

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5649643号
(P5649643)

(45) 発行日 平成27年1月7日(2015.1.7)

(24) 登録日 平成26年11月21日(2014.11.21)

(51) Int.Cl.		F I
C O 7 D 498/08	(2006.01)	C O 7 D 498/08
A 6 1 K 31/5355	(2006.01)	A 6 1 K 31/5355
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02

請求項の数 20 (全 137 頁)

(21) 出願番号	特願2012-506209 (P2012-506209)	(73) 特許権者	309040701 ワイス・エルエルシー
(86) (22) 出願日	平成22年4月15日 (2010.4.15)		アメリカ合衆国10017ニューヨーク州 ニューヨーク市 イースト・フォーティ セカンド・ストリート235
(65) 公表番号	特表2012-524103 (P2012-524103A)		
(43) 公表日	平成24年10月11日 (2012.10.11)	(74) 代理人	100133927 弁理士 四本 能尚
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/031191	(74) 代理人	100131934 弁理士 ▲高▼橋 宏次
(87) 国際公開番号	W02010/120998	(74) 代理人	100137040 弁理士 宮澤 純子
(87) 国際公開日	平成22年10月21日 (2010.10.21)	(74) 代理人	100147186 弁理士 佐藤 真紀
審査請求日	平成25年2月14日 (2013.2.14)	(74) 代理人	100174447 弁理士 龍田 美幸
(31) 優先権主張番号	61/170,138		
(32) 優先日	平成21年4月17日 (2009.4.17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

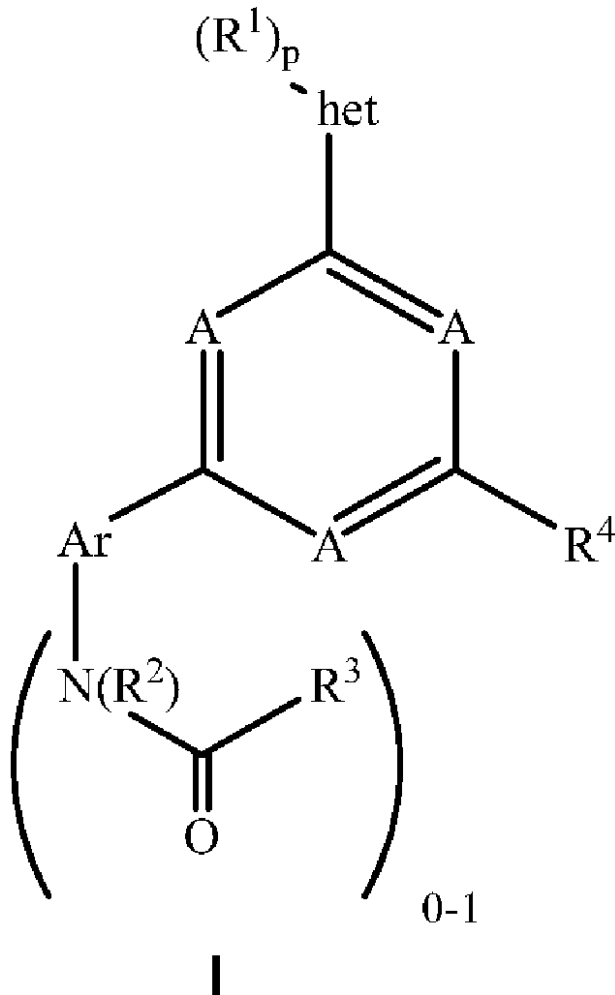
(54) 【発明の名称】 ピリミジン化合物、mTORキナーゼおよびPI3キナーゼ阻害剤としてのそれらの使用、ならびにそれらの合成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物：

【化1】



または薬学的に許容できるその塩

[式中、 R^1 は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル -、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール -、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール -、ハロゲンまたはヒドロキシルであり、

p は、0、1、2、3または4であり、

het は、少なくとも1個の酸素原子、少なくとも1個の窒素原子、ならびに場合により酸素、硫黄および窒素から選択される追加のヘテロ原子を含有する架橋 $C_5 \sim C_9$ ヘテロピシクリル - 基であり、前記窒素原子の1個を介して前記ピリミジニル基と連結しており、

A の1つは $C - R^5$ であり、他の2つは N であり、

Ar は、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール - または $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール - であり、ここで、前記 $C_6 \sim C_{14}$ アリール - または $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール - は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル -

、ハロゲン、ハロアルキル -、ヒドロキシル、ヒドロキシル($C_1 \sim C_6$ アルキル) -、 H_2N -、アミノアルキル -、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ -、 HO_2C -、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)カルボニル -、($C_1 \sim C_6$ アルキル)カルボキシル -、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミド -、 $H_2NC(O)$ -、($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミド - および O_2N - から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、前記 $C_6 \sim C_{14}$ アリール - または $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール - は、前記 $C_6 \sim C_{14}$ アリール - または $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール - の炭素原子を介してピリミジン核と結合しており、

R^2 は、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキル - であり、

R^3 は、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 N -、 R^9 、 S - または R^9 、 O - であり、

10

20

30

40

50

R⁶ は、

(a) H、

(b)

(i) C₁ ~ C₆ アルコキシ -、

(ii) H₂N -、

(iii) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、

(iv) ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、

(v) C₆ ~ C₁₄ アリール -、

(vi) C₁ ~ C₆ アルキル - によって置換されていてもよい C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル -、

10

(vii) および C₁ ~ C₉ ヘテロアリール -

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル -、

(c) C₁ ~ C₆ アルコキシ -、

(d)

(i) H₂N - で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル -、

(ii) ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆ アルキル) -、

(iii) ハロゲン、

(iv) ヒドロキシル、

(v) H₂N -、

(vi) O₂N -、

20

(vii) H₂NSO₂ -、

(viii) HO₂C -、

(ix) (C₁ ~ C₆ アルコキシ) カルボニル -、

(x) (C₁ ~ C₆ アルコキシ) C(O)NH -、

(xi) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、

(xii) ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、

(xiii) R¹⁰ R¹¹ NC(O) -、

(xiv) R¹⁰ O -、

(xv) R¹⁰ R¹¹ N -、

(xvi) R¹⁰ R¹¹ NS(O)₂ -、

30

(xvii) R¹⁰ S(O)₂ NR¹¹ -、

(xviii) R¹⁰ R¹¹ NC(O)NH -、

(xix) R¹⁰ S -、

(xx) R¹⁰ S(O) -、

(xxi) R¹⁰ S(O)₂ -、

(xxii) R¹⁰ C(O) -、

(xxiii) C₁ ~ C₆ アルキル - または C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル - によって置換されていてもよい C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル -、

(xxiv) C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル -、

(xxv) およびペルフルオロ (C₁ ~ C₆) アルキル -

40

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ ~ C₉ ヘテロアリール -、

(e) C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル -、

(f) C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル -、

(g)

(i) H₂N - で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル -、

(ii) ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆ アルキル) -、

(iii) ハロゲン、

(iv) ヒドロキシル、

(v) H₂N -、

50

- (v i) O_2N- 、
(v i i) H_2NSO_2- 、
(v i i i) HO_2C- 、
(i x) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、
(x) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C(O)NH-$ 、
(x i) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
(x i i) ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
(x i i i) $R^{10}R^{11}NC(O)-$ 、
(x i v) $R^{10}O-$ 、
(x v) $R^{10}R^{11}N-$ 、 10
(x v i) $R^{10}R^{11}NS(O)_2-$ 、
(x v i i) $R^{10}S(O)_2NR^{11}-$ 、
(x v i i i) $R^{10}R^{11}NC(O)NH-$ 、
(x i x) $R^{10}S-$ 、
(x x) $R^{10}S(O)-$ 、
(x x i) $R^{10}S(O)_2-$ 、
(x x i i) $R^{10}C(O)-$ 、
(x x i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキル - または $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル - によって
置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -、
(x x i v) $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル -、 20
(x x v) およびペルフルオロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル -
から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{14}$ アリール -
、
(h) または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル -
であり、
 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ アル
キル -、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ ($C_2 \sim C_6$ アルキレン) -、($C_1 \sim C_6$ アルキル) ア
ミノ - $C_2 \sim C_6$ アルキレン -、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ - $C_2 \sim C_6$ アルキレ
ン -、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール -、(C_6
 $\sim C_{14}$ アリール) アルキル -、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル -、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリー
ル -、($C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール) アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換さ
れていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -、もしくはヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アル
キル -) であるか、 30
または、 R^{10} および R^{11} は、それらが結合した窒素と一緒にした場合に、3 ~ 7 員
の複素環を形成し、ここで、前記複素環の炭素原子の最大 2 個は、 $-N(H)-$ 、 $-N(C_1 \sim C_6$ アルキル) -、 $-N(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) -、 $-N(C_6 \sim C_{14}$ ア
リール) -、 $-N(C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール) -、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$
もしくは $-O-$ で置き換えられていてもよく、前記複素環の任意の炭素原子は、 $C_1 \sim C_6$
アルキル -、 H_2N- 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)
アミノ - および $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル - から独立に選択される 1 もしくは 2 個の置換 40
基で置換されていてもよく、
 R^7 および R^8 は、
(a) H 、
(b)
(i) $C_1 \sim C_8$ アシル -、
(ii) $-NH_2$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、
(iii) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、
(iv) H_2N- 、
(v) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
(vi) ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、 50

- (vii)
 A) H_2N- 、
 B) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 C) またはジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -
 で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシアミド -、
 (viii) $C_6 \sim C_{14}$ アリール -、
 (ix) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル -
 (x) ハロゲン、
 (xi) $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -、
 (xii) HO_2C- 、
 (xiii) $NC-$ 、
 (xiv) $R^{10}C(O)NR^{11}-$ 、
 (xv) $R^{10}R^{11}NC(O)-$ 、
 (xvi) および $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール -
 から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル -、
 (c) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、
 (d)
 (i)
 A) H_2N- 、
 B) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 C) ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 D) $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -、
 E) およびヒドロキシル
 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、
 (ii) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、
 (iii) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C(O)NH-$ 、
 (iv)
 A) H_2N- 、
 B) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 C) またはジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -
 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル -、
 (v) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 (vi) ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 (vii)
 A) H_2N- 、
 B) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 C) またはジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -
 で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミド -、
 (viii) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシアミド -、
 (ix) $C_1 \sim C_6$ アルキル - または $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル - によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -、
 (x) $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよいヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アルキル) -、
 (xi) ハロゲン、
 (xii) ヒドロキシル、
 (xiii) $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル -、
 (xiv) ペルフルオロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル -、
 (xv) H_2N- 、

10

20

30

40

50

- (xvi) O_2N- 、
 (xvii) H_2NSO_2- 、
 (xviii) HO_2C- 、
 (xix) $NC-$ 、
 (xx) $R^{10}R^{11}NC(O)-$ 、
 (xxi) $R^{10}R^{11}NNHC(O)-$ 、
 (xxii) $R^{10}O-$ 、
 (xxiii) $R^{10}R^{11}N-$ 、
 (xxiv) $R^{10}R^{11}NS(O)_2-$ 、
 (xxv) $R^{10}S(O)_2NR^{11}-$ 、
 (xxvi) $R^{10}R^{11}NC(O)NH-$ 、
 (xxvii) $R^{10}S-$ 、
 (xxviii) $R^{10}S(O)-$ 、
 (xxix) $R^{10}S(O)_2-$ 、
 (xxx) および $R^{10}C(O)-$
 から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリー
 ル -、
 (e) $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル -、
 (f)
 (i) $C_1 \sim C_6$ アルキル -、
 (ii) ヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アルキル) -、
 (iii) ($C_6 \sim C_{14}$ アリール) アルキル -、
 (iv) $C_1 \sim C_8$ アシル -、
 (v) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、
 (vi) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシル -、
 (vii) ハロゲン、
 (viii) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル -、
 (ix) ヒドロキシル、
 (x) $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル -、
 (xi) H_2N- 、
 (xii) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 (xiii) ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 (xiv) HO_2C- 、
 (xv) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、
 (xvi) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシル -、
 (xvii) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミド -、
 (xviii) $H_2NC(O)-$ 、
 (xix) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシアミド -、
 (xx) および $-NO_2$
 から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリ
 ル -、
 (g)
 (i)
 A) H_2N- 、
 B) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 C) ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 D) $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -
 、
 E) およびヒドロキシル
 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、

10

20

30

40

50

- (i i) (C ₁ ~ C ₆ アルコキシ) カルボニル - 、
 (i i i) (C ₁ ~ C ₆ アルコキシ) C (O) NH - 、
 (i v)
 A) H ₂ N - 、
 B) (C ₁ ~ C ₆ アルキル) アミノ - 、
 C) またはジ (C ₁ ~ C ₆ アルキル) アミノ -
 で置換されていてもよい C ₁ ~ C ₆ アルキル - 、
 (v) (C ₁ ~ C ₆ アルキル) アミノ - 、
 (v i) ジ (C ₁ ~ C ₆ アルキル) アミノ - 、
 (v i i) 10
 A) H ₂ N - 、
 B) (C ₁ ~ C ₆ アルキル) アミノ - 、
 C) またはジ (C ₁ ~ C ₆ アルキル) アミノ -
 で置換されていてもよい (C ₁ ~ C ₆ アルキル) アミド - 、
 (v i i i) (C ₁ ~ C ₆ アルキル) カルボキシアミド - 、
 (i x) C ₁ ~ C ₆ アルキル - または C ₁ ~ C ₆ ヒドロキシルアルキル - によって置換さ
 れられていてもよい C ₁ ~ C ₉ ヘテロシクリル - 、
 (x) C ₁ ~ C ₆ アルキル - によって置換されていてもよいヘテロシクリル (C ₁ ~ C ₆
 アルキル) - 、
 (x i) ハロゲン、 20
 (x i i) ヒドロキシル、
 (x i i i) C ₁ ~ C ₆ ヒドロキシルアルキル - 、
 (x i v) ペルフルオロ (C ₁ ~ C ₆) アルキル - 、
 (x v) H ₂ N - 、
 (x v i) O ₂ N - 、
 (x v i i) H ₂ N S O ₂ - 、
 (x v i i i) H O ₂ C - 、
 (x i x) N C - 、
 (x x) R ^{1 0} R ^{1 1} N C (O) - 、
 (x x i) R ^{1 0} R ^{1 1} N N H C (O) - 、 30
 (x x i i) R ^{1 0} O - 、
 (x x i i i) R ^{1 0} R ^{1 1} N - 、
 (x x i v) R ^{1 0} R ^{1 1} N S (O) ₂ - 、
 (x x v) R ^{1 0} S (O) ₂ N R ^{1 1} - 、
 (x x v i) R ^{1 0} R ^{1 1} N C (O) N H - 、
 (x x v i i) R ^{1 0} S - 、
 (x x v i i i) R ^{1 0} S (O) - 、
 (x x i x) R ^{1 0} S (O) ₂ - 、
 (x x x) および R ^{1 0} C (O) -
 から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C ₆ ~ C _{1 4} アリール - 40
 、
 (h) ならびに
 (i) ハロゲンで置換されていてもよい C ₁ ~ C ₆ アルキル - 、
 (i i) (C ₁ ~ C ₆ アルコキシ) カルボニル - 、
 (i i i) (C ₁ ~ C ₆ アルキル) アミド - 、
 (i v) (C ₁ ~ C ₆ アルキル) カルボキシアミド - 、
 (v) (C ₁ ~ C ₆ アルキル) カルボキシル - 、
 (v i) C ₁ ~ C ₆ アルコキシ - 、
 (v i i) H ₂ N - 、
 (v i i i) (C ₁ ~ C ₆ アルキル) アミノ - 、 50

(ix) ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、
 (x) ヒドロキシル、
 (xi) H₂NC(O) -、
 (xii) HO₂C -、
 (xiii) および -NO₂

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₃ ~ C₈ シクロアルキル -

からそれぞれ独立に選択され、

ここで、前記 C₃ ~ C₈ シクロアルキル - 環の同じ炭素原子上の任意の 2 個の水素原子は、オキソ (=O) 置換基を形成するために酸素原子によって置き換えられていてよく、
 前記 C₃ ~ C₈ シクロアルキル - 環の同じ炭素原子上の任意の 2 個の水素原子は、アルキレンジオキシ基が、それが結合した炭素原子と一緒になった場合に、2 個の酸素原子を含有する 5 ~ 7 員の複素環を形成するように、アルキレンジオキシ基によって置き換えられていてよく、

または、R⁷ および R⁸ は、それらが結合した窒素と一緒になった場合に、3 ~ 7 員の複素環を形成し、ここで、前記複素環の炭素原子の最大 2 個は、-N(H)-、-N(C₁ ~ C₆ アルキル)-、-N(C₆ ~ C₁₄ アリール)-、-S-、-SO-、-S(O)₂- もしくは -O- で置き換えられていてもよく、

R⁹ は、C₁ ~ C₆ アルキル -、C₆ ~ C₁₄ アリール -、H₂N - によって置換されていてもよい (C₆ ~ C₁₄ アリール) アルキル -、C₁ ~ C₆ アルキル - によって置換されていてもよい C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル -、C₃ ~ C₈ シクロアルキル -、C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル -、または C₁ ~ C₆ ペルフルオロアルキル - であり、

R⁴ は、

a) 水素、

b) C₁ ~ C₈ アシル -、

c) C₁ ~ C₆ アルキル -、

d) C₁ ~ C₉ 複素環で置換されていてもよい H₂N -、

e) (C₁ ~ C₆ アルキル) SO₂ - で置換されていてもよい (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、

f) (C₁ ~ C₆ アルキル) SO₂ - で置換されていてもよい ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、

g) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ - C₁ ~ C₆ アルキレン -、

h) ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ - C₁ ~ C₆ アルキレン -、

i) アミノ (C₁ ~ C₆ アルキル) -、

j) C₃ ~ C₈ シクロアルキル -、

k)

(i) HO₂C -、

(ii) C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル -、

(iii) R^{1 2} R^{1 3} NC(O) -、

(iv) および (C₁ ~ C₆ アルコキシ) カルボニル -

から選択される置換基で置換されていてもよい C₆ ~ C₁₄ アリール -、

l) C₁ ~ C₆ アルキル - で置換されていてもよい C₁ ~ C₉ 複素環、

m) (C₁ ~ C₉ ヘテロアリール) アルキル -、

n) ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆ アルキル) -、

o) (C₆ ~ C₁₄ アリール) アルキル -、

p) ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆ アルキル)、

q) (C₁ ~ C₉ ヘテロアリール) アルキル -、

r) (C₆ ~ C₁₄ アリール) アルキル -、

s) C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル -、

t) C₁ ~ C₆ ペルフルオロアルキル -、

10

20

30

40

50

- u)
 (i) $\text{HO}_2\text{C}-$ 、
 (ii) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロキシルアルキル -、
 (iii) $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NC}(\text{O})-$ 、
 (iv) および ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ) カルボニル -
 から選択される置換基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール -、
 v) $\text{R}^3\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-\text{Ar}-$ 、
 w) $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NC}(\text{O})-$ 、
 x) $\text{R}^{14}\text{OC}(\text{O})-$ 、
 y) または $\text{R}^{14}\text{S}(\text{O})_2-$ 10
 であり、
 R^5 は、
 a) 水素、
 b) $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アシル -、
 c) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル -、
 d) アミノ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) -、
 e) $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル -、
 f)
 i) $\text{HO}_2\text{C}-$ 、
 ii) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロキシルアルキル -、 20
 iii) $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NC}(\text{O})-$ 、
 iv) および ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ) カルボニル -
 から選択される置換基で置換されていてもよい $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール -、
 g) ハロゲン、
 h) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル - で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ 複素環、
 i) ($\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール) アルキル -、
 j) ヘテロシクリル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) -、
 k) ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール) アルキル -、
 l) ヘテロシクリル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、
 m) ($\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール) アルキル -、 30
 n) ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール) アルキル -、
 o) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロキシルアルキル -、
 p) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ペルフルオロアルキル -、
 q)
 i) $\text{HO}_2\text{C}-$ 、
 ii) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロキシルアルキル -、
 iii) $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NC}(\text{O})-$ 、
 iv) および ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ) カルボニル -
 から選択される置換基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール -、
 r) $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NC}(\text{O})-$ 、 40
 s) $\text{R}^{14}\text{OC}(\text{O})-$ 、
 t) または $\text{R}^{14}\text{S}(\text{O})_2-$
 であり、
 R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル -、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロ
 アルキル -、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール -、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール -、($\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテ
 ロアリール) アルキル -、ヘテロシクリル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) -、($\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ ア
 リール) アルキル -、もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル - によって置換されていてもよい C_1
 $\sim \text{C}_9$ ヘテロシクリル - であるか、
 または、 R^{12} および R^{13} は、それらが結合した窒素と一緒にした場合に、3 ~ 7 員
 の複素環を形成し、ここで、前記複素環の炭素原子の最大 2 個は、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}(\text{ 50$

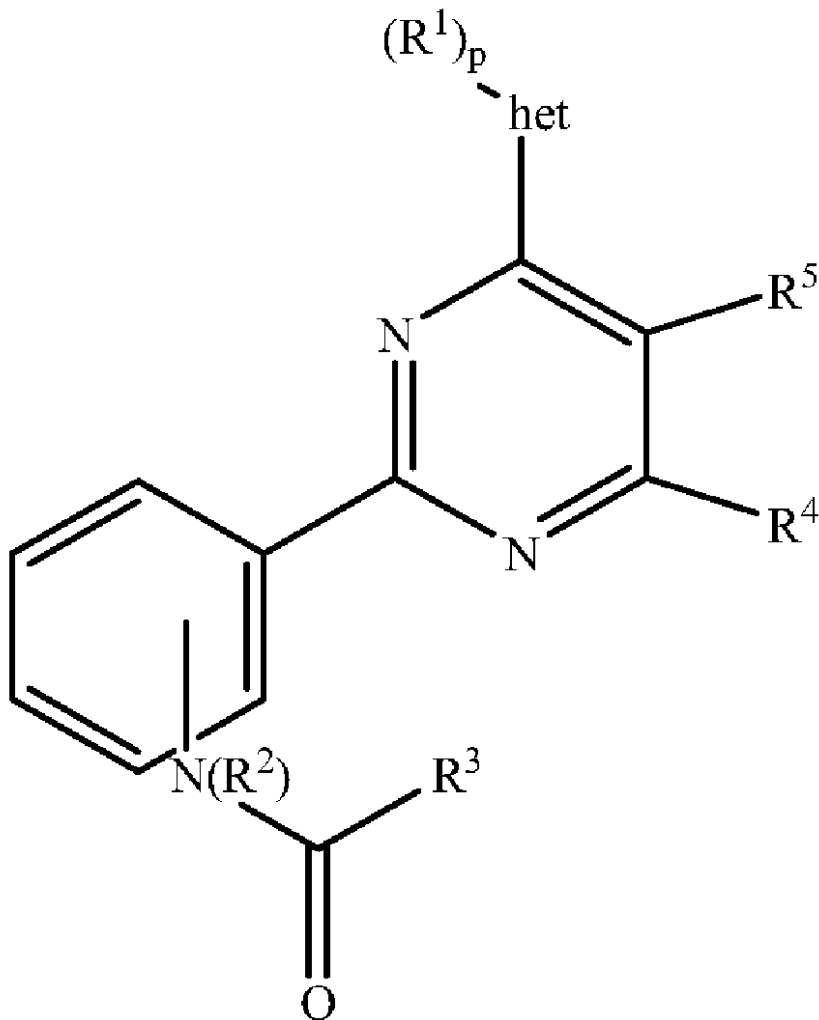
C₁ ~ C₆ アルキル) -、 - N (C₆ ~ C₁₄ アリール) -、 - S -、 - S O -、 - S (O)₂ - もしくは - O - で置き換えられていてもよく、

R¹⁻⁴ は、 C₁ ~ C₆ アルキル -、 C₆ ~ C₁₄ アリール -、 (C₆ ~ C₁₄ アリール) アルキル -、 C₁ ~ C₆ アルキル - によって置換されていてもよい C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル -、 C₃ ~ C₈ シクロアルキル -、 C₁ ~ C₆ ヒドロキシアルキル -、 または C₁ ~ C₆ ペルフルオロアルキル - である]。

【請求項 2】

式 I I の、請求項 1 に記載の化合物：

【化 2】



II

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 3】

式 I I I の、請求項 2 に記載の化合物：

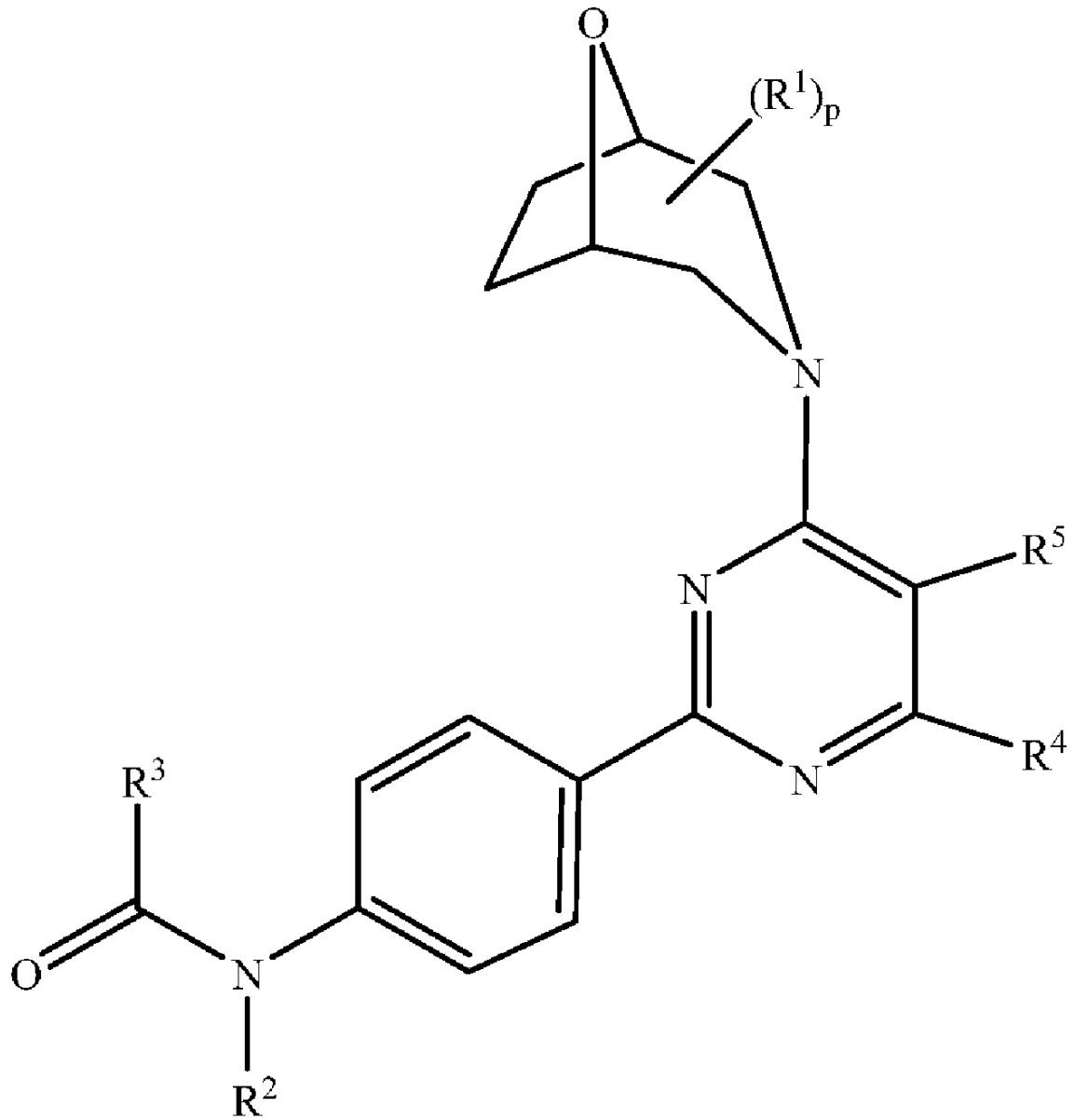
10

20

30

40

【化 3】



10

20

30

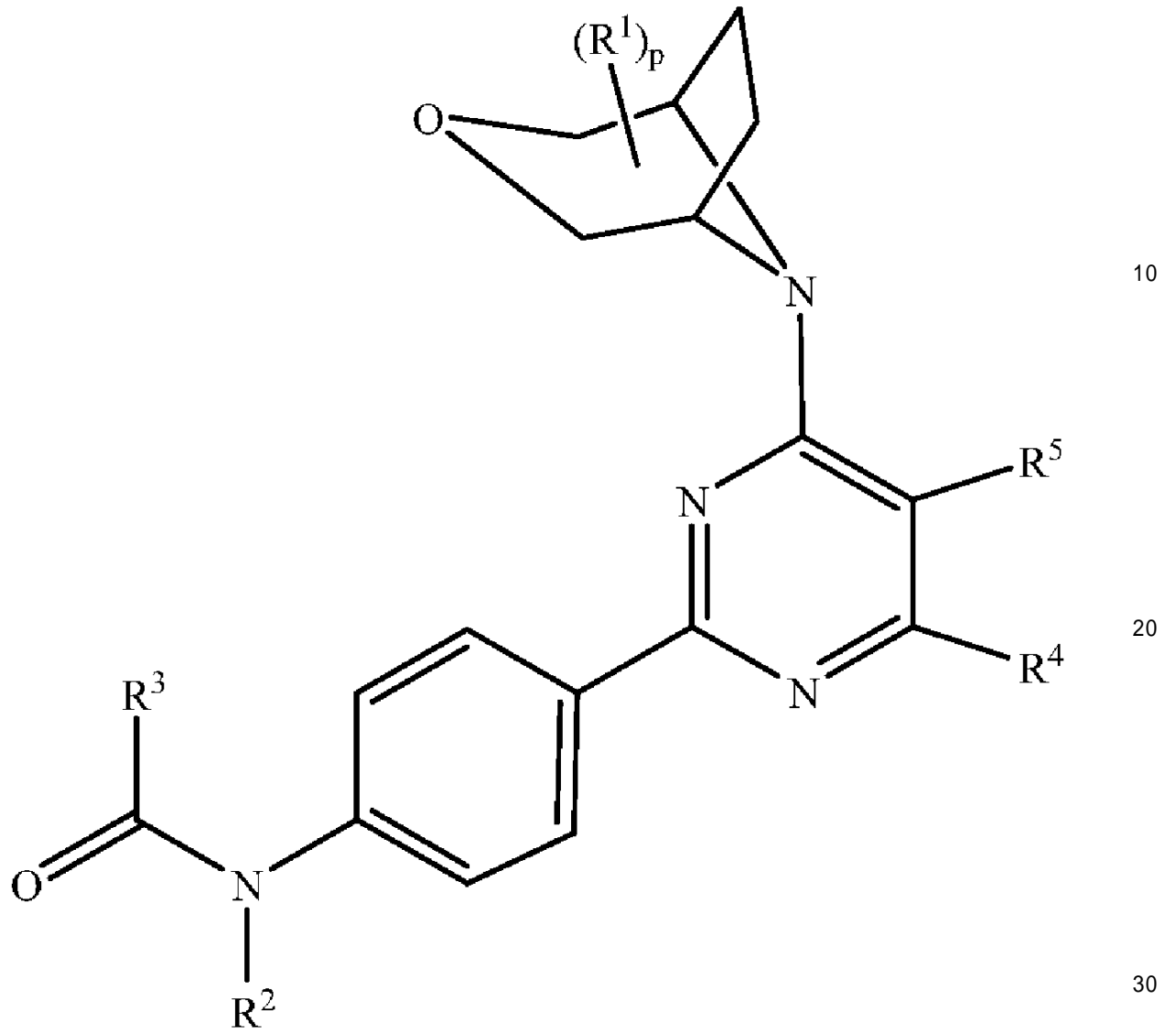
III

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 4】

式 I V の、請求項 2 に記載の化合物：

【化4】

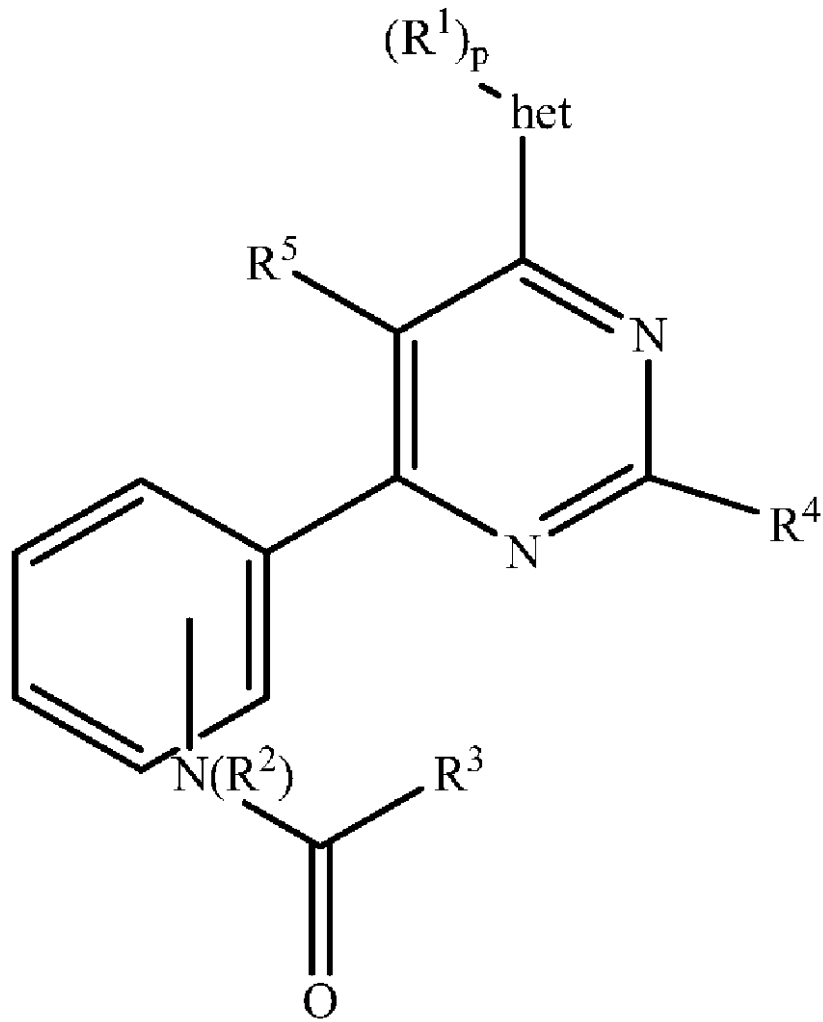


または薬学的に許容できるその塩。

【請求項5】

式Vの、請求項1に記載の化合物：

【化5】

**V**

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項6】

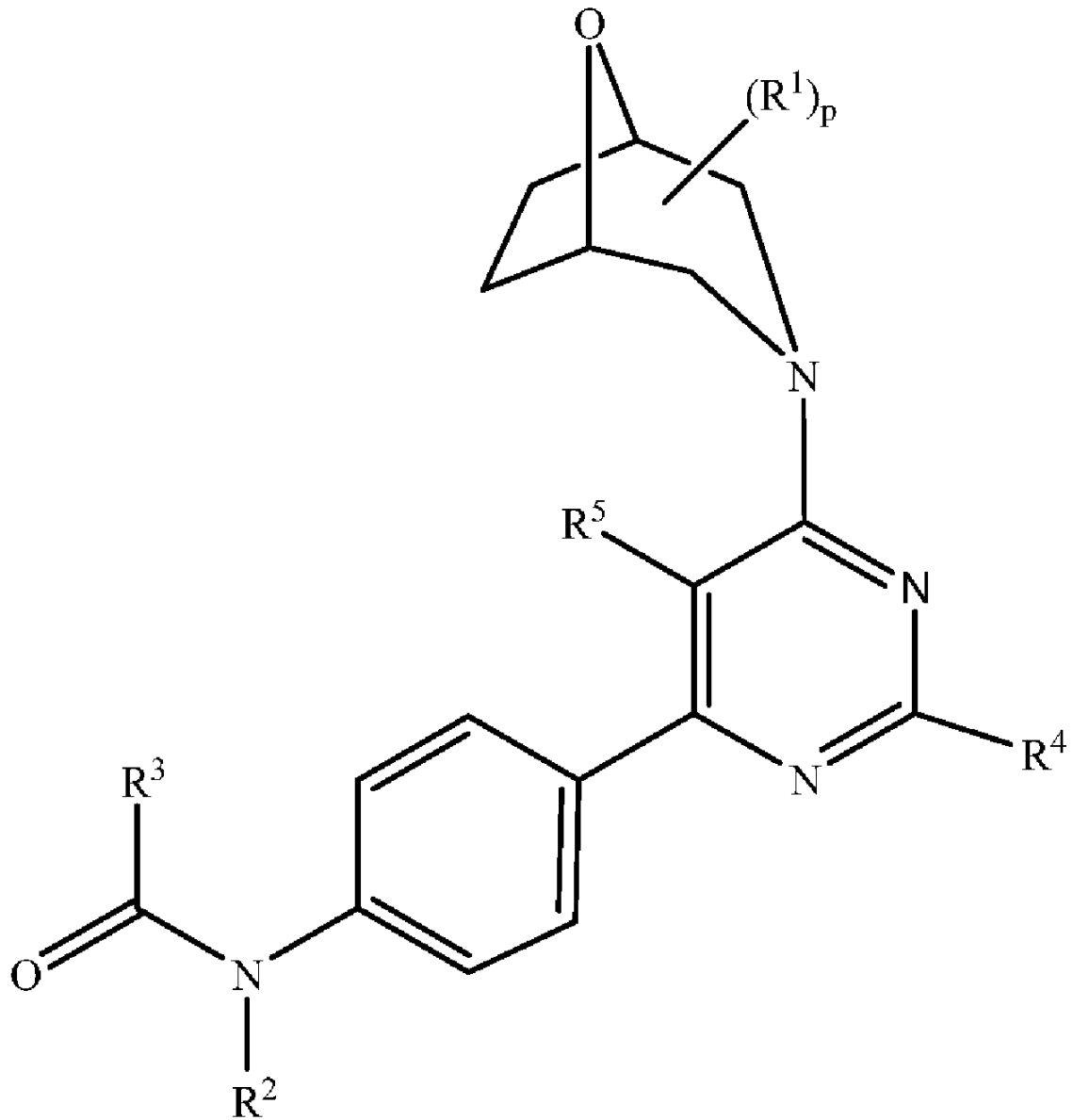
式V Iの、請求項5に記載の化合物：

10

20

30

【化 6】



10

20

30

VI

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 7】

p が 0 である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 8】

R² が H である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

40

【請求項 9】

R³ が R⁷ R⁸ N - である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 10】

R⁷ が 4 - ピリジル - である、請求項 9 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 11】

R⁸ が H である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容

50

できるその塩。

【請求項 1 2】

R⁴ が C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル - である、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 1 3】

R⁵ が H である、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 1 4】

- 1 - { 4 - [4 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 ; 10
- 1 - { 4 - [4 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - { 4 - [4 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 ;
- 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ; 20
- 1 - メチル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 2 - ヒドロキシエチル { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } カルバメート ;
- 1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - シクロプロピル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ; 30
- 1 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 ;
- 1 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 2 - ヒドロキシエチル { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } カルバメート ; 40
- 1 - メチル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 ;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - メチル尿素 ;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 ;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ; 50

ルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素;

1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 1 - エチル - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素;

1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 1 - エチル - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素;

ビス (2 - ヒドロキシエチル) { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビスカルバメート;

N' , N' ' ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビス (1 - メチル 尿素) ;

N' , N' ' ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビス (1 - エチル 尿素) ;

N' , N' ' ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビス (1 - シクロプロピル 尿素) ;

N , N' ' ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビス (3 - ピリジン - 3 - イル 尿素) ;

N , N' ' ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビス (3 - ピリジン - 4 - イル 尿素) ;

N' , N' ' ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビス { 1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 } ;

4 , 4 ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ビス (4 , 1 - フェニレンカルバモイルイミノ) } ジベンズアミド;

1 - メチル - 3 - { 4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素;

1 - シクロプロピル - 3 - { 4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素;

1 - { 4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素;

1 - { 4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素;

1 - メチル - 3 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素;

1 - シクロプロピル - 3 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素;

1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン

10

20

30

40

50

- 4 - イル尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 ;
- N ~ 3 ~ , N ~ 3 ~ - ジメチル - N - (4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 - { 4 - [(ピリジン - 3 - イルカルバモイル) アミノ] フェニル } ピリミジン - 5 - イル) - アラニンアミド ;
- 1 - メチル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ; 10
- 1 - シクロプロピル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 2 - ヒドロキシエチル { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } カルバメート ;
- 1 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 ;
- 1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ; 20
- tert - ブチルメチル (4 - { [(4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) カルバモイル] アミノ } ベンジル) カルバメート ;
- 1 - メチル - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;
- 1 - エチル - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ; 30
- 1 - シクロプロピル - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - フェニル尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 3 - イル尿素 ; 40
- 1 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 ;
- 1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニル) 尿素 ;
- 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(メチル
- 50

- ルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イル}フェニル)尿素 ;
- 1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]フェニル} - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イル}フェニル)尿素 ;
- 1 - { 4 - [(メチルアミノ)メチル]フェニル} - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イル}フェニル)尿素 ;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル)尿素 ;
- 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 3 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル]尿素 ;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]尿素 ;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]フェニル}尿素 ;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]フェニル}尿素 ;
- 1 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - ピリジン - 4 - イル)尿素 ;
- 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 3 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル}尿素 ;
- 1 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]尿素 ;
- 1 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]フェニル}尿素 ;
- 1 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル]尿素 ;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - ピリジン - 3 - イル)尿素 ;
- 1 - [4 - (5 - クロロ - 4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - ピリジン - 3 - イル)尿素 ;
- 1 - [4 - (5 - クロロ - 4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]尿素 ;
- 1 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - ピリジン - 4 - イル)尿素 ;
- 1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]フェニル}尿素 ;

- 1 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ } - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 3 - イル尿素 ;
- 1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } - 3 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ } - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 3 - イル尿素 ;
- 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ } - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 ;
- 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル } - 3 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ } - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ } - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - { 4 - [4 - (ジエチルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 ;
- 1 - { 4 - [4 - (ジエチルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル] 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 3 - イル尿素 ;
- 1 - { 4 - [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 3 - イル尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - メチル尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - エチル尿素

;

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)
- 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - シクロプロ
ピル尿素 ;

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)
- 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (4 - (4 -
4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル)尿素 ;

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)
- 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (4 - (2 -
(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)尿素 ;

10

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)
- 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (4 - (4 -
(ジメチルアミノ)メチル)フェニル)尿素 ;

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)
- 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - フェニル
尿素 ;

1 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) -
6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3
- ピリジン - 3 - イル尿素 ;

1 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) -
6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3
- ピリジン - 4 - イル尿素 ;

20

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (3 - オ
キサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H
- ピラン - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル}尿素 ;

1 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 3 - { 4 - [4
- (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒ
ドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル}尿素 ;

1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)カルボニル]フェニル } - 3 - { 4 -
[4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テト
ラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル}尿素 ;

30

1 - (4 - { [4 - (1 - メチルエチル)ピペラジン - 1 - イル]カルボニル}フェニル
) - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)
) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル }
尿素 ;

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (3 - オ
キサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H
- ピラン - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル}尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ -
8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル } フェニル)
- 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 ;

40

1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ -
8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル } フェニル)
- 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ -
8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル } フェニル)
- 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル]尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 -
オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル
} フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 ;

50

1 - (4 - { 4 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } 尿素 ;

10

1 - (4 - { 4 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - (4 - { [4 - (1 - メチルエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素 ;

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - (4 - { 4 - [(1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

20

1 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素 ;

