^5 により環炭素原子又は環ヘテロ原子で置換されている。置換基の典型例には、オキソ ($=O$)、 $-C(O)-N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 及び $-S(O)_2R^{10}$ [式中、 R^{10} は上記と同義である]。置換基 $-C(O)-N(R^{10})_2$ の例には、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 及び $-C(O)N(CH_3)_2$ が挙げられる。 $-C(O)R^{10}$ の例には、 $-C(O)CH_3$ が挙げられる。 $-C(R^{10})_2-OR^{10}$ の例には、 $-CH_2-OH$ 及び $-CH_2-OCH_3$ が挙げら

50

れる。置換基 $-C(O)OR^{10}$ の例には、 $-C(O)OH$ 及び $-C(O)OCH_3$ が挙げられる。 $-S(O)_2R^{10}$ の典型例は $-S(O)_2CH_3$ である。

【0042】

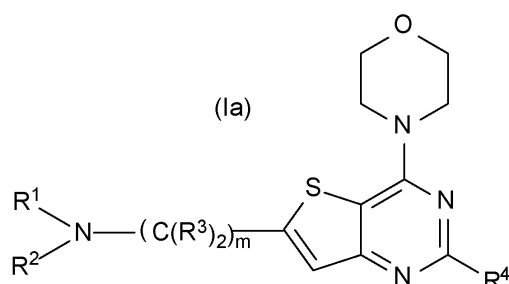
Aの上記定義(d)において、環B又はB'が置換されている場合、それは、上記と同義の一つ以上の基Z又は R^5 により環炭素原子又は環ヘテロ原子で置換されている。置換基の典型例には、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C(O)-N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 及び $-S(O)_2R^{10}$ [式中、 R^{10} は上記と同義である] が挙げられる。置換基 $-C(O)-N(R^{10})_2$ の例には、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 及び $-C(O)N(CH_3)_2$ が挙げられる。 $-C(O)R^{10}$ の例には $-C(O)CH_3$ が挙げられる。 $C(R^{10})_2-OR^{10}$ の例には、 $-CH_2-OH$ 及び $-CH_2-OCH_3$ が挙げられる。置換基 $-C(O)OR^{10}$ の例には、 $-C(O)OH$ 及び $-C(O)OCH_3$ が挙げられる。 $-S(O)_2R^{10}$ の典型例は $-S(O)_2CH_3$ である。

【0043】

式(I)におけるチオフェン環Wは、二つの利用可能な位置化学的配向のいずれかを採る。したがって、一態様においてチエノピリミジンは次式(Ia)で示される：

【0044】

【化8】



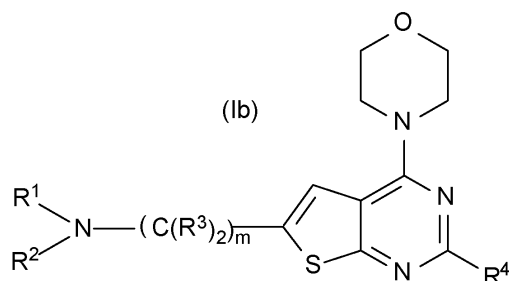
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び m は、式(I)について上に記載されたものと同義である]。

【0045】

第二の態様では、チエノピリミジンは次式(Ib)で示される：

【0046】

【化9】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び m は、式(I)について上に記載されたものと同義である]。

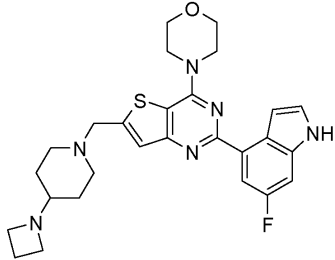
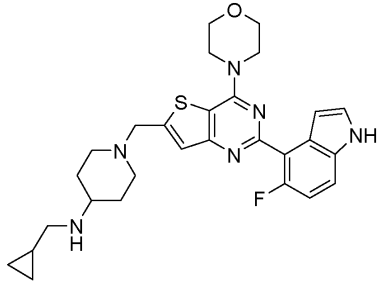
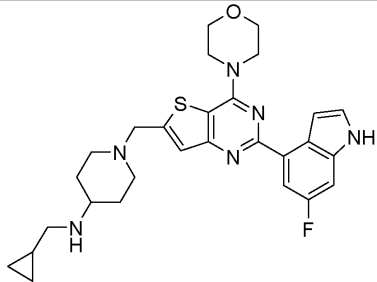
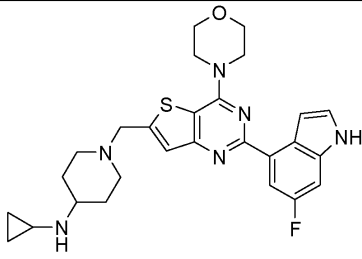
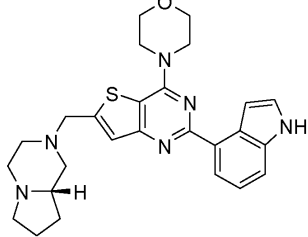
【0047】

本発明の化合物の具体例には、次の表1に列挙された化合物及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる：

【0048】

【表 1】

表 1

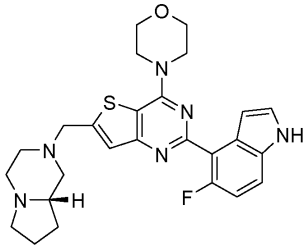
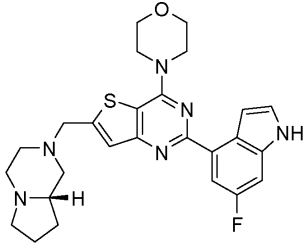
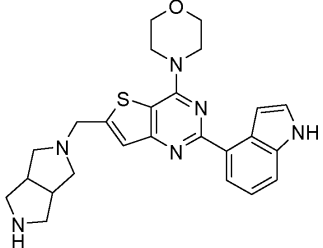
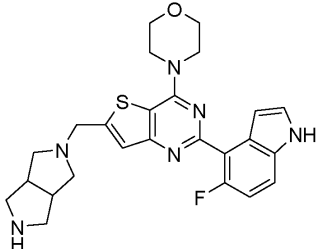
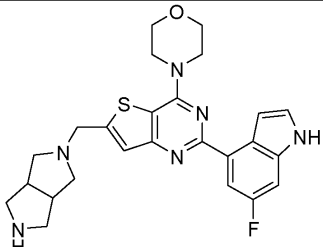
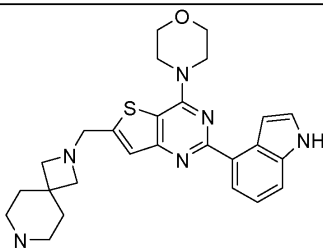
化合物 番号	構 造	名 称
1		6-(4-アゼチジン-1-イル-ピペリジン-1-イルメチル)-2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
2		シクロプロピルメチル-1-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-ピペリジン-4-イル}-アミン
3		シクロプロピルメチル-1-[2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-ピペリジン-4-イル}-アミン
4		シクロプロピル-1-[2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-ピペリジン-4-イル}-アミン
5		6-[(<i>S</i>)-1-(ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2- <i>a</i>]ピラジン-2-イル)メチル]-2-(1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン

10

20

30

40

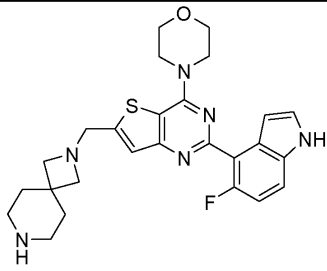
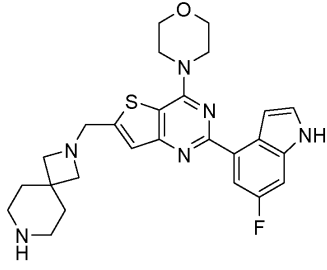
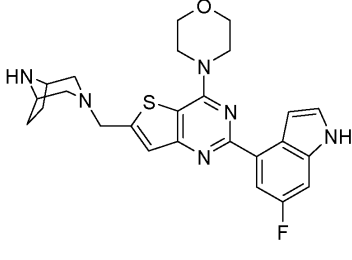
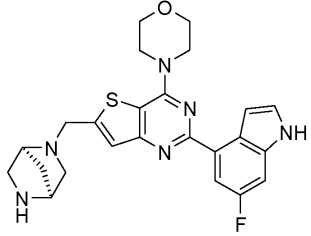
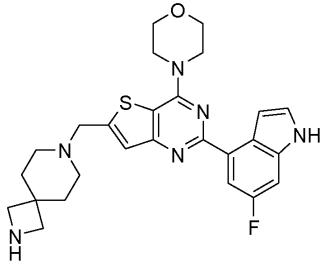
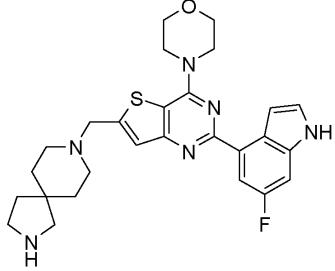
6		2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-6-[(<i>S</i>)-1-(ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2- <i>a</i>]ピラジン-2-イル)メチル]-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
7		2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-6-[(<i>S</i>)-1-(ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2- <i>a</i>]ピラジン-2-イル)メチル]-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
8		6-(ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-イルメチル)-2-(1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
9		2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-6-(ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
10		2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-6-(ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
11		6-(2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-2-イルメチル)-2-(1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン

10

20

30

40

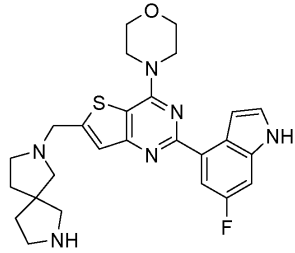
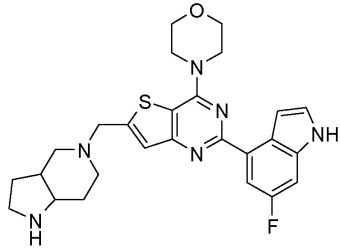
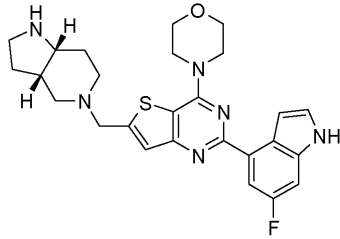
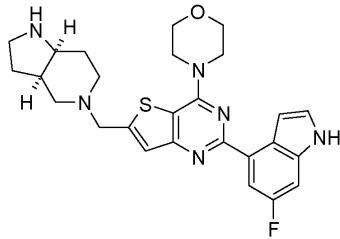
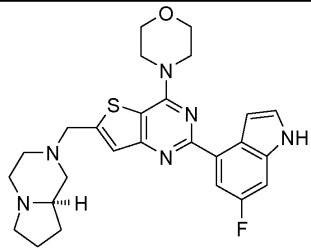
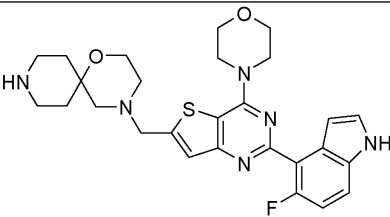
12		6-(2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-2-イルメチル)-2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
13		6-(2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-2-イルメチル)-2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
14		6-(3,8-ジアザ-ビスクロ[3.2.1]オクタ-3-イルメチル)-2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
16		6-[(1 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1-(3,6-ジアザ-ビスクロ[3.1.1]ヘプタ-6-イル)メチル]-2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
18		6-(2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-7-イルメチル)-2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
19		6-(2,8-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-8-イルメチル)-2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン

10

20

30

40

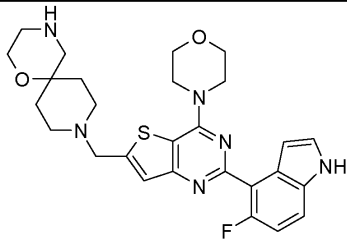
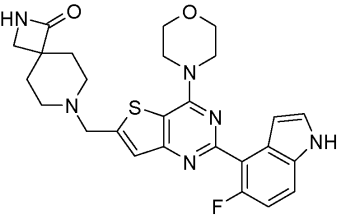
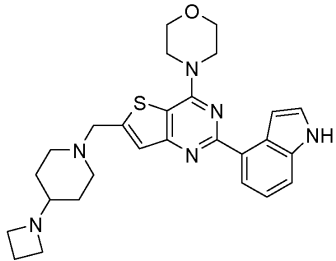
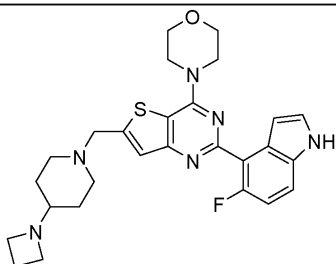
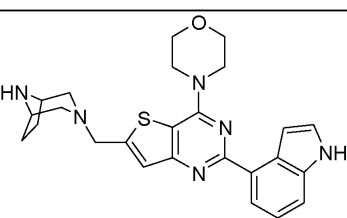
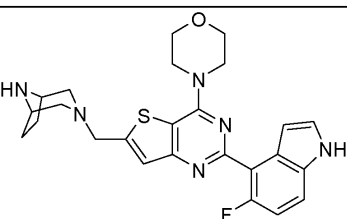
20		6-(2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イルメチル)-2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
21		2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-6-(オクタヒドロ-ピロロ[3,2- <i>c</i>]ピリジン-5-イルメチル)-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
22		2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-6-[(3 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>)-1-(オクタヒドロ-ピロロ[3,2- <i>c</i>]ピリジン-5-イル)メチル]-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
23		2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-6-[(3 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>)-1-(オクタヒドロ-ピロロ[3,2- <i>c</i>]ピリジン-5-イル)メチル]-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
24		2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-6-[(<i>R</i>)-1-(ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2- <i>a</i>]ピラジン-2-イル)メチル]-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
27		4-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

10

20

30

40

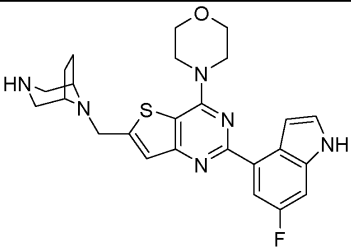
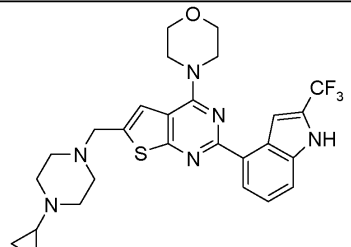
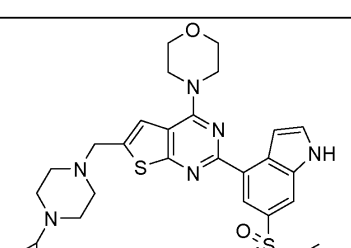
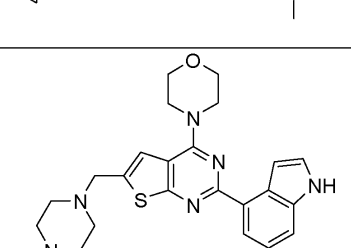
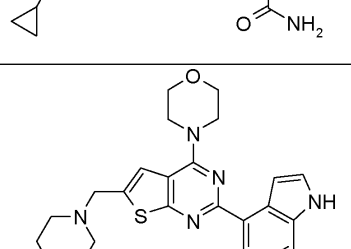
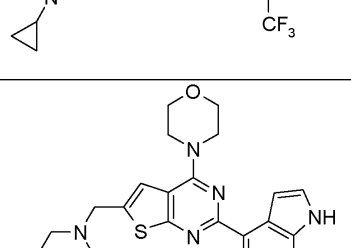
28		9-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4- モルホリン-4-イル- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-1- オキサ-4,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン
29		7-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4- モルホリン-4-イル- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-2,7- ジアザ-スピロ[3.5]ノナン-1-オン
31		6-(4-アゼチジン-1-イル-ピペリジン-1- イルメチル)-2-(1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4- モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
32		6-(4-アゼチジン-1-イル-ピペリジン-1- イルメチル)-2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4- イル)-4-モルホリン-4-イル- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
33		6-(3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3- イルメチル)-2-(1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4- モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
34		6-(3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3- イルメチル)-2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4- イル)-4-モルホリン-4-イル- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン

10

20

30

40

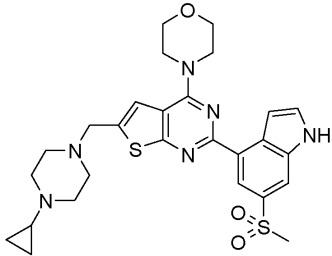
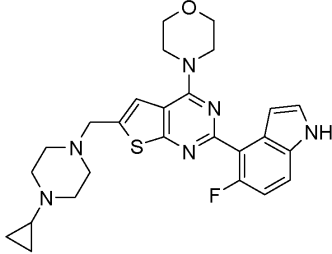
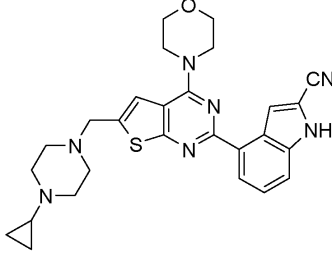
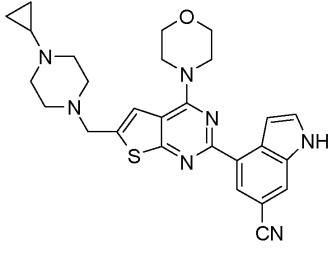
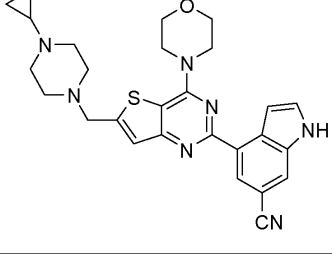
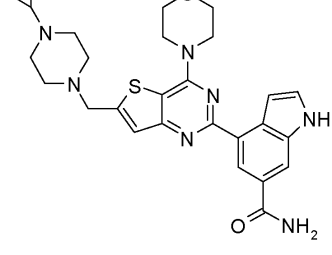
35		6-(3,8-ジアザ-ビスクロ[3.2.1]オクタ-8-イルメチル)-2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
36		6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-2-(2-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-チエノ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン
37		4-[6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル]-1 <i>H</i> -インドール-6-スルホン酸ジメチルアミド
38		4-[6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル]-1 <i>H</i> -インドール-6-カルボン酸アミド
39		6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-2-(6-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-チエノ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン
40		6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン

10

20

30

40

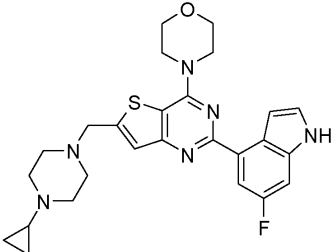
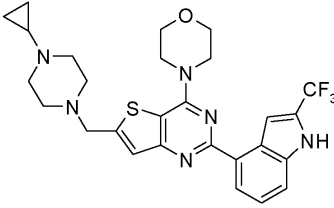
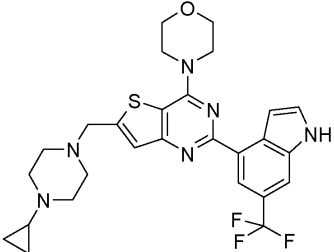
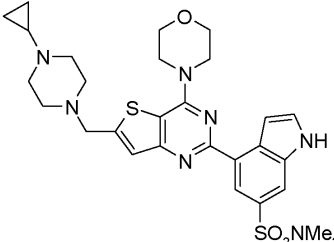
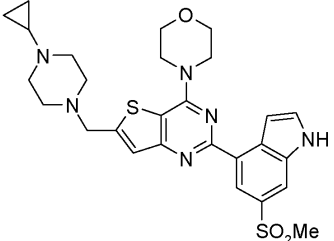
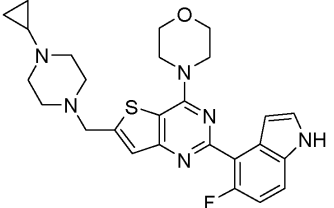
41		6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(6-メタンスルホニル-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン
42		6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン
43		4-[6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル]-1 <i>H</i> -インドール-2-カルボニトリル
44		4-[6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル]-1 <i>H</i> -インドール-6-カルボニトリル
45		4-[6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル]-1 <i>H</i> -インドール-6-カルボニトリル
46		4-[6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-2-イル]-1 <i>H</i> -インドール-6-カルボン酸アミド

10

20

30

40

47		6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
48		6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-2-(2-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
49		6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-2-(6-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
50		6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(6-メチル-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
51		6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(6-メタンスルホニル-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
52		6-(4-シクロプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン

10

20

30

40

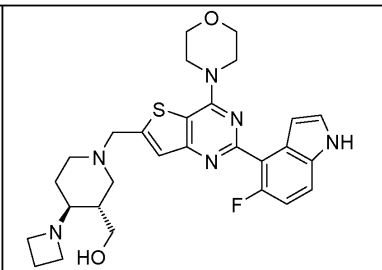
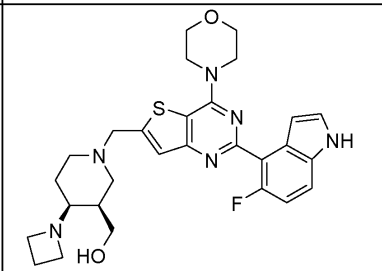
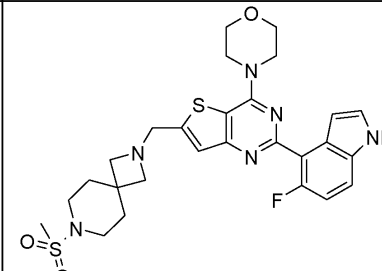
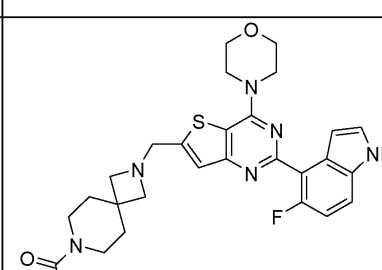
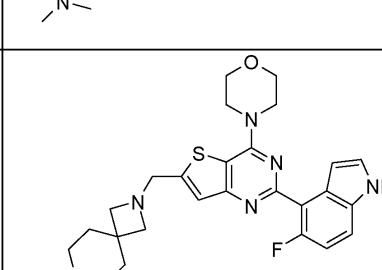
53		6-(1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イルメチル)-2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
54		2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-6-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-2-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
55		1-{2-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-7-イル}-エタノン
56		(3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)-4-アゼチジン-1-イル-1-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-ピペリジン-3-カルボン酸アミド
57		(3 <i>R</i> *, 4 <i>R</i> *)-4-アゼチジン-1-イル-1-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-ピペリジン-3-カルボン酸アミド
58		(±)-6-((<i>cis</i>)-4-アゼチジン-1-イル-3-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン

10

20

30

40

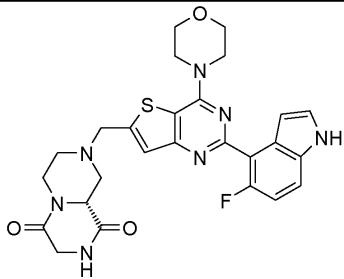
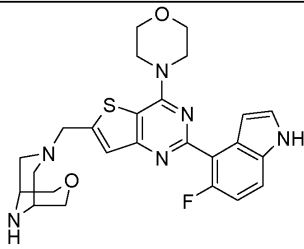
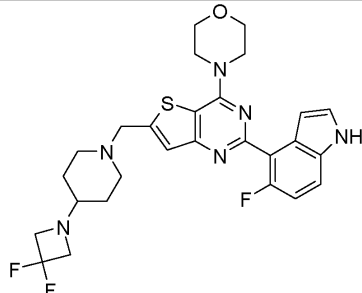
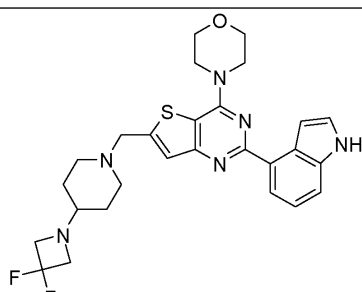
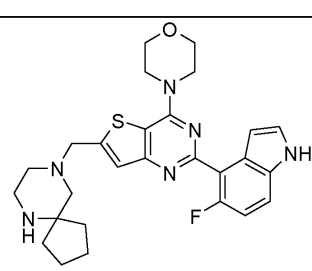
59		(±)-{(trans)-4-アゼチジン-1-イル-1-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-メタノール
60		(±)-{(cis)-4-アゼチジン-1-イル-1-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-ピペリジン-3-イル}-メタノール
61		2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-6-(7-メタンスルホニル-2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナ-2-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
62		2-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸ジメチルアミド
63		2-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸メチルエステル

10

20

30

40

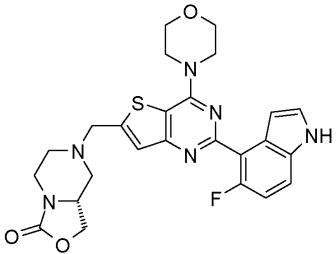
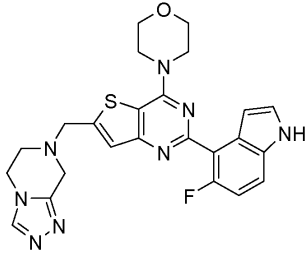
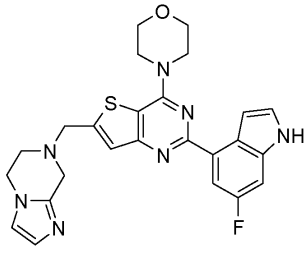
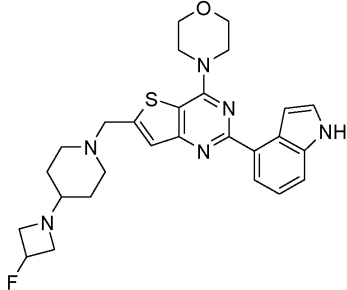
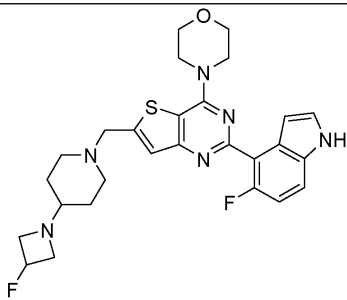
64		(R)-8-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2- <i>a</i>]ピラジニン-1,4-ジオン
65		7-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-3-オキサ-7,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン
66		6-[4-(3,3-ジフルオロ-アゼチジン-1-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
67		6-[4-(3,3-ジフルオロ-アゼチジン-1-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-(1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
68		6-(6,9-ジアザ-スピロ[4.5]デカ-9-イルメチル)-2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン

10

20

30

40

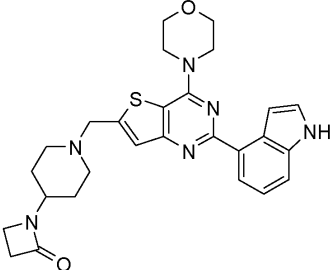
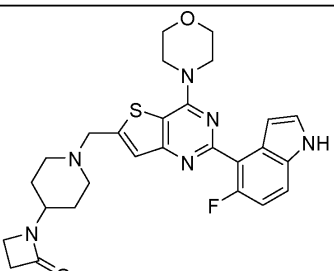
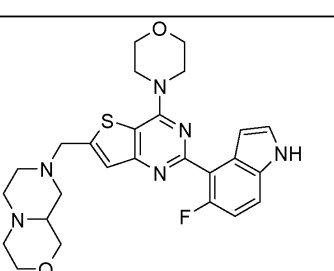
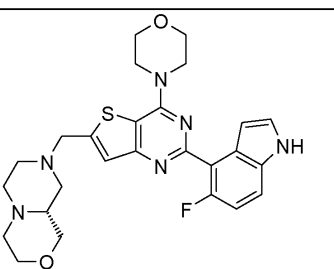
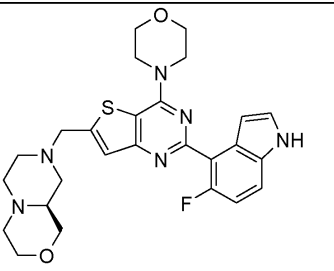
69		(R)-7-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ [3, 2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-ヘキサヒドロ-オキサゾロ [3, 4- <i>a</i>]ピラジン-3-オン
70		7-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ [3, 2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3- <i>a</i>]ピラジン
71		6-(5, 6-ジヒドロ-8 <i>H</i> -イミダゾ [1, 2- <i>a</i>]ピラジン-7-イルメチル)-2-(6-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ [3, 2- <i>d</i>]ピリミジン
72		6-[4-(3-フルオロ-アゼチジン-1-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-(1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ [3, 2- <i>d</i>]ピリミジン
73		6-[4-(3-フルオロ-アゼチジン-1-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ [3, 2- <i>d</i>]ピリミジン

10

20

30

40

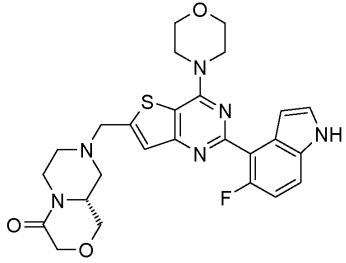
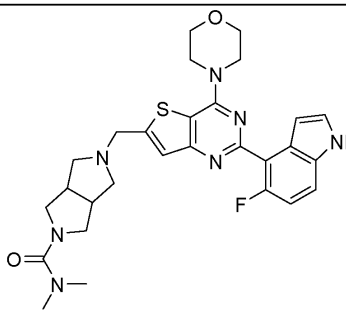
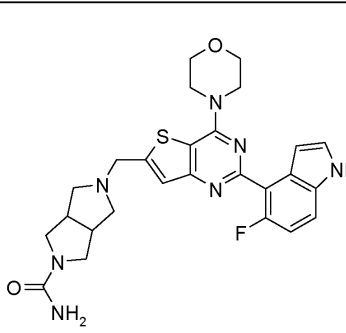
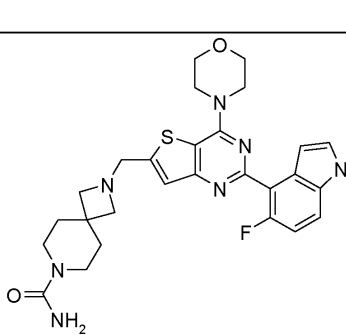
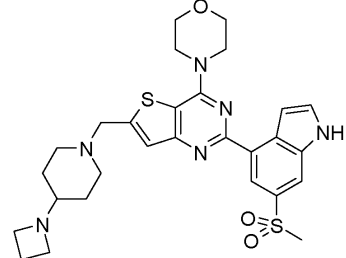
74		1-{1-[2-(1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4- モルホリン-4-イル- チエノ [3, 2- <i>d</i>] ピリミジン-6-イルメチル]- ピペリジン-4-イル}-アゼチジン-2-オン
75		1-{1-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4- イル)-4-モルホリン-4-イル- チエノ [3, 2- <i>d</i>] ピリミジン-6-イルメチル]- ピペリジン-4-イル}-アゼチジン-2-オン
76		(±)-8-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4- イル)-4-モルホリン-4-イル- チエノ [3, 2- <i>d</i>] ピリミジン-6-イルメチル]- オクタヒドロ-ピラジノ [2, 1- <i>c</i>] [1, 4] オキサジン
77		(<i>R</i>)-8-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4- イル)-4-モルホリン-4-イル- チエノ [3, 2- <i>d</i>] ピリミジン-6-イルメチル]- オクタヒドロ-ピラジノ [2, 1- <i>c</i>] [1, 4] オキサジン
78		(<i>S</i>)-8-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4- イル)-4-モルホリン-4-イル- チエノ [3, 2- <i>d</i>] ピリミジン-6-イルメチル]- オクタヒドロ-ピラジノ [2, 1- <i>c</i>] [1, 4] オキサジン

10

20

30

40

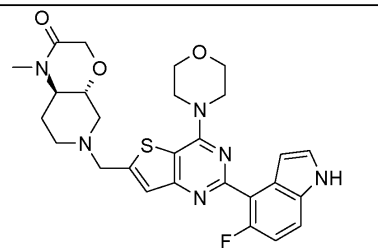
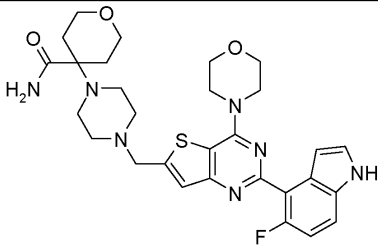
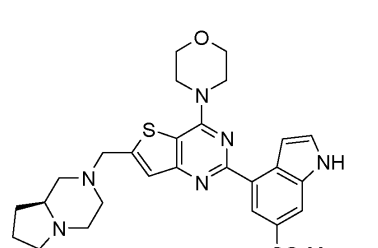
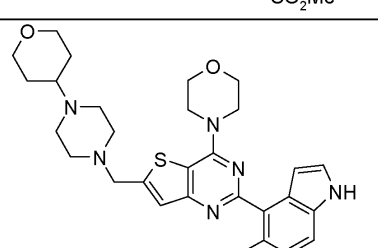
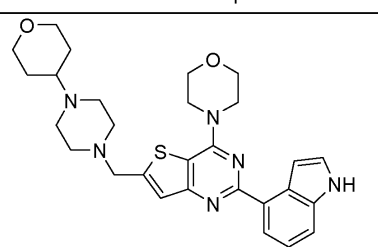
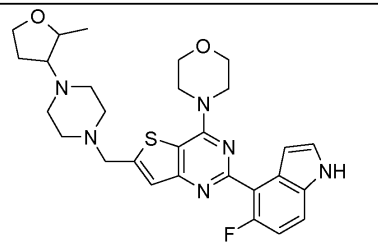
79		(R)-8-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル]- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]- ヘキサヒドロ-ピラジノ[2,1- <i>c</i>][1,4]オキサジン -4-オン
80		5-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4- モルホリン-4-イル]- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]- ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2- カルボン酸ジメチルアミド
81		5-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4- モルホリン-4-イル]- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]- ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2- カルボン酸アミド
82		2-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4- モルホリン-4-イル]- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-2,7- ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸アミド
83		6-(4-アゼチジン-1-イル-ピペリジン-1- イルメチル)-2-(6-メタンスルホニル-1 <i>H</i> - インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン

