

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5546240号  
(P5546240)

(45) 発行日 平成26年7月9日 (2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月23日 (2014.5.23)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 495/04 (2006.01)

C O 7 D 495/04 1 O 5 Z

C O 7 D 491/048 (2006.01)

C O 7 D 491/048 C S P

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

請求項の数 17 (全 196 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-507751 (P2009-507751)  
 (86) (22) 出願日 平成19年4月24日 (2007.4.24)  
 (65) 公表番号 特表2009-538825 (P2009-538825A)  
 (43) 公表日 平成21年11月12日 (2009.11.12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/009866  
 (87) 国際公開番号 W02007/127175  
 (87) 国際公開日 平成19年11月8日 (2007.11.8)  
 審査請求日 平成21年11月18日 (2009.11.18)  
 (31) 優先権主張番号 60/795,048  
 (32) 優先日 平成18年4月26日 (2006.4.26)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509012625  
 ジェネンテック, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ  
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー  
 ウェイ 1  
 (73) 特許権者 591003013  
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCH  
 E AKTIENGESELLSCHAF  
 T  
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・  
 グレンツアーヘルストラッセ124  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩

最終頁に続く

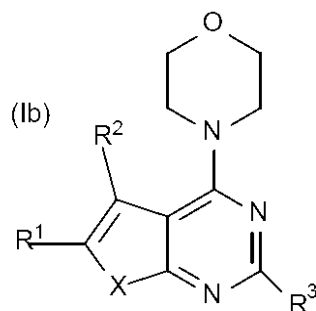
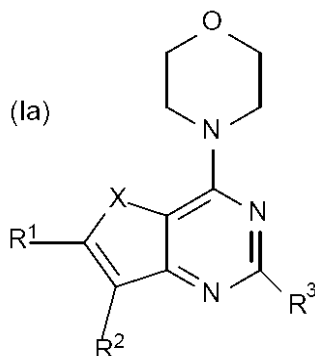
(54) 【発明の名称】 医薬化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

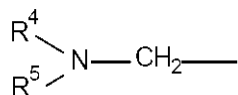
下記式 I a もしくは I b の融合ピリミジンである化合物：

【化1】



(式中、  
 X は O もしくは S であり；  
 R<sup>1</sup> は式、

## 【化 2】



の基であり、

$R^2$  は H、ハロもしくは  $C_1 - C_6$  アルキルであり、

$R^4$  および  $R^5$  は、それらが結合する N 原子と共に、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、オキサゾリジノン、ジアゼパンおよび 2, 5 - ジアザ - ピシクロ [ 2, 2, 1 ] - ヘ  
 プタンから選択される基を形成し、その基は非置換であるか、または - [ ( a l k ) <sub>q</sub> -  
 NR ] <sub>r</sub> - S ( O ) <sub>2</sub> - ( a l k ) <sub>q</sub> - Z もしくは - C ( O ) - ( a l k ) <sub>q</sub> - S ( O )  
<sub>2</sub> Z ( ここで、Z は  $R^{10}$  もしくは - NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> である ) または非置換  $C_1 - C_6$  ア  
 ルキル、ヒドロキシル -  $C_1 - C_6$  アルキル、オキソ ( = O )、- ( a l k ) <sub>q</sub> - OR、  
 - C ( O ) - C ( R' ) <sub>2</sub> - N ( R ) <sub>2</sub>、- C ( R ) <sub>2</sub> - C ( O ) - N ( R ) <sub>2</sub>、- C ( O ) - ( NR ) <sub>q</sub> - ( a l k ) <sub>q</sub> - OR、- C ( O ) - シクリル、- C ( O ) R、- C ( O ) OR、- C ( O ) - T e t もしくは - NR <sup>13</sup> R <sup>14</sup> によって置換されるか ;

または、 $R^4$  および  $R^5$  の一方は、 $C_1 - C_6$  アルキル、- ( a l k ) <sub>q</sub> - ヘテロシクリルもしくは - ( a l k ) <sub>q</sub> - OR であり、他方は、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくは - ( a l k ) <sub>q</sub> - ヘテロシクリル基であり、ここで、該ピペ  
 ラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくはヘテロシクリルは非置換  
 あるか、または  $C_1 - C_6$  アルキル、- ( a l k ) <sub>q</sub> - OR もしくは - S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>10</sup>  
 によって置換され ;

R は、H もしくは非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルであり ;

各々の R' は、独立に、H もしくは非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、または 2  
 つの基 R' が、それらが結合する C 原子と共に、シクリル基を形成し ;

$R^{10}$  は、H、シクリル、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルもしくは C F <sub>3</sub> であり ;

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々独立に、H、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルおよび - ( a  
 l k ) <sub>q</sub> - OR から選択されるか、または  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらが結合する N 原  
 子と共に、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5  
 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基を一緒に形成し ;

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は、各々独立に、 $C_1 - C_6$  アルキル、- S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>10</sup> および -  
 ( a l k ) <sub>q</sub> - OR から選択され ;

T e t は、非置換であるか、もしくは置換される、テトラヒドロフラニルもしくはテトラ  
 ヒドロピラニル基であり ;

ヘテロシクリルは、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子  
 を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基であり ;

シクリルは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル基であり ;

各々の q は、独立に、0 もしくは 1 であり ;

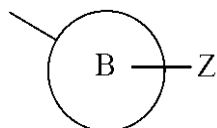
r は 0 もしくは 1 であり ;

a l k は  $C_1 - C_6$  アルキレンであり ; 並びに

R <sup>3</sup> は、

( a ) 下記式の基、

## 【化 3】



( 式中、B は、非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、Z は、H、- O

10

20

30

40

50

R、-SR、CH<sub>2</sub>OR、-CO<sub>2</sub>R、CF<sub>2</sub>OH、CH(CF<sub>3</sub>)OH、C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>、-NRC(O)R、-S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>m</sub>R、-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、CN、ハロゲンおよび-NO<sub>2</sub>から選択され、ここで、各々のRは、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルおよび5~12員アリーールもしくはヘテロアリーール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、mは1もしくは2であり、並びにqは0、1もしくは2である)

(b) 1、2、3もしくは4個の環窒素原子並びにOおよびSから選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を含むヘテロアリーール基であって、該基は、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリーール基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリーール基に融合するベンゼン環を含む基；

から選択され、

ただし、

(i) 式(Ia)におけるXがSであるとき、R<sup>3</sup>はインドールもしくは3-ヒドロキシフェニル基以外であり；

(ii) 式(Ib)におけるXがSであるとき、R<sup>3</sup>はインドール基以外であり；

(iii) 式(Ia)においてのみ、XがSであり、R<sup>2</sup>がHであり、およびR<sup>3</sup>がインダゾル-4-イルであるとき、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、(i) 非置換であるか、もしくはメチル、-S(O)<sub>2</sub>Me、-S(O)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、-alk-OH、-alk-OMe、-S(O)<sub>2</sub>-alk-NMe<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-alk-モルホリノ、-C(Me)<sub>2</sub>-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NMe-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OMe、-CH<sub>2</sub>C(O)-NMe<sub>2</sub>、-C(Me)<sub>2</sub>-C(O)-NHMeおよび-C(O)-O-CMe<sub>3</sub>から選択される基によって置換されるピペラジン；または(ii) -S(O)<sub>2</sub>Me、-C(O)-NR-(alk)<sub>q</sub>-OR、-NMe-S(O)<sub>2</sub>-Me、メチル、ピペリジン、-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OR<sup>15</sup>、C(Me)<sub>2</sub>-OH、-OMeおよび-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>(ここで、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>の一方は(alk)<sub>q</sub>-ORであり、tは1または2であり、R<sup>15</sup>はHまたはMeである)から選択される基によって置換されるピペリジンを形成せず、そして、

(iv) 上記化合物は、以下：

1-{3-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-フェニル}-エタノール；  
 3-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-フェニル-メタノール；  
 6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-チエノ[3,2-d]ピリミジン；  
 2-クロロ-5-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-フェノール；  
 2,3-ジフルオロ-5-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-フェノール；  
 4-フルオロ-3-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-フェノール；  
1-(2-ヒドロキシ-エチル)-4-[2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル]ピペラジン-2-オン；  
5-フルオロ-2-メチル-3-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]フェニルアミン；

10

20

30

40

50

2 - ( 2 - メチル - 2 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

2 - ( 6 - フルオロ - 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ; および

2 - ( 1 - メチル - 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン

またはそれらの医薬的に許容し得る塩

から選択されない)

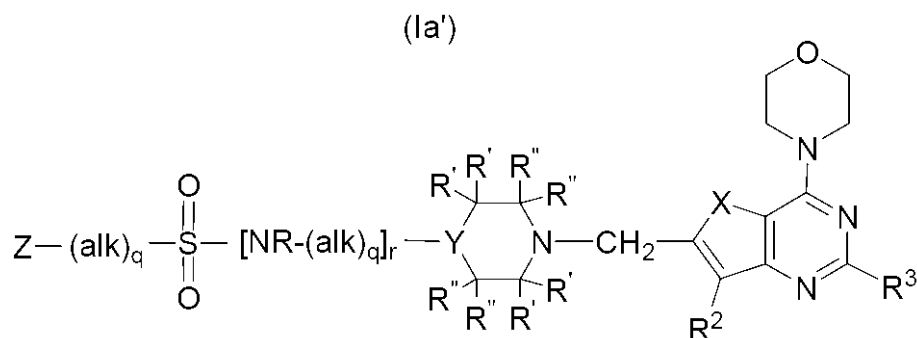
またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

10

# 【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、下記式 ( I a ' ) の融合ピリミジンである化合物 :

## 【化4】



20

( 式中、

X は O もしくは S であり ;

Y は N もしくは - C H - であり ;

R <sup>2</sup> は H、ハロもしくは C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキルであり ;

R は、H または非置換である C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキルであり ; 各々の R ' は、独立に、H、C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキルもしくはヒドロキシル - C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキルであるか、または同じ炭素原子上の 2 つの基 R ' がオキソ ( = O ) 基を形成するか ;

30

または、Y が N であるとき、異なる炭素原子上の 2 つの基 R ' が - C H <sub>2</sub> - 橋頭を一緒に形成し ;

各々の R '' は、独立に、H もしくは C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキルであるか、または同じ炭素原子上の 2 つの基 R '' がオキソ ( = O ) 基を形成し ;

Z は R <sup>10</sup> もしくは - N R <sup>11</sup> R <sup>12</sup> であり ;

R <sup>10</sup> は、H、非置換である C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキルもしくは C F <sub>3</sub> であり ;

R <sup>11</sup> および R <sup>12</sup> は、各々独立に、H、非置換である C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキルおよび - ( a l k ) <sub>q</sub> - O R から選択されるか、または R <sup>11</sup> および R <sup>12</sup> は、それらが結合する N 原子と共に、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基を一緒に形成し ;

40

q は 0 もしくは 1 であり ;

r は 0 もしくは 1 であり ;

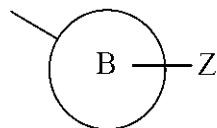
a l k は C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキレンであり ; 並びに

R <sup>3</sup> は、

( a ) 下記式の基、



## 【化 5】



(式中、Bは非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びにZは、H、  
 -OR、-SR、CH<sub>2</sub>OR、-CO<sub>2</sub>R、CF<sub>2</sub>OH、CH(CF<sub>3</sub>)OH、C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>、-NRC(O)R、-S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、OC(O)N(R)  
 10 (R)<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>m</sub>R、-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、CN、ハロゲンおよび-NO<sub>2</sub>  
 から選択され、ここで、各々のRは、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアル  
 キルおよび5~12員アリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は  
 非置換であるか、もしくは置換され、mは1もしくは2であり、並びにqは0、1もしくは  
 2である)

(b) 1、2、3もしくは4個の環窒素原子並びにOおよびSから選択される0、1も  
 しくは2個のさらなるヘテロ原子を含むヘテロアリール基であって、該基は、単環式もし  
 くは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並び  
 に

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に  
 20 融合するベンゼン環を含む基；  
 から選択され、  
 ただし、

(i) XがSであるとき、R<sup>3</sup>はインドールもしくは3-ヒドロキシフェニル基以外で  
 あり；

(ii) YがNであり、R'およびR''の各々がHであり、R<sup>2</sup>がHであり、並びにR<sup>3</sup>  
 がインダゾル-4-イルであることが満足されるとき、Zは、Me、-(alk)<sub>q</sub>-  
 NMe<sub>2</sub>および-alk-モルホリノから選択される基以外であり；

(iii) Yが-CH-であり、R'およびR''の各々がHであり、R<sup>2</sup>がHであり、  
 並びにR<sup>3</sup>がインダゾル-4-イルであることが満足されるとき、ZはMe以外であり；  
 および  
 30

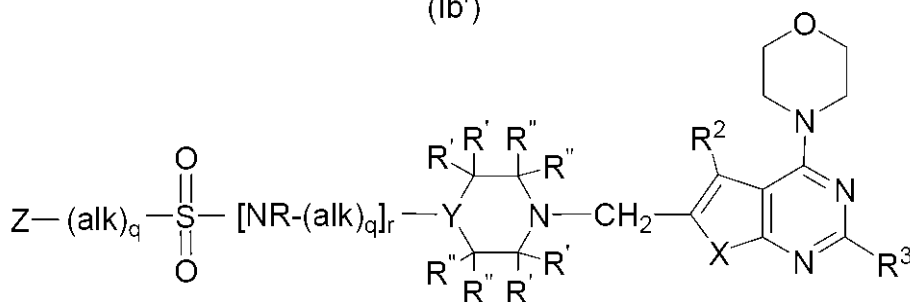
(iv) ただし、前記化合物は、2-(1H-インダゾル-4-イル)-6-(4-メ  
 タンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[  
 3, 2-d]ピリミジンまたはその医薬的に許容し得る塩ではない)  
 またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

## 【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、下記式 (Ib') の融合ピリミジンである化合物：

## 【化 6】

(Ib')



(式中、

40

50

XはOもしくはSであり；

YはNもしくは - CH - であり；

$R^2$  はH、ハロもしくは  $C_1 - C_6$  アルキルであり；

Rは、Hまたは非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルであり；各々の  $R'$  は、独立に、H、 $C_1 - C_6$  アルキルもしくはヒドロキシ -  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、または同じ炭素原子上の2つの基  $R'$  がオキソ (= O) 基を形成するか；または、YがNであるとき、異なる炭素原子上の2つの基  $R'$  が - CH<sub>2</sub> - 橋頭を一緒に形成し；

各々の  $R''$  は、独立に、Hもしくは  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、または同じ炭素原子上の2つの基  $R''$  がオキソ (= O) 基を形成し；

Zは  $R^{10}$  もしくは - NR<sup>11</sup> R<sup>12</sup> であり；

10

$R^{10}$  は、H、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルもしくは  $CF_3$  であり；

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々独立に、H、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルおよび - (alk)<sub>q</sub> - ORから選択されるか、または  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらが結合するN原子と共に、O、NおよびSから選択される0もしくは1個のさらなるヘテロ原子を含む5もしくは6員飽和N含有複素環基を一緒に形成し；

qは0もしくは1であり；

rは0もしくは1であり；

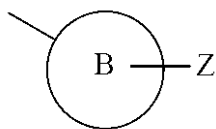
alkは  $C_1 - C_6$  アルキレンであり；並びに

$R^3$  は、

(a) 下記式の基、

20

【化7】



(式中、Bは非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びにZは、H、-OR、-SR、CH<sub>2</sub>OR、-CO<sub>2</sub>R、CF<sub>2</sub>OH、CH(CF<sub>3</sub>)OH、C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>、-NRC(O)R、-S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>m</sub>R、-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、CN、ハロゲンおよび-NO<sub>2</sub>から選択され、ここで、各々のRは、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキルおよび5 ~ 12員のアリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、mは1もしくは2であり、並びにqは0、1もしくは2である)

30

(b) 1、2、3もしくは4個の環窒素原子並びにOおよびSから選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を含むヘテロアリール基であって、該基は、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

40

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；

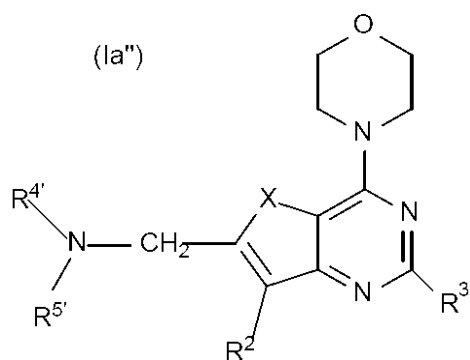
から選択される)

またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

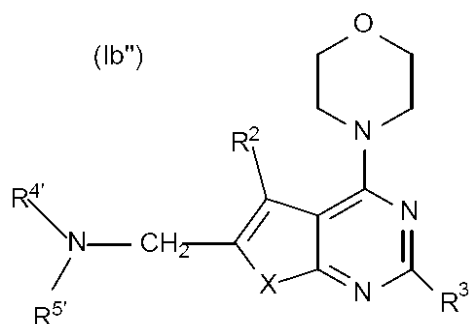
【請求項4】

請求項1に記載の化合物であって、下記式(Ia')もしくは(Ib')の融合ピリミジンである化合物；

## 【化 8】



10



20

(式中、

XはOもしくはSであり；

R<sup>2</sup>はH、ハロもしくはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>4'</sup>はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、- (alk)<sub>q</sub>-ヘテロシクリルもしくは- (alk)<sub>q</sub>-ORであり；

30

R<sup>5'</sup>はピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくは- (alk)<sub>q</sub>-ヘテロシクリル基であり、ここで、該ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくはヘテロシクリル基は、非置換であるか、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、- (alk)<sub>q</sub>-ORもしくは- S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>によって置換され；RはH、非置換であるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり；R<sup>10</sup>はH、非置換であるC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルもしくはCF<sub>3</sub>であり；

ヘテロシクリルはO、NおよびSから選択される0もしくは1個のさらなるヘテロ原子を含む5もしくは6員飽和N含有複素環基であり；

qは0もしくは1であり；

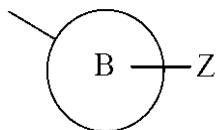
alkはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレンであり；並びに

40

R<sup>3</sup>は、

(a) 下記式の基、

## 【化 9】



(式中、Bは非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びにZはH、-

50

OR、-SR、CH<sub>2</sub>OR、-CO<sub>2</sub>R、CF<sub>2</sub>OH、CH(CF<sub>3</sub>)OH、C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>、-NRC(O)R、-S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>m</sub>R、-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、CN、ハロゲンおよび-NO<sub>2</sub>から選択され、ここで、各々のRはH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルおよび5～12員のアリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、mは1もしくは2であり、並びにqは0、1もしくは2である)

(b) 1、2、3もしくは4個の環窒素原子並びにOおよびSから選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を含むヘテロアリール基であって、該基は、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

10

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；

から選択され、

ただし、

(i) 式(I a")におけるXがSであるとき、R<sup>3</sup>はインドールもしくは3-ヒドロキシフェニル基以外であり；および

(ii) 式(I b")におけるXがSであるとき、R<sup>3</sup>はインドール基以外である)  
またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

20

【請求項5】

R<sup>1</sup>が(4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチルである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