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - (4 - { 4 - [(1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

30

1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

40

1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 3 - イル 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } 尿素 ;

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

50

N, N - ジメチル - 4 - { [(4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) カルバモイル] アミノ } ベンズアミド ;

1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } 尿素 ;

1 - (4 - { [4 - (1 - メチルエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) - 3 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - メチル尿素 ;

1 - [4 - (2 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 4 - イル) フェニル] - 3 - メチル尿素 ;

1 - [4 - (2 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 4 - イル) フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 ;

1 - [4 - (2 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 4 - イル) フェニル] - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 ;

1 - シクロプロピル - 3 - [4 - (2 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 4 - イル) フェニル] 尿素 ;

4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アニリン ;

4 - [4 - クロロ - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アニリン ;

4 - [2 - クロロ - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アニリン ;

8 , 8 ' - [2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジイル] ビス (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) ;

4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) アニリン ;

4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } アニリン ;

4 - (5 - クロロ - 4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) アニリン ;

9 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン ;

6 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル) - N - イソプロピル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン ;

2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル) - N - イソプロピルピリミジン - 4 - アミン ;

6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン ;

2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン ;

6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン ;

10

20

30

40

50

2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - (2 - (メチルスルホニル) エチル) ピリミジン - 4 - アミン ;
 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N , N - ジエチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン ;
 2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N , N - ジエチルピリミジン - 4 - アミン ;
 4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル) アニリン ;
 8 - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ; および

10

4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アニリン
 からなる群から選択される化合物または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩と薬学的に許容できる担体とを含む組成物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩と、トポイソメラーゼ I 阻害剤、プロカルバジン、ダカルバジン、ゲムシタピン、カペシタピン、メトトレキサート、タキソール、タキソテール、メルカプトプリン、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、シタラピン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、ダカルバジン、プロカルバジン、エトポシド、テニポシド、カンパテシン、ブレオマイシン、ドキシソルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、L - アスパラギナーゼ、ドキシソルピシン、エビルピシン、5 - フルオロウラシル、ドセタキセル、パクリタキセル、ロイコボリン、レバミゾール、イリノテカン、エストラムスチン、エトポシド、ナイトロジェンマスタード、BCNU、カルムスチン、ロムスチン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メシル酸イマチニブ、ベバシズマブ、ヘキサメチルメラミン、トポテカン、チロシンキナーゼ阻害剤、チロホスチン、ハービマイシン A、ゲニステイン、エルブスタチン、ラベンダスチン A、ヒドロキシジン、酢酸グラチラマー、インターフェロンベータ 1 a、インターフェロンベータ 1 b、およびナタリズマブおよびラベンダスチン A からなる群から選択される第 2 の化合物と、薬学的に許容できる担体とを含む組成物。

20

30

【請求項 17】

前記第 2 の化合物が ベバシズマブ である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 14 にいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩を含む、PI3K 関連障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 19】

前記 PI3K 関連障害が、白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、膵癌、腎癌、胃癌および脳の癌からなる群から選択される、請求項 18 に記載の医薬組成物。

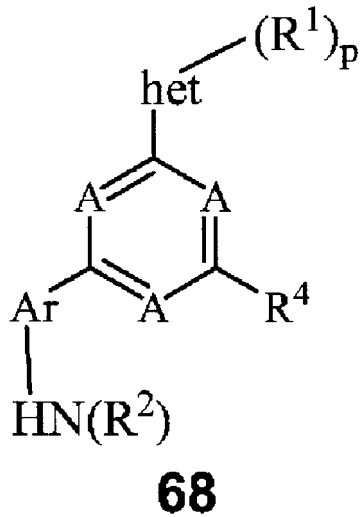
40

【請求項 20】

請求項 1 に記載の化合物を合成する方法であって、

a) $N(R^2)H$ が存在する場合、式 68 の化合物 :

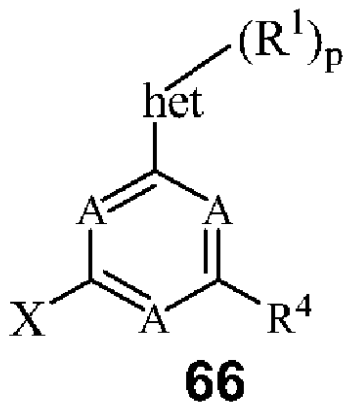
【化 7】



10

を、式 6 6 のピリミジン化合物：

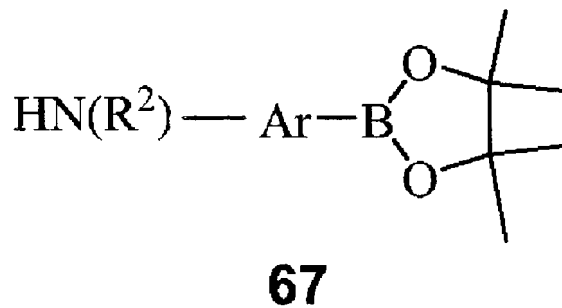
【化 8】



20

をジオキサボロラン - 2 - イル化合物 6 7：

【化 9】



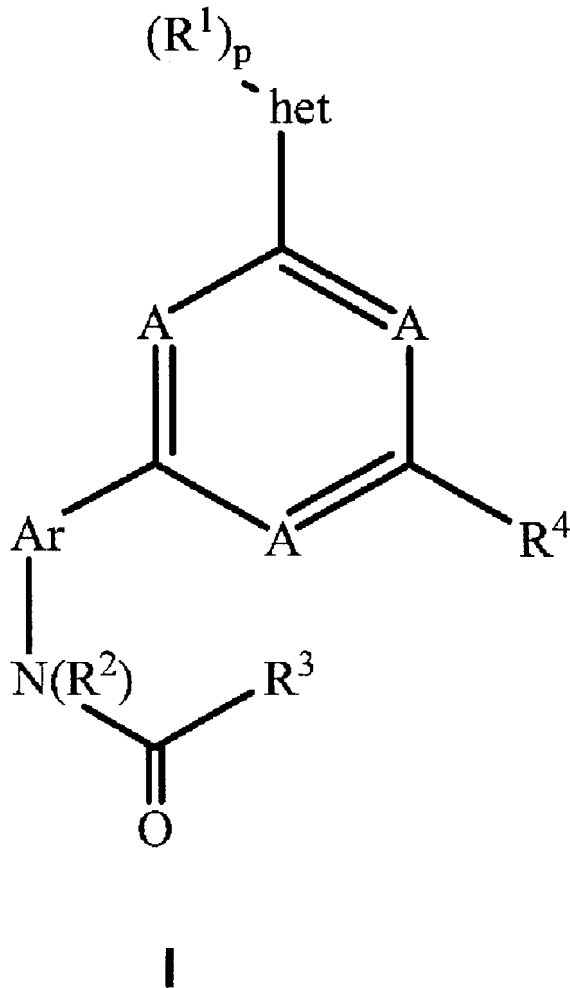
30

40

と反応させて 6 8 [式中、変数は請求項 1 で定義された通りである] を得ることによって合成するステップを含み、

b) 化合物 6 8 をアシル化剤 $R^3 C(O)X$ [式中、 X は脱離基であり、 R^3 は請求項 1 で定義された通りである] と反応させて、式 I の化合物：

【化 1 0】



10

20

30

または薬学的に許容できるその塩を得るステップをさらに含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピリミジン化合物、そのような化合物を含む組成物、そのような化合物を合成する方法、および有効量のそのような化合物の投与を含む、mTOR関連疾患を治療するための方法に関する。本発明は、有効量のそのような化合物の投与を含む、PI3K関連疾患を治療するための方法に関する。本発明は、有効量のそのような化合物の投与を含む、hSMG-1関連疾患を治療するための方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

ホスファチジルイノシトール（以後、「PI」と略す）は、細胞膜中のリン脂質の1種である。近年、PIは細胞内シグナルトランスダクションにおいても重要な役割を果たすことが明らかになってきた。当技術分野において、PI(4,5)二リン酸(PI(4,5)P₂またはPI₂)は、ホスホリパーゼCによってジアシルグリセロールおよびイノシトール(1,4,5)三リン酸に分解されて、それぞれタンパク質キナーゼCの活性および細胞内カルシウム動員を誘発することが十分に認識されている[M. J. Ber ridgeら、Nature、312、315(1984)、Y. Nishizuka、Science、225、1365(1984)]。

【0003】

50

1980年代後半に、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ(「PI3K」)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分かった[D. Whitmanら、Nature、332、664(1988)]。PI3Kが発見された当初は、単一酵素であるとみなされた。しかしながら、最近、複数のPI3Kサブタイプが存在することが明確にされた。現時点では、PI3Kの3つの主要なサブタイプがそれらのインビトロ基質特異性に基づいて同定されており、これら3つは、クラスI(aおよびb)、クラスIIおよびクラスIIIと呼ばれている[B. Vanhaesebroeck、Trend in Biol. Sci.、22、267(1997)]。

【0004】

クラスIaのPI3Kサブタイプは、これまで最も幅広く研究されてきた。クラスIaサブタイプの中には、110kDaの触媒サブユニットおよび50~85kDaの調節サブユニットのヘテロ二量体として存在する3つのアイソフォーム(、および)がある。調節サブユニットは、成長因子受容体またはアダプター分子内のリン酸化チロシン残基と結合するSH2ドメインを含有し、それによってPI3Kを細胞膜の内側に局在させる。細胞膜の内側において、PI3Kは、PIP2を、Akt活性化が発生している細胞膜の内側に下流エフェクターPDK1およびAktを局在させるのに役立つPIP3(ホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸)に変換する。活性化Aktは、アポトーシスの阻害、細胞周期の進行、インスリンシグナル伝達に対する応答および細胞増殖を包含する多様な各種の効果を媒介する。クラスIaのPI3Kサブタイプは、PI3Kの膜への局在のための別の機構を提供する活性化Rasとの会合を可能にするRas結合ドメイン(RBD)も含有する。活性化された発癌性形態の成長因子受容体Ras、およびPI3Kキナーゼも、PI3K/Akt/mTOR経路におけるシグナル伝達を異常に高め、細胞形質転換をもたらすことが示されている。PI3K/Akt/mTORシグナル伝達経路の中心的成分として、PI3K(特にクラスIaのアイソフォーム)が抗癌薬の発見において主要な治療標的となりつつある。

【0005】

クラスIのPI3Kの基質は、PI、PI(4)PおよびPI(4,5)P2であり、PI(4,5)P2が最も好適である。クラスIのPI3Kは、それらの活性化機構および関連する調節サブユニットを理由に、2つのグループ、クラスIaおよびクラスIbにさらに分けられる。クラスIbのPI3Kは、Gタンパク質共役型受容体との相互作用によって活性化されるp110である。p110とGタンパク質共役型受容体との間の相互作用は、110、87および84kDaの調節サブユニットによって媒介される。

【0006】

PIおよびPI(4)Pは、クラスIIのPI3Kの既知の基質であり、PI(4,5)P2は、このクラスの酵素の基質ではない。クラスIIのPI3Kは、C末端にC2ドメインを含有するPI3K C2、C2およびC2アイソフォームを包含し、それらの活性がカルシウムイオンによって調節されることを暗示している。

【0007】

クラスIIIのPI3Kの基質はPIのみである。クラスIIIのPI3Kの活性化のための機構は、明確にされていない。各サブタイプは活性を調節するための独自の機構を有するため、活性化機構(複数可)はPI3Kの各それぞれのクラスに特異的な刺激によって決まると考えられる。

【0008】

化合物PI103(3-(4-(4-モルホリニル)ピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェノール)は、PI3KおよびPI3KならびにmTOR複合体を阻害し、それぞれに対するIC₅₀値は2、3および50~80nMである。癌のヒト腫瘍異種移植片モデルにおけるこの化合物のマウスへの腹腔内投薬は、グリア芽腫(PTENヌルU87MG)、前立腺(PC3)、乳房(MDA-MB-468およびMDA-MB-435)結腸癌腫(HCT116)、および卵巣癌腫(S

10

20

30

40

50

KOV3およびIGROV-1)を包含する若干数のヒト腫瘍モデルに対する活性を実証した(Raynaudら、Pharmacologic Characterization of a Potent Inhibitor of Class I Phosphatidylinositol 3-Kinases、Cancer Res. 2007 67:5840~5850)。

【0009】

化合物ZSTK474(2-(2-ジフルオロメチルベンゾイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン)は、PI3K およびPI3K を阻害するがmTOR酵素を阻害せず、それぞれに対するIC₅₀値は16、4.6および10,000nM超である(Dexin KongおよびTakao Yamori、ZSTK474 is an ATP-competitive inhibitor of class I phosphatidylinositol 3 kinase isoforms、Cancer Science、2007、98:101638~1642)。マウスヒト異種移植片癌モデルにおけるZSTK474の長期経口投与は、400mg/kgの用量で、非小細胞肺癌(A549)、前立腺癌(PC-3)および結腸癌(WiDr)に起因する成長を完全に阻害した(Yaguchiら、Antitumor Activity of ZSTK474、a New Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor、J.Natl.Cancer Inst. 98:545~556)。

【0010】

化合物NVP-BEZ-235(2-メチル-2-(4-(3-メチル-2-オキソ-8-(キノリン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)フェニル)プロパンニトリル)は、PI3K およびPI3K ならびにmTOR酵素の両方を阻害し、IC₅₀値は4、5および「ナノモル」である。癌のヒト腫瘍異種移植片モデルにおける試験は、前立腺(PC-3)およびグリア芽腫(U-87)癌のヒト腫瘍モデルに対する活性を実証した。これは、2006年12月に臨床治験に入った(Verheijen、J.C.およびZask、A.、Phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)inhibitors as anticancer drugs、Drugs Fut. 2007、32(6):537~547)。

【0011】

化合物SF-1126(2-(4-モルホリニル)-8-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オンである、LY-294002のプロドラッグ形態)は、「pan-PI3K阻害剤」である。この阻害剤は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、多発性骨髄腫および脳癌(brain cancer)の前臨床マウス癌モデルにおいて活性である。化合物SF-1126は、2007年4月に、固形腫瘍子宮内膜癌、腎細胞癌、乳癌、ホルモン抵抗性前立腺癌および卵巣癌についての臨床試験が始まった(Verheijen、J.C.およびZask、A.、Phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)inhibitors as anticancer drugs、Drugs Fut. 2007、32(6):537~547)。

【0012】

Exelixis Inc.(So.San Francisco、CA)は、抗癌剤としてXL-147(未知の構造の選択的なpan-PI3K阻害剤)およびXL-765(mTORおよび未知の構造のPI3Kの混合阻害剤)の臨床試験実施申請資料を最近提出した。TargeGenのPI3K および の短時間作用型混合阻害剤であるTG-100115は、心筋虚血再灌流傷害後の梗塞の治療についての第I/II相治験中である。Cerylidの抗血栓PI3K 阻害剤CBL-1309(構造未知)は、前臨床毒性試験を完了した。

【0013】

Verheijen、J.C.およびZask、A.、Phosphatidylin

10

20

30

40

50

ositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as anticancer drugs、Drugs Fut. 2007、32(6):537~547によれば、

アイソフォームの阻害はPI3K阻害剤の抗腫瘍活性に不可欠であることが明らかであるように思われるが、特定のPI3Kアイソフォームのより選択的な阻害剤が、望ましくない生物学的影響の低減につながり得るか否かは明らかではない。最近、非PI3KクラスIのアイソフォーム(PI3K、および)が細胞の発癌性形質転換を誘発する能力を有することが報告されており、非アイソフォーム特異的阻害剤は特異的阻害剤よりも増強された治療可能性を提案し得ることを示唆している。

【0014】

他の関連キナーゼに対する選択性も、PI3K阻害剤の開発のための重要な検討事項である。望ましくない副作用を回避するためには選択的阻害剤が好ましい場合があるが、PI3K/Akt経路における複数の標的(例えば、PI3KおよびmTOR[ラパマイシンの哺乳類標的])の阻害はより高い有効性につながり得るという報告がある。脂質キナーゼ阻害剤は、非選択的阻害剤も診療所に持ち込まれ得るという点で、タンパク質キナーゼ阻害剤に類似し得ることが予想される。

【0015】

ラパマイシンの哺乳類標的mTORは、栄養素および成長因子に対する腫瘍細胞の応答を調節し、血管内皮成長因子VEGFへの影響によって腫瘍の血液供給を制御する、細胞シグナル伝達タンパク質である。mTORの阻害剤は、mTORの作用を阻害することによって、癌細胞を餓死させ、腫瘍を縮小させる。すべてのmTOR阻害剤は、mTORキナーゼと結合する。これは、少なくとも2つの重要な効果を有する。第1に、mTORはPI3K/Akt経路の下流メディエーターである。PI3K/Akt経路は、多数の癌において過活性化されていると考えられており、種々の癌からのmTOR阻害剤への広範な応答の原因となり得る。上流経路の過活性化は、通常、mTORキナーゼも過活性化させることになる。しかしながら、mTOR阻害剤の存在下では、この過程が遮断される。遮断作用は、細胞成長を制御する下流経路にmTORがシグナル伝達するのを防止する。PI3K/Aktキナーゼ経路の過活性化は、PTEN遺伝子における突然変異に高頻度に関連し、これは、多くの癌において共通であり、どの腫瘍がmTOR阻害剤に対して応答するかを予測するのを援助し得る。mTOR阻害の第2の主要な作用は、VEGFレベルの低下による抗血管新生である。

【0016】

実験室試験において、ある特定の化学療法剤は、mTOR阻害剤の存在下でより有効であることが分かった。George, J.N.ら、Cancer Research、61、1527~1532、2001。さらなる実験室結果は、一部の横紋筋肉腫細胞がmTOR阻害剤の存在下で死亡することを示した。mTORキナーゼの完全な機能およびmTOR阻害の効果は、完全には理解されていない。

【0017】

臨床試験まで進行している3種のmTOR阻害剤がある。これらの化合物は、42-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-ラパマイシン2-メチルプロパノエート、CCI-779またはテムシロリムスとしても知られるWyethのトーリセル、42-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシンまたはRAD001としても知られるNovartisのエベロリムス、および42-(ジメチルホブシノイル(dimethylphosphinoyl))-ラパマイシンとしても知られるAriadのAP23573である。FDAは、進行性腎細胞癌の治療のためにトーリセルを承認した。加えて、トーリセルは、急性リンパ芽球性白血病のNOS/SCID異種移植片マウスモデルにおいて活性である[Teacheyら、Blood、107(3)、1149~1155、2006]。2009年3月30日、米国食品医薬品局(FDA)は、進行性腎細胞癌患者の治療のためにエベロリムス(AFINITOR(商標))を承認した。AP23573は、FDAにより、軟部組織および骨肉腫の治療のためのオーファンドラッグおよびファス

10

20

30

40

50

トトラックのステータスを与えられた。

【0018】

3種のmTOR阻害剤は、非線形だが再現性のある薬物動態特性を有する。これらの薬物の平均曲線下面積(AUC)値は、用量依存様式未満で増加する。3種の化合物は、いずれも天然マクロライド系抗生物質ラバマイシンの半合成誘導体である。より強力であり、薬物動態挙動の改善を呈するmTORを阻害する完全合成化合物を見出すことが望ましいであろう。

【0019】

ごく最近記載されたPI3Kファミリーメンバーは、ヒト細胞において同定され、ヒトSMG-1またはhSMG-1と命名された。Yamashita (Genes Dev 2001, 15: 2215~2228)は、ヒト、サル、ラットおよびマウスの種々の細胞株において発現される、hSMG-1タンパク質の2つのアイソフォーム、p430およびp400を特徴付けした。Yamashitaのp400 hSMG-1アイソフォームは、396,040ダルトンの3529アミノ酸タンパク質である。Brumbaugh (Molecular Cell, 14巻、5号、2004年6月4日、585~598頁)は、推定分子量395kDaの3521アミノ酸ポリペプチドを単離した。BrumbaughのhSMG-1は、Yamashitaによって単離されたタンパク質よりもアミノ末端が短い8アミノ酸である。

10

【0020】

hUpf1およびp53はいずれも、無傷細胞におけるhSMG-1の生理学的標的である。ラバマイシンは、精製組換えFKBP12の存在下では、hSMG-1のキナーゼ活性を阻害しない。改良されたステロイド系抗感染剤であるウォルトマンニンおよびプリンカフェインは、それぞれ約60nMおよび0.3mMのIC₅₀値でhSMG-1のキナーゼ活性を阻害する。しかしながら、これらは非特異的タンパク質キナーゼ阻害剤である。

20

【0021】

hSMG-1の阻害剤は、翻訳早期終止コドン(PTC)対立遺伝子由来の短縮p53タンパク質の蓄積、およびPTCによるmRNAのレベルの増加を引き起こし、hSMG-1の阻害を介してナンセンス変異依存mRNA分解機構(NMD)を特異的に抑制することによって上記戦略の可能性を開くため、hSMG-1の特異的阻害は潜在的な治療戦略である。

30

【0022】

ヒト遺伝性疾患および癌におけるすべての突然変異の4分の1は、対応するmRNAをNMDの標的とし得る種類のものである。NMDは、異常な短縮タンパク質のドミナントネガティブ効果によって引き起こされる有害な機能獲得型変異から細胞を保護するが、短縮タンパク質がそのような効果を示さず、むしろ、残存活性を保持し、正常な遺伝子機能を補償し得る場合がいくつかある。故に、NMDの特異的阻害は、突然変異がある遺伝子ではなく上記種類の突然変異に基づく新規の治療戦略を提供し得る。

【0023】

SMG-1の阻害剤は、2つの非依存性機構(すなわち、mRNAレベルを増加させるためのNMDの阻害および読み過ぎし成熟タンパク質生成物の合成につながる翻訳停止の抑制)を介して成熟タンパク質の合成を再開し得る。この意味で、hSMG-1の特異的阻害剤は、PTC突然変異に関連するすべての遺伝性疾患にとって潜在的に治療的意義があるものとなるであろう。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

上記で説明した通り、PI3K阻害剤、mTOR阻害剤およびhSMG-1阻害剤は、細胞増殖性障害に対して有用な、とりわけ制癌剤としての新規の種類薬剤であることを期待されている。故に、mTOR、PI3KおよびhSMG-1関連疾患のための潜在的

50

な治療計画として、新たなPI3K阻害剤、mTOR阻害剤およびhSMG-1阻害剤を有することが有利であろう。本発明は、これらおよび他の重要な目標を対象とする。

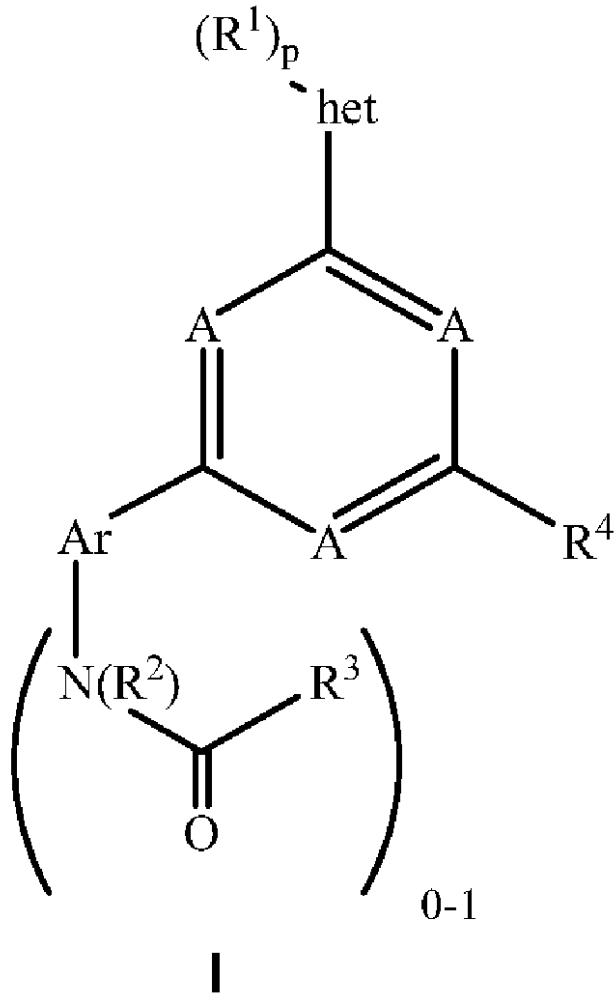
【課題を解決するための手段】

【0025】

一態様において、本発明は、式Iの化合物：

【0026】

【化1】



10

20

30

または薬学的に許容できるその塩〔式中、構成要素の変数は以下で定義される通りである〕を提供する。他の態様において、本発明は、本発明の化合物を含む組成物および本発明の化合物を作製するための方法を提供する。さらなる態様において、本発明は、対象において、PI3K、mTORおよびhSMG-1を阻害するための方法、ならびに、それを必要とする哺乳動物において、PI3K関連、mTOR関連およびhSMG-1関連障害を治療するための方法を提供する。

40

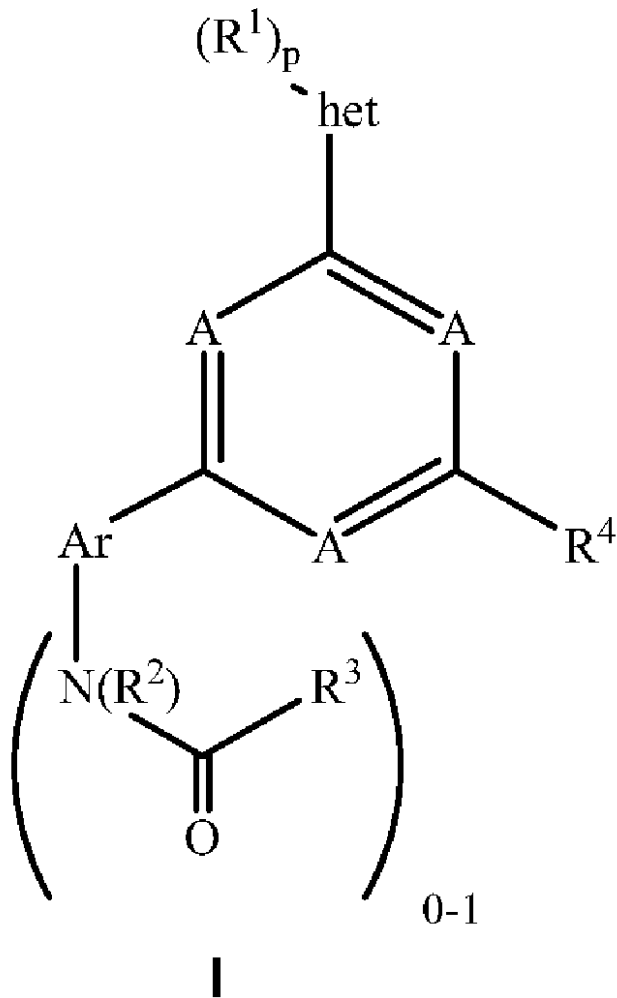
【発明を実施するための形態】

【0027】

一態様において、本発明は、式の化合物：

【0028】

【化2】



10

20

または薬学的に許容できるその塩 [式中、

R^1 は、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル -、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール -、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール -、ハロゲンまたはヒドロキシルであり、

p は、0、1、2、3または4であり、

het は、少なくとも1個の酸素原子、少なくとも1個の窒素原子、ならびに場合により酸素、硫黄および窒素から選択される追加のヘテロ原子を含有する架橋 $C_5 \sim C_9$ ヘテロビシクリル - 基であり、かつ、前記窒素原子の1個を介して前記ピリミジニル基と連結しており、

A の1つは $C - R^5$ であり、他の2つは N であり、

Ar は、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール - または $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール - であり、ここで、前記 $C_6 \sim C_{14}$ アリール - または $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール - は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル -、ハロゲン、ハロアルキル -、ヒドロキシル、ヒドロキシル ($C_1 \sim C_6$ アルキル) -、 H_2N -、アミノアルキル -、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、 HO_2C -、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシル -、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミド -、 $H_2NC(O)$ -、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミド - および O_2N - から独立に選択される1~4個の置換基で置換されていてもよく、

かつ、ここで、前記 $C_6 \sim C_{14}$ アリール - または $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール - は、前記 $C_6 \sim C_{14}$ アリール - または $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール - の炭素原子を介してピリミジン核と結合しており、

R^2 は、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキル - であり、

R^3 は、 R^6 -、 R^7 R^8 N -、 R^9 S - または R^9 O - であり、

30

40

50

R⁶ - は、

a) H、

b)

i) C₁ ~ C₆ アルコキシ -、

ii) H₂N -、

iii) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、

iv) ジ (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、

v) C₆ ~ C₁₄ アリール -、

vi) C₁ ~ C₆ アルキル - によって置換されていてもよい C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル -

、

vii) および C₁ ~ C₉ ヘテロアリール -

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル -、

c) C₁ ~ C₆ アルコキシ -、

d)

i) H₂N - で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル -、

ii) ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆ アルキル) -、

iii) ハロゲン、

iv) ヒドロキシル、

v) H₂N -、

vi) O₂N -、

vii) H₂NSO₂ -、

viii) HO₂C -、

ix) (C₁ ~ C₆ アルコキシ) カルボニル -、

x) (C₁ ~ C₆ アルコキシ) C(O)NH -、

xi) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、

xii) ジ (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、

xiii) R¹⁰ R¹¹ NC(O) -、

xiv) R¹⁰ O -、

xv) R¹⁰ R¹¹ N -、

xvi) R¹⁰ R¹¹ NS(O)₂ -、

xvii) R¹⁰ S(O)₂ NR¹¹ -、

xviii) R¹⁰ R¹¹ NC(O)NH -、

xix) R¹⁰ S -、

xx) R¹⁰ S(O) -、

xxi) R¹⁰ S(O)₂ -、

xxii) R¹⁰ C(O) -、

xxiii) C₁ ~ C₆ アルキル - または C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル - によって置換されていてもよい C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル -、

xxiv) C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル -、

xxv) およびペルフルオロ (C₁ ~ C₆) アルキル -

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ ~ C₉ ヘテロアリール -、

e) C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル -、

f) C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル -、

g)

i) H₂N - で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル -、

ii) ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆ アルキル) -、

iii) ハロゲン、

iv) ヒドロキシル、

v) H₂N -、

10

20

30

40

50

- v i) O_2N- 、
 v i i) H_2NSO_2- 、
 v i i i) HO_2C- 、
 i x) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、
 x) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C(O)NH-$ 、
 x i) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 x i i) ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 x i i i) $R^{10}R^{11}NC(O)-$ 、
 x i v) $R^{10}O-$ 、
 x v) $R^{10}R^{11}N-$ 、 10
 x v i) $R^{10}R^{11}NS(O)_2-$ 、
 x v i i) $R^{10}S(O)_2NR^{11}-$ 、
 x v i i i) $R^{10}R^{11}NC(O)NH-$ 、
 x i x) $R^{10}S-$ 、
 x x) $R^{10}S(O)-$ 、
 x x i) $R^{10}S(O)_2-$ 、
 x x i i) $R^{10}C(O)-$ 、
 x x i i i) $C_1 \sim C_6$ アルキル - または $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル - によって置換
 換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -、
 x x i v) $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル -、 20
 x x v) およびペルフルオロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル -
 から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{14}$ アリール -
 、
 h) または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル -
 であり、
 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ アル
 キル -、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ ($C_2 \sim C_6$ アルキレン) -、($C_1 \sim C_6$ アルキル) ア
 ミノ - $C_2 \sim C_6$ アルキレン -、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ - $C_2 \sim C_6$ アルキレ
 ン -、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール -、(C_6
 $\sim C_{14}$ アリール) アルキル -、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル -、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリー
 ル -、($C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール) アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換さ
 れられていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -、もしくはヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アル
 キル -) であるか、 30
 または、 R^{10} および R^{11} は、それらが結合した窒素と一緒になった場合に、3 ~ 7 員
 の複素環を形成し、ここで、前記複素環の炭素原子の最大 2 個は、 $-N(H)-$ 、 $-N(C_1 \sim C_6$
 アルキル) -、 $-N(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) -、 $-N(C_6 \sim C_{14}$ ア
 リール) -、 $-N(C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール) -、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-S(O)_2-$
 もしくは $-O-$ で置き換えられていてもよく、かつ、前記複素環の任意の炭素原子は、 C
 $_1 \sim C_6$ アルキル -、 H_2N- 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、ジ ($C_1 \sim C_6$ アル
 キル) アミノ - および $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル - から独立に選択される 1 もしくは 2 個
 の置換基で置換されていてもよく、 40
 R^7 および R^8 は、
 (a) H 、
 (b)
 (i) $C_1 \sim C_8$ アシル -、
 (i i) $-NH_2$ で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、
 (i i i) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、
 (i v) H_2N- 、
 (v) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 (v i) ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、 50

- (vii)
 A) H_2N- 、
 B) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 C) またはジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -
 で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシアミド -、
 (viii) $C_6 \sim C_{14}$ アリール -、
 (ix) $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル -
 (x) ハロゲン、
 (xi) $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -、
 (xii) HO_2C- 、
 (xiii) $NC-$ 、
 (xiv) $R^{10}C(O)NR^{11}-$ 、
 (xv) $R^{10}R^{11}NC(O)-$ 、
 (xvi) および $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール -
 から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル -、
 (c) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、
 (d)
 (i) 10
 A) H_2N- 、
 B) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 C) ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 D) $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -、
 E) およびヒドロキシル
 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、
 (ii) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、
 (iii) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C(O)NH-$ 、
 (iv) 30
 A) H_2N- 、
 B) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 C) またはジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -
 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル -、
 (v) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 (vi) ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 (vii)
 A) H_2N- 、
 B) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 C) またはジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -
 で置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミド -、
 (viii) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシアミド -、
 (ix) $C_1 \sim C_6$ アルキル - または $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル - によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -、
 (x) $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよいヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アルキル) -、
 (xi) ハロゲン、
 (xii) ヒドロキシル、
 (xiii) $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル -、
 (xiv) ペルフルオロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル -、
 (xv) H_2N- 、 50

- (xvi) O_2N- 、
 (xvii) H_2NSO_2- 、
 (xviii) HO_2C- 、
 (xix) $NC-$ 、
 (xx) $R^{10}R^{11}NC(O)-$ 、
 (xxi) $R^{10}R^{11}NNHC(O)-$ 、
 (xxii) $R^{10}O-$ 、
 (xxiii) $R^{10}R^{11}N-$ 、
 (xxiv) $R^{10}R^{11}NS(O)_2-$ 、
 (xxv) $R^{10}S(O)_2NR^{11}-$ 、
 (xxvi) $R^{10}R^{11}NC(O)NH-$ 、
 (xxvii) $R^{10}S-$ 、
 (xxviii) $R^{10}S(O)-$ 、
 (xxix) $R^{10}S(O)_2-$ 、
 (xxx) および $R^{10}C(O)-$
 から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリー
 ル -、
 (e) $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル -、
 (f)
 (i) $C_1 \sim C_6$ アルキル -、
 (ii) ヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アルキル) -、
 (iii) ($C_6 \sim C_{14}$ アリール) アルキル -、
 (iv) $C_1 \sim C_8$ アシル -、
 (v) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、
 (vi) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシル -、
 (vii) ハロゲン、
 (viii) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル -、
 (ix) ヒドロキシル、
 (x) $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル -、
 (xi) H_2N- 、
 (xii) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 (xiii) ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 (xiv) HO_2C- 、
 (xv) ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、
 (xvi) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシル -、
 (xvii) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミド -、
 (xviii) $H_2NC(O)-$ 、
 (xix) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシアミド -、
 (xx) および $-NO_2$
 から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリ
 ル -、
 (g)
 (i)
 A) H_2N- 、
 B) ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 C) ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、
 D) $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -
 、
 E) またはヒドロキシル
 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、

10

20

30

40

50

- (i i) (C₁ ~ C₆ アルコキシ) カルボニル - 、
 (i i i) (C₁ ~ C₆ アルコキシ) C (O) NH - 、
 (i v)
 A) H₂ N - 、
 B) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ - 、
 C) またはジ (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -
 で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル - 、
 (v) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ - 、
 (v i) ジ (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ - 、
 (v i i) 10
 A) H₂ N - 、
 B) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ - 、
 C) またはジ (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -
 で置換されていてもよい (C₁ ~ C₆ アルキル) アミド - 、
 (v i i i) (C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキシアミド - 、
 (i x) C₁ ~ C₆ アルキル - または C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル - によって置換さ
 れられていてもよい C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル - 、
 (x) C₁ ~ C₆ アルキル - によって置換されていてもよいヘテロシクリル (C₁ ~ C₆
 アルキル) - 、
 (x i) ハロゲン、 20
 (x i i) ヒドロキシル、
 (x i i i) C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル - 、
 (x i v) ペルフルオロ (C₁ ~ C₆) アルキル - 、
 (x v) H₂ N - 、
 (x v i) O₂ N - 、
 (x v i i) H₂ N S O₂ - 、
 (x v i i i) H O₂ C - 、
 (x i x) N C - 、
 (x x) R^{1 0} R^{1 1} N C (O) - 、
 (x x i) R^{1 0} R^{1 1} N N H C (O) - 、 30
 (x x i i) R^{1 0} O - 、
 (x x i i i) R^{1 0} R^{1 1} N - 、
 (x x i v) R^{1 0} R^{1 1} N S (O)₂ - 、
 (x x v) R^{1 0} S (O)₂ N R^{1 1} - 、
 (x x v i) R^{1 0} R^{1 1} N C (O) N H - 、
 (x x v i i) R^{1 0} S - 、
 (x x v i i i) R^{1 0} S (O) - 、
 (x x i x) R^{1 0} S (O)₂ - 、
 (x x x) および R^{1 0} C (O) -
 から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₆ ~ C_{1 4} アリール - 40
 、
 (h) ならびに
 (i) ハロゲンで置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル - 、
 (i i) (C₁ ~ C₆ アルコキシ) カルボニル - 、
 (i i i) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミド - 、
 (i v) (C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキシアミド - 、
 (v) (C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキシル - 、
 (v i) C₁ ~ C₆ アルコキシ - 、
 (v i i) H₂ N - 、
 (v i i i) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ - 、 50

(ix) ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、
 (x) ヒドロキシル、
 (xi) H₂NC(O) -、
 (xii) HO₂C -、
 (xiii) および -NO₂

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₃ ~ C₈ シクロアルキル -

からそれぞれ独立に選択され、

ここで、前記 C₃ ~ C₈ シクロアルキル - 環の同じ炭素原子上の任意の 2 個の水素原子は、オキソ (=O) 置換基を形成するために酸素原子によって置き換えられていてよく、
 前記 C₃ ~ C₈ シクロアルキル - 環の同じ炭素原子上の任意の 2 個の水素原子は、アルキレンジオキシ基が、それが結合した炭素原子と一緒になった場合に、2 個の酸素原子を含有する 5 ~ 7 員の複素環を形成するように、アルキレンジオキシ基によって置き換えられていてよく、

または、R⁷ および R⁸ は、それらが結合した窒素と一緒になった場合に、3 ~ 7 員の複素環を形成し、ここで、前記複素環の炭素原子の最大 2 個は、-N(H) -、-N(C₁ ~ C₆ アルキル) -、-N(C₆ ~ C₁₄ アリール) -、-S -、-SO -、-S(O)₂ - もしくは -O - で置き換えられていてもよく、

R⁹ は、C₁ ~ C₆ アルキル -、C₆ ~ C₁₄ アリール -、H₂N - によって置換されていてもよい (C₆ ~ C₁₄ アリール) アルキル -、C₁ ~ C₆ アルキル - によって置換されていてもよい C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル -、C₃ ~ C₈ シクロアルキル -、C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル -、または C₁ ~ C₆ ペルフルオロアルキル - であり、

R⁴ は、

(a) 水素、

(b) C₁ ~ C₈ アシル -、

(c) C₁ ~ C₆ アルキル -、

(d) C₁ ~ C₉ 複素環で置換されていてもよい H₂N -、

(e) (C₁ ~ C₆ アルキル) SO₂ - で置換されていてもよい (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、

(f) (C₁ ~ C₆ アルキル) SO₂ - で置換されていてもよい ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、

(g) (C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ - C₁ ~ C₆ アルキレン -、

(h) ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ - C₁ ~ C₆ アルキレン -、

(i) アミノ (C₁ ~ C₆ アルキル) -、

(j) C₃ ~ C₈ シクロアルキル -、

(k)

(i) HO₂C -、

(ii) C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル -、

(iii) R¹² R¹³ NC(O) -、

(iv) および (C₁ ~ C₆ アルコキシ) カルボニル -

から選択される置換基で置換されていてもよい C₆ ~ C₁₄ アリール -、

(l) C₁ ~ C₆ アルキル - で置換されていてもよい C₁ ~ C₉ 複素環、

(m) (C₁ ~ C₉ ヘテロアリール) アルキル -、

(n) ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆ アルキル) -、

(o) (C₆ ~ C₁₄ アリール) アルキル -、

(p) ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(q) (C₁ ~ C₉ ヘテロアリール) アルキル -、

(r) (C₆ ~ C₁₄ アリール) アルキル -、

(s) C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル -、

(t) C₁ ~ C₆ ペルフルオロアルキル -、

10

20

30

40

50

- (u)
- (i) $\text{HO}_2\text{C}-$ 、
- (ii) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロキシルアルキル -、
- (iii) $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NC}(\text{O})-$ 、
- (iv) および ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ) カルボニル - から選択される置換基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール -、
- (v) $\text{R}^3\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)-\text{Ar}-$ 、
- (w) $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NC}(\text{O})-$ 、
- (x) $\text{R}^{14}\text{OC}(\text{O})-$ 、
- (y) または $\text{R}^{14}\text{S}(\text{O})_2-$ 10
- であり、
- R^5 は、
- (a) 水素、
- (b) $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アシル -、
- (c) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル -、
- (d) アミノ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) -、
- (e) $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル -、
- (f)
- (i) $\text{HO}_2\text{C}-$ 、
- (ii) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロキシルアルキル -、 20
- (iii) $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NC}(\text{O})-$ 、
- (iv) および ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ) カルボニル - から選択される置換基で置換されていてもよい $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール -、
- (g) ハロゲン、
- (h) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル - で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ 複素環、
- (i) ($\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール) アルキル -、
- (j) ヘテロシクリル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) -、
- (k) ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール) アルキル -、
- (l) ヘテロシクリル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル)、
- (m) ($\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール) アルキル -、 30
- (n) ($\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール) アルキル -、
- (o) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロキシルアルキル -、
- (p) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ペルフルオロアルキル -、
- (q)
- (i) $\text{HO}_2\text{C}-$ 、
- (ii) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロキシルアルキル -、
- (iii) $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NC}(\text{O})-$ 、
- (iv) および ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ) カルボニル - から選択される置換基で置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール -、
- (r) $\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{NC}(\text{O})-$ 、 40
- (s) $\text{R}^{14}\text{OC}(\text{O})-$ 、
- (t) または $\text{R}^{14}\text{S}(\text{O})_2-$
- であり、
- R^{12} および R^{13} は、それぞれ独立に、 H 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル -、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル -、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール -、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール -、($\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテロアリール) アルキル -、ヘテロシクリル ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル) -、($\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール) アルキル -、もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル - によって置換されていてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ ヘテロシクリル - であるか、
- または、 R^{12} および R^{13} は、それらが結合した窒素と一緒になった場合に、3 ~ 7 員の複素環を形成し、ここで、前記複素環の炭素原子の最大 2 個は、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 50

C₁ ~ C₆ アルキル) -、 - N (C₆ ~ C₁₄ アリール) -、 - S -、 - S O -、 - S (O)₂ - もしくは - O - で置き換えられていてもよく、