10

20

30

40

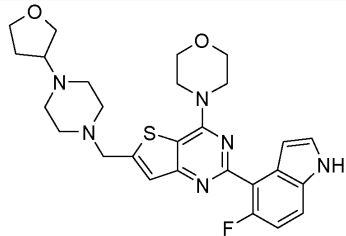
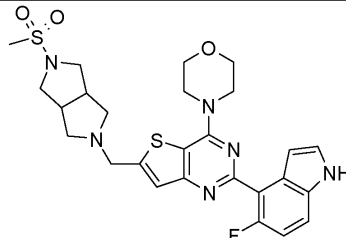
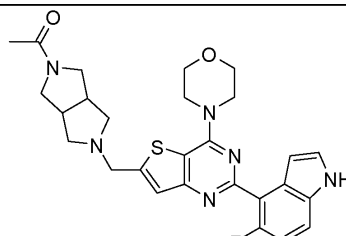
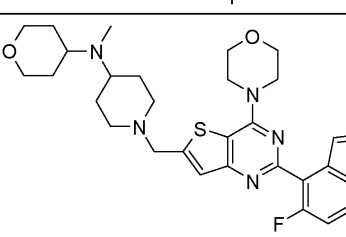
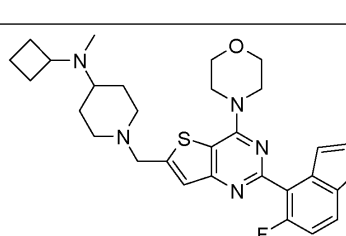
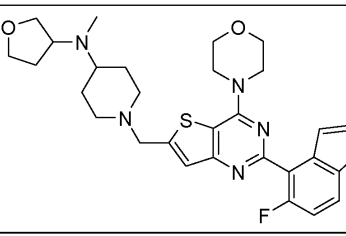
84		(4 <i>aR</i> *, 8 <i>aR</i> *)-6-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ [3, 2- <i>d</i>] ピリミジン-6-イルメチル]-1-メチル-ヘキサヒドロ-ピリド [3, 4- <i>b</i>] [1, 4] オキサジン-2-オン
85		4-{4-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ [3, 2- <i>d</i>] ピリミジン-6-イルメチル]-ピペラジン-1-イル}-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸アミド
86		6-[(<i>S</i>)-1-(ヘキサヒドロ-ピロロ [1, 2- <i>a</i>] ピラジン-2-イル) メチル]-2-(6-メタンスルホニル-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ [3, 2- <i>d</i>] ピリミジン
87		2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-6-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-チエノ [3, 2- <i>d</i>] ピリミジン
88		2-(1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル 6-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-チエノ [3, 2- <i>d</i>] ピリミジン。
89		(±)2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-6-[4-(2-メチル-テトラヒドロ-フラン-3-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-4-モルホリン-4-イル-チエノ [3, 2- <i>d</i>] ピリミジン。

10

20

30

40

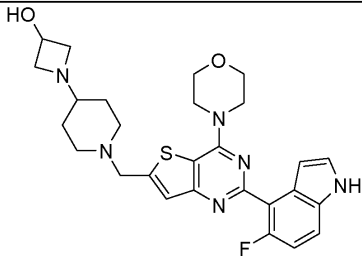
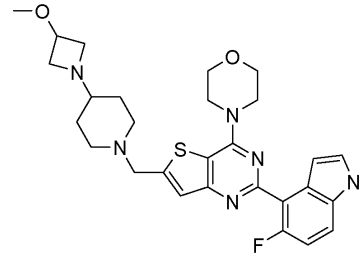
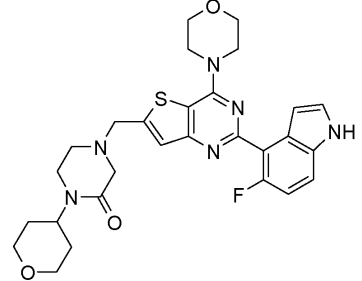
90		(±)2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4- モルホリン-4-イル-6-[4-(テトラヒドロ- フラン-3-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
91		2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-6-(5- メタンスルホニル-ヘキサヒドロ- ピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2-イルメチル)-4- モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
92		1-{5-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4- イル)-4-モルホリン-4-イル- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]- ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4- <i>c</i>]ピロール-2- イル}-エタノン
93		{1-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4- モルホリン-4-イル- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]- ピペリジン-4-イル}-メチル-(テトラヒドロ- ピラン-4-イル)-アミン
94		シクロブチル-{1-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> - インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]- ピペリジン-4-イル}-メチル-アミン
95		(±)-{1-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4- イル)-4-モルホリン-4-イル- チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]- ピペリジン-4-イル}-メチル-(テトラヒドロ- フラン-3-イル)-アミン

10

20

30

40

96		1-{1-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-ピペリジン-4-イル}-アゼチジン-3-オール
97		2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-6-[4-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン
98		4-[2-(5-フルオロ-1 <i>H</i> -インドール-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2- <i>d</i>]ピリミジン-6-イルメチル]-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペラジン-2-オン

10

20

【 0 0 4 9 】

式 (I) で示されるチエノピリミジンを適切な前駆化合物を介して製造するための合成戦略及びそれらの前駆体の製造を、次の実施例の部の合成スキーム 1 ~ 1 3 に示す。

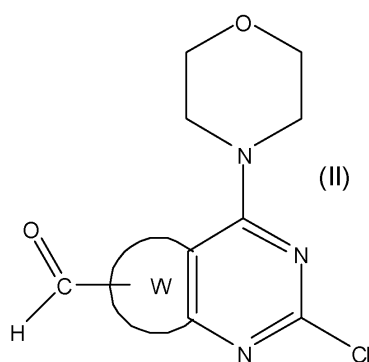
【 0 0 5 0 】

式 (I) で示されるチエノピリミジンを製造するための適切な一合成戦略は、式 (I I) :

【 0 0 5 1 】

30

【 化 1 0 】



40

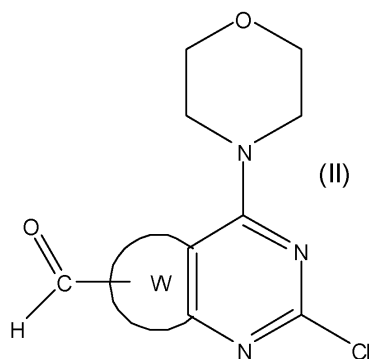
[式中、Wは上記と同義である] で示される前駆体カルボキシアルデヒドを採用する。この前駆体から出発して、合成は、還元的アミノ化及びパラジウム介在性 (鈴木型) クロスカップリング反応を任意の順序で行うことを含む。

【 0 0 5 2 】

このように、本発明の化合物は、式 (I I) :

【 0 0 5 3 】

【化 1 1】



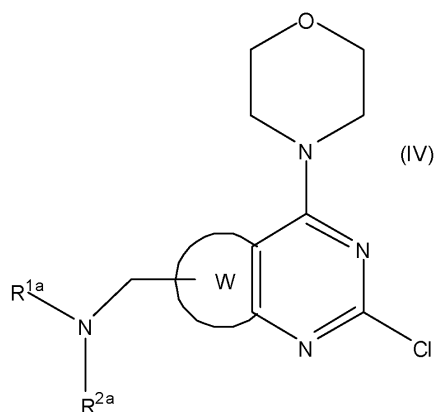
10

[式中、Wは上記と同義である] で示される化合物を、適切な還元剤の存在下で式 $\text{NHR}^{1a}\text{R}^{2a}$ [式中、 R^{1a} 及び R^{2a} は、 R^1 及び R^2 について上に記載されたものと同義であるか、又は R^{1a} 及び R^{2a} は、N原子が存在し、アミン保護基により保護されている R^1 及び R^2 について上に記載されたものと同義である] で示されるアミンで処理すること；結果として生じた式 (IV)

【 0 0 5 4 】

【化 1 2】

20



30

[式中、W、 R^{1a} 及び R^{2a} は上記と同義である] で示される化合物を、Pd触媒の存在下で、式 $\text{R}^{4'}\text{B}(\text{OR}^{15})_2$ [式中、 $\text{R}^{4'}$ は上記と同義の基 R^4 及びインドール性N原子が保護されている上記と同義の基 R^4 より選択され、各 R^{15} はH若しくは C_1 - C_6 アルキルであるか、又は二つの基 OR^{15} は、それらが結合しているホウ素原子と一緒になってピナコレートボロン酸エステル基を形成する] で示されるボロン酸又はそのエステルで処理すること；並びに $\text{R}^{4'}$ 、 R^{1a} 及び / 又は R^{2a} がアミン保護基を含むならば、その保護基を除去することを含む工程により製造してもよい。 R^{1a} 及び / 又は R^{2a} に、任意の適切なアミン保護基、例えば t - ブトキシカルボニル (BOC) 基を使用してもよい。インドール性N原子を保護するために、任意の適切な基、例えば t - ブチルジメチルシリル基を使用してもよい。

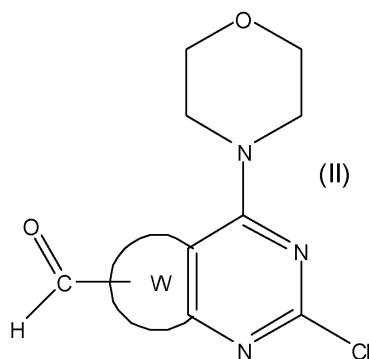
40

【 0 0 5 5 】

式 (I) で示される化合物はまた、式 (II) :

【 0 0 5 6 】

【化 1 3】



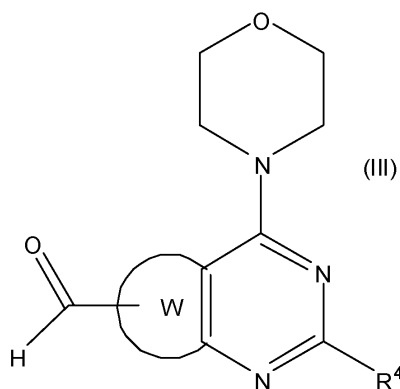
10

【式中、Wは上記と同義である】で示される化合物を、Pd触媒の存在下で、式 $R^4B(OR^{15})_2$ 【式中、 R^4 は上記と同義であり、各 R^{15} はH若しくは $C_1 - C_6$ アルキルであるか、又は二つの基 OR^{15} は、それらが結合しているホウ素原子と一緒になってピナコレートボロン酸エステル基を形成する】で示されるボロン酸又はそのエステルで処理すること；結果として生じた式(III)：

【0057】

【化 1 4】

20



30

【式中、W及び R^4 は上記と同義である】で示される化合物を、適切な還元剤の存在下で式 $NHR^{1a}R^{2a}$ 【式中、 R^{1a} 及び R^{2a} は上記と同義である】で示されるアミンで処理すること；並びに R^{1a} 及び/又は R^{2a} が保護基を含むならば、その保護基を除去することを含む工程により製造してもよい。この工程のこの態様では、式(III)で示される化合物を式 $NHR^{1a}R^{2a}$ で示されるアミンで処理する前に、必要ならばインドール基 R^4 のN原子を保護してもよい。その場合に、インドール保護基は従来法を用いて次の段階で除去される。

【0058】

40

還元的アミノ化段階及びPd介在性クロスカップリング段階の両方が従来条件で行われる。パラジウム触媒は、典型的には $PdCl_2(PPh_3)_2$ などの鈴木型クロスカップリングのために使用される任意のものでありうる。アミノ化段階の還元剤は、典型的には水素化ホウ素、例えば $NaBH(OAc)_3$ 、 $NaBH_4$ 又は $NaCNBH_3$ 、特に $NaBH(OAc)_3$ である。

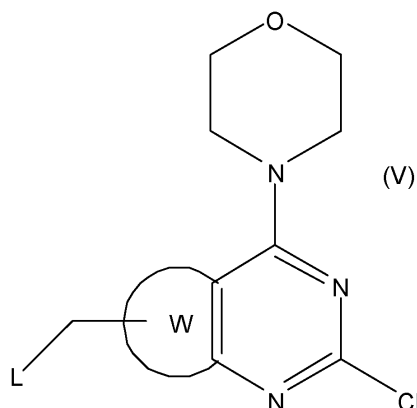
【0059】

または、式(I)で示される化合物は、上記と同義の式(II)で示される化合物を還元剤で処理して $-CHO$ 官能基を $-CH_2OH$ に還元すること、及び次に結果として生じた化合物を、OH部分を脱離基に変換する試薬で処理することによって式(V)：

【0060】

50

【化 1 5】



10

〔式中、Lは脱離基である〕で示される化合物を回収することを含む工程により製造してもよい。脱離基の適切な例には、クロロ、ブロモ、トシラート及びメシラート基が挙げられる。次に、DMFなどの溶媒中で、炭酸カリウム又は炭酸セシウムなどの塩基の存在下、式(V)で示される化合物を式 $\text{NHR}^{1a}\text{R}^{2a}$ 〔式中、 R^{1a} 及び R^{2a} は上記と同義である〕で示されるアミンで処理して、式(I)で示される化合物を回収する。この戦略を次のスキーム6に示す。

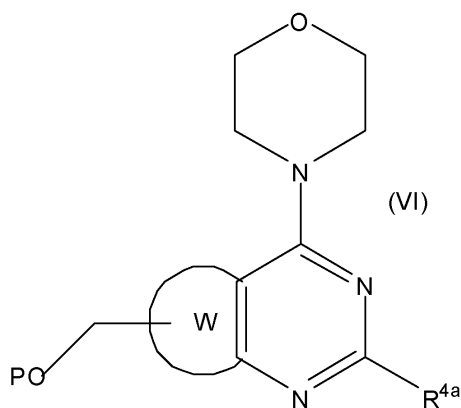
20

【0061】

式(I)で示されるチエノピリミジンを製造するための合成戦略の変形は、鈴木カップリングにより基 R^4 をチエノピリミジンコアに結合させること、及び次に基 R^4 のインドール性N原子を保護することを伴う。この工程は、インドール性N原子がトルエンシルホニルにより保護されている式(VI)：

【0062】

【化 1 6】



30

〔式中、Wは上記と同義であり、Pはトルエンシルホニル基であり、 R^{4a} は、インドール性N原子がトルエンシルホニルにより保護されている上記と同義の基 R^4 である〕で示される化合物を、適切な条件で上記と同義の化合物 $\text{NHR}^{1a}\text{R}^{2a}$ で処理することを含む。インドール性N原子は、任意の適切な保護基、例えばトルエンシルホニル基により保護されている。続いて、通常の方法を用いて全ての保護基を除去する。この戦略は、続くスキーム8に例示する。

40

【0063】

式(I)で示されるチエノピリミジンは、通常の方法により薬学的に許容される塩に変換してもよく、塩は、遊離化合物に変換してもよい。薬学的に許容される塩には、塩酸、臭化水素酸及び硫酸などの無機酸の塩、並びに酢酸、シュウ酸、リンゴ酸、メタンシルホ

50

ン酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、クエン酸及び酒石酸などの有機酸の塩が挙げられる。遊離カルボキシ置換基を担持する本発明の化合物の場合、塩には、上述の酸付加塩並びにナトリウム、カリウム、カルシウム及びアンモニウム塩の両方が含まれる。後者は、式(Ⅰ)で示される遊離チエノピリミジン又はそれらの酸付加塩を対応する金属塩基又はアンモニアで処理することにより調製される。

【0064】

生物学的試験において本発明の化合物は、PI3キナーゼ阻害剤であると見出された。それらの化合物は、他のクラスのIaのPI3キナーゼよりも、IaのPI3キナーゼであるp110アイソフォームに選択的である。したがって、それらはp110アイソフォーム及びp110アイソフォームの両方よりもp110アイソフォームに選択的である。特に、それらはp110よりもp110に選択的である。これらの化合物は、また、クラスIbキナーゼであるp110よりもp110アイソフォームに選択的である。本発明の化合物によってp110に対して示される選択性は、PI3キナーゼの他のアイソフォームの少なくとも2倍である。典型的には、選択性は5倍、又は10倍、又は20倍、又は50倍であり、多くの場合で100倍以上にのぼる。したがって、それらの化合物は、p110よりもp110に対して2倍、5倍、10倍、20倍、50倍又は100倍選択的でありうる。それらは、またp110又はp110よりもp110に対して2倍、5倍、10倍、20倍、50倍又は100倍選択的でありうる。

【0065】

本発明の化合物は、PI3キナーゼ、特にクラスIaのPI3キナーゼの阻害剤として使用することができる。したがって、本発明の化合物は、PI3キナーゼ、特にp110アイソフォームのPI3キナーゼに関連する異常な細胞の成長、機能又は挙動に起因する疾患又は障害を処置するために使用することができる。そのような疾患および障害の例は、DreesらによってExpert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5):703-732に論考されている。これらには、ガン、免疫障害、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝/内分泌障害及び神経障害などの増殖障害が挙げられる。代謝/内分泌障害の例には、糖尿病及び肥満が挙げられる。処置するために本化合物を使用することができるガンの例には、白血病、脳腫瘍、腎臓ガン、胃ガン並びに皮膚、膀胱、乳房、子宮、肺、結腸、前立腺、卵巣及び膵臓のガンが挙げられる。

【0066】

本発明の化合物は、PI3キナーゼの阻害剤として使用してもよい。したがって、PI3キナーゼ、特にp110アイソフォームのPI3キナーゼに関連する、異常な細胞の成長、機能又は挙動に起因する、免疫障害、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝/内分泌障害又は神経障害などの疾患又は障害を患うヒトまたは動物の患者は、上記と同義の本発明の化合物を患者に投与することを含む方法により処置してもよい。ガンを患うヒトまたは動物の患者もまた、上記と同義の本発明の化合物を患者に投与することを含む方法により処置してもよい。それによって、患者の状態を改善又は寛解させることができる。

【0067】

本発明の化合物は、多様な剤形で、例えば錠剤、カプセル剤、糖衣錠又はフィルムコート錠、液剤若しくは懸濁剤などの形態で経口的に、又は非経口的に、例えば筋肉内、静脈内若しくは皮下に、投与することができる。したがって、その化合物は、注射又は注入により与えることができる。

【0068】

用量は、患者の年齢、体重及び状態並びに投与経路を含めた多様な要因に依存する。1日用量は、広い範囲内で変動することができ、個々の場合で個別の必要条件に合わせて調整されるものである。しかし典型的には、化合物が成人に単独投与される場合に、各投与経路について採用される用量は、0.0001~50mg/kg、通常0.001~10mg/kg体重の範囲、例えば0.01~1mg/kgである。該用量は、例えば、1日1~5回与えることができる。静脈内注射について、適切な1日用量は、0.0001~1mg/kg体重、好ましくは0.0001~0.1mg/kg体重である。1日用量は、1回量として、又は分

割投薬スケジュールにより投与することができる。

【 0 0 6 9 】

本発明の化合物は、薬学的又は獣医学的に許容される担体又は希釈剤もまた含む医薬又は獣医学的組成物として使用するために製剤化される。組成物は、典型的には従来法にしたがって調製され、薬学的又は獣医学的に適切な形態で投与される。その化合物は、例えば以下のような任意の従来形態で投与することができる：

【 0 0 7 0 】

A) 経口的に、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、トローチ、口中錠、水性又は油性懸濁剤、液剤、分散性の粉末又は顆粒、乳剤、硬カプセル若しくは軟カプセル、又はシロップ剤若しくはエリキシル剤として投与される。経口使用を目的とする組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知の任意の方法により調製することができ、該組成物は、薬学的に洗練された味の良い製剤を提供するために、甘味料、着色料、着色料及び保存料から成る群より選択される一つ以上の物質を含有しうる。

【 0 0 7 1 】

錠剤は、錠剤の製造に適した、無毒の薬学的に許容される賦形剤と混合された活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、デキストロース、サッカロース、セルロース、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、アルギン酸、アルギン酸塩又はデンプングリコール酸ナトリウム；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン又はアラビアゴム；滑沢剤、例えばシリカ、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸又はタルク；起泡性混合物；色素、甘味料；レシチンなどの湿潤剤、ポリソルベート又はラウリル硫酸でありうる。錠剤は、コーティングなしでもよいし、消化管での崩壊及び吸着を遅らせるために公知の技法によりコーティングすることによって、長期間にわたり持続した作用を提供してもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を採用してもよい。そのような製剤は、公知の方法で、例えば混合、造粒、錠剤化、糖衣又はフィルムコーティング工程により製造することができる。

【 0 0 7 2 】

経口用製剤は、また、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合されているゼラチン硬カプセル又は活性成分がそれ自体で存在するか、若しくは水若しくは油性媒質、例えばピーナッツ油、流動パラフィン、若しくはオリーブ油と混合されているゼラチン軟カプセルとして提示することができる。

【 0 0 7 3 】

水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混合された活性物質を含有する。該賦形剤は、懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガcantゴム及びアラビアゴムであり；分散剤又は湿潤剤は、天然リン脂質、例えばレシチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合産物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステルとの縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又はエチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトール由来の部分エステルとの縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートでありうる。

【 0 0 7 4 】

該水性懸濁剤は、また、一つ以上の保存料、例えば p - ヒドロキシ安息香酸エチル又は p - ヒドロキシ安息香酸 n - プロピル、一つ以上の着色料、例えばスクロース又はサッカリンを含有しうる。

【 0 0 7 5 】

油性懸濁剤は、植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはヤシ油に、又は流動パラフィンなどの鉱物油に活性成分を懸濁することにより製剤化することができ

10

20

30

40

50

る。油性懸濁剤は、粘稠化剤、例えば蜜ロウ、硬質パラフィン又はセチルアルコールを含有しうる。

【0076】

上に示したもののなどの甘味料及び着香料を添加して、味の良い経口製剤を提供することができる。これらの組成物は、これにアスコルビン酸などの抗酸化剤を添加することにより保存してもよい。水の添加により水性懸濁剤の調製に適した分散性の粉末及び顆粒は、分散又は湿潤剤、懸濁化剤及び一つ以上の保存料と混合された活性成分を提供する。適切な分散又は湿潤剤及び懸濁化剤は、すでに上に挙げたもので例示されている。追加的な賦形剤、例えば甘味料、着香料及び着色料もまた存在してもよい。

【0077】

本発明の医薬組成物は、また、水中油型乳剤の形態でありうる。油相は、植物油、例えばオリーブ油若しくはラッカセイ油、又は鉱物油、例えば流動パラフィン又はこれらの混合物でありうる。適切な乳化剤は、天然ゴム、例えばアラビアゴム又はトラガカントガム、天然リン脂質、例えばダイズレシチン、及び脂肪酸及び無水ヘキシトール由来のエステル又は部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、及び該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートでありうる。乳剤は、また、甘味料及び着香料を含有してもよい。シロップ剤及びエリキシル剤は、甘味料、例えばグリセロール、ソルビトール又はスクロースを用いて製剤化することができる。特に糖尿病患者用のシロップ剤は、例えば、グルコースに代謝されないか、又はごく少量のみをグルコースに代謝する、例えばソルビトールなどの製品のみを担体として含有することができる。

【0078】

そのような製剤は、また、粘滑剤、保存料、着香料及び着色料を含有しうる。

【0079】

B) 皮下、又は静脈内、又は筋肉内、又は胸骨内、又は注入技法のいずれかの非経口的、滅菌注射用水性又は油性懸濁剤の形態で投与される。この懸濁剤は、上に挙げた湿潤剤及び懸濁化剤の適切な分散を使用して、公知の技術により製剤化してもよい。滅菌注射用製剤は、また、無毒の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒への滅菌注射用溶液又は懸濁液、例えば1, 3-ブタンジオール溶液でありうる。

【0080】

採用することのできる許容される溶剤及び溶媒は、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌固定油が、溶媒又は懸濁媒質として通常採用される。このために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含めた任意の無刺激の固定油を採用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に用途を見出す。

【0081】

C) 吸入による、ネブライザー用のエアロゾル又は液剤の形態で投与される。

【0082】

D) 直腸的に、常温で固体であるが直腸温度で液体であることによって、直腸内で融解して薬物を放出する適切な無刺激の賦形剤と薬物を混合することによって調製された坐剤の形態で投与される。そのような物質は、カカオ脂及びポリエチレングリコールである。

【0083】

E) 局所的に、クリーム剤、軟膏、ゼリー、洗眼剤、液剤又は懸濁剤の形態で投与される。

【0084】

以下の実施例に本発明をさらに説明する。

【0085】

実施例

一般合成手順

【0086】

10

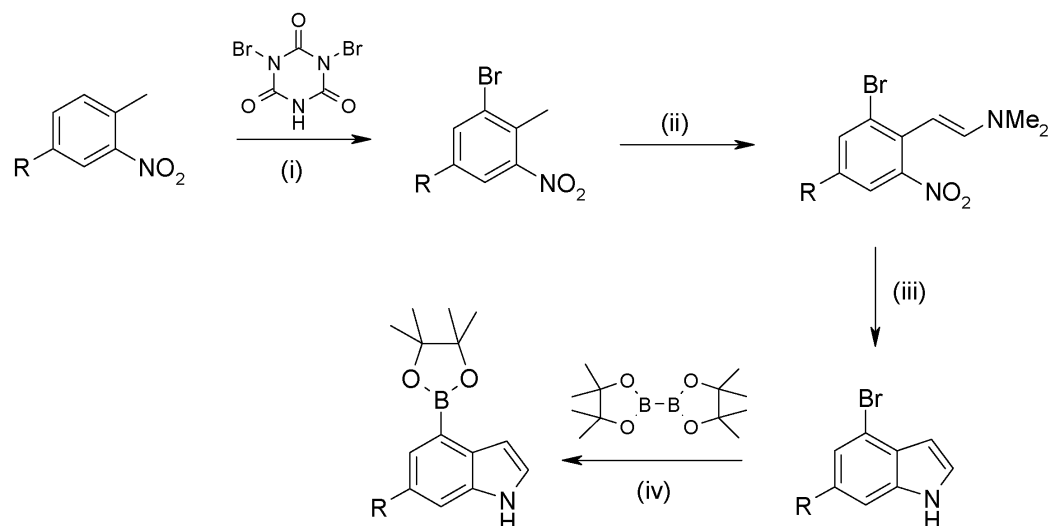
20

30

40

【化17】

スキーム1



10

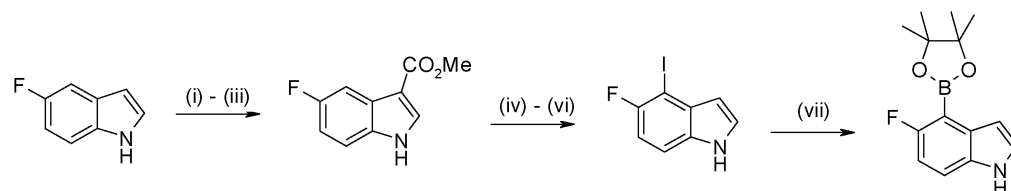
条件：(i) H_2SO_4 、21時間。(ii) ジオキサン、DMF-DMA、80℃、24時間、90℃、16時間。(iii) MeOH-THF、Raney (登録商標) ニッケル、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、室温、40分間。(iv) DMSO、KOAc、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 、80℃。

20

【0087】

【化18】

スキーム2



30

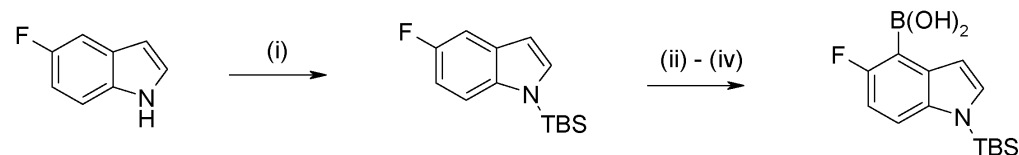
条件：(i) DMF、トリフルオロ酢酸、0℃。(ii) 10% NaOH水溶液、100℃、1時間。(iii) MeOH、 H_2SO_4 、65℃、18時間。(iv) $\text{Ti}(\text{OCOCF}_3)_3$ 、TFA、室温、2時間。(v) H_2O 、KI、室温。(vi) MeOH、40% NaOH水溶液、65℃、2時間。(vii) ピナコールボラン、 Et_3N 、ジオキサン、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、ビス(シクロヘキシル)ホスフィノ-2-ピフェニル、80℃、30分間。

【0088】

40

【化19】

スキーム3



条件：(i) THF、NaH、0℃、次にTBSCl、室温、25時間。(ii) sBuLi

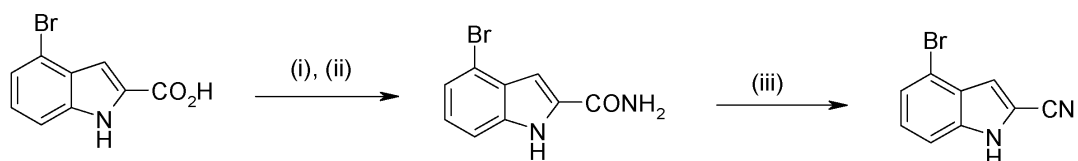
50

i、TMEDA、THF、-78、2時間。(iii) $B(OiPr)_3$ 、THF、-78 - 10、15分間。(iv) 2.4M HCl。

【0089】

【化20】

スキーム4



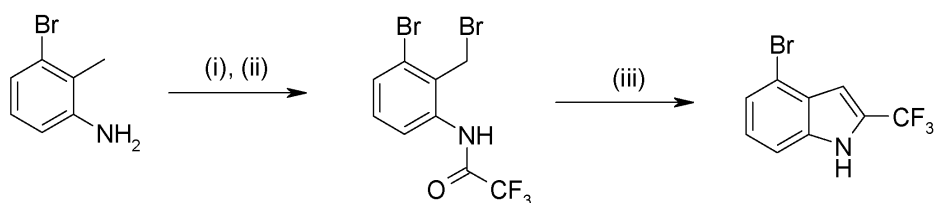
10

条件：(i) $(COCl)_2$ 、DCM、2時間 室温。(ii) $NH_3 \cdot H_2O$ 、3日間、室温。(iii) $POCl_3$ 、トルエン、111、45分間。

【0090】

【化21】

スキーム5



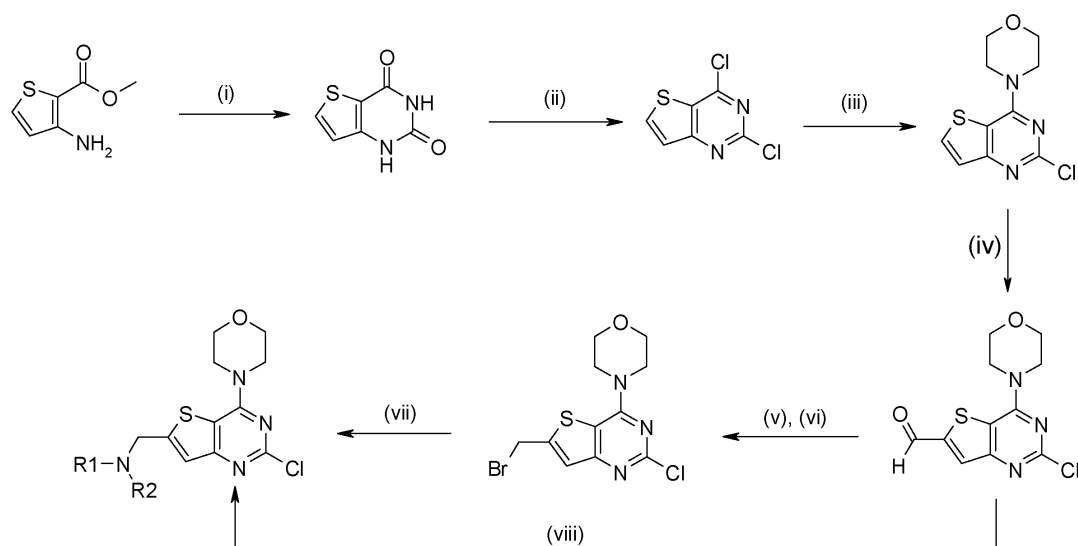
20

条件：(i) DCM - ピリジン、0、TFAA、2時間、室温。(ii) 過酸化ベンゾイル、 CCl_4 、80、照射法、 Br_2 、16時間。(iii) トルエン、 PPh_3 、60、2時間 次にDMF、16時間、還流。

【0091】

【化22】

スキーム6



40

条件：(i) ウレア、190、2時間；(ii) $POCl_3$ 、100、24時間；(iii) モルホリン、室温、1時間；(iv) $n-BuLi$ 、-78、TMEDA、THF

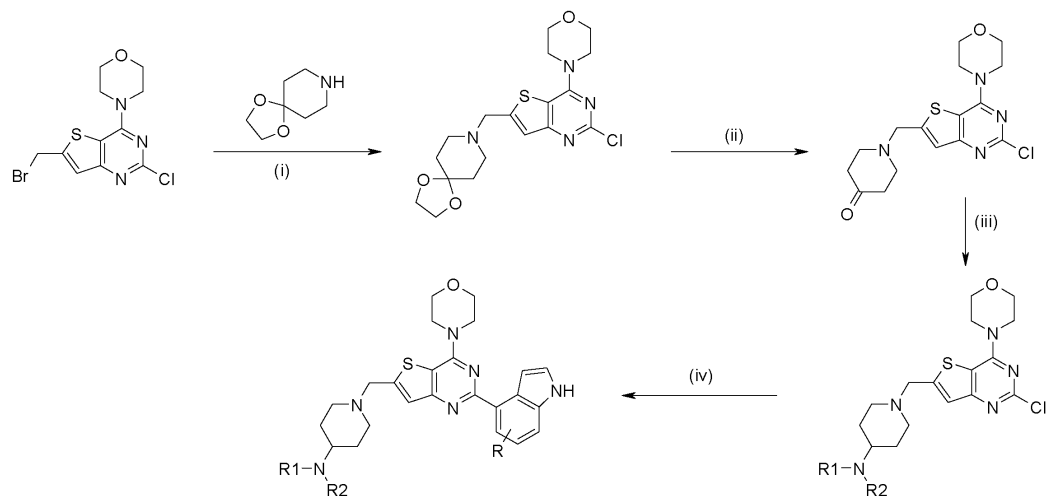
50

1時間 次にDMF - 78 室温 ; (v) NaBH_4 、THF - IMS、室温、2時間。(vi) DCM、 PPh_3 、 CBr_4 、室温、5時間。(vii) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ 、 K_2CO_3 又は Cs_2CO_3 、DMF、室温 (viii) $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ 、1,2-ジクロロエタン、 $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ 、HOAc、室温。

【0092】

【化23】

スキーム7

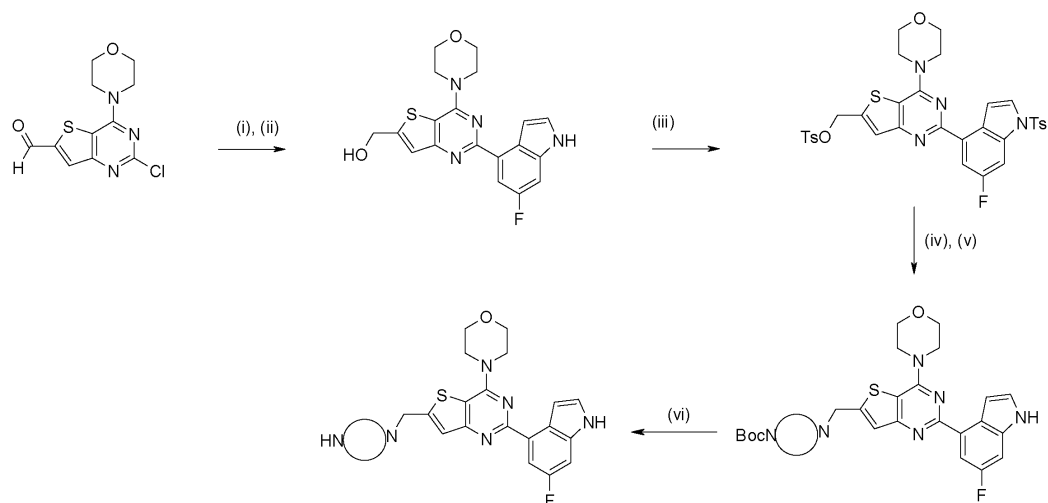


条件 : (i) DMF、 Cs_2CO_3 、室温。(ii) ジオキサソラン - HCl、室温。(iii) $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ 、1,2-ジクロロエタン、 $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ 。(iv) 鈴木カップリング。