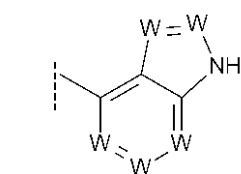
【請求項6】

R<sup>2</sup>がHである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

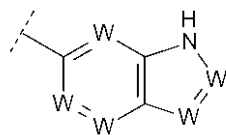
【請求項7】

R<sup>3</sup>が、

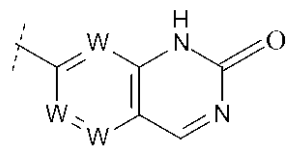
## 【化 10】



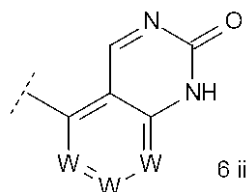
1 i



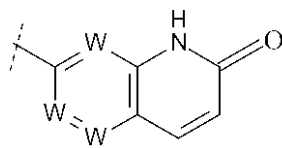
1 ii



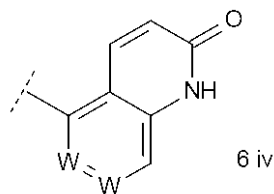
6 i



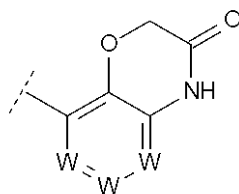
6 ii



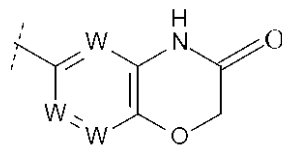
6 iii



6 iv



6 v



6 vi

(式中、WはC<sup>R10</sup>もしくはNであり；各々のR<sup>10</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシル、-C(O)NR'R''、-S(O)<sub>t</sub>NR'R''、アリール、ヘテロアリール、スルホニルおよびハロゲンから独立に選択され；R'およびR''は各々独立にHもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；並びにtは1もしくは2である)

から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項8】

R<sup>3</sup>が1H-インダゾル-4-イルである、請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項9】

以下から選択される化合物：

(1S, 4S)-2-((2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)-5-メチルスルホニル-2, 5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン；

2-(1H-インダゾル-4-イル)-6-((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノフロ[3, 2-d]ピリミジン；

2-(1H-インダゾル-4-イル)-6-((4-(N-モルホリノ)スルホニルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[3, 2-d]ピリミジン；

2-(1H-インダゾル-4-イル)-6-(((3S, 5R)-3-メチル-4-メチ

10

20

30

40

50

ルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノ - 2 - (ピリミジン - 5 - イル)チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ( ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチル - 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

6 - ( ( ( 2 R , 6 S ) - 4 - メチルスルホニル - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

10

6 - ( ( ( 2 R , 6 S ) - 4 - イソプロピルスルホニル - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

6 - ( ( ( 2 R , 6 S ) - 4 - トリフルオロメチルスルホニル - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

6 - ( ( ( R ) - 4 - メチルスルホニル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;

20

( 4 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノール ;

3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)ベンゾアミド ;

1 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル)メチル) - 4 - メチルスルホニルピペラジン - 2 - オン ;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン ;

30

2 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 1 - イル) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;

( 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノール ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ( ( 4 - N - メチル - N - メトキシエチルアミノスルホニルピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ( ( 4 - N , N - ジメチルアミノスルホニルピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;

40

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ( ( 4 - N , N - ジメチルアミノスルホニルピペリジン - 1 - イル)メチル) - 7 - メチル - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ( ( 4 - N - メチルアミノスルホニルピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 7 - メチル - 6 - ( ( 4 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ( ( 4 - N - 4 - メチルピペラジノスルホニ

50

- ルピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - イミダゾル - 1 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 -  
 イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 1 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペ  
 ラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - N , N - ジメチルアミノスルホニル  
 ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - N - モルホリノスルホニルピペラジ  
 ン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 7 - メチル - 6 - ( ( 4 - (メチルスルホニル) 10  
 ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル) - 1 - メチルスルホニル - N - ( 2 - モルホリノエチル)  
 ピペリジン - 4 - アミン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチ  
 ル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
 ( 1 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ]  
 ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピロリジン - 2 - イル) - N - メチルスルホニルメタン  
 アミン ;  
 2 - クロロ - 5 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリ 20  
 ノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)フェノール ;  
 N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル) - N - ( 2 - メトキシエチル) - 1 - メチルスルホニルピ  
 ペリジン - 4 - アミン ;  
 4 - フルオロ - 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホ  
 リノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)フェノール ;  
 2 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 -  
 モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)フェノール ;  
 5 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 30  
 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - オール ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチ  
 ル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピ  
 ラゾル - 4 - イル)チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 ( 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3  
 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノール ;  
 N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル) - テトラヒドロ - N - メチル - 2 H - スルホニルピラン -  
 4 - アミン ;  
 N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ 40  
 リミジン - 6 - イル)メチル) - 1 - ( 2 - メトキシエチル) - N - メチルピペリジン -  
 4 - アミン ;  
 N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 4 - アミン ;  
 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル) - 4 - ( ( 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - モルホ  
 リノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 2 - オン ;  
 4 - ( ( 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミ  
 ジン - 6 - イル)メチル) - N - ( 2 - メトキシエチル) - N - メチルピペラジン - 1 -  
 カルボキサミド ;  
 ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] 50

- ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)(シクロプロピル)メタノン;  
 2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ((3 - (メチルスルホニル)ピロリジン -  
 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 - d]ピリミジン;  
 2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ((S) - 2 - メチル - 4 - メチルスルホ  
 ニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 - d]ピリミジン  
 ;  
 (3 - (6 - ((4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリ  
 ノチエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノール;  
 1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 -  
 d]ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパ  
 ン - 1 - オン;  
 4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 - d]ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - カルバルデヒド;  
 1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 -  
 d]ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン;  
 エチル4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 -  
 d]ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート;  
 メチル4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 -  
 d]ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート;  
 2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ((4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 -  
 イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ[2, 3 - d]ピリミジン;  
 1 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 - d]ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル) - N - メチル - N - メチルスルホニルピロリジン - 3 - ア  
 ミン;  
 N - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 - d]ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル) - N - メチル(1 - メチルスルホニルピロリジン - 2 - イ  
 ル)メタンアミン;  
 N - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 - d]ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル) - N - メチル - (1 - メチルスルホニルピロリジン) - 3  
 - アミン;  
 1 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 - d]ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル)ピペリジン - 4 - オール;  
 1 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 - d]ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - オール;  
 1 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 - d]ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル)ピペリジン - 3 - オール;  
 (S) - 1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3,  
 2 - d]ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ  
 プロパン - 1 - オン;  
 1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 -  
 d]ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ)  
 エタノン;  
 1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 -  
 d]ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノエタノン;  
 2 - (1H - インダゾル - 6 - イル) - 6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチ  
 ル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 - d]ピリミジン;  
 N - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 - d]ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル) - N - (2 - メトキシエチル) - 1 - メチルピペリジン -  
 4 - アミン;  
 (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2 - d]



ピリミジン - 6 - イル)メチル) - 1 - メチルスルホニルピペラジン - 2 - イル) - N ,  
 N - ジメチルメタンアミン ;  
 N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 4 - アミン ;  
 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノ  
 チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)ベンゼンメチルスルホニルアミン ;  
 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノ - 2 -  
 (ピリミジン - 5 - イル)チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン -  
 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ; 10  
 N - メチル - 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4  
 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)ベンゾアミド ;  
 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) -  
 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン -  
 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - ( 2 - メトキシ - ピ  
 リミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
 { 5 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン  
 - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イル } - 20  
 ジメチル - アミン ;  
 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イ  
 ル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 N - { 4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホ  
 リン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - フェニル } - メタンス  
 ルホンアミド ;  
 N - { 4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホ  
 リン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - フェニル } - アセトア  
 ミド ;  
 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イ 30  
 ル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - ( 2 - メチル - イミ  
 ダゾル - 1 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 3 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン -  
 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - キノリン ;  
 4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン -  
 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - イソキノリン ;  
 4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン -  
 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - イソキノリン ;  
 3 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 40  
 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - キノリン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( S ) - 4 - メタンスルホニル - 3 - メチ  
 ル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ]  
 ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [ 4 - ( プロバ  
 ン - 2 - スルホニル ) - ピペラジン - 1 - イルメチル ] - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジ  
 ン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( R ) - 4 - メタンスルホニル - 3 - メチ  
 ル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ]  
 ピリミジン ; 50

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - 3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - ( 2 - メチル - ベンゾイミダゾル - 1 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 2 S , 6 R ) - 4 - メタンスルホニル - 2 , 6 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ] - メチル - ( 1 - メチル - ピペラジン - 4 - イル ) - アミン ;

2 - { 4 - [ 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ] - ピペラジン - 1 - イル } - N , N - ジメチル - アセトアミド ;

2 - { 4 - [ 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ] - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル - イソブチルアミド ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 5 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;

( R ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン ;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン ;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシエタノン ;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシエタノン ;  
( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メタノン ;

( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) ( 1 - アミノシクロプロピル ) メタノン ;

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - アミノプロパン - 1 - オン ;

( R ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - アミノプロパン - 1 - オン ;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エタノン ;

10

20

30

40

50

(S) - 1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン;

(R) - 1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン;

1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン;

1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシエタノン;  
(4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン;

1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

(4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) (1 - アミノシクロプロピル) メタノン;

1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノエタノン;

(S) - 1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノプロパン - 1 - オン;

(R) - 1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノプロパン - 1 - オン; および

1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) エタノン;

2 - (1H - インドル - 4 - イル) - 6 - ((4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - モルホリノフロ [3, 2 - d] ピリミジン;

2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ((4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン;

N - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) - N - メチルピペリジン - 4 - アミン;

(S) - 1 - (4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 7 - メチル - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン;

N - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 7 - メチル - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) - N, 1 - ジメチルピペリジン - 4 - アミン;

6 - ((4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - モルホリノ - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) チエノ [3, 2 - d] ピリミジン;

(S) - 1 - ((S) - 4 - ((2 - (1H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) メチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イ

10

20

30

40

50

- ル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン ;
- 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 5 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;
- 2 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 5 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;
- 2 - ( 1 H - インダゾル - 5 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;
- 5 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 2 ( 3 H ) - オン ; 10
- 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;
- 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ) 5 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;
- 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノフロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;
- 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ) 5 - イル ) フロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;
- N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - N - メチルピペリジン - 4 - アミン ; 20
- 6 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- 6 - ( ( 4 - イソプロピルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;
- 6 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ; 30
- ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( ( 7 - メチル - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ;
- ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( ( 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ;
- ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( ( 7 - メチル - 4 - モルホリノ - 2 - ( キノリン - 3 - イル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ; 40
- ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( ( 4 - モルホリノ - 2 - ( キノリン - 3 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ;
- 2 - メチル - 6 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;
- ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ;
- 6 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ 50

チエノ[ 2 , 3 - d ]ピリミジン - 2 - イル)イミダゾ[ 1 , 2 - a ]ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ]ジアゼ  
 パン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[ 2 , 3 - d ]ピリミジン  
 ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ]ジアゼ  
 パン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[ 3 , 2 - d ]ピリミジン  
 ;  
 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 H  
 - ベンゾイミダゾル - 5 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[ 3 , 2 - d ]ピ  
 リミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 5 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 -  
 イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[ 3 , 2 - d ]ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - ベンゾ[ d ]イミダゾル - 5 - イル ) - 6 - ( ( 4 - (メチルスルホニル)  
 ピペラジン - 1 - イル)メチル ) - 4 - モルホリノチエノ[ 2 , 3 - d ]ピリミジン ;  
 2 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾ[ d ]イミダゾル - 5 - イル ) - 6 - ( ( 4 - (メチル  
 スルホニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル ) - 4 - モルホリノチエノ[ 2 , 3 - d ]ピ  
 リミジン ;  
 4 - ( 6 - ( ( 4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル ) - 4 - モルホ  
 リノチエノ[ 2 , 3 - d ]ピリミジン - 2 - イル)ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ;  
 4 - ( 6 - ( ( 4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル ) - 2 - (ピリ  
 ド[ 2 , 3 - b ]ピラジン - 7 - イル)チエノ[ 2 , 3 - d ]ピリミジン - 4 - イル)モ  
 ルホリン ;  
 5 - ( 6 - ( ( 4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル ) - 4 - モルホ  
 リノチエノ[ 3 , 2 - d ]ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾル - 3 - アミン ;  
 6 - ( 6 - ( ( 4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル ) - 4 - モルホ  
 リノチエノ[ 3 , 2 - d ]ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾル - 3 - アミン ;  
 4 - ( 6 - ( ( 4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル ) - 2 - ( 1 H  
 - ピラゾロ[ 3 , 4 - b ]ピリジン - 5 - イル)チエノ[ 2 , 3 - d ]ピリミジン - 4 -  
 イル)モルホリン ;  
 4 - ( 6 - ( ( 4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル ) - 2 - ( 1 H  
 - ピラゾロ[ 3 , 4 - c ]ピリジン - 4 - イル)チエノ[ 2 , 3 - d ]ピリミジン - 4 -  
 イル)モルホリン ;  
 4 - ( 6 - ( ( 4 - (メチルスルホニル)ピペラジン - 1 - イル)メチル ) - 2 - ( 5 ,  
 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル)チエノ[ 2 , 3 - d ]ピリミジン - 4 -  
 イル)モルホリン ;  
 N , 1 - ジメチル - N - ( ( 4 - モルホリノ - 2 - (キノリン - 3 - イル)チエノ[ 2 ,  
 3 - d ]ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 4 - アミン ; および  
 ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( ( 7 - メチル - 2 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダ  
 ゴ[ 4 , 5 - b ]ピリジン - 6 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ[ 3 , 2 - d ]ピリミジ  
 ン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル)プロパン - 1 - オン、  
 またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 10】

請求項 1 において定義される化合物の製造方法であって、

( a ) 式 ( I I I a ) もしくは ( I I I b ) の化合物、

10

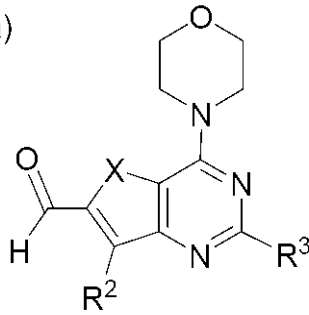
20

30

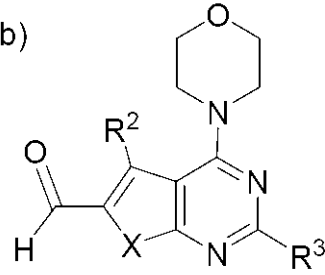
40

## 【化 1 1】

(IIIa)



(IIIb)



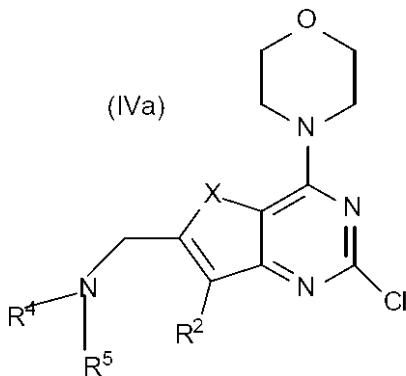
10

(式中、X、 $R^2$  および  $R^3$  は請求項 1 において定義される通りである) を式  $NHR^4R^5$  (式中、 $R^4$  および  $R^5$  は請求項 1 において定義される通りである) のアミンで、適切な還元剤の存在下で処理する工程；または

(b) 式 (IVa) もしくは (IVb) の化合物、

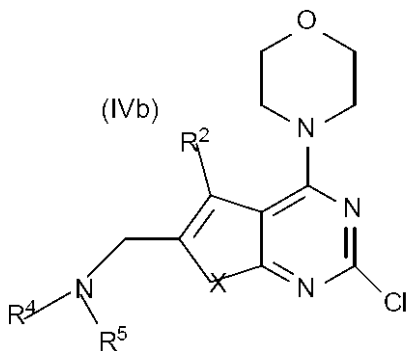
## 【化 1 2】

(IVa)



20

(IVb)



30

(式中、X、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は請求項 1 において定義される通りである) を式  $R^3B(OR^{15})_2$  (式中、 $R^3$  は請求項 1 において定義される通りであり、各々の  $R^{15}$  は H もしくは  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、または 2 つの基  $OR^{15}$  が、それらが結合するホウ素原子と共に、ピナコラトボロネートエステル基を形成する) のボロン酸もしくはそれらのエステルで、Pd 触媒の存在下で処理する工程を含む、前記方法。

40

## 【請求項 1 1】

医薬的に許容し得る坦体もしくは希釈剤および、活性成分として、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項 1 2】

50

治療によりヒトもしくは動物の身体を処置する方法において用いるための、請求項 1 において定義される化合物。

【請求項 1 3】

P I 3 キナーゼに関連する異常な細胞の成長、機能もしくは挙動から生じる疾患もしくはは障害の治療において使用するための、請求項 1 において定義される化合物。

【請求項 1 4】

疾患もしくはは障害が、癌、免疫障害、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝 / 内分泌障害および神経学的障害から選択される、請求項 1 3 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 5】

P I 3 K - 介在状態を治療するためのキットであって、

( a ) 請求項 1 において定義される化合物を含む第 1 医薬組成物 ;

( b ) 使用説明書 ; および

( c ) 第 2 医薬組成物

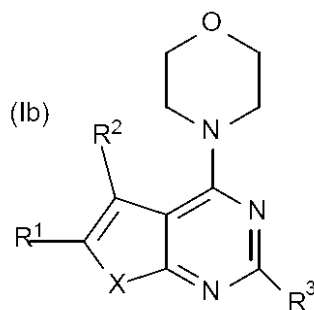
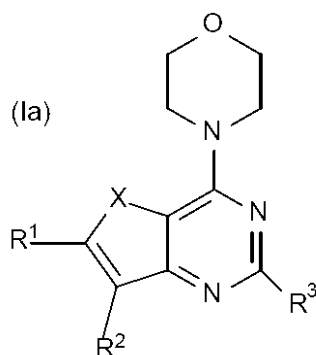
を含むキットであって、

前記第 2 医薬組成物が抗過剰増殖活性を有する第 2 化合物を含み、前記説明書が、該第 1 および第 2 の医薬組成物を、それらを必要とする患者に同時に、連続して、もしくは別々に投与するためのものである、キット。

【請求項 1 6】

下記式 ( I a ) もしくは ( I b ) の融合ピリミジンである化合物 :

【化 1 3】

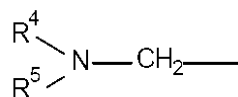


( 式中、

X は O もしくは S であり ;

R<sup>1</sup> は式、

【化 1 4】



の基であり、

R<sup>2</sup> は H、ハロもしくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、それらが結合する N 原子と共に、ピペラジン、ピロリジン、オキサゾリジノン、ジアゼパンおよび 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2, 2, 1 ] - ヘプタンから選択される基を形成し、その基は非置換であるか、または - [ ( a l k )<sub>q</sub> - N R ]<sub>r</sub> - S ( O )<sub>2</sub> - ( a l k )<sub>q</sub> - Z もしくは - C ( O ) - ( a l k )<sub>q</sub> - S ( O )<sub>2</sub> Z ( ここで、Z は R<sup>10</sup> もしくは - N R<sup>11</sup> R<sup>12</sup> である ) または非置換 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、- C ( O ) - C ( R' )<sub>2</sub> - N ( R )<sub>2</sub>、- C ( O ) - シクリル、- C ( O ) R、- C ( O )