R¹⁻⁴ は、C₁ ~ C₆ アルキル -、 C₆ ~ C₁₄ アリール -、 (C₆ ~ C₁₄ アリール) アルキル -、 C₁ ~ C₆ アルキル - によって置換されていてもよい C₁ ~ C₉ ヘテロシクリル -、 C₃ ~ C₈ シクロアルキル -、 C₁ ~ C₆ ヒドロキシアルキル -、または C₁ ~ C₆ ペルフルオロアルキル - である] を提供する。

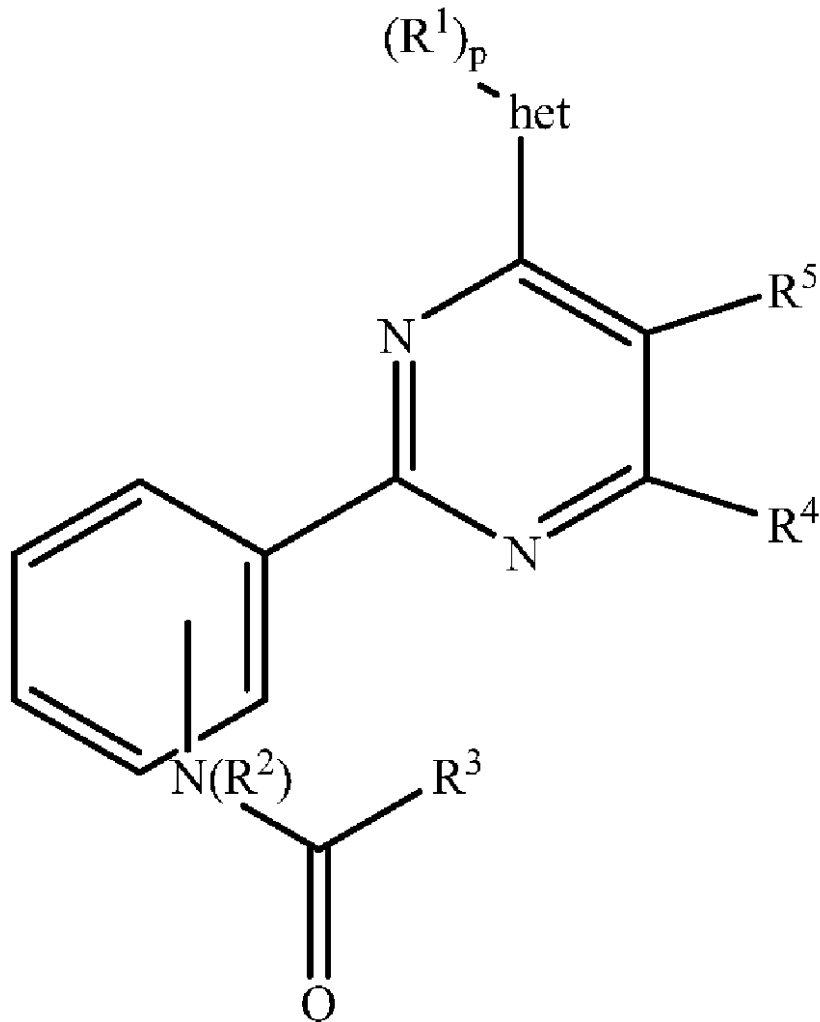
【 0 0 2 9 】

一態様において、本発明は、式 I I の化合物 :

【 0 0 3 0 】

【 化 3 】

10



20

30

II

40

または薬学的に許容できるその塩 [式中、構成要素の変数は式 I について定義された通りである] を提供する。

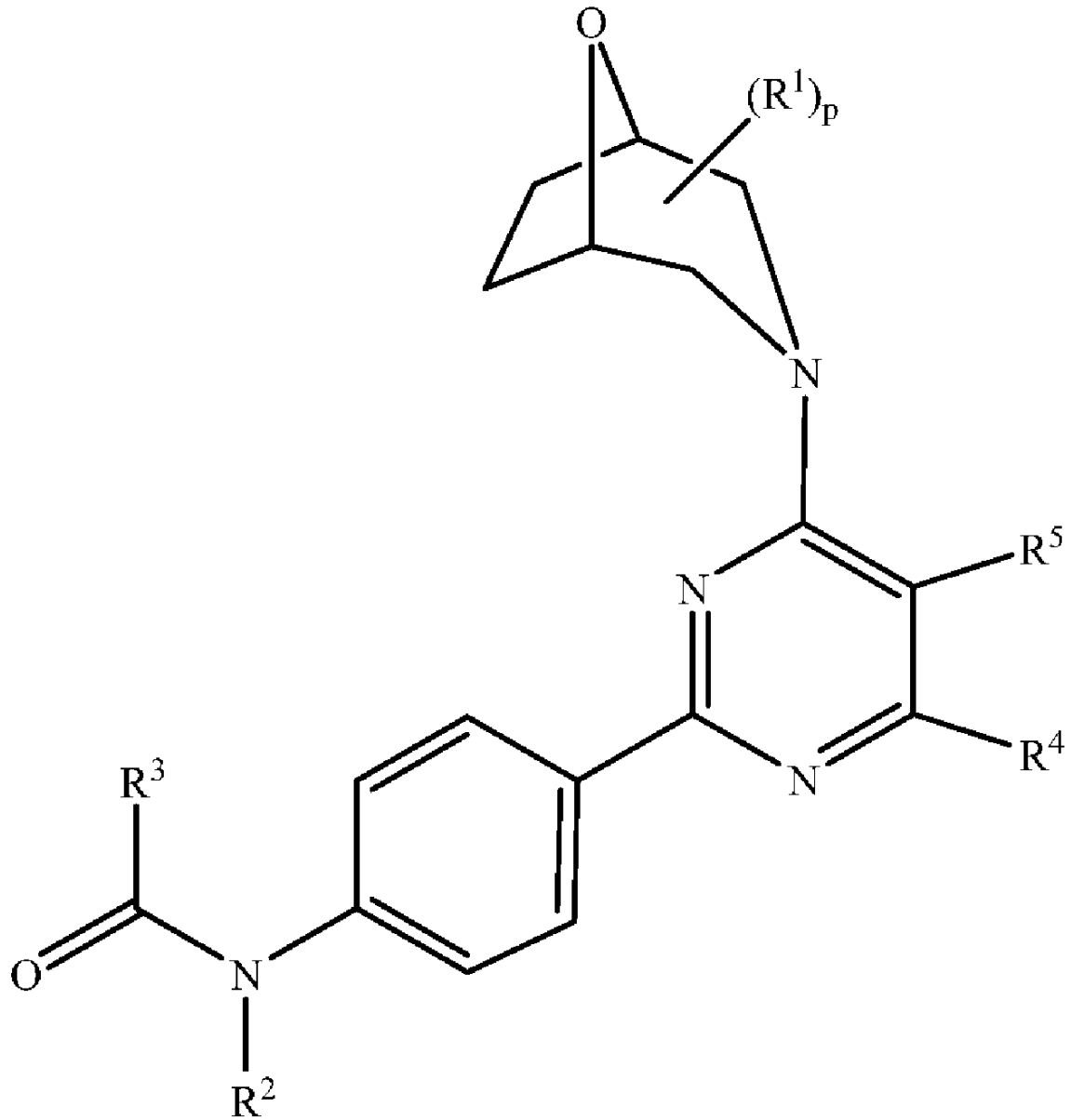
【 0 0 3 1 】

一態様において、本発明は、式 I I I の化合物 :

【 0 0 3 2 】

【化4】

III



10

20

30

または薬学的に許容できるその塩 [式中、構成要素の変数は式 I について上記で定義された通りである] を提供する。

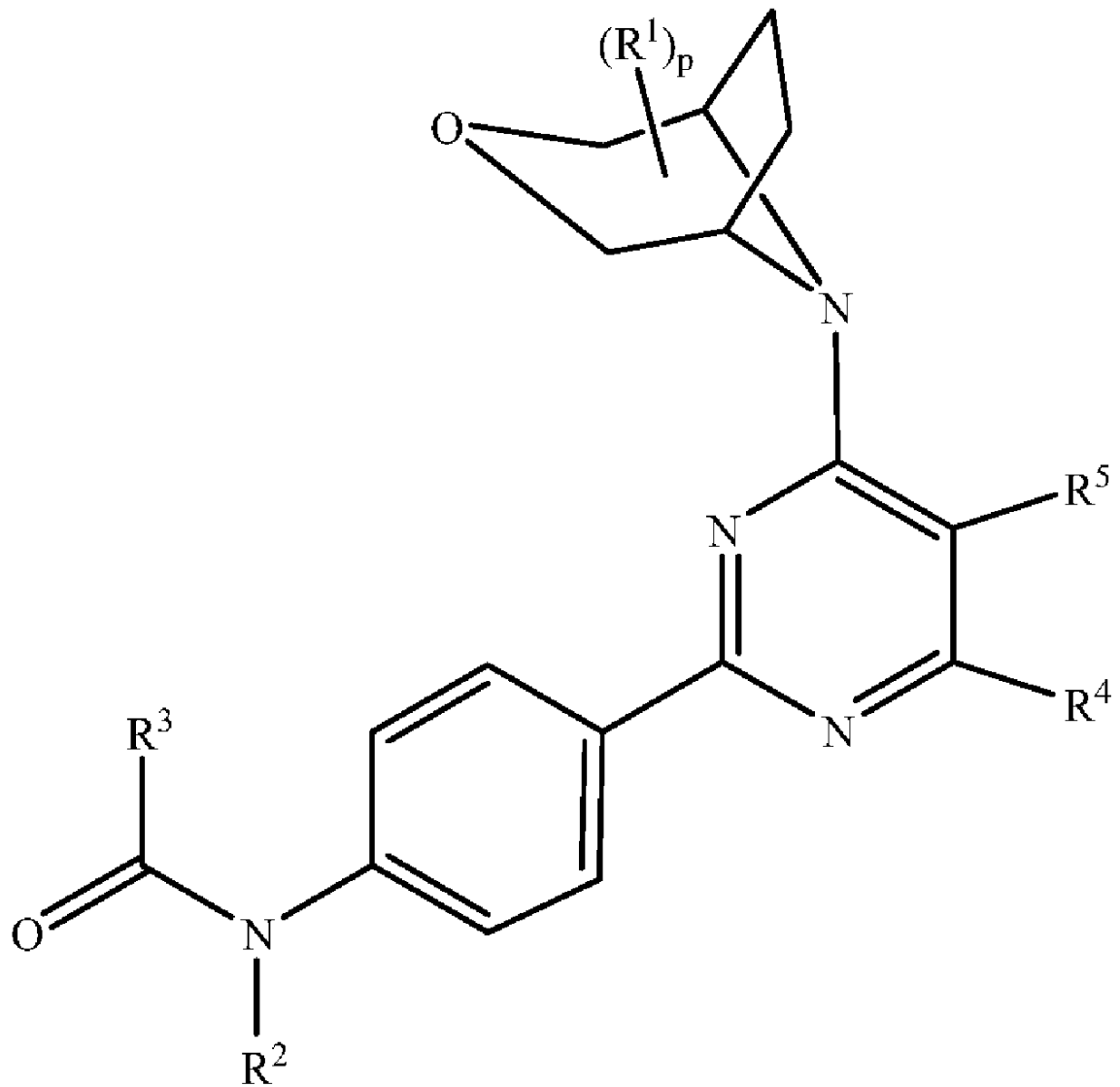
40

【0033】

一態様において、本発明は、式 I V の化合物：

【0034】

【化5】



10

20

30

IV

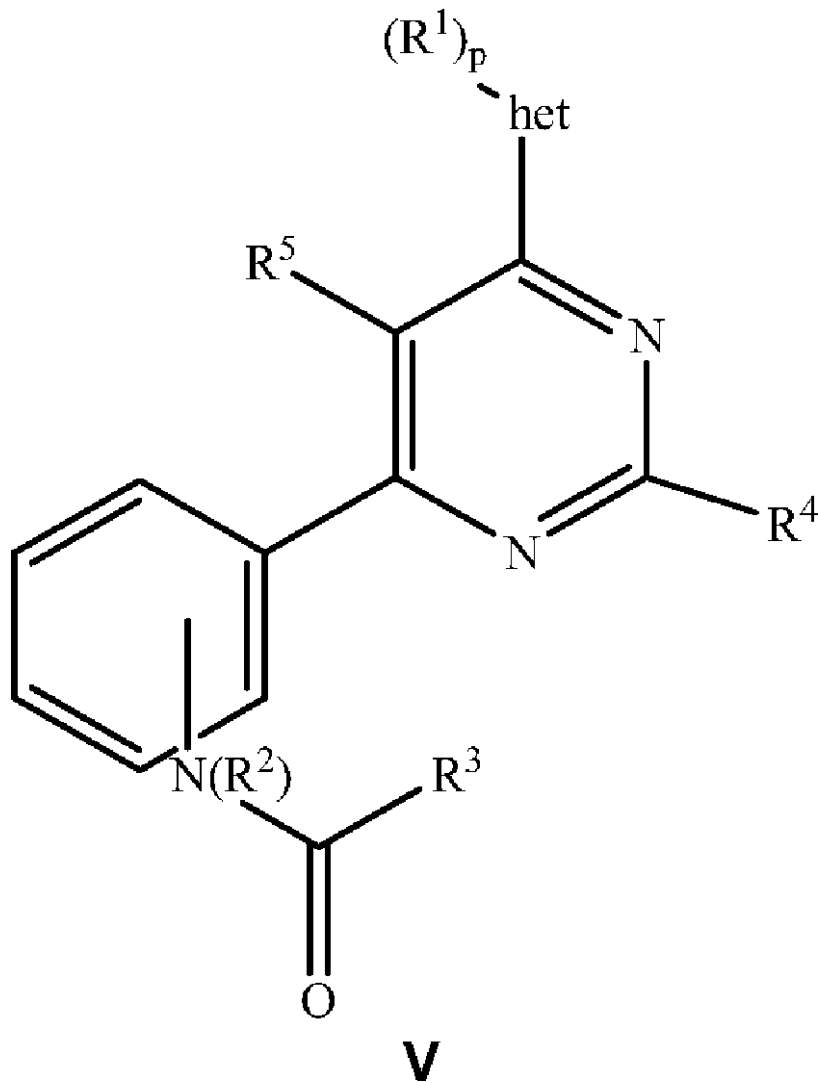
または薬学的に許容できるその塩 [式中、構成要素の変数は式 I について上記で定義された通りである] を提供する。

【 0 0 3 5 】

一態様において、本発明は、式 V の化合物：

【 0 0 3 6 】

【化6】



10

20

30

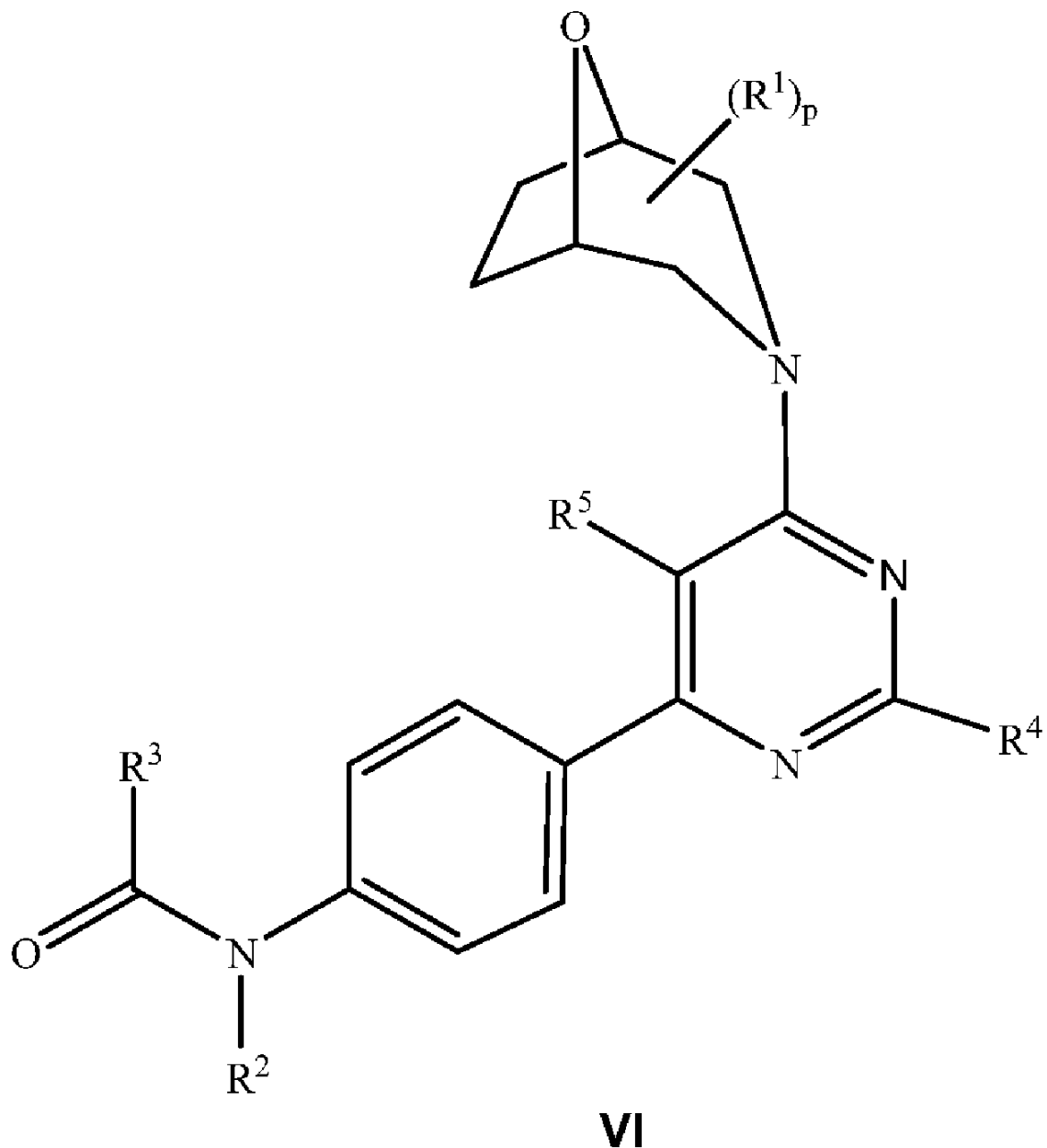
または薬学的に許容できるその塩〔式中、構成要素の変数は式Iについて上記で定義された通りである〕を提供する。

【0037】

一態様において、本発明は、式VIの化合物：

【0038】

【化7】



または薬学的に許容できるその塩〔式中、構成要素の変数は式 I について上記で定義された通りである〕を提供する。

【0039】

－実施形態において、 p は 0 である。

【0040】

－実施形態において、 Ar はフェニルである。

【0041】

－実施形態において、 R^2 は H である。

【0042】

－実施形態において、 R^3 は $R^7 R^8 N-$ である。

【0043】

－実施形態において、 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよいヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アルキル) -、 $R^{10} R^{11} NC(O)-$ および $R^{10} O-$ から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール -、

10

20

30

40

50

ならびに、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル -、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよいヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アルキル) -、 $R^{10}R^{11}NC(O)$ - および $R^{10}O$ - から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{14}$ アリール - から選択される。

【0044】

—実施形態において、 R^7 は $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール - である。

【0045】

—実施形態において、 R^7 はピリジル - である。

【0046】

—実施形態において、 R^7 は 4 - ピリジル - である。

10

【0047】

—実施形態において、 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル - で置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリール - である。

【0048】

—実施形態において、 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - によって置換されていてもよいヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アルキル) - で置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリール - である。

【0049】

—実施形態において、 R^7 は、 $R^{10}R^{11}NC(O)$ - で置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリール - である。

20

【0050】

—実施形態において、 R^8 は H である。

【0051】

—実施形態において、 R^4 は $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル - である。

【0052】

—実施形態において、 R^5 は H である。

【0053】

本式 I I の実例となる化合物を以下に明記する：

1 - { 4 - [4 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素；

30

1 - { 4 - [4 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } 尿素；

1 - { 4 - [4 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素；および

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素。

40

【0054】

本式 I I I の実例となる化合物を以下に明記する：

1 - メチル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素；

2 - ヒドロキシエチル { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } カルバメート；

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素；

1 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ -

50

- 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル]フェニル}尿素;
- 1 - シクロプロピル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]
 オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル]フェニル}尿素;
- 1 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) -
 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素;
- 1 - [4 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザ
 ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル]フェ
 ニル}尿素;
- 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 3 - { 4 - [4 - (8 - オ
 キサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 10
 2 - イル]フェニル}尿素;
- 2 - ヒドロキシエチル { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オク
 タ - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル}カルバメート;
- 1 - メチル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ -
 3 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル}尿素;
- 1 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル)ピ
 リミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イ
 ルピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - メチル尿素;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イ 20
 ルピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イ
 ルピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)
 フェニル]尿素;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イ
 ルピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 1 - エチル - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素;
- 1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イ
 ルピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 1 - エチル - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン
 - 1 - イル)フェニル]尿素;
- ビス (2 - ヒドロキシエチル) { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] 30
 オクタ - 3 - イル)ピリミジン - 2 , 4 - ジイル]ジ - 4 , 1 - フェニレン}ビスカルバ
 メート;
- N' , N' ' ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 -
 イル)ピリミジン - 2 , 4 - ジイル]ジ - 4 , 1 - フェニレン}ビス (1 - メチル尿素)
 ;
- N' , N' ' ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 -
 イル)ピリミジン - 2 , 4 - ジイル]ジ - 4 , 1 - フェニレン}ビス (1 - エチル尿素)
 ;
- N' , N' ' ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 -
 イル)ピリミジン - 2 , 4 - ジイル]ジ - 4 , 1 - フェニレン}ビス (1 - シクロプロピ 40
 ル尿素);
- N , N' ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル
)ピリミジン - 2 , 4 - ジイル]ジ - 4 , 1 - フェニレン}ビス (3 - ピリジン - 3 - イ
 ル尿素);
- N , N' ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル
)ピリミジン - 2 , 4 - ジイル]ジ - 4 , 1 - フェニレン}ビス (3 - ピリジン - 4 - イ
 ル尿素);
- N' , N' ' ' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 -
 イル)ピリミジン - 2 , 4 - ジイル]ジ - 4 , 1 - フェニレン}ビス { 1 - [4 - (4 -
 メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル]尿素};

4, 4' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル)
ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ビス (4 , 1 - フェニレンカルバモイルイミノ) } ジベン
ズアミド ;

1 - メチル - 3 - { 4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビ
シクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;

1 - シクロプロピル - 3 - { 4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 6 - (8 - オキサ - 3
- アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿
素 ;

1 - { 4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 .
2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イ
ル尿素 ;

1 - { 4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 .
2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - [4 - (4 - メチ
ルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 ;

1 - メチル - 3 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オキサ - 3
- アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿
素 ;

1 - シクロプロピル - 3 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オ
キサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェ
ニル) 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシク
ロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン
- 4 - イル尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシク
ロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (4
- メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 ;

N ~ 3 ~ , N ~ 3 ~ - ジメチル - N - (4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8
- オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 2 - { 4 - [(ピリジ
ン - 3 - イルカルバモイル) アミノ] フェニル } ピリミジン - 5 - イル) - アラニン
アミド ;

1 - メチル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ -
3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;

1 - シクロプロピル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1]
オクタ - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿
素 ;

2 - ヒドロキシエチル { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オク
タ - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } カルバ
メート ;

1 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) -
6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イ
ル尿素 ;

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (8 - オ
キサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル
) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;

t e r t - ブチルメチル (4 - { [(4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 -
(8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イ
ル } フェニル) カルバモイル] アミノ } ベンジル) カルバメート ;

1 - メチル - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3
- アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿
素 ;

10

20

30

40

50

1 - エチル - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

1 - シクロプロピル - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - フェニル 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 3 - イル 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素 ;

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - (4 - ピペラジン - 1 - イルフェニル) 尿素 ;

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ; および

1 - { 4 - [(メチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(メチルスルホニル)メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素。

【 0 0 5 5 】

本式 I V の実例となる化合物を以下に明記する :

1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素 ;

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル } - 3 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] 尿素 ;

1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 ;

1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } 尿素 ;

1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } 尿素 ;

1 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素 ;

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (イソブ

10

20

30

40

50

- ロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} 尿素;
- 1 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル] 尿素;
- 1 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]フェニル} 尿素;
- 1 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] 尿素;
- 1 - [4 - (4, 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - ピリジン - 3 - イル 尿素;
- 1 - [4 - (5 - クロロ - 4, 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - ピリジン - 3 - イル 尿素;
- 1 - [4 - (5 - クロロ - 4, 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル] - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル] 尿素;
- 1 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素;
- 1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} 尿素;
- 1 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ} - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - ピリジン - 3 - イル 尿素;
- 1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]フェニル} - 3 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ} - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} 尿素;
- 1 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - ピリジン - 3 - イル 尿素;
- 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} 尿素;
- 1 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ} - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素;
- 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 3 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ} - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} 尿素;
- 1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル] - 3 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ} - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} 尿素;
- 1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]フェニル} - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} 尿素;
- 1 - { 4 - [4 - (ジエチルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル]フェニル} - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿

素；

1 - { 4 - [4 - (ジエチルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素；

1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル] 尿素；

1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 3 - イル 尿素；

1 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素；

1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] 尿素；

1 - (4 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 3 - イル 尿素；

1 - (4 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - メチル 尿素；

1 - (4 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - エチル 尿素；

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - シクロプロピル 尿素；

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) 尿素；

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) 尿素；

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) フェニル) 尿素；

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - フェニル 尿素；

1 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 3 - イル 尿素；

1 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素；

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素；

1 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - { 4 - [4

10

20

30

40

50

- (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル } 尿素 ;
- 1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - (4 - { [4 - (1 - メチルエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(2 R , 6 S) - 2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - (4 - { [4 - (1 - メチルエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) 尿素 ;
- 1 - (4 - { 4 - [(1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素 ;
- 1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - (4 - { 4 - [(1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;
- 1 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプ
タ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル
) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素 ;

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - (4 - { 4 - [(1 R
 , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3
 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル }
フェニル) 尿素 ;

1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } - 3 - (4 - { 4
 - [(1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル]
 - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン -
2 - イル } フェニル) 尿素 ;

10

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(1 R
 , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3
 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル }
フェニル) 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ -
8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル)
- 3 - ピリジン - 3 - イル 尿素 ;

1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ -
8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル)
- 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } 尿素 ;

20

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(3 R
) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2
 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 ;

N , N - ジメチル - 4 - { [(4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル
] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン
 - 2 - イル } フェニル) カルバモイル] アミノ } ベンズアミド ;

1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ -
8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル)
- 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } 尿素 ;

30

1 - (4 - { [4 - (1 - メチルエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル
) - 3 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ
 - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニ
ル) 尿素 ; および

1 - (4 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ
 [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - メチル 尿素
。

【 0 0 5 6 】

本式 V I の実例となる化合物を以下に明記する :

1 - [4 - (2 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イ
ルピリミジン - 4 - イル) フェニル] - 3 - メチル 尿素 ;

40

1 - [4 - (2 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イ
ルピリミジン - 4 - イル) フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素 ;

1 - [4 - (2 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イ
ルピリミジン - 4 - イル) フェニル] - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)
フェニル] 尿素 ; および

1 - シクロプロピル - 3 - [4 - (2 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2
 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 4 - イル) フェニル] 尿素。

【 0 0 5 7 】

本式 I の化合物を作製するために有用な中間体を以下に明記する :

50

- 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アニリン ;
- 4 - [4 - クロロ - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アニリン ;
- 4 - [2 - クロロ - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アニリン ;
- 8 , 8 ' - [2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジイル] ビス (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) ;
- 4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) アニリン ;
- 4 - { 4 - [(メチルスルホニル) メチル] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } アニリン ;
- 4 - (5 - クロロ - 4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) アニリン ;
- 9 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン ;
- 6 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル) - N - イソプロピル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン ;
- 2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル) - N - イソプロピルピリミジン - 4 - アミン ;
- 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン ;
- 2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン ;
- 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン ;
- 2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - (2 - (メチルスルホニル) エチル) ピリミジン - 4 - アミン ;
- 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N , N - ジエチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン ;
- 2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N , N - ジエチルピリミジン - 4 - アミン ;
- 4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) アニリン ;
- 8 - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン ; および
- 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アニリン。

【 0 0 5 8 】

他の態様において、本発明は、本式 I の化合物または該化合物の薬学的に許容できる塩と薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 5 9 】

他の態様において、本発明は、薬学的に許容できる担体が経口投与に適しており、組成物が経口剤形を含む組成物を提供する。

【 0 0 6 0 】

他の態様において、本発明は、式 I の化合物と、トポイソメラーゼ I 阻害剤、プロカルバジン、ダカルバジン、ゲムシタピン、カベシタピン、メトトレキサート、タキソール、

10

20

30

40

50

タキソテール、メルカプトプリン、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、シタラビン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、ダカルバジン、プロカルビジン (procarbazine)、エトポシド、テニポシド、カンパテシン (campathecin)、プレオマイシン、ドキシソルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、L-アスパラギナーゼ、ドキシソルピシン、エピルピシン、5-フルオロウラシル、ドセタキセル、パクリタキセル、ロイコボリン、レバミゾール、イリノテカン、エストラムスチン、エトポシド、ナイトロジェンマスタード、BCNU、カルムスチン、ロムスチン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メシル酸イマチニブ、アバスチン (ペバシズマブ)、ヘキサメチルメラミン、トポテカン、チロシンキナーゼ阻害剤、チロホスチン、ハービマイシンA、ゲニステイン、エルブスタチン、ラベンダスチンA、ヒドロキシジン、酢酸グラチラマー、インターフェロンベータ1a、インターフェロンベータ1b、およびナタリズマブおよびラベンダスチンAからなる群から選択される第2の化合物と、薬学的に許容できる担体とを含む組成物を提供する。

10

【0061】

他の態様において、第2の化合物はアバスチンである。

【0062】

他の態様において、本発明は、PI3K関連障害を治療する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、式Iの化合物を、PI3K関連障害を治療するために有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0063】

他の態様において、PI3K関連障害は、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、骨障害、関節炎、糖尿病性網膜症、乾癬、前立腺肥大症、アテローム性動脈硬化症、炎症、血管新生、免疫学的障害、膵炎、腎疾患および癌から選択される。

【0064】

他の態様において、PI3K関連障害は癌である。

【0065】

他の態様において、癌は、白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、膵癌、腎癌、胃癌および脳の癌からなる群から選択される。

30

【0066】

他の態様において、本発明は、mTOR関連障害を治療する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、式Iの化合物を、mTOR関連障害を治療するために有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

【0067】

他の態様において、mTOR関連障害は、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、骨障害、関節炎、糖尿病性網膜症、乾癬、前立腺肥大症、アテローム性動脈硬化症、炎症、血管新生、免疫学的障害、膵炎、腎疾患および癌から選択される。

【0068】

他の態様において、mTOR関連障害は癌である。

40

【0069】

他の態様において、癌は、白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、膵癌、腎癌、胃癌および脳癌からなる群から選択される。

【0070】

他の態様において、本発明は、hSMG-1関連障害を治療する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、式Iの化合物を、hSMG-1関連障害を治療するために有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

【0071】

他の態様において、hSMG-1関連障害は、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、骨障害、関節炎、糖尿病性網膜症、乾癬、前立腺肥大症、アテローム性動脈硬化症、炎症、血

50

管新生、免疫学的障害、膵炎、腎疾患および癌から選択される。

【0072】

他の態様において、hSMG-1関連障害は癌である。

【0073】

他の態様において、癌は、白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、膵癌、腎癌、胃癌および脳癌からなる群から選択される。

【0074】

他の態様において、本発明は、進行性腎細胞癌を治療する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、式Iの化合物を、進行性腎細胞癌を治療するために有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0075】

他の態様において、本発明は、急性リンパ芽球性白血病を治療する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、式Iの化合物を、急性リンパ芽球性白血病を治療するために有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

【0076】

他の態様において、本発明は、急性悪性黒色腫を治療する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、式Iの化合物を、悪性黒色腫を治療するために有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

【0077】

他の態様において、本発明は、軟部組織または骨肉腫を治療する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、式Iの化合物を、軟部組織または骨肉腫を治療するために有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

20

【0078】

他の態様において、本発明は、白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、膵癌、腎癌、胃癌および脳癌からなる群から選択される癌を治療する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、式Iの化合物と、トポイソメラーゼI阻害剤、プロカルバジン、ダカルバジン、ゲムシタピン、カペシタピン、メトトレキサート、タキソール、タキソテール、メルカプトプリン、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、シタラピン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、ダカルバジン、プロカルバジン、エトポシド、テニポシド、カンパテシン、プレオマイシン、ドキシソルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ミトキサントロン、L-アスパラギナーゼ、ドキシソルピシン、エピルピシン、5-フルオロウラシル、ドセタキセル、パクリタキセル、ロイコボリン、レバミゾール、イリノテカン、エストラムスチン、エトポシド、ナイトロジェンマスタード、BCNU、カルムスチン、ロムスチン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、メシル酸イマチニブ、アバスチン(ベバシズマブ)、ヘキサメチルメラミン、トポテカン、チロシンキナーゼ阻害剤、チロホスチン、ハービマイシンA、ゲニステイン、エルブスタチンおよびラベンダスチンAからなる群から選択される第2の化合物と、薬学的に許容できる担体とを含む組成物を、癌を治療するために有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

30

40

【0079】

他の態様において、本発明は、対象においてmTORを阻害する方法であって、それを必要とする対象に、式Iの化合物を、mTORを阻害するために有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

【0080】

他の態様において、本発明は、対象においてPI3Kを阻害する方法であって、それを必要とする対象に、式Iの化合物を、PI3Kを阻害するために有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

【0081】

他の態様において、本発明は、対象においてhSMG-1を阻害する方法であって、そ

50

れを必要とする対象に、式 I の化合物を、h S M G - 1 を阻害するために有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

【 0 0 8 2 】

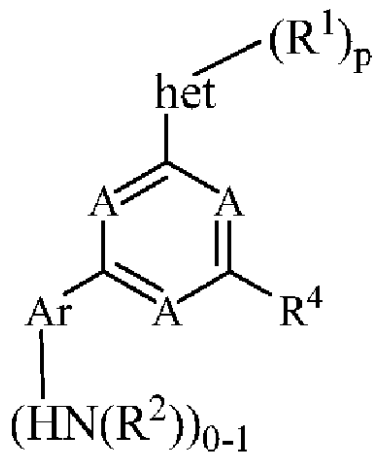
他の態様において、本発明は、対象において、m T O R、P I 3 K および h S M G - 1 を一緒に阻害する方法であって、それを必要とする対象に、式 I の化合物を、m T O R、P I 3 K および h S M G - 1 を阻害するために有効な量で投与するステップを含む方法を提供する。

【 0 0 8 3 】

他の態様において、本発明は、式 6 8 の化合物：

【 0 0 8 4 】

【 化 8 】

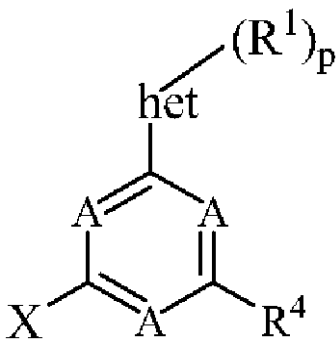


68

を合成する方法であって、式 6 6 のピリミジン化合物：

【 0 0 8 5 】

【 化 9 】



66

をジオキサボロラン - 2 - イル化合物 6 7：

【 0 0 8 6 】

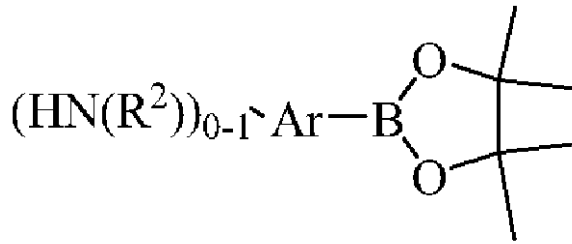
10

20

30

40

【化10】

**67**

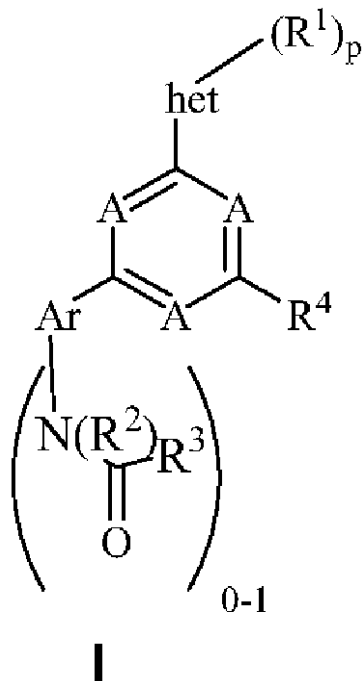
と反応させて68 [式中、変数は式Iについて定義された通りである] を得るステップを含む方法を提供する。

【0087】

他の態様において、本発明は、式Iの化合物を合成する方法であって、 $N(R^2)H$ が存在する場合、化合物68をアシル化剤 $R^3C(O)X$ [式中、 X は脱離基であり、かつ、 R^3 は式Iについて定義された通りである] と反応させて、I :

【0088】

【化11】

**I**

または薬学的に許容できるその塩を得るステップをさらに含む方法を提供する。

【0089】

代表的な「薬学的に許容できる塩」は、例えば、酢酸塩、アルミニウム、アムソン酸塩 (amsonate) (4, 4 - ジアミノスチルベン - 2, 2 - ジスルホネート)、ベンザチン (N, N' - ジベンジルエチレンジアミン)、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、ピスマス、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、カルシウム、エドト酸カルシウム、カンシル酸塩 (カンファースルホン酸塩)、炭酸塩、塩化物、コリン、クエン酸塩、クラブラル酸塩 (clavulariate)、ジエタノールアミン、二塩酸塩、ニリン酸塩、エドト酸塩、エジシル酸塩 (カンファースルホン酸塩)、エシル酸塩 (エタンズルホン酸塩)、エチレンジアミン、フマル酸塩、グルセプト酸塩 (glucoseptate) (グルコヘプトン酸塩)、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、六フッ化リン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン (N, N' - ビス (デヒドロアピエチル) エチレンジアミン)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト

10

20

30

40

50

エ酸塩、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩(2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リチウム、マグネシウム、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン(1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトール)、メシル酸塩、臭化メチル、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩(4,4'-メチレンビス-3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸塩またはエンボン酸塩)、パントテン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクトン酸塩、カリウム、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ナトリウム、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩(sulfosalicylate)、スラメート(suramate)、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩(8-クロロ-3,7-ジヒドロ-1,3-ジメチル-1H-プリン-2,6-ジオン)、トリエチオジド、トロメタミン(2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール)、吉草酸塩および亜鉛塩等の、水溶性および非水溶性塩を包含するがこれらに限定されない。

10

【0090】

本発明内のいくつかの化合物は、1つまたは複数のキラル中心を保有し、本発明は、そのような化合物のそれぞれ別個の鏡像異性体および該鏡像異性体の混合物を包含する。本発明の化合物中に多重キラル中心が存在する場合、本発明は、各組合せおよびそれらの混合物を包含する。特定の立体化学または異性形態が具体的に指定されていない限り、すべてのキラル、ジアステレオマーおよびラセミ形態の構造が意図されている。ラセミ形態の分割によって、または光学活性出発物質からの合成によって等、光学活性形態を調製するための手法は、当技術分野において周知である。

20

【0091】

「有効量」は、本発明の化合物に関して使用される場合、対象においてmTORまたはPI3Kを阻害するために有効な量である。

【0092】

定義

文脈上別段の指定がある場合を除き、本発明の化合物に関して、下記の定義が使用される。概して、所与の基中に存在する炭素原子の数は、「 $C_x \sim C_y$ 」と指定され、ここで、xおよびyは、それぞれ下限および上限である。例えば、「 $C_1 \sim C_6$ 」と指定される基は、1~6個の炭素原子を含有する。炭素数は、本明細書の定義で使用される場合、炭素主鎖および炭素分枝を指し、アルコキシ置換等の置換基の炭素原子を包含しない。

30

【0093】

「アシル-」は、カルボニル官能基を介して親構造に結合した、直鎖、分枝鎖もしくは環式配置、またはそれらの組合せを有する基を指す。そのような基は、飽和または不飽和、脂肪族または芳香族、および炭素環または複素環であってよい。 $C_1 \sim C_8$ アシル-基の例は、アセチル-、ベンゾイル-、ニコチノイル-、プロピオニル-、イソブチリル-、オキサリル-等を包含する。低級アシルは、1~4個の炭素を含有するアシル基を指す。アシル基は、非置換であってよく、または、下記の基：ハロゲン、 H_2N- 、($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ-、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ-、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $C(O)N(C_1 \sim C_3$ アルキル)-、($C_1 \sim C_6$ アルキル)カルボキシアミド-、 $HC(O)NH-$ 、 $H_2NC(O)-$ 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $NHC(O)-$ 、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル) $NC(O)-$ 、-CN、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ-、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-、 HO_2C- 、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)カルボニル-、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $C(O)-$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール-、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール-もしくは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル-の1つもしくは複数で置換されてよい。

40

【0094】

「アルケニル-」は、少なくとも1個の二重結合を含有する直鎖または分枝鎖の不飽和炭化水素を指す。 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル-基の例は、エチレン、プロピレン、1-ブチ

50

レン、2 - ブチレン、イソブチレン、sec - ブチレン、1 - ペンテン、2 - ペンテン、イソペンテン、1 - ヘキセン、2 - ヘキセン、3 - ヘキセン、イソヘキセン、1 - ヘプテン、2 - ヘプテン、3 - ヘプテン、1 - オクテン、2 - オクテン、3 - オクテン、4 - オクテン、1 - ノネン、2 - ノネン、3 - ノネン、4 - ノネン、1 - デセン、2 - デセン、3 - デセン、4 - デセンおよび5 - デセンを包含するがこれらに限定されない。アルケニル - 基は、非置換であってよく、または、下記の基：ハロゲン、 H_2N- 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ アミノ -、ジ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ アミノ -、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $C(O)N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ カルボキシアミド -、 $HC(O)NH-$ 、 $H_2NC(O)-$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $NHC(O)-$ 、ジ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $NC(O)-$ 、 $NC-$ 、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ アルキル -、 HO_2C- 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ})$ カルボニル -、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $C(O)-$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール -、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール - および $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル - の1つもしくは複数で置換されていてよい。

10

【0095】

「アルコキシ -」は、基 $R-O-$ [式中、 R は、下記で定義される通りのアルキル基である] を指す。例示的な $C_1 \sim C_6$ アルコキシ - 基は、メトキシ、エトキシ、 n - プロポキシ、1 - プロポキシ、 n - ブトキシおよび t - ブトキシを包含するがこれらに限定されない。アルコキシ基は、非置換であってよく、または、下記の基：ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、 H_2N- 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ アミノ -、ジ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ アミノ -、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $C(O)N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ カルボキシアミド -、 $HC(O)NH-$ 、 $H_2NC(O)-$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $NHC(O)-$ 、ジ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $NC(O)-$ 、 $NC-$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、 HO_2C- 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ})$ カルボニル -、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $C(O)-$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール -、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール -、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル -、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル -、アミノ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ カルボキシル -、 $C_1 \sim C_6$ カルボキシアミドアルキル - もしくは O_2N- の1つもしくは複数で置換されていてよい。

20

【0096】

「 (アルコキシ) カルボニル -」は、基 $\text{アルキル}-O-C(O)-$ を指す。例示的な (アルコキシ) カルボニル - 基は、メトキシ、エトキシ、 n - プロポキシ、1 - プロポキシ、 n - ブトキシおよび t - ブトキシを包含するがこれらに限定されない。 (アルコキシ) カルボニル基は、非置換であってよく、または、下記の基：ハロゲン、ヒドロキシル、 H_2N- 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ アミノ -、ジ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ アミノ -、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $C(O)N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ カルボキシアミド -、 $HC(O)NH-$ 、 $H_2NC(O)-$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $NHC(O)-$ 、ジ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $NC(O)-$ 、 $NC-$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、 HO_2C- 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ})$ カルボニル -、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $C(O)-$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール -、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール -、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル -、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル -、アミノ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ カルボキシル -、 $C_1 \sim C_6$ カルボキシアミドアルキル - もしくは O_2N- の1つもしくは複数で置換されていてよい。