【0093】

【化24】

スキーム8

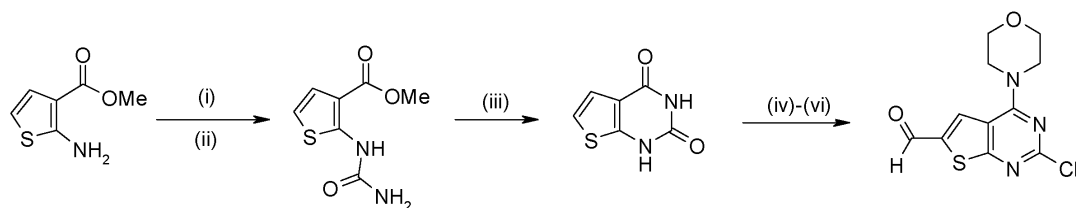


条件 : (i) NaBH_4 、THF - IMS、室温、2時間。(ii) 4-インドールボロン酸エステル、 $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$ 、 Na_2CO_3 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、140 マイクロ波 (iii) THF - DCM、NaH、室温、10分間 次にTsCl、40、3時間。(iv) 環状アミン、DMF、 K_2CO_3 、2時間、室温。(v) ジオキサソラン - IMS、NaOH、 H_2O 室温、3時間。(vi) TFA - CH_2Cl_2 、室温。

【0094】

【化 25】

スキーム 9



10

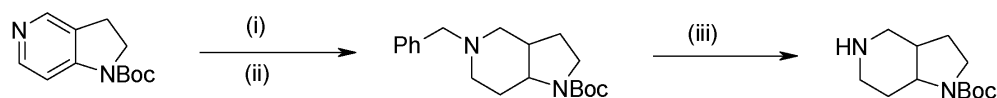
条件：

(i) ClSO_2NCO 、 CH_2Cl_2 、 -78°C 、室温。(ii) 6N HCl 、 100°C 。(iii) $i\text{PrOH}-\text{H}_2\text{O}$ 、 NaOH 、 80°C 、 3.5 時間。(iv) POCl_3 、 100°C 、 24 時間；(v) モルホリン、室温、 1 時間；(vi) $n\text{-BuLi}$ 、 -78°C 、 TMEDA 、 THF 、 1 時間 次に DMF 、 -78°C 、室温

【0095】

【化 26】

スキーム10



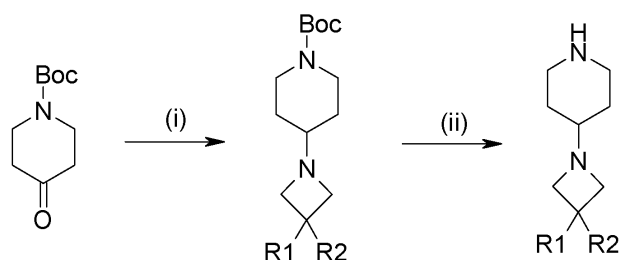
20

条件：(i) CH_3CN 、 PhCH_2Br 、 2.5 時間。(ii) NaBH_4 、 2.5 時間。(iii) IMS 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2-\text{C}$ 、 H_2 、室温、 10 時間。

【0096】

【化 27】

スキーム11



30

条件：

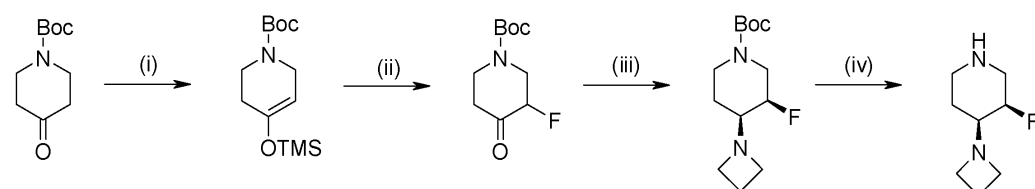
(i) DCE 、アゼチジン又は置換アゼチジン、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ 、 18 時間。(ii) CH_2Cl_2 、 TFA 、室温。

40

【0097】

【化 28】

スキーム 12



50

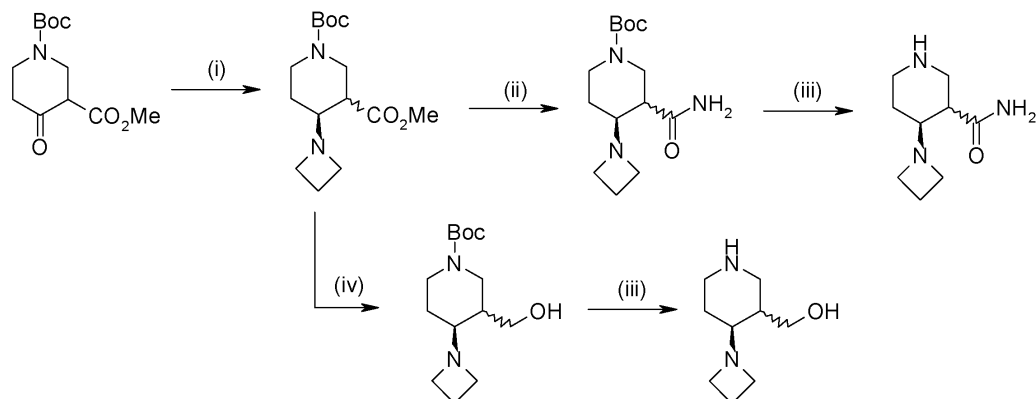
条件：

(i) DMF、TMSCl、17時間、80℃。(ii) CH₃CN、SelectFluor(商標)、2時間、室温。(iii) Na(OAc)₃BH、DCE、アゼチジン。(iv) CH₂Cl₂、TFA、室温。

【0098】

【化29】

スキーム13



10

20

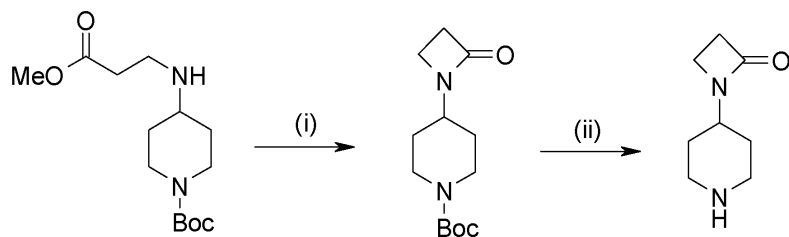
条件：

(i) DCE、アゼチジン、Na(OAc)₃BH、2時間、室温。(ii) DMF、NH₂CHO、NaOMe、100℃。(iii) CH₂Cl₂、TFA、室温、1時間。(iv) CH₂Cl₂、DIBAL、-70℃、1.5時間。

【0099】

【化30】

スキーム14



30

条件：

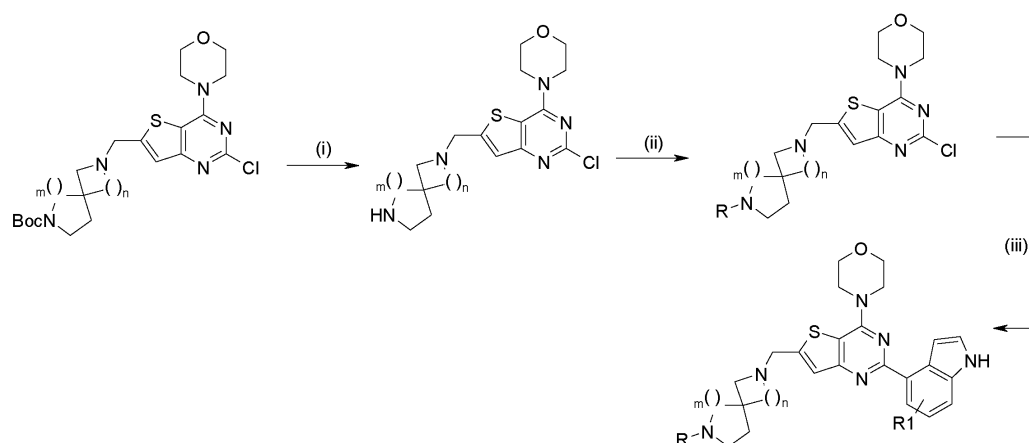
(i) THF、MeMgBr、0℃、3時間、次に室温、72時間。(ii) CH₂Cl₂ - TFA。

【0100】

40

【化 3 1】

スキーム15



10

$n = 1$ 、 $m = 2$ 又は $n = 2$ 、 $m = 1$

条件：

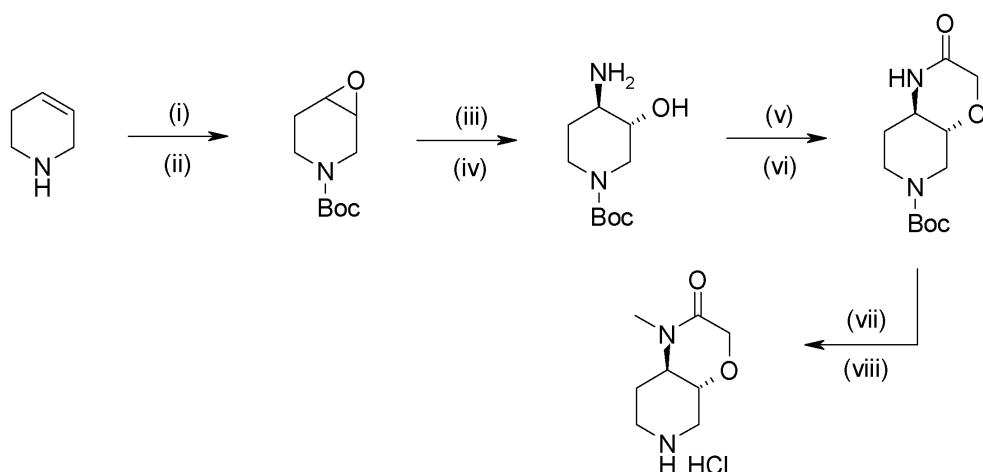
(i) CH_2Cl_2 - TFA。 (ii) CH_2Cl_2 、 Et_3N 、18時間、室温、 MeSO_2Cl 又は $\text{Me}_2\text{NC(O)Cl}$ 又は MeOC(O)Cl 又は TMSCNO 。 (iii) 鈴木カップリング条件。

20

【0101】

【化 3 2】

スキーム16



30

条件：

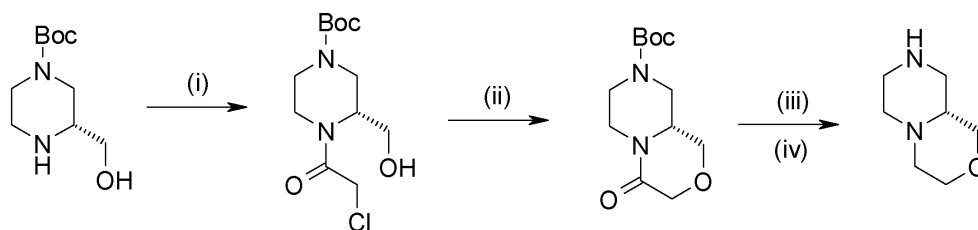
(i) CH_2Cl_2 、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、 Et_3N 、室温。 (ii) CH_2Cl_2 、 mCPBA 、0 室温、4時間。 (iii) EtOH 、 NaN_3 、 NH_4Cl 、78、10時間。 (iv) EtOH 、 Pd-C 、 H_2 。 (v) CH_2Cl_2 、 Et_3N 、0 次にクロロアセチルクロリド、0 室温、10時間。 (vi) THF 、 NaH 、0 室温、6時間。 (vii) NaH 、 DMF 、0 次に MeI 、0 室温、10時間。 (viii) 2.0M HCl - ジエチルエーテル、 CH_2Cl_2 。

【0102】

40

【化 3 3】

スキーム17



10

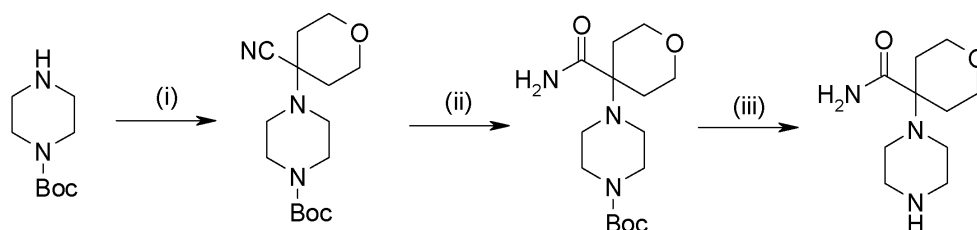
条件：

(i) CH_2Cl_2 、 Et_3N 、クロロアセチルクロリド、0 室温。(ii) THF、 $t\text{BuOK}$ 、0 室温。(iii) CH_2Cl_2 -TFA、室温、2 時間。(iv) ジオキサン、 LiAlH_4 、80 室温、2.5 時間。

【0103】

【化 3 4】

スキーム18



20

条件：

(i) $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ 、 KCN 、テトラヒドロピラノン、室温。(ii) $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ 、 NaOH 、 H_2O_2 、室温。(iii) Et_2O 中の2.0M HCl 、 CH_2Cl_2 。

【0104】

全般的な実験の詳細：

30

NMR分光法

NMRスペクトルは、400 MHzで動作する5 mm逆検出 (inverse detection) 三重共鳴プローブを備えるVarian Unity Inova 400分光計又は400 MHzで動作する5 mm逆検出三重共鳴T X Iプローブを備えるBruker Avance DRX 400分光計又は300 MHzで動作する標準5 mm二周波数プローブを備えるBruker Avance DPX300分光計で得た。シフトはテトラメチルシランからのppmで示す。

【0105】

カラムクロマトグラフィーによる精製：

カラムクロマトグラフィーにより精製した化合物を、シリカゲル又はIsolute (登録商標) カートリッジ又はRedisep (登録商標) カートリッジを使用して、100:0~0:100%のシクロヘキサン/ EtOAc 、又は100:0~0:100%のペンタン/ EtOAc 又は100:0~70:30%の DCM/MeOH (0.1% NH_3 を加えるか、又は加えない)の勾配で溶出させて精製した。「シリカゲル」は、クロマトグラフィー用シリカゲル、0.035~0.070 mm (220~440メッシュ) (例えばFlukaシリカゲル60)を示し、最大10 p.s.i.の窒素の圧力の適用は、カラムの溶出を加速する。薄層クロマトグラフィー (TLC) が使用される場合、それは、プレートを使用したシリカゲルTLC、典型的には蛍光指示薬 (254 nm) を有するアルミニウム箔プレート上の3×6 cmシリカゲルを示す (例えばFluka 60778)。

40

【0106】

分取HPLCによる精製：

50

分取 H P L C により精製された化合物は、C 1 8 逆相カラム（内径 1 0 0 × 2 2 . 5 mm、粒子サイズ 7 μm の Genesis カラム、U V 検出 2 3 0 又は 2 5 4 nm、流速 5 ~ 1 5 mL/min）、又はフェニル - ヘキシルカラム（内径 2 5 0 × 2 1 . 2 mm、粒子サイズ 5 μm の Gemini カラム、U V 検出 2 3 0 又は 2 5 4 nm、流速 5 ~ 2 0 mL/min）を使用して、1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0 % の水 / アセトニトリル又は 0 . 1 % T F A を含有する水 / M e O H 又は 0 . 1 % ギ酸を含有する水 / アセトニトリルの勾配で溶出させて精製した。E t O A c と重炭酸ナトリウムの飽和溶液を用いた分配により遊離塩基を遊離させた。有機層を乾燥させ（M g S O ₄）、真空中で濃縮した。または、N H ₃ のメタノール溶液で溶出させて Isolute（登録商標）S C X - 2 カートリッジを通過させることにより遊離塩基を遊離させた。

10

【 0 1 0 7 】

マイクロ波反応：

Smith Synthesiser 又は Biotage Initiator（商標）を使用してマイクロ波実験を実施した。これらの装置は、共に再現性及び制御を与える単一モード共振器及びダイナミックフィールドチューニング（dynamic field tuning）を使用する。4 0 ~ 2 5 0 の温度を達成することができ、最大 2 0 bar の圧力に到達することができる。

【 0 1 0 8 】

全ての溶媒及び市販の試薬は、入手したままの状態で使用した。市販されていない試薬 / 反応物は、文献に記載された手順により調製した。

20

【 0 1 0 9 】

実験セクションで使用される略語：

a q . = 水溶液

B O C = t - ブトキシカルボニル

b s = 広域な一重線（broad singlet）（N M R）

C s ₂ C O ₃ = 炭酸セシウム

d = 二重線（N M R）

D C E = 1 , 2 - ジクロロエタン

D C M = ジクロロメタン

D I P E A = ジイソプロピルエチルアミン

D M A = ジメチルアセトアミド

D M A P = ジメチルアミノピリジン

D M F = ジメチルホルムアミド

D M S O = ジメチルスルホキシド

e q . = 当量

E t O A c = 酢酸エチル

E t O H = エタノール

h = 時間

H A T U = O - （7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル） - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

H C l = 塩酸

H ₂ O = 水

H P L C = 高圧液体クロマトグラフィー

I P A = イソプロパノール

I M S = 工業用変性アルコール

i P r O H = イソプロパノール

L C M S = 液体クロマトグラフィー質量分析

M = モル

m = 多重線（N M R）

M e O H = メタノール

mg = ミリグラム

30

40

50

MgSO₄ = 硫酸マグネシウム

min = 分間

mL = ミリリットル

Na₂CO₃ = 炭酸ナトリウム

NaHCO₃ = 炭酸水素ナトリウム

NaOH = 水酸化ナトリウム

Na₂SO₄ = 硫酸ナトリウム

NH₄OH = 水酸化アンモニウム溶液

NMR = 核磁気共鳴

q = 四重線 (NMR)

Rt = 保持時間

RT = 室温

t = 三重線 (NMR)

TBAF = フッ化テトラブチルアンモニウム

TBDMs = tert - ブチルジメチルシリル

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

TLC = 薄層クロマトグラフィー

【0110】

一般的合成戦略

【0111】

参照実施例 1 ボロン酸エステル類の形成

スキーム 1 で形成したボロン酸エステルを、下記のように調製した。DMSO 中のハロゲン化物 (1 当量) 及びビス (ピナコラート) ジボロン (1 . 3 当量) の溶液に、KOAc (3 当量) 及び [1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] ジクロロパラジウム (0 . 05 当量) を加えた。混合物を、反応が完了するまで 90 で加熱した。反応混合物を EtOAc と H₂O に分配した。有機層を H₂O 及びブラインで連続的に洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固した。次に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0112】

参照実施例 2 鈴木カップリング

概して以下のスキーム 19 及び 20 において図示される鈴木カップリング反応は、以下で述べる方法の一つを使用して行われる。これらの方法において R₁ = H である場合は、インドールボロン酸を試薬として使用した。

【0113】

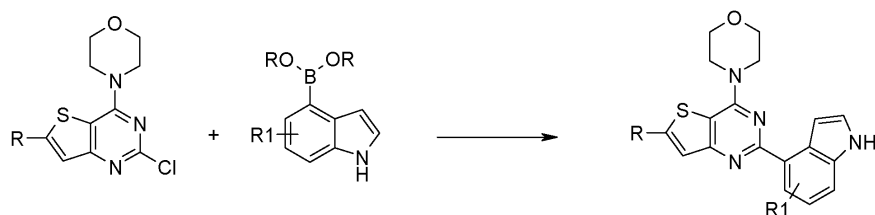
10

20

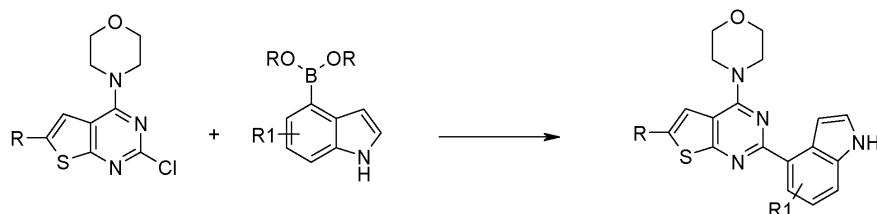
30

【化 3 5】

スキーム19



スキーム 20



【 0 1 1 4】

方法 A

ジオキサン / 水 (3 : 1 又は 2 : 1) 中の適切な 2 - クロロ - チエノピリミジン (1 当量) 、 Cs_2CO_3 (1 . 5 ~ 2 当量) 、 インドールボロン酸エステル (1 . 2 ~ 1 . 5 当量) 又は インドールボロン酸 (1 . 2 当量) 及び テトラキス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 0 5 ~ 0 . 1 当量) の混合物を、マイクロ波反応器 (Smith synthesiser 又は CEM Discover) で 1 2 5 ~ 1 4 0 にて、10 ~ 50 分間の間加熱した。得られた混合物を水で希釈し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) させ、濾過し、濃縮し、次に分取 HPLC 又は カラムクロマトグラフィーのいずれかにより精製して、所望の生成物を得た。または、反応混合物を Isolute (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付し、MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の 2M NH_3 で溶離した。次に得られた残留物を、分取 HPLC 又は カラムクロマトグラフィーのいずれかにより精製して、所望の生成物を得た。

【 0 1 1 5】

方法 B

アセトニトリル / 水 (2 : 1) 中の適切な 2 - クロロ - チエノピリミジン (1 当量) 、 Na_2CO_3 (2 当量) 、 インドールボロン酸エステル又は インドールボロン酸 (1 . 5 当量) 及び ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (0 . 1 当量) の混合物を、マイクロ波反応器 (Smith synthesiser 又は CEM Discover) で 1 4 0 にて 20 ~ 50 分間加熱した。得られた混合物を水で希釈し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) させ、濾過し、濃縮し、次に分取 HPLC 又は カラムクロマトグラフィーのいずれかにより精製して、所望の生成物を得た。または、反応混合物を (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付し、MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の 2M NH_3 で溶離した。次に得られた残留物を、分取 HPLC 又は カラムクロマトグラフィーのいずれかにより精製して、所望の生成物を得た。

【 0 1 1 6】

方法 C

アセトニトリル / 水 (2 : 1) 中の適切な 2 - クロロ - チエノピリミジン (1 当量) 、 Na_2CO_3 (1 . 5 当量) 、 インドールボロン酸エステル又は インドールボロン酸 (1 . 2 当量) 及び テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 1 当量) の混合物を、マイクロ波反応器で 1 4 0 にて 10 ~ 30 分間加熱した。得られた混合物を水で希釈し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) させ、濾過し、減圧下で濃縮し、次に分取 HPLC 又は カラムクロマトグラフィーのいずれかにより精製して、所望の生成物を得た。または、反応混合物を (登録商標) SCX - 2 カート

リッジに付し、MeOHで洗浄し、次にMeOH中の2M NH₃で溶離した。次に得られた残留物を、分取HPLC又はカラムクロマトグラフィーのいずれかにより精製して、所望の生成物を得た。

【0117】

方法D

ジオキサン(1mL)中の適切な2-クロロ-チエノピリミジン(0.1~0.2mmol)、K₃PO₄(1.27M水溶液0.5mL)、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)(0.05当量)及びインドールボロン酸エステル(1.3~1.5当量)の混合物を、マイクロ波反応器(Smith synthesiser又はCEM Discover)で125にて20~50分間加熱した。得られた混合物を水で希釈し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮し、次に分取HPLC又はカラムクロマトグラフィーのいずれかにより精製して、所望の生成物を得た。または、反応混合物をIsolute(登録商標)SCX-2カートリッジに付し、MeOHで洗浄し、次にMeOH中の2M NH₃で溶離した。次に得られた残留物を、分取HPLC又はカラムクロマトグラフィーのいずれかにより精製して、所望の生成物を得た。

【0118】

参照実施例3 BOC脱保護のための一般的方法

DCM中の関連BOC保護アミノ-チエノピリミジンの溶液に、TFAを加え、得られた溶液を室温で30~180分間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、次にDCMで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO₄又はNa₂SO₄)させ、濾過し、減圧下で濃縮し、次に分取HPLC又はカラムクロマトグラフィーのいずれかにより精製して、所望の生成物を得た。または、反応混合物をIsolute(登録商標)SCX-2カートリッジに付し、MeOHで洗浄し、次にMeOH中の2M NH₃で溶離した。次に得られた残留物を、分取HPLC又はカラムクロマトグラフィーのいずれかにより精製して、所望の生成物を得た。

【0119】

参照実施例4 TBDMS脱保護のための一般的方法

THF中の関連TBDMS保護5-フルオロ-1H-インドール-4-イル-チエノピリミジンの溶液に、TBAFを加え、得られた溶液を室温で30分間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。得られた残留物を、分取HPLC又はカラムクロマトグラフィーのいずれかにより精製して、所望の生成物を得た。

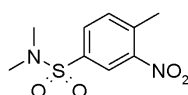
【0120】

中間体の調製

参照実施例5

【0121】

【化36】



【0122】

4-N,N-トリメチル-3-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド

H₂O中のジメチルアミンの溶液(40% w/w、15.0mL、120mmol)に、DCM(60mL)中の4-メチル-3-ニトロ-ベンゼンスルホニルクロリド(9.42g、40mmol)の溶液を0で30分間かけて加えた。得られた混合物を0で30分間撹拌した後、室温に温まるにまかせ、一晚撹拌した。反応混合物をH₂O(100mL)及びDCM(40mL)で希釈し、層を分離した。有機層を水、HCl(水溶液、0.1M)及びブラインで連続して洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発乾固して、標記化合物を淡黄色の固体(9.13g、94%)として得た。

[M+H]⁺ 244.9

10

20

30

40

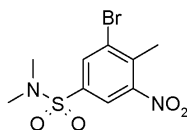
50

【 0 1 2 3 】

参照実施例 6

【 0 1 2 4 】

【 化 3 7 】



【 0 1 2 5 】

10

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

濃硫酸 (8 0 mL) 中の 4 - N , N - トリメチル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (8 . 5 7 g 、 3 4 . 7 mmol) の溶液に、 1 , 3 - ジブロモ - [1 , 3 , 5] トリアジナン - 2 , 4 , 6 - トリオン (5 . 9 7 g 、 2 0 . 8 mmol) を加え、橙色の反応混合物を室温で 1 6 時間撹拌した。更なる 1 , 3 - ジブロモ - [1 , 3 , 5] トリアジナン - 2 , 4 , 6 - トリオン 2 g を加え、撹拌を 5 時間続けた。次に反応混合物を氷及び水に注ぎ、 1 5 分間撹拌した。得られた乳白色 / 白色の固体を濾過し、 H ₂ O で洗浄した後、 E t O A c に溶解した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発乾固して、標記化合物を白色の固体 (1 0 . 4 1 g 、 9 3 %) として得た。

[M + H] ⁺ 3 2 3 . 1 (^{7 9} B r) 3 2 5 . 0 (^{8 1} B r)

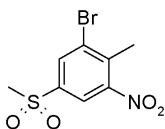
20

【 0 1 2 6 】

参照実施例 7

【 0 1 2 7 】

【 化 3 8 】



【 0 1 2 8 】

30

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

3 - ブロモ - 4 - N , N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの調製で使用方法にしたがって、 4 - メタンスルホニル - 1 - メチル - 2 - ニトロ - ベンゼンを、 4 - N , N - トリメチル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (1 7 . 0 g 、 8 5 %) として得た。

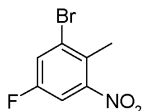
[M + H] ⁺ 2 9 4 . 1 (^{7 9} B r) 2 9 6 . 0 (^{8 1} B r)

【 0 1 2 9 】

参照実施例 8

【 0 1 3 0 】

【 化 3 9 】



40

【 0 1 3 1 】

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

3 - ブロモ - 4 - N , N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの調製で使用方法にしたがって、 4 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - ニトロ - ベンゼンを、 4 - N , N - トリメチル - 3 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの代わりに使用して調製した。標記化合物を黄色の固体 (6 8 . 0 g 、 7 9 %) として得た。

NMR _H (300 MHz , C D C l ₃) 2.59 (s , 3 H) , 7.50 (dd , J = 2.8 , 7.6 , 1 H) 及び 7.58 (dd

50

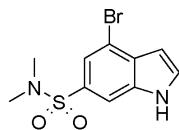
, $J = 2.9, 7.4, 1\text{H}$).

【 0 1 3 2 】

参照実施例 9

【 0 1 3 3 】

【 化 4 0 】



【 0 1 3 4 】

10

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

ジオキサン (6 0 mL) 中の 3 - ブロモ - 4 - N , N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (9 . 1 5 g 、 2 8 . 3 mmol) の溶液に、DMF - DMA (1 1 . 3 mL 、 8 4 . 9 mmol) を加えた。深い赤色の反応混合物を、8 0 ° で 2 4 時間加熱し、続いて 9 0 ° で 1 6 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、容積を 5 0 % に濃縮し、H₂O に注ぎ、EtOAc 中に抽出した。有機層を単離し、H₂O で、次にブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固して、3 - ブロモ - 4 - (2 - ジメチルアミノ - ビニル) - N , N - ジメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドを赤色の固体 (1 0 . 4 g 、 9 1 %) として得た。MeOH : THF (1 : 1 、 2 0 0 mL) 中のアミド (1 0 . 4 g 、 2 5 . 7 mmol) 及びRaney (登録商標) ニッケル (H₂O 中の懸濁液、2 0 mL) の懸濁液に、ヒドラジーン水和物 (1 . 9 mL 、 3 8 . 6 mmol) を 0 ° で加え、混合物を室温で 4 0 分間撹拌した。

20

【 0 1 3 5 】

次に反応混合物を、セライトを通して濾過し、フィルターケーキをEtOAc及びH₂Oで洗浄した。水層を単離し、次にEtOAcで抽出した。合わせた有機層をH₂Oで、続いてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次に蒸発乾固した。得られたピンク色の固体をカラムクロマトグラフィーにより精製し、次いでiPrOH及びEtOHから再結晶化して、標記化合物を白色の固体 (3 . 5 g 、 4 1 %) として得た。

NMR_H (400 MHz, CDCl₃) 2.72 (s, 6H), 6.70 (m, 1H), 7.49 (見掛け t, $J = 2.7, 1\text{H}$), 7.68 (d, $J = 1.1, 1\text{H}$), 7.94 (m, 1H) 及び 9.04 (bs, 1H).

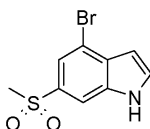
30

【 0 1 3 6 】

参照実施例 1 0

【 0 1 3 7 】

【 化 4 1 】



【 0 1 3 8 】

4 - ブロモ - 6 - メタンスルホニル - 1 H - インドール

40

4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - スルホン酸ジメチルアミドの調製で使用方法にしたがって、1 - ブロモ - 5 - メタンスルホニル - 2 - メチル - 3 - ニトロ - ベンゼンを 3 - ブロモ - 4 - N , N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (1 . 8 g 、 7 6 %) として得た。

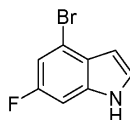
NMR_H (300 MHz, CDCl₃) 3.11 (s, 3H), 6.70 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.5, 3.0, 1\text{H}$), 7.81 (d, $J = 1.5, 1\text{H}$), 8.10 (dd, $J = 1.0, 1.5, 1\text{H}$) 及び 9.34 (bs, 1H).