- Tet もしくは  $-NR^{13}R^{14}$  によって置換されるか；  
 または、 $R^4$  および  $R^5$  の一方は、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $-(alk)_q$  - ヘテロシクリルもしくは  $-(alk)_q - OR$  であり、他方は、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくは  $-(alk)_q$  - ヘテロシクリル基であり、ここで、該ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくはヘテロシクリルは非置換であるか、または  $C_1 - C_6$  アルキル、 $-(alk)_q - OR$  もしくは  $-S(O)_2R^{10}$  によって置換され；

R は、H もしくは非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルであり；  
 各々の  $R'$  は、独立に、H もしくは非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、または 2 つの基  $R'$  が、それらが結合する C 原子と共に、シクリル基を形成し；

$R^{10}$  は、H、シクリル、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルもしくは  $CF_3$  であり；

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々独立に、H、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルおよび  $-(alk)_q - OR$  から選択されるか、または  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらが結合する N 原子と共に、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基を一緒に形成し；

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は、各々独立に、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $-S(O)_2R^{10}$  および  $-(alk)_q - OR$  から選択され；

Tet は、非置換であるか、もしくは置換される、テトラヒドロフラニルもしくはテトラヒドロピラニル基であり；

ヘテロシクリルは、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基であり；

シクリルは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル基であり；

各々の q は、独立に、0 もしくは 1 であり；

r は 0 もしくは 1 であり；

alk は  $C_1 - C_6$  アルキレンであり；並びに

$R^3$  は、1H-インダゾル-4-イルであり；

ただし、

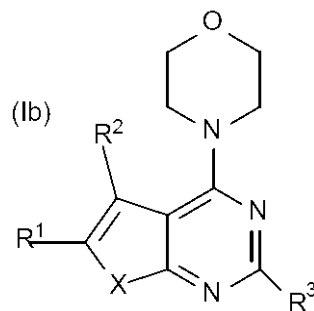
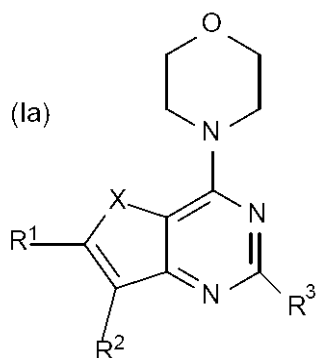
式 (Ia) においてのみ、X が S であり、 $R^2$  が H であり、および  $R^3$  がインダゾル-4-イルであるとき、 $R^4$  および  $R^5$  は、非置換であるか、もしくはメチル、 $-S(O)_2Me$ 、 $-S(O)_2NMe_2$ 、 $-alk-OH$ 、 $-alk-OMe$ 、 $-S(O)_2-alk-NMe_2$  および  $-S(O)_2-alk-$  モルホリノから選択される基によって置換されるピペラジンを形成しない)

またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 17】

下記式 (Ia) もしくは (Ib) の融合ピリミジンである化合物：

【化 15】



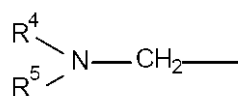
(式中、

X は O もしくは S であり；



R<sup>1</sup> は式、

【化 1 6】



の基であり、

R<sup>2</sup> は H、ハロもしくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、それらが結合する N 原子と共に、ピペリジン、ピロリジン、オキサゾリジノン、ジアゼパンおよび 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2, 2, 1 ] - ヘプタンから選択される基を形成し、その基は非置換であるか、または - [ ( a l k )<sub>q</sub> - NR ]<sub>r</sub> - S ( O )<sub>2</sub> - ( a l k )<sub>q</sub> - Z もしくは - C ( O ) - ( a l k )<sub>q</sub> - S ( O )<sub>2</sub> Z ( ここで、Z は R<sup>10</sup> もしくは - NR<sup>11</sup> R<sup>12</sup> である ) または非置換 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、オキソ ( = O )、- C ( O ) - C ( R' )<sub>2</sub> - N ( R )<sub>2</sub>、- C ( R )<sub>2</sub> - C ( O ) - N ( R )<sub>2</sub>、- C ( O ) - ( NR )<sub>q</sub> - ( a l k )<sub>q</sub> - OR、- C ( O ) - シクリル、- C ( O ) R、- C ( O ) OR、- C ( O ) - Tet もしくは - NR<sup>13</sup> R<sup>14</sup> によって置換されるか ;

または、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> の一方は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、- ( a l k )<sub>q</sub> - ヘテロシクリルもしくは - ( a l k )<sub>q</sub> - OR であり、他方は、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくは - ( a l k )<sub>q</sub> - ヘテロシクリル基であり、ここで、該ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくはヘテロシクリルは非置換であるか、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、- ( a l k )<sub>q</sub> - OR もしくは - S ( O )<sub>2</sub> R<sup>10</sup> によって置換され ;

R は、H もしくは非置換である C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり ;

各々の R' は、独立に、H もしくは非置換である C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであるか、または 2 つの基 R' が、それらが結合する C 原子と共に、シクリル基を形成し ;

R<sup>10</sup> は、H、シクリル、非置換である C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルもしくは C F<sub>3</sub> であり ;

R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> は、各々独立に、H、非置換である C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルおよび - ( a l k )<sub>q</sub> - OR から選択されるか、または R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> は、それらが結合する N 原子と共に、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基を一緒に形成し ;

R<sup>13</sup> および R<sup>14</sup> は、各々独立に、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、- S ( O )<sub>2</sub> R<sup>10</sup> および - ( a l k )<sub>q</sub> - OR から選択され ;

Tet は、非置換であるか、もしくは置換される、テトラヒドロフラニルもしくはテトラヒドロピラニル基であり ;

ヘテロシクリルは、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基であり ;

シクリルは C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル基であり ;

各々の q は、独立に、0 もしくは 1 であり ;

r は 0 もしくは 1 であり ;

a l k は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンであり ; 並びに

R<sup>3</sup> は、1 H - インダゾル - 4 - イルであり ;

ただし、

式 ( I a ) においてのみ、X が S であり、R<sup>2</sup> が H であり、および R<sup>3</sup> が インダゾル - 4 - イルであるとき、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、- S ( O )<sub>2</sub> Me、- C ( O ) - NR - ( a l k )<sub>q</sub> - OR、- NMe - S ( O )<sub>2</sub> - Me、メチル、ピペリジンおよび - NR<sup>13</sup> R<sup>14</sup> ( ここで、R<sup>13</sup> および R<sup>14</sup> の一方は ( a l k )<sub>q</sub> - OR である ) から選択される基によって置換されるピペリジンを形成しない )

またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 発明の優先権

本出願は2006年4月26日に出願された米国仮出願第60/795,048号の優先権を主張する。この仮出願の全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

## 発明の分野

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

10

## 【背景技術】

## 【0003】

## 発明の背景

ホスファチジルイノシトール(以下、「P I」と略す)は、細胞膜中に見出される多数のリン脂質のうちの1つである。近年、P Iが細胞内シグナル伝達において重要な役割を果たすことが明らかになってきている。1980年代後半、P I 3キナーゼ(P I 3 K)がホスファチジルイノシトールのイノシトール環の3位をリン酸化する酵素であることが見出された(D. Whitman et al, 1988, Nature, 332, 664)。

## 【0004】

P I 3 Kは、元来、単一酵素であると考えられていたが、今ではP I 3 Kに複数のサブタイプが存在することが明らかになっている。各々のサブタイプは活性を調節するためのそれ自体の機構を有する。P I 3 Kの3つの主要クラスが、それらのインビトロ基質特異性に基づいて同定されている(B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267)。クラスI P I 3 Kの基質は、P I、P I 4-ホスフェート(P I 4 P)およびP I 4, 5-ビホスフェート(P I (4, 5) P 2)である。クラスI P I 3 Kは、それらの活性機構の観点から、2つの群、クラスI aおよびI bにさらに分割される。クラスI a P I 3 KにはP I 3 K p 1 1 0、p 1 1 0 およびp 1 1 0 サブタイプが含まれ、これらはチロシンキナーゼ結合受容体からのシグナルを伝達する。クラスI b P I 3 Kには、Gプロテイン結合受容体によって活性化されるp 1 1 0 サブタイプが含まれる。P IおよびP I (4) PはクラスII P I 3 Kの基質として公知である。クラスII P I 3 KにはP I 3 K C 2、C 2 およびC 2 サブタイプが含まれ、これらはC末端にC 2 ドメインを含むことを特徴とする。クラスIII P I 3 Kについての基質はP Iのみである。

20

30

## 【0005】

P I 3 Kサブタイプにおいて、クラスI aサブタイプが現在までに最も大規模に研究されている。クラスI aの3つのサブタイプは、触媒性110 kDaサブユニットおよび85 kDaもしくは55 kDaの調節サブユニットのヘテロダイマーである。調節サブユニットは、SH2ドメインを含み、かつチロシンキナーゼ活性を有する成長因子受容体もしくは癌遺伝子産物によってリン酸化されたチロシン残基に結合し、それによりp 1 1 0触媒性サブユニットのP I 3 K活性が誘導され、それがその脂質基質をリン酸化する。したがって、クラスI aサブタイプは細胞増殖および発癌に関わるものと考えられる。

40

## 【0006】

改善された薬物動態学的特性および薬力学的特性を有するクラスI P I 3キナーゼ阻害剤の必要性が存在し続けている。したがって、P I 3キナーゼ/Akt/P TEN経路が癌薬開発の魅力的な標的であるが、これはそのような薬剤が増殖を阻害し、アポトーシスの抑制を逆転させ、かつ癌細胞における細胞毒性剤に対する耐性を克服することが予測されるからである。P I 3キナーゼ阻害剤は報告されている(Yaguchi et al (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst 98(8):545-556; US 6608056; US 6608053; US 6838457; US 6770641; US 6653320; US 6403588; WO 2004017950; US 2004092561; WO 20

50

0 4 0 0 7 4 9 1 ; W O 2 0 0 4 0 0 6 9 1 6 ; W O 2 0 0 3 0 3 7 8 8 6 ; U S  
2 0 0 3 1 4 9 0 7 4 ; W O 2 0 0 3 0 3 5 6 1 8 ; W O 2 0 0 3 0 3 4 9 9 7 ; U  
S 2 0 0 3 1 5 8 2 1 2 ; E P 1 4 1 7 9 7 6 ; U S 2 0 0 4 0 5 3 9 4 6 ; J P  
2 0 0 1 2 4 7 4 7 7 ; J P 0 8 1 7 5 9 9 0 ; J P 0 8 1 7 6 0 7 0 ) 。 ワート  
マニン誘導体は哺乳動物において P I 3 キナーゼ活性を有する ( U S 6 7 0 3 4 1 4 ;  
W O 9 7 / 1 5 6 5 8 ) 。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

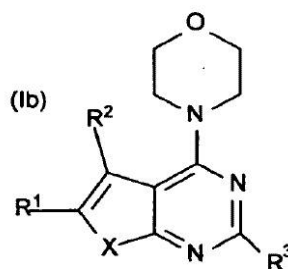
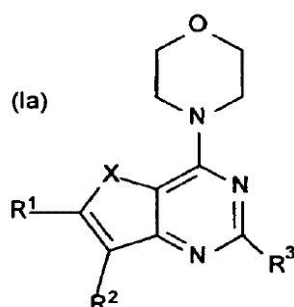
発明の要旨

融合ピリミジン化合物の新規クラスが薬物様の物理化学的特性および薬物動態学的特性を有する P I 3 K の有効な阻害剤であることが今や見出されている。これらの化合物は、クラス I b を上回る、クラス I a P I 3 K に対する、特に、p 1 1 0 サブタイプに対する選択性を示す。

【 0 0 0 8 】

したがって、本発明は、式 ( I a ) もしくは ( I b ) 、

【化 1 6 】



の融合ピリミジンである化合物並びにそれらの立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物および医薬的に許容し得る塩を提供し、式中、XはOもしくはSである。基 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は本明細書において定義される通りである。

【 0 0 0 9 】

本発明の別の態様は、式 I a もしくは I b のチエノピリミジンもしくはフラノピリミジン化合物および医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物を提供する。この医薬組成物は、抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤、向神経因子、心血管疾患の治療薬、肝臓疾患の治療薬、抗ウイルス剤、血管障害の治療薬、糖尿病の治療薬および免疫不全障害の治療薬から選択される 1 又はそれ以上のさらなる治療薬をさらに含むことができる。

【 0 0 1 0 】

本発明の別の態様は、P I 3 キナーゼ活性の阻害方法であって、P I 3 キナーゼを有効阻害量の式 I a もしくは I b の化合物、またはそれらの立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物または医薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグと接触させる工程を含む方法を提供する。

【 0 0 1 1 】

本発明の別の態様は、P I 3 キナーゼによって調節される疾患もしくは障害を予防もしくは治療するための方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の式 I a もしくは I b の化合物、またはそれらの立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物または医薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグを投与する工程を含む方法を提供する。そのような疾患、状態および障害の例には、これらに限定されるものではないが、過剰増殖性障害（例えば、メラノーマおよび皮膚の他の癌を含む癌）、神経変性、心肥大、疼痛、片頭痛、神経外傷性疾患、脳卒中、糖尿病、肝腫大、心血管疾患、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化、再

10

20

30

40

50

狭窄、乾癬、アレルギー性疾患、炎症、神経性障害、ホルモン関連疾患、臓器移植に関連する状態、免疫不全障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染性疾患、細胞死に関連する状態、トロンピン誘導血小板凝集、慢性骨髄性白血病（CML）、肝臓疾患、T細胞活性化を伴う病理学的免疫状態およびCNS障害が含まれる。

#### 【0012】

本発明の別の態様は、過剰増殖性障害を予防もしくは治療するための方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に、有効量の式I aもしくはI bの化合物、またはそれらの立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物または医薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグを単独で、または抗過剰増殖特性を有する1又はそれ以上のさらなる化合物との組み合わせで、投与する工程を含む方法を提供する。

10

#### 【0013】

さらなる態様において、本発明は、哺乳動物においてPI3キナーゼによって調節される疾患もしくは状態の治療するために本発明の化合物を用いる方法を提供する。本発明のさらなる態様は、哺乳動物においてPI3キナーゼによって調節される疾患もしくは状態を治療もしくは予防するための医薬の調製における本発明の化合物の使用である。

#### 【0014】

本発明の他の態様には、式I aもしくはI bの化合物またはそれらの立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物または医薬的に許容し得る塩もしくはプロドラッグ、容器および、任意に、治療を指示する包装挿入物もしくはラベルを含むキットが含まれる。

20

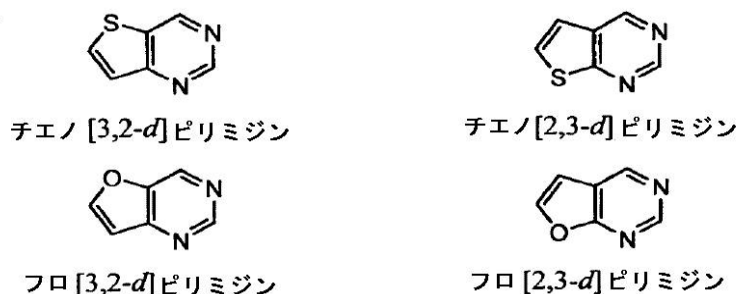
#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0015】

発明の詳細な説明

式I aおよびI bの化合物は部位異性体（regioisomer）であり、すなわち、それらはチエノピリミジン（X = イオウ）もしくはフラノピリミジン（X = 酸素）融合環系における原子Xの配置が異なる。式I aおよびI bが包含する、環系の4つの可能性のある部位異性形態は以下のものである。

#### 【化17】



30

#### 【0016】

したがって、本発明の化合物には、式（I a）、（I a'）、（I a''）および（I a'''）並びに（I b）、（I b'）、（I b''）および（I b'''）の4-モルホリノチエノピリミジンおよび4-モルホリノフラノピリミジン化合物の各々の部位異性体の両者が含まれる。

40

#### 【0017】

定義

本明細書で用いられる場合、「治療する」および「治療」という用語は、その目的が望ましくない生理学的変化もしくは障害、例えば、癌の発生もしくは拡散を防止もしくは鈍化（減少）させることである、治療的処置および予防手段もしくは防止手段の両者を指す。本発明の目的上、有益な、もしくは望ましい臨床結果には、これらに限定されるものではないが、検出可能であろうとなかろうと、症状の緩和、疾患の程度の減衰、疾患の安定した（すなわち、悪化しない）状態、疾患進行の遅延もしくは鈍化、疾患状態の改善もしくは緩和および（部分的であろうと全体的であろうと）寛解が含まれる。「治療」は、治

50

療を受けない場合に期待される生存と比較して、長期化した生存をも意味する。治療を必要とするものには、その状態もしくは障害を既に有するものに加えて、その状態もしくは障害を有する傾向にあるものもしくはその状態もしくは障害を防止しようとするものが含まれる。

#### 【0018】

「治療上有効な量」という語句は、(i)特定の疾患、状態もしくは障害を治療もしくは予防し、(ii)特定の疾患、状態もしくは障害の1又はそれ以上の症状を軽減、改善もしくは除去し、または(iii)本明細書に記載される特定の疾患、状態もしくは障害の1又はそれ以上の症状の発症を予防もしくは遅延させる本発明の化合物の量を意味する。癌の場合、薬物の治療上有効な量は、癌細胞の数を減少させ得；腫瘍サイズを減少させ得；周辺器官への癌細胞浸潤を阻害し得（すなわち、ある程度まで鈍化させ、好ましくは、停止させ）；腫瘍転移を阻害し得（すなわち、ある程度まで鈍化させ、好ましくは、停止させ）；ある程度まで、腫瘍成長を阻害し得；および/もしくは癌に関連する1又はそれ以上の症状のある程度まで軽減し得る。薬物が既存の癌細胞の成長を防止し得、および/もしくは殺し得る程度まで、それは細胞増殖抑制性および/もしくは細胞毒性であり得る。癌治療では、例えば、疾患進行までの期間（time to disease progression）（TTP）を評価し、および/もしくは応答速度（RR）を決定することにより、効力を測定することができる。

10

#### 【0019】

「医薬上許容し得る」という語句は、その物質もしくは組成物が、配合物を構成する他の成分および/もしくはそれらで治療する哺乳動物と、化学的におよび/もしくは毒性学的に適合しなければならないことを示す。

20

#### 【0020】

「癌」および「癌性」という用語は、無秩序な細胞増殖によって典型的に特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態を指すか、もしくはこれらを説明する。「腫瘍」は1又はそれ以上の癌性細胞を含む。癌の例には、これらに限定されるものではないが、癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫および白血病もしくはリンパ悪性疾患が含まれる。そのような癌のより具体的な例には、扁平上皮細胞癌（例えば、上皮性扁平上皮細胞癌）、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（「NSCLC」）を含む肺癌、肺の腺癌および肺の扁平上皮癌腫、腹膜の癌、肝細胞癌、胃腸癌を含む胃癌（gastric or stomach cancer）、膵臓癌、グリア芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜もしくは子宮癌腫、唾液腺癌腫、腎臓癌（kidney or renal cancer）、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝臓癌腫、肛門癌腫、陰茎癌腫に加えて頭部および頸部の癌が含まれる。