30

40

【0097】

「アルキル」は、指定された数の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖であってよい炭化水素鎖を指し、例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基は、その中に1 ~ 10個の(包括的な)炭素原子を有し得る。いかなる数字表示も存在しない場合、「アルキル」はその中に1 ~ 6個(両端を含む)の炭素原子を有する鎖(直鎖または分枝鎖)である。 $C_1 \sim C_6$ アルキル - 基の例は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソペンチル、ネオペンチルおよびイソヘキシルを包含するがこれらに限定されない。アルキル - 基は、非置換であってよく、または、下記の基：ハロゲン、 H_2N- 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ アミノ -、ジ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ アミノ -、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $C(O)N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ カルボキシアミド -、 $HC(O)NH-$ 、 $H_2NC(O)-$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $NHC(O)-$ 、ジ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $NC(O)-$ 、 $NC-$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、 HO_2C- 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ})$ カルボニル -、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $C(O)-$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール -、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール -、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル -、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル -、アミノ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ カルボキシル -、 $C_1 \sim C_6$ カルボキシアミドアルキル - もしくは O_2N- の1つもしくは複数で置換されていてよい。

50

C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、(C₁ ~ C₆ アルキル) C(O)N(C₁ ~ C₃ アルキル) -、(C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキシアミド -、HC(O)NH -、H₂NC(O) -、(C₁ ~ C₆ アルキル) NHC(O) -、ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) NC(O) -、NC -、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルコキシ -、C₁ ~ C₆ アルキル -、HO₂C -、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) カルボニル -、(C₁ ~ C₆ アルキル) C(O) -、C₆ ~ C₁₄ アリール -、C₁ ~ C₉ ヘテロアリール -、C₃ ~ C₈ シクロアルキル -、C₁ ~ C₆ ハロアルキル -、アミノ(C₁ ~ C₆ アルキル) -、(C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキシル -、C₁ ~ C₆ カルボキシアミドアルキル -、または O₂N - の1つもしくは複数で置換されていてよい。

【0098】

10

「(アルキル) アミド -」は、-C(O)NH - 基を指し、ここで、前記基の窒素原子は、上記で定義された通りの C₁ ~ C₆ アルキル基に結合している。(C₁ ~ C₆ アルキル) アミド - 基の代表例は、-C(O)NHCH₃、-C(O)NHCH₂CH₃、-C(O)NHCH₂CH₂CH₃、-C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃、-C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-C(O)NHCH₂CH(CH₃)₂、-C(O)NHCH(CH₃)CH₂CH₃、-C(O)NH-C(CH₃)₃ および -C(O)NHCH₂C(CH₃)₃ を包含するがこれらに限定されない。

【0099】

20

「(アルキル) アミノ -」は、-NH 基を指し、前記基の窒素原子は、上記で定義された通りのアルキル基に結合している。(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ - 基の代表例は、CH₃NH -、CH₃CH₂NH -、CH₃CH₂CH₂NH -、CH₃CH₂CH₂CH₂NH -、(CH₃)₂CHNH -、(CH₃)₂CHCH₂NH -、CH₃CH₂CH(CH₃)NH - および (CH₃)₃CNH - を包含するがこれらに限定されない。(アルキル) アミノ基は、非置換であってよく、または、下記の基：ハロゲン、H₂N -、(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、(C₁ ~ C₆ アルキル) C(O)N(C₁ ~ C₃ アルキル) -、(C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキシアミド -、HC(O)NH -、H₂NC(O) -、(C₁ ~ C₆ アルキル) NHC(O) -、ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) NC(O) -、NC -、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルコキシ -、C₁ ~ C₆ アルキル -、HO₂C -、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) カルボニル -、(C₁ ~ C₆ アルキル) C(O) -、C₆ ~ C₁₄ アリール -、C₁ ~ C₉ ヘテロアリール -、C₃ ~ C₈ シクロアルキル -、C₁ ~ C₆ ハロアルキル -、アミノ(C₁ ~ C₆ アルキル) -、(C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキシル -、C₁ ~ C₆ カルボキシアミドアルキル - もしくは O₂N - の1つもしくは複数で置換されていてよい。

30

【0100】

「(アルキル) カルボキシアミド -」は、-NHC(O) - 基を指し、ここで、前記基のカルボニル炭素原子は、上記で定義された通りの C₁ ~ C₆ アルキルに結合している。(C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキシアミド - 基の代表例は、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)CH₂CH₃、-NHC(O)CH₂CH₂CH₃、-NHC(O)CH₂CH₂CH₂CH₃、-NHC(O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-NHC(O)CH(CH₃)₂、-NHC(O)CH₂CH(CH₃)₂、-NHC(O)CH(CH₃)CH₂CH₃、-NHC(O)-C(CH₃)₃ および -NHC(O)CH₂C(CH₃)₃ を包含するがこれらに限定されない。

40

【0101】

「アルキルカルボキシル -」は、カルボキシル(C(O)-O-) 官能基の酸素原子を介して親構造に結合した、上記で定義されたアルキル基を指す。(C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキシル - の例は、アセトキシ、プロピオノキシ、プロピルカルボキシルおよびイソペンチルカルボキシルを包含する。

【0102】

「-アルキレン -」、「-アルケニレン -」および「-アルキニレン -」は、化学構造

50

内に2つの結合点を有する、上記で定義された通りのアルキル -、アルケニル - およびアルキニル - 基を指す。-C₁ ~ C₆アルキレンの例は、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)およびジメチルプロピレン(-CH₂C(CH₃)₂CH₂-)を包含する。同じように、-C₂ ~ C₆アルケニレン - の例は、エテニレン(-CH=CH- およびプロペニレン(-CH=CH-CH₂-)を包含する。C₂ ~ C₆アルキニレンの例は、エチニレン(-C≡C-) およびプロピニレン(-C≡C-CH₂-)を包含する。

【0103】

「アルキニル -」は、少なくとも1個の三重結合を含有する直鎖または分枝鎖の不飽和炭化水素を指す。C₂ ~ C₆アルキニル基の例は、アセチレン、プロピン、1 - ブチン、2 - ブチン、イソブチン、sec - ブチン、1 - ペンチン、2 - ペンチン、イソペンチン、1 - ヘキシン、2 - ヘキシン、3 - ヘキシン、イソヘキシン、1 - ヘプチン、2 - ヘプチン、3 - ヘプチン、1 - オクチン、2 - オクチン、3 - オクチン、4 - オクチン、1 - ノニン、2 - ノニン、3 - ノニン、4 - ノニン、1 - デシン、2 - デシン、3 - デシン、4 - デシンおよび5 - デシンを包含するがこれらに限定されない。アルキニル基は、非置換であってよく、または、下記の基：ハロゲン、H₂N -、(C₁ ~ C₆アルキル)アミノ -、ジ(C₁ ~ C₆アルキル)アミノ -、(C₁ ~ C₆アルキル)C(O)N(C₁ ~ C₃アルキル) -、(C₁ ~ C₆アルキル)カルボキシアミド -、HC(O)NH -、H₂NC(O) -、(C₁ ~ C₆アルキル)NHC(O) -、ジ(C₁ ~ C₆アルキル)NC(O) -、NC -、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆アルコキシ -、C₁ ~ C₆アルキル -、HO₂C -、(C₁ ~ C₆アルコキシ)カルボニル -、(C₁ ~ C₆アルキル)C(O) -、C₆ ~ C₁₄アリール -、C₁ ~ C₉ヘテロアリール - およびC₃ ~ C₈シクロアルキル - の1つもしくは複数で置換されていてよい。

【0104】

「アミン保護基」は、標的分子中の窒素原子に結合した場合に、該標的分子に適用されるその後の化学反応、すなわち、水素化、アシル化剤との反応、アルキル化等に耐え抜くことができるラジカルを指す。アミン保護基は後に除去され得る。アミン保護基は、フルオレニルメトキシカルボニル(FMOC)、tert - ブトキシカルボニル(t - BOC)、ベンジルオキシカルボニル(Z)、アシル型のもの(例えば、ホルミル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、p - トシル、アリール - およびアルキルホスホリル、フェニル - およびベンジルスルホニル、o - ニトロフェニルスルフェニル、o - ニトロフェノキシアセチル)、ならびにウレタン型のもの(例えば、トシルオキシアルキルオキシ -、シクロペンチルオキシ -、シクロヘキシルオキシ -、1,1 - ジメチルプロピルオキシ、2 - (p - ビフェニル) - 2 - プロピルオキシ - およびベンジルチオカルボニル)を包含するがこれらに限定されない。アミン保護基は、アミン保護基を標的分子中の窒素原子に移すことができる反応剤を使用して作製される。アミン保護剤の例は、C₁ ~ C₆脂肪酸塩化物または無水物、C₆ ~ C₁₄アリールカルボン酸塩化物または無水物、クロロギ酸t - ブチル、二炭酸ジ - tert - ブチル、ブトキシカルボニルオキシイミノ - 2 - フェニルアセトニトリル、t - ブトキシカルボニルアジド、フルオロギ酸t - ブチル、フルオレニルメトキシカルボニルクロリド、フルオレニルメトキシカルボニルアジド、フルオレニルメトキシカルボニルベンゾトリアゾール - 1 - イル、(9 - フルオレニルメトキシカルボニル)スクシンイミジルカーボネート、フルオレニルメトキシカルボニルペンタフルオロフェノキシド、トリクロロアセチルクロリド、メチル -、エチル -、トリクロロメチル - クロロホルメート、および当技術分野において既知である他のアミン保護剤を包含するがこれらに限定されない。そのような既知のアミン保護剤の例は、T. W. Green、P. G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition」、Wiley - Interscience、New York、1991の385 ~ 397頁において見られる。

【0105】

「アミノ(アルキル) -」は、上記で定義された通りのアルキル基を指し、ここで、該

10

20

30

40

50

アルキル基の水素原子の1個または複数は、 $-NH_2$ で置き換えられている。アミノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)基の代表例は、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(NH_2)CH_3$ 、 $-CH_2CH(NH_2)CH_2CH_3$ 、 $-CH(NH_2)CH_2CH_3$ および $-C(CH_3)_2(CH_2NH_2)$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ および $-CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)CH_2CH_3$ を包含するがこれらに限定されない。アミノ(アルキル)基は、非置換であってよく、または、下記の基： $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルの1もしくは2つで置換されていてよい。

【0106】

「アリール」は、芳香族炭化水素基を指す。 $C_6 \sim C_{14}$ アリール基の例は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-ビフェニル-1-イル、アントリル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル、インダニル、ビフェニレニルおよびアセナナフチル(acenaphthyl)を包含するがこれらに限定されない。アリール基は、非置換であってよく、または、下記の基： $C_1 \sim C_6$ アルキル-、ハロゲン、ハロアルキル-、ヒドロキシル、ヒドロキシル($C_1 \sim C_6$ アルキル)-、 H_2N- 、アミノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)-、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ-、 HO_2C- 、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)カルボニル-、($C_1 \sim C_6$ アルキル)カルボキシル-、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミド-、 $H_2NC(O)-$ 、($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミド-または O_2N- の1つもしくは複数で置換されていてよい。

【0107】

「(アリール)アルキル-」は、上記で定義された通りのアルキル基を指し、ここで、該アルキル基の水素原子の1個または複数は、上記で定義された通りのアリール基で置き換えられている。 $(C_6 \sim C_{14}$ アリール)アルキル-部分は、ベンジル、ベンズヒドリル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等を包含する。(アリール)アルキル基は、非置換であってよく、または、下記の基：ハロゲン、 H_2N- 、ヒドロキシル、($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ-、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ-、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $C(O)N(C_1 \sim C_3$ アルキル)-、($C_1 \sim C_6$ アルキル)カルボキシアミド-、 $HC(O)NH-$ 、 $H_2NC(O)-$ 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $NHC(O)-$ 、ジ($C_1 \sim C_6$ アルキル) $NC(O)-$ 、 $NC-$ 、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ-、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-、 HO_2C- 、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)カルボニル-、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $C(O)-$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール-、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール-、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル-、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル-、アミノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)-、($C_1 \sim C_6$ アルキル)カルボキシル-、 $C_1 \sim C_6$ カルボキシアミドアルキル-もしくは O_2N- の1つもしくは複数で置換されていてよい。

【0108】

「カルボキシアミドアルキル-」は、上記で定義された通りの $-C_1 \sim C_6$ アルキレン-基によって親化合物に結合した、第一級カルボキシアミド($CONH_2$)、第二級カルボキシアミド($CONHR'$)または第三級カルボキシアミド($CONR'R''$) [式中、 R' および R'' は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール-、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリール-または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル-から選択される同じまたは異なる置換基である]を指す。例示的な $C_1 \sim C_6$ カルボキシアミドアルキル-基は、 $NH_2C(O)-CH_2-$ 、 $CH_3NHC(O)-CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2NC(O)-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_2=CHCH_2NHC(O)-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $HCCCH_2NHC(O)-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $C_6H_5NHC(O)-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、3-ピリジル $NHC(O)-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、およびシクロプロピル- $CH_2NHC(O)-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ を包含するがこれらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0109】

「シクロアルキル - 」は、単環式の非芳香族飽和炭化水素環を指す。C₃ ~ C₈ シクロアルキルの代表例は、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、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを包含するがこれらに限定されない。シクロアルキルは、非置換であってよく、または、下記の基：ハロゲン、H₂N -、(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ -、(C₁ ~ C₆ アルキル) C(O) N(C₁ ~ C₃ アルキル) -、(C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキシアミド -、HC(O) NH -、H₂NC(O) -、(C₁ ~ C₆ アルキル) NHC(O) -、ジ(C₁ ~ C₆ アルキル) NC(O) -、NC -、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルコキシ -、C₁ ~ C₆ アルキル -、HO₂C -、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) カルボニル -、(C₁ ~ C₆ アルキル) C(O) -、C₆ ~ C₁₄ アリール -、C₁ ~ C₉ ヘテロアリール -、または C₃ ~ C₈ シクロアルキル -、C₁ ~ C₆ ハロアルキル -、アミノ(C₁ ~ C₆ アルキル) -、(C₁ ~ C₆ アルキル) カルボキシル -、C₁ ~ C₆ カルボキシアミドアルキル - または O₂N - の1つもしくは複数で独立に置換されていてよい。加えて、炭素環の同じ炭素原子上の任意の2個の水素原子のそれぞれは、オキソ(=O)置換基を形成するために、酸素原子によって置き換えられていてよく、または、該2個の水素原子は、アルキレンジオキシ基が、それが結合した炭素原子と一緒になった場合に、2個の酸素原子を含有する5 ~ 7員の複素環を形成するように、アルキレンジオキシ基によって置き換えられていてよい。

10

【0110】

「ジ(アルキル)アミノ - 」は、上記で定義された通りの2個のアルキル基に結合した窒素原子を指す。各アルキル基は、独立に選択され得る。ジ(C₁ ~ C₆ アルキル)アミノ - 基の代表例は、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)(CH₃)、-N(CH₂CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂、-N(CH(CH₃)₂)₂、-N(CH(CH₃)₂)(CH₃)、-N(CH₂CH(CH₃)₂)₂、-NH(CH(CH₃)CH₂CH₃)₂、-N(C(CH₃)₃)₂、-N(C(CH₃)₃)(CH₃) および -N(CH₃)(CH₂CH₃) を包含するがこれらに限定されない。窒素原子上の2個のアルキル基は、それらが結合した窒素と一緒になった場合に、3 ~ 7員の窒素含有複素環を形成することができ、ここで、該複素環の炭素原子の最大2個は、-N(H) -、-N(C₁ ~ C₆ アルキル) -、-N(C₃ ~ C₈ シクロアルキル) -、-N(C₆ ~ C₁₄ アリール) -、-N(C₁ ~ C₉ ヘテロアリール) -、-N(アミノ(C₁ ~ C₆ アルキル)) -、-N(C₆ ~ C₁₄ アリールアミノ) -、-O -、-S -、-S(O) - または -S(O)₂ - で置き換えられていてよい。

20

30

【0111】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。

【0112】

「C₁ ~ C₆ ハロアルキル - 」は、上記で定義された通りのC₁ ~ C₆ アルキル基を指し、ここで、該C₁ ~ C₆ アルキル基の水素原子の1個または複数は、-F、-Cl、-Br または -I で置き換えられている。各置換は、-F、-Cl、-Br または -I から独立に選択され得る。C₁ ~ C₆ ハロアルキル - 基の代表例は、-CH₂F、-CCl₃、-CF₃、CH₂CF₃、-CH₂Cl、-CH₂CH₂Br、-CH₂CH₂I、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂CH₂Cl、-CH₂CH₂CH₂CH₂Br、-CH₂CH₂CH₂CH₂I、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Br、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂I、-CH₂CH(Br)CH₃、-CH₂CH(Cl)CH₂CH₃、-CH(F)CH₂CH₃ および -C(CH₃)₂(CH₂Cl) を包含するがこれらに限定されない。

40

【0113】

「ヘテロアリール」は、酸素、硫黄および窒素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、5 ~ 10員の単環式および二環式芳香族基を指す。単環式C₁ ~ C₉ヘ

50

テロアリアル - ラジカル の例は、オキサジニル、チアジニル、ジアジニル、トリアジニル、チアジアゾイル、テトラジニル、イミダゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、フラザニル、オキサゾリル、チアゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピリミジニル、N - ピリジル、2 - ピリジル、3 - ピリジルおよび 4 - ピリジルを包含するがこれらに限定されない。二環式 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリアル - ラジカル の例は、ベンズイミダゾリル、インドリル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、キノリニル、キナゾリニル、プリニル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イソインドリルおよびインダゾリルを包含するがこれらに限定されない。企図されるヘテロアリアル環または環系は、最少 5 員を有する。したがって、例えば、 C_1 ヘテロアリアル - ラジカルは、テトラゾリルを包含することになるがこれに限定されず、 C_2 ヘテロアリアル - ラジカルは、トリアゾリル、チアジアゾイルおよびテトラジニルを包含するがこれらに限定されず、 C_9 ヘテロアリアル - ラジカルは、キノリニルおよびイソキノリニルを包含するがこれらに限定されない。ヘテロアリアル基は、非置換であってよく、または、下記の基： $C_1 \sim C_6$ アルキル -、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル -、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル -、 H_2N -、アミノ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、 $-COOH$ 、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシル -、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミド -、 $H_2NC(O)$ -、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミド - もしくは O_2N - の 1 つもしくは複数で置換されてよい。

【0114】

「(ヘテロアリアル) アルキル -」は、上記で定義された通りのアルキル基を指し、ここで、該アルキル基の水素原子の 1 個または複数は、上記で定義された通りのヘテロアリアル - 基で置き換えられている。($C_1 \sim C_9$ ヘテロアリアル) アルキル - 部分の例は、2 - ピリジルメチル、2 - チオフェニルエチル、3 - ピリジルプロピル、2 - キノリニルメチル、2 - インドリルメチル等を包含する。(ヘテロアリアル) アルキル基は、非置換であってよく、または、下記の基：ハロゲン、 H_2N -、ヒドロキシル、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ -、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $C(O)N(C_1 \sim C_3$ アルキル) -、($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシアミド -、 $HC(O)NH$ -、 $H_2NC(O)$ -、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $NHC(O)$ -、ジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) $NC(O)$ -、 NC -、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ -、 $C_1 \sim C_6$ アルキル -、 HO_2C -、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) カルボニル -、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $C(O)$ -、 $C_6 \sim C_{14}$ アリアル -、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリアル -、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル -、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル -、アミノ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) -、($C_1 \sim C_6$ アルキル) カルボキシル -、 $C_1 \sim C_6$ カルボキシアミドアルキル - もしくは O_2N - の 1 つもしくは複数で置換されてよい。

【0115】

「ヘテロ原子」は、硫黄、窒素または酸素原子を指す。

【0116】

「複素環」または「ヘテロシクリル -」は、酸素、硫黄および窒素から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する 3 ~ 10 員の単環式、縮合二環式および架橋二環式基を指す。複素環は、飽和または部分飽和であってよい。例示的な $C_1 \sim C_9$ ヘテロシクリル - 基は、アジリジン、オキシラン、オキシレン、チイラン、ピロリン、ピロリジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、ピペリジン、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル、テトラヒドロピラン、ピラン、チアン、チイン、ピペラジン、オキサジン、5, 6 - ジヒドロ - 4H - 1, 3 - オキサジン - 2 - イル、2, 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、2, 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、3, 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、6 - オキサ - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、7 - オキサ - 2, 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2

10

20

30

40

50

] オクタン、2, 7 - ジオキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、2 - オキサ
 - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ
 [2 . 2 . 2] オクタン、3, 6 - ジオキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン
 、3 - オキサ - 6 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、3 - オキサ - 8 - アザビシク
 ロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル、5, 7 - ジオキサ - 2 - アザビシクロ [2 . 2 .
 2] オクタン、6, 8 - ジオキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、6 - オキ
 サ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2
 . 1] オクタン - 3 - イル、2 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ
 ン - 5 - イル、1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクト - 6 -
 イル、3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル - 、7 - メ
 チル - 3 - オキサ - 7, 9 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル、9 - オキ
 サ - 3 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - イル、3 - オキサ - 9 - アザビシク
 ロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル、3, 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1]
 ノナン - 9 - イル、4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン -
 7 - イル、チアジン、ジチアンおよびジオキサンを包含するがこれらに限定されない。企
 図される複素環または環系は、最少3員を有する。したがって、例えば、C₁ヘテロシク
 リル - ラジカルは、オキサジラニル、ジアジリジニルおよびジアジリニルを包含すること
 になるがこれらに限定されず、C₂ヘテロシクリル - ラジカルは、アジリジニル、オキシ
 ラニルおよびジアゼチジニルを包含するがこれらに限定されず、C₉ヘテロシクリル - ラ
 ジカルは、アゼカニル (a z e c a n y l)、テトラヒドロキノリニルおよびペルヒドロ
 イソキノリニルを包含するがこれらに限定されない。

10

20

【 0 1 1 7 】

「ヘテロシクリル (アルキル) - 」は、上記で定義された通りのアルキル基を指し、こ
 こで、該アルキル基の水素原子の1個または複数は、上記で定義された通りの複素環基で
 置き換えられている。ヘテロシクリル (C₁ ~ C₆ アルキル) - 部分は、2 - ピリジルメ
 チル、1 - ピペラジニルエチル、4 - モルホリニルプロピル、6 - ピペラジニルヘキシル
 等を包含する。ヘテロシクリル (アルキル) 基は、非置換であってよく、または、下記の
 基：ハロゲン、H₂N - 、(C₁ ~ C₆ アルキル) アミノ - 、ジ (C₁ ~ C₆ アルキル)
 アミノ - 、(C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) N (C₁ ~ C₃ アルキル) - 、(C₁ ~ C₆
 アルキル) カルボキシアミド - 、HC (O) NH - 、H₂NC (O) - 、(C₁ ~ C₆ アル
 キル) NHC (O) - 、ジ (C₁ ~ C₆ アルキル) NC (O) - 、NC - 、ヒドロキシ
 ル、C₁ ~ C₆ アルコキシ - 、C₁ ~ C₆ アルキル - 、HO₂C - 、(C₁ ~ C₆ アルコ
 キシ) カルボニル - 、(C₁ ~ C₆ アルキル) C (O) - 、4 ~ 7 員の単環式複素環、C
 6 ~ C₁₄ アリール - 、C₁ ~ C₉ ヘテロアリール - もしくはC₃ ~ C₈ シクロアルキル
 - の1つもしくは複数で置換されていてよい。

30

【 0 1 1 8 】

「少なくとも1個の酸素原子、少なくとも1個の窒素原子、ならびに場合により酸素、
 硫黄および窒素から選択される追加のヘテロ原子を含有し、該窒素原子の1個を介してピ
 リミジニル基と連結している架橋ヘテロシクリル - 基」は、少なくとも1個の窒素原子
 、1個の酸素原子、ならびに場合により酸素、硫黄および窒素から選択される追加のヘテ
 ロ原子を含有する5 ~ 10 員の架橋二環式基を指す。少なくとも1個の酸素原子、少なく
 とも1個の窒素原子、ならびに場合により酸素、硫黄および窒素から選択される追加のヘ
 テロ原子を含有し、該窒素原子の1個を介してピリミジニル基と連結している架橋ヘテロ
 シクリル - 基は、飽和または部分飽和であってよい。少なくとも1個の酸素原子、少な
 くとも1個の窒素原子を含有し、該窒素原子の1個を介して連結している例示的な架橋C
 5 ~ C₉ 複素二環式環は、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、2 -
 オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、7 - オキサ - 2, 5 - ジアザビシク
 ロ [2 . 2 . 2] オクタン、2, 7 - ジオキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ
 ン、5, 7 - ジオキサ - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン、3 - オキサ - 6 - ア
 ザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン、6 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘブ

40

50

タン、6 - オキサ - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、3 , 6 - ジオキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、6 , 8 - ジオキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、6 , 8 - ジオキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、3 - オキサ - 7 , 9 - ジアザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、7 - メチル - 3 - オキサ - 7 , 9 - ジアザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、9 - オキサ - 3 , 7 - ジアザピシクロ [3 . 3 . 1] ノン、9 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、3 - オキサ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、および 3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナンを包含するがこれらに限定されない。企図される複素環または環系は、最少 3 員を有する。したがって、例えば、C₅ヘテロピシクリル - ラジカルは、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イル、(1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イル、(1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イル、および 6 , 8 - ジオキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イルを包含するがこれらに限定されない。C₆ヘテロピシクリル - ラジカルは、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 5 - イル、3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル、8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル、9 - オキサ - 3 , 7 - ジアザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 3 - イル、7 - メチル - 3 - オキサ - 7 , 9 - ジアザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル、3 - オキサ - 7 , 9 - ジアザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 7 - イル、3 - オキサ - 7 , 9 - ジアザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル、および 3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イルを包含するがこれらに限定されない。C₇ヘテロピシクリル - ラジカルは、9 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - イルおよび 3 - オキサ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イルを包含するがこれらに限定されない。

10

20

【 0 1 1 9 】

「ヒドロキシルアルキル - 」は、上記で定義された通りのアルキル基を指し、ここで、該アルキル基の水素原子の 1 個または複数は、ヒドロキシル基で置き換えられている。C₁ ~ C₆ヒドロキシルアルキル - 部分の例は、例えば、- CH₂OH、- CH₂CH₂OH、- CH₂CH₂CH₂OH、- CH₂CH(OH)CH₂OH、- CH₂CH(OH)CH₃、- CH(CH₃)CH₂OH および高級同族体を包含する。

30

【 0 1 2 0 】

「脱離基」は、特定反応における基質の残存または主要部分であると考えられる原子から脱離する原子または基 (荷電または非荷電) を指す。例えば、酢酸中の臭化ベンジルの異種溶解加溶媒分解において、脱離基はプロミドである。N, N, N - トリメチル - 1 - フェニルメタンアミニウムイオンとメタンチオレートとの反応において、脱離基はトリメチルアミンである。ベンゼンの求電子的ニトロ化において、脱離基は H⁺ である。該用語は、特定反応に関してのみ意味を有する。脱離基の例は、例えば、カルボキシレート (すなわち、CH₃COO⁻、CF₃CO₂⁻)、F⁻、水、Cl⁻、Br⁻、I⁻、N₃⁻、SCN⁻、トリクロロアセトイミデート、チオピリジル、第三級アミン (すなわち、トリメチルアミン)、フェノキシド (すなわち、ニトロフェノキシド) およびスルホネート (すなわち、トシレート、メシレート、トリフレート) を包含する。

40

【 0 1 2 1 】

「ペルフルオロアルキル - 」は、2 個以上のフッ素原子を有する上記で定義されたアルキル基を指す。C₁ ~ C₆ペルフルオロアルキル - 基の例は、CF₃、CH₂CF₃、CF₂CF₃ および CH(CF₃)₂ を包含する。

【 0 1 2 2 】

別段の指定がない限り、用語「置換されていてもよい」は、本明細書において使用される場合、置換されていてもよい基の少なくとも 1 個の水素原子が、ハロゲン、H₂N -、(C₁ ~ C₆アルキル) アミノ -、ジ (C₁ ~ C₆アルキル) アミノ -、(C₁ ~ C₆ア

50

ルキル)C(O)N(C₁~C₃アルキル)-、(C₁~C₆アルキル)カルボキシアミド-、HC(O)NH-、H₂NC(O)-、(C₁~C₆アルキル)NHC(O)-、ジ(C₁~C₆アルキル)NC(O)-、NC-、ヒドロキシル、C₁~C₆アルコキシ-、C₁~C₆アルキル-、HO₂C-、(C₁~C₆アルコキシ)カルボニル-、(C₁~C₆アルキル)C(O)-、C₆~C₁₄アリーール-、C₁~C₉ヘテロアリーール-またはC₃~C₈シクロアルキル-で置換されていることを意味する。

【0123】

「対象」は、哺乳動物、例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ブタ、またはサル、チンパンジー、ヒヒもしくはゴリラ等の非ヒト霊長類である。

10

【0124】

本発明の化合物は、mTOR阻害活性を呈し、したがって、mTORが役割を果たす異常な細胞成長を阻害するために利用され得る。故に、本発明の化合物は、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、骨障害、関節炎、糖尿病性網膜症、乾癬、前立腺肥大症、アテローム性動脈硬化症、炎症、血管新生、免疫学的障害、膵炎、腎疾患、癌等、mTORの異常な細胞成長作用が関連する障害の治療において有効である。特に、本発明の化合物は、優れた癌細胞成長阻害効果を保有し、癌、好ましくは全種類の固形癌および悪性リンパ腫、とりわけ、白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、膵癌、腎癌、胃癌、脳腫瘍、進行性腎細胞癌、急性リンパ芽球性白血病、悪性黒色腫、軟部組織または骨肉腫等を治療する上で有効である。

20

【0125】

本発明の化合物は、PI3キナーゼ阻害活性を呈し、したがって、PI3キナーゼが役割を果たす異常な細胞成長を阻害するために利用され得る。故に、本発明の化合物は、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、骨障害、関節炎、糖尿病性網膜症、乾癬、前立腺肥大症、アテローム性動脈硬化症、炎症、血管新生、免疫学的障害、膵炎、腎疾患、癌等、PI3キナーゼの異常な細胞成長作用が関連する障害の治療において有効である。特に、本発明の化合物は、優れた癌細胞成長阻害効果を保有し、癌、好ましくは全種類の固形癌および悪性リンパ腫、とりわけ、白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、膵癌、腎癌、胃癌、脳腫瘍、進行性腎細胞癌、急性リンパ芽球性白血病、悪性黒色腫、軟部組織または骨肉腫等を治療する上で有効である。

30

【0126】

治療的使用のために、式Iの薬理活性化合物は通常、その(またはある)必須活性成分として少なくとも1種のそのような化合物を、固体または液体の薬学的に許容できる担体、ならびに場合により薬学的に許容できるアジュバント(adjutant)および添加剤と併せて含む医薬組成物として、標準的で慣習的な技術を用いて投与される。

【0127】

本発明の医薬組成物は、経口、非経口(皮下、筋肉内、皮内および静脈内を包含する)、気管支または経鼻投与に適した剤形を包含する。故に、固体担体を使用される場合、調製物は、錠剤化されても、粉末もしくはペレット形態で硬ゼラチンカプセルに入れられても、または口内錠もしくはロゼンジ剤の形態であってもよい。固体担体は、結合剤、充填剤、錠剤化滑沢剤、崩壊剤、湿潤剤等の慣習的な添加剤を含有し得る。錠剤は、必要に応じて、慣習的な技術によってフィルムコーティングし得る。液体担体が用いられる場合、調製物は、シロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル、注射用滅菌ビヒクル、水性もしくは非水性液体懸濁剤の形態であってよく、または使用前に水もしくは他の適切なビヒクルで再構成するための乾燥生成物であってよい。液体調製物は、懸濁化剤、乳化剤、湿潤剤、非水性ビヒクル(食用油を包含する)、保存剤、ならびに香味剤および/または着色剤等の慣習的な添加物を含有し得る。非経口投与のために、ビヒクルは通常、少なくとも大部分が滅菌水を含むが、生理食塩溶液、グルコース溶液等を利用してよい。注射用懸濁剤を使用してもよく、その場合、慣習的な懸濁化剤が用いられ得る。慣習的な保存剤、緩衝剤等を非経口剤形に添加してもよい。特に有用なのは、非経口製剤に直接入れた式Iの化

40

50

化合物の投与である。医薬組成物は、適量の活性成分、すなわち、本発明による式 I の化合物を含有する所望の調製物に適應する慣習的な技術によって調製される。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第 20 版、Baltimore、MD: Lippincott Williams & Wilkins、2000 を参照されたい。

【0128】

治療効果を達成するための式 I の化合物の用量は、患者の年齢、体重および性別、ならびに投与方法等の要因だけでなく、望ましいカリウムチャネル活性化作用の程度および関与する疾患の特定の障害のために利用されている特定の化合物の効力によっても決まる。特定の化合物の治療および用量が単位剤形で投与され得ること、ならびに活性の相対レベルを反映させるために当業者が単位剤形を適宜調整するであろうことも企図されている。用いられる特定の用量（および 1 日当たり投与される回数についての決断は、医師の裁量内であり、所望の治療効果を生成するために、本発明の特定の状況に応じて用量の滴定により変動させてよい。

10

【0129】

本明細書に記載されている通りの任意の状態に罹患しているまたは罹患しやすい人間を包含する哺乳動物に適した式 I の化合物またはその医薬組成物の用量は、体重 1 kg につき約 0.01 mg ~ 10 mg の活性成分の量である。非経口投与の場合には、用量は、静脈内投与で体重 1 kg につき 0.1 mg ~ 1 mg の範囲であってよい。経口投与の場合には、用量は、体重 1 kg につき約 0.1 mg ~ 5 mg の範囲であってよい。活性成分は、等用量で 1 日に 1 ~ 4 回投与されるのが好ましい。しかしながら、通常は少量の用量が投与され、治療を受けている宿主の最適用量が決定されるまで、用量は次第に増加される。

20

【0130】

しかしながら、実際に投与される化合物の量は、治療される状態、投与される化合物の選定、選定された投与ルート、個々の患者の年齢、体重および応答、ならびに患者の症状の重症度を包含する関連の状況を考慮して、医師により決定されることが理解されよう。

【0131】

対象において mTOR または PI3K を阻害するために有効な本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩の量。加えて、最適な用量範囲を同定するのを援助するために、インピトロまたはインピボアッセイが場合により用いられ得る。用いられる正確な用量は、投与ルート、状態、治療されている状態の重症度、および治療されている個体に關連する種々の身体的要因によって決まる場合もあり、医療従事者の判断によって決まる場合もある。等価用量を、約 2 時間ごと、約 6 時間ごと、約 8 時間ごと、約 12 時間ごと、約 24 時間ごと、約 36 時間ごと、約 48 時間ごと、約 72 時間ごと、約 1 週間ごと、約 2 週間ごと、約 3 週間ごと、約 1 か月ごとおよび約 2 か月ごとを包含するがこれらに限定されない種々の時間周期で投与してよい。療法過程の完了に対応する投薬の回数および頻度は、医療従事者の判断に従って決定される。本明細書に記載されている有効投薬量は、総投与量を指す、すなわち、複数の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩が投与される場合、有効投薬量は総投与量に相当する。

30

【0132】

一実施形態において、本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩は、別の治療剤と同時に投与される。

40

【0133】

一実施形態において、有効量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩と有効量の別の治療剤とを同じ組成物内に含む組成物が投与され得る。

【0134】

他の治療剤の有効量は、当業者には周知である。しかしながら、他の治療剤の最適有効量範囲を決定することは、十分に当業者の権限内である。本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩と他の治療剤とは、相加的に、または一実施形態においては相乗的に作用し得る。本発明の一実施形態において、別の治療剤が動物に投与される場合、本発明の

50

化合物または薬学的に許容できるその塩の有効量は、他の治療剤が投与されない場合にそうなるであろうその有効量よりも少ない。この場合、理論に縛られることなく、本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩と他の治療剤とが相乗的に作用すると考えられる。

【0135】

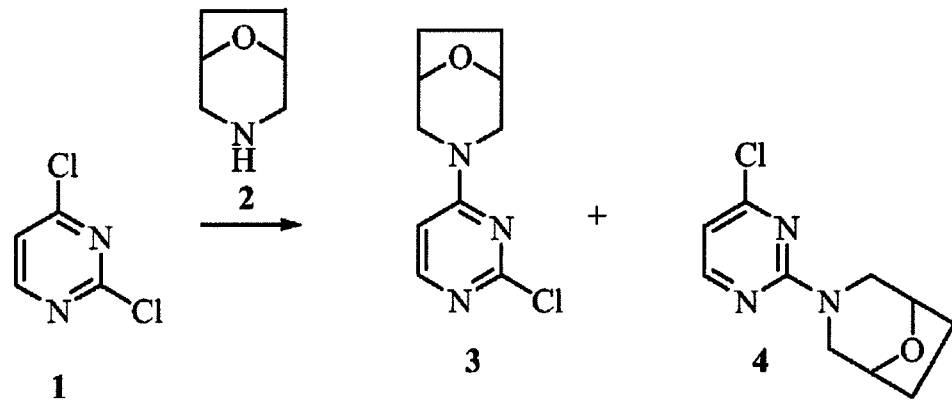
本発明の化合物を合成するために使用される手順を、スキーム1～36において記載し、実施例において説明する。記載される手順の合理的な変形形態は、本発明の範囲内であるものとする。

【0136】

【化12】

10

スキーム1



20

【0137】

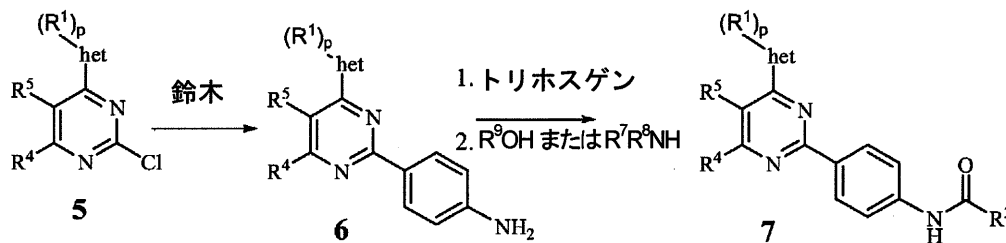
2,4-ジクロロピリミジン(1)と架橋C₅~C₉複素二環化合物2との反応により、89:4比率での位置異性体の混合物を得、これを、スキーム1で示されている通りにシリカゲルクロマトグラフィーによって分離した。

【0138】

【化13】

30

スキーム2



40

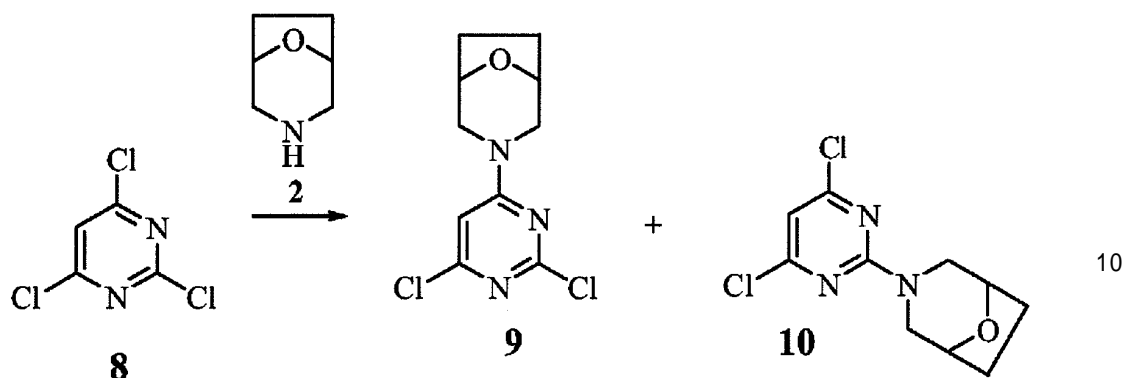
【0139】

スキーム2で示されている通り、4-アミノフェニルボロン酸、ピナコールエステルとの鈴木カップリングにより、アニリン中間体6を得た。

【0140】

【化14】

スキーム3



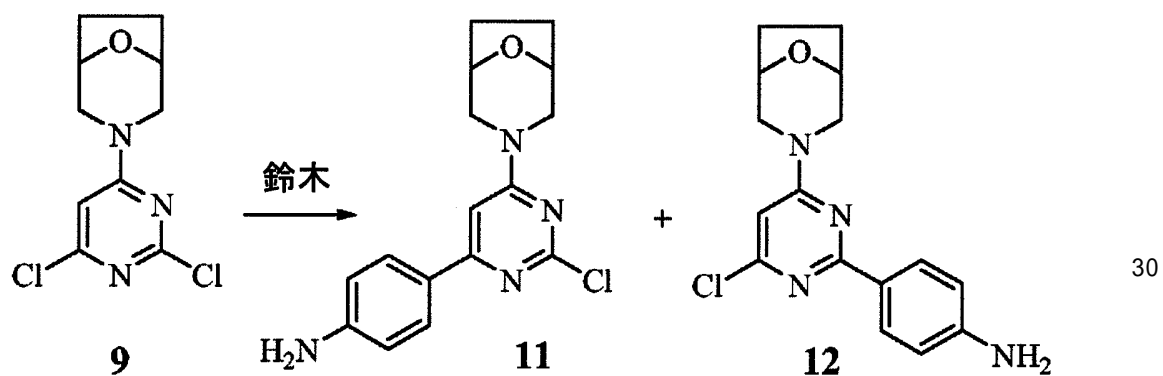
【0141】

スキーム3で示されている通り、2,4,6-トリクロロピリミジン(8)と架橋C₅~C₉複素二環化合物2との反応により、83:11比率での位置異性体の混合物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって分離した。

【0142】

【化15】

スキーム4



【0143】

スキーム4で示されている通り、3-(2,6-ジクロロピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(9)と4-アミノフェニルボロン酸、ピナコールエステルとの反応により、アニリン中間体11および12を16:15比率で得た。