【 0 1 3 9 】

参照実施例 1 1

【 0 1 4 0 】

【化 4 2】



【 0 1 4 1】

4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インドール

4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - スルホン酸ジメチルアミドの調製で使用方法にしたがって、1 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ - ベンゼンを3 - ブロモ - 4 - N , N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの代わりに使用し

10

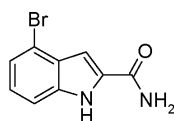
て調製した。標記化合物を白色の固体 (6 . 0 6 g 、 3 3 %) として得た。
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3) 6.57 (見掛 t, $J = 2.7$, 1H), 7.04 (dd, $J = 2.1$, 9.1, 1H), 7.12 (dd, $J = 2.1$, 9.1, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H) 及び 8.25 (s, 1H)。

【 0 1 4 2】

参照実施例 1 2

【 0 1 4 3】

【化 4 3】



20

【 0 1 4 4】

4 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸アミド

塩化オキサリル (0 . 9 mL 、 1 0 mmol) を、DCM 中の 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (2 . 1 g 、 8 . 8 mmol) の懸濁液に加え、混合物を 2 時間攪拌した。生成された溶液をアンモニア (3 7 % 、 5 0 mL) と氷 (5 0 mL) の攪拌混合物に滴下した。得られた混合物を 3 日間放置した。混合物を濾過し、濾液を EtOAc で抽出した。濾過からの固体を EtOAc に溶解し、有機溶液を合わせ、乾燥 (MgSO_4) させ、次に蒸発させて、標記化合物を褐色の固体 (2 . 1 g 、 1 0 0 %) として得た。

NMR ^1H (400 MHz, CD_3OD) 7.11 (dd, $J = 7.5$, 8.3, 1H), 7.16 (d, $J = 0.9$, 1H), 7.25 (dd, $J = 0.78$, 7.54, 1H) 及び 7.43 (d, $J = 8.3$, 1H)。

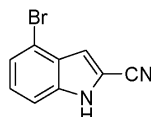
30

【 0 1 4 5】

参照実施例 1 3

【 0 1 4 6】

【化 4 4】



【 0 1 4 7】

4 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル

オキシ塩化リン (1 . 9 mL 、 2 0 mmol) を、トルエン (1 0 mL) 中の 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸アミド (1 . 3 2 g 、 5 . 5 mmol) の懸濁液に加え、混合物を還流で 4 5 分間攪拌した。冷却した時、混合物を Na_2CO_3 水溶液 (飽和、5 0 mL) に注ぎ、混合物を泡立ちが鎮静化するまで攪拌した。層を分離し、水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を乾燥 (MgSO_4) させ、蒸発乾固した。粗物質をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を固体 (1 . 0 0 g 、 8 2 %) として得た。

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7.22-7.28 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H) 及び 8.79 (s, 1H)。

40

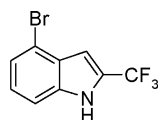
【 0 1 4 8】

50

参照実施例 1 4

【 0 1 4 9 】

【 化 4 5 】



【 0 1 5 0 】

4 - プロモ - 2 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール

ピリジン (8 mL) 及び D C M (1 5 0 mL) 中の 2 - メチル - 3 - プロモ - アニリン (6 . 0 5 g 、 3 7 mmol) の溶液を、 0 に冷却し、トリフルオロ酢酸無水物 (1 1 . 5 mL 、 8 1 . 4 mmol) を滴下処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、蒸発乾固して、N - (3 - プロモ - 2 - メチル - フェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセトアミドをオフホワイトの固体として得て、それを更に精製しないで使用した (1 0 g) 。

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 2.38 (s, 3H), 7.14 (見掛 t, J = 8.0, 1H), 7.53 (d, J = 8.0, 1H), 7.66 (d, J = 8.0, 1H) 及び 7.75 (bs, 1H) 。

【 0 1 5 1 】

四塩化炭素 (5 0 mL) 中の N - (3 - プロモ - 2 - メチル - フェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセトアミド (2 . 1 g 、 7 . 4 mmol) 及び過酸化ベンゾイル (1 0 0 mg) の溶液を、照射 (1 5 0 W タングステンランプ) 下で加熱還流した。次に四塩化炭素 (3 mL) 中の臭素 (0 . 5 5 mL 、 1 0 . 4 mmol) の溶液を、還流溶液に滴下し、加熱を 1 6 時間続行した。反応混合物を室温に放冷し、D C M で希釈した。有機層をチオ硫酸ナトリウムで洗浄し、蒸発乾固して、N - (3 - プロモ - 2 - プロモメチル - フェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセトアミドを褐色の残留物を得て、それを更に精製しないで使用した (2 . 9 g) 。

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 4.71 (s, 2H), 7.30 (見掛 t, J = 8.0, 1H), 7.55 (d, J = 8.0, 1H), 7.82 (d, J = 8.0, 1H) 及び 8.79 (bs, 1H) 。

【 0 1 5 2 】

トルエン (4 0 mL) 中の N - (3 - プロモ - 2 - プロモメチル - フェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセトアミド (2 . 9 g) の溶液を、トリフェニルホスフィン (2 . 3 g 、 8 . 7 mmol) で処理した。溶液を 6 0 で 2 時間攪拌し、次に 0 に冷却した。沈殿したベージュ色の固体を濾過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、次に D M F (6 0 mL) に溶解し、窒素下で 1 6 時間加熱還流した。反応混合物を蒸発乾固し、次に E t O A c と飽和炭酸ナトリウム溶液に分配した。有機層を単離し、乾燥 (M g S O ₄) させ、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を黄色 (1 . 5 5 g 、 8 4 %) の固体として得た。

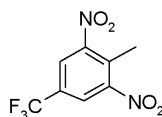
NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 7.00 (s, 1H), 7.19 (見掛 t, J = 7.9, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H) 及び 8.53 (bs, 1H) 。

【 0 1 5 3 】

参照実施例 1 5

【 0 1 5 4 】

【 化 4 6 】



【 0 1 5 5 】

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

濃硫酸 (1 2 0 mL) 中の 4 - メチルベンゾ - トリフルオリド (9 . 5 1 g 、 5 9 . 4

10

20

30

40

50

mmol) の溶液に、硝酸カリウム (15.0 g、0.149 mol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を氷及び水に注ぎ、次に EtOAc 中に抽出した。有機層を H₂O 及びブラインで連続的に洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固して、標記化合物を黄色の固体 (13.84 g、93%) として得た。

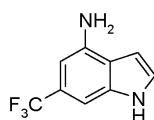
NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 2.67 (s, 3H) 及び 8.27 (s, 2H)。

【0156】

参照実施例 16

【0157】

【化47】



10

【0158】

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

4 - ブロモ - 1H - インドール - 6 - スルホン酸ジメチルアミドの調製で使用した方法にしたがって、2 - メチル - 1, 3 - ジニトロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゼンを 3 - ブロモ - 4, N, N - トリメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミドの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (10.7 g、99%) として得た。

[M + H]⁺ 201.1

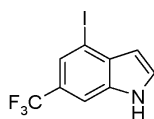
20

【0159】

参照実施例 17

【0160】

【化48】



【0161】

4 - ヨード - 6 - トリフルオロメチル - 1H - インドール

30

HCl (水溶液、15%、240 mL) 中の 6 - トリフルオロメチル - 1H - インドール - 4 - イルアミン (10.7 g、53.4 mmol) の懸濁液に、H₂O (10 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (5.52 g、80.1 mmol) の溶液を 0 でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した後、H₂O (30 mL) 中のナトリウムテトラフルオロボレート (23.5 g、0.214 mol) の溶液を加えた。15 分間撹拌した後、得られた沈殿物を濾過により回収し、ナトリウムテトラフルオロボレート溶液 (水溶液、飽和) で洗浄した後、アセトニトリル (100 mL) に溶解した。この溶液をアセトニトリル (100 mL) 中のヨウ化ナトリウム (24.0 g、0.160 mol) の懸濁液にゆっくりと加え、混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を、容積を 30% に濃縮し、EtOAc と H₂O に分配した。有機層を単離し、次にチオ硫酸ナトリウム、H₂O 及びブラインで連続して洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発乾固した。得られた褐色の油状物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (9.77 g、59%) を得た。

[M - H]⁻ 310.1

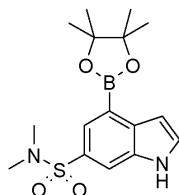
40

【0162】

参照実施例 18

【0163】

【化 4 9】



【0164】

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

10

一般的方法（スキーム 1）を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体（1.85 g、46%）として得た。

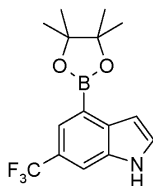
$[M+H]^+ 350.2 (^{10}B) 351.2 (^{11}B)$

【0165】

参照実施例 19

【0166】

【化 5 0】



20

【0167】

4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール

一般的方法（スキーム 1）を使用することにより調製した。標記化合物を淡黄色の固体（1.37 g、92%）として得た。

$[M+H]^+ 311.2 (^{10}B) 312.2 (^{11}B)$

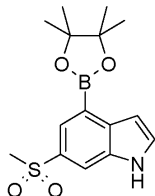
【0168】

30

参照実施例 20

【0169】

【化 5 1】



【0170】

40

6 - メタンスルホニル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール

一般的方法（スキーム 1）を使用することにより調製した。標記化合物を淡黄色の固体（2.4 g、51%）として得た。

NMR 1H (300 MHz, DMSO- d_6) 1.36 (s, 12H), 3.18 (s, 3H), 6.87 (m, 1H), 7.73 (見掛け t, $J = 2.5$, 1H), 7.85 (d, $J = 1.5$, 1H), 8.07 (dd, $J = 1.0$, 1.5, 1H) 及び 11.73 (bs, 1H)。

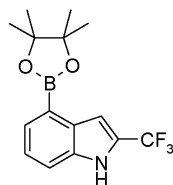
【0171】

参照実施例 21

【0172】

50

【化 5 2】



【0 1 7 3】

4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール

10

一般的方法（スキーム 1）を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体（1.5 g、55%）として得た。

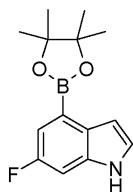
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.40 (s, 12H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 8.3$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.70 (d, $J = 7.0$, 1H) 及び 8.37 (bs, 1H)。

【0 1 7 4】

参照実施例 2 2

【0 1 7 5】

【化 5 3】



20

【0 1 7 6】

6 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール

一般的方法（スキーム 1）を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体（4.6 g、61%）として得た。

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3) 1.39 (s, 12H), 7.02 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.4, 9.9$, 1H) 及び 8.16 (s, 1H)。

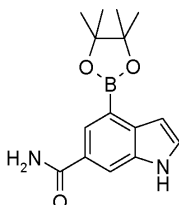
30

【0 1 7 7】

参照実施例 2 3

【0 1 7 8】

【化 5 4】



40

【0 1 7 9】

4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸アミド

メタノール（10 mL）中の 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - カルボニトリル（1 g、4.50 mmol）の溶液を、30%過酸化水素水溶液（2.7 mL、4.95 mmol）及び 1M 水酸化ナトリウム水溶液（5 mL）で処理し、次に 40℃ で 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水で処理し、氷浴で冷却した。得られた沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、4 - ブロモ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸アミド（1.5 g、50%）として得た。

50

0.5 g、9.7%)を得て、それを一般的方法(スキーム1)により標記ボロン酸エステルに転換した(0.80 g、6.7%)。

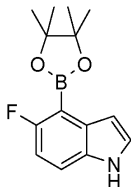
NMR ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 1.35 (s, 12H), 6.78 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.06 (s, 1H) 及び 11.40 (bs, 1H)。

【0180】

参照実施例24

【0181】

【化55】



10

【0182】

5-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール

DMF (40 mL) 中の5-フルオロインドール (5 g、37.0 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸無水物 (6.1 mL、42.6 mmol) で0℃にて処理した。30分間後、反応物を水に注ぎ、得られた沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、次に減圧下で乾燥させた。次に固体を10% NaOH水溶液 (200 mL) に溶解し、1時間加熱還流した。次に反応混合物を冷却し、ジクロロメタンで洗浄し、HCl水溶液で酸性化した。得られた白色の沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄し、ジクロロメタンに取り、水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、減圧下で蒸発させた。得られた物質 (5 g、75%) をメタノール (80 mL) に溶解し、濃硫酸 (2 mL) で処理し、次に一晩加熱還流した。反応物を冷却し、得られた沈殿物を回収し、水で洗浄し、減圧下で蒸発させて、5-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを桃色の固体 (4.5 g、83%) として得た。

20

【0183】

TFA (35 mL) 中のタリウムトリス(トリフルオロ酢酸) (8.45 g、15.6 mmol) の溶液を、TFA (10 mL) 中の5-フルオロ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (2 g、10.4 mmol) の溶液に室温で加え、2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、得られた残留物を水 (25 mL) に懸濁し、水 (50 mL) 中のヨウ化カリウム (5.2 g、31.3 mmol) の溶液で処理した。反応混合物をジクロロメタン (100 mL) 及びメタノール (5 mL) で処理し、得られた沈殿物を濾過によりセライトを通して除去した。

30

【0184】

有機層を分離し、チオ硫酸ナトリウム溶液及びブラインで連続的に洗浄し、次に乾燥 (MgSO₄) させ、減圧下で蒸発させた。得られた物質をメタノール (60 mL) に溶解し、40% NaOH水溶液 (60 mL) で処理し、次に2時間還流した。反応混合物を冷却し、DCM/MeOH (割合 95:5) で抽出し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、粗固体を得た。カラムクロマトグラフィーによる精製により5-フルオロ-4-ヨード-1H-インドールを淡褐色の固体 (1.05 g、39%) として得た。

40

NMR ^1H (300 MHz, CDCl₃) 6.49-6.52 (m, 1H), 6.95 (見掛dt, J = 0.4, 8.6, 1H), 7.2 6-7.33 (m, 2H) 及び 8.35 (s, 1H)。

【0185】

ジオキサン (1 mL) 中の5-フルオロ-4-ヨード-1H-インドール (261 mg、1.0 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (0.2 mL、1.4 mmol)、酢酸パラジウム (4.5 mg、0.02 mmol) 及びビス(シクロヘキシル)ホスフィノ-2-ビフェニル (28

50

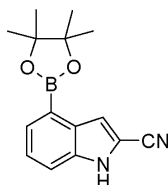
mg、0.08 mmol) で処理し、次に 80 に加熱した。ピナコールボラン (THF 中の 1 M、2.66 mL、2.66 mmol) の溶液を、シリンジを介して加えた。30 分間後、反応混合物を冷却し、次に水 (10 mL) 及び DCM (10 mL) で希釈した。得られた混合物を相分離カートリッジに通して、ジクロロメタン層を減圧下で蒸発させて、標記化合物を得て、それを更に精製しないで使用した。

【0186】

参照実施例 2.5

【0187】

【化 56】



10

【0188】

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル

4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン (2.1 mL、14.5 mmol) を、ジオキサン中の 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル (1.27 g、5.8 mmol)、酢酸パラジウム (33 mg、0.145 mmol)、トリエチルアミン (1.21 mL、8.7 mmol) 及び 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル (203 mg、0.58 mmol) の混合物に 80 で滴下した。反応混合物を 80 で 5 時間撹拌し、次に室温で一晩放置した。反応混合物を DCM で希釈し、水で洗浄し、次に有機層を単離し、乾燥 (MgSO₄) させ、次に減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を褐色の固体 (1.02 g、66%) として得た。

20

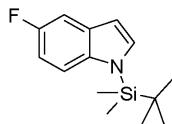
NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.40 (s, 12H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.51 (見掛 dt, J = 1.0, 8.3, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H) 及び 8.51 (s, 1H)。

【0189】

参照実施例 2.6

【0190】

【化 57】



【0191】

1 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール

無水 THF (250 mL) 中の 5 - フルオロ - 1 H - インドール (30.0 g、0.222 mol) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60% 懸濁液、10.22 g、0.255 mol) を少量ずつ加え、溶液を 0 で保持した。反応混合物を 0 で 20 分間撹拌し、次に無水 THF (20 mL) 中の tert - ブチル - クロロ - ジメチル - シラン (40.15 g、0.266 mol) の溶液を加え、溶液を室温で 25 時間撹拌した。反応混合物を H₂O に注ぎ、層を分離した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) させ、次に減圧下で濃縮した。得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、シクロヘキサン : DCM 100% ~ 50 : 50) により精製して、標記化合物を無色の油状物 (41.2 g、74%) として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.60 (s, 6 H), 0.94 (s, 9 H), 6.58 (dd, J = 3.2, 1.0 Hz, 1 H), 6.87-6.93 (m, 1 H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.24-7.29 (m, 1 H) 及

50

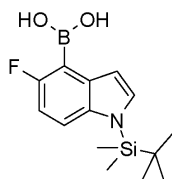
び 7.41 (m, 1 H)。

【 0 1 9 2 】

参照実施例 2 7

【 0 1 9 3 】

【 化 5 8 】



10

【 0 1 9 4 】

[1 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル] ボロン酸

無水 T H F (1 0 0 0 mL) 中の 1 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール (3 0 . 0 g 、 0 . 1 2 mol) の溶液に、N , N , N ' , N ' - テトラメチルエチレンジアミン (3 6 . 6 mL 、 0 . 2 4 1 mol) 及び s - ブチルリチウム (シクロヘキサン中の 1 . 4 M 、 1 7 2 mL 、 0 . 2 4 1 mmol) の溶液を - 7 8 で加えた。得られた混合物を - 7 8 で 2 時間攪拌し、次にホウ酸トリイソプロピル (3 7 . 5 mL 、 1 6 2 . 7 mmol) を滴下した。得られた溶液を - 7 8 で 4 0 分間攪拌し、次に - 2 0

20

に温まるにまかせた。H C l の水溶液 (2 . 4 M 、 2 5 0 mL) を加え、得られた混合物を H₂O に注いだ。層を分離し、水層を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (M g S O₄) させ、減圧下で濃縮した。次に得られた黄色の固体を D C M 及びシクロヘキサンから再結晶化して、標記化合物を白色の固体 (2 5 . 0 g 、 7 1 %) として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 0.62 (s, 6 H), 0.92 (s, 9 H), 6.51 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 6.79-6.90 (m, 1 H), 7.30-7.36 (m, 1 H) 及び 7.54 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1 H)

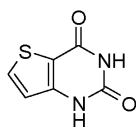
。

【 0 1 9 5 】

参照実施例 2 8

【 0 1 9 6 】

【 化 5 9 】



【 0 1 9 7 】

1 H - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン

メチル 3 - アミノ - 2 - チオフェンカルボキシラート (1 3 . 4 8 g 、 8 5 . 8 5 mmol) とウレア (2 9 . 7 5 g 、 5 当量) の混合物を、 1 9 0 で 2 時間加熱した。次に熱反応混合物を水酸化ナトリウム溶液 (2 N 、 3 0 0 mL) に注ぎ、濾過によりいかなる不溶性物質も除去した。次に濃 H C l を冷却しながら添加することにより、混合物を p H 6 に酸性化した。得られた白色の沈殿物を濾過により回収し、空気乾燥した (9 . 4 9 g 、 6 6 %) 。

40

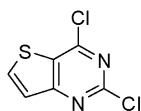
¹H (400 MHz, d-6 DMSO) 11.60-11.10 (2H, br, s), 8.10 (1H, d, J 5.2), 6.90 (1H, d, J 5.2)。

【 0 1 9 8 】

参照実施例 2 9

【 0 1 9 9 】

【化 6 0】



【 0 2 0 0】

2,4-ジクロロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン

アセトニトリル(50 mL)中の1H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジオン(10.0 g、59.52 mmol)の懸濁液に、オキシ塩化リン(300 mmol、5当量、28 mL)を加え、混合物を、機械式攪拌機を取り付けたフラスコで24時間加熱還流した。次に反応混合物を冷却し、温度を20℃未満に保持しながら氷水(250 mL)に注意深く注いだ。混合物を濾過して、2,4-ジクロロ-チエノ[3,2-d]ピリミジンをオフホワイトの固体(9.15 g、75%)として得た。

10

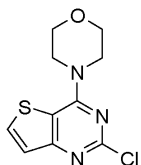
¹H (400 MHz, CDCl₃) 8.13 (1H, d, J 5.5), 7.56 (1H, d, J 5.5)。

【 0 2 0 1】

参照実施例 3 0

【 0 2 0 2】

【化 6 1】



20

【 0 2 0 3】

2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン

2,4-ジクロロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン(8.68 g、42.34 mmol)、モルホリン(8.11 mL、2.2当量)及びメタノール(150 mL)の混合物を、室温で1時間攪拌した。次に反応混合物を濾過し、水で洗浄して、標記化合物を白色の固体(11.04 g、100%)として得た。

¹H (400 MHz, d-6 DMSO) 8.30 (1H, d, J 5.6), 7.40 (1H, d, J 5.6), 3.90 (4H, t, J 4.9), 3.74 (4H, t, J 4.9)。

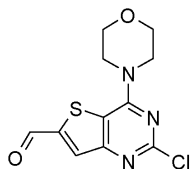
30

【 0 2 0 4】

参照実施例 3 1

【 0 2 0 5】

【化 6 2】



40

【 0 2 0 6】

2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド

無水THF(50 mL)中の2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン(1.0 g、3.91 mmol)の溶液に、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(0.68 mL、4.53 mmol)を加え、得られた混合物を-78℃に冷却した。n-ブチルリチウム(ヘキサン類中の2.5 M、1.9 mL、4.75 mmol)を滴下し、得られた懸濁液を1時間かけて-30℃に温まるにまかせた。反応混合物を-78℃に冷却し、DMF(0.7 mL、9.04 mmol)で処理し、次に室温で30分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却した後、HClの水溶液(0.5 M)を加え、混合物を更に

50

30 分間撹拌した。形成された沈殿物を濾過により回収し、水で2回洗浄し、次に減圧下で70℃にて3時間乾燥させた。標記化合物を淡黄色の固体(1.0 g、90%)として得た。

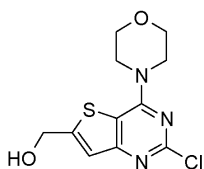
NMR ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 3.77 (m, 4 H), 3.95 (m, 4 H), 8.29 (s, 1 H) 及び 10.21 (s, 1 H)。

【0207】

参照実施例 3 2

【0208】

【化63】



10

【0209】

(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-メタノール

無水THF(100 mL)及びIMS(70 mL)中の2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド(3.2 g、11.31 mmol)の懸濁液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.47 g、12.42 mmol)を加え、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物をDCMと飽和NaHCO₃水溶液に分配した。有機層を単離し、乾燥(MgSO₄)させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物を水で粉砕して、標記化合物を白色の固体(2.9 g、91%)として得た。

20

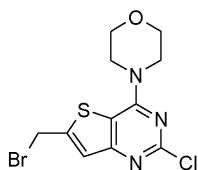
NMR ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 3.75 (m, 4 H), 3.89 (m, 4 H), 4.81 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 5.96 (t, J = 5.0 Hz, 1 H) 及び 7.22 (s, 1 H)。

【0210】

参照実施例 3 3

【0211】

【化64】



30

【0212】

6-ブロモメチル-2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン

無水DCM(30 mL)中の(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-メタノール(1.46 g、5.11 mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン(1.74 g、6.64 mmol)及び四臭化炭素(2.03 g、6.13 mmol)を0℃で加えた。得られた褐色の溶液を室温で5時間撹拌した後、更なる量のトリフェニルホスフィン及び四臭化炭素(0.4 g及び0.34 g、それぞれ)を加え、撹拌を室温で1時間続けた。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCM及びEtOAcを加えた。得られた白色の沈殿物を濾過により回収し、風乾して、標記化合物を白色の固体(0.82 g、46%)として得た。

40

[M+H]⁺ 348.1 (^{79}Br) 350.1 (^{81}Br)

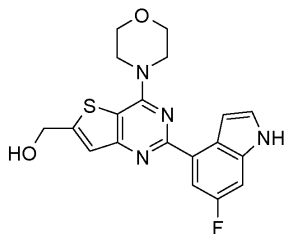
【0213】

参照実施例 3 4

【0214】

50

【化 6 5】



【 0 2 1 5 】

[2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] - メタノール 10

参照実施例 2 の一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (1 . 2 g 、 4 0 %) として得た。

NMR ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 3.83 (m, 4 H), 4.00 (m, 4 H), 4.85 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 5.92 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J = 2.7, 9.5$ Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.41-7.47 (m, 2 H), 7.90 (dd, $J = 2.7, 11.5$ Hz, 1 H) 及び 11.30 (bs, 1 H)。

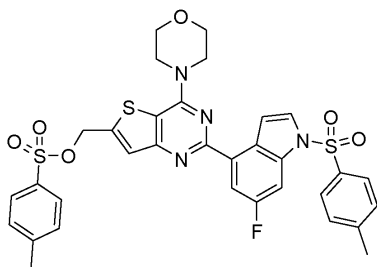
【 0 2 1 6 】

参照実施例 3 5

【 0 2 1 7 】

【化 6 6】

20



【 0 2 1 8 】

トルエン - 4 - スルホン酸 2 - [6 - フルオロ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 4 - イル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチルエステル 30

無水 THF (2 0 mL) 及び DMF (5 mL) 中の [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル] - メタノール (0 . 5 4 g 、 1 . 4 1 mmol) の懸濁液に、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 懸濁分散、 0 . 3 4 g 、 8 . 5 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。次に塩化 p - トルエンスルホニル (1 . 0 8 g 、 5 . 6 6 mmol) を加え、反応混合物を 4 0 °C で 3 時間加熱した。得られた溶液を EtOAc と飽和塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を単離し、乾燥 (MgSO_4) させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を白色の固体 (0 . 6 0 g 、 6 2 %) として得た。 40

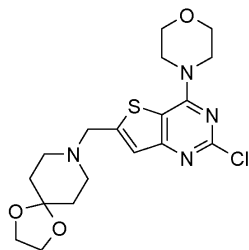
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3) 2.35 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.89 (m, 4 H), 4.01 (m, 4 H), 5.33 (s, 2 H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.34 (m, 3 H), 7.63 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.81-7.86 (m, 3 H) 及び 7.98 (dd, $J = 10.6, 2.5$ Hz, 1 H)。

【 0 2 1 9 】

参照実施例 3 6

【 0 2 2 0 】

【化 6 7】



【 0 2 2 1】

10

8 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン

D M F (2 0 m L) の 6 - プロモメチル - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (1 . 0 0 g 、 2 . 8 7 m m o l) の溶液に、 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン (1 . 0 6 m L 、 8 . 6 2 m m o l) 及び炭酸セシウム (1 . 8 g 、 5 . 7 5 m m o l) を加えた。得られた混合物を室温で 9 0 分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、次に E t O A c で抽出した。有機抽出物を乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、減圧下で濃縮して、標記化合物を橙色の固体 (0 . 9 7 g 、 8 2 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 1 1 . 2

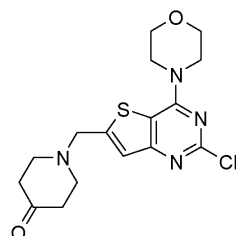
【 0 2 2 2】

20

参照実施例 3 7

【 0 2 2 3】

【化 6 8】



30

【 0 2 2 4】

1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - オン

1 , 4 - ジオキサ (1 6 m L) 中の 8 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカン (0 . 9 7 g 、 2 . 3 6 m m o l) の溶液に、濃 H C l (2 4 m L) をゆっくりと加え、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、N a O H の水溶液 (5 0 % w / v) の注意深い添加により、p H を 1 2 に調整した。E t O A c を加え、層を分離し、水層を更に E t O A c で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、次に減圧下で濃縮して、標記化合物を黄色の固体 (0 . 9 g 、 1 0 0 %) として得た。

40

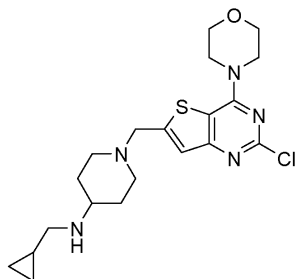
[M + H] ⁺ 3 6 7 . 3

【 0 2 2 5】

参照実施例 3 8

【 0 2 2 6】

【化 6 9】



【0227】

10

[1-(2-chloro-4-morpholin-4-yl-2-deoxy-2-(cyclopropylmethyl)pyrimidin-6-ylmethyl)piperazine]

1,2-ジクロロエタン(3mL)中の1-(2-chloro-4-morpholin-4-yl-2-deoxy-2-(cyclopropylmethyl)pyrimidin-6-ylmethyl)piperazine(0.2g、0.545mmol)の溶液に、シクロプロパンメチルアミン(71μL、0.812mmol)及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.15g、0.71mmol)を加えた。得られた懸濁液を室温で17時間攪拌し、次に水及びDCMで希釈した。水層を分離し、DCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥(Na_2SO_4)させ、次に減圧下で濃縮して、標記化合物をオフホワイトの固体(0.10g、44%)として得た。

[M]⁺422.3

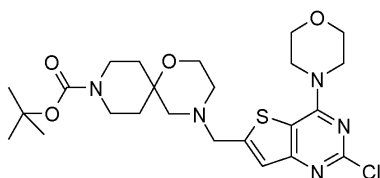
20

【0228】

参照実施例39

【0229】

【化70】



30

【0230】

4-(2-chloro-4-morpholin-4-yl-2-deoxy-2-(cyclopropylmethyl)pyrimidin-6-ylmethyl)-1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-carboxylic acid tert-butyl ester

ジクロロエタン(10mL)中の2-chloro-4-morpholin-4-yl-2-deoxy-2-(cyclopropylmethyl)pyrimidin-6-ylmethyl carbonyl chloride(100mg、0.352mmol)の懸濁液に、1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecan-9-carboxylic acid tert-butyl ester(110mg、0.376mmol)及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(113mg、0.533mmol)を加え、得られた溶液を室温で3時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、Isolute(登録商標)SCX-2カートリッジに付し、MeOHで洗浄し、次にMeOH中の2M NH_3 で溶離した。次に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を白色の固体(98mg、53%)として得た。

40

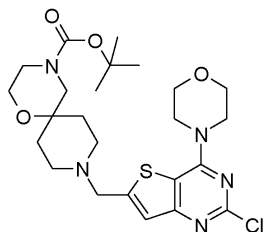
[M+H]⁺524.3

【0231】

参照実施例40

【0232】

【化 7 1】



【 0 2 3 3 】

9 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

10

4 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 9 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製で使用方法にしたがって、1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを 4 - エトキシ - 4 - メチルアミノメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (1 1 0 mg、6 0 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 2 4 . 3

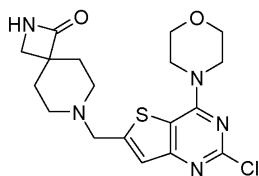
【 0 2 3 4 】

20

参照実施例 4 1

【 0 2 3 5 】

【化 7 2】



【 0 2 3 6 】

30

7 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 1 - オン

D C M (6 mL) 中の 1 - オキサ - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 5 0 mg、0 . 6 2 4 mmol) の溶液に、T F A (3 mL) を加え、得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。粗反応混合物を Isolute (登録商標) S C X - 2 カートリッジに付し、M e O H で洗浄し、次に M e O H 中の 2 M N H ₃ に溶解し、2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 1 - オンを無色の油状物として得た。ジクロロエタン (1 3 mL) 中の 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 1 - オン (0 . 6 2 4 mmol) の懸濁液に、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド (1 3 0 mg、0 . 4 5 8 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 4 6 mg、0 . 6 8 9 mmol) を加え、得られた懸濁液を室温で 1 8 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、Isolute (登録商標) S C X - 2 カートリッジに付し、M e O H で洗浄し、次に M e O H 中の 2 M N H ₃ で溶離した。次に得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を白色の固体 (9 3 mg、5 0 %) として得た。

40

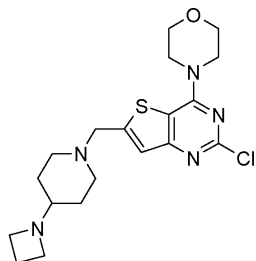
[M + H] ⁺ 4 0 8 . 2

【 0 2 3 7 】

参照実施例 4 2

【 0 2 3 8 】

【化 7 3】



【 0 2 3 9 】

6 - (4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

方法 A：

[1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - シクロプロピルメチル - アミンの調製で使
用した方法にしたがって、アゼチジン塩酸塩をシクロプロパンメチルアミンの代わりに使
用して調製した。標記化合物を橙色の固体 (1 0 2 mg、5 7 %) として得た。

$$[M + H]^+ 408.2$$

【 0 2 4 0 】

方法 B：

4 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 9 - カルボン酸 tert - ブチルエステル の調製で使 用した方法にしたがって、4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジンを 4 - エトキシ - 4 - メチルアミノメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル の代わり に使 用して調製した。標記化合物をオフホワイトの固体 (219mg、48%) として得た。

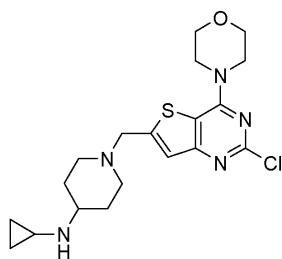
$[M + H]^+ 408.2$

【 0 2 4 1 】

参照实施例 4 3

【 0 2 4 2 】

【化 7 4】



【 0 2 4 3 】

[1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - シクロプロピル - アミン

[1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - シクロプロピルメチル - アミンの調製で使
用した方法にしたがって、シクロプロピルアミンをシクロプロパンメチルアミンの代わり
に使用して調製した。標記化合物を淡黄色の固体 (3.8mg、1.7%) を得た。

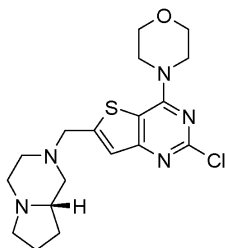
$$[M+H]^+ 408.2$$

【 0 2 4 4 】

参照实施例 4 4

【 0 2 4 5 】

【化 7 5】



【 0 2 4 6 】

10

2 - クロロ - 6 - [(S) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

DMF (4 mL) 中の 6 - ブロモメチル - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (150 mg、0.43 mmol) の溶液に、(S) - オクタヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン (81 mg、0.642 mmol) 及び炭酸カリウム (117 mg、0.847 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 17 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。得られた残留物を水で粉砕して、標記化合物をオフホワイトの固体 (130 mg、77%) として得た。

[M + H] ⁺ 394.3

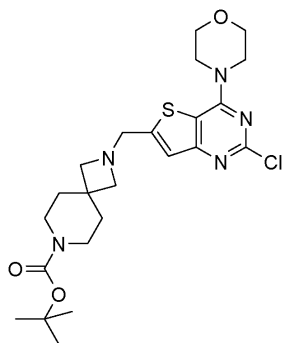
【 0 2 4 7 】

20

参照実施例 4 5

【 0 2 4 8 】

【化 7 6】



30

【 0 2 4 9 】

2 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

2 - クロロ - 6 - [(S) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用した方法にしたがって、2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル塩酸塩を、(S) - オクタヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジンの代わりに使用して調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (209 mg、84%) として得た。

40

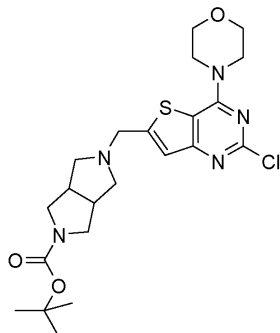
[M + H] ⁺ 494.3

【 0 2 5 0 】

参照実施例 4 6

【 0 2 5 1 】

【化 77】



10

【0252】

5 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

D M F (5 mL) 中の 6 - プロモメチル - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (175 mg、0.50 mmol) の溶液に、ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (160 mg、0.754 mmol) 及び炭酸カリウム (136 mg、0.984 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次に水及び E t O A c で希釈した。有機層を単離し、次にブラインで洗淨し、乾燥 (M g S O₄) させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物をオフホワイトの固体 (218 mg、90%) として得た。

20

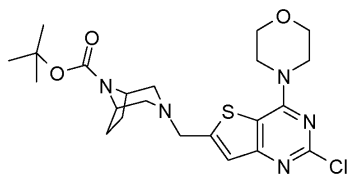
[M + H]⁺ 480.3

【0253】

参照実施例 47

【0254】

【化 78】



30

【0255】

3 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

方法 A :

5 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの調製で使用した方法にしたがって、3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに使用して調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (103 mg、74%) として得た。

40

[M + H]⁺ 480.3

【0256】

方法 B :

4 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 9 - カル

50

ボン酸tert - ブチルエステルの調製で使用した方法にしたがって、3, 8 - ジアザ - ピシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - カルボン酸tert - ブチルエステルを、4 - エトキシ - 4 - メチルアミノメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルの代わりに使用して調製した。標記化合物をクリーム色の固体(245mg、58%)を得た。

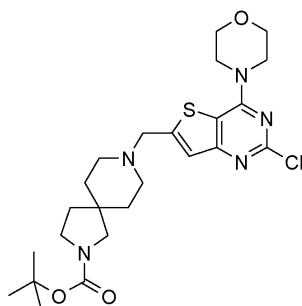
[M + H]⁺ 480.3

【0257】

参照実施例 48

【0258】

【化79】



10

【0259】

8 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イルメチル) - 2, 8 - ジアザ - スピロ[4.5]デカン - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル

20

5 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[3, 4 - c]ピロール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルの調製で使用した方法にしたがって、2, 8 - ジアザ - スピロ[4.5]デカン - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル塩酸塩を、ヘキサヒドロ - ピロロ[3, 4 - c]ピロール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルの代わりに使用して調製した。標記化合物を褐色の固体(104mg、71%)として得た。

[M + H]⁺ 508.3

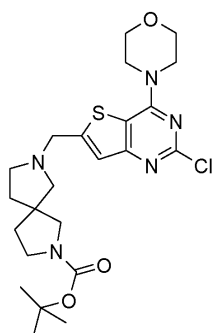
【0260】

30

参照実施例 49

【0261】

【化80】



40

【0262】

7 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イルメチル) - 2, 7 - ジアザ - スピロ[4.4]ノナン - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル

5 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - ピロロ[3, 4 - c]ピロール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルの調製で使用した方法にしたがって、2, 7 - ジアザ - スピロ[4.4]

50

ノナン - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル塩酸塩を、ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルの代わりに使用して調製した。標記化合物を淡黄色の油状物 (9 6 mg、6 7 %) として得た。

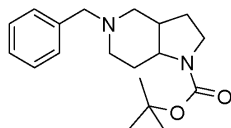
[M + H] ⁺ 4 9 4 . 3

【 0 2 6 3 】

参照実施例 5 0

【 0 2 6 4 】

【 化 8 1 】



10

【 0 2 6 5 】

5 - ベンジル - オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

アセトニトリル (2 0 mL) 中の 2 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (1 . 0 g、4 . 2 mmol) の溶液に、臭化ベンジルを加え、混合物を 2 . 5 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた黒色の油状物を Me OH (5 0 mL) で溶解した。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム (1 . 2 g、3 2 . 0 mmol) を 1 0 分間かけてゆっくりと加え、次に混合物を 2 . 5 時間加熱還流した。室温に冷ました後、反応混合物を減圧下濃縮した後、Et O A c 及び飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。有機層を単離し、乾燥 (Na ₂ SO ₄) させ、減圧下で濃縮して、標記化合物をクリーム色の固体 (0 . 7 8 g、5 9 %) として得た。