30

#### 【0021】

「化学療法剤」は癌の治療において有用な化合物である。化学療法剤の例には、エルロチニブ（TARCEVA（登録商標）、Genentech/OSI Pharm.）、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）、Millennium Pharm.）、フルベストラント（FASLODEX（登録商標）、AstraZeneca）、ステント（SU11248、Pfizer）、レトロゾール（FEMARA（登録商標）、Novartis）、イマチニブメシレート（GLEEVEC（登録商標）、Novartis）、PTK787/ZK 222584（Novartis）、オキサリプラチン（Eloxatin（登録商標）、Sanofi）、5-FU（5-フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（シロリムス、RAPAMUNE（登録商標）、Wyeth）、ラパチニブ（TYKERB（登録商標）、GSK572016、Glaxo Smith Kline）、ロナファミブ（SCH 66336）、ソラフェニブ（BAY43-9006、Bayer Labs）およびゲフィチニブ（IRESSA（登録商標）、AstraZeneca）、AG1478、AG1571（SU 5271；Sugen）、アルキル化剤、例えば、チオテパおよびCYTOXAN（登録商標）シクロスホスファミド；アルキルスルホネート、例えば、ブスルファン、イムプロスルファンおよびビボス

40

50

ルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドーパ、カルボカオン、メツレドーパおよびウレ  
 ドーパ；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチ  
 レンチオホスホラミドおよびトリメチロメラミンを含むエチレンイミンおよびメチラメラ  
 ミン；アセトゲニン（特に、プラタシンおよびプラタシノン）；カンプトテシン（合成  
 類似体トボテカンを含む）；プリオスタチン；カリストアチン；C C - 1 0 6 5（そのアド  
 ゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン（特に  
 は、クリプトフィシン 1 およびクリプトフィシン 8）；ドラスタチン；デュオカルマイシ  
 ン（合成類似体、K W - 2 1 8 9 および C B 1 - T M 1 を含む）；エロイテロピン；パン  
 クラチスタチン；サルコジクチン；スポンギスタチン；窒素マスタード、例えば、クロ  
 ラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド  
 、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベムピシン、フェネ  
 ステリン、ブレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロスレア、  
 例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチンおよび  
 ラニムスチン；抗生物質、例えば、エネジイン抗生物質（例えば、カリケアミシン、特に  
 は、カリケアミシガンマ 1 I およびカリケアミシンオメガ I 1（Angew Chem. Intl. Ed  
 . Engl. (1994) 33: 183-186）；ジネミシン A を含むジネミシン；ビスホスホネート、例  
 えば、クロドロネート；エスペラマイシン；加えて、ネオカルジノスタチン発色団および  
 関連色素タンパク質エネジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシ  
 ン、アウトラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、  
 カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノル  
 ピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、A D R I A M Y C  
 I N（登録商標）（ドキシソルピシン）、モルホリノ - ドキシソルピシン、シアノモルホリノ  
 - ドキシソルピシン、2 - ピロリノ - ドキシソルピシンおよびデオキシドキシソルピシン）、エ  
 ピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、ミトマイシン、例えば、  
 ミトマイシン C、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン  
 、ポルフィロマイシン、プロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン  
 、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン；代謝  
 拮抗剤、例えば、メトトレキセートおよび 5 - フルオロウラシル（5 - F U）；葉酸類似  
 体、例えば、デノプテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトトレキセート；  
 プリン類似体、例えば、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグア  
 ニン；ピリミジン類似体、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カ  
 ルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロク  
 スウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、ドロモスタノロンプロピオネート、  
 エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎剤、例えば、アミノグル  
 テチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補給剤、例えば、フロリン酸（frolinic acid  
 ）；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル  
 ；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキセート；デホファミン；デ  
 メコルシン；ジアジコン；エルホルニチン；エリプチニウムアセテート；エボチロン；エ  
 トグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシノ  
 イド、例えば、メイタンシンおよびアンサミトシン；ミトガゾン；ミトキサントロン；モ  
 ピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメト；ピラルピシン；ロソキサント  
 ロン；ポドフィリン酸（podophyllinic acid）；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジ  
 ン；P S K（登録商標）多糖複合体（J H S Natural Products、E u  
 g e n e、O R）；ラゾキサン；リゾキシシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌ  
 アゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン  
 （特に、T - 2 トキシシン、ベラクリン A、ロリジン A およびアンギジン）；ウレタン；  
 ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピボ  
 プロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara - C」）；シクロホスファミド；チオテ  
 パ；タキソイド、例えば、T A X O L（登録商標）（パクリタキセル；B r i s t o l -  
 M y e r s S q u i b b O n c o l o g y, P r i n c e t o n, N . J .）、A B

10

20

30

40

50

RAXANE<sup>TM</sup> (Cremophor 非含有)、パクリタキセルのアルブミン加工ナノ粒子配合物 (American Pharmaceutical Partners、Schaumberg、イリノイ州) および TAXOTERE (登録商標) (ドキシタキセル; Rhone-Poulenc Rorer、Antony、フランス); クロラムブシル; GEMZAR (登録商標) (ゲムシタピン); 6-チオグアニン; メルカプトプリン; メトトレキセート; 白金類似体、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン; ビンブラスチン; エトポシド (VP-16); イホスファミド; ミトキサントロン; ビンクリスチン; NAVELBINE (登録商標) (ビノレルビン); ノバントロン; テニポシド; エダトレキセート; ダウノマイシン; アミノプテリン; カペシタビン (XELODA (登録商標)); イバンドロネート; CPT-11; トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000; ジフルオロメチロミチン (DMFO); レチノイド、例えば、レチノイン酸; 並びに上記のいずれかの医薬的に許容し得る塩、酸および誘導体が含まれる。

#### 【0022】

「化学療法剤」の定義にさらに含まれるものは、(i) 腫瘍に対するホルモン作用を調節もしくは阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、抗エストロゲン剤および選択的エストロゲン受容体調節剤 (SERM) であって、例えば、タモキシフェン (NOLVADEX (登録商標); タモキシフェンシトレートを含む)、ラロキシフェン、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストンおよび FARESTON (登録商標) (トレミフィンシトレート) を含む; (ii) 副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE (登録商標) (メゲストロールアセテート)、AROMASIN (登録商標) (エキセメスタン; Pfizer)、ホルメスタニー、ファドロゾール、RIVISOR (登録商標) (ボロゾール)、FEMARA (登録商標) (レトロゾール; Novartis) および ARIMIDEX (登録商標) (アナストロゾール; AstraZeneca); (iii) 抗アンドロゲン剤、例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリドおよびゴセレリン; それらに加えて、トロキサシタビン (1, 3-ジオキソランヌクレオシドシチン類似体); (iv) プロテインキナーゼ阻害剤; (v) 脂質キナーゼ阻害剤; (vi) アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常細胞増殖に關与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC-、Raf および H-Ras; (vii) リボザイム、例えば、VEGF 発現阻害剤 (例えば、ANGIOZYME (登録商標)) および HER2 発現阻害剤; (viii) ワクチン、例えば、遺伝子療法ワクチン、例えば、ALLOVECTIN (登録商標)、LEUVECTIN (登録商標) および VAXID (登録商標); PROLEUKIN (登録商標) rIL-2; トポイソメラーゼ1阻害剤、例えば、LURTOTECAN (登録商標); ABARELIX (登録商標) rmRH; (ix) 抗血管新生剤、例えば、ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech); 並びに (x) 上記のいずれかの医薬的に許容し得る塩、酸および誘導体である。

#### 【0023】

本願において用いられる「プロドラッグ」という用語は、本発明の化合物の前駆体もしくは誘導体形態であって、親化合物もしくは薬物と比較して細胞に対する細胞毒性が少なく、かつ酵素的もしくは加水分解的に活性化され、またはより活性の親形態に変換され得るものを指す。例えば、Wilman, 「Prodrugs in Cancer Chemotherapy」 Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) および Stella et al., 「Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery」, Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985) を参照のこと。本発明のプロドラッグには、これらに限定されるものではないが、より活性の細胞毒性のない薬物 (cytotoxic free drug) に変換することができる、ホスフェート含有プロドラッグ、チオホスフェート含有プロドラッグ、スルフェート含有プロドラッグ、ペプチド含有プロドラッグ、D-アミノ酸修飾プロドラッグ、グリコシル化プロドラッグ、 - ラ

10

20

30

40

50

クタム含有プロドラッグ、任意に置換されたフェノキシアセトアミド含有プロドラッグ、任意に置換されたフェニルアセトアミド含有プロドラッグ、5 - フルオロシトシンおよび他の5 - フルオロウリジンプロドラッグが含まれる。本発明における使用のためにプロドラッグ形態に誘導体化することができる細胞毒性薬物の例には、これらに限定されるものではないが、本発明の化合物および化学療法剤、例えば、上述のものが含まれる。

【0024】

「代謝物」は、体内で代謝によって生成される、指定された化合物もしくはそれらの塩の生成物である。化合物の代謝物は当分野において公知の日常的な技術を用いて同定することができる、それらの活性は本明細書で説明されるもののような試験を用いて決定することができる。そのような生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミノ化、エステル化、脱エステル化、酵素的開裂等から生じ得る。したがって、本発明は、本発明の化合物を哺乳動物と、それらの代謝生成物が生じるのに十分な時間接触させることを含む方法によって生成される化合物を含めて、本発明の化合物の代謝物を含む。

【0025】

「リポソーム」は、様々なタイプの脂質、リン脂質および/もしくは表面活性剤で構成される小胞であって、哺乳動物への薬物（例えば、本明細書で開示されるPI3キナーゼ阻害剤および、任意に、化学療法剤）の送達に有用なものである。リポソームの構成成分は、通常、生物学的な膜の脂質配置と同様に、二層構成に配置される。

【0026】

「キラル」という用語は鏡像パートナーを重ね合わせることができない特性(property of non-superimposability)を有する分子を指し、それに対して「アキラル」という用語はそれらの鏡像パートナーを重ね合わせることができる分子を指す。

【0027】

「立体異性体」という用語は、同一の化学構成を有するが、空間中の原子もしくは基の配置に関して異なる化合物を指す。

【0028】

「ジアステレオマー」は、キラル性の2又はそれ以上の中心を有し、かつそれらの分子が互いの鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは異なる物理特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性および反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は高解像度分析手順、例えば、電気泳動およびクロマトグラフィーの下で分離することができる。

【0029】

「鏡像異性体」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。

【0030】

本明細書で用いられる立体化学的な定義および慣例は、一般には、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本発明の化合物は不斉中心もしくはキラル中心を含むことができ、したがって、異なる立体異性体形態で存在することができる。ジアステレオマー、鏡像異性体およびアトロプ異性体に加えてそれらの混合物、例えば、ラセミ混合物を含むがそれらに限定されるものではない、本発明の化合物のすべての立体異性体形態が本発明の一部を形成することが意図される。多くの有機化合物は光学的に活性の形態で存在し、すなわち、それらは平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性化合物の記述において、接頭辞DおよびLもしくはRおよびSは、そのキラル中心周囲の分子の絶対配置を表すのに用いられる。接頭辞dおよびlもしくは(+)および(-)は、その化合物による平面偏光の回転の符号を示すのに用いられ、(-)もしくはlはその化合物が左旋性であることを意味する。(+)もしくはdが前に付く化合物は右旋性である。所定の化学構造に対して、これらの立体異性体は、それらが互いの鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体は鏡像異性体と呼ぶこともでき、そのような異性



体の混合物はしばしば鏡像異性混合物と呼ばれる。鏡像異性体の 50 : 50 混合物はラセミ混合物もしくはラセミ化合物と呼ばれ、これらは化学反応もしくはプロセスにおいて立体選択もしくは立体特異性が存在していない場合に生じ得る。「ラセミ混合物」および「ラセミ化合物」という用語は、光学活性を欠く 2 種類の鏡像異性体種の等モル混合物を指す。

#### 【0031】

「互変異性体」もしくは「互変異性形態」という用語は、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能である、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（別名、プロトトロピック（prototropic）互変異性体）にはプロトンの移動による相互変換、例えば、ケト - エノールおよびイミン - エナミン異性化が含まれる。原子価互変異性体には幾つかの結合電子の再編成による相互変換が含まれる。

10

#### 【0032】

アルキル基は、置換もしくは非置換である、直鎖もしくは分岐鎖飽和炭化水素ラジカルである。典型的には、それは  $C_1 - C_{20}$  アルキル、例えば、 $C_1 - C_{10}$  アルキル、例えば、 $C_1 - C_6$  アルキルである。 $C_1 - C_6$  アルキルは、典型的には、 $C_1 - C_4$  アルキルである。それは、例えば、メチル（Me、 $-CH_3$ ）、エチル（Et、 $-CH_2CH_3$ ）、1 - プロピル（n - Pr、n - プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ ）、2 - プロピル（i - Pr、i - プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ ）、1 - ブチル（n - Bu、n - ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2 - メチル - 1 - プロピル（i - Bu、i - ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2 - ブチル（s - Bu、s - ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、2 - メチル - 2 - プロピル（t - Bu、t - ブチル、 $-C(CH_3)_3$ ）、1 - ペンチル（n - ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2 - ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）、3 - ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)_2$ ）、2 - メチル - 2 - ブチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ）、3 - メチル - 2 - ブチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、3 - メチル - 1 - ブチル（ $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2 - メチル - 1 - ブチル（ $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、1 - ヘキシル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2 - ヘキシル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3 - ヘキシル（ $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ）、2 - メチル - 2 - ペンチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3 - メチル - 2 - ペンチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、4 - メチル - 2 - ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ）、3 - メチル - 3 - ペンチル（ $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ）、2 - メチル - 3 - ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル（ $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ）もしくは 3, 3 - ジメチル - 2 - ブチル（ $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ）であり得る。

20

30

#### 【0033】

アルキル基が置換されるとき、それは、典型的には、ハロゲン、アルコキシ、カルボシクリル、上で定義される 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基、OH、SR、CN、ニトロ、 $NR_2$ 、 $-COOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $S(O)_mR$  および  $-CONR_2$  から選択される 1 又はそれ以上の置換基  $R^{20}$  を担持し、ここで、各々の R は、H、非置換アルキルもしくは  $C_3 - C_{10}$  シクロアルキルであり、m は 1 もしくは 2 である。それは、例えば、ヒドロキシアルキル基、ハロアルキル基もしくは基 - alk - N( $R^4$ )( $R^5$ ) であり、ここで、alk はアルキレン鎖であり、 $R^4$  および  $R^5$  は、それらが結合する N 原子と共に、N、S および O から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含み、かつベンゼン環に融合していてもよく、かつ非置換の、もしくは置換されている、5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基を形成する。

40

#### 【0034】

典型的には、 $R^{20}$  は、ハロゲン、アルコキシ、カルボシクリル、上で定義される 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基、OH、CN、 $NR_2$ 、 $-COOR$  および  $-CONR_2$  から選択され、ここで各々の R は、H もしくは上で定義される非置換アルキルである。それ

50

は、例えば、ハロアルキル基もしくは基 - alk - N ( R <sup>6</sup> ) ( R <sup>5</sup> ) であり、ここで、alk はアルキレン鎖であり、R <sup>4</sup> および R <sup>5</sup> は、それらが結合する N 原子と共に、上で定義される 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基を形成する。

#### 【 0 0 3 5 】

アルキレン基は、非置換もしくは置換される、直鎖もしくは分岐鎖飽和二価炭化水素基である。典型的には、それは C <sub>1</sub> - C <sub>8</sub> アルキレン、例えば、C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキレンである。好ましくは、それは C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub> アルキレン、例えば、C <sub>2</sub> - C <sub>4</sub> アルキレン、例えば、メチレン、エチレン、i - プロピレン、n - プロピレン、t - ブチレン、s - ブチレンもしくは n - ブチレンである。それはペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレンおよびそれらの様々な分岐鎖異性体でもあり得る。アルキレン基が置換されるとき、それは、典型的には、上で定義される基 R <sup>2 0</sup> によって置換される。

10

#### 【 0 0 3 6 】

アルケニル基は、1 又はそれ以上の二重結合を有する、非置換もしくは置換される、直鎖もしくは分岐鎖炭化水素ラジカルである。典型的には、それは C <sub>2</sub> - C <sub>8</sub> アルケニル、例えば、C <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> アルケニル、例えば、アリル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニルもしくはヘキセニルである。アルケニル基が置換されるとき、それは、典型的には、上で定義される基 R <sup>2 0</sup> によって置換されるか、または非置換であるか、もしくは上で定義される R <sup>2 0</sup> によって置換されるアルキルによって置換される。

#### 【 0 0 3 7 】

アルキニル基は、1 又はそれ以上の三重結合を有する、非置換もしくは置換される、直鎖もしくは分岐鎖炭化水素ラジカルである。典型的には、それは C <sub>2</sub> - C <sub>8</sub> アルキニル、例えば、C <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> アルキニル、例えば、エチニル、プロピニルもしくはブチニルである。アルキニル基が置換されるとき、それは、典型的には、上で定義される基 R <sup>2 0</sup> によって置換されるか、または非置換であるか、もしくは上で定義される基 R <sup>2 0</sup> によって置換されるアルキルによって置換される。

20

#### 【 0 0 3 8 】

ハロアルキル基は、1 個又はそれ以上のハロゲン原子によって置換される、上で定義されるアルキル基である。それはペルハロアルキル基、例えば、トリフルオロメチルもしくはペルフルオロヘキシルであり得る。

#### 【 0 0 3 9 】

ハロゲンは、塩素、フッ素、臭素もしくはヨウ素である。それは、典型的には、臭素もしくはヨウ素である。

30

#### 【 0 0 4 0 】

アルコキシ基は、典型的には、C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルコキシ、例えば、C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub> アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、i - プロポキシ、n - プロポキシ、t - ブトキシ、n - ブトキシもしくは s - ブトキシである。それは非置換であるか、または、例えば、上で定義される基 R <sup>2 0</sup> によって、または非置換であるか、もしくは上で定義される基 R <sup>2 0</sup> によって置換されるアルキルによって、または非置換であるか、もしくは上で定義される基 R <sup>2 0</sup> によって置換されるアルキルによって置換される。典型的には、それはカルボシクリル、モルホリノ、OH、CN、NR <sub>2</sub>、- COOR もしくは - CONR <sub>2</sub> によって置換され、ここで、各々の R は H もしくは上で定義される非置換アルキルである。

40

#### 【 0 0 4 1 】

カルボシクリル基は、典型的には 3 ~ 10 個の炭素原子を有する、非芳香族飽和単環式炭化水素環である。それは C <sub>3</sub> - C <sub>8</sub> シクロアルキル基もしくは C <sub>5</sub> - C <sub>10</sub> シクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルもしくはシクロオクチルであり得る。カルボシクリル基は非置換であっても、あるいは、例えば、上で定義される基 R <sup>2 0</sup> によって置換されていてもよいし、または非置換であるか、もしくは上で定義される基 R <sup>2 0</sup> によって置換されるアルキルによって置換されていてもよい。典型的には、それはアルコキシ、モルホリノ、OH、CN、NR <sub>2</sub>、- COOR および - CONR <sub>2</sub> によって置換され、ここで、各々の R は H もしくは上