【0144】

10

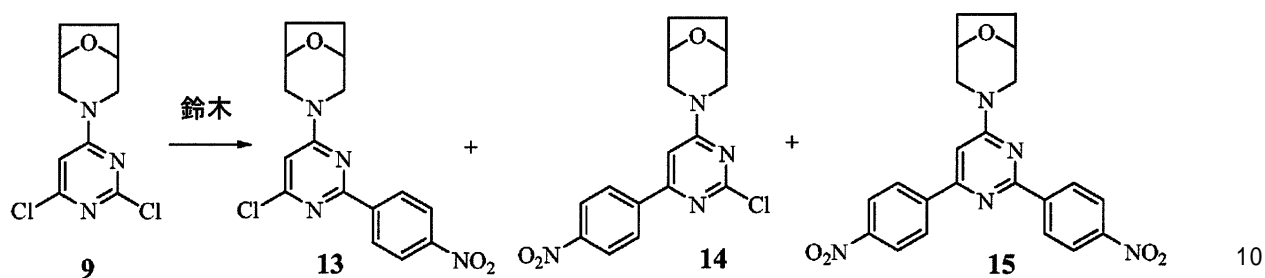
20

30

40

【化16】

スキーム5



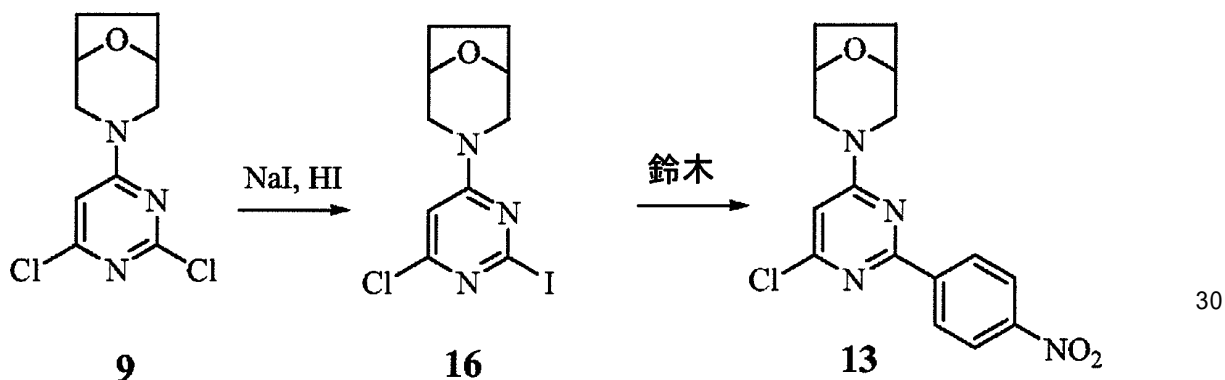
【0145】

スキーム5で示されている通り、3-(2,6-ジクロロピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(9)と4-ニトロフェニルボロン酸、ピナコールエステルとの反応により、ジカップリングされた(dicoupled)物質15を不溶性物質として得た。シリカゲルクロマトグラフィー後、モノカップリングされた(mono-coupled)中間体13および14を10:8比率で取得した。

【0146】

【化17】

スキーム6



【0147】

スキーム6で示されている通り、3-(2,6-ジクロロピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(9)とNaI/HIとの反応により、所望生成物(16)を主要ピークとして脱ハロゲン化された不純物および出発物質(9)とともに得た。2-クロロ-6-ヨードピリミジン異性体のいずれも検出されなかった。

【0148】

10

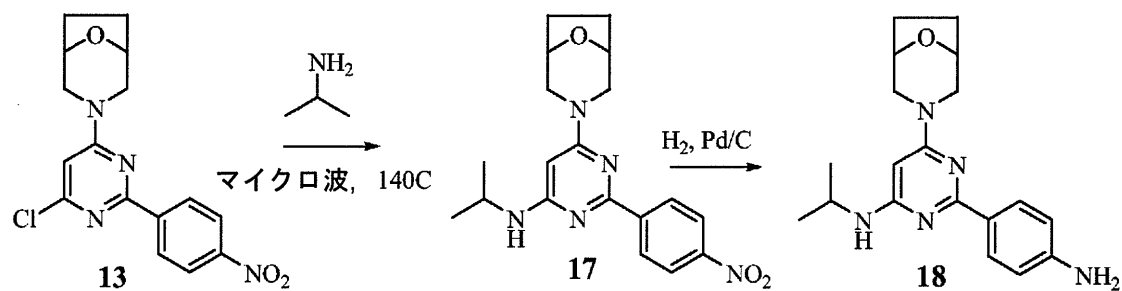
20

30

40

【化18】

スキーム7



10

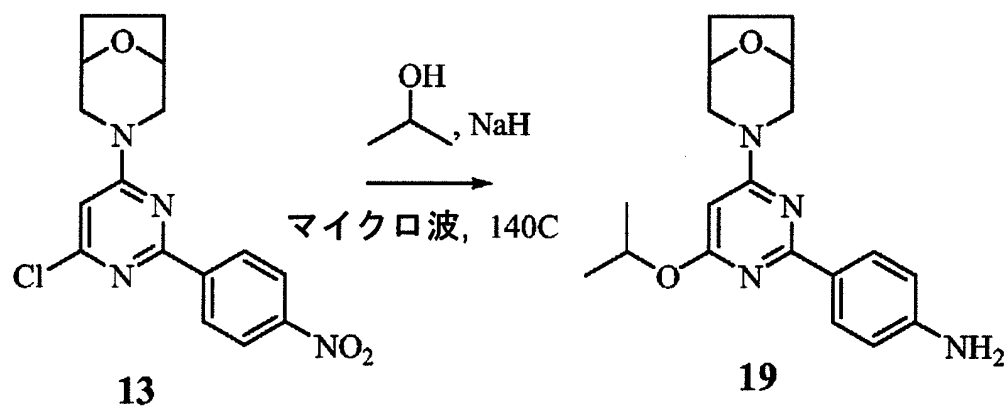
【0149】

スキーム7で示されている通り、3-(6-クロロ-2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(13)の反応は順調であった。

【0150】

【化19】

スキーム8



20

30

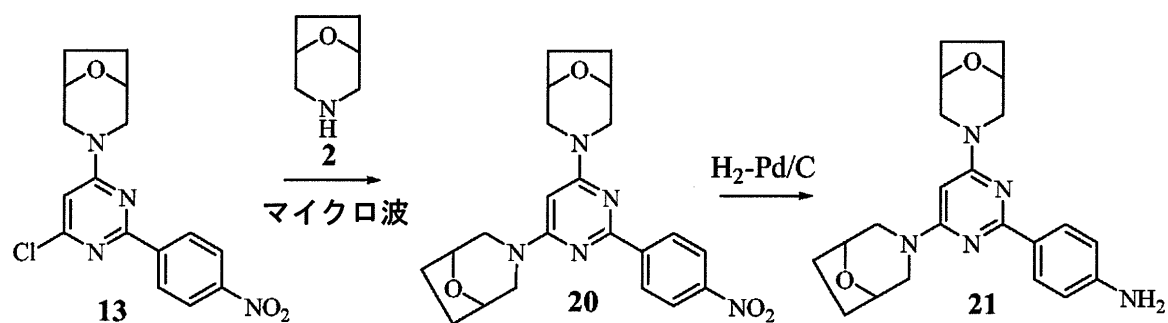
【0151】

スキーム8で示されている通り、3-(6-クロロ-2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(13)と2-プロパノールとの反応も滞りなく進んだ。ニトロ基を高温反応条件下で還元した。

【0152】

【化20】

スキーム9



40

【0153】

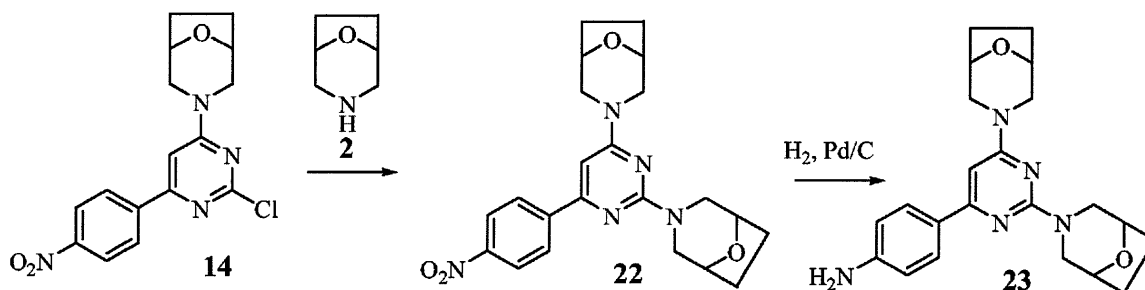
50

スキーム 9 で示されている通り、3 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル)ピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン(13)と架橋 C₅ ~ C₉ 複素二環化合物 2 との反応により、2 個の架橋 C₅ ~ C₉ 複素二環式環を含有する中間体 20 を得た。

【0154】

【化21】

スキーム 10



【0155】

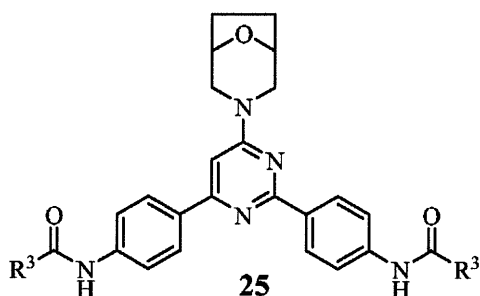
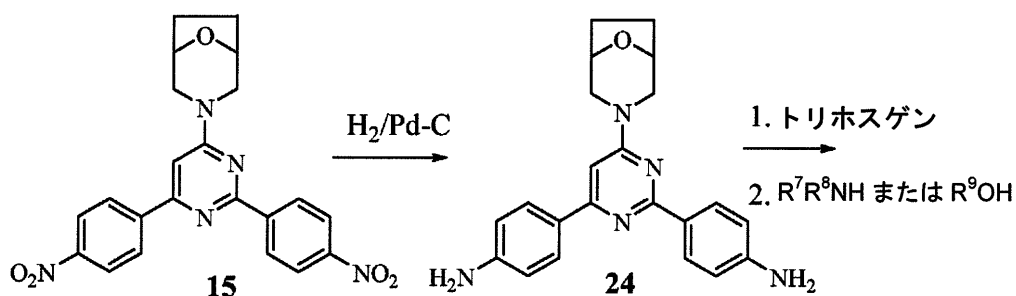
スキーム 10 で示されている通り、スキーム 5 において記載されているモノカップリングされた中間体 14 も、架橋 C₅ ~ C₉ 複素二環化合物 2 と反応させて、2 個の架橋 C₅ ~ C₉ 複素二環式環を含有する異性中間体 22 を得た。

20

【0156】

【化22】

スキーム 11



【0157】

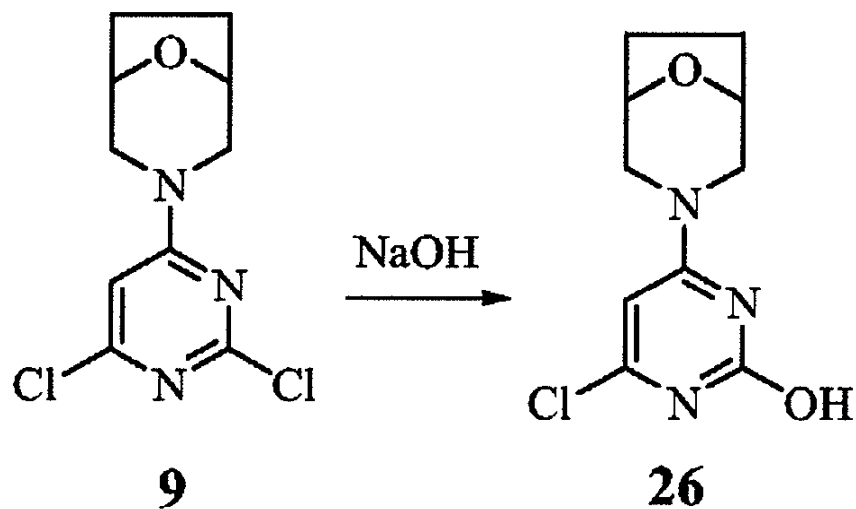
スキーム 11 で示されている通り、スキーム 5 において記載されているジカップリングされた物質 15 の還元、続いて尿素またはカルバメートへの変換により、4,4'-ピリミジン-2,4-ジイル)ジウレイドまたはジカルバモイル中間体 25 を得た。

50

【 0 1 5 8 】

【 化 2 3 】

スキーム 12



10

20

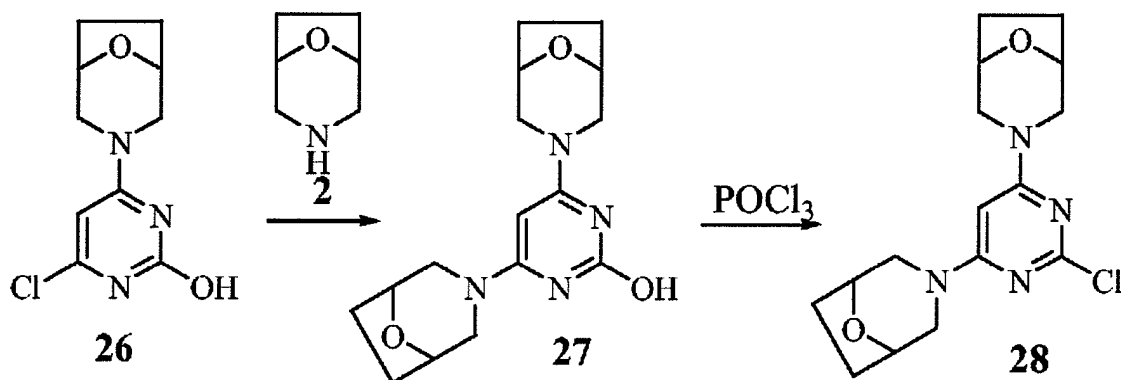
【 0 1 5 9 】

スキーム 12 で示されている通り、3 - (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (9) と水酸化ナトリウムとの反応は、ピリミジン環の 2 位において選択的に起こった。

【 0 1 6 0 】

【 化 2 4 】

スキーム 13



30

40

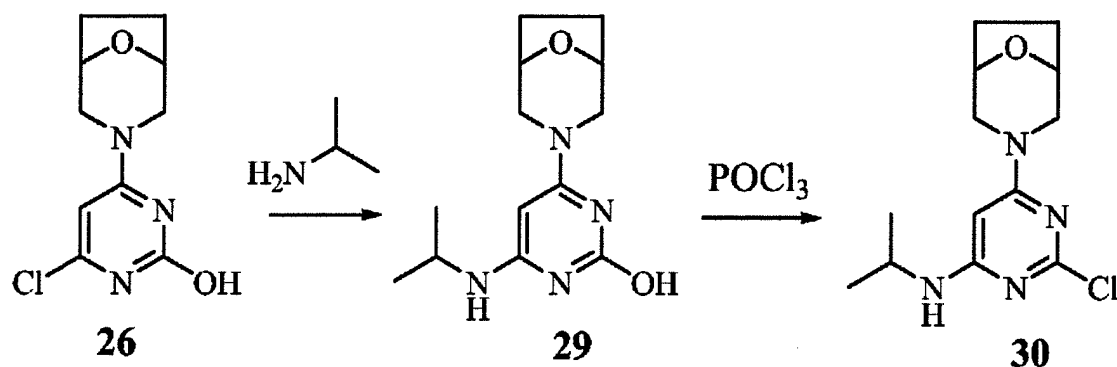
【 0 1 6 1 】

スキーム 13 で示されている通り、前スキームにおいて生成された 6 - クロロピリミジンと架橋 C₅ ~ C₉ 複素二環化合物 2 との反応により、2 - ヒドロキシピリジン中間体 (27) を得、該中間体のヒドロキシル基を、3 , 3' - (2 - クロロピリミジン - 4 , 6 - ジイル) ビス (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) (28) に再変換することができた。

【 0 1 6 2 】

【化 2 5】

スキーム 14



10

【 0 1 6 3 】

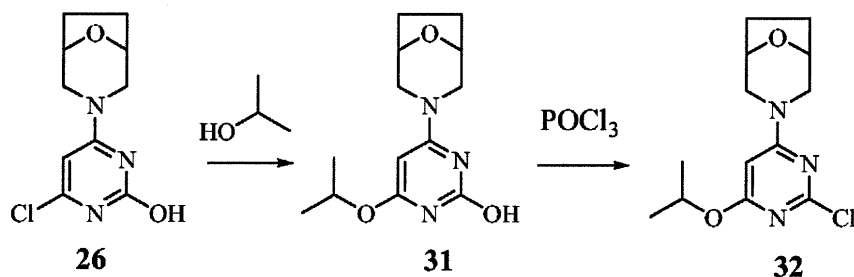
スキーム 14 で示されている通り、スキーム 12 において生成された 6 - クロロピリミジン (26) と単純な第一級アミンとの反応により、2 - ヒドロキシピリジン中間体 (29) を得、該中間体のヒドロキシル基を、6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - クロロ - N - イソプロピルピリミジン - 4 - アミン (30) に再変換することができた。

20

【 0 1 6 4 】

【化 2 6】

スキーム 15



30

【 0 1 6 5 】

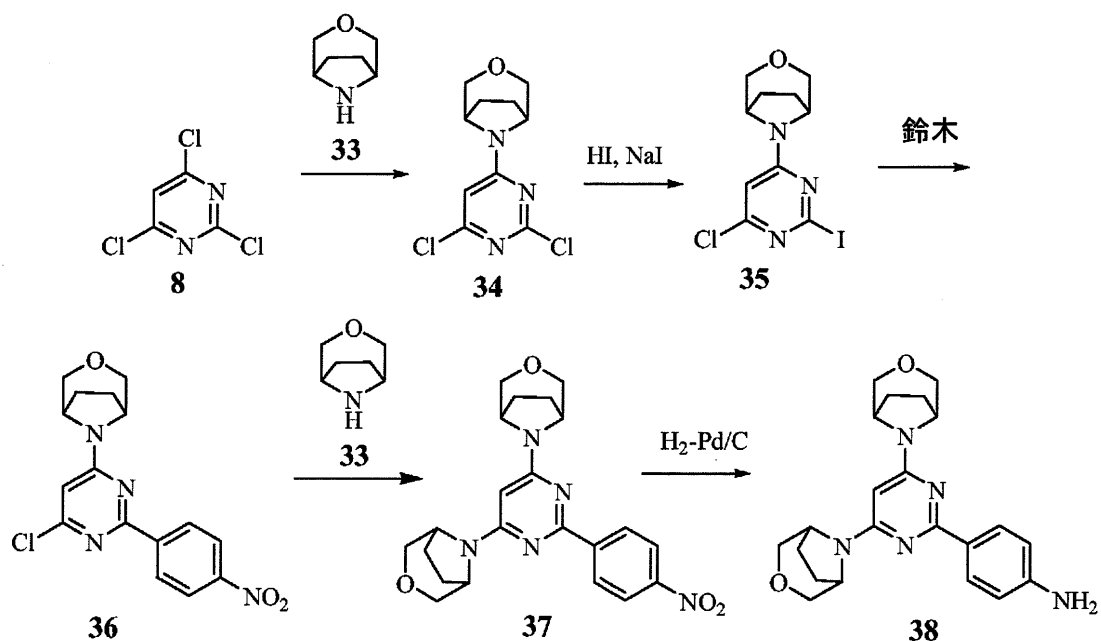
スキーム 15 で示されている通り、スキーム 12 において生成された 6 - クロロピリミジン (26) と単純な第二級アルコールとの反応により、2 - ヒドロキシピリジン中間体 (31) を得、該中間体のヒドロキシル基を、3 - (2 - クロロ - 6 - イソプロポキシピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (32) に再変換することができた。

【 0 1 6 6 】

40

【化 27】

スキーム 16



10

20

【0167】

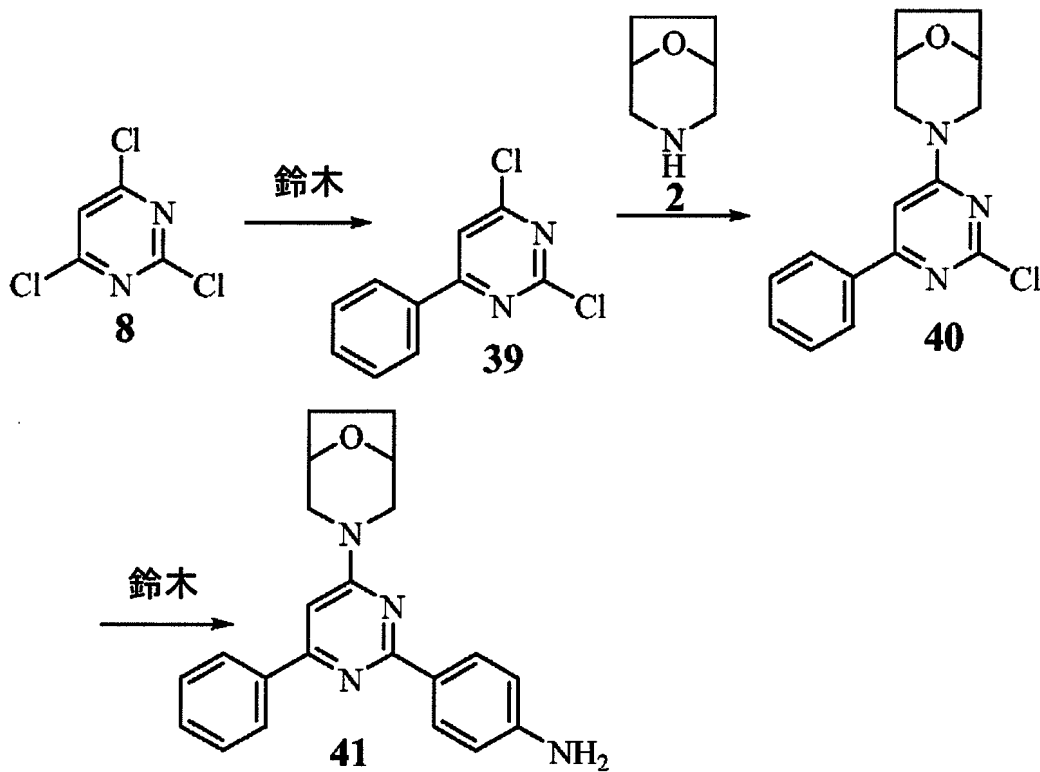
スキーム 16 で示されている通り、2,4,6-トリクロロピリミジン(8)と架橋 C₅~C₉ 複素二環化合物 33 との反応により、位置異性体 34 を唯一単離された生成物として得た。これは、低ヒンダード架橋 C₅~C₉ 複素二環アミンを使用するスキーム 3 において取得された位置異性体の混合物とは対照的である。ピリミジン環の 2 位におけるヨウ化物との選択的反応により、中間体 8-(6-クロロ-2-ヨードピリミジン-4-イル)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(35)を得、これは、その後の鈴木カップリングのためにピリミジン環の 2 位および 6 位を識別するのに役立つ。

【0168】

30

【化28】

スキーム 17



10

20

【0169】

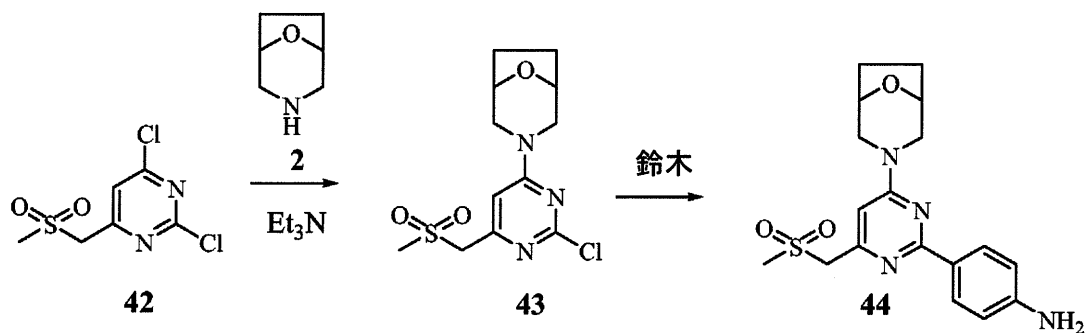
スキーム 17で示されている通り、2,4,6-トリクロロピリミジン(8)とフェニルボロン酸との反応は、ピリミジン環の6位で起こって、2,4-ジクロロ-6-フェニルピリミジン(39)を唯一単離された生成物として得た。これは、大部分が4位で起こったスキーム 3および16のアミン置換反応とは対照的である。その後の架橋C₅~C₉複素二環化合物2との反応は、予想通り4位で起こった。

30

【0170】

【化29】

スキーム 18



40

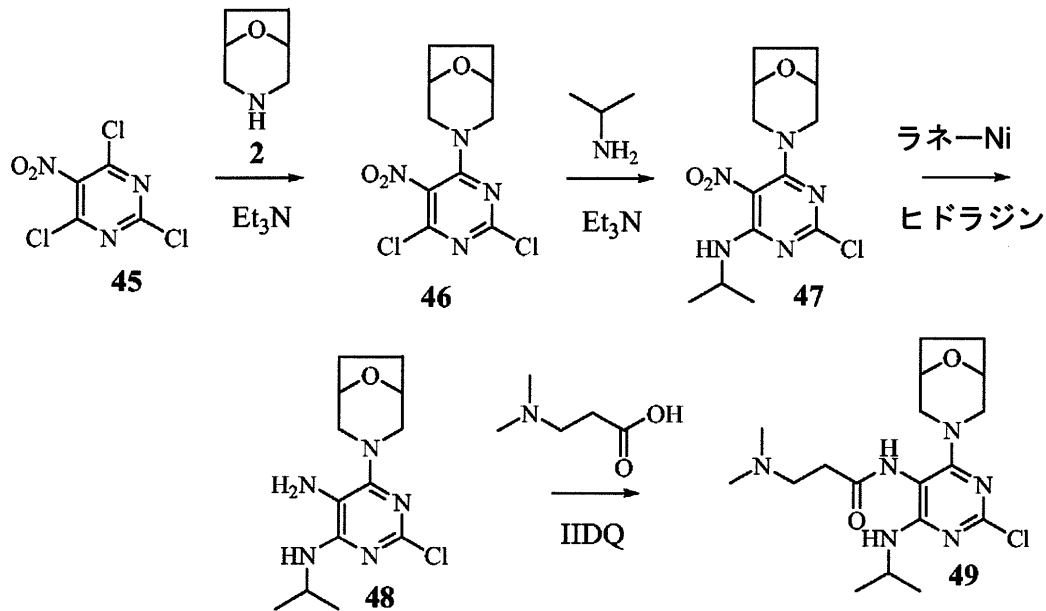
【0171】

スキーム 18で示されている通り、2,4-ジクロロ-6-(メチルスルホニルメチル)ピリミジン(42)と架橋C₅~C₉複素二環化合物2との反応により、モノクロロ化合物43を唯一単離された生成物として得た。

【0172】

【化30】

スキーム19



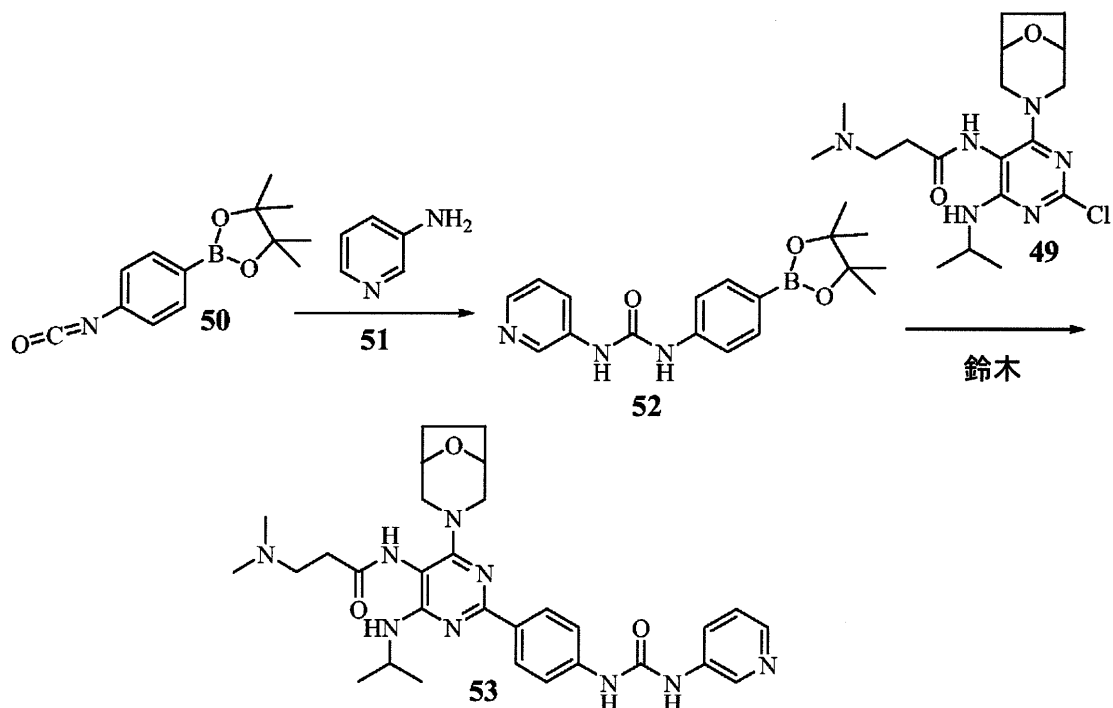
【0173】

スキーム19で示されている通り、2,4,6-トリクロロ-5-ニトロピリミジン(45)のニトロ基は、ピリミジン環の2位よりもむしろ4位を活性化するのに役立った。架橋C₅~C₉複素二環化合物2との反応により、3-(2,6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(46)を唯一単離された生成物として得た。

【0174】

【化31】

スキーム20



【0175】

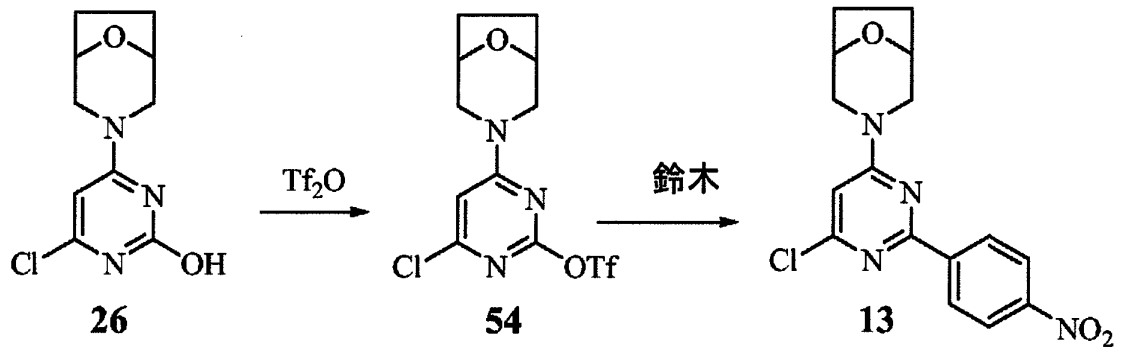
50

スキーム 20 では、鈴木カップリング反応のための 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 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)フェニル)尿素 (52) 試薬の合成が示されている。

【0176】

【化32】

スキーム 21



10

【0177】

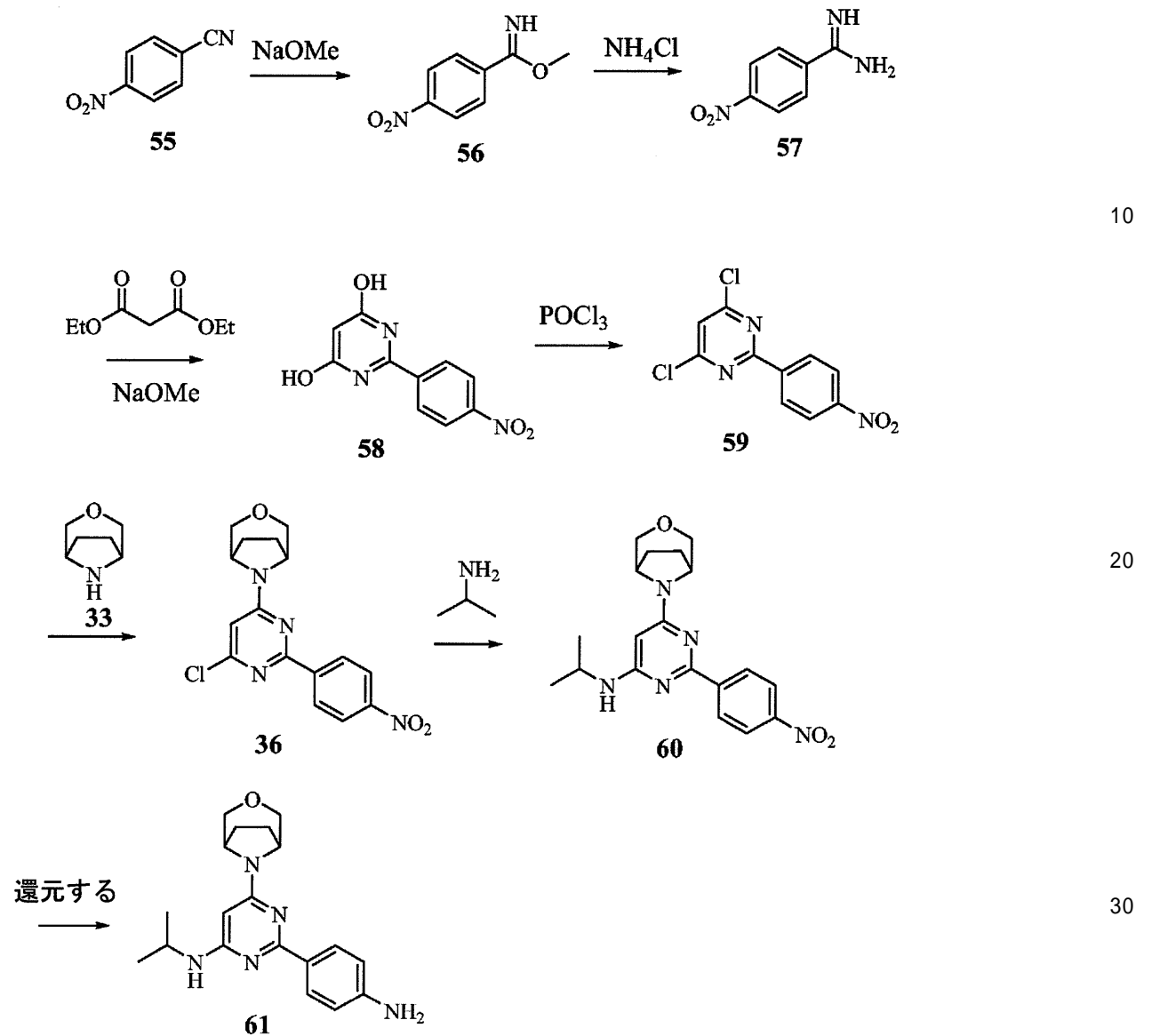
スキーム 21 で示されている通り、スキーム 12 において生成された 4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 6 - クロロピリミジン - 2 - オール (26) を、鈴木カップリングの少し前に、ピリミジン環の 2 位において、トリフレート (54) の形成により活性化した。

20

【0178】

【化 3 3】

スキーム 22



10

20

30

【 0 1 7 9】

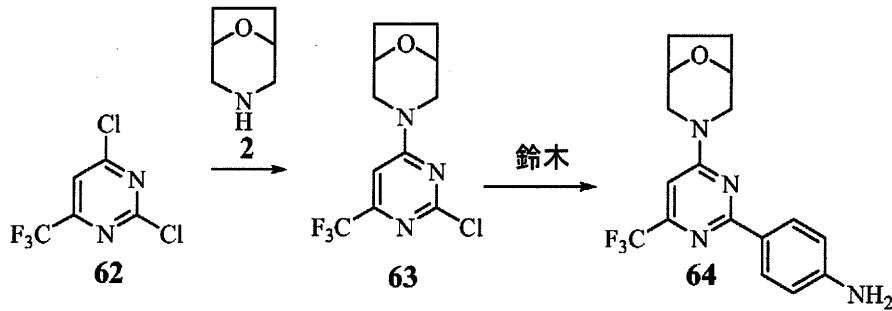
8 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (3 6) の代替合成を、スキーム 2 2 に示す。

【 0 1 8 0】

40

【化34】

スキーム23



10

【0181】

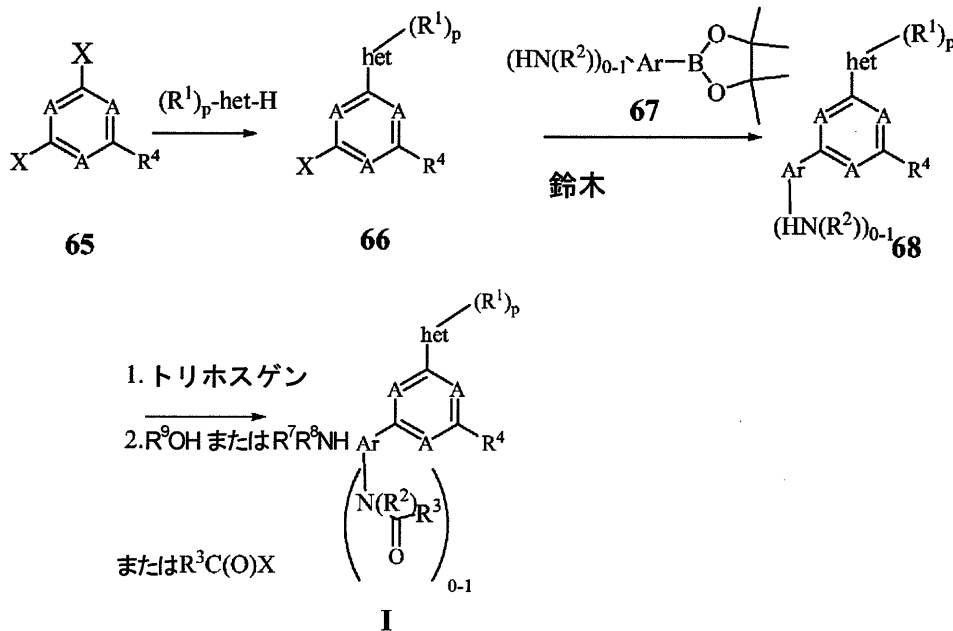
スキーム23で示されている通り、2,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン(62)のトリフルオロメチル基は、ピリミジン環の2位よりもむしろ4位を活性化するのに役立った。架橋C₅~C₉複素二環化合物2との反応により、3-(2,6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(46)を唯一単離された生成物として得た。

【0182】

【化35】

20

スキーム24



30

40

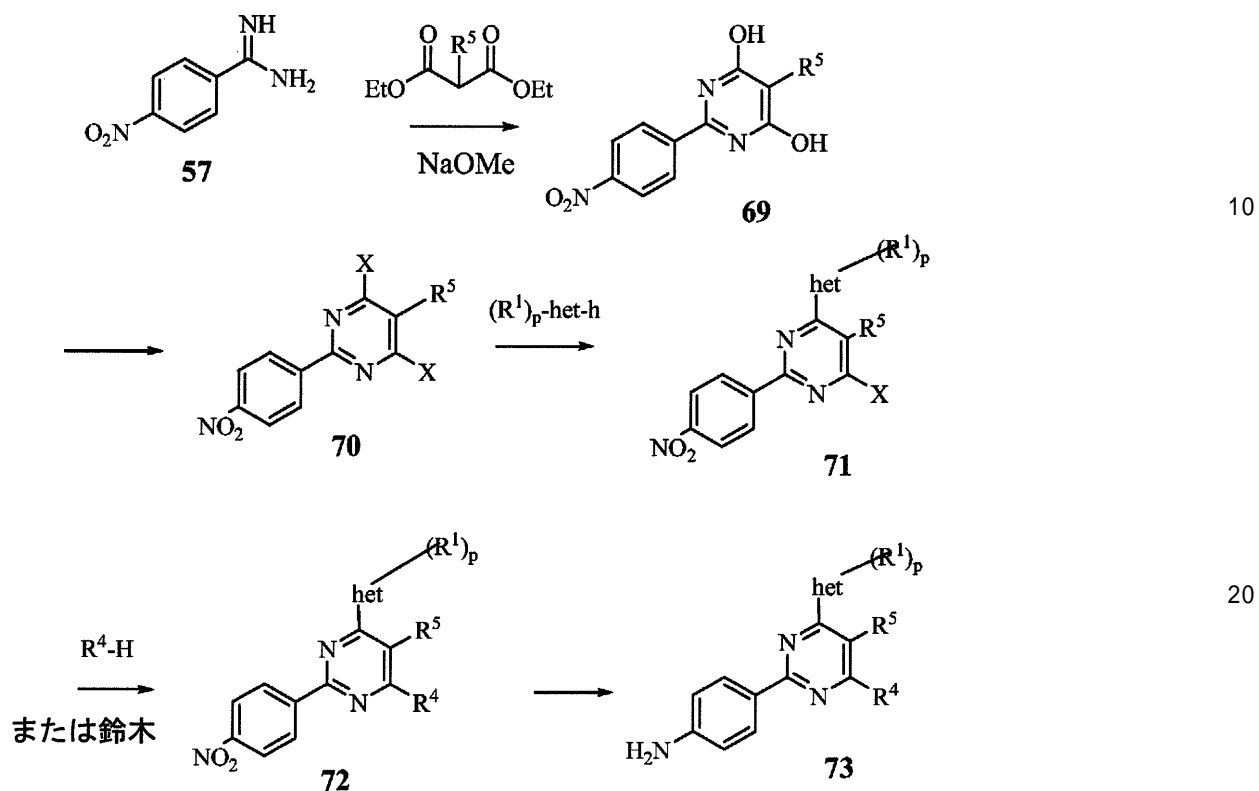
【0183】

ピリミジン化合物Iの調製を、スキーム24に示す。ビス活性化ピリミジン65 [式中、Xは脱離基である] から出発し、適切な架橋C₅~C₉ヘテロビシクリルアミン(R¹)_p-het-H試薬とのカップリングにより、ピリミジン66を得た。66と、適切なアミノボロン酸ピナコールエステル67、ボロン酸エステルまたはボロン酸との鈴木カップリングは、アミノヘテロビシクリルピリミジン68につながる。アミド、ウレイドまたはカルバモイル複素二環化合物Iへの転換は、スキーム2において前述した通りである。

【0184】

【化36】

スキーム25



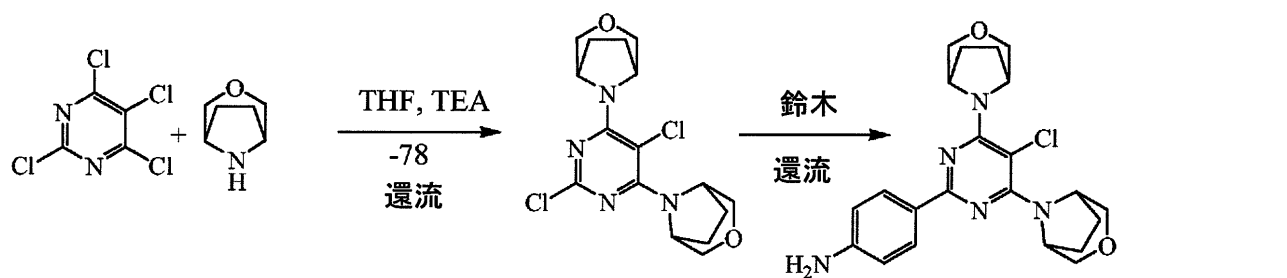
【0185】

2-(4-アミノフェニル)ピリミジン(73)の代替合成を、スキーム25に示す。

【0186】

【化37】

スキーム26



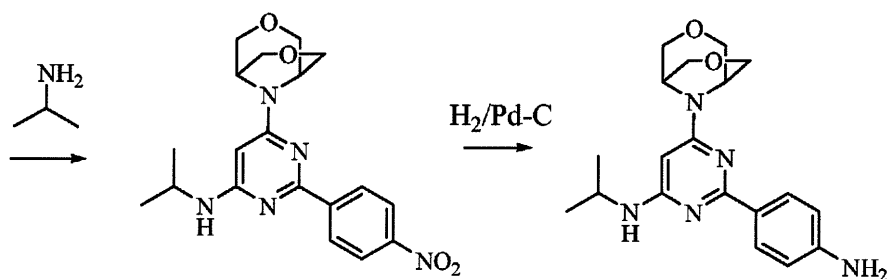
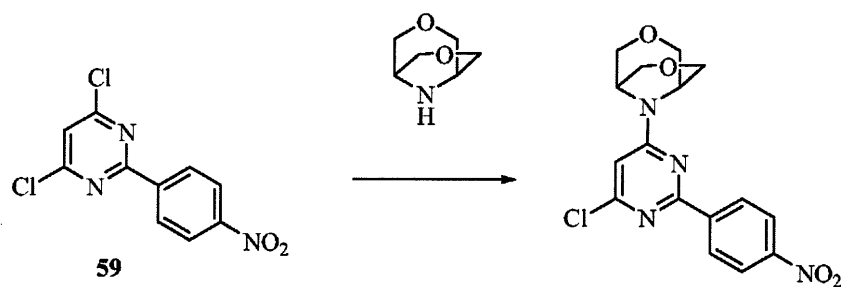
【0187】