20

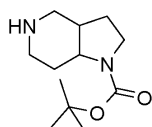
[M + H] ⁺ 3 1 7 . 2

【 0 2 6 6 】

参照実施例 5 1

【 0 2 6 7 】

【 化 8 2 】



30

【 0 2 6 8 】

オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

I M S (2 0 mL) 中の (5 - ベンジル - オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (7 7 7 mg、2 . 4 6 mmol) の溶液に、水酸化パラジウム担持炭 (5 %、5 0 mg) を加え、混合物を水素雰囲気下で室温にて 1 0 時間撹拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、標記化合物を麦わら色の油状物 (5 5 0 mg、9 9 %) として得た。

40

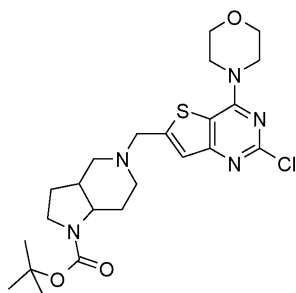
[M + H] ⁺ 2 2 7 . 3

【 0 2 6 9 】

参照実施例 5 2

【 0 2 7 0 】

【化 8 3】



【 0 2 7 1 】

10

5 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

8 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカンの調製で使用した方法にしたがって、オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカンの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (1 5 3 mg、9 0 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 9 4 . 1

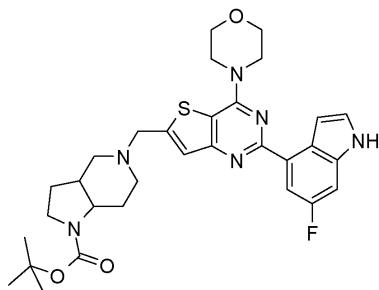
【 0 2 7 2 】

20

参照実施例 5 3

【 0 2 7 3 】

【化 8 4】



【 0 2 7 4 】

30

5 - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

上記参照実施例 2 の一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を黄色の油状物 (1 0 5 mg、5 1 %) として得た。

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.46 (s, 9 H), 1.71-1.85 (m, 2 H), 1.96-2.19 (m, 3 H), 2.21-2.31 (m, 2 H), 2.40-2.50 (m, 1 H), 2.71-2.92 (m, 2 H), 3.32-3.41 (m, 1 H), 3.45-3.58 (m, 1 H), 3.80 (d, J = 9.80 Hz, 2 H), 3.92 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.08 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 7.13-7.18 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.96 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1 H) 及び 8.32 (bs, 1 H)。

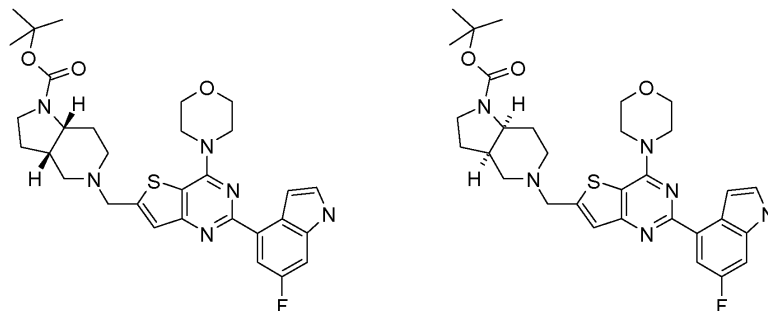
40

【 0 2 7 5 】

参照実施例 5 4

【 0 2 7 6 】

【化 8 5】



10

【0277】

(3aS, 7aR) - 5 - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル
及び

(3aR, 7aS) - 5 - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

鈴木カップリングの後、二つの鏡像異性体をChiralpak (登録商標) IAカラム (250 × 20mm i.dカラム 粒径5 µm、254nm UV検出、流速9mL/分) を使用し、0.1% ジエチルアミンを含有する100% EtOHで溶離するキラルHPLCにより分離した。溶離溶媒4mL (注入量1500 µL、感度0.04) に溶解した100mgから標記化合物を二つの異なる鏡像異性体として得た。両方の鏡像異性体は、ラセミ混合物に関して得られたものと等しい解析データを有する。

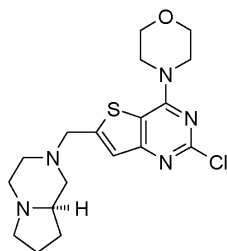
20

【0278】

参照実施例 5 5

【0279】

【化 8 6】



30

【0280】

2 - クロロ - 6 - [(R) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

5 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルの調製で使用した方法にしたがって、(R) - オクタヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジンを、ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (90mg、61%) として得た。

40

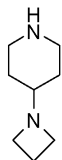
[M + H] ⁺ 394 . 0

【0281】

参照実施例 5 6

【0282】

【化 8 7】



【 0 2 8 3 】

4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン

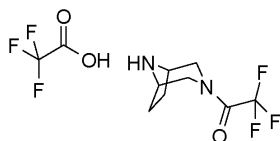
ジクロロエタン (8 0 mL) 中の 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル
 エステル (1 . 7 5 g 、 8 . 8 8 mmol) の溶液に、アゼチジン (0 . 6 g 、 1 0 . 5 3 mmol) を加え、混合物を室温で 3 0 分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
 (3 . 9 g 、 1 8 . 4 4 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 1 8 時間撹拌した。反応混
 合物を水と D C M に分配し、層を分離した。有機層を D C M でさらに抽出し、合わせた水
 層を減圧下で濃縮した。得られた白色の半固体を D C M に懸濁し、飽和 N a H C O ₃ 水溶
 液を加えた。層を完全に混合し、有機層を単離し、水層を D C M でさらに抽出した。合
 わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、減圧下で濃縮して、4 - ア
 ゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを白色の固体 (2 . 0 g 、 9 5 %) として得た。T F A : D C M (1 : 4) を使用して、4 - アゼチジン
 - 1 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4 0 0 mg 、 1 . 6 7 mmol) の B O C 脱保護により標記化合物を黄色の油状物 (1 8 5 mg 、 7 9 %) として得た。
 NMR _H (400 MHz, C D C l ₃) 1.04-1.16 (m, 2 H), 1.68 (d, J = 12.8 Hz, 2 H), 1.98-2.08 (m, 3 H), 2.55 (td, J = 12.1, 2.6 Hz, 2 H), 3.06 (dt, J = 12.8, 3.6 Hz, 2 H) 及び 3.15 (t, J = 6.9 Hz, 4 H)。

【 0 2 8 4 】

参照実施例 5 7

【 0 2 8 5 】

【化 8 8】



【 0 2 8 6 】

1 - (3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタノントリフルオロ酢酸塩

D C M (4 mL) 中の 3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2 1 2 mg 、 1 . 0 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (2 0 8 μ L 、 1 . 5 mmol) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (1 6 9 μ L 、 1 . 2 mmol) を 0 で加え、混合物を 0 で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) - 3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを無色の油状物として得た。D C M (4 mL) 中の 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチル) - 3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの溶液に、T F A (1 mL) を加え、溶液を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標記化合物を無色の油状物 (2 1 2 mg 、 6 6 %) として得た。
 NMR _H (400 MHz, C D C l ₃) 1.92-2.04 (m, 2 H), 2.27 (m, 2 H), 3.40 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 3.83 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 3.93 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 4.22 (m, 2 H), 4.47 (d, J = 14.6 Hz, 1 H); 8.68 (bs, 1 H) 及び 8.90 (bs, 1 H)。

【 0 2 8 7 】

参照実施例 5 8

10

20

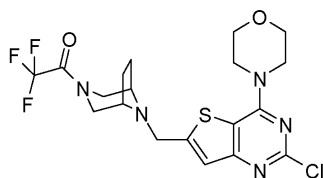
30

40

50

【 0 2 8 8 】

【 化 8 9 】



【 0 2 8 9 】

1 - [8 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタノン

THF (5 mL) 中の 1 - (3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタノントリフルオロ酢酸塩 (1 0 6 mg、 0 . 3 3 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (1 6 1 μ L、 1 . 1 6 mmol) 及び 6 - ブロモメチル - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (1 0 0 mg、 0 . 2 9 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 7 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (9 8 mg、 7 1 %) を白色の固体として得た。

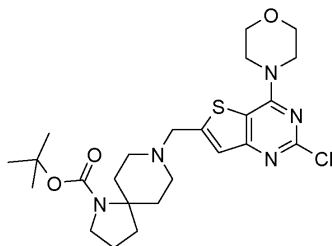
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.67-1.73 (m, 2 H), 1.98-2.06 (m, 2 H), 3.11 (d, J = 12 . 6 Hz, 1 H), 3.28 (bs, 1 H), 3.34 (bs, 1 H), 3.48 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.80-3.85 (m, 4 H), 3.95-4.00 (m, 4 H), 4.16 (d, J = 12.8 Hz, 1 H) 及び 7.13 (s, 1 H)。

【 0 2 9 0 】

参照実施例 5 9

【 0 2 9 1 】

【 化 9 0 】



【 0 2 9 2 】

8 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 1 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステル

[1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - シクロプロピルメチル - アミンの調製で使
用した方法にしたがって、 1 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル エステルをシクロプロパンメチルアミンの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (1 8 4 mg、 4 5 %) として得た。

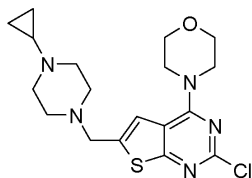
NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.22-1.31 (m, 2 H), 1.51 (m, 9 H), 1.72 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 2.68 (m, 1 H), 2.90 (m, 3 H), 3.42 (m, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 3.84 (s, 4 H), 3.98 (m, 4 H) 及び 7.11 (s, 1 H)。

【 0 2 9 3 】

参照実施例 6 0

【 0 2 9 4 】

【化 9 1】



【0295】

2 - クロロ - 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

10

2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド (254 mg)、1 - シクロプロピル - ピペラジンジ - HCl (264 mg)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (619 mg) 及びトリメチルオルトギ酸 (968 μ L) の混合物を、無水 1 , 2 - ジクロロエタン (25 mL) 中で室温にて 12 時間攪拌し、次にジクロロメタン (50 mL) で希釈し、50 % 重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機相を乾燥 (Mg SO₄) させ、溶媒を減圧下で除去して、残留物を得て、それを、フラッシュシリカクロマトグラフィーを使用して精製して、標記化合物 (217 mg) をもみ革色の固体として得た。

¹H (400 MHz, CDCl₃) 0.37 (m, 4H); 1.51 (m, 1H); 2.59 (m, 8H); 3.63 (s, 2H); 3.77 (m, 4H); 3.85 (m, 4H); 7.02 (s, 1H)。

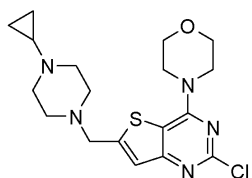
20

【0296】

参照実施例 6 1

【0297】

【化 9 2】



30

【0298】

2 - クロロ - 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド (254 mg) と 1 - シクロプロピルピペラジンジ - HCl (352 mg) の混合物を、2 - クロロ - 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジンに関して記載された還元的アミノ化条件下で反応させて、標記化合物 (279 mg) を白色の固体として得た。

¹H (400 MHz, CDCl₃) 0.40 (m, 4H); 1.65 (m, 4H); 2.63 (m, 8H); 3.81 (s, 2H); 3.86 (m, 4H); 4.01 (m, 4H); 7.18 (s, 1H)。

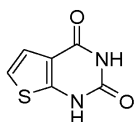
40

【0299】

参照実施例 6 2

【0300】

【化 9 3】



【0301】

1 H - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン

50

無水ジクロロメタン (270 mL) 中のメチル - 2 - アミノチオフェン - 3 - カルボキシレート (10.0 g、63.7 mmol) の - 78 に冷却した攪拌溶液に、クロロスルホニルイソシアナート (7.6 mL、87.2 mmol) を 25 分間かけて滴下した。温度を室温に温め、40 分間攪拌した。反応混合物を蒸発させた。得られた粗固体を、6 M 塩酸 (250 mL) で処理し、100 で 35 分間加熱した。冷却した反応混合物を固体の炭酸ナトリウムで pH 3 に中和した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、3 - ウレイド - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (13.5 g) を得た。

【 0302 】

2 - プロパノール (100 mL) 中の 3 - ウレイド - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (13.5 g、67.5 mmol) の攪拌懸濁液に、水 (40 mL) 中の水酸化ナトリウム (5.5 g、137.5 mmol) を加えた。混合物を 80 で 3.5 時間攪拌した。冷却した反応混合物を 2 M 水酸化ナトリウム溶液 (100 mL) に注ぎ、濃塩酸を注意深く加えることにより pH 3 に酸性化した。沈殿物を減圧下で濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、1 H - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン (8.83 g) を得た。

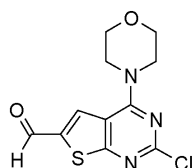
10

【 0303 】

参照実施例 63

【 0304 】

【 化 94 】



20

【 0305 】

2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド

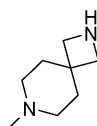
1 H - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオンから、1 H - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオンに関して記載された同様の手順を使用して調製した。

【 0306 】

参照実施例 64

【 0307 】

【 化 95 】



30

【 0308 】

7 - メチル - 2, 7 - ジアザ - スピロ [3.5] ノナン

DCE (10 mL) 中の 2, 7 - ジアザ - スピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル塩酸塩 (100 mg、0.381 mmol) の溶液に、ホルムアルデヒド (37 % w/w、40 μL、0.537 mmol) の水溶液を加えた。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (121 mg、0.571 mmol) を加え、攪拌を 1 時間続けた。水を反応混合物に加えた後、Isolute (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付した。カートリッジを MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の 2 M NH₃ で溶離して、7 - メチル - 2, 7 - ジアザ - スピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た。DCM (5 mL) 中の 7 - メチル - 2, 7 - ジアザ - スピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの溶液に、TFA (1 mL) を加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を Isolute (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付し、MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の 2 M NH₃ で溶離して、標記化合物を無色の油状物 (45 mg、84 %) として得た。

40

50

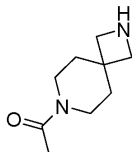
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.81 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.28 (m, 2 H), 3.22 (s, 4 H) 及び 3.38 (bs, 2 H)。

【 0 3 0 9 】

参照実施例 6 5

【 0 3 1 0 】

【 化 9 6 】



10

【 0 3 1 1 】

1 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) - エタノン

DCM (3 mL) 中の 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (70 mg、0 . 309 mmol) の溶液に、アセチルクロリド (32 μL 、0 . 450 mmol) 及びトリエチルアミン (54 μL 、0 . 526 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をIsolute (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付し、MeOHで洗浄し、次にMeOH中の2M NH_3 で溶離して、DCM (3 mL) 中の 7 - アセチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た。7 - アセチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの溶液に、TFA (1 mL) を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をIsolute (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付し、MeOHで洗浄し、次にMeOH中の2M NH_3 で溶離して、標記化合物を無色の油状物 (41 mg、79 %) として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.69-1.79 (m, 2 H), 1.78-1.83 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 3.32-3.37 (m, 2 H), 3.39-3.45 (m, 2 H) 及び 3.37-3.57 (m, 4 H)。

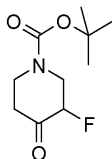
【 0 3 1 2 】

参照実施例 6 6

【 0 3 1 3 】

【 化 9 7 】

30



【 0 3 1 4 】

3 - フルオロ - 4 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

無水DMF (5 mL) 中の 4 - オキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2 . 5 g、12 . 55 mmol) の溶液に、クロロトリメチルシラン (1 . 95 mL、15 . 37 mmol) 及びトリエチルアミン (4 . 18 mL、30 . 0 mmol) を加えた。得られた乳濁した混合物を80 °Cで17時間加熱し、次に室温に冷却した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥 (MgSO_4) させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - トリメチルシラニルオキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを淡黄色の油状物 (1 . 86 g、55 %) として得た。アセトニトリル (80 mL) 中の 4 - トリメチルシラニルオキシ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 . 86 g、6 . 852 mmol) の溶液に、Selectfluor (商標) (2 . 7 g、7 . 622 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO_4) し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を無色

40

50

の油状物 (1 . 1 3 g 、 7 6 %) として得た。

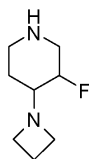
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.46-1.54 (s, 9 H), 2.42-2.65 (m, 3 H), 3.19-3.33 (m, 1 H), 4.15 (m, 1 H), 4.45 (m, 1 H) 及び 4.83 (dt, $J = 47.8, 7.8$ Hz, 1 H)。

【 0 3 1 5 】

参照実施例 6 7

【 0 3 1 6 】

【 化 9 8 】



10

【 0 3 1 7 】

(±) - (cis) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - フルオロ - ピペリジン

7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナンの調製で使用方法にしたがって、3 - フルオロ - 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルをホルムアルデヒドの代わりに、アゼチジンを 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル塩酸塩の代わりに使用して調製した。標記化合物を無色の油状物 (2 0 5 mg 、 5 6 %) として得た。

【 0 3 1 8 】

D C M (3 mL) 中の生成物に T F A (1 mL) を加え、得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を Isolute (登録商標) S C X - 2 カートリッジに付し、M e O H で洗浄し、次に M e O H 中の 2 M N H ₃ で溶離して、標記化合物を無色の油状物 (2 0 5 mg 、 5 6 %) として得た。

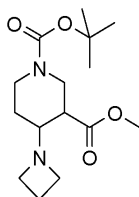
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.40-1.57 (m, 2 H), 2.01-2.24 (m, 3 H), 2.48-2.72 (m, 2 H), 3.06-3.12 (m, 1 H), 3.18-3.34 (m, 5 H) 及び 4.48 (d, $J = 50.0$ Hz, 1 H)。

【 0 3 1 9 】

参照実施例 6 8

【 0 3 2 0 】

【 化 9 9 】



20

30

【 0 3 2 1 】

(±) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル

D C E (1 1 mL) 中の 4 - オキソ - ピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル (1 0 0 mg 、 0 . 3 8 9 mmol) の溶液に、アゼチジン (3 3 mg 、 0 . 5 7 8 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 0 分間撹拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 3 2 mg 、 0 . 6 2 3 mmol) を加え、撹拌を 2 時間続けた。水を反応混合物に加えた後に、Isolute (登録商標) S C X - 2 カートリッジに付した。カートリッジを M e O H で洗浄し、次に M e O H 中の 2 M N H ₃ で溶離して、標記化合物を無色の油状物 (1 0 2 mg 、 8 8 %) として得た。

[M + H] ⁺ 2 9 9 . 2

【 0 3 2 2 】

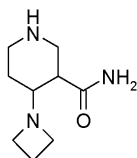
参照実施例 6 9

【 0 3 2 3 】

40

50

【化 1 0 0】



【 0 3 2 4】

(±) - (cis) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 3 - カルボン酸アミド及び
(±) - (trans) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 3 - カルボン酸アミド

無水DMF (1.3 mL) 中の 4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル (0.66 g, 2.21 mmol) の溶液に、ホルムアミド (370 µL, 9.32 mmol) を加えた。混合物を 100 ° に加熱し、MeOH 中のナトリウムメトキシドの溶液 (25 % w/w, 330 µL, 1.44 mmol) を、加熱を 2 時間続けながら加えた。反応混合物を室温に冷却し、次に Isolute (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付した。カートリッジを MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の 2 M NH₃ で溶離して、4 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - カルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た。DCM (40 mL) 中の 4 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - カルバモイル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの溶液に、TFA (5 mL) を加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を Isolute (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付し、MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の 2 M NH₃ で溶離して、標記化合物の 1 : 1 cis : trans 混合物を無色の油状物 (280 mg, 69 %) として得た。

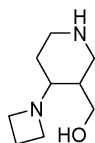
[M + H]⁺ 184.3

【 0 3 2 5】

参照実施例 70

【 0 3 2 6】

【化 1 0 1】



【 0 3 2 7】

(±) - (cis) - (4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 3 - イル) - メタノール及び

(±) - (trans) - (4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 3 - イル) - メタノール

無水DCM (10 mL) 中の 4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 3 - メチルエステル (373 mg, 1.25 mmol) の溶液に、ヘキサン類中の水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液 (1 M, 3.8 mL, 3.8 mmol) を -70 ° でゆっくりと加えた。反応混合物を -10 ° に 90 分間かけて温まるにまかせて、次に室温で 15 分間攪拌した。水を反応混合物に加えた後、Isolute (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付した。カートリッジを MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の 2 M NH₃ で溶離して、4 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た。DCM (10 mL) 中の 4 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの溶液に、TFA (1 mL) を加え、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を Isolute (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付し、MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の 2 M NH₃ で溶離して、標記化合物の 1 : 1 cis : trans 混合物を無色の油状物 (188 mg, 88 %) として得た。

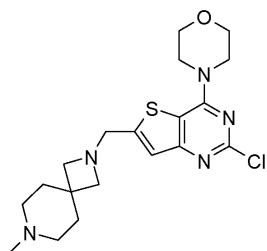
[M + H] ⁺ 171 . 1

【 0328 】

参照実施例 7 1

【 0329 】

【 化 102 】



10

【 0330 】

2 - クロロ - 6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

DCE (7 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド (72 mg、0 . 254 mmol) の溶液に、7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン (45 mg、0 . 321 mmol) を加えた。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (81 mg、0 . 382 mmol) を加え、攪拌を 3 時間続けた。反応混合物に水を加え、得られた溶液を Isolute (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付した。カートリッジを MeOH で洗浄し、所望の生成物を MeOH 中の 2 M NH₃ で溶離し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を黄色の油状物 (31 mg、30 %) として得た。

20

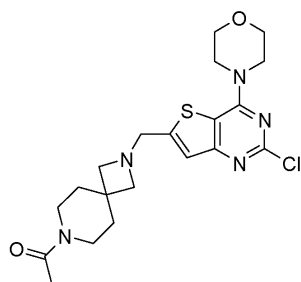
[M + H] ⁺ 408 . 2

【 0331 】

参照実施例 7 2

【 0332 】

【 化 103 】



30

【 0333 】

1 - [2 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル] エタノン

40

2 - クロロ - 6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用された方法にしたがって、1 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル) - エタノンを 7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナンの代わりに使用して調製した。標記化合物を無色の固体 (47 mg、61 %) として得た。

[M + H] ⁺ 436 . 5

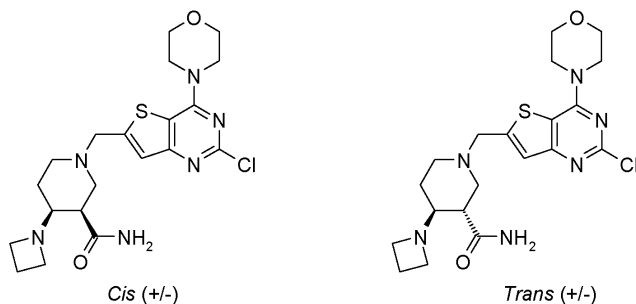
【 0334 】

参照実施例 7 3

【 0335 】

50

【化 1 0 4】



10

【 0 3 3 6】

(±) - (cis) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸アミド及び

(±) - (trans) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸アミド

2 - クロロ - 6 - (7 - メチル - 2, 7 - ジアザ - スピロ [3.5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジンの調製で使用方法にしたがって、4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 3 - カルボン酸アミドを7 - メチル - 2, 7 - ジアザ - スピロ [3.5] ノナンの代わりに使用して調製した。標記化合物をカラムクロマトグラフィーにより分離した。

20

(±) - (cis) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸アミド：褐色の固体 (62 mg、10%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.51-1.73 (m, 2 H), 2.00-2.12 (m, 3 H), 2.15 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1 H), 2.22-2.30 (m, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 2.93 (bd, J = 11.4 Hz, 1 H), 3.16-3.28 (m, 4 H), 3.56 (dt, J = 11.3, 2.3 Hz, 1 H), 3.76-3.88 (m, 6H), 93-3.98 (m, 4 H), 5.46-5.51 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H) 及び 9.07 (bs, 1 H)。

【 0 3 3 7】

(±) - (trans) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 3 - カルボン酸アミド：白色の固体 (153 mg、25%)。

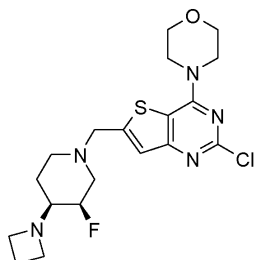
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.48-1.54 (m, 1 H), 1.78-1.83 (m, 1 H), 1.98-2.06 (m, 2 H), 2.30-2.35 (m, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.53-2.60 (m, 2 H), 2.72 (m, 1 H), 2.91 (dd, J = 11.6, 3.5 Hz, 1 H), 3.20-3.27 (m, 4 H), 3.79 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 3.84 (m, 4 H), 3.94-3.99 (m, 4 H), 5.46 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H) 及び 7.75 (bs, 1 H)。

【 0 3 3 8】

参照実施例 7 4

【 0 3 3 9】

【化 1 0 5】



50

【 0 3 4 0 】

6 - ((cis) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

2 - クロロ - 6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用された方法にしたがって、(cis) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - フルオロ - ピペリジンを 7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナンの代わりに使用して調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (2 8 4 mg、5 7 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 2 6 . 5

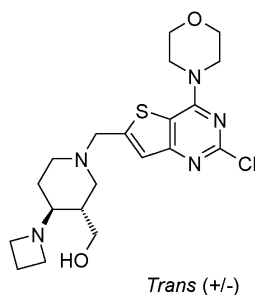
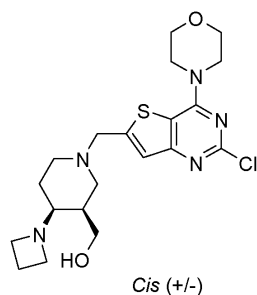
【 0 3 4 1 】

10

参照実施例 7 5

【 0 3 4 2 】

【 化 1 0 6 】



20

【 0 3 4 3 】

(±) - [(cis) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 3 - イル] - メタノール及び

(±) - [(trans) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 3 - イル] - メタノール

2 - クロロ - 6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用される方法にしたがって、(4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 3 - イル) - メタノールを 7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナンの代わりに使用して調製した。標記化合物をカラムクロマトグラフィーにより分離した。

30

[(cis) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 3 - イル] - メタノール：褐色の固体 (8 3 mg、1 9 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.61 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 2.04-2.12 (m, 4 H), 2.12-2.19 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.00 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.18-3.37 (m, 4 H), 3.59-3.74 (m, 3 H), 3.85 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.98 (m, 4 H), 4.40 (t, J = 10.6 Hz, 1 H) 及び 7.11 (s, 1 H)。

40

【 0 3 4 4 】

[(trans) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 3 - イル] - メタノール：褐色の固体 (4 2 mg、9 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 1.61 (m, 2 H), 1.81 (m, 1 H), 2.04-2.12 (m, 3 H), 2.12-2.19 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 2.79 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 3.18-3.37 (m, 4 H), 3.59-3.74 (m, 2 H), 3.77 (m, 2 H), 3.85 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.98 (m, 4 H) 及び 7.11 (s, 1 H)。

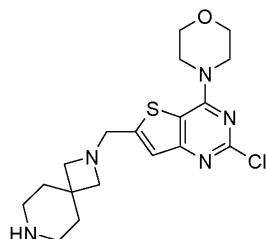
【 0 3 4 5 】

50

参照実施例 7 6

【 0 3 4 6 】

【 化 1 0 7 】



10

【 0 3 4 7 】

2 - クロロ - 6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

2 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、2 - クロロ - 6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用した方法にしたがって、2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] - ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナンの代わりに調製した。次いで、2 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを B O C 脱保護して、標記化合物を淡黄色の油状物 (2 8 7 mg、5 8 %) として得た。

20

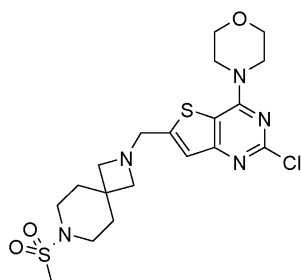
[M + H] ⁺ 3 9 4 . 3

【 0 3 4 8 】

参照実施例 7 7

【 0 3 4 9 】

【 化 1 0 8 】



30

【 0 3 5 0 】

2 - クロロ - 6 - (7 - メタンスルホニル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

無水 D C M (3 mL) 中の 2 - クロロ - 6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (7 1 mg、0 . 1 8 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (1 6 0 μL、1 . 4 6 mmol) 及び無水 D C M (0 . 5 mL) 中のメタンスルホニルクロリドの溶液 (1 7 μL、0 . 2 2 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1 8 時間攪拌し、次に D C M 及びブラインで希釈した。有機層を分離し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を黄色の油状物 (5 5 mg、6 5 %) として得た。

40

[M + H] ⁺ 4 7 2 . 3

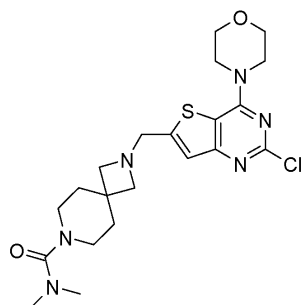
【 0 3 5 1 】

参照実施例 7 8

50

【 0 3 5 2 】

【 化 1 0 9 】



10

【 0 3 5 3 】

2 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸ジメチルアミド

2 - クロロ - 6 - (7 - メタンスルホニル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用した方法にしたがって、ジメチルカルバモイルクロリドをメタンスルホニルクロリドの代わりに使用して調製した。標記化合物を黄色の油状物 (3 9 mg、4 2 %) として得た。

20

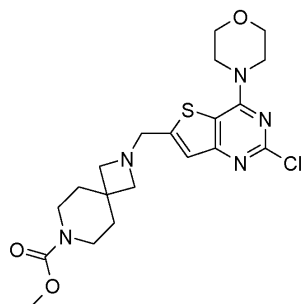
[M + H] ⁺ 4 6 5 . 4

【 0 3 5 4 】

参照実施例 7 9

【 0 3 5 5 】

【 化 1 1 0 】



30

【 0 3 5 6 】

2 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸メチルエステル

2 - クロロ - 6 - (7 - メタンスルホニル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用した方法にしたがって、クロロギ酸メチルをメタンスルホニルクロリドの代わりに使用して調製した。標記化合物を無色の油状物 (2 0 mg、2 8 %) として得た。

40

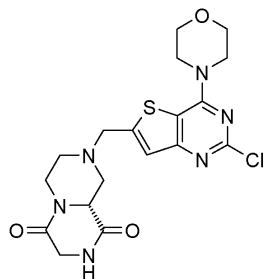
[M + H] ⁺ 4 5 2 . 4

【 0 3 5 7 】

参照実施例 8 0

【 0 3 5 8 】

【化 1 1 1】



【0359】

10

(R)-8-(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル)-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-1,4-ジオン

4-(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル)-3,3-ジメチル-ピペラジン-2-オンの調製で使用方法にしたがって、(R)-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-1,4-ジオンを3,3-ジメチル-ピペラジン-2-オンの代わりに使用して調製した。標記化合物をクリーム色の固体(23 mg、29%)として得た。

[M+H]⁺ 437.2

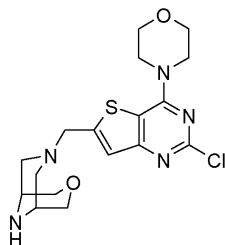
【0360】

20

参照実施例 8 1

【0361】

【化 1 1 2】



30

【0362】

7-(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル)-3-オキサ-7,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナン

4-(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル)-3,3-ジメチル-ピペラジン-2-オンの調製で使用方法にしたがって、3-オキサ-7,9-ジアザ-ビシクロ[3.3.1]ノナンを3,3-ジメチル-ピペラジン-2-オンの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体(28 mg、52%)として得た。

[M+H]⁺ 396.3

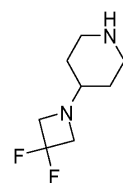
【0363】

40

参照実施例 8 2

【0364】

【化 1 1 3】



【0365】

50

4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン

D C E (5 0 mL) 中の 4 - オキソ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 . 0 g 、 5 . 0 mmol) の溶液に、 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (7 1 2 mg 、 5 . 5 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 . 5 9 g 、 7 . 5 mmol) を加え、攪拌を 1 7 時間続けた。反応混合物をブラインで希釈し、D C M で抽出した。有機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを淡黄色の固体 (1 . 2 g 、 8 8 %) として得た。D C M (4 mL) 中の 4 - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (5 5 2 mg 、 2 . 0 mmol) の溶液に、T F A (2 mL) を加え、得られた混合物を室温で 4 5 分間攪拌した。反応混合物を Isolute (登録商標) S C X - 2 カートリッジに付した。カートリッジを M e O H で洗浄し、次に M e O H 中の 2 M NH_3 で溶離して、標記化合物を淡黄色の固体 (2 7 1 mg 、 7 7 %) として得た。

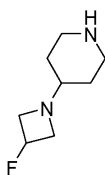
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 1.16-1.27 (m , 2 H) , 1.63-1.72 (m , 2 H) , 2.14-2.23 (m , 1 H) , 2.54-2.62 (m , 2 H) , 3.09 (dt , $J = 12.7, 3.9$ Hz , 2 H) 及び 3.46-3.57 (m , 4 H) 。

【 0 3 6 6 】

参照実施例 8 3

【 0 3 6 7 】

【 化 1 1 4 】



【 0 3 6 8 】

4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン

4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - ピペリジンの調製で使用方法にしたがって、3 - フルオロアゼチジンを 3 , 3 - ジフルオロアゼチジンの塩酸塩の代わりに調製した。標記化合物を無色の油状物 (1 8 0 mg 、 3 9 %) として得た。

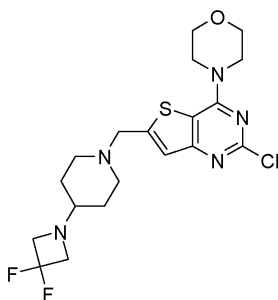
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 1.13-1.24 (m , 2 H) , 1.64 (dd , $J = 12.6, 4.3$ Hz , 2 H) , 2.16-2.23 (m , 1 H) , 2.82-2.91 (m , 2 H) , 3.01-3.14 (m , 2 H) , 3.59-3.67 (m , 2 H) , 3.78-3.95 (m , 2 H) , 5.10 (dm , $J = 55.8$ Hz , 1 H) 。

【 0 3 6 9 】

参照実施例 8 4

【 0 3 7 0 】

【 化 1 1 5 】



【 0 3 7 1 】

2 - クロロ - 6 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1

10

20

30

40

50

- イルメチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

2 - クロロ - 6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用方法にしたがって、4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - ピペリジンを7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナンの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (115 mg、74 %) として得た。

[M + H] ⁺ 444 . 4

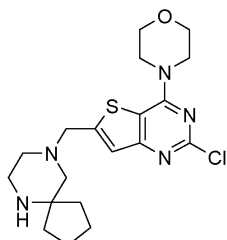
【 0372 】

参照実施例 8 5

【 0373 】

【 化 116 】

10



【 0374 】

2 - クロロ - 6 - (6 , 9 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 9 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

20

2 - クロロ - 6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用方法にしたがって、6 , 9 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン二塩酸塩を7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナンの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (76 mg、53 %) として得た。

[M + H] ⁺ 408 . 5

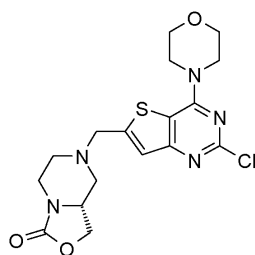
【 0375 】

参照実施例 8 6

【 0376 】

【 化 117 】

30



【 0377 】

(R) - 7 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - オキサゾロ [3 , 4 - a] ピラジン - 3 - オン