50

で定義される非置換アルキルである。

【0042】

本明細書で用いられる「シクリル」という用語は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルを表す。特には、シクリルはシクロプロピル基である。

【0043】

N、SおよびOから選択される0もしくは1個のさらなるヘテロ原子を含む5もしくは6員飽和N含有複素環基は、非置換であるか、もしくは置換され、典型的には、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンおよびチオモルホリンから選択される。

【0044】

上で定義される5もしくは6員飽和N含有複素環基が置換されるとき、それは、典型的には、1又はそれ以上の置換基、例えば、1、2もしくは3の置換基、典型的には、1もしくは2の置換基で置換される。典型的には、置換基は、非置換であるか、もしくは置換されたアルキル；非置換であるか、もしくは置換されたアルコキシ； $-NR_2$ 、 $-N(R''')$ -alk-OR、 $-alk-OR$ 、 $-O-alk-OR$ 、 $-alk-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-alk-Het$ 、 $-N(R)-Het$ 、 $-O-Het$ 、 $-N(R)-C(O)-alk-OR$ 、 $-C(O)-N(R)-alk-OR$ 、 $-alk-S(O)_2R$ 、 $-N(R)-alk-OR$ 、 $-alk-NR'R''$ 、 $-N(R''')-S(O)_2R$ 、 $S(O)_2R'''$ 、 $-alk-N(R)-alk-OR$ 、 $-S(O)_2-alk-OR$ 、第2の上で定義される5もしくは6員飽和N含有複素環基；非置換であるか、もしくは置換され、かつベンゼン環に融合していてもよい5もしくは6員N含有ヘテロアリール基、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、オキソ(=O)、 $-SO_2NR_2$ 、 $-SO_2-alk-NR_2$ および $-CO-alk-OR$ から選択され、ここで：alkは上で定義されるアルキレン鎖であり；Hetは、非置換であるか、もしくは置換された、本明細書で定義される5もしくは6員N含有ヘテロアリール基であり；RはHもしくはアルキルであるか、または、2つの基RがNに結合するとき、それらは、そのN原子と共に、非置換であるか、もしくは置換された、本明細書で定義される飽和5もしくは6員N含有複素環基を形成していてもよく；R'およびR''の各々は、独立に、H、アルキルもしくはアルコキシであり；R'''は、非置換であるか、または、例えば、 $CF_3$ 、 $NR_2$ 、OR、本明細書で定義される5もしくは6員飽和N含有複素環基または本明細書で定義される5もしくは6員N含有ヘテロアリール基によって置換されたアルキルであって、該複素環およびヘテロアリール基は非置換であるか、もしくは置換されている。それは、上で定義される基 $R^{20}$ によって置換されてもよいし、または非置換であるか、もしくは上で定義される基 $R^{20}$ によって置換されるアルキルによって置換されていてもよい。

【0045】

典型的には、上で定義される5もしくは6員飽和N含有複素環基は、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、第2の上で定義される5もしくは6員飽和N含有複素環基、非置換であるかもしくは置換され、かつベンゼン環に融合していてもよい5もしくは6員N含有ヘテロアリール基、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、 $-CONR$ 、オキソ(=O)、OH、 $-NSO_2R$ 、 $-SO_2NR_2$ または $-CO(CH_2)_nOR$ (ここで、RはHもしくはアルキルである)、 $-NR'R''$ (ここで、R'およびR''の各々は、独立に、H、アルキルもしくはアルコキシである)および $-SO_2R'''$ (ここで、R'''は、非置換であるか、もしくは、例えば、 $NR_2$ または上で定義される5もしくは6員飽和N含有複素環基によって置換されるアルキルである)から選択される基によって置換される。

【0046】

より典型的には、5もしくは6員飽和N含有複素環基は、非置換であるか、もしくは(例えば、上で定義される $R^{20}$ によって)置換される、上で定義されるアルキル；上で定義されるハロアルキル；非置換であるか、もしくは置換される、上で定義されるアルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、CN、ニトロ、アミノ、オキソ(=O)および $-NR'R''$

10

20

30

40

50

(ここで、R' および R'' の各々は、独立に、H もしくはアルキルである) から選択される 1 又はそれ以上の置換基によって置換される。

【0047】



ヘテロアリール基は、1、2、3 もしくは 4 個の環窒素原子並びに O、N および S から選択される 0、1 もしくは 2 個のさらなるヘテロ原子を含み、単環式もしくは二環式であり、かつ非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基である。それは、典型的には、5 ~ 12 員環である。ヘテロアリール基の例には、ピロール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、インダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、インドール、イソインドール、1, 3 - ジヒドロ - インドル - 2 - オン、ピリジン - 2 - オン、ピリジン、ピリジン - 3 - オール、イミダゾール、1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾロン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピラゾロピリジン、アミノピラゾリノン、イミダゾピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジンおよびイサチン基が含まれる。好ましい例には、インダゾール、インドール、ピラゾールおよびテトラゾール基が含まれる。これらの基は非置換であってもよいし、例えば、上で特定される基 R<sup>20</sup> によって、または非置換であるか、もしくは上で定義される基 R<sup>20</sup> によって置換されるアルキルによって置換されていてもよい。

【0048】

ベンゼン環に融合していてもよい 5 もしくは 6 員 N 含有ヘテロアリール基は、典型的には、ピロール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、インダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、インドール、イソインドール、1, 3 - ジヒドロ - インドル - 2 - オン、ピリジン - 2 - オン、ピリジン、ピリジン - 3 - オール、イミダゾール、1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾロン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピラゾロピリジン、アミノピラゾリノン、イミダゾピリジン、ピリミジン、ピリダジンおよびピラジンから選択される。そのようなヘテロアリール基が置換されるとき、それは上で定義される基 R<sup>20</sup> によって置換され得、または非置換であるか、もしくは上で定義される基 R<sup>20</sup> によって置換されるアルキルによって置換され得る。

【0049】

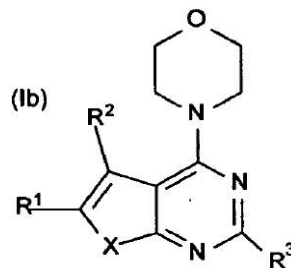
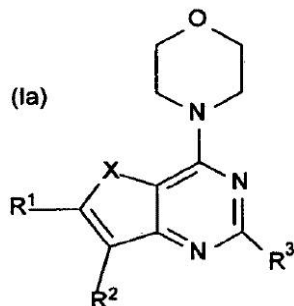
PI3キナーゼ阻害剤化合物

本発明は、PI3キナーゼによって調節される疾患、状態および/もしくは障害の治療において潜在的に有用である、4 - モルホリノチエノピリミジンおよびフラノピリミジン化合物である融合ピリミジン並びにそれらの医薬的に許容し得る塩を提供する。これらの化合物は、 および  を含む p110 アイソフォームを汎阻害剤 (pan inhibitor) として阻害することができる。これらの化合物は p110 アイソフォームの内の 1 つを選択的に阻害することによる p110 アイソフォーム選択的阻害剤であり得る。

【0050】

より具体的には、本発明は、式 I a もしくは I b :

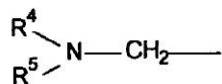
【化18】



(X は O もしくは S であり ;

R<sup>1</sup> は式、

## 【化 19】



の基であり、

$R^2$  は、H、ハロもしくは  $C_1 - C_6$  アルキルであり、

$R^4$  および  $R^5$  は、それらが結合する N 原子と共に、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、オキサゾリジノン、ジアゼパンおよび 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2, 2, 1 ] - ヘプタンから選択される基を形成し、それらの基は非置換であるか、あるいは - [ ( alk )<sub>q</sub> - NR ]<sub>r</sub> - S ( O )<sub>2</sub> - ( alk )<sub>q</sub> - Z もしくは - C ( O ) - ( alk )<sub>q</sub> - S ( O )<sub>2</sub> Z ( ここで、Z は  $R^{10}$  もしくは - NR<sup>11</sup> R<sup>12</sup> である ) によって、または非置換  $C_1 - C_6$  アルキル、ヒドロキシル -  $C_1 - C_6$  アルキル、オキソ ( = O )、- ( alk )<sub>q</sub> - OR、- C ( O ) - C ( R' )<sub>2</sub> - N ( R )<sub>2</sub>、- C ( R )<sub>2</sub> - C ( O ) - N ( R )<sub>2</sub>、- C ( O ) - ( NR )<sub>q</sub> - ( alk )<sub>q</sub> - OR、- C ( O ) - シクリル、- C ( O ) R、- C ( O ) OR、- C ( O ) - Tet もしくは - NR<sup>13</sup> R<sup>14</sup> によって置換されるか；

または、 $R^4$  および  $R^5$  の一方は、 $C_1 - C_6$  アルキル、- ( alk )<sub>q</sub> - ヘテロシクリルもしくは - ( alk )<sub>q</sub> - OR であり、他方は、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくは - ( alk )<sub>q</sub> - ヘテロシクリル基であり、ここで、該ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくはヘテロシクリルは非置換であるか、または  $C_1 - C_6$  アルキル、- ( alk )<sub>q</sub> - OR もしくは - S ( O )<sub>2</sub> R<sup>10</sup> によって置換され；

R は、H もしくは非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルであり；

各々の R' は、独立に、H もしくは非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、または 2 つの基 R' が、それらが結合する C 原子と共に、シクリル基を形成し；

$R^{10}$  は、H、シクリル、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルもしくは  $CF_3$  であり；

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々独立に、H、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルおよび - ( alk )<sub>q</sub> - OR から選択されるか、または  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらが結合する N 原子と共に、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基を形成し；

$R^{13}$  および  $R^{14}$  は、各々独立に、 $C_1 - C_6$  アルキル、- S ( O )<sub>2</sub> R<sup>10</sup> および - ( alk )<sub>q</sub> - OR から選択され；

Tet は、非置換であるか、もしくは置換される、テトラヒドロフラニルもしくはテトラヒドロピラニル基であり；

ヘテロシクリルは、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基であり；

シクリルは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル基であり；

各々の q は、独立に、0 もしくは 1 であり；

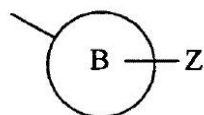
r は 0 もしくは 1 であり；

alk は  $C_1 - C_6$  アルキレンであり；並びに

$R^3$  は、

( a ) 下記式の基、

## 【化 20】



( 式中、B は、非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、Z は、H、- OR、- SR、 $CH_2OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $CF_2OH$ 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、- (  $CH_2$  )<sub>q</sub> OR、- (  $CH_2$  )<sub>q</sub> NR<sub>2</sub>、- C ( O ) N ( R )<sub>2</sub>、- NR<sub>2</sub>

、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $CN$ 、ハロゲンおよび $-NO_2$ から選択され、ここで、各々の $R$ は、 $H$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルおよび5～12員アリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、 $m$ は1もしくは2であり、並びに $q$ は0、1もしくは2である)

(b) 1、2、3もしくは4個の環窒素原子並びに $O$ および $S$ から選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を含み、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；  
から選択される)

の融合ピリミジンである化合物もしくはそれらの医薬的に許容し得る塩を提供し；  
ただし、

(i) 式(I a)における $X$ が $S$ であるとき、 $R^3$ はインドールもしくは3-ヒドロキシフェニル基以外であり；

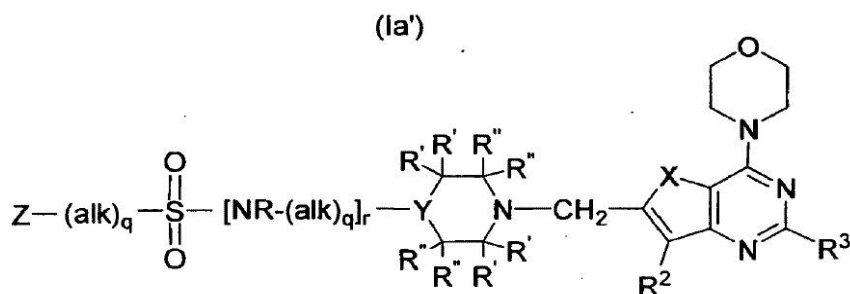
(ii) 式(I b)における $X$ が $S$ であるとき、 $R^3$ はインドール基以外であり；

(iii) 式(I a)においてのみ、 $X$ が $S$ であり、 $R^2$ が $H$ であり、および $R^3$ がインダゾル-4-イルであるとき、 $R^4$ および $R^5$ は、(i) 非置換であるか、もしくはメチル、 $-S(O)_2Me$ 、 $-S(O)_2NMe_2$ 、 $-alk-OH$ 、 $-alk-OMe$ 、 $-S(O)_2-alk-NMe_2$ および $-S(O)_2-alk-モルホリノ$ から選択される基によって置換されるピペラジン；または(ii)  $-S(O)_2Me$ 、 $-C(O)-NR^{13}R^{14}$  (ここで、 $R^{13}$ および $R^{14}$ の一方は $(alk)_q-OR$ である) から選択される基によって置換されるピペリジンを形成しない。

【0051】

一実施形態において、本発明は、式(I a')：

【化21】



(式中、

$X$ は $O$ もしくは $S$ であり；

$Y$ は $N$ もしくは $-CH-$ であり；

$R^2$ は、 $H$ 、ハロもしくは $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各々の $R'$ は、独立に、 $H$ 、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシル- $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または同じ炭素原子上の2つの基 $R'$ がオキソ( $=O$ )基を形成するか；あるいは、 $Y$ が $N$ であるとき、異なる炭素上の2つの基 $R'$ が $-CH_2-$ 橋頭(bridgehead)を一緒に形成し；

各々の $R''$ は、独立に、 $H$ もしくは $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または同じ炭素原子上の2つの基 $R''$ がオキソ( $=O$ )基を形成し；

$Z$ は、 $R^{10}$ もしくは $-(alk)_q-NR^{11}R^{12}$ であり；

$R^{10}$ は、 $H$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、非置換である $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $CF_3$ であり；

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々独立に、H、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルおよび - (alk)<sub>q</sub> - OR から選択されるか、または  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらが結合する N 原子と共に、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基を一緒に形成し；

q は 0 もしくは 1 であり；

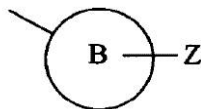
r は 0 もしくは 1 であり；

alk は  $C_1 - C_6$  アルキレンであり；並びに

$R^3$  は、

(a) 下記式の基、

【化 2 2】



(式中、B は非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びに Z は H、-OR、-SR、 $CH_2OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $CF_2OH$ 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-RC(O)N(R)_2$ 、CN、ハロゲンおよび  $-NO_2$  から選択され、ここで、各々の R は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキルおよび 5 ~ 12 員アリアルもしくはヘテロアリアル基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、m は 1 もしくは 2 であり、並びに q は 0、1 もしくは 2 である)

(b) 1、2、3 もしくは 4 個の環窒素原子並びに O および S から選択される 0、1 もしくは 2 個のさらなるヘテロ原子を含み、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリアル基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリアル基に融合するベンゼン環を含む基；

から選択される)

の融合ピリミジンである化合物もしくはそれらの医薬的に許容し得る塩を提供し；

ただし、

(i) X が S であるとき、 $R^3$  はインドールもしくは 3 - ヒドロキシフェニル基以外であり；

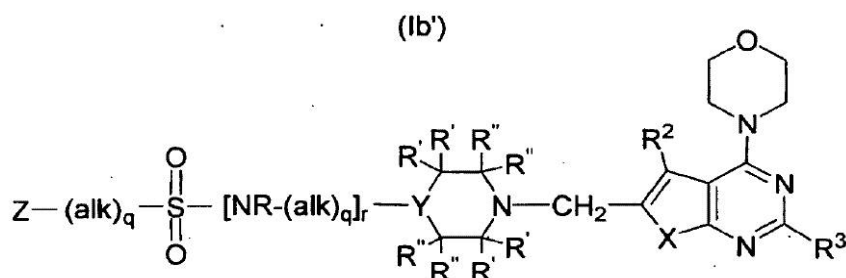
(ii) Y が N であり、 $R'$  および  $R''$  の各々が H であり、 $R^2$  が H であり、並びに  $R^3$  がインダゾル - 4 - イルであることが満足されるとき、Z は Me、- (alk)<sub>q</sub> - NMe<sub>2</sub> および - alk - モルホリノから選択される基以外であり；

(iii) Y が -CH- であり、 $R'$  および  $R''$  の各々が H であり、 $R^2$  が H であり、並びに  $R^3$  がインダゾル - 4 - イルであることが満足されるとき、Z は Me 以外である。

【0052】

別の実施形態において、本発明は、式 (Ib') ；

【化 2 3】



(式中、

10

20

30

40

50

XはOもしくはSであり；

YはNもしくは - CH - であり；

R<sup>2</sup>は、H、ハロもしくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

各々の R' は、独立に、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルもしくはヒドロキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであるか、または同じ炭素原子上の2つの基 R' がオキソ (= O) 基を形成するか；または、YがNであるとき、異なる炭素原子上の2つの基 R' が - CH<sub>2</sub> - 橋頭を一緒に形成し；

各々の R'' は、独立に、Hもしくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであるか、または同じ炭素原子上の2つの基 R'' がオキソ (= O) 基を形成し；

Zは、R<sup>10</sup> もしくは - (alk)<sub>q</sub> - NR<sup>11</sup> R<sup>12</sup> であり；

R<sup>10</sup> は、H、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル基、非置換である C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルもしくは CF<sub>3</sub> であり；

R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> は、各々独立に、H、非置換である C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルおよび - (alk)<sub>q</sub> - OR から選択されるか、または R<sup>11</sup> および R<sup>12</sup> は、それらが結合するN原子と共に、O、NおよびSから選択される0もしくは1個のさらなるヘテロ原子を含む5もしくは6員飽和N含有複素環基を一緒に形成し；

qは0もしくは1であり；

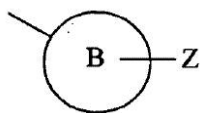
rは0もしくは1であり；

alkは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンであり；並びに

R<sup>3</sup> は、

(a) 下記式の基、

【化24】



(式中、Bは、非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びにZは、H、- OR、- SR、CH<sub>2</sub>OR、- CO<sub>2</sub>R、CF<sub>2</sub>OH、CH(CF<sub>3</sub>)OH、C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR、- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>、- C(O)N(R)<sub>2</sub>、- NR<sub>2</sub>、- NRC(O)R、- S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>、- OC(O)R、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、- NRS(O)<sub>m</sub>R、- RC(O)N(R)<sub>2</sub>、CN、ハロゲンおよび - NO<sub>2</sub> から選択され、ここで、各々のRは、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> シクロアルキルおよび5 ~ 12員のアリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、mは1もしくは2であり、並びにqは0、1もしくは2である)

(b) 1、2、3もしくは4個の環窒素原子並びにOおよびSから選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を含み、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；

から選択される)