8,8'-(2,5-ジクロロピリミジン-4,6-ジイル)ビス(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン)の合成を、スキーム26に示す。

【0188】

【化38】

スキーム27



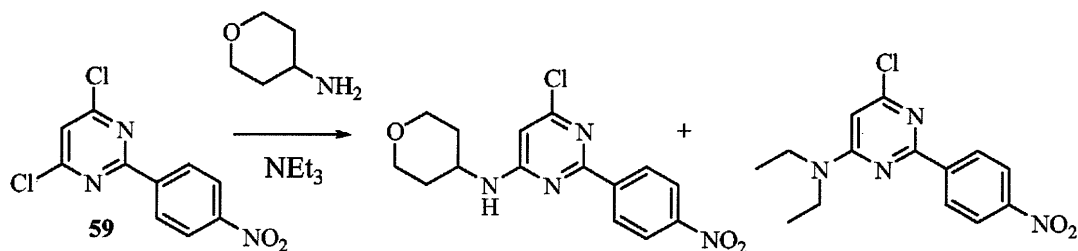
【0189】

2-(4-アミノフェニル)-6-(3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-N-イソプロピルピリミジン-4-アミン)の合成を、スキーム27に示す。

【0190】

【化39】

スキーム28



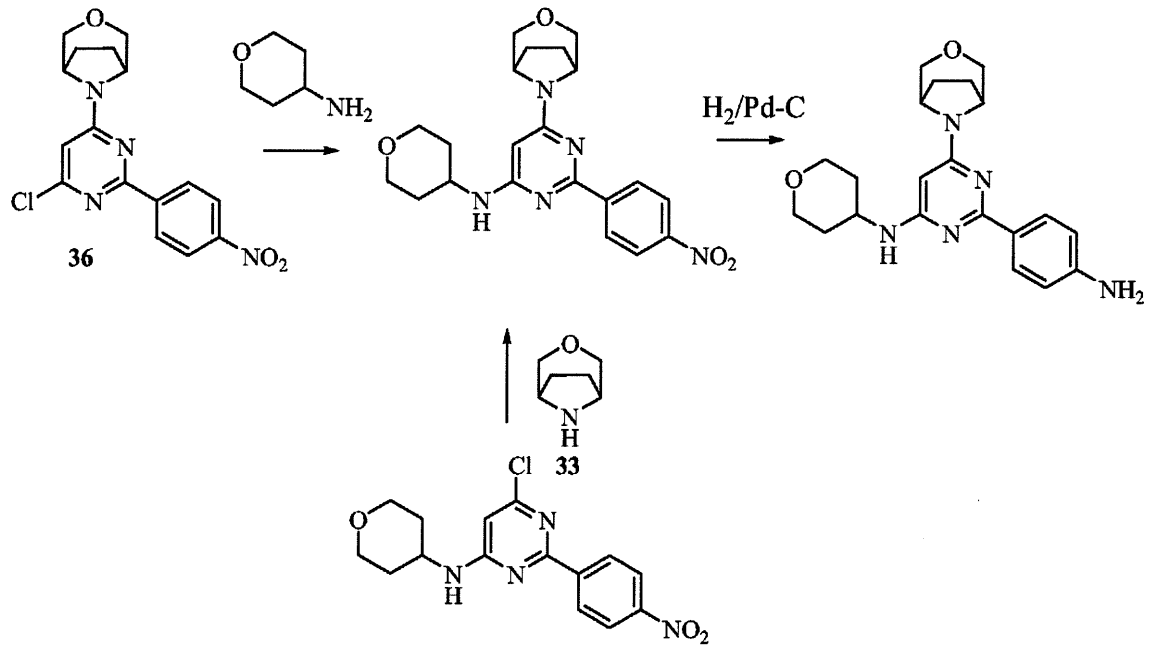
【0191】

化合物59からの6-クロロ-2-(4-ニトロフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミンの合成を、スキーム28に示す。

【0192】

【化40】

スキーム 29



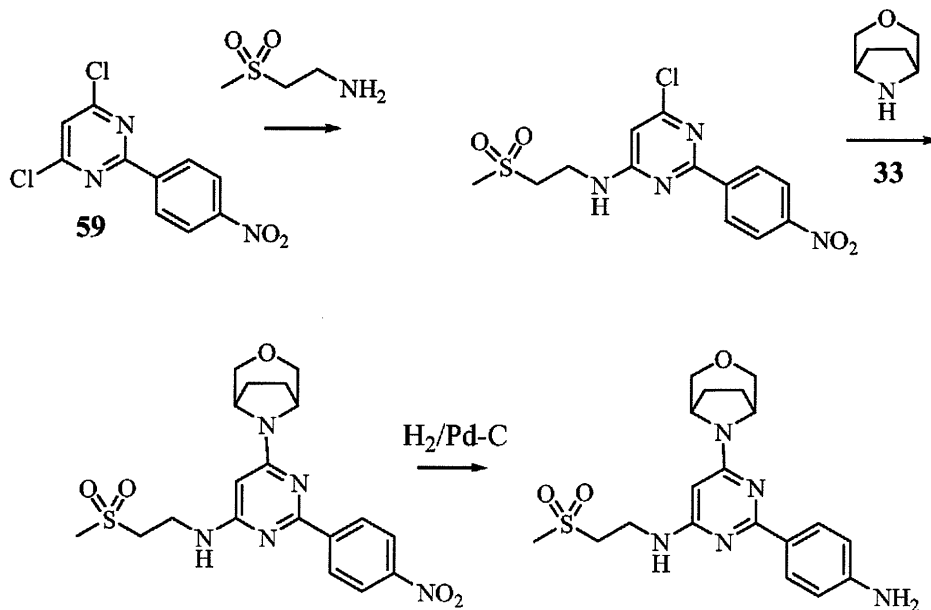
【0193】

化合物 36 からの 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンの合成を、スキーム 29 に示す。

【0194】

【化41】

スキーム 30



【0195】

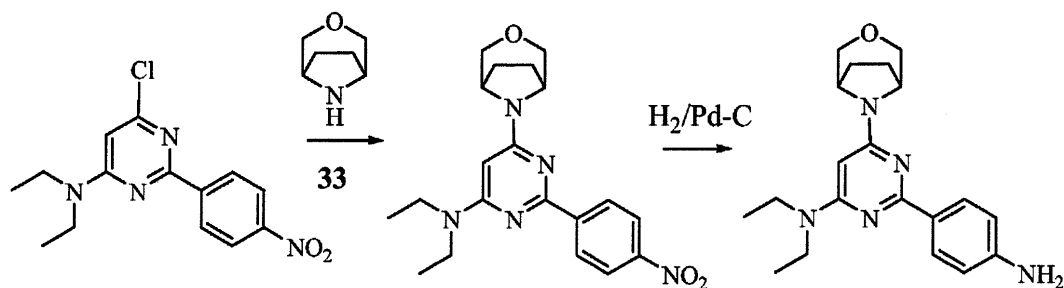
化合物 59 からの 2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - (2 - (メチルスルホニル) エチル) ピリミジン - 4 - アミンの合成を、スキーム 30 に示す。

【0196】

50

【化42】

スキーム31



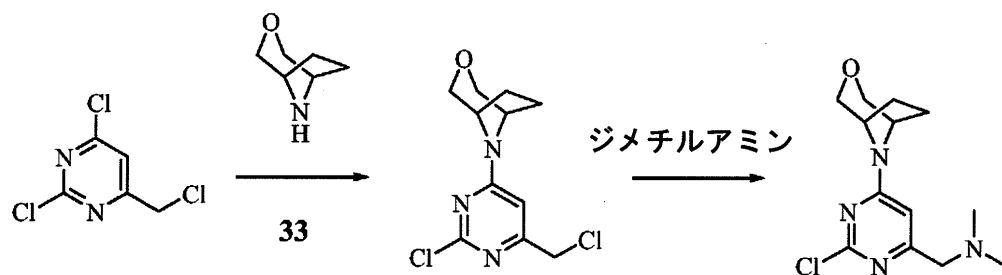
【0197】

化合物33からの2-(4-アミノフェニル)-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N,N-ジエチルピリミジン-4-アミンの合成を、スキーム31に示す。

【0198】

【化43】

スキーム32



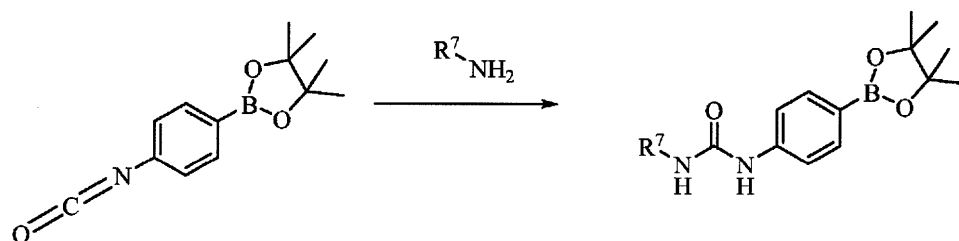
【0199】

化合物33からの1-(6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-クロロピリミジン-4-イル)-N,N-ジメチルメタンアミンの合成を、スキーム32に示す。

【0200】

【化44】

スキーム33



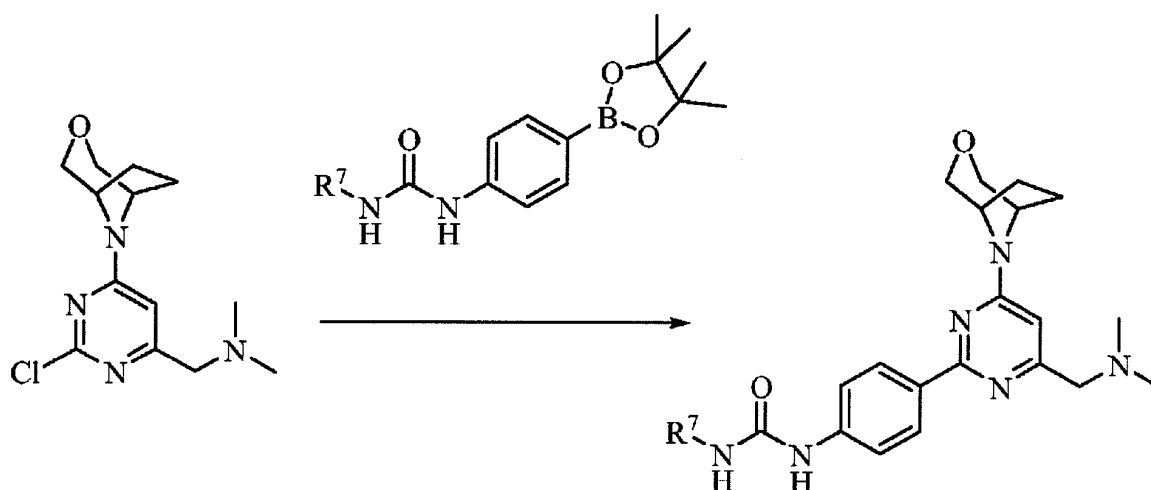
【0201】

イソシアネートボロネートからの尿素ボロン酸エステルの合成を、スキーム33に示す。

【0202】

【化45】

スキーム 34



10

【0203】

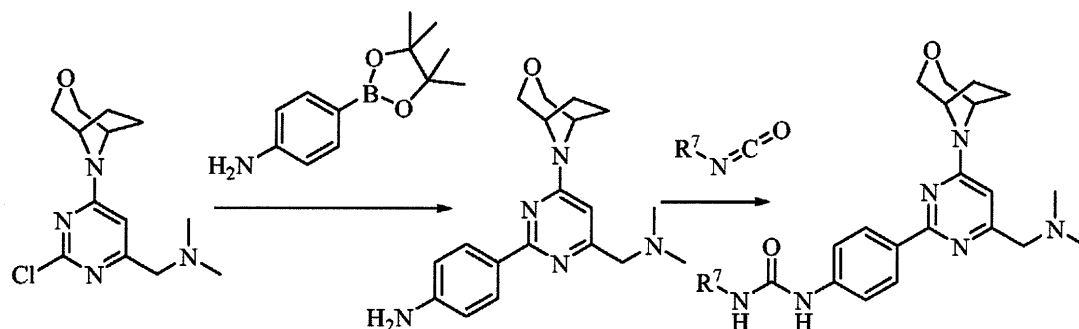
尿素ボロン酸エステルからの1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-尿素の合成を、スキーム34に示す。

20

【0204】

【化46】

スキーム 35



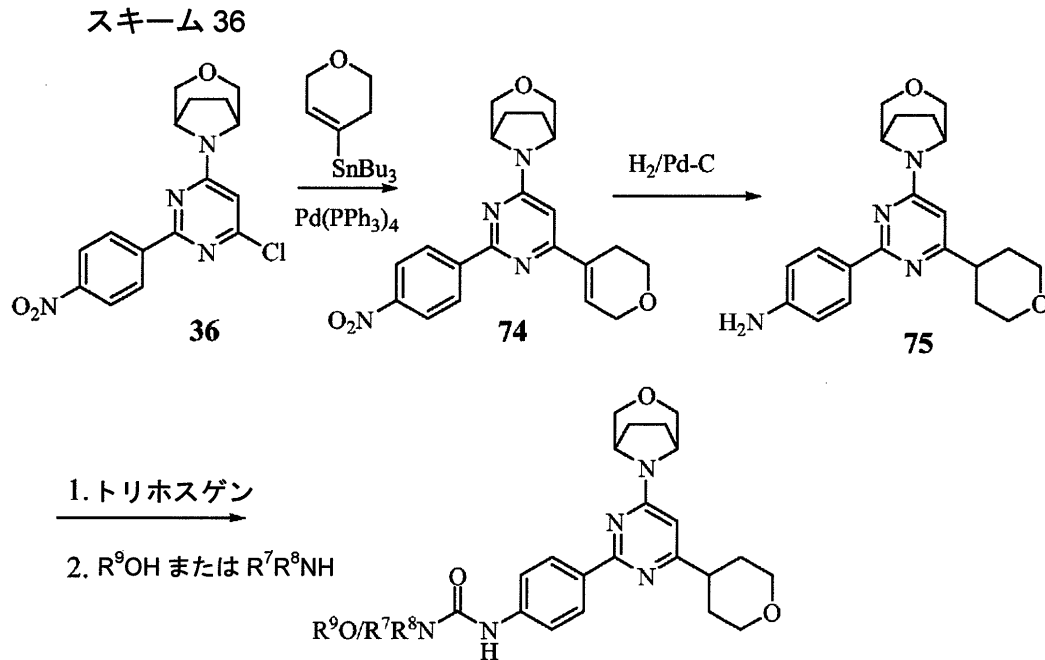
30

【0205】

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンからの1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-尿素の合成を、スキーム35に示す。

【0206】

【化47】



10

【0207】

スキーム 16 において調製された通りの化合物 36 に対するスティルカップリング、続いて水素化により、75 を得た。75 中のアニリンの、尿素またはカルバメート化合物への転換は、スキーム 36 に示した通り、前述同様に実現させた。

20

【0208】

当業者であれば、スキーム 1 ~ 36 を、本発明に従って式 I の他の化合物および式 I の化合物の薬学的に許容できる塩を生成するように適合できることを認識するであろう。

【実施例】

【0209】

下記の略語が本明細書において使用され、指示される定義を有する。ATP はアデノシン三リン酸であり、ME は 2 -メルカプトエタノールであり、BOC は第三級 -ブチルオキシカルボニルであり、BSA はウシ血清アルブミンである。Celite (商標) はフラックス焼成された珪藻土である。Celite (商標) は World Minerals Inc. の登録商標である。CHAPS は (3 - [(3 - コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ] - 1 - プロパンスルホン酸) であり、DELTA は解離増強ランタニド蛍光イムノアッセイである。DIPEA またはヒューニッヒ塩基はジイソプロピルエチルアミンであり、DME は 1, 2 - ジメトキシエタンであり、DMF は N, N - ジメチルホルムアミドであり、DMSO はジメチルスルホキシドであり、DPBS は Dulbecco のリン酸緩衝溶液製剤である。DTT は (2S, 3S) - 1, 4 - ビス - スルファニルブタン - 2, 3 - ジオールまたはジチオスレイトールであり、EDTA はエチレンジアミン四酢酸であり、EGTA はエチレングリコール四酢酸であり、EtOAc は酢酸エチルであり、FLAG - TOR は FLAG タグ付き TOR タンパク質であり、HEPES は 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニエタン - 3 - スルホン酸であり、HPLC は高圧液体クロマトグラフィーである。LC/MS は液体クロマトグラフィー/質量分析であり、マイクロシスチン LR は、マイクロシスティス・エルギノーサ (Microcystis aeruginosa) によって生成された、アミノ酸ロイシン (L) およびアルギニン (R) を可変位置に含有する環状ヘプタペプチド肝臓毒であり、MS は質量分析であり、mTOR はラパマイシンの哺乳類標的 (タンパク質) であり、MTS は 3 - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 5 - (3 - カルボキシメトキシフェニル) - 2 - (4 - スルホフェニル) - 2H - テトラゾリウム内塩であり、PBS はリン酸緩衝溶液 (pH 7.4) であり、PI3K はホスホイノシチド 3 - キナーゼ (酵素) である。Ni (Ra) は

30

40

50

、Raney (商標) ニッケルであり、ニッケル - アルミニウム合金の塊を濃水酸化ナトリウムで処理した際に生成されるスポンジ金属触媒である。Raney (商標) はW. R. Grace and Companyの登録商標である。RPMI 1640は緩衝液 (Sigma-Aldrich Corp.、St. Louis、MO、USA) であり、RTは保持時間であり、SDSは硫酸ドデシル (ナトリウム塩) であり、SRBはスルホローダミンBであり、TAMRAはテトラメチル - 6 - カルボキシローダミンであり、TFAはトリフルオロ酢酸であり、THFはテトラヒドロフランであり、TRISはトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンである。

【0210】

合成法

10

下記の方法は、本発明の実施例の合成を概説するものである。

【0211】

スキーム1:

3 - (2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン (3):

745 mg (5 mmol) 部の2, 4 - ジクロロピリミジン (1) を、20 mL の EtOH に 0 で溶解した。8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン塩酸塩 (2, 748 mg, 5 mmol) を添加し、続いて NEt_3 (2.1 mL, 15 mmol) を添加した。混合物を周囲温度で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO_3 で洗浄した。水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 20 ~ 70% EtOAc) によって混合物を精製して、1, 003 mg (4.4 mmol, 89%) の 3 - (2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン (3) を、50 mg (0.22 mmol, 4%) の 3 - (4 - クロロ - ピリミジン - 2 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン (4) とともに得た。

20

【0212】

スキーム2:

鈴木カップリング (6 の形成) のための一般的条件:

塩化アリール5 (1 当量) および 4 - アミノフェニルボロン酸、ピナコールエステル (1.1 当量) を、トルエン (10 mL / mmol) および EtOH (6 mL / mmol) に溶解する。 Na_2CO_3 の 2 M 溶液を添加し (2 mL / mmol, 4 当量)、溶液に窒素流を通すことによって混合物を脱気する。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムを添加し (5 ~ 10 mol%)、混合物を反応が完了するまで (4 ~ 48 時間) 加熱還流する。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮する。ヘキサン中酢酸エチルの勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって混合物を精製する。

30

【0213】

鈴木カップリングの説明に役立つ実例:

4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アニリン:

40

3 - (2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン (3, 564 mg, 2.5 mmol) および 4 - アミノフェニルボロン酸、ピナコールエステル (602 mg, 2.75 mmol) を、トルエン (25 mL) および EtOH (15 mL) に溶解する。 Na_2CO_3 の 2 M 溶液を添加し (5 mL)、溶液に窒素流を通すことによって混合物を脱気する。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムを添加し (144 mg, 5 mol%)、混合物を 48 時間加熱還流する。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、濃縮する。ヘキサン中酢酸エチルの勾配 (40 ~ 100%) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって混合物を精製して、576 mg (2.04 mmol、

50

82%)の4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]アニリンを得る。保持時間1.51, M+H = 283.1

【0214】

尿素またはカルバメート形成(6から7への変換)のための一般的条件:

アニリン6(1当量)をジクロロメタン(10mL/mmol)に溶解し、NEt₃を添加する(6の1mmol当たり0.65mL)。この溶液を、ジクロロメタン中トリホスゲン(0.5当量)の溶液(6の1mmol当たり10mL)に滴下添加する。混合物を室温で5~30分間攪拌し、次いで、ジクロロメタンまたはTHF中の過剰(3~10当量)のアルコールまたはアミンに添加する。混合物を室温で(4~24時間)攪拌し、濃縮し、HPLCによって精製する。

10

【0215】

尿素またはカルバメート形成(6から7への変換)の説明に役立つ実例:

0.36mmol部の4-[4-(8-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-ピリミジン-2-イル]-フェニルアミン(101mg)をジクロロメタン(3mL)に溶解し、NEt₃を添加した(0.195mL)。この溶液を、ジクロロメタン(3mL)中53mg(0.18mmol)のトリホスゲンの溶液に滴下添加した。5分後、溶液を、ジクロロメタンまたはTHF中の過剰のアミンまたはアルコールを含有する3つのバイアルに分けた。室温で4時間攪拌後、溶媒を蒸発させ、HPLC(Waters、TFA緩衝液)によって混合物を精製して、下記の生成物を得た。

【0216】

2-ヒドロキシエチル{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}カルバメート:

1mLのジクロロメタン中56μLのエチレングリコールの溶液を使用して、表題化合物を取得した(41mg、92%)。保持時間1.54, M+H = 371.2.

20

【0217】

1-メチル-3-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素

THF中メチルアミンの2N溶液を使用して、表題化合物を取得した(35mg、87%)。保持時間1.52, M+H = 340.2.

【0218】

1-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-4-イル尿素

1mLのジクロロメタン中4-アミノピリジン(47mg)の懸濁液を使用して、表題化合物を取得した(44mg、71%)。保持時間1.44, M+H = 403.2.

30

【0219】

スキーム3:

3-(2,6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタン(9):

2,4,6-トリクロロピリミジン(8.6325mL、55mmol)を、220mLのEtOHに0で溶解した。8-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩(2.823g、55mmol)を添加し、続いてNEt₃(23.1mL、165mmol)を添加した。混合物を室温に加温させ、周囲温度で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃で洗浄した。水相をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中10~80%EtOAc)によって混合物を精製して、1.807g(45mmol、83%)の3-(2,6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタン(9)を、1.631g(6.2mmol、11%)の3-(4,6-ジクロロ-ピリミジン-2-イル)-8-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタン(10)とともに得た。

40

【0220】

50

スキーム 4 :

4 - [2 - クロロ - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - フェニルアミン (1 1) および 4 - [4 - クロロ - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - フェニルアミン (1 2) :

2 ~ 5 mL のマイクロ波バイアルに、トルエン (1 . 5 0 0 mL) およびエタノール (1 mL) 中の 3 - (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (9 , 1 0 0 mg , 0 . 3 8 4 mmol) および 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサポロラン - 2 - イル) アニリン (8 4 mg , 0 . 3 8 4 mmol) を入れて、薄黄色溶液を得た。Na₂CO₃ (水中 2 M 溶液) (0 . 7 6 9 mL , 1 . 5 3 8 mmol) を添加した。窒素を溶液に通して発泡させることにより、混合物を脱気した。Pd (PPh₃)₄ (2 2 . 2 1 mg , 0 . 0 1 9 mmol) を添加した。反応物を、マイクロ波照射下 1 2 0 ° で 3 0 分間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ (2 x) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中 2 0 ~ 8 0 % 酢酸エチルで溶離した。収集した画分を濃縮して、4 - [2 - クロロ - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - フェニルアミン (1 1 , 1 9 mg , 1 6 %) および 4 - [4 - クロロ - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - フェニルアミン (1 2 , 1 8 mg , 1 5 %) を得た。

【 0 2 2 1 】

スキーム 5 :

3 - [6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 3) 、 3 - [2 - クロロ - 6 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 4) および 3 - [2 , 6 - ビス - (4 - ニトロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 5) :

3 - (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (9) を、トルエン (2 4 mL) および EtOH (1 6 mL) に溶解した。この溶液に、4 - ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル (1 . 2 5 g , 5 mmol) および Na₂CO₃ の 2 M 溶液 8 mL を添加した。窒素を溶液に通して発泡させることにより、混合物を脱気した。Pd (PPh₃)₄ (2 3 1 mg , 0 . 2 mmol) を添加し、混合物を終夜加熱還流した。混合物を濾過した。3 - [2 , 6 - ビス - (4 - ニトロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 5) からなる固体を収集し、水およびジクロロメタンで洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄) 、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中 1 0 ~ 5 0 % 酢酸エチルで溶離した。収集した画分を濃縮して、3 - [6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 3 , 1 3 5 mg , 1 0 %) を、3 - [2 - クロロ - 6 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 4 , 1 1 0 mg , 8 %) とともに得た。

【 0 2 2 2 】

スキーム 6 :

3 - (6 - クロロ - 2 - ヨード - ピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 6) :

2 0 mL のシンチレーションバイアルに、クロロホルム (2 mL) 中の 3 - (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (9 , 7 8 0 mg , 3 mmol) を入れて、極薄黄色溶液を得た。ヨウ化ナトリウム (

10

20

30

40

50

749 mg、5 mmol) を添加して、懸濁液を得た。混合物を 0 に冷却し、ヨウ化水素 (0.356 ml、2.70 mmol) の水溶液 (57% w/w) を添加し、濃厚な黄色沈殿物をもたらした。混合物を室温で 16 時間攪拌した。LCMS は、微量の生成物しか形成されなかったことを示した。追加の HI 水溶液 (356 μ L) を添加し、混合物を室温で 64 時間攪拌した。追加の HI 水溶液を添加し (712 μ L)、懸濁液を追加で 7 時間攪拌した。LCMS は、所望生成物の存在を主要ピークとして脱ハロゲン化された不純物および出発物質とともに示した。混合物を水で希釈し、固体 K_2CO_3 を添加して pH 約 8 とした。水相をジクロロメタンで抽出した。有機相をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄して脱色し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中酢酸エチル (15 ~ 40%) で溶離した。収集した画分を濃縮して 588 mg (1.7 mmol、56%) の白色固体を得、これは、約 20% の出発物質を含有する所望生成物の混合物であった。混合物を次のステップに持ち越した。

10

【0223】

3 - [6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタン (13)

0.5 ~ 2 mL のマイクロ波バイアルに、DME (1.5 mL) 中の 3 - (6 - クロロ - 2 - ヨードピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン (16、50 mg、0.142 mmol) および 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (35.4 mg、0.142 mmol) を入れて、橙色溶液を得た。 Na_2CO_3 (水中 2 M 溶液) (0.284 ml、0.569 mmol) を添加した。窒素を溶液に通して発泡させることにより、混合物を脱気した。 $Pd(PPh_3)_4$ (16.43 mg、0.014 mmol) を添加し、混合物を、マイクロ波照射下 100 で 60 分間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、 $NaHCO_3$ の飽和溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中酢酸エチル (10 ~ 25%) で溶離した。収集した画分を濃縮して、39 mg (0.11 mmol、79%) の表題化合物をオフホワイト / 黄色固体として得た。このようにして取得した化合物は、スキーム 5 に従って調製した同化合物と同一であった。

20

【0224】

スキーム 7 :

イソプロピル - [2 - (4 - ニトロ - フェニル) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタ - 3 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (17) :

30

2 ~ 5 mL のマイクロ波バイアルに、 $iPrNH_2$ (4 mL) 中の 3 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン (13、70 mg、0.202 mmol) を入れて、黄色懸濁液を得た。反応物を、マイクロ波照射下 140 で 90 分間加熱した。混合物を濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、飽和 $NaHCO_3$ で洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、74 mg の表題化合物を黄色固体 (99%) として得た。

【0225】

[2 - (4 - アミノ - フェニル) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタ - 3 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - イソプロピル - アミン (18) :

40

250 mL の丸底フラスコに、2 - プロパノール (7 mL) およびジクロロメタン (7 mL) 中の 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - N - イソプロピル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン (17、74 mg、0.200 mmol) を入れて、黄色溶液を得た。触媒量の Pd 木炭 (湿式) を添加し、混合物を水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。混合物を Celite (商標) で濾過し、ジクロロメタンですすぎ、濃縮して、表題化合物を定量的収率で得た。

【0226】

下記の生成物は、7 の調製のためのスキーム 2 からの一般的手順を使用して、[2 - (4 - アミノ - フェニル) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタ

50

- 3 - イル) - ピリミジン - 4 - イル] - イソプロピル - アミン (1 8) から調製した。
【 0 2 2 7 】

1 - メチル - 3 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素

THF中2Nメチルアミンの溶液を使用して、表題化合物を10mg(35%)の収率で取得した。保持時間1.72。M+H = 397.2.

【 0 2 2 8 】

1 - シクロプロピル - 3 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素

10

ジクロロメタン中シクロプロピルアミンの溶液を使用して、表題化合物を9mg(29%)の収率で取得した。保持時間1.76。M+H = 423.2.

【 0 2 2 9 】

1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素

ジクロロメタン中4-アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を8mg、24%の収率で取得した。保持時間1.57。M+H = 460.2.

【 0 2 3 0 】

1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素

20

ジクロロメタン中4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンの溶液を使用して、表題化合物を15mg、37%の収率で取得した。保持時間1.73。M+H = 557.3.

【 0 2 3 1 】

スキーム 8 :

4 - [4 - イソプロポキシ - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - フェニルアミン (1 9) :

2 ~ 5 mLのマイクロ波バイアルに、2-プロパノール(4mL)中の3-(6-クロロ-2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(13、70mg、0.202mmol)を入れて、黄色懸濁液を得た。水素化ナトリウム(油中60%、32.3mg、0.807mmol)を添加し、混合物を、水素ガスのさらなる形成が観察されなくなるまで撹拌した。反応物を、マイクロ波照射下140で30分間加熱して、鮮橙色懸濁液を得た。ワークアップ: 溶媒を蒸発させた。残留物をジクロロメタンに溶解し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を定量的収率で得た。

30

【 0 2 3 2 】

下記の生成物は、7の調製のためのスキーム2からの一般的手順を使用して、4-[4-イソプロポキシ-6-(8-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-ピリミジン-2-イル]-フェニルアミン(19)から調製した。

40

【 0 2 3 3 】

1 - メチル - 3 - { 4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素

THF中2Nメチルアミンの溶液を使用して、表題化合物を3mg(9%)の収率で取得した。

【 0 2 3 4 】

1 - シクロプロピル - 3 - { 4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素

50

ジクロロメタン中シクロプロピルアミンの溶液を使用して、表題化合物を3 mg (8%)の収率で取得した。

【0235】

1 - { 4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素

ジクロロメタン中4 - アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を6 mg、16%の収率で取得した。保持時間1.92. M+H = 461.2.

【0236】

1 - { 4 - [4 - (1 - メチルエトキシ) - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素

ジクロロメタン中4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を9 mg、21%の収率で取得した。保持時間1.95. M+H = 558.3.

【0237】

スキーム9:

3, 3' - (2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4, 6 - ジイル) ビス (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) (20) :

100 mLの丸底フラスコに、ジオキササン(5 mL)中の3 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン(13, 135 mg, 0.39 mmol)を入れた。8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、HCl(2, 0.15 g, 1 mmol)およびトリエチルアミン(0.28 mL, 2 mmol)を添加した。混合物を80 で16時間撹拌した。DIPEAを添加し(0.3 mL)、撹拌を80 で64時間続けた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃、続いて0.1NのHClで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中酢酸エチル(10 ~ 50%)で溶離して、65 mgの表題化合物(0.15 mmol, 39%)を得た。

【0238】

4 - (4, 6 - ジ (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アニリン (21) :

250 mLの丸底フラスコに、エタノール(3 mL)中の3, 3' - (2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4, 6 - ジイル) ビス (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) (20, 65 mg, 0.15 mmol) を入れた。触媒量のPd木炭(湿式)を添加し、混合物を水素雰囲気下で16時間撹拌した。混合物をCelite(商標)で濾過し、ジクロロメタンですすぎ、濃縮して、定量的収率の表題化合物を不純物(N-エチルアニリン生成物)とともに得た。粗混合物を次のステップにおいて反応させた。

【0239】

下記の生成物は、7の調製のためのスキーム2からの一般的手順を使用して、4 - (4, 6 - ジ (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - ピリミジン - 2 - イル) - アニリン (21) から調製した。

【0240】

1 - [4 - (4, 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル] - 3 - メチル尿素

THF中2Nメチルアミンの溶液を使用して、表題化合物を7 mg (31%)の収率で取得した。保持時間1.88. M+H = 451.2.

【0241】

1 - [4 - (4, 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素

10

20

30

40

50

ジクロロメタン中4 - アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を10 mg、32%の収率で取得した。保持時間1.83. M+H = 514.2.

【0242】

1 - [4 - (4, 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素

ジクロロメタン中4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を16 mg、43%の収率で取得した。保持時間1.74. M+H = 611.3.

【0243】

下記の生成物は、7の調製のためのスキーム2からの一般的な手順を使用して、4 - (4, 6 - ジ (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アニリン (21) 中のN - エチル不純物から調製した。 10

【0244】

1 - [4 - (4, 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 1 - エチル - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素

ジクロロメタン中4 - アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を5 mg、16%の収率で取得した。保持時間2.04. M+H = 542.3.

【0245】

1 - [4 - (4, 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 1 - エチル - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 20

ジクロロメタン中4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を4 mg、10%の収率で取得した。

【0246】

スキーム10:

3, 3' - (6 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジイル) ビス (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) (22):

100 mLの丸底フラスコに、ジオキサン (5 mL) 中の3 - [2 - クロロ - 6 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (14, 110 mg, 0.32 mmol) を入れた。8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、HCl (2, 0.15 g, 1 mmol) およびトリエチルアミン (0.28 mL, 2 mmol) を添加した。混合物を80 で16時間攪拌した。DIPEAを添加し (0.3 mL)、攪拌を80 で64時間続けた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機相と水相との間の固体をジクロロメタンに溶解し、飽和NaHCO₃で洗浄した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中酢酸エチル (10 ~ 40%) で溶離して、89 mgの表題化合物 (0.21 mmol, 65%) を得た。 30

【0247】

4 - (2, 6 - ジ (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アニリン (23): 40

250 mLの丸底フラスコに、エタノール (3 mL) 中の3, 3' - (6 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジイル) ビス (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) (22, 89 mg, 0.21 mmol) を入れた。触媒量のPd木炭 (湿式) を添加し、混合物を水素雰囲気下で16時間攪拌した。混合物をCelite (商標) で濾過し、ジクロロメタンですすぎ、濃縮して、定量的収率の表題化合物を不純物 (N - エチルアニリン生成物) とともに得た。粗混合物を次のステップにおいて反応させた。

【0248】

下記の生成物は、7の調製のためのスキーム2からの一般的な手順を使用して、4 - (2 50

、6 - ジ (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - ピリミジン - 4 - イル) アニリン (2 3) から調製した。

【 0 2 4 9 】

1 - [4 - (2 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 4 - イル) フェニル] - 3 - メチル尿素

THF中2Nメチルアミンの溶液を使用して、表題化合物を11mg(50%)の収率で取得した。保持時間1.64, M+H = 451.2.

【 0 2 5 0 】

1 - [4 - (2 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 4 - イル) フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素

ジクロロメタン中4 - アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を13mg、40%の収率で取得した。保持時間1.61, M+H = 514.2.

【 0 2 5 1 】

1 - [4 - (2 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 4 - イル) フェニル] - 3 - [4 - (4 - 1 - イル) フェニル] 尿素

ジクロロメタン中4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を27mg、74%の収率で取得した。保持時間1.68, M+H = 611.3.

【 0 2 5 2 】

1 - シクロプロピル - 3 - [4 - (2 , 6 - ジ - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イルピリミジン - 4 - イル) フェニル] 尿素

ジクロロメタン中シクロプロピルアミンの溶液を使用して、表題化合物を16mg(67%)の収率で取得した。保持時間1.81, M+H = 477.3.

【 0 2 5 3 】

スキーム 11 :

3 - [2 , 6 - ビス - (4 - アミノフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (2 4) :

500mLの丸底フラスコに、エタノール(100mL)中の3 - [2 , 6 - ビス - (4 - ニトロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (1 5) を入れた。触媒量のPd木炭(湿式)を添加し、混合物を水素雰囲気下で40時間攪拌した。混合物をCelite(商標)で濾過し、MeOHですすぎ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中酢酸エチル(40~100%)で溶離して、295mgの表題化合物(0.79mmol)を得た。

【 0 2 5 4 】

3 - [2 , 6 - ビス - (4 - アミノフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (2 4) からの尿素またはカルバメート (2 5) の形成 :

0.8mmol(295mg)の3 - [2 , 6 - ビス - (4 - アミノフェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (2 4) に、ジクロロメタン(8mL)およびNEt₃(0.52mL)を添加した。この懸濁液を、ジクロロメタン(8mL)中237mg(0.8mmol)のトリホスゲンの溶液に滴下添加した。20分後、溶液を、ジクロロメタンまたはTHF中の過剰のアミンまたはアルコールを含有する8つのバイアルに分けた。室温で16時間攪拌後、溶媒を蒸発させ、HPLC(Gilson、TFA緩衝液)によって混合物を精製して、下記の生成物を得た。

【 0 2 5 5 】

ビス(2 - ヒドロキシエチル) { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビスカルバメート

ジクロロメタン中エチレングリコールの溶液を使用して、表題化合物を取得した(26mg、46%)。保持時間1.72, M+H = 550.2.

10

20

30

40

50

【0256】

N', N'' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビス (1 - メチル尿素)
 THF 中 2 N メチルアミンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (29 mg、59 %)。保持時間 1.68, M+H = 488.2.

【0257】

N', N'' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビス (1 - エチル尿素)
 THF 中 2 N メチルアミンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (29 mg、56 %)。保持時間 1.79, M+H = 516.3.

10

【0258】

N', N'' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビス (1 - シクロプロピル尿素)

ジクロロメタン中シクロプロピルアミンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (36 mg、67 %)。保持時間 1.82, M+H = 540.3.

【0259】

N, N'' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビス (3 - ピリジン - 3 - イル尿素)

ジクロロメタン中 3 - アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を取得した (48 mg、57 %)。保持時間 1.61, M+H = 614.3.

20

【0260】

N, N'' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビス (3 - ピリジン - 4 - イル尿素)

ジクロロメタン中 4 - アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を取得した (42 mg、59 %)。保持時間 1.58, M+H = 614.3.

【0261】

N, N'' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ジ - 4 , 1 - フェニレン } ビス { 1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 }

ジクロロメタン中 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (38 mg、37 %)。保持時間 1.67, M+H = 808.4.

30

【0262】

4'4' - { [6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジイル] ビス (4 , 1 - フェニレンカルバモイルイミノ) } ジベンズアミド

ジクロロメタン中 p - アミノベンズアミドの溶液を使用して、50 で 2 時間加熱した後、表題化合物を取得した (28 mg、41 %)。保持時間 1.87, M+H = 698.3.

40

【0263】

スキーム 12 :

4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - クロロピリミジン - 2 - オール (26) :

3 つの 2 ~ 5 mL のマイクロ波バイアルに、THF (2 mL) 中の 3 - (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (9、100 mg、0.384 mmol) をそれぞれ入れた。水酸化ナトリウムの 1 N 溶液 (2 mL、2.000 mmol) を各バイアルに添加した。反応物を、マイクロ波照射下 150 で 30 分間加熱した。3 つのマイクロ波バイアルの内容物を合わせ、6 mL の 2 N HCl を添加して酸性化した (pH 約 3)。シリカゲルを添加し、混合物を濃縮し、

50

ジクロロメタン中MeOHの勾配(0~15%)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、205mg(0.85mmol、74%)の表題化合物を白色固体として得た。

【0264】

スキーム13

4,6-ジ(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-2-オール(27):

2~5mLのマイクロ波バイアルに、MeOH(2.5mL)中の4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロピリミジン-2-オール(26、50mg、0.207mmol)を入れて、無色溶液を得た。8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、HCl(2、61.9mg、0.414mmol)およびDIPEA(0.217mL、1.241mmol)を添加した。反応物を、マイクロ波照射下140で30分間加熱した。シリカゲルを添加し、溶媒を減圧下で除去した。NH₄OH緩衝液(Waters半分取LCMS)を使用するHPLCによって混合物を精製して、表題化合物(27.4mg、42%)を白色固体として得た。

10

【0265】

3,3'-(2-クロロピリミジン-4,6-ジイル)ビス(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン)(28):

25mLの丸底フラスコに、POCl₃(3mL)中の4,6-ジ(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-2-オール(27)、12mg、0.038mmol)を入れて、黄色溶液を得た。混合物を100で4時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、氷上に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を白色結晶性固体(12mg、93%)として得た。

20

【0266】

スキーム14:

4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-2-オール(29):

2~5mLのマイクロ波バイアルに、iPrNH₂(2.5mL)中の4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロピリミジン-2-オール(26、30mg、0.124mmol)を入れて、黄色溶液を得た。反応物を、マイクロ波照射下140で30分間加熱し、続いて、マイクロ波照射下160で30分間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をジクロロメタンに溶解し、ジクロロメタン中MeOHの勾配(0~10%)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。表題化合物を黄色固体(20mg、61%)として単離した。

30

【0267】

6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-クロロ-N-イソプロピルピリミジン-4-アミン(30):

250mLの丸底フラスコに、POCl₃(20mL)中の4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-2-オール(29、124mg、0.469mmol)を入れて、黄色溶液を得た。混合物を100で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃、続いて0.2NのNaOHで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(91mg、69%)を得た。塩化アリアル30は、5から6への変換についてスキーム2において記載した通り、アニリン18に転換され得る。アニリン18は、スキーム2において記載し(実験の項においてスキーム7について説明し)た通り、尿素またはカルバメート化合物に転換され得る。

40

【0268】

スキーム15:

4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-イソブ

50

ロポキシピリミジン - 2 - オール (3 1) :

4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - クロロピリミジン - 2 - オール (2 6 , 4 6 0 m g , 1 . 9 0 3 m m o l) を、2 - プロパノール (3 0 m L) に溶解した。混合物を、2つの20 mLのマイクロ波バイアルに分けた。水素化ナトリウム (3 0 5 m g , 7 . 6 1 m m o l) を添加し (各バイアルに 1 5 3 m g)、微細懸濁液をもたらした。バイアルを、水素ガスのさらなる形成が観察されなくなるまで室温で撹拌した。バイアルを窒素でフラッシュした。混合物を、マイクロ波照射下 1 7 0 で1時間加熱した。2つのバイアルを合わせ、9 mLの1 N H C lでpH約3まで酸性にした。シリカゲルを添加し、溶媒を蒸発させた。ジクロロメタン中MeOHの勾配 (0 ~ 2 0 %) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物 (2 1 5 m g , 0 . 8 1 m m o l , 4 3 %) を黄色泡状物として得た。

10

【 0 2 6 9 】

3 - (2 - クロロ - 6 - イソプロポキシピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (3 2) :

25 mLの丸底フラスコに、P O C l ₃ (2 0 m l) 中の4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - イソプロポキシピリミジン - 2 - オール (3 1 , 2 1 5 m g , 0 . 8 1 0 m m o l) を入れて、微細オフホワイト懸濁液を得た。混合物を100 で16時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。水相を、NaOH (5 N) でpH10まで塩基性にし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (1 0 6 m g , 4 6 %) を得た。塩化アリアル32は、5から6への変換についてスキーム2において記載した通り、アニリン19に転換され得る。アニリン19は、スキーム2において記載し (実験の項においてスキーム8について説明した通り、尿素またはカルバメート化合物に転換され得る。

20

【 0 2 7 0 】

スキーム16 :

8 - (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (3 4) :

250 mLの丸底フラスコに、EtOH (2 0 m L) 中の2 , 4 , 6 - トリクロロピリミジン (8 , 0 . 5 7 5 m L , 5 m m o l) を入れて、無色溶液を得た。3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン塩酸塩 (3 3 , 7 4 8 m g , 5 . 0 0 m m o l) を添加し、溶液を0 に冷却した。トリエチルアミン (2 . 0 9 1 m L , 1 5 m m o l) をゆっくり添加し、混合物を室温にゆっくり加温させた。混合物を室温で1時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中酢酸エチル (5 ~ 2 0 %) で溶離して、表題化合物 (9 8 0 m g , 7 5 %) を白色固体として得た。

30

【 0 2 7 1 】

8 - (6 - クロロ - 2 - ヨードピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (3 5) :

40

250 mLの丸底フラスコに、クロロホルム (4 m l) 中の8 - (2 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (3 4 , 9 8 0 m g , 3 . 7 7 m m o l) を入れて、極薄黄色溶液を得た。ヨウ化ナトリウム (9 4 1 m g , 6 . 2 8 m m o l) を添加して、懸濁液を得た。混合物を0 に冷却し、ヨウ化水素 (4 . 9 7 m l , 3 7 . 7 m m o l) の水溶液 (5 7 % w / w) を添加し、黄色沈殿物をもたらした。混合物を室温にゆっくり加温し、室温で4時間撹拌した。混合物を水で希釈し、NaOH (5 M) でpH約8にクエンチした。チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加して、脱色した。混合物をジクロロメタンで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中酢酸エチル (1 0 ~ 4 0 %) で溶離した。収集した画分を濃縮して、表題化合物 (5 1 6 m g) を白色固体として得た。LC

50

MS分析は、生成物が約20%の出発物質を含有することを明らかにした。混合物をさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

【0272】

8 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル)ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (36) :

250 mL の丸底フラスコに、DME (20 mL) 中の 8 - (6 - クロロ - 2 - ヨードピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (35、627 mg、1.783 mmol) および 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3, 2 - ジオキサポロラン (444 mg、1.783 mmol) を入れて、橙色溶液を得た。Na₂CO₃ (水中 2 M 溶液) (3.57 mL、7.13 mmol) を添加した。窒素を溶液に通して発泡させることにより、混合物を脱気した。Pd(PPh₃)₄ (206 mg、0.178 mmol) を添加し、混合物を加熱還流し、終夜撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃ の飽和溶液で洗浄した。有機相と水相との間の固体を濾過によって収集し、ジクロロメタンで洗浄した。合わせた有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中酢酸エチル (5 ~ 20%) で溶離した。収集した画分を濃縮して、表題化合物 (428 mg、69%) を、いくらかの二塩化物 (34、約 20 UV%) および微量の OPh₃ を含有する黄色固体として得た。混合物をさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

10

【0273】

8, 8' - (2 - (4 - ニトロフェニル)ピリミジン - 4, 6 - ジイル)ビス (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) (37) :

2 ~ 5 mL のマイクロ波バイアルに、ジオキサ (4 mL) 中の 8 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル)ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (36、214 mg、0.617 mmol) を入れて、黄色懸濁液を得た。3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン塩酸塩 (33、277 mg、1.851 mmol)、炭酸カリウム (341 mg、2.469 mmol) および DIPEA (0.647 mL、3.70 mmol) を添加した。反応物を、マイクロ波照射下 220 で 1 時間加熱した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中酢酸エチル (10 ~ 40%) で溶離して、表題化合物 (120 mg) を黄色固体として得た。加えて、混合画分を濃縮し、シリカゲルカラムに塗布し、ジクロロメタン中メタノール (2 ~ 5%) で溶離して、追加で 19 mg の表題化合物を、合わせた収率 139 mg (0.33 mmol、53%) で得た。HRMS: [M+H]⁺質量誤差 = 0.6 mDa または 1.45 ppm.