40

2 - クロロ - 6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用方法にしたがって、(R) - ヘキサヒドロ - オキサゾロ [3 , 4 - a] ピラジン - 3 - オンを、7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナンの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (71 mg、50 %) として得た。

[M + H] ⁺ 410 . 5

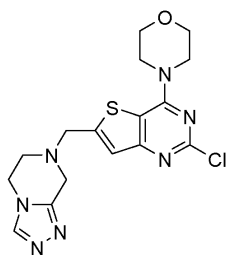
【 0378 】

参照実施例 8 7

50

【 0 3 7 9 】

【 化 1 1 8 】



10

【 0 3 8 0 】

7 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン

4 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 2 - オンの調製で使用した方法にしたがって、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジンを 3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 2 - オンの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (1 1 5 mg、8 4 %) として得た。

[M + H] ⁺ 3 9 2 . 3

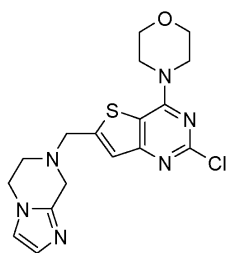
20

【 0 3 8 1 】

参照実施例 8 8

【 0 3 8 2 】

【 化 1 1 9 】



30

【 0 3 8 3 】

2 - クロロ - 6 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

4 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 2 - オンの調製で使用した方法にしたがって、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジンを 3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 2 - オンの代わりに使用して調製した。標記化合物を淡褐色の固体 (5 0 mg、5 2 %) として得た。

[M + H] ⁺ 3 9 1 . 3

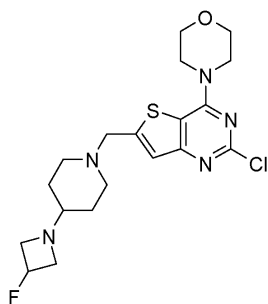
40

【 0 3 8 4 】

参照実施例 8 9

【 0 3 8 5 】

【化 1 2 0】



10

【0 3 8 6】

2 - クロロ - 6 - [4 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

2 - クロロ - 6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用方法にしたがって、4 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピペリジンを、7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナンの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (2 0 1 mg、4 7 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 2 6 . 1

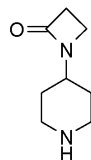
【0 3 8 7】

20

参照実施例 9 0

【0 3 8 8】

【化 1 2 1】



【0 3 8 9】

1 - ピペリジン - 4 - イル - アゼチジン - 2 - オン

30

無水 T H F (7 5 mL) 中の 4 - (2 - メトキシカルボニル - エチルアミノ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (3 . 4 g、1 2 . 0 mmol) の溶液に、ジエチルエーテル中のメチルマグネシウムブロミドの溶液 (3 M、6 mL、1 8 mmol) を 0 でゆっくりと加えた。反応混合物を 0 で 3 時間攪拌し、次に室温に温まるにまかせ、攪拌を 7 2 時間続けた。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を E t O A c と塩化アンモニウム水溶液に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (2 - オキソ - アゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを淡黄色の油状物 (5 9 8 mg、2 0 %) として得た。D C M (6 mL) 中の 4 - (2 - オキソ - アゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (5 9 5 mg、2 . 3 4 mmol) の溶液に、T F A (2 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。得られた残留物を Isolute (登録商標) S C X - 2 カートリッジに付し、M e O H で洗浄し、次に M e O H 中の 2 M N H ₃ で溶離して、標記化合物を淡黄色の固体 (3 2 5 mg、9 0 %) として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) : 1.48-1.61 (m, 2 H), 1.83 (dd, J = 12.6, 3.7 Hz, 2 H), 2.54-2.67 (m, 2 H), 2.86 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 3.10 (dt, J = 12.6, 3.5 Hz, 2 H), 3.22 (t, J = 4.0 Hz, 2 H) 及び 3.66 (m, 1 H)。

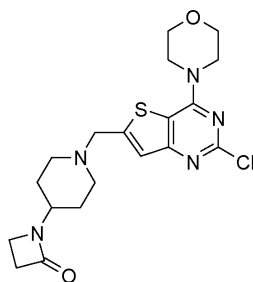
【0 3 9 0】

参照実施例 9 1

【0 3 9 1】

50

【化 1 2 2】



【0 3 9 2】

10

1 - [1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - アゼチジン - 2 - オン

2 - クロロ - 6 - (7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用方法にしたがって、1 - ピペリジン - 4 - イル - アゼチジン - 2 - オンを 7 - メチル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナンの代わりに使用して調製した。標記化合物を淡黄色の固体 (2 0 5 mg、8 1 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 2 2 . 3

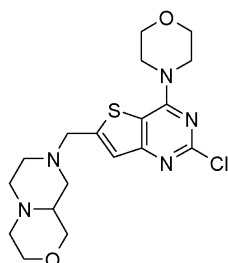
【0 3 9 3】

参照実施例 9 2

20

【0 3 9 4】

【化 1 2 3】



30

【0 3 9 5】

(±) - 8 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - オクタヒドロ - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

4 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペラジン - 2 - オンの調製で使用方法にしたがって、オクタヒドロ - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジンをピペラジン - 2 - オンの代わりに使用して調製した。標記化合物を白色の固体 (7 9 mg、6 4 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 1 0 . 2

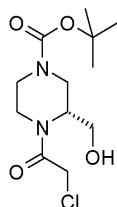
【0 3 9 6】

参照実施例 9 3

40

【0 3 9 7】

【化 1 2 4】



【0 3 9 8】

50

(R) - 4 - (2 - クロロ - アセチル) - 3 - ヒドロキシメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

DCM (20 mL) 中の (R) - 3 - ヒドロキシメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (795 mg、3.68 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (1.53 mL、11.04 mmol) を加えた。得られた混合物を 0 に冷却した後、クロロアセチルクロリド (325 μ L、4.05 mmol) を滴下した。混合物を室温に温め、5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液と DCM に分配した。有機層を分離し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機画分を乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を回転異性体の混合物 (710 mg、66%) である無色の油状物として得た。

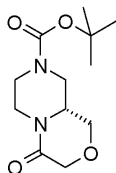
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.48 (s, 9H), 2.80-2.92 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 1/2H), 3.60-3.74 (m, 21/2H), 3.96-4.16 (m, 31/2H), 4.22-4.30 (m, 1/2H), 4.32-4.40 (m, 1/2H) 及び 4.63 (bs, 1/2H)。

【0399】

参照実施例 9 4

【0400】

【化125】



【0401】

(R) - 4 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - カルボン酸tert - ブチルエステル

THF (16 mL) 中の (R) - 4 - (2 - クロロ - アセチル) - 3 - ヒドロキシメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (710 mg、2.45 mmol) の溶液に、カリウムtert - ブトキシド (326 mg、2.91 mmol) を 0 で加えた。得られた混合物を 75 分間攪拌した後、AcOH (0.6 mL) を加えた。得られた混合物を水と DCM に分配し、水層をさらなる DCM で抽出した。合わせた有機画分を乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を無色の油状物 (570 mg、91%) として得た。

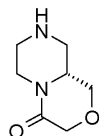
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.48 (s, 9H), 2.69 (td, J = 12.9, 3.0 Hz, 2H), 2.78-2.89 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.96-4.10 (m, 3H), 4.14 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.8 Hz, 1H) 及び 4.57 (m, 1H)。

【0402】

参照実施例 9 5

【0403】

【化126】



【0404】

(R) - ヘキサヒドロ - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 4 - オン

DCM (5 mL) 中の (R) - 4 - オキソ - ヘキサヒドロ - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 - カルボン酸tert - ブチルエステルの溶液に、TFA (1 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。得られた残留物を、トルエンと共沸し、次に SCX カラムにより精製して、標記化合物を無色の油状物 (6

0 mg、76%)として得た。

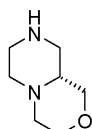
^1H NMR (400 MHz, MeOD): 2.46-2.55 (m, 1H), 2.59-2.76 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.10 (s, 2H) 及び 4.42-4.48 (m, 1H)。

【0405】

参照実施例 9 6

【0406】

【化127】



10

【0407】

(R)-オクタヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン

ジオキサン(5 mL)中の(R)-ヘキサヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-4-オン(60 mg、0.39 mmol)の溶液に、 LiAlH_4 (1.5 mL、THF中の1 M溶液)を加えた。得られた混合物を80 で2.5時間加熱した後、 $i\text{PrOH}$ (0.5 mL)、続いて飽和 Na_2SO_4 水溶液(3 mL)を加えた。更なる Na_2SO_4 を加え、得られた混合物を、セライトを通して濾過し、 EtOAc で洗浄した。得られた残留物を NH_2 カラムにより精製して、標記化合物を油状物(40 mg、73%)として得た。

20

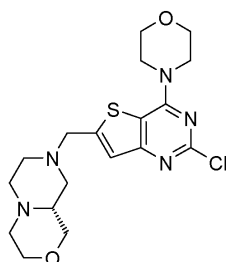
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.17-2.30 (m, 2H), 2.36-2.47 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.23 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.61-3.75 (m, 2H) 及び 3.79-3.87 (m, 1H)。

【0408】

参照実施例 9 7

【0409】

【化128】



30

【0410】

(R)-8-(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル)-オクタヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン

(S)-4-(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル)-3-イソプロピル-ピペラジン-2-オンの調製で使用した方法にしたがって、(R)-オクタヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジンを、(S)-3-イソプロピル-ピペラジン-2-オンの代わりに使用して調製した。標記化合物を淡黄色の固体(57 mg、62%)として得た。

40

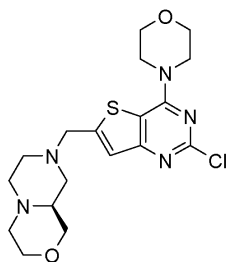
$[\text{M} + \text{H}]^+ 410.3$

【0411】

参照実施例 9 8

【0412】

【化 1 2 9】



【 0 4 1 3 】

10

(S) - 8 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - オクタヒドロ - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン

(S) - 4 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 3 - イソプロピル - ピペラジン - 2 - オンの調製で使用方法にしたがって、(S) - オクタヒドロ - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジンを、(S) - 3 - イソプロピル - ピペラジン - 2 - オンの代わりに使用して調製した。標記化合物を淡黄色の固体 (210 mg、90%) として得た。

[M + H]⁺ 410.3

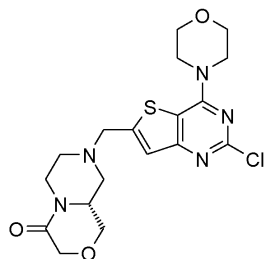
【 0 4 1 4 】

参照実施例 9 9

20

【 0 4 1 5 】

【化 1 3 0】



30

【 0 4 1 6 】

(R) - 8 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 4 - オン

(S) - 4 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 3 - イソプロピル - ピペラジン - 2 - オンの調製で使用方法にしたがって、(R) - ヘキサヒドロ - ピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 4 - オンを、(S) - 3 - イソプロピル - ピペラジン - 2 - オンの代わりに使用して調製した。標記化合物を褐色の固体 (79 mg、69%) として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.96-2.03 (m, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 2.78-2.85 (m, 2 H), 2.94 (m, 1 H), 3.48 (dd, J = 11.9, 7.7 Hz, 1 H), 3.63-3.68 (m, 1 H), 3.78-3.83 (m, 6 H), 3.92 (m, 1 H), 3.93-3.99 (m, 4 H), 4.05-4.18 (m, 2 H), 4.57 (m, 1 H) 及び 7.16 (s, 1 H)。

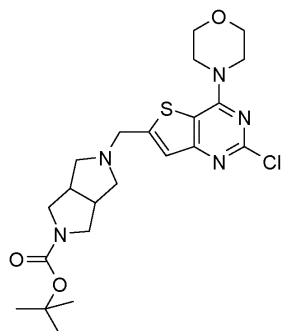
40

【 0 4 1 7 】

参照実施例 1 0 0

【 0 4 1 8 】

【化 1 3 1】



10

【 0 4 1 9】

5 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

D M F (5 mL) 中の 6 - プロモメチル - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (1 7 5 mg、0 . 5 0 mmol) の溶液に、ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 6 0 mg、0 . 7 5 4 mmol) 及び炭酸カリウム (1 3 6 mg、0 . 9 8 4 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に水及び E t O A c で希釈した。有機層を単離し、次にブラインで洗淨し、乾燥 (M g S O ₄) させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物をオフホワイトの固体 (2 1 8 mg、9 0 %) として得た。

20

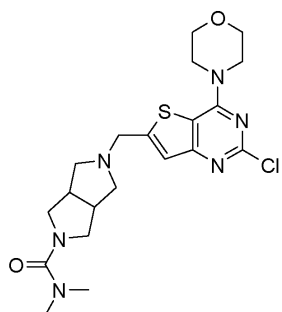
[M + H] ⁺ 4 8 0 . 3

【 0 4 2 0】

参照実施例 1 0 1

【 0 4 2 1】

【化 1 3 2】



30

【 0 4 2 2】

5 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸ジメチルアミド

40

D C M (4 . 5 mL) 中の 5 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2 5 0 mg、0 . 5 2 mmol) の溶液に、T F A (0 . 5 mL) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に Isolute (登録商標) S C X - 2 カートリッジに付した。カートリッジを M e O H で洗淨し、次に M e O H 中の 2 M N H ₃ で溶離し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を D C M (6 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0 . 4 8 mL、3 . 2 8 mmol) を加えた。反応混合物を 0 °C に冷却し、次に D C M (0 . 5 mL) 中のジメチルカルバモイルクロリド (5 7 μL、0 . 6 1 5 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に水と D C M に分配した。有機層を分

50

離し、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na_2SO_4) をさせ、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を無色の油状物 (55 mg、24%) として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.51 (m, 2 H), 2.66-2.73 (m, 2 H), 2.76-2.80 (m, 2 H), 2.84 (s, 6 H), 3.17-3.24 (m, 2 H), 3.47-3.55 (m, 2 H), 3.82 (m, 4 H), 3.85 (s, 2 H), 3.94-3.99 (m, 4 H) 及び 7.12 (s, 1 H)。

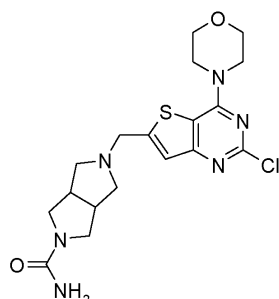
【0423】

参照実施例 102

【0424】

【化133】

10



【0425】

20

5 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸アミド
DCM (4.5 mL) 中の 5 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (250 mg、0.52 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に Isolute (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付した。カートリッジを MeOH で洗浄し、次に MeOH 中の 2 M NH_3 で溶離し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を DCM (5 mL) に溶解し、トリメチルシリルイソシアナート (139 μL 、1.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に DCM と飽和 NaHCO_3 水溶液に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na_2SO_4) をさせ、減圧下で濃縮して、標記化合物を無色の油状物 (185 mg、84%) として得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.63 (m, 2 H), 2.71 (m, 2 H), 2.89-2.96 (m, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 3.57-3.67 (m, 2 H), 3.82-3.86 (m, 4 H), 3.89 (s, 2 H), 3.95-4.00 (m, 4 H), 4.32 (bs, 2 H) 及び 7.13 (s, 1 H)。

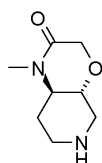
【0426】

参照実施例 103

【0427】

【化134】

40



【0428】

(4R*, 4aR*) - 1 - メチル - ヘキサヒドロ - ピリド [3, 4 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - オン

ジクロロメタン (100 mL) 中の 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン (2.96 g、35.6 mmol) の攪拌溶液に、二炭酸ジ - tert - ブチル (8.54 g、39.1 mmol)、続いてトリエチルアミン (5.46 mL、39.1 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物

50

を室温で一晩攪拌し、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム溶液に分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、分離し、乾燥 (MgSO_4) をさせて、3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを黄色の液体 (6.27 g) として得た。

【0429】

ジクロロメタン (35 mL) 中の 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (6.27 g、34.2 mmol) の 0 ° C に冷却した攪拌溶液に、ジクロロメタン (50 mL) 中の m - クロロペルオキシ安息香酸 (8.65 g、1.1 当量) の溶液を滴下した。混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物をジクロロメタンと 5 % 炭酸カリウム溶液に分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、分離し、乾燥 (MgSO_4) をさせた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、(±) 7 - オキサ - 3 - アザビシクロ [4.1.0] ヘプタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4.43 g) を淡黄色の液体として得た。

【0430】

エタノール (20 mL) 中の (±) 7 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [4.1.0] ヘプタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.4 g、12.06 mmol) の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (1.00 g、15.62 mmol) 及び塩化アンモニウム (840 mg、15.79 mmol) を加えた。得られた混合物を一晩加熱還流し、次に酢酸エチルと水に分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、分離し、乾燥 (MgSO_4) をさせた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、(3R*, 4R*) - 4 - アジド - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.95 g) 及び (3S*, 4S*) - 3 - アジド - 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (312 mg) を得た。

【0431】

これらの位置異性体の構造を COSY - 4 / HSQC / NOESY / DEPT - Q 実験により確認した。

【0432】

エタノール (50 mL) 中の (3R*, 4R*) - 4 - アジド - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.96 g、12.23 mmol) の溶液に、窒素を流した。パラジウム (活性炭上の 10 wt %) (~ 300 mg) を加え、混合物に水素を流し、次に水素バルーン下で室温にて一晩攪拌した。反応混合物を、セライトを通して濾過し、濾液を蒸発させて、(3R*, 4R*) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.73 g) を得た。

【0433】

ジクロロメタン (30 mL) 中の (3R*, 4R*) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.64 g、12.22 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (1.87 mL、13.41 mmol) を加え、0 ° C に冷却した。クロロアセチルクロリド (0.97 mL、12.18 mmol) を滴下した。混合物を室温に温め、一晩攪拌した。混合物をジクロロメタンとブラインに分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、分離し、乾燥 (MgSO_4) をさせた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、(3R*, 4R*) - 4 - (2 - クロロ - アセチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.70 g) を得た。

【0434】

テトラヒドロフラン (30 mL) 中の (3R*, 4R*) - 4 - (2 - クロロ - アセチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.70 g、9.23 mmol) の 0 ° C に冷却した攪拌溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散、830 mg、1.1 当量) を少量ずつ加えた。混合物を室温に温め、6 時間攪拌した。混合物をジクロロメタンとブラインに分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、分離し、乾燥 (MgSO_4) をさせた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、(4aR*, 8aR*) - 2 - オキソ - オクタヒドロ - ピリド [3, 4 - b] [1, 4

10

20

30

40

50

】オキサジン - 6 - カルボン酸tert - ブチルエステル (1 . 3 1 g) を得た。

【 0 4 3 5 】

ジメチルホルムアミド (1 0 mL) 中の (4 a R ^{*} , 8 a R ^{*}) - 2 - オキソ - オクタヒドロ - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボン酸tert - ブチルエステル (7 0 0 mg、2 . 7 3 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散、1 8 0 mg、1 . 1 当量) を 0 で加えた。混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、次にヨードメタン (0 . 1 9 mL、3 . 0 5 mmol) を加えた。混合物を室温に温め、一晩攪拌した。

【 0 4 3 6 】

混合物を酢酸エチルと水に分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、分離し、乾燥 (M g S O ₄) させて、(4 a R ^{*} , 8 a R ^{*}) - 1 - メチル - 2 - オキソ - オクタヒドロ - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボン酸tert - ブチルエステル (5 1 3 mg) を得た。

10

【 0 4 3 7 】

ジクロロメタン中で、ジエチルエーテル中の 2 . 0 M H C l を使用して B o c 保護基を除去することにより、標記化合物の塩酸塩をオフホワイトの泡状物 (2 9 0 mg) として得た。

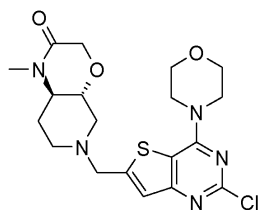
【 0 4 3 8 】

参照実施例 1 0 4

【 0 4 3 9 】

【 化 1 3 5 】

20



【 0 4 4 0 】

(4 a R ^{*} , 8 a R ^{*}) - 6 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 1 - メチル - ヘキサヒドロ - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 2 - オン

30

標記化合物を標準的な還元的アミノ化条件下、トリエチルアミンの存在下で (4 R ^{*} , 4 a R ^{*}) - 1 - メチル - ヘキサヒドロ - ピリド [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 2 - オン塩酸塩を使用して調製して、オフホワイトの泡状物 (4 8 mg) を得た。

¹H (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 1.52 (m , 1 H) , 2.04-2.17 (m , 3 H) , 2.88 (s , 3 H) , 2.96 (m , 1 H) , 3.09 (m , 2 H) , 3.52 (m , 1 H) , 3.77 (t , J = 4.8 , 4 H) , 8.81 (s , 2 H) , 3.91 (t , J = 4.8 , 4 H) , 4.21 (m , 2 H) , 6.93 (s , 1 H) 。

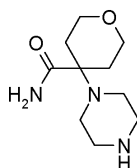
【 0 4 4 1 】

参照実施例 1 0 5

【 0 4 4 2 】

40

【 化 1 3 6 】



【 0 4 4 3 】

4 - ピペラジン - 1 - イル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸アミド

メタノール (1 0 mL) 中のテトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン (5 0 0 mg、5 . 0 0 mmol) と 1 - B o c - ピペラジン (9 3 0 mg、5 . 0 0 mmol) の混合物に、水 (1 mL)

50

中のシアン化カリウム (325 mg、5.00 mmol) の溶液を 0 で滴下した。混合物を室温に温め、一晚攪拌した。混合物を酢酸エチルと水に分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、分離し、乾燥 (MgSO₄) させて、4 - (4 - シアノ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルと未反応出発物質 (1.15 g) の 1 : 1 混合物を得た。粗混合物をメタノール (10 mL) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム溶液 (5 mL、5.00 mmol) を加え、続いて過酸化水素 (水中の 30 wt % 溶液; 2.5 mL) を滴下した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - (4 - カルバモイル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (307 mg) を得た。

10

【0444】

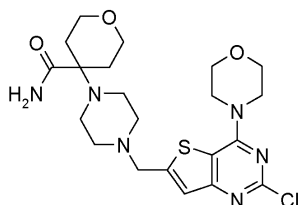
ジクロロメタン中のジエチルエーテル中の 2.0 M HCl を使用して Boc 保護基を除去することにより標記化合物の二塩酸塩を淡固体 (260 mg) として得た。

【0445】

参照実施例 106

【0446】

【化137】



20

【0447】

4 - [4 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペラジン - 1 - イル] - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸アミド

標記化合物を標準的な還元的アミノ化条件下、トリエチルアミン存在下で 4 - ピペラジン - 1 - イル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸アミド二塩酸塩を使用して調製して、オフホワイトの泡状物 (46 mg) を得た。

30

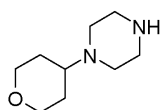
¹H (400 MHz, CDCl₃) 1.69 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 3.65-3.85 (m, 10H), 3.91 (t, J = 4.8, 4H), 5.11 (br s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 7.07 (s, 1H)。

【0448】

参照実施例 107

【0449】

【化138】



40

【0450】

1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン

無水 THF (20 mL) 及び水 (0.2 mL) 中のピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.5 g、8.05 mmol) の攪拌溶液に、氷酢酸 (1.45 mL、24.2 mmol)、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (758 mg、12.1 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 12 時間攪拌し、10 % NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出し、乾燥 (MgSO₄) させ、無色の油状物を得て、それをシリカクロマトグラフィーにより精製して、4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジ

50

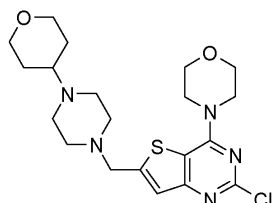
ン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (0 . 5 4 g、2 5 %) を白色の固体として得た。参照実施例 3 のように B O C 脱保護を実施して、標記化合物 (0 . 3 0 g、8 8 %) を得た。

【 0 4 5 1 】

参照実施例 1 0 8

【 0 4 5 2 】

【 化 1 3 9 】



10

【 0 4 5 3 】

2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン及び 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドから、参照実施例 3 9 で記載された還元的アミノ化条件下で調製して、シリカクロマトグラフィー精製の後、標記化合物を白色の固体 (1 9 0 mg、6 1 %) を得た。

20

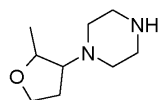
[M + H] ⁺ 4 3 9 . 4

【 0 4 5 4 】

参照実施例 1 0 9

【 0 4 5 5 】

【 化 1 4 0 】



【 0 4 5 6 】

(±) - 1 - (2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ピペラジン

4 - (2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (1 . 0 1 g、5 3 %) を、4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルと同様の方法で調製した。これを参照実施例 3 のように B O C 保護して、標記化合物を白色の固体 (3 7 0 mg、9 8 %) として得た。

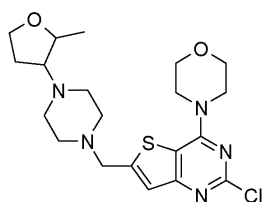
NMR _H (400 MHz, CDCl₃) : 1.16 (d, 3H) ; 1.96 (m, 2H) ; 2.70 (m, 2H) ; 2.86 (m, 2H) ; 2.97 (m, 1H) ; 3.22 (m, 4H) ; 3.79 (m, 1H) ; 3.99 (m, 2H) ; 8.25 (bs, 1H) 。

【 0 4 5 7 】

参照実施例 1 1 0

【 0 4 5 8 】

【 化 1 4 1 】



【 0 4 5 9 】

(±) 2 - クロロ - 6 - [4 - (2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ピペ

50

ラジン - 1 - イルメチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[3, 2 - d]ピリミジン

1 - (2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ピペラジンを、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - カルバルデヒドと参照実施例 39 で記載された還元的アミノ化条件下で反応させて、シリカクロマトグラフィー精製の後、標記化合物を白色の固体として (110 mg, 43%) を得た。

[M + H]⁺ 439.2

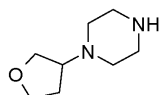
【0460】

参照実施例 111

【0461】

【化142】

10



【0462】

(±) - 1 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ピペラジン

トリエチルアミン (2.37 mL, 17.03 mmol) を含む無水ジクロロメタン (15 mL) 中のテトラヒドロ - フラン - 3 - オール (1.0 g, 11.4 mmol) に、メタンスルホンクロリド (12.5 mmol) を 0 で加えた。反応混合物を室温で 3.5 時間攪拌し、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO₄) させ、減圧下で蒸発させて、メタンスルホン酸テトラヒドロ - フラン - 3 - イルエステルを明橙色の油状物 (1.68 g, 89%) として得た。

20

【0463】

無水アセトニトリル (50 mL) 中のピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.0 g, 5.38 mmol)、メタンスルホン酸テトラヒドロフラン - 3 - イルエステル (1.07 g, 6.45 mmol) 及び K₂CO₃ (2.96 g, 21.5 mmol) の混合物を、還流条件下で 12 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出して、シリカクロマトグラフィーの後、4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを無色の油状物 (0.57 g, 41%) として得た。

30

NMR _H (400 MHz, CDCl₃): 1.54 (s, 9H); 1.85-2.10 (m, 2H); 2.37-2.48 (m, 4H); 3.06 (m, 1H); 3.46 (m, 4H); 3.67-3.97 (m, 4H)。

【0464】

4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.57 g, 2.21 mmol) を、参照実施例 3 のように BOC 保護して、標記化合物をガム状の残留物 (264 mg, 76%) として得た。

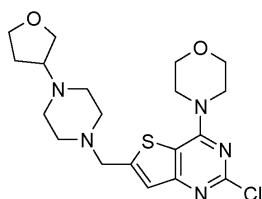
【0465】

参照実施例 112

【0466】

【化143】

40



【0467】

(±) - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - チエノ[3, 2 - d]ピリミジン

50

2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド及び 1 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル - ピペラジン から、参照実施例 3 9 で記載された還元的アミノ化条件下で調製して、シリカクロマトグラフィーの後、標記化合物を白色の固体 (2 1 7 mg、6 0 %) として得た。

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.87 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 2.49-2.61 (bs, 8H); 3.01 (m, 1H); 3.64-4.02 (m, 14H); 7.19 (s, 1H)。

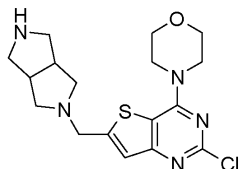
【 0 4 6 8 】

参照実施例 1 1 3

【 0 4 6 9 】

【 化 1 4 4 】

10



【 0 4 7 0 】

2 - クロロ - 6 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

CH_2Cl_2 (4 mL) 中の 5 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (3 9 0 mg ; 0 . 8 1 mmol) の撹拌した溶液に、TFA (6 mL) を加えた。反応混合物を室温で4時間撹拌し、その後すぐに揮発物を減圧下で除去した。SCX-2 による精製により標記化合物をオフホワイトの固体 (2 7 3 mg ; 8 9 %) として得た。

20

^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.72 (br s, 1H), 2.49-3.01 (m, 10H), 3.85-3.90 (m, 6H), 3.99-4.01 (m, 4H), 7.15 (s, 1H)。

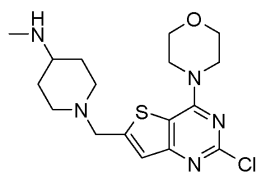
【 0 4 7 1 】

参照実施例 1 1 4

【 0 4 7 2 】

【 化 1 4 5 】

30



【 0 4 7 3 】

[1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチル - アミン

1 , 2 - ジクロロエタン (2 5 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド (1 . 0 g ; 3 . 5 mmol)、4 - N - Boc - 4 - N - メチルアミノピペリジン (1 . 0 g ; 4 . 7 mmol) 及び AcOH (0 . 2 mL) の撹拌した懸濁液に、 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (1 . 0 g ; 4 . 7 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5時間撹拌し、その後すぐにそれを飽和 NaHCO_3 溶液 (3 0 mL) でクエンチし、 H_2O (5 0 mL) で希釈し、EtOAc (2 0 0 mL) で抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、黄色の泡状物 (1 . 8 4 g) を濃縮した。この泡状物を CH_2Cl_2 (2 0 mL) に溶解し、TFA (1 0 mL) で室温にて一晩 (1 7 時間) 処理した。揮発物を減圧下で除去し、残留物を 2 M HCl (3 0 mL) に取り、 CH_2Cl_2 (4 0 mL) で洗浄した。水層を飽和 Na_2CO_3 溶液で塩基性化し、 CH_2Cl_2 中に抽出し、有機層を分離 (疎水性フリット) し、溶媒を蒸発させて、標記化合物を淡黄色の固体 (1

40

50

. 1.8 g ; 8.8 %) として得た。

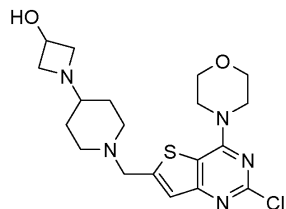
^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.18-1.42 (m, 3H), 1.7-1.75 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.73-2.76 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.66-3.69 (m, 4H), 3.81-3.84 (m, 4H), 6.98 (s, 1H)。

【0474】

参照実施例 115

【0475】

【化146】



10

【0476】

1 - [1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - アゼチジン - 3 - オール

1, 2 - ジクロロエタン (30 mL) 中の 1 - Boc - 4 - ピペリドン (1.2 g ; 6.0 mmol)、3 - ヒドロキシアゼチジン (0.43 g ; 5.9 mmol) の撹拌した溶液に、NaB(OAc)₃H (3.81 g ; 18.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩 (16 時間) 撹拌し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) でクエンチし、層を分離 (疎水性フリット) し、溶媒を蒸発させた。得られた残留物 (926 mg ; 3.6 mmol) を Boc 脱保護 (TFA / CH₂Cl₂) し、揮発物の蒸発後、1 - ピペリジン - 4 - イル - アゼチジン - 3 - オールトリフルオロアセタートを高粘度な油状物として得た。

20

【0477】

1, 2 - ジクロロエタン (20 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド (1.13 g ; 4.0 mmol) の撹拌した懸濁液に、THF (5 mL) 中の 1 - ピペリジン - 4 - イル - アゼチジン - 3 - オールトリフルオロアセタート (3.6 mmol) の溶液を、続いて NaB(OAc)₃H (2.12 g ; 10.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩 (16 時間) 撹拌し、生成物を酸 / 塩基抽出により単離した。ISCO による精製により標記化合物を白色の固体 (0.50 g ; 3.0 %) として得た。

30

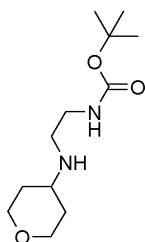
^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.30-1.47 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 3H), 2.04-2.21 (m, 3H), 2.81-2.90 (m, 4H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.98-4.01 (m, 4H), 4.47 (quintet, J = 5.6, 1H), 7.15 (s, 1H)。

【0478】

参照実施例 116

【0479】

【化147】



40

【0480】

[2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

50

DCE (150 mL) 中の (2 - アミノ - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (5 g、31.2 mmol) の溶液に、テトラヒドロ - ピラン - 4 - オン (2.7 mg、27.1 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (8.63 g、40.7 mmol) を加え、攪拌を 18 時間続けた。反応混合物を水中の 10% NH₄OH で希釈し、DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で濃縮して、標記化合物を無色の油状物 (6.60 g、99%) として得た。

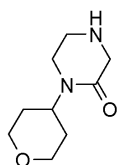
[M + H]⁺ 245.1

【0481】

参照実施例 117

【0482】

【化148】



【0483】

1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 2 - オン

DCM (100 mL) 中の [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (6.60 g、27.0 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (11.3 mL、81.1 mmol)、続いてクロロアセチルクロリド (3.64 g、32.4 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、次に DCM と飽和 NaHCO₃ 水溶液に分配した。有機層を単離し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で濃縮した。THF (50 mL) 中の得られた残留物の溶液に、水素化ナトリウム (1.62 g、40.6 mmol) (鉱油中 60%) を加えた。反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、次に DCM と水に分配した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で濃縮して、橙色の残留物を得た。残留物 (7.66 g、27.0 mmol) をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、TFA (15 mL) を加えた。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残留物を Isolute (登録商標) SCX - 2 カートリッジに付し、MeOH で洗淨し、次に MeOH 中の 2M NH₃ で溶離して、標記化合物を黄色の油状物 (4.26 g、86%) として得た。

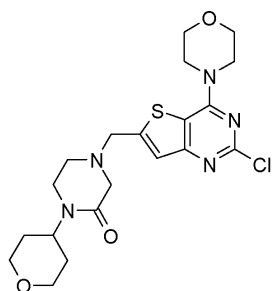
[M + H]⁺ 184.9

【0484】

参照実施例 118

【0485】

【化149】



【0486】

4 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 2 - オン

DMF (4 mL) 中の 6 - プロモメチル - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン (200 mg、0.57 mmol) の溶液に、1 - (テトラヒドロ

10

20

30

40

50

- ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 2 - オン (1 1 6 mg、 0 . 6 3 mmol) 及び炭酸カリウム (2 3 8 mg、 1 . 7 2 mmol) を加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次に反応混合物を水で希釈し、 D C M で抽出した。有機層を分離し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、減圧下で濃縮して、標記化合物を黄色の固体 (2 1 2 mg、 8 2 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 5 2 . 2

【 0 4 8 7 】

式 (I) の化合物の調製

実施例 1 6 - (4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

10

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を橙色のガム状物 (1 2 . 1 mg、 2 4 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 0 7 . 2

NMR _H (400 MHz, C D C l ₃) 1.42-1.78 (m, 6 H), 2.16 (m, 4 H), 2.95 (m, 2 H), 3.33 (m, 3 H), 3.84 (s, 2 H), 3.91 (m, 4 H), 4.08 (m, 4 H), 7.17 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 3.2, 2.5 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.96 (dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1 H) 及び 8.27 (bs, 1 H)。

【 0 4 8 8 】

実施例 2 シクロプロピルメチル - { 1 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - イル } - アミン

20

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物をクリーム色の固体 (5 5 mg、 6 7 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 2 1 . 3

NMR _H (400 MHz, C D ₃ O D) 0.16 (m, 2 H), 0.51 (m, 2 H), 0.94 (m, 1 H), 1.46 (m, 2 H), 1.90 (d, J = 12.1 Hz, 2 H), 2.14 (dt, J = 12.1, 2.2 Hz, 2 H), 2.48 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.56 (m, 1 H), 2.98 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.82 (m, 6 H), 4.03 (m, 4 H), 6.63 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 10.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 3.1 Hz, 1 H) 及び 7.44 (ddd, J = 8.8, 4.0, 0.8 Hz, 1 H)。

【 0 4 8 9 】

30

実施例 3 シクロプロピルメチル - { 1 - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - イル } - アミン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物をクリーム色の固体 (2 1 mg、 1 7 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 2 1 . 3

NMR _H (400 MHz, C D C l ₃) 0.12 (m, 2 H), 0.49 (m, 2 H), 0.96 (m, 1 H), 1.43-1.54 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 2.48-2.58 (m, 3 H), 2.97 (d, J = 11.9 Hz, 2 H), 3.83 (m, 2 H), 3.91 (m, 4 H), 4.07 (m, 4 H), 7.17 (ddd, J = 8.8, 2.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.96 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1 H) 及び 8.27 (bs, 1 H)。

40

【 0 4 9 0 】

実施例 4 シクロプロピル - { 1 - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - イル } - アミン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (4 0 mg、 6 3 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 0 7 . 3

NMR _H (400 MHz, C D C l ₃) 0.38 (bs, 2 H), 0.47 (m, 2 H), 1.43-1.57 (m, 2 H), 1.96 (d, J = 12.7 Hz, 2 H), 2.11-2.22 (m, 3 H), 2.60-2.69 (m, 1 H), 2.95 (d, J = 11.