【0053】

さらなる実施形態において、本発明は、式(Ia'')もしくは(Ib'')：

10

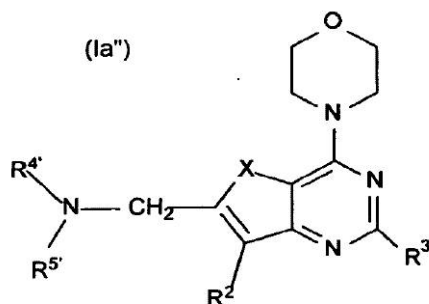
20

30

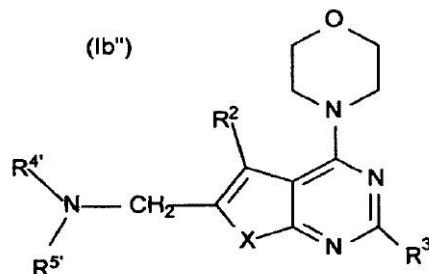
40



## 【化 2 5】



10



20

(式中、

XはOもしくはSであり；

 $R^2$ は、H、ハロもしくは $C_1 - C_6$ アルキルであり； $R^4$ は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(alk)_q$ -ヘテロシクリルもしくは $-(alk)_q - OR$ であり； $R^5$ は、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくは $-(alk)_q$ -ヘテロシクリル基であり、ここで、該ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくはヘテロシクリルは、非置換であるか、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(alk)_q - OR$ もしくは $-S(O)_2R^{10}$ によって置換され；Rは、H、非置換である $C_1 - C_6$ アルキルであり； $R^{10}$ は、H、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、非置換である $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $CF_3$ であり；

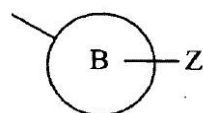
ヘテロシクリルは、O、NおよびSから選択される0もしくは1個のさらなるヘテロ原子を含む5もしくは6員飽和N含有複素環基であり；

qは0もしくは1であり；

alkは $C_1 - C_6$ アルキレンであり；並びに $R^3$ は、

(a)下記式の基、

## 【化 2 6】



40

(式中、Bは非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びにZは、H、  
 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $CH_2OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $CF_2OH$ 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-RC(O)N(R)_2$ 、 $CN$ 、ハロゲンおよび $-NO_2$ から選択され、ここで、各々のRは、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルおよび5～12員のアリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は

50

非置換であるか、もしくは置換され、 $m$ は1もしくは2であり、並びに $q$ は0、1もしくは2である)

(b) 1、2、3もしくは4個の環窒素原子並びにOおよびSから選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を含み、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；

から選択される)

の融合ピリミジンである化合物もしくはそれらの医薬的に許容し得る塩を提供し；

ただし、

(i) 式(Ia)におけるXがSであるとき、 $R^3$ はインドールもしくは3-ヒドロキシフェニル基以外であり；および

(ii) 式(Ib)におけるXがSであるとき、 $R^3$ はインドール基以外である。

【0054】

$R^1$ において、基 $R^4$ および $R^5$ は、典型的には、それらが結合するN原子と共に、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、オキサゾリジノン、ジアゼパンおよび2,5-ジアザ-ビシクロ[2,2,1]-ヘプタンから選択される基を形成する。典型的には、 $R^4$ および $R^5$ によって形成される基はピペリジン、ピペラジンもしくはピロリジンである。

【0055】

N原子と共に $R^4$ および $R^5$ によって形成される基は、非置換であるか、あるいは - [(alk)<sub>q</sub> - NR]<sub>r</sub> - S(O)<sub>2</sub> - (alk)<sub>q</sub> - Zによって、または非置換C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、オキソ(=O)、- (alk)<sub>q</sub> - OR、- C(O) - C(R)<sub>2</sub> - N(R)<sub>2</sub>、- C(R)<sub>2</sub> - C(O) - N(R)<sub>2</sub>、- C(O) - (NR)<sub>q</sub> - (alk)<sub>q</sub> - OR、- C(O) - シクリル - C(O)R、- C(O)ORもしくは - NR<sup>1 3</sup>R<sup>1 4</sup>によって置換される。

【0056】

あるいは、 $R^4$ および $R^5$ の一方は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、- (alk)<sub>q</sub> - ヘテロシクリルもしくは - (alk)<sub>q</sub> - ORであり、他方が、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくは - (alk)<sub>q</sub> - ヘテロシクリル基であり、該ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくはヘテロシクリル基は、非置換であるか、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、- (alk)<sub>q</sub> - ORもしくは - S(O)<sub>2</sub>R<sup>1 0</sup>によって置換される。

【0057】

ヘテロシクリルの例には、ピペリジン、例えば、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イルもしくはピペリジン-4-イル、特に、ピペリジン-4-イル；モルホリン；およびピロリジン、例えば、ピロリジン-2-イルもしくはピロリジン-3-イル基が含まれる。

【0058】

- [(alk)<sub>q</sub> - NR]<sub>r</sub> - S(O)<sub>2</sub> - (alk)<sub>q</sub> - Zの例には、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>1 0</sup>、- S(O)<sub>2</sub> - (alk)<sub>q</sub> - NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>および - (alk)<sub>q</sub> - NR - S(O)<sub>2</sub>R<sup>1 0</sup>が含まれる。- S(O)<sub>2</sub>R<sup>1 0</sup>の例には、- S(O)<sub>2</sub>Meおよび - S(O)<sub>2</sub> - シクロプロピルが含まれる。

【0059】

- C(O) - (alk)<sub>q</sub> - S(O)<sub>2</sub>Zの例には、- C(O) - CH<sub>2</sub> - S(O)<sub>2</sub>Me、- C(O) - CHMe - S(O)<sub>2</sub>Meおよび - C(O) - C(Me)<sub>2</sub> - S(O)<sub>2</sub>Meが含まれる。

【0060】

$R^{1 0}$ は、典型的には、H、メチル、プロピル(n-プロピルもしくはi-プロピルのいずれか)もしくはCF<sub>3</sub>である。

【0061】

10

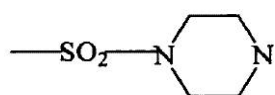
20

30

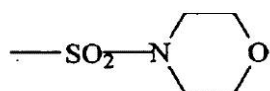
40

50

- S ( O ) <sub>2</sub> - ( a l k ) <sub>q</sub> - N R <sup>1 1</sup> R <sup>1 2</sup> の例には、 - S ( O ) <sub>2</sub> - N ( M e ) <sub>2</sub>、  
 - S ( O ) <sub>2</sub> - N H M e、 - S ( O ) <sub>2</sub> - N ( M e ) ( C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O M e )、 - S ( O ) <sub>2</sub> - N ( M e ) ( C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O H )、  
 【化 2 7】



および



が含まれる。

10

【 0 0 6 2 】

- ( a l k ) <sub>q</sub> - N R - S ( O ) <sub>2</sub> R <sup>1 0</sup> の例には、 - C H <sub>2</sub> N H ( S O <sub>2</sub> M e )、  
 - C H <sub>2</sub> N ( M e ) ( S O <sub>2</sub> M e )、 - N H - S O <sub>2</sub> M e および - N ( M e ) ( S O <sub>2</sub> M e )  
 ) が含まれる。

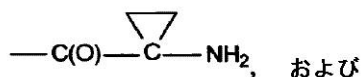
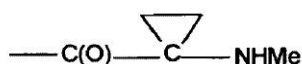
【 0 0 6 3 】

- ( a l k ) <sub>q</sub> - O R の例には、 - O H、 - O M e、 - C H <sub>2</sub> O H、 - C H <sub>2</sub> O M e、  
 - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O M e、 - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O H、 - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O M e および - C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> O H が含まれる。

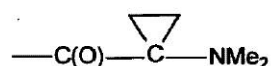
【 0 0 6 4 】

- C ( O ) - C ( R ' ) <sub>2</sub> - N ( R ) <sub>2</sub> の例には、 - C ( O ) - C H <sub>2</sub> - N ( M e ) <sub>2</sub>、  
 - C ( O ) - C H <sub>2</sub> - N H M e、 - C ( O ) - C H <sub>2</sub> - N H <sub>2</sub>、 - C ( O ) - C H M e  
 - N ( M e ) <sub>2</sub>、 - C ( O ) - C H M e - N H M e、 - C ( O ) - C H M e - N H <sub>2</sub>、 -  
 C ( O ) - C ( M e ) <sub>2</sub> - N ( M e ) <sub>2</sub>、 - C ( O ) - C ( M e ) <sub>2</sub> - N H M e、 - C ( O ) - C ( M e ) <sub>2</sub> - N H <sub>2</sub>、  
 【化 2 8】

20



30



が含まれる。

【 0 0 6 5 】

- C ( R ) <sub>2</sub> - C ( O ) - N ( R ) <sub>2</sub> の例には、 - C ( M e ) <sub>2</sub> - C ( O ) - N H <sub>2</sub>、  
 - C H <sub>2</sub> - C ( O ) - N H <sub>2</sub>、 - C H M e - C ( O ) - N H <sub>2</sub>、 - C ( M e ) <sub>2</sub> - C ( O )  
 ) - N H M e、 - C H <sub>2</sub> - C ( O ) - N H M e、 - C H M e - C ( O ) - N H M e、 - C  
 ( M e ) <sub>2</sub> - C ( O ) - N ( M e ) <sub>2</sub>、 - C H <sub>2</sub> - C ( O ) - N ( M e ) および - C H M  
 e - C ( O ) - N ( M e ) <sub>2</sub> が含まれる。

40

【 0 0 6 6 】

- C ( O ) - ( N R ) <sub>q</sub> - ( a l k ) <sub>q</sub> - O R の、各々の q が 1 であるときの例には、  
 - C ( O ) - N ( M e ) - C H <sub>2</sub> - O M e、 - C ( O ) - N ( M e ) - C H <sub>2</sub> - O H、 -  
 C ( O ) - N H - C H <sub>2</sub> - O H および - C ( O ) - N H - C H <sub>2</sub> - O M e が含まれる。

【 0 0 6 7 】

- C ( O ) - ( N R ) <sub>q</sub> - ( a l k ) <sub>q</sub> - O R の、一方の q が 0 であり、かつ他方の q  
 が 1 であるときの例には、 - C ( O ) - C H <sub>2</sub> - O M e、 - C ( O ) - C H ( M e ) - O  
 M e、 - C ( O ) - C ( M e ) <sub>2</sub> - O M e、 - C ( O ) - C H <sub>2</sub> - O H、 - C ( O ) - C  
 H ( M e ) - O H、 - C ( O ) - C ( M e ) <sub>2</sub> - O H および - C ( O ) - C H ( M e ) -

50

OMeが含まれる。

【0068】

-C(O)-シクリルの例には-C(O)-(シクロプロピル)が含まれる。

【0069】

-C(O)Rの例には、-C(O)H、-C(O)Me、-C(O)Etおよび-C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>が含まれる。

【0070】

-C(O)ORの例には、-C(O)OH、-C(O)OMe、-C(O)OEtおよび-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>が含まれる。

【0071】

R<sup>3</sup>の定義(a)において、フェニル環Bは(基Zは別として)非置換であるか、もしくは置換される。それが非置換であるとき、基Zは唯一の置換基である。Zはフェニル環の2、3、4、5もしくは6位であり得る。典型的には、それは2、3もしくは4位であり、より典型的には、3もしくは4位である。Zは、最も典型的には、部分-BZが置換フェニル環となるように、H以外である。基Zの具体的な例には、-OH、-CH<sub>2</sub>OH、F、Cl、1-ヒドロキシエチル、-NHS(O)<sub>2</sub>Me、-NC(O)Me、-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>Meおよび-C(O)Meが含まれる。

【0072】

フェニル環Bが置換されるとき、それは、典型的には、基Zに加えて、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、CN、NO<sub>2</sub>、OR'、SR'、NR'<sub>2</sub>、C(O)R'、SOR'、SO<sub>2</sub>R'、SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>、NC(O)R'およびCO<sub>2</sub>R'から選択される1又はそれ以上の置換基を含み、ここで、各々のR'は独立にHもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。

【0073】

R<sup>3</sup>の定義(b)において、ヘテロアリール基は非置換であるか、もしくは置換される。それは、典型的には、インダゾール、インドール、ピリジン、ピリミジン、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、イミダゾールおよびピラゾールから選択され、それらの各々はあらゆる利用可能な環CもしくはN原子を介して連結する。例えば、インダゾール基は、インダゾール-4-イル、インダゾール-5-イルもしくはインダゾール-6-イルとして連結することができる。ピリミジンは、ピリミジン-1-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-3-イルもしくはピリミジン-4-イルとして連結することができる。ピリジンは、ピリジン-1-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルもしくはピリジン-4-イルとして連結することができる。ベンゾイミダゾールは、Nを介して、ベンゾイミダゾール-1-イルとして連結することができる。キノリンは、キノリン-3-イルもしくはキノリン-4-イルとして連結することができる。イソキノリンは、イソキノリン-3-イルもしくはイソキノリン-4-イルとして連結することができる。イミダゾールは、Nを介して、イミダゾール-1-イルとして連結することができる。

【0074】

ヘテロアリール基が置換される場合、それは基Z、上で定義されるR<sup>20</sup>、非置換であるか、もしくは上で定義されるR<sup>20</sup>によって置換されるアルキル、フェニル環B上のさらなる置換基として上で指定されるあらゆる基およびオキソ基(=O)から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換され得る。典型的には、置換される場合、ヘテロアリール基は、OH、OMe、NH<sub>2</sub>、NMe<sub>2</sub>、FもしくはClによって置換される。一実施形態において、ヘテロアリール基は非置換である。

【0075】

R<sup>3</sup>の定義(c)において、ベンゼン環は非置換であるか、もしくは置換される。それが置換される場合、基Z、上で定義されるR<sup>20</sup>、非置換であるか、もしくは上で定義されるR<sup>20</sup>によって置換されるアルキルおよびフェニル環B上のさらなる置換基として上で指定される基のいずれかから選択される1又はそれ以上の置換基によって置換され得る。ベンゼン環が融合するヘテロアリール基は、それ自体非置換であるか、あるいは、例え

10

20

30

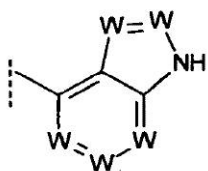
40

50

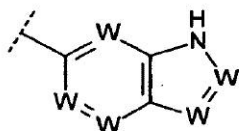
ば、基 Z、 $R^{20}$ 、または非置換であるか、もしくは上で定義される基  $R^{20}$  によって置換されるアルキルによって；フェニル環 B 上のさらなる置換基の選択肢として上で指定されるあらゆる基によって；またはオキソ基 (=O) によって、置換される。一実施形態において、ベンゼン環およびヘテロアリール基の両者は非置換である。

【0076】

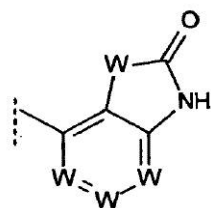
上で定義される  $R^3$  の定義 (b) および (c) に含まれる基には以下の構造が含まれ、  
【化29】



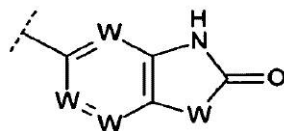
1 i



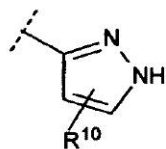
1 ii



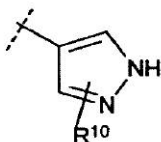
1 iii



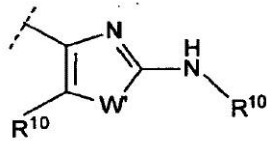
1 iv



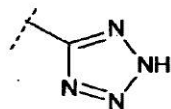
2 i



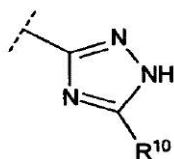
2 ii



2 iii



2 iv



2 v

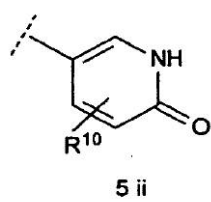
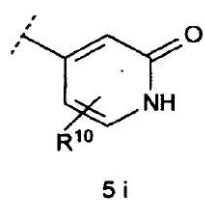
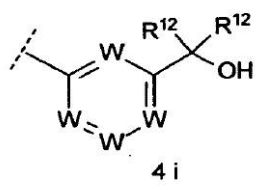
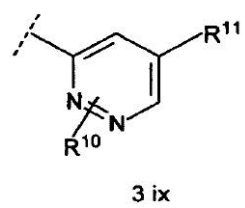
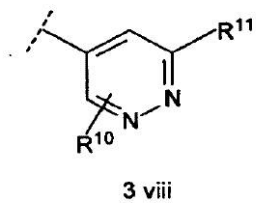
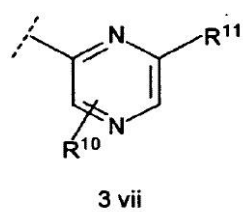
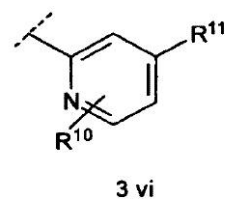
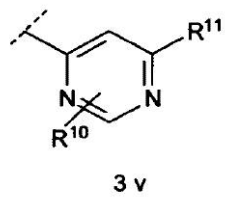
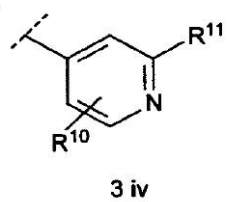
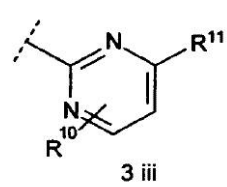
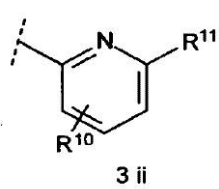
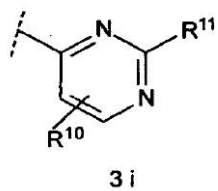
10

20

30

40

## 【化 3 0】



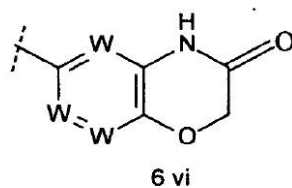
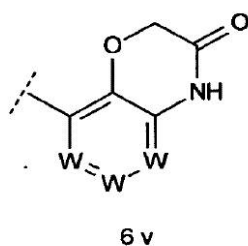
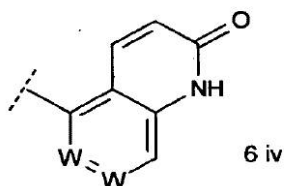
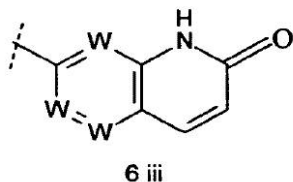
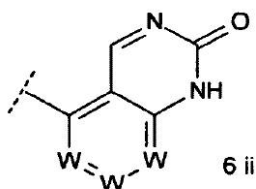
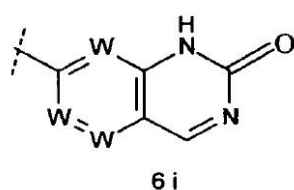
10

20

30

40

## 【化 3 1】



式中、各々の  $R^{10}$  は、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_6$  アシル、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_tNR'R''$ 、アリール、ヘテロアリール、スルホニルおよびハロゲンから独立に選択され、ここで、 $R'$  および  $R''$  は各々独立に H もしくは  $C_1 - C_6$  アルキルであり、および  $t$  は 1 もしくは 2 であり；