20

30

【0274】

4 - (4, 6 - ジ (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)ピリミジン - 2 - イル)アニリン (38) :

250 mL の丸底フラスコに、2 - プロパノール (3 mL) およびジクロロメタン (3 mL) 中の 8, 8' - (2 - (4 - ニトロフェニル)ピリミジン - 4, 6 - ジイル)ビス (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) (37、246 mg、0.581 mmol) を入れて、黄色溶液を得た。触媒量の Pd 木炭 (湿式) を添加し、混合物を水素雰囲気下で 4 時間撹拌した。混合物を Celite (商標) で濾過し、ジクロロメタンですすぎ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中酢酸エチル (40 ~ 60%) で溶離した。収集した画分を濃縮して、表題化合物 (197 mg、0.5 mmol、86%) を薄黄色固体として得た。[M+H]⁺についての質量誤差 = 0.2 mDa または 0.46 ppm.

40

【0275】

下記の生成物は、7 の調製のためのスキーム 2 からの一般的手順を使用して、4 - (4, 6 - ジ (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - ピリミ

50

ジン - 2 - イル) アニリン (3 8) から調製した。

【 0 2 7 6 】

1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素

ジクロロメタン中 4 - アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を取得した (3 7 m g 、 7 9 %) 。保持時間 1.67, M+H = 514.2.

【 0 2 7 7 】

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] 尿素

ジクロロメタン中 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (4 8 m g 、 7 2 %) 。保持時間 1.71, M+H = 600.3.

【 0 2 7 8 】

1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素

ジクロロメタン中 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (6 7 m g 、 9 9 %) 。保持時間 1.71, M+H = 611.3.

【 0 2 7 9 】

1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } 尿素

ジクロロメタン中 4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (5 6 m g 、 7 1 %) 。保持時間 1.68, M+H = 625.4.

【 0 2 8 0 】

1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } 尿素

ジクロロメタン中 (4 - アミノフェニル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノールの溶液を使用して、表題化合物を取得した (6 2 m g 、 8 8 %) 。保持時間 1.69, M+H = 639.3.

【 0 2 8 1 】

スキーム 1 7 :

2 , 4 - ジクロロ - 6 - フェニルピリミジン (3 9) :

1 : 1 トルエン : EtOH (1 5 m L) 中の、2 , 4 , 6 - トリクロロピリミジン 8 (1 g 、 5 . 4 5 m m o l) 、フェニルボロン酸 (6 6 5 m g 、 5 . 4 5 m m o l) 、 Pd (PPh₃)₄ (1 0 0 m g) および 2 N の Na₂CO₃ 水溶液 (4 . 1 m L) の混合物を、マイクロ波中 1 2 0 で 2 0 分間加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、H₂O およびブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、2 , 4 - ジクロロ - 6 - フェニルピリミジンを固体 (1 . 3 5 g) として得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。

【 0 2 8 2 】

3 - (2 - クロロ - 6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (4 0) :

2 5 のエタノール (1 0 m L) 中の 2 , 4 - ジクロロ - 6 - フェニルピリミジン 3 9 (1 g) および 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン塩酸塩 2 (6 0 0 m g) に、Et₃N (1 . 2 5 m L) を添加した。1 時間後、反応混合物を真空濃縮した。ジクロロメタンを添加し、H₂O、次いでブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させて、泡状物 (1 . 2 g) を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc) により、3 - (2 - クロロ - 6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキ

10

20

30

40

50

サ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (9 0 0 m g) を黄色泡状物として得た。
M+H = 302.

【 0 2 8 3 】

4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル) アニリン (4 1) :

1 : 1 トルエン : EtOH (8 mL) 中の、3 - (2 - クロロ - 6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (5 0 0 m g 、 1 . 6 6 m m o l) 、 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (5 4 5 m g 、 2 . 4 9 m m o l) 、 Pd (P P h ₃) ₄ (2 0 m g) および 2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (1 . 2 5 mL) の混合物を、マイクロ波中 1 2 0 で 2 0 分間加熱した。3 8 6 m g の 3 - (2 - クロロ - 6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタンを用いて反応を繰り返した。反応混合物を合わせ、EtOAc で希釈し、H₂O、次いでブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空濃縮して、橙色油を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc) により、4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル) アニリンを白色固体 (4 5 0 m g) として得た。

10

【 0 2 8 4 】

4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル) アニリン (4 1) からの尿素またはカルバメート化合物の形成 :

20

目的化合物は、7 の調製のためのスキーム 2 からの一般的方法を使用して調製した。故に、4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル) アニリン (4 1) (4 5 0 m g) を、ジクロロメタン中、Et₃N (0 . 8 8 3 mL) の存在下、トリホスゲン (1 8 7 m g) で処理した。混合物を 3 0 分間攪拌し、過剰の第一級アミンまたはアルコールを含有する 8 つのバイアルに分けて、対応する尿素またはカルバメートを得た。

1 - メチル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 :

収率 : 3 8 . 4 m g 。 M+H=416.2.

30

保持時間 1.87.

2 - ヒドロキシエチル - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } カルバメート :

収率 : 5 7 . 2 m g 。 M+H =

447.2. 保持時間 1.94.

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素

収率 : 3 7 . 1 m g 。 M+H =

576.3. 保持時間 1.87.

40

1 - エチル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素

収率 : 5 2 . 6 m g 。 M+H =

430.2. 保持時間 1.96.

1 - シクロプロピル - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素

収率 : 5 6 . 2 m g 。 M+H =

442.2. 保持時間 1.98.

1 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素

50

収率：56.6 mg。M+H =

479.2. 保持時間1.87.

1 - [4 - (ヒドロキシメチル)フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素

収率：39.8 mg。M+H =

508.2. 保持時間2.05.

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ] フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - フェニルピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素

収率：47.8 mg。M+H =

565.3. 保持時間1.86.

【 0 2 8 5 】

スキーム 18 :

3 - (2 - クロロ - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (4 3) :

2, 4 - ジクロロ - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン (4 2、W O 2 0 0 8 / 0 2 3 1 5 9 で報告されている通りに調製、1.60 g、6.64 mmol) をジクロロメタンに溶解し、0 に冷却した。ジクロロメタンおよびトリエチルアミン (1.94 mL、13.94 mmol) 中の 8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (2、0.990 g、6.64 mmol) の溶液を、15分間かけてゆっくり添加した。溶液を30分間かけて室温に加温させ、次いで、1.5時間加熱還流した。反応混合物を室温にて追加で18時間攪拌し、次いで濃縮し、シリカゲル上でのクロマトグラフィ (ジクロロメタン中2~3%メタノールで溶離) によって精製して、3 - (2 - クロロ - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (4 3) を白色固体として産出した。収率：1.72 g (8 2 %)。HRMS; [M+H]⁺実測値=

318.0669, [M+H]⁺計算値= 318.0674.

【 0 2 8 6 】

4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル) アニリン (4 4) :

4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル) アニリンは、3 - (2 - クロロ - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (4 3、1.63 g、5.13 mmol) および 4 - アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (1.24 g、5.64 mmol) を出発物質として使用し、6の調製のためのスキーム2からの一般的方法を使用する鈴木カップリングによって調製した。シリカゲル上でのクロマトグラフィ (ジクロロメタン中0~3%メタノールで溶離) によって粗生成物を精製して、所望の化合物を薄黄色固体として産出した。収率：1.80 g (9 4 %)。HRMS; [M+H]⁺実測値=

375.1485, [M+H]⁺計算値= 375.1485

【 0 2 8 7 】

4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル) アニリン (4 4) からの尿素またはカルバメート化合物の形成 :

目的化合物は、7の調製のためのスキーム2からの一般的方法を使用して調製した。故に、4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル) アニリン (4 4、1.30 g、3.47 mmol) を、ジクロロメタン中、Et₃N (1.45 mL、10.41 mmol) の存在下、トリホスゲン (0.515 g、1.74 mmol) で処理した。混合物を

10

20

30

40

50

15分間攪拌し、過剰の第一級アミンまたはアルコールを含有する11のバイアルに分けて、対応する尿素またはカルバメートを得た。

1 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチル尿素
収率: 6 . 0 m g (4 %) 。 保持時間1.63,
M+H = 432.2.

1 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - エチル尿素
収率: 37 . 9 m g (27 %) 。 保持時間1.70,
M+H = 446.2.

11 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - シクロプロピル尿素
収率: 113 . 4 m g (78 %) 。 保持時間1.73, M+H = 458.2.

1 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - フェニル尿素
収率: 88 . 3 m g (57 %) 。 保持時間2.01,
M+H = 494.2.

1 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル)尿素
収率: 108 . 0 m g (69 %) 。 保持時間1.61, M+H = 495.2.

1 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル)尿素
収率: 80 . 4 m g (51 %) 。 保持時間1.59,
M+H = 495.2.

1 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル)尿素
収率: 112 . 8 m g (60 %) 。 保持時間1.64, M+H = 592.3.

1 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル)尿素:

tert - ブチル 4 - (4 - (3 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル)ウレイド)フェニル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートは、4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル)アニリン(44)からの尿素またはカルバメート化合物の形成のための一般的な手順に従って取得した。ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸での処理による tert - ブチル 4 - (4 - (3 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル)ウレイド)フェニル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート(85 . 2 m g , 0 . 126 mmol)中のBoc基の除去により、表題化合物を得た。収率: 70 . 0 m g (2ステップにわたり38%) 。 保持時間1.64, M+H = 578.2.

【0288】

1 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)尿素

収率：96.0 mg (38%)。保持時間1.66,
M+H = 581.2.

【0289】

1 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) 尿素

収率：112.8 mg (59%)。保持時間1.60, M+H = 606.3.

【0290】

Tert-ブチル 4 - (3 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ウレイド) ベンジル (メチル) カルバメート

収率：129.4 mg (64%)。HRMS:

[M+H]⁺についての質量誤差 = -0.3 mDa または -0.45 ppm. [M+Na]⁺についての質量誤差 = -0.1 mDa または -0.22 ppm.

【0291】

1 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (4 - (メチルアミノ) メチル) フェニル) 尿素:

tert-ブチル 4 - (3 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ウレイド) ベンジル (メチル) カルバメートは、上述した通りに調製した。ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸での処理による *tert*-ブチル 4 - (3 - (4 - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (メチルスルホニルメチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) ウレイド) ベンジル (メチル) カルバメート (98.3 mg, 0.154 mmol) 中の Boc 基の除去により、表題化合物を得た。収率：70.8 mg (86%)。保持時間1.63, M+H = 537.2.

【0292】

スキーム 19

3 - (2, 6 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン (46)

2, 4, 6 - トリクロロ - 5 - ニトロピリミジン (45, 1.43 g, 6.26 mmol) をジクロロメタンに溶解し、0 に冷却した。ジクロロメタンおよびトリエチルアミン (0.873 mL, 6.26 mmol) 中の 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン (2, 0.934 g, 6.26 mmol) の溶液を、1時間かけてゆっくり添加した。溶液を 0 で2時間攪拌させ、次いで室温に加温し、追加で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、1Nの塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮して、3 - (2, 6 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン (46) を産出した。収率：1.53 g (80%)。HRMS; [M+H]⁺実測値 =

305.0200, [M+H]⁺計算値 = 305.0203.

【0293】

6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン (47)

3 - (2, 6 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン (46, 1.53 g, 5.01 mmol) をジクロロメタンに溶解し、0 のトリエチルアミン (0.909 mL, 6.52 mmol) およびジクロロメタン中のイソプロピルアミン (0.512 mL, 6.01 mmol) の溶液に添加した。反応物を室温に加温させ、追加で16時間攪拌し、次いで濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー (ヘキサン中0~25%酢酸エチルで溶離) による精製により、6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 2 - クロ

ロ - N - イソプロピル - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン (47) を黄色固体として産出した。収率： 2 . 0 5 g (定量的収率)。LCMS (HPウォークオン (w a l k - o n)) ; 4.54分, 328.2,

M+H.

【 0 2 9 4 】

6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - クロロ - N 4 - イソプロピルピリミジン - 4 , 5 - ジアミン 3 - (ジメチルアミノ) プロパノエート (48)

6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - ニトロピリミジン - 4 - アミン (47、 1 . 4 5 g、 4 . 4 2 m m o l) をメタノールに溶解し、 R a n e y (商標) ニッケル (出発物質に対し重量で約 2 : 1) を窒素雰囲気下で添加した。ヒドラジン水和物 (0 . 8 3 3 m L、 2 6 . 5 4 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌し、 C e l i t e (商標) で濾過し、濾液を濃縮して、 6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - クロロ - N 4 - イソプロピルピリミジン - 4 , 5 - ジアミン 3 - (ジメチルアミノ) プロパノエート (48) を黄褐色固体として産出した。収率： 1 . 2 5 g (9 5 %)。LCMS (HPウォークオン);

3.45分, 298.5, M+H.

【 0 2 9 5 】

N - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - クロロ - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド (49)

6 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - クロロ - N 4 - イソプロピルピリミジン - 4 , 5 - ジアミン 3 - (ジメチルアミノ) プロパノエート (48、 0 . 5 0 0 g、 1 . 6 8 m m o l) をジメチルホルムアミドに溶解し、 3 - ジメチルアミノプロピオン酸 (0 . 3 1 0 g、 2 . 0 2 m m o l) およびイソブチル 2 - イソブトキシキノリン - 1 (2 H) - カルボキシレート (I I D Q、 0 . 6 9 9 m L、 2 . 3 5 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 5 ~ 1 0 % エタノール) によって精製して、 N - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - クロロ - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド (49) を黄褐色固体として産出した。収率： 0 . 3 5 0 g (5 3 %)。LCMS (Watersウォークオン);

2.43分, 397.2, M+H.

【 0 2 9 6 】

スキーム 20 :

1 - (ピリジン - 3 - イル) - 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) フェニル) 尿素 (52)

1 - (ピリジン - 3 - イル) - 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) フェニル) 尿素は、トルエン/テトラヒドロフラン (3 : 1) 中の 2 - (4 - イソシアナトフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (50、 2 . 5 0 g、 1 0 . 2 0 m m o l) の、ピリジン - 3 - アミン (51、 0 . 9 6 0 g、 1 0 . 2 0 m m o l) での処理によって調製した。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、次いで濃縮した。収率： 3 . 2 1 g (9 3 %)。LCMS (HPウォークオン);

2.89分, 340.6, M+H.

【 0 2 9 7 】

N - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - (4 - (3 - ピリジン - 3 - イルウレイド) フェニル) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド (53)

10

20

30

40

50

N - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) - 2 - (4 - (3 - ピリジン - 3 - イルウレイド) フェニル) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミドは、N - (4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - クロロ - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロパンアミド (49、0 . 050 g、0 . 126 mmol) および 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 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) フェニル) 尿素 (52、0 . 047 g、0 . 139 mmol) を使用し、6 の調製のためのスキーム 2 から的一般的方法を使用する鈴木カップリングによって調製した。HPLC によって粗生成物を精製して、表題化合物を黄色固体として産出した。収率：0 . 049 g (68%)。HRMS; [M+H]⁺計算値=574.3249, [M+H]⁺実測値=574.3241.

10

【 0298 】

スキーム 21 :

4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - クロロピリミジン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (54) :

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0 . 084 mL、0 . 499 mmol) を、0 のジクロロメタン (1 mL) およびピリジン (1 mL) にゆっくり添加し、0 で5分間攪拌した。この混合物を、0 のジクロロメタン 1 mL 中の 4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - クロロピリミジン - 2 - オール (26、93 mg、0 . 384 mmol) に添加した。この混合物を 0 で5分間攪拌し、次いで、室温にゆっくり加温した。さらに Tf₂O を添加し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0 . 25 mL、1 . 5 mmol) を、0 のジクロロメタン (2 mL) およびピリジン (2 mL) にゆっくり添加し、0 で5分間攪拌した。この混合物を、0 の反応混合物にゆっくり添加し、0 で5分間攪拌した。混合物を室温に加温させ、30分間攪拌し、ジクロロメタンで希釈した。混合物を 0 . 5 N の HCl 水溶液 (3 ×)、水および飽和 NaHCO₃ で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、表題化合物 (101 mg、70%) を橙色油として得た。

20

【 0299 】

3 - [6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 - アザ - ピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (13) :

30

250 mL の丸底フラスコに、DME (5 mL) 中の 4 - (8 - オキサ - 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - クロロピリミジン - 2 - イルトリフルオロメタンスルホネート (54、101 mg、0 . 270 mmol) および 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (67 . 3 mg、0 . 270 mmol) を入れて、橙色溶液を得た。Na₂CO₃ (水中 2 M 溶液) (0 . 540 mL、1 . 081 mmol) を添加した。窒素を溶液に通して発泡させることにより、混合物を脱気した。Pd (PPh₃)₄ (31 . 2 mg、0 . 027 mmol) を添加した。反応物を加熱還流し、3時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃ の飽和溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中酢酸エチル (5 ~ 30%) で溶離した。収集した画分を濃縮して、表題化合物 (42 mg、45%) を得た。このようにして取得した化合物は、スキーム 5 に従って調製した同化合物と同一であった。

40

【 0300 】

スキーム 22 :

4 - ニトロベンズイミドアミド、HCl (57) :

50 mL の丸底フラスコに、MeOH (6 . 75 mL) 中の 4 - ニトロベンゾニトリル (55、1 g、6 . 75 mmol) を入れて、黄色懸濁液を得た。ナトリウムメタノレート (0 . 077 mL、0 . 338 mmol) (MeOH 中 25 重量% 溶液) を添加して橙色懸濁液を得、混合物を室温で終夜攪拌し、この時点ですべての固体が液体になっていた

50

。塩化アンモニウム (0 . 3 7 9 g、7 . 0 9 m m o l) を添加し、攪拌を終夜続けた。薄黄色沈殿物が形成された。固体を濾過によって収集し、乾燥させて、表題化合物 (4 3 5 m g、3 2 %) を薄黄色固体として得た。

【 0 3 0 1 】

2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジオール (5 8) :

5 0 m L の丸底フラスコに、MeOH (4 m L) 中の 4 - ニトロベンズイミドアミド (5 5、0 . 4 3 5 g、2 . 6 3 m m o l) を入れて、黄色懸濁液を得た。ナトリウムメタノレート (MeOH 中 2 5 重量 %) (1 . 8 6 7 m L、8 . 1 7 m m o l) を添加した。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。マロン酸ジエチル (0 . 4 8 0 m L、3 . 1 6 m m o l) を滴下添加し、攪拌を室温で 6 日間わたって続け、橙色懸濁液をもたらした。混合物を濃縮し、温水中に溶解し、濾過した。濾液を AcOH で pH 3 まで酸性にした。得られた薄黄色固体を濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、表題化合物 (4 9 9 m g、8 1 %) を薄黄色固体として得た。HRMS: [M+H]⁺についての質量誤差 = -0.0 mDa または -0.1 7

ppm.

【 0 3 0 2 】

4 , 6 - ジクロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン (5 9) :

5 0 m L の丸底フラスコに、POCl₃ (5 m L) 中の 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジオール (5 8、4 8 5 m g、2 . 0 8 0 m m o l) を入れて、黄色懸濁液を得た。混合物を 1 0 0 で 1 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、少量のジクロロメタンに溶解し、シリカゲルプラグ (ジクロロメタンで溶離) で濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物 (2 0 3 m g、3 6 %) を白色固体として得た。HRMS: [M+H]⁺についての質量誤差 = 0.6 mDa または 2.31

ppm.

【 0 3 0 3 】

8 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (3 6) :

2 5 0 m L の丸底フラスコに、ジクロロメタン (8 m L) 中の 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン (5 9、1 9 2 m g、0 . 7 1 1 m m o l) を入れて、無色溶液を得た。3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン塩酸塩 (3 3、1 0 6 m g、0 . 7 1 1 m m o l) を添加し、溶液を 0 に冷却した。トリエチルアミン (0 . 2 9 7 m L、2 . 1 3 3 m m o l) をゆっくり添加し、混合物を室温にゆっくり加温させ、室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を 2 時間加熱還流し、ジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに塗布し、ヘキサン中 5 ~ 4 0 % EtOAc で溶離して、表題化合物 (2 1 2 m g、8 6 %) を得た。試料は、スキーム 1 6 に従って調製した同化合物と同一であった。HRMS: [M+H]⁺についての質量誤差 = 0.1 mDa または 0.39

ppm.

【 0 3 0 4 】

6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - イソプロピル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン (6 0) :

2 ~ 5 m L のマイクロ波バイアルに、iPrNH₂ (5 m L) 中の 8 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (3 6、2 0 0 m g、0 . 5 7 7 m m o l) を入れて、黄色懸濁液を得た。反応物を、マイクロ波照射下 1 4 0 で 3 x 4 5 分間加熱した。混合物を濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (2 0 8 m g、9 8 %) を黄色泡状物として得た。HRMS: [M+H]⁺についての質量誤差 = 0.1 mDa または 0.23

ppm.

【0305】

2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - イソプロピルピリミジン - 4 - アミン (61) :

250 mL の丸底フラスコに、2 - プロパノール (5 mL) およびジクロロメタン (5 mL) 中の 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - イソプロピル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン (60、196 mg、0.53 mmol) を入れて、黄色溶液を得た。触媒量の Pd 木炭 (湿式) を添加し、混合物を水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。混合物を Celite (商標) で濾過し、ジクロロメタンですすぎ、濃縮して、表題化合物 (176 mg、0.52 mmol、98%) を黄色固体として得た。HRMS: [M+H]⁺ についての質量誤差 = 0.5 mDa または 1.46 ppm.

10

【0306】

下記の生成物は、7 の調製のためのスキーム 2 からの一般的手順を使用して、2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N - イソプロピルピリミジン - 4 - アミン (61) から調製した。

【0307】

1 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素

ジクロロメタン中 4 - アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を取得した (16 mg、35%)。保持時間 1.64。M+H = 460.2.

20

【0308】

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素

ジクロロメタン中 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (14 mg、22%)。保持時間 1.73。M+H = 546.3.

【0309】

1 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素

ジクロロメタン中 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (23 mg、36%)。保持時間 1.73。M+H = 557.3.

30

【0310】

1 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } 尿素

ジクロロメタン中 4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (26 mg、33%)。保持時間 1.66。M+H = 571.3.

【0311】

1 - { 4 - [4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] 尿素

ジクロロメタン中 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (26 mg、40%)。保持時間 1.68。M+H = 558.3.

40

【0312】

スキーム 23

2, 4 - ジクロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (62) :

2, 4 - ジクロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (62) は、文献 (Ger

50

shon, H., Grefig, A. T., Clarke, D. D., J. Het. Chem. 1987, 1243~1247) の先例に従って、6-トリフルオロメチルウラシル(trifluoromethyluracil) (6.7 mmol) から調製した。

【0313】

3-(2-クロロ-6-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタン(63):

ジエチルエーテル(10 mL)中の粗製の2,4-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン(62, 6.7 mmol)の溶液を、エタノール(25 mL)で希釈し、氷水浴中で冷却した。8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩(2, 3.4 mmol)、続いてトリエチルアミン(2 mL)を添加した。追加で2部の8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩(2, 100 mgずつ)を添加し、混合物を室温にゆっくり加温し、終夜撹拌した。追加のトリエチルアミン(4 mL)を混合物に添加し、次いで、これを減圧下で濃縮乾固した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィ(40%酢酸エチル/ヘキサン)によって残留物を精製して、表題化合物を薄色固体(1.2 g, 61%)として産出した。MS (ES⁺): 294.2 (M+H)⁺.

10

【0314】

4-[4-(8-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル]-フェニルアミン(64):

表題化合物は、6の調製のためのスキーム2からの一般的な手順を使用して、3-(2-クロロ-6-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタン(63)および4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンから86%収率で調製した。MS (ES⁺): 351.2 (M+H)⁺.

20

【0315】

下記の生成物は、7の調製のためのスキーム2からの一般的な手順を使用して、4-[4-(8-オキサ-3-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル]-フェニルアミン(64)から調製した。

【0316】

1-メチル-3-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素:

THF中2Nメチルアミンの溶液を使用して、表題化合物を取得した(27.3 mg, 60%)。MS (ES⁺): 408.2 (M+H)⁺. 保持時間: 2.14分.

30

【0317】

1-シクロプロピル-3-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素

ジクロロメタン中シクロプロピルアミンの溶液を使用して、表題化合物を取得した(29.4 mg, 60%)。MS (ES⁺): 434.2 (M+H)⁺. 保持時間: 2.22分.

【0318】

2-ヒドロキシエチル{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル}カルバメート

ジクロロメタン中エチレングリコールの溶液を使用して、表題化合物を取得した(29.4 mg, 60%)。MS (ES⁺): 439.2 (M+H)⁺. 保持時間: 2.16分.

40

【0319】

1-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-4-イル尿素、トリフルオロ酢酸塩

ジクロロメタン中4-アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を取得した(39.5 mg, 63%)。MS (ES⁺): 471.2 (M+H)⁺. 保持時間: 1.96分.

50

【0320】

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素トリフルオロ酢酸塩 :

ジクロロメタン中 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (45 . 4 mg、60%)。MS (ES⁺): 568.3 (M+H)⁺. 保持時間 : 2.04分.

【0321】

下記の生成物は、7の調製のためのスキーム2からの一般的手順を使用して、4 - (4 , 6 - ジ (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アニリン (38、スキーム16) から調製した。 10

【0322】

1 - [4 - (4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - ピリジン - 3 - イル尿素

ジクロロメタン中 3 - アミノピリジンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (28 . 4 mg)。MS m/z = 514 (M+H).

【0323】

スキーム26

8 , 8' - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 , 6 - ジイル) ビス (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) : 20

THF (20 mL) およびトリエチルアミン (過剰) 中の 2 , 4 , 5 , 6 - テトラクロロ - ピリミジン (2 . 0 g、9 . 2 mmol) の溶液に、3 - オキサ - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (2 . 7 g、18 mmol) を - 78 で添加した。反応物を室温にゆっくり加温すると、白色沈殿物が形成された。反応物に水 (2 . 0 mL) を添加し、混合物を3日間還流させた。反応物を冷却し、水を添加して白色固体を沈殿させた。固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄して、表題化合物 (2 . 0 g) を生じた。MS m/z = 372 (M+H).

【0324】

4 - (5 - クロロ - 4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) アニリン : 30

1 : 1 エタノール : トルエン (10 mL) 中の 8 , 8' - (2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 , 6 - ジイル) ビス (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) (1 . 0 g、2 . 7 mmol) の溶液に、4 - アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル (0 . 7 g、3 . 2 mmol)、炭酸ナトリウムの 2 . 0 M 溶液 (1 . 2 mL) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 3 g、10 mol%) を添加した。反応物を窒素下で終夜還流させた。反応物を冷却し、水を添加し (75 mL)、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機物を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで、Magnesol (商標) に通して濾過し、真空濃縮して油とした。ヘキサン / 酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムによって粗生成物を精製して、表題化合物を白色固体 (0 . 708 g) として生じた。MS m/z = 428 (M+H). 40

【0325】

下記の生成物は、7の調製のためのスキーム2からの一般的手順を使用して、4 - (5 - クロロ - 4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) アニリンから調製した。

【0326】

1 - [4 - (5 - クロロ - 4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - ピリジン - 3 - イル尿素 :

ジクロロメタン中 3 - アミノピリジンの溶液を使用して、表題化合物を黄褐色固体 (32 . 8 mg) として取得した。MS m/z = 549 (M+H).

【0327】

1 - [4 - (5 - クロロ - 4 , 6 - ジ - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イルピリミジン - 2 - イル) フェニル] - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 :

ジクロロメタン中 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミンの溶液を使用して、表題化合物を取得した (43 . 6 mg)。MS m/z = 646 (M+H)。

【 0328 】

スキーム 27

9 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン :

丸底フラスコに、ジクロロメタン (20 mL) 中の 4 , 6 - ジクロロ (d i c h l o r o r) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン (59 , 800 mg、2 . 96 mmol) を入れて、黄褐色溶液を得た。3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン、HCl (540 mg、3 . 26 mmol)、続いてトリエチルアミン (1 . 24 mL、8 . 89 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、続いて 7 2 時間加熱還流した。LCMS は、加水分解された出発物質、出発物質および生成物の混合物を示した。追加のトリエチルアミンを添加し (2 mL)、混合物を、マイクロ波照射下 100 で 1 時間加熱した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 20 ~ 60 % 酢酸エチル) によって粗生成物を精製して、表題化合物 (142 mg、13 %) を得た。HRMS: 363.0847 [M+H]⁺。[M+H]⁺ についての質量誤差 = -0.7 mDa または -2.02 ppm。

10

20

【 0329 】

6 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル) - N - イソプロピル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン :

2 ~ 5 mL のマイクロ波バイアルに、イソプロピルアミン (5 mL) 中の 9 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン (130 mg、0 . 358 mmol) を入れて、黄色懸濁液を得た。反応物を、マイクロ波照射下 145 で 60 分間加熱した。混合物を濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、137 mg (99 %) の黄色泡状物を得た。HRMS: 386.1824 [M+H]⁺。[M+H]⁺ についての質量誤差 = 0.1 mDa または 0.21 ppm。

30

【 0330 】

2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル) - N - イソプロピルピリミジン - 4 - アミン :

250 mL の丸底フラスコに、2 - プロパノール (3 mL) およびジクロロメタン (3 mL) 中の 6 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル) - N - イソプロピル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン (124 mg、0 . 32 mmol) を入れて、黄色溶液を得た。触媒量のパラジウム木炭 (湿式) を添加し、混合物を水素雰囲気下で 6 時間攪拌した。混合物を Celite (商標) で濾過し、ジクロロメタンですすぎ、濃縮して、110 mg の黄色固体 (96 %) を得た。HRMS : 356.2082 [M+H]⁺。[M+H]⁺ についての質量誤差 = 0.1 mDa または 0.29 ppm。

40

【 0331 】

下記の生成物は、7 の調製のためのスキーム 2 からの一般的な手順を使用して、2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル) - N - イソプロピルピリミジン - 4 - アミンから調製した。

【 0332 】

1 - { 4 - [4 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素

ジクロロメタン中 4 - アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を取得した。収

50

率：18.8 mg、57%。保持時間1.57。M+H = 587.3.

【0333】

1 - { 4 - [4 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } 尿素 :

ジクロロメタン中4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率26.7 mg、55%。保持時間1.61。M+H = 587.3.

【0334】

1 - { 4 - [4 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 :

ジクロロメタン中4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率27.2 mg、57%。保持時間1.67。M+H = 573.3.

【0335】

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (3 , 7 - ジオキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナ - 9 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 :

1 N NaOH中4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] アニリン . 2 HCl の溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率：17.3 mg、37%。保持時間1.68。M+H = 562.3.

【0336】

スキーム28

6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンおよび6 - クロロ - N , N - ジエチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン :

250 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (25 mL) 中の4 , 6 - ジクロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン (59 , 500 mg , 1 . 85 mmol) を入れて、白色懸濁液を得た。テトラヒドロ - 2 H - ピラン (p y a n) - 4 - アミン、HCl (280 mg , 2 . 04 mmol) を添加し、続いてトリエチルアミン (0 . 77 mL , 5 . 55 mmol) を添加した。混合物を室温で19時間攪拌し、次いで21時間加熱還流した。過剰の炭酸カリウムを添加し、加熱還流を6時間続けた。混合物を室温に冷却し、室温で2週間攪拌した。LCMSは、予期した生成物6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンとともに、N , N - ジエチルアミン生成物6 - クロロ - N , N - ジエチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミンの形成を示した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄) 、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中20 ~ 60 % 酢酸エチル) によって粗生成物を精製して、2種の生成物を得た。6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン : 152 mg (25 %) の黄色固体。HRMS: 335.0909 [M+H]⁺ . [M+H]⁺ についての質量誤差 = 0.4 mDa または 1.15 ppm . 6 - クロロ - N , N - ジエチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン : 72 mg . HRMS: 307.0962 [M+H]⁺ . [M+H]⁺ についての質量誤差 = 0.5 mDa または 1.73 ppm .

【0337】

スキーム29

6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン :

2 ~ 5 mL のマイクロ波バイアルに、ジオキサン (4 mL) 中の6 - クロロ - 2 - (4

10

20

30

40

50

- ニトロフェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (141 mg, 0.421 mmol) を入れて、黄色懸濁液を得た。3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン . HCl (33.189 mg, 1.264 mmol)、炭酸カリウム (233 mg, 1.685 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.44 mL, 2.52 mmol) を添加した。混合物を、マイクロ波照射下 220 で 2.5 時間加熱した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 30 ~ 100% 酢酸エチル) によって粗生成物を精製して、表題化合物を鮮黄色固体 (78 mg, 45%) として得た。HRMS: 412.1985 [M+H]⁺。[M+H]⁺ についての質量誤差 = 0.6 mDa または 1.39 ppm。少量の 2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンも黄色油 (18 mg, 11%) として単離された。

10

【0338】

2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン:

250 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (7 mL) および 2 - プロパノール (7 mL) 中の 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (82 mg, 0.199 mmol) を入れた。触媒量のパラジウム木炭 (湿式) を添加し、混合物を水素雰囲気下で 16 時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、Celite (商標) で濾過し、濃縮して、69 mg (0.18 mmol, 91%) の黄褐色固体を得た。HRMS: 382.2236 [M+H]⁺。[M+H]⁺ についての質量誤差 = -0.1 mDa または -0.35 ppm。

20

【0339】

2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンの調製のための代替手順:

ステップ 1:

2 ~ 5 mL のマイクロ波バイアルに、ジオキサン中の 8 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン (36.143 mg, 0.412 mmol) およびテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミン . HCl (113 mg, 0.825 mmol) を入れ、黄色懸濁液を得た。トリエチルアミン (0.23 mL, 1.65 mmol) を添加し、混合物を、マイクロ波照射下 180 で 30 分間加熱し、続いて 220 で 30 分間加熱した。追加のテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミン . HCl (113 mg) をヒューニツヒ塩基 (0.25 mL) とともに添加し、混合物を 250 で 2.5 時間加熱し、出発物質から生成物の混合物への完全変換をもたらした。混合物は、中でも 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンおよび 2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンを含有していた。混合物を濃縮し、さらに精製することなくステップ 2 において使用した。

30

40

【0340】

ステップ 2:

ステップ 1 からの混合物を、ジクロロメタン (7 mL) および 2 - プロパノール (7 mL) に溶解して、褐色溶液を得た。触媒量のパラジウム木炭 (湿式) を添加し、混合物を水素雰囲気下で 16 時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、Celite (商標) で濾過し、濃縮した。酢酸エチル中メタノールおよびトリエチルアミン (0 ~ 10%

50

メタノール、0 ~ 1% NEt_3) の勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、63 mg (40%) の黄色油を得た。

【0341】

下記の生成物は、7の調製のためのスキーム2からの一般的手順を使用して、2-(4-アミノフェニル)-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4-アミンから調製した。

【0342】

1-{4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-4-イル尿素

10

ジクロロメタン中4-アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を取得した。収率17.4 mg、39%。保持時間1.68。M+H = 502.2。

【0343】

1-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-3-{4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素：

ジクロロメタン中4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率9.5 mg、15%。保持時間1.75。M+H = 599.3。

【0344】

20

1-{4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-3-イル尿素：

ジクロロメタン中3-アミノピリジンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率16.9 mg、67%。保持時間1.72。M+H = 502.2。

【0345】

1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}-3-{4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素：

1N NaOH中4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]アニリン・2HClの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率15.2 mg、43%。保持時間1.76。M+H = 588.3。

30

【0346】

1-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-3-{4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素：

ジクロロメタン中4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率21 mg、50%。保持時間1.72。M+H = 524.2。

【0347】

40

スキーム30

6-クロロ-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-4-アミン：

250 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(20 mL)中の4,6-ジクロロ-2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン(59.500 mg、1.85 mmol)を入れて、無色溶液を得た。2-(メチルスルホニル)エタンアミン・HCl(325 mg、2.04 mmol)を添加し、続いてトリエチルアミン(0.77 mL、5.55 mmol)を添加した。混合物を室温で19時間攪拌し、次いで21時間還流させた。過剰の炭酸カリウムを添加し、加熱還流を6時間続けた。混合物を室温に冷却し、室温で2週間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機相を乾燥させ

50

(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中20~100%酢酸エチル)によって粗生成物を精製して、表題化合物を黄色固体(196mg、30%)として得た。HRMS: 357.0417 [M+H]⁺。[M+H]⁺についての質量誤差=-0.2 mDaまたは-0.60 ppm.

【0348】

6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-4-アミン: 2~5mLのマイクロ波バイアルに、ジオキサン(4mL)中の6-クロロ-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-4-アミン(185mg、0.52mmol)を入れて、黄色懸濁液を得た。3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン・HCl(33、233mg、1.56mmol)、炭酸カリウム(287mg、2.07mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.54mL、3.11mmol)を添加した。反応物を、マイクロ波照射下220で1.5時間加熱した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中50~100%酢酸エチル)によって粗生成物を精製して、137mg(61%)の表題化合物を黄色泡状物として得た。HRMS: 434.1497 [M+H]⁺。[M+H]⁺についての質量誤差=0.4 mDaまたは1.03 ppm. 少量(17mg、8%)の還元化合物2-(4-アミノフェニル)-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリミジン-4-アミンも単離された。

10

20

【0349】

2-(4-アミノフェニル)-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリミジン-4-アミン: 250mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン(7mL)および2-プロパノール(7mL)中の6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-4-アミン(143mg、0.33mmol)を入れて、褐色溶液を得た。触媒量のパラジウム木炭(湿式)を添加し、混合物を水素雰囲気下で16時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、Celite(商標)で濾過し、濃縮して、113mg(85%)の黄褐色固体を得た。HRMS: 404.1751 [M+H]⁺。[M+H]⁺についての質量誤差=-0.0 mDaまたは-0.07 ppm.

30

【0350】

下記の生成物は、7の調製のためのスキーム2からの一般的手順を使用して、2-(4-アミノフェニル)-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピリミジン-4-アミンから調製した。

【0351】

1-{4-[4-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-3-イル尿素

40

ジクロロメタン中3-アミノピリジンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率: 19.1mg(73%)。保持時間1.62, M+H = 524.2.

【0352】

1-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-3-{4-[4-{[2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素:

ジクロロメタン中4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率: 22.6mg(52%)。保持時間1.65, M+H = 635.3.

50

【0353】

1 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ } - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 :

ジクロロメタン中 4 - アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を取得した。収率 20 . 4 mg (78 %)。保持時間 1.60, M+H = 524.2.

【0354】

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル } - 3 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ } - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 :

1 N NaOH 中 4 - [2 - (ジメチルアミノ)エトキシ]アニリン . 2 HCl の溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率 : 21 . 9 mg (61 %)。保持時間 1.68, M+H = 610.3.

【0355】

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [4 - { [2 - (メチルスルホニル)エチル]アミノ } - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素 :

ジクロロメタン中 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率 : 24 . 5 mg (67 %)。保持時間 1.68, M+H = 621.3.

【0356】

下記の生成物は、7の調製のためのスキーム2からの一般的な手順を使用して、2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - N - イソプロピルピリミジン - 4 - アミン (61、スキーム22) から調製した。

【0357】

1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) フェニル] 尿素 :

ジクロロメタン中 4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率 : 45 . 3 mg (47 %)。保持時間 1.76, M+H = 542.3.

【0358】

1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 3 - イル尿素 :

ジクロロメタン中 3 - アミノピリジンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率 44 . 5 mg (66 %)。保持時間 1.74, M+H = 460.2.

【0359】

1 - { 4 - [(ジメチルアミノ)メチル]フェニル } - 3 - (4 - { 4 - (1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素 :

ジクロロメタン中 4 - [(ジメチルアミノ)メチル]アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率 : 39 mg (42 %)。保持時間 1.72, M+H = 516.3.

【0360】

1 - (4 - { 4 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシ) フェニル] 尿素 :

ジクロロメタン中 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率 : 44 . 5 mg (44 %)。保持時間 1.77, M+H = 572.3.