50

3 Hz, 2 H), 3.82 (d, J = 1.0 Hz, 2 H), 3.87-3.92 (m, 4 H), 4.03-4.08 (m, 4 H), 7.15 (ddd, J = 8.8, 2.4, 1.0 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 3.3, 2.4 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.95 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1 H) 及び 8.26 (bs, 1 H)。

【0491】

実施例 5 6 - [(S) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (71 mg、91 %) として得た。

[M + H] ⁺ 475 . 3

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.60 (bs, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 2.07 (m, 1 H), 2.23 (bs, 2 H), 2.45 (bs, 2 H), 2.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 3.09 (m, 3 H), 3.87-3.95 (m, 6 H), 4.08 (m, 4 H), 7.29-7.34 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.50-7.56 (m, 1 H), 8.18 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1 H) 及び 8.29 (bs, 1 H)。

【0492】

実施例 6 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - [(S) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を褐色の固体 (55 mg、68 %) として得た。

[M + H] ⁺ 493 . 3

NMR _H (400 MHz, CD₃OD) 1.34-1.45 (m, 1 H), 1.73-1.86 (m, 3 H), 2.04 (t, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.14-2.24 (m, 2 H), 2.33-2.42 (m, 2 H), 2.89-2.94 (m, 1 H), 2.97-3.08 (m, 3 H), 3.78-3.83 (m, 4 H), 3.93 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 3.94 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 4.03 (m, 4 H), 6.58 (dd, J = 3.0, 0.9 Hz, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 2 H) 及び 7.41 (ddd, J = 8.8, 4.0, 0.9 Hz, 1 H)。

【0493】

実施例 7 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - [(S) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

D M F (1 mL) 中のトルエン - 4 - スルホン酸 2 - [6 - フルオロ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - インドール - 4 - イル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチルエステル (100 mg、0.144 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (100 mg、0.724 mmol) 及び (S) - オクタヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン (36 mg、0.289 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した後、水及び D C M を加えた。相を、疎水性フリットを使用して分離し、有機相を減圧下で濃縮した。

【0494】

得られた残留物をジオキサン (1 mL) 及び I M S (1 mL) に溶解し、N a O H (12 M、1 mL、12 mmol) の水溶液を加えた。混合物を室温で 3 時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液及び D C M を加えた。相を、疎水性フリットを使用して分離し、有機相を減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を白色の固体 (35 mg、49 %) として得た。

[M + H] ⁺ 493 . 3

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 1.21-1.31 (m, 1 H), 1.59-1.75 (m, 3 H), 1.87-1.96 (m, 1 H), 1.97-2.11 (m, 2 H), 2.14-2.31 (m, 2 H), 2.84 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 2.89-3.01 (m, 3 H), 3.82 (m, 4 H), 3.90 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 3.94 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 3.99 (m, 4 H), 7.30 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.42-7.45 (m, 3 H), 7.89 (d, J = 11.5, 2.5 Hz, 1 H) 及び 11.28 (bs, 1 H)。

【0495】

10

20

30

40

50

実施例 8 6 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イルメチル) - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用し、続いて T F A : D C M (1 : 2) を使用して B O C 脱保護することにより調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (2 7 mg、 2 8 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 6 1 . 3

NMR _H (400 MHz, CD₃OD) 2.60-2.66 (m, 4 H), 2.78 (m, 4 H), 2.99-3.06 (m, 2 H), 3.86 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.92 (s, 2 H), 4.08 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 7.17-7.24 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H) 及び 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 1 H)

10

【 0 4 9 6 】

実施例 9 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用し、続いて T F A : D C M (1 : 5) を使用して B O C 脱保護することにより調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (3 6 mg、 3 6 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 7 9 . 3

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 2.37 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 2.50-2.59 (m, 4 H), 2.67 (t, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.77-2.83 (m, 2 H), 3.17 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.77 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.89 (s, 2 H), 3.90-3.95 (m, 4 H), 6.67 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.0 0 (dd, J = 11.1, 8.8 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.41-7.47 (m, 2 H) 及び 11.23 (bs, 1 H)。

20

【 0 4 9 7 】

実施例 1 0 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - [(S) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ - [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用方法にしたがって、ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、(S) - オクタヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジンの代わりに使用し、続いて T F A : D C M (1 : 1) を使用して B O C 保護して調製した。標記化合物を白色の固体 (3 4 mg、 4 7 %) として得た。

30

[M + H] ⁺ 4 7 9 . 3

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 2.38 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 2 H), 2.53-2.61 (m, 4 H), 2.64-2.70 (m, 2 H), 2.78-2.85 (m, 2 H), 3.82 (m, 4 H), 3.90 (s, 2 H), 3.99 (m, 4 H), 7.30 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1 H), 7.40-7.46 (m, 3 H), 7.89 (dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 1 H) 及び 11.29 (bs, 1 H)。

40

【 0 4 9 8 】

実施例 1 1 6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用し、続いて T F A : D C M (1 : 3) を使用して B O C 脱保護することにより調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (5 7 mg、 5 9 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 7 5 . 3

NMR _H (400 MHz, CD₃OD) 1.74 (t, J = 5.2 Hz, 4 H), 2.73 (t, J = 5.2 Hz, 4 H), 3 . 18 (s, 4 H), 3.85 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.97 (s, 2 H), 4.06 (t, J = 4.7 Hz, 4 H)

50

), 7.16-7.23 (m, 2 H), 7.31 (m, 2 H), 7.48 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1 H) 及び 7.88 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H)。

【 0 4 9 9 】

実施例 1 2 6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用し、T F A : D C M (1 : 5) を使用して B O C 脱保護することにより調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (1 8 mg、1 8 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 9 3 . 3

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 1.67 (t, J = 5.1 Hz, 4 H), 2.65-2.72 (m, 4 H), 2.99-3.11 (m, 5 H), 3.77 (m, 4 H), 3.84-3.95 (m, 6 H), 6.66 (m, 1 H), 6.99 (dd, J = 11.1, 8.8 Hz, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.41-7.47 (m, 2 H) 及び 11.24 (bs, 1 H)。

【 0 5 0 0 】

実施例 1 3 6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - [(S) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ - [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用した方法にしたがって、2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸 tert - ブチルエステル塩酸塩を、(S) - オクタヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジンの代わりに使用し、続いて T F A : D C M (1 : 1) を使用して B O C 保護して調製した。標記化合物を白色の固体 (2 9 mg、4 9 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 9 3 . 1

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 1.63 (t, J = 5.1 Hz, 4 H), 2.64 (t, J = 5.1 Hz, 4 H), 3.05 (s, 4 H), 3.81 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 3.94 (s, 2 H), 3.97 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 7.29 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.82-7.91 (m, 1 H) 及び 11.27 (bs, 1 H)。

【 0 5 0 1 】

実施例 1 4 6 - (3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用し、続いて T F A : D C M (1 : 3) を使用して B O C 脱保護することにより調製した。標記化合物をオフホワイトの固体 (6 8 mg、6 8 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 7 9 . 2

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.70-1.76 (m, 2 H), 1.94-2.05 (m, 2 H), 2.32 (d, J = 10.6 Hz, 2 H), 2.78 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 2 H), 3.44 (bs, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 3.88-3.93 (m, 4 H), 4.07 (m, 4 H), 7.15 (m, 1 H), 7.28 (t, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.94 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1 H) 及び 8.32 (bs, 1 H)。

【 0 5 0 2 】

実施例 1 6 6 - [(1 S , 5 S) - 1 - (3 , 6 - ジアザ - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタ - 6 - イル) メチル] - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - [(S) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ - [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用した方法にしたがって、((1 S , 5 S) - 3 , 6 - ジアザ - ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを (S) - オクタヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジンの代わりに使用し、続

10

20

30

40

50

いてT F A : D C M (1 : 1) を使用してB O C 保護して調製した。標記化合物を白色の固体 (2 7 mg、3 8 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 6 5 . 3

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 1.50 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 1.78 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 2.53 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 2.77 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1 H), 2.85 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.08 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.47 (s, 1 H), 3.56 (s, 1 H), 3.82 (m, 4 H), 3.97-4.13 (m, 6 H), 7.30 (ddd, J = 9.3, 2.4, 0.8 Hz, 1 H), 7.39-7.46 (m, 3 H), 7.89 (dd, J = 11.5, 2.4 Hz, 1 H) 及び 11.28 (bs, 1 H)。

【 0 5 0 3 】

実施例 1 8 6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - [(S) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ - [3 , 2 - d] ピリミジンの調製で使用した方法にしたがって、2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル塩酸塩を (S) - オクタヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジンの代わりに使用し、続いてT F A : D C M (1 : 1) を使用してB O C 保護して調製した。標記化合物を白色の固体 (2 7 mg、4 4 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 9 3 . 3

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 1.74 (bs, 4 H), 2.39 (bs, 4 H), 3.42 (bs, 4 H), 3.81 (m, 6 H), 3.97 (m, 4 H), 7.29 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.40-7.45 (m, 3 H), 7.88 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1 H) 及び 11.29 (bs, 1 H)。

【 0 5 0 4 】

実施例 1 9 6 - (2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用し、続いてT F A : D C M (1 : 1) を使用してB O C 脱保護することにより調製した。標記化合物を褐色の固体 (5 0 mg、4 9 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 0 7 . 3

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 1.59 (t, J = 6.7 Hz, 6 H), 2.48 (s, 4 H), 2.74 (m, 3 H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 3.87 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.04 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 7.12 (ddd, J = 8.9, 2.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.92 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1 H) 及び 8.38 (bs, 1 H)。

【 0 5 0 5 】

実施例 2 0 6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [4 . 4] ノナ - 2 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用し、続いてT F A : D C M (1 : 1) を使用してB O C 脱保護することにより調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (2 1 mg、2 3 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 9 3 . 3

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 1.73-1.92 (m, 4 H), 2.43-2.59 (m, 2 H), 2.58-2.68 (m, 1 H), 2.66-2.77 (m, 1 H), 2.76-2.87 (m, 2 H), 2.90-3.08 (m, 3 H), 3.83-3.94 (m, 4 H), 3.96 (s, 2 H), 4.04-4.09 (m, 4 H), 7.15 (ddd, J = 10.1, 2.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 10.1, 2.4 Hz, 1 H) 及び 8.41 (bs, 1 H)。

【 0 5 0 6 】

実施例 2 1 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 5 - イルメチル) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

T F A : D C M (1 : 6) を使用する 5 - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの B O C 脱保護により調製した。標記化合物を白色の固体 (8 . 3 mg、7 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 9 3 . 2

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 1.74-1.98 (m, 4 H), 2.20-2.29 (m, 2 H), 2.39-2.47 (m, 1 H), 2.50-2.63 (m, 2 H), 2.96 (td, J = 10.3, 5.6 Hz, 1 H), 3.08-3.16 (m, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 3.91 (m, 4 H), 4.05-4.10 (m, 4 H), 7.17 (ddd, J = 8.9, 2.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 3.3, 2.4 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.96 (d, J = 11.2, 2.4 Hz, 1 H) 及び 8.26 (bs, 1 H)。

【 0 5 0 7 】

実施例 2 2 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [(3 a S, 7 a R) - 1 - (オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 5 - イル) メチル] - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

T F A : D C M (1 : 6) を使用する (3 a S, 7 a R) - 5 - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの B O C 脱保護により調製した。標記化合物をベージュ色の固体として得た。

【 0 5 0 8 】

分析データは、ラセミ混合物に関して得られたものと同一である。

【 0 5 0 9 】

実施例 2 3 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [(3 a R, 7 a S) - 1 - (オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 5 - イル) メチル] - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

T F A : D C M (1 : 6) を使用する (3 a R, 7 a S) - 5 - [2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - オクタヒドロ - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの B O C 脱保護により調製した。標記化合物をベージュ色の固体として得た。

【 0 5 1 0 】

分析データは、ラセミ混合物に関して得られたものと同一である。

【 0 5 1 1 】

実施例 2 4 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - [(R) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) メチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (9 8 mg、9 2 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 9 3 . 2

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.42 (m, 1 H), 1.70-1.90 (m, 3 H), 1.98-2.07 (m, 1 H), 2.14-2.23 (m, 2 H), 2.35-2.47 (m, 2 H), 2.92-2.97 (m, 1 H), 3.01-3.14 (m, 3 H), 3.88-3.96 (m, 6 H), 4.05-4.10 (m, 4 H), 7.17 (ddd, J = 8.9, 2.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 3.3, 2.4 Hz, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.93-7.98 (m, 1 H) 及び 8.30 (bs, 1 H)。

【 0 5 1 2 】

実施例 2 7 4 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリ

10

20

30

40

50

ン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 1 - オキサ - 4 ,
9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用し、続いて T B A F : T H F (1 : 1 0) を使用して T B D M S 脱保護し、T F A : D C M (1 : 2) を使用して B O C 脱保護することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (3 7 mg、3 8 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 2 3 . 2

NMR _H (400 MHz, CD₃OD) 1.51-1.61 (m, 2 H), 1.95 (m, 2 H), 2.38 (s, 2 H), 2.56 (t, J = 4.6 Hz, 2 H), 2.72 (dt, J = 12.7, 4.6 Hz, 2 H), 2.83-2.92 (m, 2 H), 3.77 (t, J = 4.6 Hz, 2 H), 3.83 (m, 6 H), 4.05 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 6.59 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.31 (m, 2 H) 及び 7.43 (ddd, J = 8.8, 4.0, 0.9 Hz, 1 H)。

10

【 0 5 1 3 】

実施例 2 8 9 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 1 - オキサ - 4 ,
9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用し、続いて T B A F : T H F (1 : 1 0) を使用して T B D M S 脱保護し、T F A : D C M (1 : 2) を使用して B O C 脱保護することにより調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (5 1 mg、4 6 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 2 3 . 2

NMR _H (400 MHz, CD₃OD) 1.54-1.64 (m, 2 H), 1.97 (d, J = 13.7 Hz, 2 H), 2.50 (t, J = 11.0 Hz, 2 H), 2.67 (m, 4 H), 2.74 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.63 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.84 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.89 (s, 2 H), 4.05 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 6.60 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 10.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.31 (m, 2 H) 及び 7.43 (ddd, J = 8.8, 4.0, 0.9 Hz, 1 H)。

20

【 0 5 1 4 】

実施例 2 9 7 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 1 - オン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (4 7 mg、4 1 %) として得た。

30

[M + H] ⁺ 5 0 7 . 2

NMR _H (400 MHz, CD₃OD) 1.84 (d, J = 13.4 Hz, 2 H), 2.01 (ddd, J = 13.3, 9.8, 3.8 Hz, 2 H), 2.38 (t, J = 10.5 Hz, 2 H), 2.89-2.96 (m, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 3.85 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.90 (s, 2 H), 4.06 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 6.61 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.32 (m, 2 H) 及び 7.44 (ddd, J = 8.8, 4.0, 0.9 Hz, 1 H)。

【 0 5 1 5 】

実施例 3 1 6 - (4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

40

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (9 9 mg、8 4 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 8 9 . 2

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.35-1.46 (m, 2 H), 1.71 (d, J = 13.6 Hz, 2 H), 2.01-2.12 (m, 3 H), 2.13-2.23 (m, 2 H), 2.93 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.21 (t, J = 6.9 Hz, 4 H), 3.83 (s, 2 H), 3.91 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.08 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 7.27-7.34 (m, 3 H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.53 (t, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.16 (m, 1 H) 及び 8.34 (bs, 1 H)。

【 0 5 1 6 】

実施例 3 2 6 - (4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - (

50

5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用し、続いて T B A F : T H F (1 : 1 0) を使用して T B D M S 脱保護することにより調製した。標記化合物をクリーム色の油状物 (7 4 mg、5 0 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 0 7 . 2

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.31-1.43 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.99-2.09 (m, 3 H), 2.15 (m, 2 H), 2.90 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.17 (m, 4 H), 3.80 (s, 2 H), 3.84 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.02 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 6.87 (t, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.96-7.05 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.33 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H) 及び 8.36 (bs, 1 H)。

10

【 0 5 1 7 】

実施例 3 3 6 - (3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルメチル) - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用し、続いて T B A F : T H F (1 : 1 0) を使用して T B D M S 脱保護し、T F A : D C M (1 : 2) を使用して B O C 脱保護することにより調製した。標記化合物をクリーム色の固体 (2 5 mg、4 5 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 6 1 . 2

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 1.57-1.62 (m, 2 H), 1.80-1.86 (m, 2 H), 2.25 (d, J = 10.2 Hz, 2 H), 2.64-2.70 (m, 2 H), 3.33 (m, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 3.82 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 3.98 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 7.18 (見掛 t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.38-7.45 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.10 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1 H) 及び 11.20 (bs, 1 H)。

20

【 0 5 1 8 】

実施例 3 4 6 - (3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルメチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用し、続いて T B A F : T H F (1 : 1 0) して T B D M S 脱保護し、T F A : D C M (1 : 2) を使用して B O C 脱保護することにより調製した。標記化合物をクリーム色の固体 (9 1 . 8 mg、7 7 %) として得た。

30

[M + H] ⁺ 4 7 9 . 1

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 1.74 (m, 2 H), 1.91 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.41 (d, J = 10.6 Hz, 2 H), 2.73 (d, J = 10.6 Hz, 2 H), 3.60 (bs, 2 H), 3.77 (d, J = 5.0 Hz, 4 H), 3.85 (s, 2 H), 3.92 (d, J = 5.0 Hz, 4 H), 6.66 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.9 9 (dd, J = 11.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.32-7.40 (m, 1 H), 7.40-7.46 (m, 2 H) 及び 11.23 (bs, 1 H)。

【 0 5 1 9 】

実施例 3 5 6 - (3 , 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

40

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (3 5 mg、3 7 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 7 9 . 2

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.85-1.97 (m, 2 H), 2.05-2.12 (m, 2 H), 2.77 (dd, J = 12.1, 2.5 Hz, 3 H), 3.16 (d, J = 12.1 Hz, 2 H), 3.23 (s, 2 H), 3.82 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 3.89-4.00 (m, 4 H), 4.07-4.12 (m, 4 H), 7.17 (ddd, J = 10.0, 2.4, 0.9 Hz, 1 H), 7.3 (m, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.53 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1 H) 及び 8.33 (bs, 1 H)。

【 0 5 2 0 】

50

実施例 3 6 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 4 - イル) - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を淡黄色の固体 (8 0 mg、7 4 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 4 3 . 1

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 0.28 (m, 2 H), 0.37-0.43 (m, 2 H), 1.59-1.65 (m, 1 H), 2.44 (m, 4 H), 2.56 (m, 4 H), 3.77 (s, 2 H), 3.81 (m, 4 H), 3.93 (m, 4 H), 7.4 3 (見掛 t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.62 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.26 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1 H) 及び 12.44 (bs, 1 H)。

10

【 0 5 2 1 】

実施例 3 7 4 - [6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 6 - スルホン酸ジメチルアミド

一般的な鈴木カップリング方法 B を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (6 8 mg、5 3 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 8 2 . 3

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 0.36-0.48 (m, 4 H), 1.58-1.68 (m, 1 H), 2.54 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H), 2.73 (s, 6 H), 3.76 (s, 2 H), 3.90 (m, 4 H), 3.96 (m, 4 H), 7.14 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 7.97 (m, 1 H), 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1 H) 及び 8.82 (bs, 1 H)。

20

【 0 5 2 2 】

実施例 3 8 4 - [6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸アミド

一般的な鈴木カップリング方法 B を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (3 7 mg、2 8 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 1 8 . 3

NMR _H (400 MHz, DMSO-d₆) 0.27 (m, 2 H), 0.40 (m, 2 H), 1.57-1.64 (m, 1 H), 2.43 (m, 4 H), 2.56 (m, 4 H), 3.76 (s, 2 H), 3.82 (t, J = 4.5 Hz, 4 H), 3.94 (t, J = 4.5 Hz, 4 H), 7.18 (bs, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 8.00 (bs, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.60 (m, 1 H) 及び 11.53 (bs, 1 H)。

30

【 0 5 2 3 】

実施例 3 9 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 4 - イル) - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 B を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (7 5 mg、6 3 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 4 3 . 4

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 0.38 (m, 2 H), 0.40-0.47 (m, 2 H), 1.59-1.66 (m, 1 H), 2.54 (m, 4 H), 2.67 (m, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 3.88-3.93 (m, 4 H), 3.94-3.99 (m, 4 H), 7.14 (s, 1 H), 7.44 (t, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.63 (t, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H) 及び 8.62 (bs, 1 H)。

40

【 0 5 2 4 】

実施例 4 0 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (6 5 mg、6 5 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 9 3 . 3

50

NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 0.24-0.33 (m, 2 H), 0.37-0.42 (m, 2 H), 1.58-1.65 (m, 1 H), 2.44 (m, 4 H), 2.56 (m, 4 H), 3.76 (s, 2 H), 3.81 (t, $J = 4.6$ Hz, 4 H), 3.92 (t, $J = 4.6$ Hz, 4 H), 7.31 (dd, $J = 10.2, 2.6$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 7.46 (見掛 t, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.89 (dd, $J = 10.2, 2.6$ Hz, 1 H) 及び 11.31 (bs, 1 H)。

【 0 5 2 5 】

実施例 4 1 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (6 - メタン
スルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [2 , 3 - d]
ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 B を使用することにより調製した。標記化合物を白色の
固体 (5 4 mg、4 4 %) として得た。

[M + H] $^+$ 5 5 3 . 3

NMR ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 0.27 (m, 2 H), 0.37-0.43 (m, 2 H), 1.58-1.65 (m, 1 H),
2.44 (m, 4 H), 2.48-2.64 (m, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H), 3.83 (m, 4 H),
3.87-3.98 (m, 4 H), 7.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8
.08 (dd, $J = 2.5, 1.3$ Hz, 1 H), 8.57 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H) 及び 11.85 (bs, 1 H)。

【 0 5 2 6 】

実施例 4 2 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (5 - フ
ルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [2 , 3 -
d] ピリミジン

一般的な鈴木カップリング方法 B を使用することにより調製した。標記化合物を白色の
固体 (3 9 mg、3 5 %) として得た。

[M + H] $^+$ 4 9 3 . 3

NMR ^1H (400 MHz, CD_3OD) 0.37-0.42 (m, 2 H), 0.43-0.50 (m, 2 H), 1.63-1.70 (m, 1
H), 2.56 (m, 4 H), 2.69 (m, 4 H), 3.79-3.84 (m, 6 H), 3.95-4.00 (m, 4 H), 6.66
(dd, $J = 3.1, 0.8$ Hz, 1 H), 6.97 (dd, $J = 11.0, 8.8$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 3.1$ Hz,
1 H) 及び 7.43 (m, 2 H)。

【 0 5 2 7 】

実施例 4 3 4 - [6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モ
ルホリン - 4 - イル - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル] - 1 H - インドール
- 2 - カルボニトリル

一般的な鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を白色の
固体 (3 6 mg、2 4 %) として得た。

[M + H] $^+$ 5 0 0 . 1

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.39-0.49 (m, 4 H), 1.65 (m, 1 H), 2.56 (m, 4 H), 2.69 (m,
4 H), 3.78 (s, 2 H), 3.89-3.94 (m, 4 H), 3.94-3.99 (m, 4 H), 7.15 (s, 1 H), 7
.45-7.51 (m, 2 H), 8.30-8.34 (m, 2 H) 及び 8.73 (s, 1 H)。

【 0 5 2 8 】

実施例 4 4 4 - [6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モ
ルホリン - 4 - イル - チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル] - 1 H - インドール
- 6 - カルボニトリル

水 (1 . 7 mL) 及びアセトニトリル (6 mL) 中の 2 - クロロ - 6 - (4 - シクロプロピ
ル - ピペラジン - 1 イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [2 , 3 - d] ピ
リミジン - 6 - カルバルデヒド (2 1 7 mg)、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2]
ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - H - インドール - 6 - カルボニトリル
(2 5 6 mg)、ビス (トリフェニルホフィン) 塩化パラジウム (1 9 mg) 及び炭酸ナトリ
ウム (1 7 5 mg) の混合物を、マイクロ波反応器で 1 4 0 $^{\circ}\text{C}$ にて 1 時間加熱した。反応混
合物を冷却し、ジクロロメタン (2 0 mL) で希釈し、水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) さ
せ、溶媒を減圧下で除去して、フラッシュクロマトグラフィーを使用する精製の後、標記
化合物 (5 9 mg) を白色の固体として得た。

10

20

30

40

50

^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.43 (m, 4H); 1.56 (m, 1H); 2.58 (m, 4H); 2.71 (m, 4H); 3.80 (s, 2H); 3.95 (m, 4H); 4.02 (m, 4H); 7.28 (s, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.53 (br s, 1H)。

$[\text{M} + \text{H}]^+ 500.3$

【0529】

実施例 4 5 4 - [6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 6 - カルボニトリル

2 - クロロ - 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (200 mg) と 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - H - インドール - 6 - カルボニトリル (273 mg) の混合物を、鈴木カップリング方法 B を使用して反応させ、標記化合物 (55 mg) を白色の固体として得た。

^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.36 (m, 4H); 1.57 (m, 1H); 2.51 (br s, 4H); 2.63 (br s, 4H); 3.77 (s, 2H); 3.85 (m, 4H); 4.02 (m, 4H); 7.29 (s, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.61 (t, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.46 (br s, 1H)。

$[\text{M} + \text{H}]^+ 500.3$ 。

【0530】

実施例 4 6 4 - [6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル] - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸アミド

鈴木カップリング方法 B により調製して、標記化合物 (59 mg) を白色の固体として得た。

^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.38 (m, 4H); 1.58 (m, 1H); 2.51-2.63 (m, 8H); 3.76 (s, 2H); 3.85 (m, 4H); 4.06 (m, 4H); 7.29 (s, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.49 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.46 (br s, 1H)。

$[\text{M} + \text{H}]^+ 518.4$

【0531】

実施例 4 7 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

鈴木カップリング方法 B により調製して、オフホワイトの泡状物 (46 mg) を得た。

^1H (400MHz, CDCl_3) 0.45 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 2.59 (br m, 4H), 2.72 (br m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.93 (t, J = 4.8, 4H), 4.10 (t, J = 4.8, 4H), 7.19 (dd, J = 1.8, 7.1, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 2.3, 8.9, 1H), 8.22 (br s, 1H)。

$[\text{M} + \text{H}]^+ 493$ 。

【0532】

実施例 4 8 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 4 - イル) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

鈴木カップリング方法 A により調製して、黄色の固体 (53 mg) を得た。

^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.40-0.50 (m, 4H), 1.64-1.70 (m, 1H), 2.60 (br s, 4H), 2.72 (br s, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.94 (t, J = 4.8, 4H), 4.11 (t, J = 4.8, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.0, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0, 1H), 8.49 (br s, 1H)。

$[\text{M} + \text{H}]^+ 543$

【0533】

実施例 4 9 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 4 - イル) - チエノ

10

20

30

40

50

[3 , 2 - d] ピリミジン

鈴木カップリング方法 A により調製して、白色の泡状物 (1 4 mg) を得た。

^1H (400MHz, CDCl_3) 0.46 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 2.60 (br m, 4H), 2.72 (br m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.94 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.11 (t, $J = 4.8$, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H)。

[M + H] $^+$ 5 4 3 。

【 0 5 3 4 】

実施例 5 0 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (6 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

10

鈴木カップリング方法 A を使用して調製して、白色の固体 (8 0 mg) を得た。

^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.44 (m, 2H), 0.47 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 2.60 (br s, 4H), 2.72 (br s, 4H), 2.76 (s, 6H), 3.87 (s, 2H), 3.93 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.10 (t, $J = 4.8$, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.56 (t, $J = 2.8$, 1H), 7.68, (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.5 9 (d, $J = 1.5$, 1H), 8.70 (br s, 1H)。

[M + H] $^+$ 5 8 2 . 3 1

【 0 5 3 5 】

実施例 5 1 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (6 - メタンシルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

20

鈴木カップリング方法 A を使用して調製して、オフホワイトの固体 (7 2 mg) を得た。

^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) 0.28-0.31 (m, 2H), 0.40-0.44 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 1H), 2.42-2.60 (m, 8H), 3.23 (s, 3H), 3.83-3.87 (m, 6H), 4.00-4.03 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 11.88 (br s, 1H)。

[M + H] $^+$ 5 5 3 。

【 0 5 3 6 】

実施例 5 2 6 - (4 - シクロプロピル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

30

鈴木カップリング方法 A を使用して調製して、オフホワイトの固体 (6 3 mg) を得た。

^1H (400 MHz, CDCl_3) 0.31-0.41 (m, 4H), 1.54-1.60 (m, 1H), 2.50 (br s, 4H), 2.63 (br s, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.80 (t, $J = 4.8$, 4H), 4.06 (t, $J = 4.8$, 4H), 6.82-6.84 (m, 1H), 6.98 (dd, $J = 10.8$ 及び 8.8, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2 H), 8.13 (br s, 1H)。

[M + H] $^+$ 4 9 3 。

【 0 5 3 7 】

実施例 5 3 6 - (1 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

40

一般的なカップリング方法 A を使用し、続いて T F A : D C M (1 : 2) を使用して B O C 脱保護し、T B A F : T H F (1 : 1 0) を使用して T B D M S 脱保護することにより調製した。標記化合物をベージュ色の固体 (3 7 mg、3 2 %) として得た。

[M + H] $^+$ 5 0 7 . 2

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.53-1.70 (m, 4 H), 1.67-1.84 (m, 4 H), 2.49 (m, 2 H), 2.63 (m, 2 H), 2.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.84 (m, 6 H), 4.03 (t, $J = 4.7$ Hz, 4 H), 6.88 (t, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.96-7.05 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H) 及び 8.35 (bs, 1 H)。

【 0 5 3 8 】

実施例 5 4 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (7 - メチル -

50

2, 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

鈴木カップリング方法 A を使用し、続いて T B D M S 脱保護することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (12 mg、33%) として得た。

[M + H] ⁺ 507 . 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.84 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.35 (m, 4 H), 3.09 (s, 4 H), 3.80-3.90 (m, 4 H), 3.89 (s, 2 H), 3.98-4.03 (m, 4 H), 6.86 (m, 1 H), 7.02 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.33 (ddd, J = 8.8, 3.9, 0.9 Hz, 1 H) 及び 8.25 (bs, 1 H)。

【 0 5 3 9 】

10

実施例 5 5 1 - { 2 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 7 - イル } - エタノン

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (13 mg、23%) として得た。

[M + H] ⁺ 535 . 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.76 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 1.83 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 3.23 (m, 4 H), 3.37 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.86 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.00 (s, 2 H), 4.05 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.34-7.39 (m, 2 H) 及び 8.33 (bs, 1 H)。

20

【 0 5 4 0 】

実施例 5 6 (3 R * , 4 S *) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 3 - カルボン酸アミド

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を褐色の固体 (55 mg、75%) として得た。

[M + H] ⁺ 550 . 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.67 (m, 2 H), 2.00-2.12 (m, 3 H), 2.19 (dd, J = 11.5, 3.2 Hz, 1 H), 2.23-2.31 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.98 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.18-3.28 (m, 4 H), 3.52 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.77-3.91 (m, 6 H), 4.01 (t, J = 4.7 Hz, 4 H); 5.44 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 6.86 (m, 1 H), 7.02 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 8.26 (bs, 1 H) 及び 8.91 (bs, 1 H)。

30

【 0 5 4 1 】

二つの鏡像異性体を Chiralpak (登録商標) IA カラム (250 × 20 mm i.d カラム 粒径 5 μm、254 nm UV 検出、流速 1.8 mL / 分) を使用するキラル HPLC により分離した。0.1% ジエチルアミンを含有する tert - ブチルメチルエーテル中の 20% EtOH で溶出した。溶出溶媒 3 mL (注入量 500 μL、感度 0.04) に溶解した 32 mg から標記化合物を二つの異なる鏡像異性体として得た：

鏡像異性体 A： 第一溶出鏡像異性体； 白色の固体； 11.4 mg。

40

鏡像異性体 B： 第二溶出鏡像異性体； 白色の固体； 13.2 mg。

両方の鏡像異性体は、ラセミ混合物に関して得られたものと等しい解析データを有する。

【 0 5 4 2 】

実施例 5 7 (3 R * , 4 R *) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 3 - カルボン酸アミド

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (84 mg、45%) として得た。

[M + H] ⁺ 550 . 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.50-1.58 (m, 1 H), 1.78-1.88 (m, 1 H), 1.98-2.08 (m