各々の  $R^{11}$  は、 $-OR^{10}$  および  $-N(R^{10})_2$  から独立に選択され、ここで、 $R^{10}$  は上で定義される通りであり；

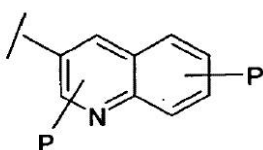
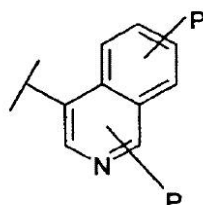
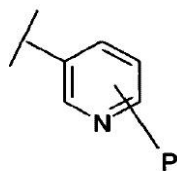
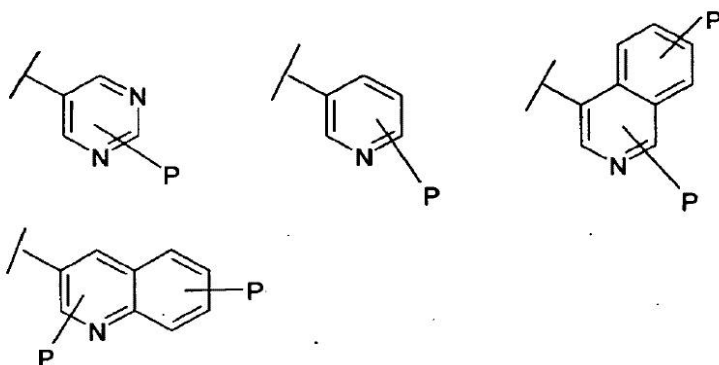
各々の  $R^{12}$  は独立に H、F もしくは  $CF_3$  であり；

各々の  $W$  は  $CR^{10}$  および N から独立に選択され、ここで、 $R^{10}$  は上で定義される通りであり；並びに  $W'$  は O、S および  $NR^{12}$  から選択され、ここで、 $R^{12}$  は上で定義される通りである。

## 【0077】

$R^3$  の典型的な例には、

## 【化 3 2】



が含まれ、式中、 $P$  は、H、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-CN$ 、ハロおよび  $C_1 - C_6$  アルキルから選択される。

## 【0078】

10

20

30

40

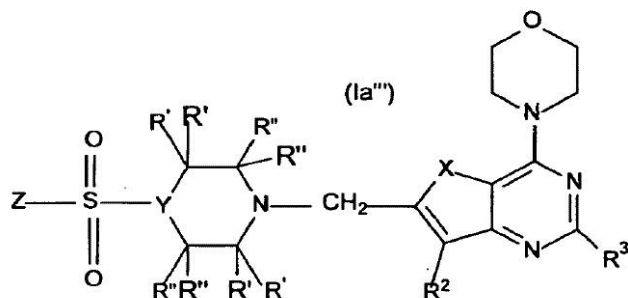
50

典型的には、本発明の化合物においては、 $R^3$  は上で定義される定義 (a) もしくは (b) を採る。

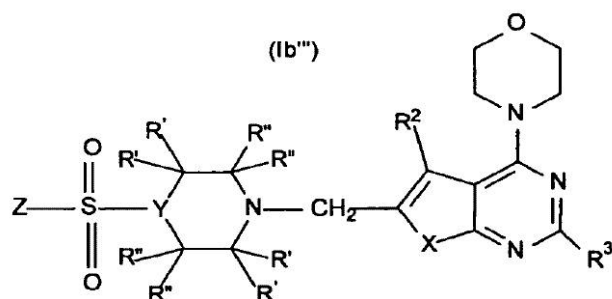
【 0 0 7 9 】

一態様において、本発明は、式 (I a''') もしくは (I b''') :

【 化 3 3 】



10



20

(式中、

$R^2$ 、 $R^3$ 、X、Y、Z、 $R'$  および  $R''$  は、式 (I a') および (I b') について上で定義される通りである)

の融合ピリミジンである化合物もしくはそれらの医薬的に許容し得る塩を提供し；

ただし、式 (I a''') のみにおいて、

(i) X が S であるとき、 $R^3$  はインドールもしくは 3 - ヒドロキシフェニル基以外であり；

30

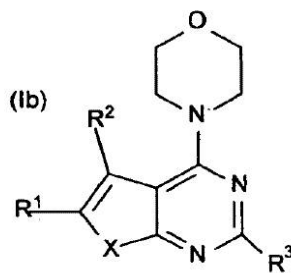
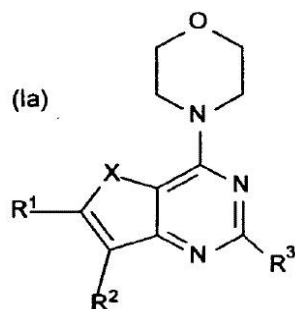
(ii) Y が N であり、 $R'$  および  $R''$  の各々が H であり、 $R^2$  が H であり、および  $R^3$  がインダゾル - 4 - イルであることを満足するとき、Z は Me、- (alk)<sub>q</sub> - NMe<sub>2</sub> および - alk - モルホリノから選択される基以外であり；並びに

(iii) Y が - CH - であり、 $R'$  および  $R''$  の各々が H であり、 $R^2$  が H であり、および  $R^3$  がインダゾル - 4 - イルであることを満足するとき、Z は Me 以外である。

【 0 0 8 0 】

一態様において、本発明は、式 (I a) もしくは (I b)、

【 化 3 4 】



40

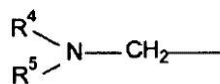
(式中、

X は O もしくは S であり；

50



R<sup>1</sup> は式、  
【化 3 5】



の基であり、

R<sup>2</sup> は H、ハロもしくは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、それらが結合する N 原子と共に、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、オキサゾリジノン、ジアゼパンおよび 2, 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2, 2, 1 ] - ヘプタンから選択される基を形成し、その基は非置換であるか、または - [ ( a l k )<sub>q</sub> - NR ]<sub>r</sub> S ( O )<sub>2</sub> - ( a l k )<sub>q</sub> - Z もしくは - C ( O ) - ( a l k )<sub>q</sub> - S ( O )<sub>2</sub> Z ( ここで、Z は、R<sup>1 0</sup> もしくは - NR<sup>1 1</sup> R<sup>1 2</sup> である ) によって、または非置換 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシル - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、オキソ ( = O )、- ( a l k )<sub>q</sub> - OR、- C ( O ) - C ( R ' )<sub>2</sub> - N ( R )<sub>2</sub>、- C ( R )<sub>2</sub> - C ( O ) - N ( R )<sub>2</sub>、- C ( O ) - ( NR )<sub>q</sub> - ( a l k )<sub>q</sub> - OR、- C ( O ) - シクリル、- C ( O ) R、- C ( O ) OR、- C ( O ) - Tet もしくは - NR<sup>1 3</sup> R<sup>1 4</sup> によって置換され、ただし、式 ( I a ) のみにおいて、X が S であり、R<sup>2</sup> が H であり、および R<sup>3</sup> がインダゾル - 4 - イルであるとき、該基は ( i ) 非置換であるか、もしくはメチル、- S ( O )<sub>2</sub> Me、- S ( O )<sub>2</sub> NMe<sub>2</sub>、- a l k - OH、- a l k - OMe、- S ( O )<sub>2</sub> - a l k - NMe<sub>2</sub> および - S ( O )<sub>2</sub> - a l k - モルホリノから選択される基によって置換されるピペラジン；並びに ( i i ) - S ( O )<sub>2</sub> Me、- C ( O ) - NR - ( a l k )<sub>q</sub> - OR、- NMe - S ( O )<sub>2</sub> - Me、メチル、ピペリジンおよび - NR<sup>1 3</sup> R<sup>1 4</sup> ( ここで、R<sup>1 3</sup> および R<sup>1 4</sup> の一方は - ( a l k )<sub>q</sub> - OR である ) から選択される基によって置換されるピペリジン以外であるか；

または R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> の一方は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、- ( a l k )<sub>q</sub> - ヘテロシクリルもしくは - ( a l k )<sub>q</sub> - OR であり、および他方は、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくは - ( a l k )<sub>q</sub> - ヘテロシクリル基であり、ここで、該ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくはヘテロシクリルは非置換であるか、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、- ( a l k )<sub>q</sub> - OR もしくは - S ( O )<sub>2</sub> R<sup>1 0</sup> によって置換され；

R は H もしくは非置換である C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

各々の R ' は、独立に、H もしくは非置換である C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、または 2 つの基 R ' が、それらが結合する C 原子と共に、シクリル基を形成し；

R<sup>1 0</sup> は、H、非置換である C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルもしくは C F<sub>3</sub> であり；

R<sup>1 1</sup> および R<sup>1 2</sup> は、各々独立に、H、非置換である C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルおよび - ( a l k )<sub>q</sub> - OR から選択されるか、または R<sup>1 1</sup> および R<sup>1 2</sup> は、それらが結合する N 原子と共に、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基と一緒に形成し；

R<sup>1 3</sup> および R<sup>1 4</sup> は、各々独立に、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、- S ( O )<sub>2</sub> R<sup>1 0</sup> および - ( a l k )<sub>q</sub> - OR から選択され；

Tet は、テトラヒドロフラニルもしくはテトラヒドロピラニル基であり、その基は非置換であるか、もしくは置換され；

ヘテロシクリルは、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基であり；

シクリルは C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル基であり；

各々の q は独立に 0 もしくは 1 であり；

r は 0 もしくは 1 であり；

a l k は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンであり；並びに

R<sup>3</sup> は、

( a ) 下記式の基、

10

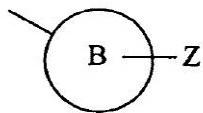
20

30

40

50

## 【化 3 6】



(式中、Bは、非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びにZは、H、  
 -OR、-SR、CH<sub>2</sub>OR、-CO<sub>2</sub>R、CF<sub>2</sub>OH、CH(CF<sub>3</sub>)OH、C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>、-NRC(O)R、-S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>m</sub>R、-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、CN、ハロゲンおよび-NO<sub>2</sub>から選択され、ここで、各々のRは、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルおよび5~12員のアリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、mは1もしくは2であり、並びにqは0、1もしくは2である)

10

(b) 1、2、3もしくは4個の環窒素原子並びにOおよびSから選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を含み、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；

から選択される)

20

の融合ピリジンである化合物もしくはそれらの医薬的に許容し得る塩を提供し；  
 ただし、

(i) 式(Ia)におけるXがSであるとき、R<sup>3</sup>はインドールもしくは3-ヒドロキシフェニル基以外であり；および

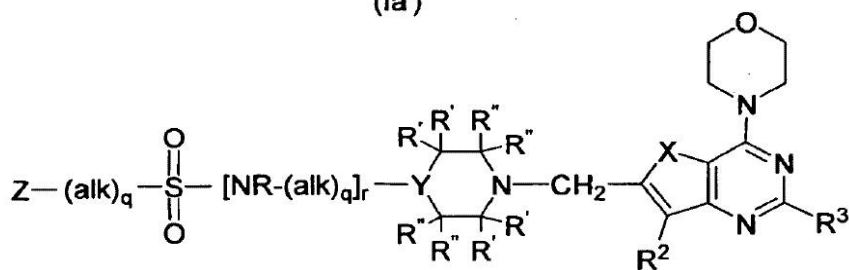
(ii) 式(Ib)におけるXがSであるとき、R<sup>3</sup>はインドール基以外である。

## 【0081】

一態様において、本発明は、式(Ia')：

## 【化 3 7】

(Ia')



30

(式中、

XはOもしくはSであり；

YはNもしくは-CH-であり；

40

R<sup>2</sup>はH、ハロもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

各々のR'は、独立に、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはヒドロキシル-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであるか、または同じ炭素原子上の2つの基R'がオキソ(=O)基を形成するか；  
 または、YがNであるとき、異なる炭素原子上の2つの基R'が-CH<sub>2</sub>-橋頭を一緒に形成し；

各々のR''は、独立に、HもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであるか、または同じ炭素原子上の2つの基R''がオキソ(=O)基を形成し；

ZはR<sup>10</sup>もしくは-(alk)<sub>q</sub>-R<sup>11</sup>R<sup>12</sup>であり；

R<sup>10</sup>はH、非置換であるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはCF<sub>3</sub>であり；

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、各々独立に、H、非置換であるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルおよび-(a

50

1 k)  $q$  - OR から選択されるか、または  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらが結合する N 原子と共に、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基と一緒に形成し；

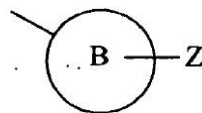
$q$  は 0 もしくは 1 であり；

$alk$  は  $C_1 - C_6$  アルキレンであり；並びに

$R^3$  は、

(a) 下記式の基、

【化 38】



10

(式中、B は非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びに Z は H、-OR、-SR、 $CH_2OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $CF_2OH$ 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、CN、ハロゲンおよび  $-NO_2$  から選択され、ここで、各々の R は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキルおよび 5 ~ 12 員のアリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、m は 1 もしくは 2 であり、並びに  $q$  は 0、1 もしくは 2 である)

20

(b) 1、2、3 もしくは 4 個の環窒素原子並びに O および S から選択される 0、1 もしくは 2 個のさらなるヘテロ原子を含み、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；

から選択される)

の融合ピリミジンである化合物もしくはそれらの医薬的に許容し得る塩を提供し；

ただし、

(i) X が S であるとき、 $R^3$  はインドールもしくは 3 - ヒドロキシフェニル基以外であり；

30

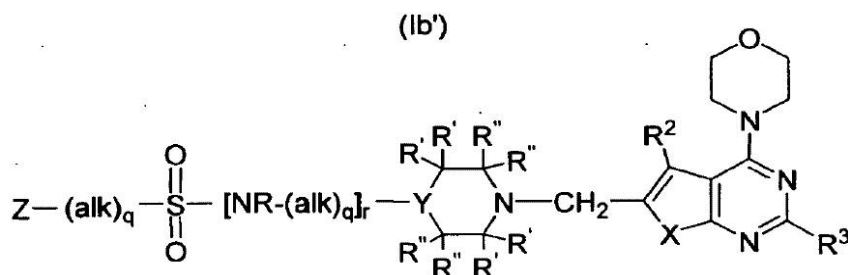
(ii) Y が N であり、 $R'$  および  $R''$  の各々が H であり、 $R^2$  が H であり、および  $R^3$  がインダゾル - 4 - イルであることを満足するとき、Z は Me、 $-(alk)_q - NMe_2$  および  $alk - モルホリノ$  から選択される基以外であり；

(iii) Y が  $-CH-$  であり、 $R'$  および  $R''$  の各々が H であり、 $R^2$  が H であり、および  $R^3$  がインダゾル - 4 - イルであることを満足するとき、Z は Me 以外である。

【0082】

一態様において、本発明は、式 (Ib')：

【化 39】



40

(式中、

X は O もしくは S であり；

Y は N もしくは  $-CH-$  であり；

50

$R^2$  は H、ハロもしくは  $C_1 - C_6$  アルキルであり；

各々の  $R'$  は、独立に、H、 $C_1 - C_6$  アルキルもしくはヒドロキシ -  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、または同じ炭素原子上の 2 つの基  $R'$  がオキソ (= O) 基を形成するか；または、Y が N であるとき、異なる炭素原子上の 2 つの基  $R'$  が  $-CH_2-$  橋頭を一緒に形成し；

各々の  $R''$  は、独立に、H もしくは  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、または同じ炭素原子上の 2 つの基  $R''$  がオキソ (= O) 基を形成し；

Z は  $R^{10}$  もしくは  $-(alk)_q - NR^{11}R^{12}$  であり；

$R^{10}$  は H、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルもしくは  $CF_3$  であり；

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、各々独立に、H、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルおよび  $-(alk)_q - OR$  から選択されるか、または  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらが結合する N 原子と共に、O、N および S から選択される 0 もしくは 1 個のさらなるヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員飽和 N 含有複素環基を一緒に形成し；

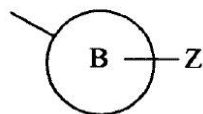
q は 0 もしくは 1 であり；

alk は  $C_1 - C_6$  アルキレンであり；並びに

$R^3$  は、

(a) 下記式の基、

【化 40】



(式中、B は非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びに Z は H、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $CH_2OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $CF_2OH$ 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $CN$ 、ハロゲンおよび  $-NO_2$  から選択され、ここで、各々の R は H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキルおよび 5 ~ 12 員のアリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、m は 1 もしくは 2 であり、並びに q は 0、1 もしくは 2 である)

(b) 1、2、3 もしくは 4 個の環窒素原子並びに O および S から選択される 0、1 もしくは 2 個のさらなるヘテロ原子を含み、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；

から選択される)

の融合ピリミジンである化合物もしくはそれらの医薬的に許容し得る塩を提供する。

【0083】

一態様において、本発明は、式 (Ia'') もしくは (Ib'')：

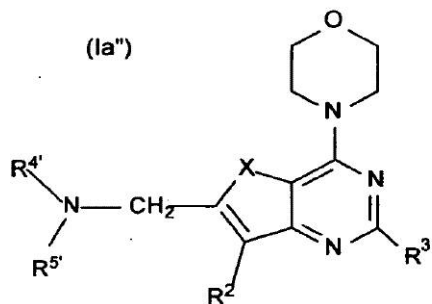
10

20

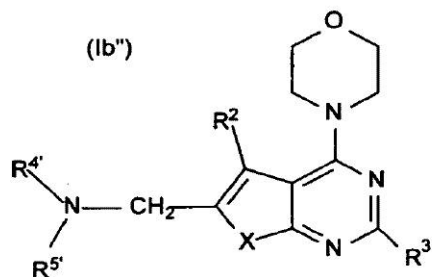
30

40

## 【化 4 1】



10



20

(式中、

XはOもしくはSであり；

 $R^2$ はH、ハロもしくは $C_1 - C_6$ アルキルであり； $R^4$ は $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(alk)_q$ -ヘテロシクリルもしくは $-(alk)_q - OR$ であり； $R^5$ はピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくは $-(alk)_q$ -ヘテロシクリル基であり、ここで、該ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくはヘテロシクリル基は、非置換であるか、または $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(alk)_q - OR$ もしくは $-S(O)_2 R^{10}$ によって置換され；RはH、非置換である $C_1 - C_6$ アルキルであり； $R^{10}$ はH、非置換である $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $CF_3$ であり；

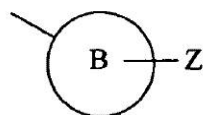
ヘテロシクリルはO、NおよびSから選択される0もしくは1個のさらなるヘテロ原子を含む5もしくは6員飽和N含有複素環基であり；

qは0もしくは1であり；

alkは $C_1 - C_6$ アルキレンであり；並びに $R^3$ は、

(a) 下記式の基、

## 【化 4 2】



40

(式中、Bは非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びにZはH、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $CH_2OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $CF_2OH$ 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $CN$ 、ハロゲンおよび $-NO_2$ から選択され、ここで、各々のRはH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルおよび5～12員のアリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、mは1もしくは2であり、並びにqは0、1もしくは

50

2である)

(b) 1、2、3もしくは4個の環窒素原子並びにOおよびSから選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を含み、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；