【0361】

10

20

30

40

50

スキーム 3 1

6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N , N - ジエチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン :

2 ~ 5 mL のマイクロ波バイアルに、ジオキサ (2 mL) 中の 6 - クロロ - N , N - ジエチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン (59 mg、0.192 mmol) を入れて、黄色溶液を得た。3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン . HCl (33、86 mg、0.577 mmol)、炭酸カリウム (106 mg、0.769 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.20 mL、1.15 mmol) を添加した。混合物を、マイクロ波照射下 220 で 3.5 時間加熱した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 ~ 40 % 酢酸エチル) によって粗生成物を精製して、22 mg (30 %) の表題化合物を黄色固体として得た。HRMS: 384.2027 [M+H]⁺. [M+H]⁺ についての質量誤差 = -0.3 mDa または -0.76 ppm. 少量 (10 mg) の還元生成物 2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N , N - ジエチルピリミジン - 4 - アミンも単離された。

10

【 0 3 6 2 】

2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N , N - ジエチルピリミジン - 4 - アミン :

100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン (2 mL) および 2 - プロパノール (2 mL) 中の 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N , N - ジエチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - アミン (22 mg、0.057 mmol) を入れて、褐色溶液を得た。触媒量のパラジウム木炭 (湿式) を添加し、混合物を水素雰囲気下で 16 時間撈拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、Cellite (商標) で濾過し、濃縮して、17 mg (84 %) の表題化合物を黄褐色固体として得た。HRMS: 354.2288 [M+H]⁺. [M+H]⁺ についての質量誤差 = 0.0 mDa または 0.01 ppm

20

【 0 3 6 3 】

下記の生成物は、7 の調製のためのスキーム 2 からの一般的手順を使用して、2 - (4 - アミノフェニル) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - N , N - ジエチルピリミジン - 4 - アミンから調製した。

30

【 0 3 6 4 】

1 - { 4 - [4 - (ジエチルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素 :

ジクロロメタン中 4 - アミノピリジンの懸濁液を使用して、表題化合物を取得した。収率 : 12.3 mg (68 %)。保持時間 1.77, M+H = 474.3.

【 0 3 6 5 】

1 - { 4 - [4 - (ジエチルアミノ) - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素 :

40

ジクロロメタン中 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンの溶液を使用して、表題化合物を取得した。収率 : 14.9 mg (57 %)。保持時間 1.83, M+H = 571.3.

【 0 3 6 6 】

スキーム 3 2

8 - (2 - クロロ - 6 - (クロロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン :

フラスコに、ジクロロメタン (30 mL) 中の 2 , 4 - ジクロロ - 6 - (クロロメチル) ピリミジン (Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 525 で報告されている通りに調製)、2.40 g、12.15 mmol) を投入して、黄色溶液を得た。

50

ジクロロメタン (30 mL) 中の 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、HCl (33、1.818 g、12.15 mmol) およびトリエチルアミン (3.56 mL、25.5 mmol) を 10 分間かけてゆっくり添加し、得られた溶液を室温で 16 時間攪拌させ、次いで濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中 0 ~ 40 % 酢酸エチルで溶離して、8 - (2 - クロロ - 6 - (クロロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (2 . 30 g、69 %) をオフホワイトの固体として産出した。HRMS; [M+H]⁺実測値= 274.0510, [M+H]⁺計算値= 274.0508

【 0 3 6 7 】

1 - (6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミン: 10

フラスコに、8 - (2 - クロロ - 6 - (クロロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (2 . 30 g、8 . 39 mmol) を投入し、DMF (40 mL) を添加して、黄色溶液を得た。炭酸カリウム (2 . 90 g、20 . 97 mmol) およびジメチルアミン (THF 中 2 . 0 M、4 . 6 mL、9 . 23 mmol) を添加し、反応物を室温で 16 時間攪拌させた。反応混合物をブフナー漏斗に通して濾過し、塩化メチレンおよび酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮して、粗生成物を褐色油として産出し、これを静置すると凝固した (2 . 61 g)。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、塩化メチレン中 0 ~ 10 % メタノールで溶離して、1 - (6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミン (2 . 01 g、85 %) をオフホワイトの固体として産出した。HRMS; [M+H]⁺実測値= 283.1320, [M+H]⁺計算値= 283.1319. 20

【 0 3 6 8 】

スキーム 33

1 - (ピリジン - 3 - イル) - 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) フェニル) 尿素:

トルエン (50 mL) 中の 2 - (4 - イソシアナトフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (1 . 30 g、5 . 31 mmol) の溶液を調製し、3 - アミノピリジン (0 . 499 g、5 . 31 mmol) を添加した。懸濁が観察され、テトラヒドロフラン (15 mL) を添加した。溶液を室温で 2 . 5 時間攪拌させ、次いで濃縮して、1 - (ピリジン - 3 - イル) - 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) フェニル) 尿素 (1 . 82 g、定量的収率) を黄褐色固体として産出し、これを精製することなく使用した。 30

【 0 3 6 9 】

1 - シクロプロピル - 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) フェニル) 尿素:

DME (3 mL) 中の 2 - (4 - イソシアナトフェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (0 . 122 g、0 . 496 mmol) の溶液を調製した。シクロプロピルアミン (0 . 028 g、0 . 496 mmol) を添加し、溶液を室温で 20 時間攪拌させた。粗製の DME 溶液を鈴木反応において直接使用した。 40

【 0 3 7 0 】

1 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 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) フェニル) 尿素:

4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンをアミン成分として使用し、1 - シクロプロピル - 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) フェニル) 尿素的調製に使用した手順に類似する手順を使用した。

【 0 3 7 1 】

1 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) - 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) フェニル) 尿素:

4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) アニリンをアミン成分として使用し、1 - シ 50

クロプロピル - 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) フェニル) 尿素の調製に使用した手順に類似する手順を使用した。

【 0 3 7 2 】

1 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) フェニル) - 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) フェニル) 尿素 :

4 - ((ジメチルアミノ) メチル) アニリンをアミン成分として使用し、1 - シクロプロピル - 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) フェニル) 尿素の調製に使用した手順に類似する手順を使用した。

【 0 3 7 3 】

1 - フェニル - 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) フェニル) 尿素 :

アニリンをアミン成分として使用し、1 - シクロプロピル - 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) フェニル) 尿素の調製に使用した手順に類似する手順を使用した。

【 0 3 7 4 】

スキーム 3 4

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) 尿素 :

マイクロ波バイアルに、1 - (6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N , N - ジメチルメタンアミン (0 . 0 8 0 g , 0 . 2 8 3 m m o l) および炭酸ナトリウム (水中 2 M , 0 . 4 2 5 m L , 0 . 8 4 9 m m o l) を投入した。次いで、DME (1 . 5 m L) を添加して、黄色二相溶液を得た。溶液を窒素で 1 0 分間スパージし、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 2 0 g , 0 . 0 1 7 m m o l) および 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 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) フェニル) 尿素 (0 . 1 0 6 g , 0 . 3 1 1 m m o l) を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波によって 1 2 0 に 2 時間加熱した。次いで、管を室温に冷却し、反応混合物を Celite (商標) に通して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、濾液を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、減圧下で濃縮して、褐色油を産出した。粗生成物を HPLC カラムに添加し、水中 5 ~ 9 0 % アセトニトリル (0 . 0 5 % TFA 緩衝液) で溶離して、1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) 尿素のモノ TFA 塩 (0 . 0 9 7 g , 7 5 %) を薄黄色固体として産出した。HRMS; [M+H]⁺実測値 = 460.2454, [M+H]⁺計算値 = 460.2455.

【 0 3 7 5 】

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - シクロプロピル尿素 :

マイクロ波バイアルに、DME (3 m l) 中の 1 - シクロプロピル - 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) フェニル) 尿素 (0 . 4 9 6 m m o l) の溶液を投入した。炭酸ナトリウム (水中 2 M , 0 . 5 3 0 m l , 1 . 0 6 1 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 2 5 g , 0 . 0 2 1 m m o l) および 1 - (6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N , N - ジメチルメタンアミン (0 . 1 0 0 g , 0 . 3 5 4 m m o l) を添加し、得られた溶液を窒素で 5 分間スパージし、次いで、マイクロ波によって 1 0 0 に 9 0 分間加熱した。次いで、管を室温に冷却し、反応混合物を Celite (商標) に通して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、濾液を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、減圧下で濃縮して、褐色油を産出した。粗生成物を HPLC カラムに添加し、水中 5 ~ 1 0 0 % アセトニトリル (0

10

20

30

40

50

. 05% TFA 緩衝液) で溶離して、1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - シクロプロピル尿素のモノ TFA 塩 (0.073 g、49%) を薄黄色固体として産出した。MS; 423.2, M+H.

【0376】

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル)尿素:

1 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 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)フェニル)尿素をボロン酸エステル成分として使用し、1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - シクロプロピル尿素の調製に使用した手順に類似する手順を使用した。収率 = 0.128 g、65%。MS; 557.5, M+H.

10

【0377】

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)尿素:

1 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル) - 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)フェニル)尿素をボロン酸エステル成分として使用し、1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - シクロプロピル尿素の調製に使用した手順に類似する手順を使用した。収率 = 0.034 g、18%。MS; 546.5, M+H.

20

【0378】

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (4 - ((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)尿素:

1 - (4 - ((ジメチルアミノ)メチル)フェニル) - 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)フェニル)尿素をボロン酸エステル成分として使用し、1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - シクロプロピル尿素の調製に使用した手順に類似する手順を使用した。収率 = 0.070 g、39%。MS; 516.5, M+H.

30

【0379】

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - フェニル尿素:

1 - フェニル - 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)フェニル)尿素をボロン酸エステル成分として使用し、1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)フェニル) - 3 - シクロプロピル尿素の調製に使用した手順に類似する手順を使用した。収率 = 0.088 g、55%。MS; 459.5, M+H.

40

【0380】

スキーム 35

4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピリミジン - 2 - イル)アニリン:

マイクロ波バイアルに、1 - (6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミ

50

ン (0 . 4 0 0 g 、 1 . 4 2 m m o l) および炭酸ナトリウム (水中 2 M 、 2 . 1 2 m L 、 4 . 2 4 m m o l) を投入した。次いで、DME (7 m L) を添加して、黄色二相溶液を得た。溶液を窒素で 1 0 分間脱気し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 9 8 g 、 0 . 0 8 5 m m o l) および 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (0 . 3 7 2 g 、 1 . 6 9 7 m m o l) を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波照射下で 1 2 0 に 4 0 分間加熱した。LCMS は、反応が完了していないことを示した。追加のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 4 9 g 、 0 . 0 4 3 m m o l) を添加し、反応物をマイクロ波照射下で 1 2 0 に追加で 8 0 分間加熱した。次いで、管を室温に冷却し、反応混合物を Celite (商標) に通して濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、次いで、濾液を減圧下で濃縮して、褐色油を産出した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、塩化メチレン中 0 ~ 1 0 % メタノールで溶離して、4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) アニリン (0 . 3 6 5 g 、 7 6 %) を薄橙色固体として産出した。HRMS; [M+H]⁺実測値 = 340.2133, [M+H]⁺計算値 = 340.2131

【 0 3 8 1 】

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル尿素 :

ジクロロメタン (2 m L) 中の 4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) アニリン (0 . 0 5 8 g 、 0 . 1 7 1 m m o l) の溶液を調製し、メチルイソシアネート (トルエン中 2 M 、 0 . 2 1 4 m L 、 0 . 4 2 7 m m o l) を添加した。溶液を室温で 1 4 0 時間攪拌させ、次いで濃縮した。粗生成物を HPLC カラムに添加し、水中 5 ~ 9 0 % アセトニトリル (0 . 0 5 % TFA 緩衝液) で溶離して、1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル尿素のモノ TFA 塩 (0 . 0 6 1 g 、 9 0 %) を白色固体として産出した。MS: 397.4, M+H.

【 0 3 8 2 】

1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - エチル尿素 :

メチルイソシアネートをエチルイソシアネートで代用し、1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル尿素の調製に使用した手順と同様の手順を使用して、1 - (4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 3 - エチル尿素のモノ TFA 塩 (0 . 0 1 4 g 、 2 1 %) を白色固体として産出した。MS: 411.4, M+H.

【 0 3 8 3 】

スキーム 3 6

8 - [6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル] - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (7 4) :

2 0 m L のマイクロ波バイアルに、トルエン (1 5 m L) 中の 8 - (6 - クロロ - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (3 6 , 5 0 0 m g 、 1 . 4 4 2 m m o l) を入れて、黄色懸濁液を得た。混合物を窒素流で脱気し、トリブチル (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) スタンナン (6 4 6 m g 、 1 . 7 3 0 m m o l) および Pd (PPH₃)₄ (1 6 7 m g 、 0 . 1 4 4 m m o l) を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下 1 5 0 で 1 時

10

20

30

40

50

間加熱した。混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ヘキサン中酢酸エチル（25～70%）で溶離した。収集した画分を濃縮して、373 mgの黄色固体を得た。HRMS: 395.1707 [M+H]⁺. [M+H]⁺についての質量誤差= -0.6 mDaまたは-1.51 ppm.

【0384】

4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アニリン (75) :

250 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン（10 mL）および2 - プロパノール（10 mL）中の8 - (6 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン (74 , 353 mg , 0 . 895 mmol) を入れて、黄色溶液を得た。Pd - C (95 mg , 0 . 089 mmol) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下で72時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、Celite（商標）に通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。混合物を減圧下で濃縮して、324 mgの黄色固体を得た。HRMS: 367.2130 [M+H]⁺. [M+H]⁺についての質量誤差= 0.3 mDaまたは0.7 ppm.

10

【0385】

4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アニリン (75) からのカルバモイルまたは尿素化合物の形成のための一般的手順:

250 mLの丸底フラスコに、ジクロロメタン（7 mL）中の4 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アニリン (75 , 305 mg , 0 . 832 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 464 mL , 3 . 33 mmol) を入れて、黄色溶液を得た。この混合物を、ジクロロメタン（7 mL）中のトリホスゲン（123 mg , 0 . 416 mmol ）の溶液に滴下添加した。混合物を30分間攪拌し、次いで、1 mLのジクロロメタン中アミン（0.3 mmol）の7つの溶液（それぞれ0.119 mmol）に分けた。混合物を3時間攪拌し、濃縮し、HPLC（Gilson、TFA緩衝液）によって精製して、目的化合物を得た。

20

【0386】

下記の化合物は、一般的手順に従って調製した。

1 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 3 - イル尿素:

30

収率: 36 mg , 63% . LCMS: 純度100% , 487.2 [M+H]⁺ , 保持時間1.63

1 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素:

収率: 36 mg , 63% . LCMS: 純度100% , 487.2 [M+H]⁺ , 保持時間1.59

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素:

40

収率: 60 mg , 72% (TFA塩) . LCMS:

純度96% , 584.3 [M+H]⁺ , 保持時間1.67

1 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素:

収率: 60 mg , 72% (TFA塩) . LCMS:

純度99% , 585.3 [M+H]⁺ , 保持時間1.63

1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素:

50

収率：46 mg、53% (TFA塩)。LCMS:

純度100%, 612.3 [M+H]⁺, 保持時間1.64

1 - (4 - { [4 - (1 - メチルエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素:

収率：38 mg、52% (TFA塩)。LCMS:

純度94%, 640.4 [M+H]⁺, 保持時間1.69

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - { 4 - [4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 8 - イル) - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] フェニル } 尿素:

収率：50 mg、61% (TFA塩)。LCMS:

純度100%, 573.3 [M+H]⁺, 保持時間1.67

【0387】

下記の化合物は、既存のスキーム (主としてスキーム25、およびスキーム2のステップ2) に従って調製した。

1 - (4 - { 4 - [(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素

LCMS: 502.200 [M+H]⁺, 保持時間1.780

1 - (4 - { 4 - [(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素

LCMS: 599.300 [M+H]⁺, 保持時間1.810

1 - (4 - { 4 - [(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] 尿素

LCMS: 600.300 [M+H]⁺, 保持時間1.770

1 - (4 - { 4 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル 尿素

LCMS: 516.300 [M+H]⁺, 保持時間1.870

1 - (4 - { 4 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] 尿素

LCMS: 613.400 [M+H]⁺, 保持時間1.890

1 - (4 - { 4 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] 尿素

LCMS: 614.300 [M+H]⁺, 保持時間1.860

1 - (4 - { 4 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } 尿素

LCMS: 641.300 [M+H]⁺, 保持時間1.860

1 - (4 - { 4 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - (4 - { [4 - (1 - メチルエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル) 尿素

LCMS: 669.400 [M+H]⁺, 保持時間1.910

10

20

30

40

50

1 - (4 - { 4 - [(1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプ
 タ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル
) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素

LCMS: 500.200 [M+H]⁺, 保持時間1.650

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - (4 - { 4 - [(1 S
 , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3
 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル }
 フェニル) 尿素

LCMS: 597.300 [M+H]⁺, 保持時間1.710

1 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(1 S , 4 S
) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキ
 サ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニ
 ル) 尿素

10

LCMS: 556.300 [M+H]⁺, 保持時間1.700

1 - (4 - { 4 - [(1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプ
 タ - 5 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル
) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - ピリジン - 4 - イル尿素

LCMS: 500.200 [M+H]⁺, 保持時間1.650

1 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 3 - (4 - { 4 - [(1 R
 , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3
 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル }
 フェニル) 尿素

20

LCMS: 597.300 [M+H]⁺, 保持時間1.710

1 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } - 3 - (4 - { 4
 - [(1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル]
 - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン -
 2 - イル } フェニル) 尿素

LCMS: 611.300 [M+H]⁺, 保持時間1.670

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(1 R
 , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 5 - イル] - 6 - (3
 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル }
 フェニル) 尿素

30

LCMS: 586.300 [M+H]⁺, 保持時間1.700

1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ -
 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル)
 - 3 - ピリジン - 3 - イル尿素

LCMS: 502.200 [M+H]⁺, 保持時間1.780

1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ -
 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル)
 - 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル } 尿素

40

LCMS: 613.400 [M+H]⁺, 保持時間1.770

1 - { 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 3 - (4 - { 4 - [(3 R
) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2
 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) 尿素

LCMS: 588.300 [M+H]⁺, 保持時間1.800

N , N - ジメチル - 4 - { [(4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル
] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン
 - 2 - イル } フェニル) カルバモイル] アミノ } ベンズアミド

LCMS: 572.300 [M+H]⁺, 保持時間2.020

1 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ -

50

8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル)
- 3 - { 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル } 尿素

LCMS: 627.300 [M+H]⁺, 保持時間1.780

1 - (4 - { [4 - (1 - メチルエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル } フェニル)
- 3 - (4 - { 4 - [(3 R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル)
尿素

LCMS: 655.400 [M+H]⁺, 保持時間1.810

1 - (4 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 6 - (3 - オキサ - 8 - アザピシクロ
[3 . 2 . 1] オクタ - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イル } フェニル) - 3 - メチル尿素
【 0 3 8 8 】

10

生物学的評価

PI3K - アルファおよびPI3K - ガンマ蛍光偏光アッセイプロトコール

反応緩衝液は、20 mMのHEPES、pH 7.5、2 mMのMgCl₂、0.05%のCHAPS、および0.01%のME(新鮮なものを添加)とした。停止/検出緩衝液は、100 mMのHEPES、pH 7.5、4 mMのEDTA、0.05%のCHAPS、ATPを水中20 mM、PIP2(diC8, Echelon, Salt Lake City Utah、カタログ番号P-4508)を水中1 mM(MW = 856.5)とした。GST - GRPは、10%グリセロール中1.75 mg/mLまたは1.4 mg/mLとした。赤色検出器(Red detector)(TAMRA)は2.5 μMとした。Nunc 384ウェル黒色ポリプロピレン蛍光プレートを用いた。

20

【 0 3 8 9 】

アッセイは、1ウェル当たり5 μLの希釈した酵素を入れ、次いで、5 μLの希釈した化合物(または、9.5 μLの酵素、次いでDMSO中0.5 μLの化合物)を添加し、混合することによって実行する。次いで、10 μLの基質を添加して、反応を開始させる。試料を30~60分間インキュベートし、次いで、20 μLの停止/検出混合液を添加することによって反応を停止する。PI3Kを反応緩衝液で希釈し(例えば、5 μLまたは7.5 μLのPI3Kを620 μLの反応緩衝液に入れ)、1ウェル当たり5 μLの希釈した酵素を使用する。5 μLずつの反応緩衝液または緩衝液に希釈した薬物(例えば、最終DMSOを反応物中1%とするには4 μL/100)をそれぞれに添加する。上下にピペティングして試料を混合する。代替として、酵素を1215 μLに希釈してよい。この場合、1ウェル当たり9.8 μLを添加し、0.2 μLの化合物をDMSO中で添加する。

30

【 0 3 9 0 】

1 mLの基質溶液を調製するには、955 μLの反応緩衝液、40 μLのPIP2および2.5 μLのATPを混合する。10 μLの基質を各ウェルに添加して、反応を開始させる。これにより、1反応当たり20 μMのPIP2および25 μMのATPがもたらされる。停止/検出混合液は、4 μLの赤色検出器および1.6 μLまたは2.0 μLのGST - GRPを1 mLの停止緩衝液と混合することによって調製され、これにより、10 nMのプロープおよび70 nMのGST - GRPがもたらされる。20 μLの停止/検出混合液を各ウェルに添加して、反応を停止する。赤色プロープ溶液を暗所に30~90分間維持した後、プレートを読み取る。ゼロ時点として、停止/検出混合液は基質を添加する直前に酵素に添加する。予備対照として、停止/検出混合液は、緩衝液(酵素なし)および基質に、または緩衝液だけ(基質なし)に添加する。プールされたPI3K調製物は、0.25 mg/mLのタンパク質濃度を有していた。推奨される反応は、20 μL当たり0.06 μg(0.015 μg/20 μL)または0.01125 μg/15 μLまたは0.75 μg/mLを有する。

40

【 0 3 9 1 】

プレートは、TAMRA用のフィルターを用いる機械で読み取る。単位はmPとし、酵

50

素なしの対照では約190~220 mP単位を読み取る。完全に活性な酵素は、30分後に蛍光偏光を70~100 mPまで減少させる。活性化化合物は、mP値を対照の半分までまたは120~150 mP単位に上昇させる。本発明の化合物は、PI3K-アルファに対して7 nM~2,858 nMの範囲のIC₅₀を有していた。

【0392】

mTOR酵素アッセイ

(Torral-Barzara, Biochem Biophys Res Commun. 2005 June 24; 332(1): 304~10を参照) 精製酵素を用いる常用ヒトTORアッセイを、次のようなDELFLIA形式により96ウェルプレート中で実施した。まず、酵素をキナーゼアッセイ緩衝液(10 mMのHEPES (pH 7.4)、50 mMのNaCl、50 mMのβ-グリセロホスフェート、10 mMのMnCl₂、0.5 mMのDTT、0.25 μMのミクロシスチンLRおよび100 μg/mLのBSA)中で希釈した。各ウェルについて、12 μLの希釈した酵素を0.5 μLの試験阻害剤または対照ピヒクルジメチルスルホキシド(DMSO)と手早く混合した。ATPおよびHis6-S6Kを含有する12.5 μLのキナーゼアッセイ緩衝液を添加することにより、キナーゼ反応を開始させて、800 ng/mLのFLAG-TOR、100 μMのATPおよび1.25 μMのHis6-S6Kを含有する25 μLの最終反応体積を得た。反応プレートを手早く振とうしながら室温で2時間(1~6時間線形)インキュベートし、次いで、25 μLの停止緩衝液(20 mMのHEPES (pH 7.4)、20 mMのEDTA、20 mMのEGTA)を添加することによって終了させた。ユーロピウムN1-ITC(Eu)(1抗体当たり10.4 Eu、PerkinElmer)で標識されたモノクローナル抗P(T389)-p70S6K抗体(1A5、Cell Signaling)を使用して、リン酸化(Thr-389)His6-S6KのDELFLIA検出を室温で実施した。DELFLIAアッセイ緩衝液および増強溶液は、PerkinElmerから購入した。45 μLの終了したキナーゼ反応混合物を、55 μLのPBSを含有するマキシソーププレート(Nunc)に移した。His6-S6Kを2時間結合させ、その後、ウェルを吸引し、PBSで1回洗浄した。100 μLのDELFLIAアッセイ緩衝液を40 ng/mLのEu-P(T389)-S6K抗体とともに添加した。穏やかにかき混ぜながら抗体結合を1時間続けた。次いで、ウェルを吸引し、0.05%のツイーン20を含有するPBS(PBST)で4回洗浄した。100 μLのDELFLIA増強溶液を各ウェルに添加し、プレートをPerkinElmerビクターモデルプレートリーダーで読み取った。取得したデータを使用して、酵素活性および潜在的阻害剤による酵素阻害を算出した。本発明の化合物は、1 nM未満~580 nMの範囲のIC₅₀活性を有していた。

【0393】

インビトロ細胞成長アッセイ

使用した細胞株は、ヒト前立腺株LNCapおよびPC3MM2、ヒト乳房株MDA468およびMCF7、ヒト腎株HTB44(A498)、ヒト結腸株HCT116、ならびにヒト卵巣株OVCAR3であった。細胞を、96ウェル培養プレートに平板培養した。平板培養後の1日後に、細胞に阻害剤を添加した。薬物処理の3日後に、十分確立された細胞増殖アッセイである染料MTSの(生存細胞による)代謝的変換によって、生存細胞密度を決定した。アッセイは、Promega Corp.(Madison, WI)から購入したキットを使用し、キットに同梱されているプロトコールに準じて実施した。490 nmにおける吸光度を計測することにより、MTSアッセイ結果を96ウェルプレートリーダーにおいて読み取った。各処理の影響を、同じ培養プレート中で成長させたピヒクル処理細胞と相対的に、制御成長のパーセントとして算出した。50%の成長阻害を付与する薬物濃度を、IC₅₀として決定した。本発明の化合物は、LNCAP細胞に対して6 nM~60 μM超の範囲のIC₅₀活性を有していた。

【0394】

表1は、記載した生物学的アッセイの結果を示す。

10

20

30

40

50

【 0 3 9 5 】

【 表 1 - 1 】

表1

名称	mTOR IC ₅₀ (nM)	PI3Kα IC ₅₀ (nM)	PI3Kγ IC ₅₀ (nM)	LNCAP IC ₅₀ (μM)	MDA IC ₅₀ (μM)
1-メチル-3-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-フェニルピリミジン-2-イル]フェニル}尿素	22	953		0.51	2
2-ヒドロキシエチル{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-フェニルピリミジン-2-イル]フェニル}カルバメート	21.5	452		0.6	5.5
1-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-3-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-フェニルピリミジン-2-イル]フェニル}尿素	17.5	2430		0.078	0.27
1-エチル-3-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-フェニルピリミジン-2-イル]フェニル}尿素	11	2048		0.45	1.9
1-シクロプロピル-3-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-フェニルピリミジン-2-イル]フェニル}尿素	19.5	3678		1	5
1-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-フェニルピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-4-イル尿素	5.6	229		0.29	0.39
1-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-フェニルピリミジン-2-イル]フェニル}尿素	2.9	102		0.056	0.13
1-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-3-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-フェニルピリミジン-2-イル]フェニル}尿素	19	141		0.12	0.3
2-ヒドロキシエチル{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}カルバメート	165	5070		4	24
1-メチル-3-{4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素	132.5	1843		2.5	10.5
1-[4-[4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-ピリジン-4-イル尿素	14.5	224		0.18	0.65
1-[4-(4,6-ジ-8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルピリミジン-2-イル)フェニル]-3-メチル尿素	7.05	1085		0.25	1
1-[4-(4,6-ジ-8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルピリミジン-2-イル)フェニル]-3-ピリジン-4-イル尿素	0.56	125		0.028	0.05

10

20

30

40

【 0 3 9 6 】

【表 1 - 2】

名称	mTOR IC ₅₀ (nM)	PI3Kα IC ₅₀ (nM)	PI3Kγ IC ₅₀ (nM)	LNCAP IC ₅₀ (μM)	MDA IC ₅₀ (μM)
1-[4-(4,6-ジ-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルピリミジン-2-イル)フェニル]-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素	2.55	328.5		0.0024	0.019
1-[4-(4,6-ジ-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルピリミジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-3-ピリジン-4-イル尿素	200	2256		5.8	20
1-[4-(4,6-ジ-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルピリミジン-2-イル)フェニル]-1-エチル-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素	195	2438		2.8	7
ビス(2-ヒドロキシエチル){[6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2,4-ジイル]ジ-4,1-フェニレン}ビスカルバメート	9.4	5004		0.24	1.6
N',N''-[6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2,4-ジイル]ジ-4,1-フェニレン}ビス(1-メチル尿素)	2.8	990		1.2	1.1
N',N''-[6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2,4-ジイル]ジ-4,1-フェニレン}ビス(1-エチル尿素)	1.85	1663		0.31	0.79
N',N''-[6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2,4-ジイル]ジ-4,1-フェニレン}ビス(1-シクロプロピル尿素)	4	2925		0.31	1.5
N,N''-[6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2,4-ジイル]ジ-4,1-フェニレン}ビス(3-ピリジン-3-イル尿素)	2.8	101		0.18	0.38
N,N''-[6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2,4-ジイル]ジ-4,1-フェニレン}ビス(3-ピリジン-4-イル尿素)	3.2	69.5		0.22	0.78
N',N''-[6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2,4-ジイル]ジ-4,1-フェニレン}ビス{1-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素}	2.15	1018		0.3	0.76
4,4'-[6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2,4-ジイル]ビス(4,1-フェニレンカルバモイルイミノ)}ジベンズアミド	0.58	44.5		0.041	0.045
1-メチル-3-{4-[4-(1-メチルエトキシ)-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素	3	700		0.19	0.89
1-シクロプロピル-3-{4-[4-(1-メチルエトキシ)-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素	4.45	7200		0.29	1.8

【 0 3 9 7 】

【表 1 - 3】

名称	mTOR IC ₅₀ (nM)	PI3Kα IC ₅₀ (nM)	PI3Kγ IC ₅₀ (nM)	LNCAP IC ₅₀ (μM)	MDA IC ₅₀ (μM)
1-{4-[4-(1-メチルエトキシ)-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-4-イル尿素	1.35	264		0.023	0.18
1-{4-[4-(1-メチルエトキシ)-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素	3.325	518.5		0.03	0.105
1-メチル-3-{4-[4-(1-メチルエチル)アミノ]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル}尿素	12	810		0.5	2.1
1-シクロプロピル-3-{4-[4-(1-メチルエチル)アミノ]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル}尿素	8.2	3623		0.7	4.2
1-(4-{4-[(1-メチルエチル)アミノ]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-ピリジン-4-イル尿素	0.785	140		0.051	0.31
1-(4-{4-[(1-メチルエチル)アミノ]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素	4.175	211.5		0.0134	0.05
N~3~,N~3~-ジメチル-N-(4-[(1-メチルエチル)アミノ]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2-{4-[(ピリジン-3-イルカルバモイル)アミノ]フェニル}ピリミジン-5-イル)-β-アラニンアミド	13500	5979		30	60
1-メチル-3-{4-[4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素	11.5	1553		0.67	2.1
1-シクロプロピル-3-{4-[4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素	10.4	8159		0.45	3
2-ヒドロキシエチル{4-[4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル}カルバメート	15.5	5158		0.95	4
1-{4-[4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-4-イル尿素	2.45	280		0.05	0.25
1-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-3-[4-[4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素	11	440		0.05	0.19

10

20

30

40

【 0 3 9 8 】

【表 1 - 4】

名称	mTOR IC ₅₀ (nM)	PI3Kα IC ₅₀ (nM)	PI3Kγ IC ₅₀ (nM)	LNCAP IC ₅₀ (μM)	MDA IC ₅₀ (μM)
1-[4-(4,6-ジ-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イルピリミジン-2-イル)フェニル]-3-ピリジン-4-イル尿素	0.655	954		0.003	0.019
1-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-3-[4-(4,6-ジ-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イルピリミジン-2-イル)フェニル]尿素	2.5	1542		0.004	0.009
1-[4-(4,6-ジ-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イルピリミジン-2-イル)フェニル]-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素	1.7	1136		0.0008	0.0008
1-[4-(4,6-ジ-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イルピリミジン-2-イル)フェニル]-3-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]尿素	2.25	1952		0.0008	0.004
1-[4-(4,6-ジ-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イルピリミジン-2-イル)フェニル]-3-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]尿素	0.94	129		0.0008	0.0008
tert-ブチルメチル(4-[(4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバモイル]アミノ)ベンジル)カルバメート	30	1933		0.21	0.47
1-メチル-3-(4-[4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル]尿素	13.5	1727		2.05	3.3
1-エチル-3-(4-[4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル]尿素	5.75	1807		1	1.9
1-シクロプロピル-3-(4-[4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル]尿素	5.7	4640		1	2.5
1-(4-[4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-フェニル尿素	3	172		0.0009	0.009
1-(4-[4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-ピリジン-3-イル尿素	1.02	341		0.195	0.17
1-(4-[4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-ピリジン-4-イル尿素	0.825	236		0.15	0.075

【 0 3 9 9 】

【表 1 - 5】

名称	mTOR IC ₅₀ (nM)	PI3Ka IC ₅₀ (nM)	PI3Kγ IC ₅₀ (nM)	LNCAP IC ₅₀ (μM)	MDA IC ₅₀ (μM)
1-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-3-(4-[4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)尿素	2.95	343		0.015	0.03
1-(4-[4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)-3-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)尿素	3	242		0.09	0.11
1-(4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル)-3-(4-[4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)尿素	5	405		0.09	0.165
1-(4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル)-3-(4-[4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)尿素	4.05	520		0.08	0.14
1-(4-[4-(メチルアミノ)メチル]フェニル)-3-(4-[4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)尿素	4.15	63.5		1.1	1.56
1-(4-[4-(イソプロピルアミノ)-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)-3-ピリジン-4-イル尿素	1.4	2498		0.013	0.029
1-(4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル)-3-(4-[4-(イソプロピルアミノ)-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)尿素	3.6	2380		0.05	0.71
1-(4-[4-(イソプロピルアミノ)-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素	2.7	1996		0.019	0.034
1-(4-[4-(イソプロピルアミノ)-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)-3-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]尿素	3.2	3410		0.07	0.11
1-(4-[4-(イソプロピルアミノ)-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)-3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]尿素	4.2	3870		0.09	0.1
1-[4-(2,6-ジ-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-4-イル]フェニル-3-メチル尿素	20.5	2488		1.6	4.2

10

20

30

40

【 0 4 0 0 】

【表 1 - 6】

名称	mTOR IC ₅₀ (nM)	PI3Kα IC ₅₀ (nM)	PI3Kγ IC ₅₀ (nM)	LNCAP IC ₅₀ (μM)	MDA IC ₅₀ (μM)
1-[4-(2,6-ジ-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルピリミジン-4-イル)フェニル]-3-ピリジン-4-イル尿素	2.45	137		0.13	0.38
1-[4-(2,6-ジ-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルピリミジン-4-イル)フェニル]-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素	9.55	588		0.04	0.16
1-シクロプロピル-3-[4-(2,6-ジ-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イルピリミジン-4-イル)フェニル]尿素	38.5	3931		0.8	6
4-[4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]アニリン	4000	6846		41	60
4-[4-クロロ-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]アニリン					
4-[2-クロロ-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-4-イル]アニリン					
8,8'-[2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-4,6-ジ-イル]ビス(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン)					
4-(4,6-ジ-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イルピリミジン-2-イル)アニリン					
4-[4-[(メチルスルホニル)メチル]-6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)ピリミジン-2-イル]アニリン					
1-[4-(4,6-ジ-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イルピリミジン-2-イル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル尿素	0.58	1128	4487	0.8	5
1-[4-(5-クロロ-4,6-ジ-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イルピリミジン-2-イル)フェニル]-3-ピリジン-3-イル尿素	0.655	922	932	48	220
1-[4-(5-クロロ-4,6-ジ-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イルピリミジン-2-イル)フェニル]-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素	0.505	998	1016	65	210
1-[4-[4-(3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-9-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-ピリジン-4-イル尿素	5	1521	9238	280	400
1-[4-[4-(3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-9-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル]-3-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]尿素	17.5	3164	6872	600	1000

10

20

30

40

【 0 4 0 1 】

【表 1 - 7】

名称	mTOR IC ₅₀ (nM)	PI3Kα IC ₅₀ (nM)	PI3Kγ IC ₅₀ (nM)	LNCAP IC ₅₀ (μM)	MDA IC ₅₀ (μM)
1-{4-[4-(3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-9-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素	14.5	1509	7889	280	320
1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}-3-[4-[4-(3,7-ジオキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナ-9-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素	16.5	1758	8629	420	600
1-{4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-4-イル尿素	3.8	2012	11985	40	40
1-{4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル}-3-[4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素	7.5	2262	9231	7	10
1-{4-[4-{2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-3-イル尿素	5	1639	10000	2000	800
1-{4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-3-[4-[4-{2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素	17.5	3982	10765	400	500
1-{4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-3-イル尿素	3.3	2675	10000	50	160
1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}-3-[4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素	7.6	1112	4537	30	48
1-{4-[4-{2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-4-イル尿素	4.05	1301	10781	1000	400
1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}-3-[4-[4-{2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素	26	1859	10000	480	420
1-{4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル}-3-[4-[4-{2-(メチルスルホニル)エチル]アミノ}-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素	14.5	1840	10000	17	19

10

20

30

40

【 0 4 0 2 】

【表 1 - 8】

名称	mTOR IC ₅₀ (nM)	PI3Kα IC ₅₀ (nM)	PI3Kγ IC ₅₀ (nM)	LNCAP IC ₅₀ (μM)	MDA IC ₅₀ (μM)
1-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}-3-{4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル]フェニル}尿素	6.3	931	2181	40	65
1-{4-[4-(ジエチルアミノ)-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-4-イル尿素	4.55	2411	1987		
1-{4-[4-(ジエチルアミノ)-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素	5.85	2914	3390	132	560
1-(4-{4-[(1-メチルエチル)アミノ]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]尿素	2.95	1093	3576	110	80
1-(4-{4-[(1-メチルエチル)アミノ]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-ピリジン-3-イル尿素	1.1	4354	10000	45	100
1-(4-{[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-3-{4-[(1-メチルエチル)アミノ]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)尿素	2.65	1186	3880	120	120
1-(4-{4-[(1-メチルエチル)アミノ]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]尿素	3.05	1324	4733	50	55
1-(4-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-ピリジン-3-イル尿素	10.85	3163	>1000 0	600	1000
1-(4-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-メチル尿素	77	7996	>1000 0	3600	7000
1-(4-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-エチル尿素	40	6243	12584	1100	3000
1-{4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-3-イル尿素	0.320	2686	10000	0.004	0.2
1-{4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル}-3-ピリジン-4-イル尿素	0.365	1784	7975	0.0008	0.004

10

20

30

40

【 0 4 0 3 】

【表 1 - 9】

名称	mTOR IC ₅₀ (nM)	PI3Kα IC ₅₀ (nM)	PI3Kγ IC ₅₀ (nM)	LNCAP IC ₅₀ (μM)	MDA IC ₅₀ (μM)
1-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-3-[4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素	0.855	1060	4728	0.0008	0.004
1-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-3-[4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素	1.215	2589	10000	0.0008	0.004
1-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]-3-[4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素	0.440	230	3053	0.0008	0.0008
1-(4-[[4-(1-メチルエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル)-3-[4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素	0.295	353	3209	0.0008	0.0008
1-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-3-[4-[4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素	1.150	1462	7296	0.004	0.011
1-(4-[4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)-3-ピリジン-4-イル尿素	0.645	314	778	0.001	0.005
1-(4-[4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素	1.250	864	3502	0.0008	0.001
1-(4-[4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)-3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]尿素	2.500	1096	2985	0.0035	0.008
1-(4-[4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)-3-ピリジン-4-イル尿素	2.600	1344	5371	0.05	0.28
1-(4-[4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル]フェニル)-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]尿素	4.400	1547	6437	0.03	0.13

10

20

30

40

【 0 4 0 4 】

【表 1 - 10】

名称	mTOR IC ₅₀ (nM)	PI3Kα IC ₅₀ (nM)	PI3Kγ IC ₅₀ (nM)	LNCAP IC ₅₀ (μM)	MDA IC ₅₀ (μM)
1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]尿素	15.250	1694	15308	0.1	0.2
1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル]尿素	3.550	180	1028	0.0008	0.0008
1-(4-{4-[(2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-[4-{4-(1-メチルエチル)ピペラジン-1-イル}カルボニル]フェニル]尿素	2.700	293	915	0.0008	0.0008
1-(4-{4-[(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-ピリジン-4-イル]尿素	3.050	2809	10000	0.03	0.075
1-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-3-[4-{4-[(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル]尿素	9.750	1784	10000	0.01	0.018
1-[4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル]-3-[4-{4-[(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル]尿素	16.000	1244	10000	0.06	0.15
1-(4-{4-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-ピリジン-4-イル]尿素	2.250	1889	7428	0.09	0.11
1-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-3-[4-{4-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル]尿素	7.550	2094	8714	0.04	0.048
1-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-3-[4-{4-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル]尿素	9.900	1187	7592	0.18	0.19

10

20

30

40

【 0 4 0 5 】

【表 1 - 1 1】

名称	mTOR IC ₅₀ (nM)	PI3Kα IC ₅₀ (nM)	PI3Kγ IC ₅₀ (nM)	LNCAP IC ₅₀ (μM)	MDA IC ₅₀ (μM)
1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}-3-(4-{4-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)尿素	12.000	2745	9468	0.12	0.13
1-(4-{4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-ピリジン-3-イル尿素	0.770	1062	7474	0.02	0.08
1-(4-{4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}尿素	1.200	1298	8480	0.006	0.012
1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}-3-(4-{4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)尿素	1.550	853	6473	0.004	0.013
N,N-ジメチル-4-[(4-{4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド	0.440	108	1637	0.0008	0.0008
1-(4-{4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]フェニル}尿素	0.750	78	1130	0.0008	0.0008
1-(4-{4-[(1-メチルエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}フェニル)-3-(4-{4-[(3R)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)尿素	0.600	123	1203	0.0008	0.0008
1-(4-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル)ピリミジン-2-イル}フェニル)-3-メチル尿素	77.000	7996	10000	3.6	7

10

20

30

【0406】

本出願の全体にわたって、種々の刊行物が参照されている。これらの刊行物の開示は、全体として、本明細書において記載および特許請求されている発明の日付で当業者に既知である最新技術をより完全に記載するために、参照により本出願に組み込まれる。

【0407】

本発明の特定の実施形態を説明および記載してきたが、本発明の趣旨および範囲を逸脱することなく、種々の他の変更および修正が為され得ることが当業者には自明であろう。したがって、添付の請求項は、本発明の範囲内であるそのようなすべての変更および修正を包括することが意図されている。

40

フロントページの続き

- (72)発明者 ジェロエン キュネラ フェルハイジェン
アメリカ合衆国 01581 マサチューセッツ州 ウェストボロフ市 ストラットン・ドライブ
5
- (72)発明者 アリー ザスク
アメリカ合衆国 10128 ニューヨーク州 ニューヨーク市 エイビーティ・4ビル イース
ト・90ティエイチ・ストリート 21
- (72)発明者 デイヴィッド ジェームス リチャード
アメリカ合衆国 01460 マサチューセッツ州 リトルトン スペクタクル・ボンド・ロー
ド 44
- (72)発明者 ジョシュア アーロン カブラン
アメリカ合衆国 98119 ワシントン州 シアトル ギルマン・ディアール・ダブリュウ
#307 2253
- (72)発明者 ケヴィン ジョセフ カラン
アメリカ合衆国 02143 マサチューセッツ州 ソマヴィル マウンテン・アヴェニュー 2
2

審査官 小出 直也

- (56)参考文献 特表2006-526652(JP, A)
国際公開第2007/066102(WO, A1)
米国特許出願公開第2009/0098086(US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 201/00-521/00

CAplus/REGISTRY(STN)