50

, 2 H), 2.39 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 2.56-2.74 (m, 3 H), 2.90 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 3.22-3.29 (m, 4 H), 3.83 (s, 2 H), 3.86 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.03 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 5.45 (s, 1 H), 6.89 (t, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.86 (bs, 1 H) 及び 8.27 (bs, 1 H)。

【0543】

二つの鏡像異性体をChiralpak (登録商標) IAカラム (250 × 20 mm i.dカラム 粒径 5 µm、254 nm UV検出、流速 18 mL/分) を使用するキラルHPLCにより分離した。0.1% ジエチルアミンを含むtert-ブチルメチルエーテル中の20% EtOHで溶出した。溶出溶媒3 mL (注入量 500 µL、感度 0.04) に溶解した59 mgにより標記化合物を二つの異なる鏡像異性体として得た；

鏡像異性体 A； 第一溶出鏡像異性体； 白色の固体； 22.6 mg。

鏡像異性体 B； 第二溶出鏡像異性体； 白色の固体； 26.9 mg。

両方の鏡像異性体は、ラセミ混合物に関して得られたものと等しい解析データを有する。

【0544】

実施例 58 (±) - 6 - ((cis) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 3 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (56 mg、45%) として得た。

[M + H] ⁺ 525.1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.62 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 2.12 (m, 2 H), 2.33 (m, 2 H), 2.51 (dd, J = 29.3, 12.3 Hz, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.29 (m, 4 H), 3.84-3.89 (m, 4 H), 3.93 (s, 2 H), 4.03-4.08 (m, 4 H), 4.65 (d, J = 48.5 Hz, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 7.06 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.34-7.40 (m, 2 H) 及び 8.28 (bs, 1 H)。

【0545】

実施例 59 (±) - { (trans) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 3 - イル } - メタノール

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物をクリーム色の固体 (19 mg、38%) として得た。

[M + H] ⁺ 537.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.65 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 1.95-2.09 (m, 3 H), 2.20 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 2.81 (dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 1 H), 2.86-2.93 (m, 1 H), 3.23-3.34 (m, 4 H), 3.58-3.66 (m, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.86 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.04 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 6.89 (m, 1 H), 7.04 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.35 (ddd, J = 8.8, 3.8, 0.9 Hz, 1 H) 及び 8.23 (bs, 1 H)。

【0546】

実施例 60 (±) - { (cis) - 4 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 3 - イル } - メタノール

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物をクリーム色の固体 (69 mg、71%) を得た。

[M + H] ⁺ 537.1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.62 (m, 1 H), 1.71-1.85 (m, 1 H), 1.98-2.18 (m, 5 H), 2.34-2.41 (m, 1 H), 2.82 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.04 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 3.16 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 3.62-3.71 (m, 2 H), 3.76 (dd, J = 14.4, 1.1 Hz, 1 H), 3.86 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.03 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.40 (dd, J = 11.2, 9.8 Hz, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 7.04 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.29

10

20

30

40

50

(s, 1 H), 7.35 (ddd, J = 8.9, 4.0, 0.9 Hz, 1 H) 及び 8.23 (bs, 1 H)。

【 0 5 4 7 】

実施例 6 1 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (7 - メタン
スルホニル - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン
- 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物をクリーム色の固
体 (3 3 mg、4 7 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 7 1 . 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.90 (m, 4 H), 2.74 (s, 3 H), 3.11-3.21 (m, 8 H), 3.
85 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.94 (s, 2 H), 4.04 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 6.88 (m, 1 H)
, 7.04 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.
36 (ddd, J = 8.8, 3.9, 0.8 Hz, 1 H) 及び 8.24 (bs, 1 H)。

10

【 0 5 4 8 】

実施例 6 2 2 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリ
ン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 2 , 7 - ジアザ -
スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸ジメチルアミド

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を無色の油状物 (1 3 mg、2 7 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 6 4 . 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.75-1.80 (m, 4 H), 2.80 (s, 6 H), 3.13 (m, 8 H), 3.
82-3.87 (m, 4 H), 3.95 (s, 2 H), 4.04 (m, 4 H), 6.88 (m, 1 H), 7.04 (dd, J = 10.
9, 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.8, 3.9 Hz, 1 H)
及び 8.22 (bs, 1 H)。

20

【 0 5 4 9 】

実施例 6 3 2 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリ
ン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 2 , 7 - ジアザ -
スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸メチルエステル

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物をクリーム色の固
体 (8 mg、3 5 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 5 1 . 3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.74 (t, J = 5.2 Hz, 4 H), 3.19 (s, 4 H), 3.37 (t, J
= 5.2 Hz, 4 H), 3.67 (s, 3 H), 3.85 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 3.97 (s, 2 H), 4.04 (t,
J = 4.7 Hz, 4 H), 6.86 (t, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H)
, 7.27 (t, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.35 (m, 2 H) 及び 8.29 (bs, 1 H)。

30

【 0 5 5 0 】

実施例 6 4 (R) - 8 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 -
モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ヘキサヒ
ドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] ピラジン - 1 , 4 - ジオン

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物をクリーム色の固
体 (1 3 mg、4 7 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 3 6 . 1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.06-2.15 (m, 2 H), 2.73 (td, J = 12.7, 3.2 Hz, 1
H), 2.97 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 3.77 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 3.83 (d,
J = 10.5 Hz, 2 H), 3.88-3.96 (m, 4 H), 3.98 (s, 2 H), 4.03 (dd, J = 11.4, 3.2
Hz, 1 H), 4.30 (d, J = 12.7 Hz, 1 H), 6.67 (m, 1 H), 6.99 (dd, J = 11.0, 8.7 Hz
, 1 H), 7.40-7.46 (m, 3 H), 8.17 (bs, 1 H) 及び 11.22 (bs, 1 H)。

40

【 0 5 5 1 】

実施例 6 5 7 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリ
ン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 3 - オキサ - 7 ,
9 - ジアザ - ピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン

50

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (2 5 mg、5 0 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 9 5 . 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.73 (d, J = 11.2 Hz, 2 H), 3.07 (m, 4 H), 3.82-3.88 (m, 6 H), 3.91 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 3.98-4.07 (m, 6 H), 6.89 (m, 1 H), 7.04 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.35 (m, 2 H) 及び 8.23 (bs, 1 H)。

【 0 5 5 2 】

実施例 6 6 6 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

10

鈴木カップリング方法 C を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (1 0 8 mg、8 0 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 4 3 . 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.49 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H), 2.20 (m, 3 H), 2.91 (m, 2 H), 3.54 (見掛 t, J = 11.9 Hz, 4 H), 3.82-3.87 (m, 6 H), 4.03 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 6.88 (m, 1 H), 7.03 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.24-7.28 (m, 1 H), 7.30-7.37 (m, 2 H) 及び 8.29 (bs, 1 H)。

【 0 5 5 3 】

実施例 6 7 6 - [4 - (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

20

鈴木カップリング方法 C を使用することにより調製した。標記化合物をクリーム色の固体 (9 6 mg、6 1 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 2 5 . 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.41-1.52 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H), 2.21 (m, 3 H), 2.90 (m, 2 H), 3.54 (見掛 t, J = 11.9 Hz, 4 H), 3.82 (s, 2 H), 3.90 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.07 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 7.25-7.34 (m, 3 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 8.16 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H) 及び 8.31 (bs, 1 H)。

【 0 5 5 4 】

30

実施例 6 8 6 - (6 , 9 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカ - 9 - イルメチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

鈴木カップリング方法 C を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (3 5 mg、3 6 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 0 7 . 2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.50-1.84 (m, 8 H), 2.32 (m, 2 H), 2.52 (m, 2 H), 2.95 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.83-3.88 (m, 4 H), 4.04 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 6.88 (m, 1 H), 6.97-7.06 (m, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H) 及び 8.38 (bs, 1 H)。

40

【 0 5 5 5 】

実施例 6 9 (R) - 7 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ヘキサヒドロ - オキサゾロ [3 , 4 - a] ピラジン - 3 - オン

鈴木カップリング方法 C を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (5 8 mg、6 7 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 0 9 . 2

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.94-2.03 (m, 1 H), 2.10 (td, J = 11.7, 3.7 Hz, 1 H), 2.90 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 2.99-3.11 (m, 2 H), 3.60 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 1 H), 3.77 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 3.80-4.01 (m, 8 H), 4.32 (t, J = 8.1 Hz, 1 H),

50

6.66 (m, 1 H), 7.00 (dd, J = 11.1, 8.7 Hz, 1 H), 7.40-7.47 (m, 3 H) 及び 11.23 (bs, 1 H)。

【 0 5 5 6 】

実施例 7 0 7 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン

鈴木カップリング方法 B を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (1 1 5 mg、8 4 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 9 1 . 1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 2.99 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 3.89-3.94 (m, 6 H), 4.09 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.17 (s, 2 H), 6.68 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 11.1, 8.7 Hz, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 8.46 (bs, 1 H) 及び 11.24 (bs, 1 H)。

【 0 5 5 7 】

実施例 7 1 6 - (5 , 6 - ジヒドロ - 8 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 - イルメチル) - 2 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

鈴木カップリング方法 B を使用することにより調製した (スキーム 1)。標記化合物を白色の固体 (5 mg、1 0 %) として得た。

[M + H] ⁺ 4 9 0 . 2

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 2.99 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.86-3.91 (m, 4 H), 3.94 (s, 2 H), 3.99-4.08 (m, 8 H), 6.85 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.14-7.19 (m, 1 H), 7.29 (dd, J = 3.3, 2.4 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.96 (dd, J = 11.2, 2.4 Hz, 1 H) 及び 8.29 (bs, 1 H)。

【 0 5 5 8 】

実施例 7 2 6 - [4 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

鈴木カップリング方法 C を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (8 7 mg、7 5 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 0 7 . 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.35-1.46 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 2.06-2.23 (m, 3 H), 2.90 (m, 2 H), 3.04-3.15 (m, 2 H), 3.60-3.69 (m, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.90 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.08 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 5.12 (dp, J = 57.4, 5.4 Hz, 1 H), 7.27-7.34 (m, 3 H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 8.17 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H) 及び 8.31 (bs, 1 H)。

【 0 5 5 9 】

実施例 7 3 6 - [4 - (3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

鈴木カップリング方法 C を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (9 4 mg、7 9 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 2 5 . 1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.34-1.45 (m, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 2.07-2.23 (m, 3 H), 2.89 (m, 2 H), 3.03-3.14 (m, 2 H), 3.59-3.68 (m, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.82-3.87 (m, 4 H), 4.03 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 5.00-5.21 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.97-7.06 (m, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.33 (m, 2 H) 及び 8.32 (bs, 1 H)。

【 0 5 6 0 】

実施例 7 4 1 - { 1 - [2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - イル } -

アゼチジン - 2 - オン

鈴木カップリング方法Cを使用することにより調製した。標記化合物を淡黄色の固体 (74 mg、61%) として得た。

[M + H]⁺ 503.3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.74-1.88 (m, 4 H), 2.17 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 2 H), 2.86 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 2.98 (bd, J = 11.4 Hz, 2 H), 3.23 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 3.53-3.62 (m, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 3.90 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.07 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.47 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 8.16 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H) 及び 8.29 (bs, 1 H)。

【0561】

10

実施例 75 1 - { 1 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - イル } - アゼチジン - 2 - オン

鈴木カップリング方法Cを使用することにより調製した。標記化合物を淡灰色の固体 (44 mg、35%) として得た。

[M + H]⁺ 521.3

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.70-1.87 (m, 4 H), 2.17 (td, J = 11.5, 2.7 Hz, 2 H), 2.86 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 2.98 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 3.23 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 3.53-3.62 (m, 1 H), 3.80 (s, 2 H), 3.85 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.04 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 6.88 (m, 1 H), 6.99-7.05 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.31-7.37 (m, 2 H) 及び 8.31 (bs, 1 H)。

20

【0562】

実施例 76 (±) - 8 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - オクタヒドロ - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

鈴木カップリング方法Cを使用し、続いてTBDM脱保護することにより調製した。標記化合物を無色の針状晶 (4 mg、4%) を得た。

[M + H]⁺ 509.1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.91 (s, 1 H), 2.43 (m, 4 H), 2.63-2.79 (m, 3 H), 2.90-2.99 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 3.60-3.73 (m, 2 H), 3.80-3.88 (m, 7 H), 4.04 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 6.88 (m, 1 H), 7.03 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.33-7.37 (m, 2 H) 及び 8.27 (bs, 1 H)。

30

【0563】

実施例 77 (R) - 8 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - オクタヒドロ - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

鈴木カップリング方法Aを使用することにより調製した。標記化合物をクリーム色の固体 (16 mg、23%) として得た。

[M + H]⁺ 509.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.91 (m, 1 H), 2.36-2.47 (m, 4 H), 2.63-2.78 (m, 3 H), 2.95 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 3.62-3.74 (m, 2 H), 3.81-3.89 (m, 7 H), 4.05 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 6.88-6.90 (m, 1 H), 7.05 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.34-7.39 (m, 2 H) 及び 8.22 (bs, 1 H)。

40

【0564】

実施例 78 (S) - 8 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - オクタヒドロ - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン

鈴木カップリング方法Aを使用することにより調製した。標記化合物をクリーム色の固体 (73 mg、60%) として得た。

[M + H]⁺ 509.2

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.91 (t, $J = 10.0\text{Hz}$, 1 H), 2.34-2.50 (m, 4 H), 2.63-2.78 (m, 3 H), 2.94-2.99 (m, 1 H), 3.25 (t, $J = 10.0\text{ Hz}$, 1 H), 3.61-3.73 (m, 2 H), 3.81-3.89 (m, 7 H), 4.05 (t, $J = 4.7\text{ Hz}$, 4 H), 6.88-6.90 (m, 1 H), 7.05 (dd, $J = 10.9, 8.8\text{ Hz}$, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.33-7.38 (m, 2 H) 及び 8.28 (bs, 1 H)。

【 0 5 6 5 】

実施例 7 9 (R) - 8 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ヘキサヒドロ - ピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 4 - オン

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を黄褐色の固体 (7 0 mg、7 2 %) として得た。

[M + H] $^+$ 5 2 3 . 2

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.03 (t, $J = 10.9\text{ Hz}$, 1 H), 2.26 (td, $J = 11.7, 3.2\text{ Hz}$, 1 H), 2.85-2.94 (m, 2 H), 3.00-3.07 (m, 1 H), 3.52 (dd, $J = 11.9, 8.0\text{ Hz}$, 1 H), 3.68-3.76 (m, 1 H), 3.86-3.92 (m, 6 H), 3.93-4.00 (m, 1 H), 4.06 (t, $J = 4.7\text{ Hz}$, 4 H), 4.13 (d, $J = 16.3\text{ Hz}$, 1 H), 4.21 (d, $J = 16.3\text{ Hz}$, 1 H), 4.62 (ddd, $J = 13.2, 3.2, 1.8\text{ Hz}$, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 7.06 (dd, $J = 10.9, 8.8\text{ Hz}$, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.36-7.40 (m, 2 H) 及び 8.27 (bs, 1 H)。

【 0 5 6 6 】

実施例 8 0 5 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸ジメチルアミド

鈴木カップリング方法 A を使用し、続いて T B D M S 脱保護することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (4 0 mg、6 6 %) として得た。

[M + H] $^+$ 5 5 0 . 2

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.54 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 2 H), 2.73-2.84 (m, 4 H), 2.86 (s, 6 H), 3.24 (dd, $J = 11.0, 3.0\text{ Hz}$, 2 H), 3.51-3.59 (m, 2 H), 3.86 (t, $J = 4.7\text{ Hz}$, 4 H), 3.92 (s, 2 H), 4.04 (t, $J = 4.7\text{ Hz}$, 4 H), 6.88 (m, 1 H), 6.98-7.07 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.33-7.38 (m, 2 H) 及び 8.36 (bs, 1 H)。

【 0 5 6 7 】

実施例 8 1 5 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボン酸アミド

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (4 0 mg、1 7 %) として得た。

[M + H] $^+$ 5 2 2 . 2

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2.65 (dd, $J = 9.4, 2.7\text{ Hz}$, 2 H), 2.74 (dd, $J = 9.4, 6.1\text{ Hz}$, 2 H), 2.93 (m, 2 H), 3.30 (dd, $J = 10.2, 3.4\text{ Hz}$, 2 H), 3.63 (dd, $J = 10.2, 7.6\text{ Hz}$, 2 H), 3.83-3.88 (m, 4 H), 3.93 (s, 2 H), 4.04 (m, 4 H), 4.54 (bs, 2 H), 6.88 (m, 1 H), 7.04 (dd, $J = 10.9, 8.8\text{ Hz}$, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H) 及び 8.22 (bs, 1 H)。

【 0 5 6 8 】

実施例 8 2 2 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボン酸アミド

無水 D C M (1 0 mL) 中の 6 - (2 , 7 - ジアザ - スピロ [3 . 5] ノナ - 2 - イルメチル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (1 2 5 mg、0 . 2 5 4 mmol) の溶液に、トリメチルシリルイソシアナート (3 5 μL 、0 . 2 5 4 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に D C M と飽和 N a H C O ₃ 水溶液に分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a ₂ S O ₄) させ、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取

10

20

30

40

50

HPLCにより精製して、標記化合物を白色の固体(41 mg、30%)として得た。

[M + H]⁺ 536.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.76-1.81 (m, 4 H), 3.17 (s, 4 H), 3.31 (m, 4 H), 3.82-3.87 (m, 4 H), 3.95 (s, 2 H), 4.04 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 4.46 (bs, 2 H), 6.88 (t, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 10.9, 8.7 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.32-7.38 (m, 2 H) 及び 8.20 (bs, 1 H)。

【0569】

実施例 8 3 6 - (4 - アゼチジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - (6 - メタンスルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[3, 2 - d]ピリミジン

10

標記化合物を、鈴木カップリング方法 A を使用して調製して、白色の固体(35 mg)を得た。

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.42 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.21 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.94 (t, J = 4.7, 4H), 4.10 (t, J = 4.7, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.58 (t, J = 2.7, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H)。

[M + H]⁺ 567.25

【0570】

実施例 8 4 (4 a R^{*}, 8 a R^{*}) - 6 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イルメチル] - 1 - メチル - ヘキサヒドロ - ピリド[3, 4 - b][1, 4]オキサジン - 2 - オン

20

標記化合物を、鈴木カップリング方法 A を使用して調製して、オフホワイトの泡状物(50 mg)を得た。

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.48-1.60 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.95-3.18 (m, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.81 (t, J = 4.8, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.97 (t, J = 4.8, 4H), 4.21 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 8.15 (br s, 1H)。

[M + H]⁺ 537.15

【0571】

30

実施例 8 5 4 - {4 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペラジン - 1 - イル} - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸アミド

標記化合物を、鈴木カップリング方法 A を使用して調製して、オフホワイトの固体(17 mg)を得た。

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.80 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 3.78-3.94 (m, 10H), 4.07 (t, J = 4.8, 4H), 5.21 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.25 (br s, 1H)。

[M + H]⁺ 580.13

【0572】

40

実施例 8 6 6 - [(S) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル)メチル] - 2 - (6 - メタンスルホニル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[3, 2 - d]ピリミジン

2 - クロロ - 6 - [(S) - 1 - (ヘキサヒドロ - ピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 - イル)メチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[3, 2 - d]ピリミジンから、鈴木カップリング方法 A を使用して調製して、白色の粉末(59 mg)を得た。

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (1H, m), 1.35 - 1.75 (m, 3H), 1.94 (t, J = 10.1, 1 H), 2.09 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.87 (d, J = 8.6, 1H), 2.99 (m, 3H), 3.06 (s, 3 H), 3.79 - 3.88 (m, 6H), 4.01 (t, J = 4.8, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.5 (t, J = 2.8, 1 H), 7.6 (t, J = 2.1, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.64 (d, J = 1.6, 1H), 8.6 (d, J = 1.6, 1

50

H), 9.00 (br s, 1H)。

[M = H] ⁺ 5 5 3 。

【 0 5 7 3 】

実施例 8 7

2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

これは、鈴木カップリング方法 B を使用して調製して、参照実施例 4 のように T B D M S 脱保護を実施した後、標記化合物を白色の固体 (6 7 mg、6 1 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 3 7 . 4 。

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.47 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.47 (m, 1H); 2.66 (bs, 8H); 3.40 (m, 2H); 3.88 (m, 2H); 4.04 (s, 2H); 4.07 (m, 4H); 6.93 (s, 1H); 7.06 (m, 1H); 7.29 (m, 2H); 7.39 (m, 2H); 8.24 (bs, 1H)。

【 0 5 7 4 】

実施例 8 8 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル 6 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (1 0 0 mg、0 . 2 3 mmol) とインドール - 4 - ボロン酸の混合物を、鈴木カップリング方法 B を使用して反応させ、シリカクロマトグラフィーの後、標記化合物を白色の固体 (7 6 mg、6 4 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 1 9 . 3

NMR _H (400 MHz, CDCl₃) 1.51 (m, 2H); 1.70 (m, 2H); 2.37 (m, 1H); 2.56 (bs, 8H); 3.31 (m, 2H); 3.77 (s, 2H); 3.84 (m, 4H); 3.95 (m, 2H); 4.01 (m, 4H); 7.24 (m, 2H); 7.30 (s, 1H); 7.43 (m, 1H); 7.48 (m, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.20 (bs, 1H)。

【 0 5 7 5 】

実施例 8 9 (±) 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - [4 - (2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

鈴木カップリング方法 B を使用して調製して、参照実施例 4 のように T B D M S 脱保護を実施した後、標記化合物を白色の固体 (6 0 mg、4 4 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 3 7 . 3

NMR _H (400 MHz, CDCl₃): 1.15 (d, 3H); 1.94 (m, 2H); 2.56 (m, 8H); 2.85 (m, 1H); 3.86 (m, 7H); 4.00 (m, 6H); 6.93 (s, 1H); 7.06 (m, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.39 (m, 2H); 8.23 (bs, 1H)。

【 0 5 7 6 】

実施例 9 0 (±) 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

鈴木カップリング方法 B を使用して調製して、参照実施例 4 のように T B D M S 脱保護を実施した後、標記化合物を白色の固体 (4 8 mg、2 6 %) として得た。

[M + H] ⁺ 5 2 3 . 3

NMR _H (400 MHz, CDCl₃): 1.88 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 2.63 (m, 8H); 3.03 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.86 (m, 9H); 4.07 (m, 4H); 6.93 (s, 1H); 7.07 (m, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.54 (m, 2H); 8.26 (bs, 1H)。

【 0 5 7 7 】

実施例 9 1 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (5 - メタンスルホニル - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 2 - クロロ - 6 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (60 mg ; 0 . 16 mmol) 及び NEt₃ (36 µL ; 0 . 26 mmol) の攪拌した溶液に、メタンスルホニルクロリド (20 µL ; 0 . 26 mmol) を 0 で加えた。反応混合物を 0 で 2 時間、次に室温で一晩 (18 時間) 攪拌し、その後すぐにそれを飽和 NaHCO₃ 溶液 (4 mL) でクエンチした。有機層を、疎水性フリットを使用して分離し、溶媒を蒸発させて、黄色の固体 (70 mg) を得た。この固体を、鈴木カップリング方法 D を使用して反応させて標記化合物をもみ革色の固体 (26 mg ; 30 %) として得た。

¹H (400 MHz, CDCl₃) 2.62-2.66 (m, 2H), 2.77-2.81 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.91-3.01 (m, 2H), 3.19 (dd, J = 10 及び 4, 2H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.88-3.90 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 4.06-4.08 (m, 4H), 6.93 (br s, 1H), 7.08 (dd, J = 10.8 及び 8.8, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 8.24 (br s, 1H)。

[M + H]⁺ 557

【 0578 】

実施例 9 2 1 - { 5 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル } - エタノン

CH₂Cl₂ (2 mL) 中の 2 - クロロ - 6 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (60 mg ; 0 . 16 mmol) 及び NEt₃ (36 µL ; 0 . 26 mmol) の攪拌した溶液に、アセチルクロリド (18 . 5 µL ; 0 . 26 mmol) を室温に加え、得られた溶液を室温で一晩 (17 時間) 攪拌し、その後すぐにそれを飽和 NaHCO₃ 溶液 (4 mL) でクエンチした。有機層を、疎水性フリットを使用して分離し、溶媒を蒸発させて、黄色の固体 (62 mg) を得た。この固体を、鈴木カップリング方法 D を使用して反応させ、標記化合物をもみ革色の固体 (53 mg ; 70 %) として得た。

¹H (400 MHz, CDCl₃) 2.10 (s, 3H), 2.61-3.07 (m, 4H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.66-3.81 (m, 2H), 3.88-3.92 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.95-4.00 (m, 4H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 10.8 及び 8.8, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H)。

[M + H]⁺ 521

【 0579 】

実施例 9 3 { 1 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - イル } - メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン

1 , 2 - ジクロロエタン (5 mL) 中の [1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチル - アミン (229 mg ; 0 . 6 mmol) 及び NaB (OAc)₃ H (276 mg ; 1 . 3 mmol) 攪拌した懸濁液に、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン (0 . 12 mL ; 1 . 3 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩 (16 時間) 攪拌した。2 - クロロ - ピリミジン中間体を酸性、塩基性抽出により単離し、鈴木カップリング方法 D を使用して反応させて、標記化合物をオフホワイトの固体 (58 mg) として得た。

¹H (400 MHz, CDCl₃) 1.50-1.65 (m, 6H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.42-2.69 (m, 2H), 2.94-2.96 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.76-3.78 (m, 4H), 3.90-3.97 (m, 6H), 6.80-6.81 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 10.8 and 8.8, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8 及び 3.6, 1H), 8.14 (br s, 1H)。

[M + H]⁺ 565

【 0580 】

実施例 9 4 シクロブチル - { 1 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] -

ピペリジン - 4 - イル } - メチル - アミン

1, 2 - ジクロロエタン (5 mL) 中の [1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチル - アミン (229 mg ; 0.6 mmol) 及び NaB (OAc)₃ H (0.85 g ; 4.0 mmol) の攪拌した懸濁液に、シクロブタノン (0.3 mL ; 4.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩 (16 時間) 攪拌した。2 - クロロ - ピリミジン中間体を酸性、塩基性抽出により単離し、鈴木カップリング方法 D を使用して反応させて、標記化合物をオフホワイトの固体 (18 mg) として得た。

¹H (400 MHz, CDCl₃) 1.50-1.59 (m, 5H), 1.68-2.04 (m, 9H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.94-3.05 (m, 3H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.75-3.78 (m, 4H), 3.94-3.97 (m, 4H), 6.80-6.81 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 10.8 及び 8.8, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8 及び 4.0, 1H), 8.14 (br s, 1H)。

[M + H]⁺ 535

【 0581 】

実施例 9 5 (±) - { 1 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - イル } - メチル - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - アミン

1, 2 - ジクロロエタン (5 mL) 中の [1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチル - アミン (229 mg ; 0.6 mmol) 及び NaB (OAc)₃ H (0.85 g ; 4.0 mmol) の攪拌した懸濁液に、ジヒドロフラン - 3 - オン (0.3 mL ; 3.7 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩 (16 時間) 攪拌した。2 - クロロ - ピリミジン中間体を酸性 - 塩基抽出により単離して、反応させ (0.2 mmol) 、鈴木カップリング方法 D を使用して、標記化合物 (26 mg) をオフホワイトの固体として得た。

¹H (400 MHz, CDCl₃) 1.54-1.63 (m, 4H), 1.68-2.04 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.95-2.98 (m, 2H), 3.19-3.50 (m 2H), 3.53-3.84 (m, 9H), 3.94-3.97 (m, 4H), 6.81 (br s, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 8.14 (br s, 1H)。

[M + H]⁺ 551

【 0582 】

実施例 9 6 1 - { 1 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - ピペリジン - 4 - イル } - アゼチジン - 3 - オール

1 - [1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - アゼチジン - 3 - オール (0.2 mmol) を、鈴木カップリング方法 D を使用して反応させて、標記化合物をオフホワイトの固体 (56 mg ; 54 %) として得た。

¹H (400 MHz, CDCl₃) 1.30-2.21 (m, 7H), 2.79-2.95 (m, 4H), 3.61-3.65 (m, 2H), 3.81-4.04 (m, 10H), 4.43 (quintet, J = 5.6, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 10.8 及び 8.8, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.8 及び 3.6, 1H), 8.22 (br s, 1H)。

[M + H]⁺ 523

【 0583 】

実施例 9 7 2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - [4 - (3 - メトキシ - アゼチジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

無水 DMF 中の 1 - [1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イル] - アゼチジン - 3 - オール (100 mg ; 0.24 mmol) の攪拌した溶液に、NaH (60 wt % ; 20 mg ; 0.5 mmol) を 0 で加えた。攪拌を 0 で 40 分間続けた。その後すぐにヨードメタン (16 µL ; 0.26 mmol) を加え、4 時間かけて攪拌している間、反応混合物を室温に温まるに

10

20

30

40

50

まかせた。反応物を酸性、塩基性抽出により精製して、粗残留物を得て、それを、鈴木カップリング方法 D を使用して反応させて、標記化合物をオフホワイト (3 3 mg ; 2 6 %) の固体として得た。

^1H (400 MHz, CDCl_3) 1.36-1.71 (m, 5H), 2.10-2.26 (m, 3H), 2.81-2.98 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.64 (br s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.87-3.90 (m, 4H), 4.05-4.08 (m, 4H), 6.92-6.93 (m, 1H), 7.07 (dd, $J = 10.8$ 及び 8.8 , 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.8$ 及び 4.0 , 1H), 8.26 (br s, 1H)。

[M + H] $^+$ 5 3 7

【 0 5 8 4 】

実施例 9 8 4 - [2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル] - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピペラジン - 2 - オン

10

鈴木カップリング方法 A を使用することにより調製した。標記化合物を白色の固体 (7 8 mg、3 0 %) として得た。

[M + H] $^+$ 5 5 1 . 1

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.63 (d, $J = 4.1$ Hz, 2 H), 1.79 (qd, $J = 12.3$, 4.6 Hz, 2 H), 2.78 (t, $J = 5.3$ Hz, 2 H), 3.30 (t, $J = 5.3$ Hz, 2 H), 3.36 (s, 2 H), 3.51 (td, $J = 11.8$, 1.9 Hz, 2 H), 3.86 (t, $J = 4.8$ Hz, 4 H), 3.90 (s, 2 H), 4.00-4.07 (m, 6 H), 4.69-4.78 (m, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 7.05 (dd, $J = 10.9$, 8.8 Hz, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.37 (m, 2 H) 及び 8.27 (bs, 1 H)。

20

【 0 5 8 5 】

生物学的評価及び医薬組成物

実施例 9 9 生物試験

本発明の化合物 (前述の実施例で記載されたように調製した) を、以下の生物学的アッセイに供した：

【 0 5 8 6 】

P I 3 K 生化学的スクリーニング

P I 3 K の化合物阻害を、精製した組み替え酵素及び $1 \mu\text{M}$ 濃度の A T P を使用する放射測定アッセイにおいて測定した。すべての化合物を、連続的に 1 0 0 % D M S O 中で希釈した。キナーゼ反応を室温で 1 時間インキュベートし、反応を P B S の添加により終わらせた。次いで IC_{50} 値をシグモイド型用量反応曲線の適合 (可変スローブ) を使用して測定した。試験したすべての化合物は、 $50 \mu\text{M}$ 以下の P I 3 K に対する IC_{50} を有する。概して P I 3 K の p 1 1 0 アイソフォームに対する IC_{50} は、 500 nM 未満であった。

30

【 0 5 8 7 】

実施例 1 0 0 錠剤組成物

それぞれの重さが 0 . 1 5 g あり、本発明の化合物 2 5 mg を含む、錠剤は下記のように製造された：

1 0 , 0 0 0 錠剤用の組成物

本発明の化合物 (2 5 0 g)

40

乳糖 (8 0 0 g)

トウモロコシデンプン (4 1 5 g)

タルク粉末 (3 0 g)

ステアリン酸マグネシウム (5 g)

【 0 5 8 8 】

本発明の化合物、乳糖及びトウモロコシデンプンの半分を混合した。次に混合物を網目サイズ 0 . 5 mm の篩にかけた。トウモロコシデンプン (1 0 g) を温水 (9 0 ml) に懸濁した。得られたペーストを、粉末を顆粒化するために使用した。顆粒を乾燥させ、網目サイズ 1 . 4 mm の篩で小さなフラグメントに分割した。デンプン、タルク及びマグネシウムの残量を加え、注意深く混合し、錠剤に加工した。

50

【 0 5 8 9 】

実施例 1 0 1 注射製剤

本発明の化合物	2 0 0 mg
0 . 1 M塩酸溶液又は	
0 . 1 M水酸化ナトリウム溶液	p H 4 . 0 ~ 7 . 0 を得るのに適量
滅菌水	全量を 1 0 ml にするのに適量

【 0 5 9 0 】

本発明の化合物を、水 (3 5 ° ~ 4 0) の大部分に溶解し、必要に応じて、塩酸又は水酸化ナトリウムで p H を 4 . 0 ~ 7 . 0 の間に調整した。次にパッチを水で容量まで満たし、無菌精密濾過フィルターを通して 1 0 ml 無菌琥珀ガラスバイアル (タイプ 1) 中に濾過し、無菌蓋及び封止めで密閉した。

10

【 0 5 9 1 】

実施例 1 0 2 筋肉内注射

本発明の化合物	2 0 0 mg
ベンジルアルコール	0 . 1 0 g
グリコフロール75	1 . 4 5 g
注射用水	全量を 3 . 0 0 ml にするのに適量

【 0 5 9 2 】

本発明の化合物を、グリコフロールに溶解した。次にベンジルアルコールを加え、溶解し、3 ml に水を加えた。次に混合物を、無菌精密濾過フィルターを通して濾過し、3 ml 無菌ガラスバイアル (タイプ 1) 中に密閉した。

20

【 0 5 9 3 】

実施例 1 0 3 シロップ剤組成物

本発明の化合物	2 5 0 mg
ソルビトール溶液	1 . 5 0 g
グリセリン	2 . 0 0 g
安息香酸ナトリウム	0 . 0 0 5 g
香料	0 . 0 1 2 5 ml
精製水	全量を 5 . 0 0 ml にするのに適量

【 0 5 9 4 】

本発明の化合物を、グリセリンと精製水の大部分との混合物に溶解した。次に安息香酸ナトリウムの水溶液を溶液に加え、続いてソルビトール溶液、そして最後に香味料を加えた。容量を精製水で満たし、十分に混合した。

30

フロントページの続き

- (72)発明者 ペグ, ニール・アンソニー
イギリス国、パークシャー エスエル1 4 エヌエル、スロー、バッキンガム・アベニュー 9 5
7
- (72)発明者 ナディン, アラン・ジョン
イギリス国、エセックス シーエム1 9 5 ティーアール、ハーロウ、フレックス・メドウ、スパ
イア・グリーン・センター 8 / 9
- (72)発明者 プライス, スティーヴン
イギリス国、エセックス シーエム1 9 5 ティーアール、ハーロウ、フレックス・メドウ、スパ
イア・グリーン・センター 8 / 9

審査官 井上 千弥子

- (56)参考文献 国際公開第2006/046035(WO, A1)
国際公開第2006/046040(WO, A1)
国際公開第2006/046031(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 495/00
CAplus/REGISTRY(STN)