から選択される)

の融合ピリミジンである化合物もしくはそれらの医薬的に許容し得る塩を提供し；

ただし、

(i) 式(I a ")におけるXがSであるとき、R<sup>3</sup>はインドールもしくは3 - ヒドロキシフェニル基以外であり；および 10

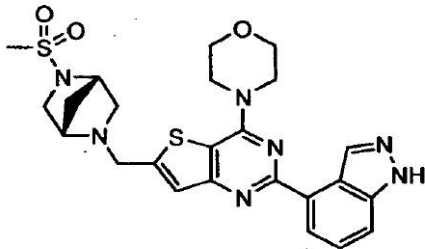
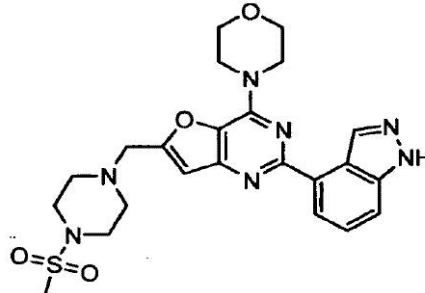
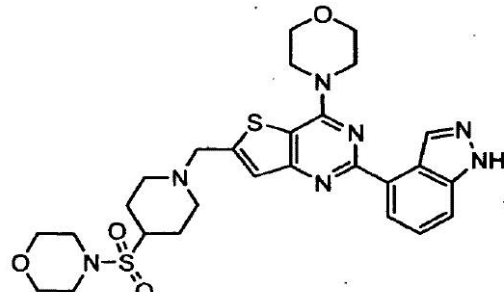
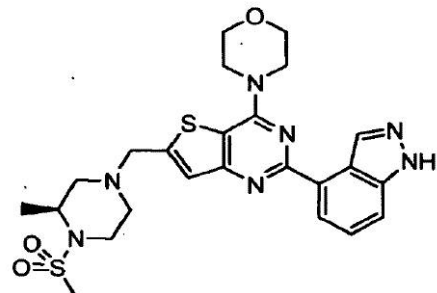
(ii) 式(I b ")におけるXがSであるとき、R<sup>3</sup>はインドール基以外である。

【0084】

本発明の化合物の具体的な例には以下が含まれる：

【化 4 3】

表 1a

化合物番号	構造	名称
1		(1S,4S)-2-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-5-methylsulfonyl-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane (1S, 4S) - 2 - ( (2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) メチル) - 5-メチルスルホニル-2,5-ジアザ-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン
2		2-(1H-indazol-4-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinofuro[3,2-d]pyrimidine 2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - ( (4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル) メチル) - 4-モルホリノフロ [3, 2-d] ピリミジン
3		2-(1H-indazol-4-yl)-6-((4-(N-morpholino)sulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine 2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - ( (4 - (N-モルホリノ) スルホニルピペラジン-1-イル) メチル) - 4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン
4.		2-(1H-indazol-4-yl)-6-(((3S,5R)-3-methyl-4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine 2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - ( ( (3S, 5R) - 3-メチル-4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル) メチル) - 4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン

10

20

30

## 【化 4 4】

5.		6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholino-2-(pyrimidin-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine 6-((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノ-2-(ピリミジン-5-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン
6.		2-(1H-indazol-4-yl)-6-(((3S,5R)-3,5-dimethyl-4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine 2-(1H-インダゾル-4-イル)-6-(((3S,5R)-3,5-ジメチル-4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン
7.		6-(((2R,6S)-4-methylsulfonyl-2,6-dimethylpiperazin-1-yl)methyl)-2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine 6-(((2R,6S)-4-メチルスルホニル-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン
8.		6-(((2R,6S)-4-isopropylsulfonyl-2,6-dimethylpiperazin-1-yl)methyl)-2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine 6-(((2R,6S)-4-イソプロピルスルホニル-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン

10

20

30



【化 4 5】

9.		<b>6-(((2R,6S)-4-trifluoromethylsulfonyl-2,6-dimethylpiperazin-1-yl)methyl)-2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 6 - ( ( ( 2 R , 6 S ) - 4 - トリフルオロメチルスルホニル - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン
10.		<b>6-(((R)-4-methylsulfonyl-3-methylpiperazin-1-yl)methyl)-2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 6 - ( ( ( R ) - 4 - メチルスルホニル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン
11.		<b>3-(6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide</b> 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) ベンゼンスルホンアミド
12.		<b>(4-(6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)methanol</b> ( 4 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) フェニル ) メタノール

10

20

30

40

【化 4 6】

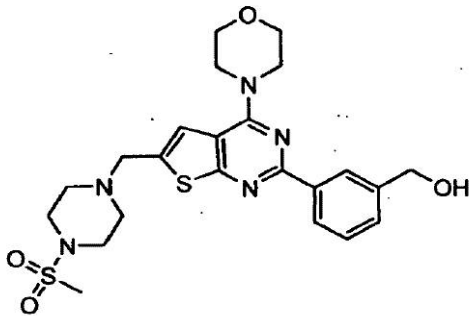
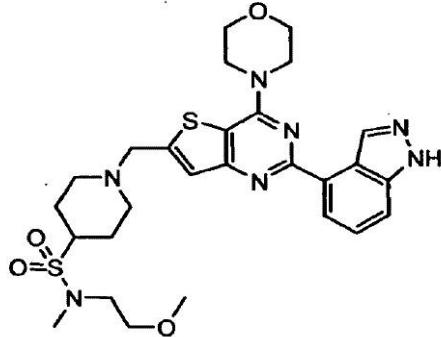
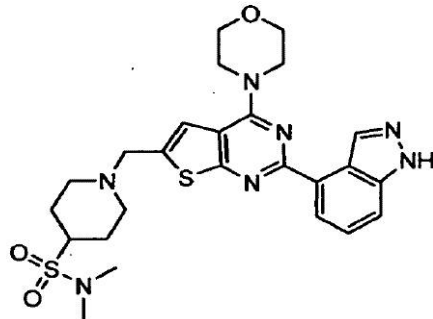
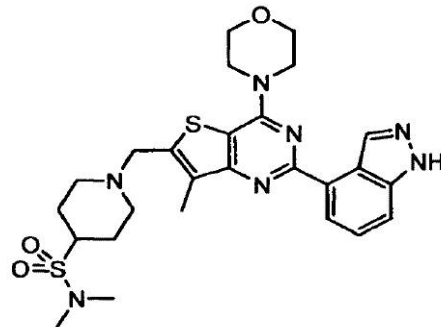
13.		<b>3-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)benzamide</b> 3-((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ベンゾアミド
14.		<b>1-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-4-methylsulfonylpiperazin-2-one</b> 1-((2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)-4-メチルスルホニルピペラジン-2-オン
15.		<b>1-4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-amino-2-methylpropan-1-one</b> 1-4-((2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オン
16.		<b>2-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidine</b> 2-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-1-イル)-6-((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン

10

20

30

## 【化 47】

17.		<b>(3-(6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)methanol</b> (3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノール
18.		<b>2-(1H-indazol-4-yl)-6-((4-N-methyl-N-methoxyethylaminosulfonylpiperidin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2-(1H-インダゾル-4-イル)-6-(4-N-メチル-N-メトキシエチルアミノスルホニルピペリジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン
19.		<b>2-(1H-indazol-4-yl)-6-((4-N,N-dimethylaminosulfonylpiperidin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidine</b> 2-(1H-インダゾル-4-イル)-6-(4-N,N-ジメチルアミノスルホニルピペリジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン
20.		<b>2-(1H-indazol-4-yl)-6-((4-N,N-dimethylaminosulfonylpiperidin-1-yl)methyl)-7-methyl-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2-(1H-インダゾル-4-イル)-6-(4-N,N-ジメチルアミノスルホニルピペリジン-1-イル)メチル)-7-メチル-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン

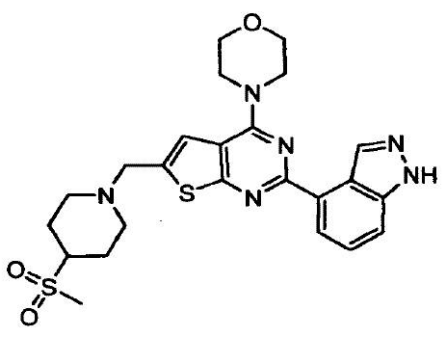
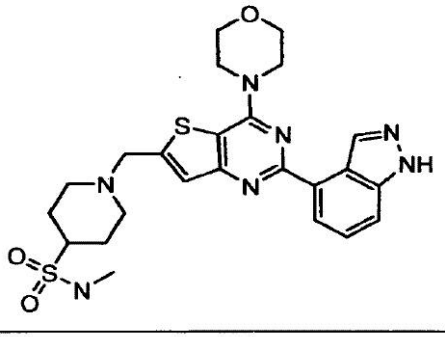
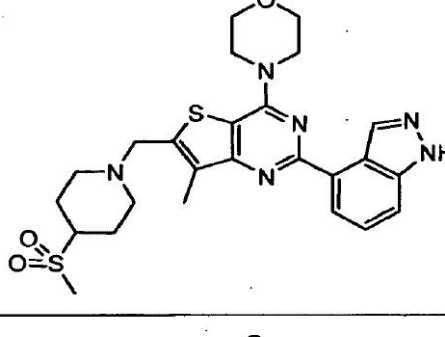
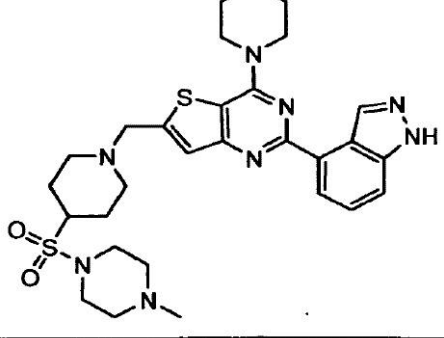
10

20

30

40

## 【化 4 8】

21.		<b>2-((1H-indazol-4-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperidin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidine</b> 2- (1H-インダゾル-4-イル) -6- ( (4-メチルスルホニルピペリジン-1-イル) メチル) -4-モルホリノチエノ [2, 3-d] ピリミジン
22.		<b>2-((1H-indazol-4-yl)-6-((4-N-methylaminosulfonylpiperidin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2- (1H-インダゾル-4-イル) -6- ( (4-N-メチルアミノスルホニルピペリジン-1-イル) メチル) -4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン
23.		<b>2-((1H-indazol-4-yl)-7-methyl-6-((4-(methylsulfonyl)piperidin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2- (1H-インダゾル-4-イル) -7-メチル-6- ( (4- (メチルスルホニル) ピペリジン-1-イル) メチル) -4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン
24.		<b>2-((1H-indazol-4-yl)-6-((4-N-4-methylpiperazinylsulfonyl)piperidin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2- (1H-インダゾル-4-イル) -6- ( (4-N-4-メチルピペラジノスルホニルピペリジン-1-イル) メチル) -4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン

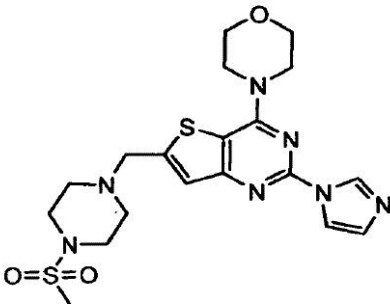
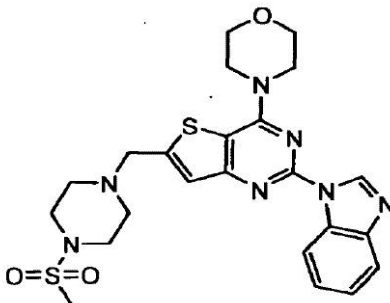
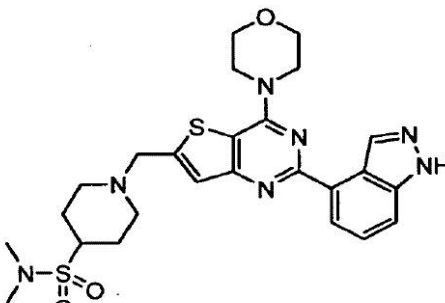
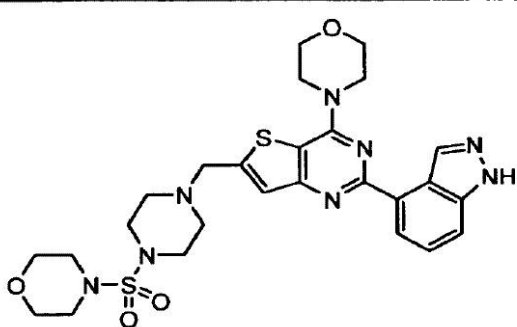
10

20

30

40

【化 4 9】

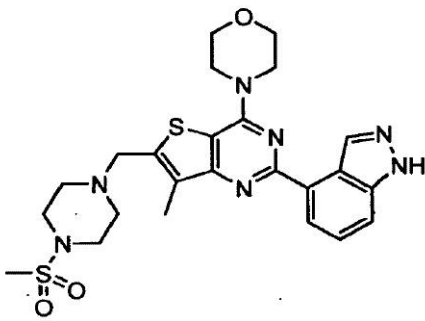
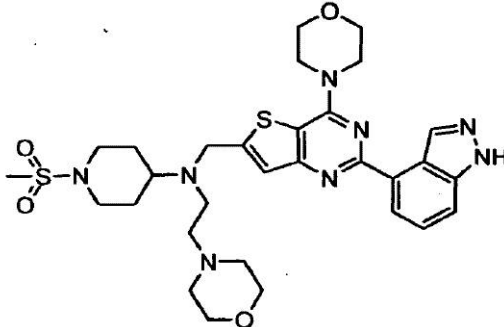
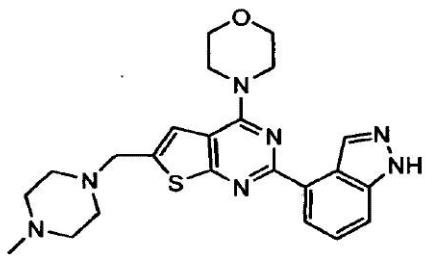
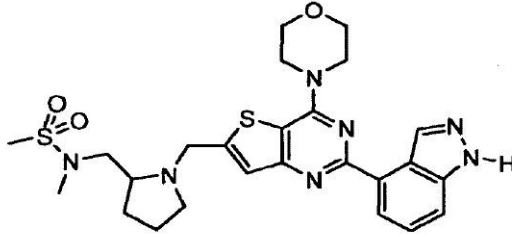
25.		<b>2-(1H-imidazol-1-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-イミダゾール-1-イル) - 6 - ((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル) - 4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン
26.		<b>2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) - 6 - ((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル) - 4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン
27.		<b>2-(1H-indazol-4-yl)-6-((4-N,N-dimethylaminosulfonylpiperidin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-インダゾール-4-イル) - 6 - ((4-N,N-ジメチルアミノスルホニルピペリジン-1-イル)メチル) - 4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン
28.		<b>2-(1H-indazol-4-yl)-6-((4-N-morpholinosulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-インダゾール-4-イル) - 6 - ((4-N-モルホリノスルホニルピペラジン-1-イル)メチル) - 4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン

10

20

30

【化 50】

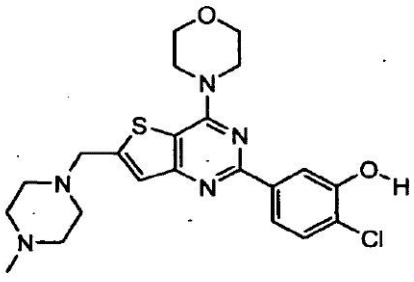
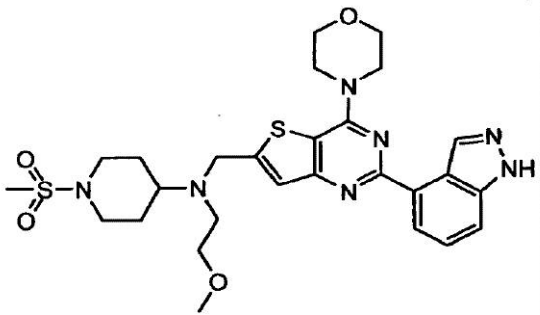
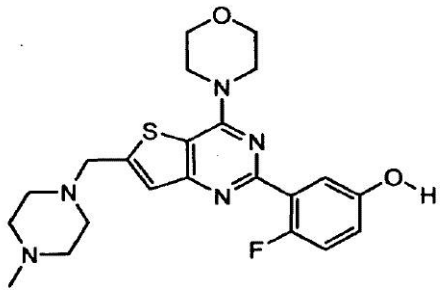
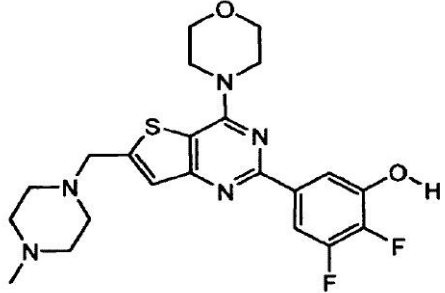
29.		<b>2-((1H-indazol-4-yl)-7-methyl-6-((4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 7 - メチル - 6 - ( (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル) メチル) - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン
30.		<b>N-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-1-methylsulfonyl-N-(2-morpholinoethyl)piperidin-4-amine</b> N - ( (2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン-6-イル) メチル) - 1 - メチルスルホニル - N - (2 - モルホリエチル) ピペリジン-4-アミン
31.		<b>2-((1H-indazol-4-yl)-6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - ( (4 - メチルピペラジン-1-イル) メチル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン
32.		<b>(1-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)pyrrolidin-2-yl)-N-methylsulfonylmethanamine</b> (1 - ( (2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン-6-イル) メチル) ピロリジン-2-イル) - N - メチルスルホニルメタンアミン

10

20

30

## 【化 5 1】

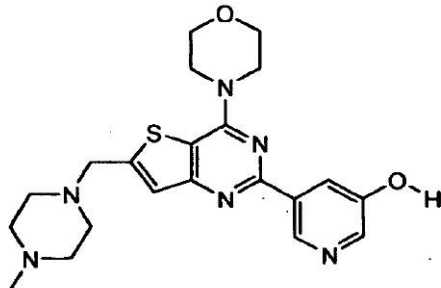
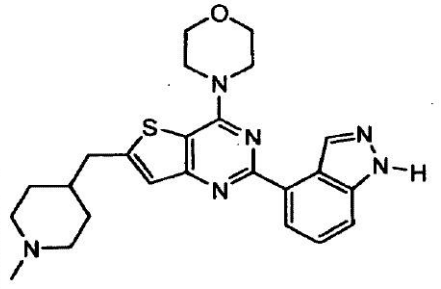
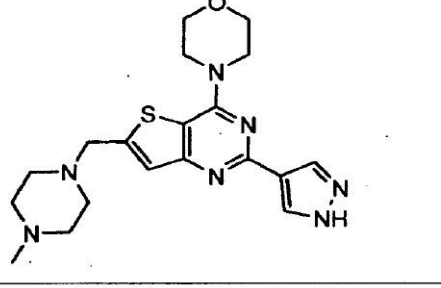
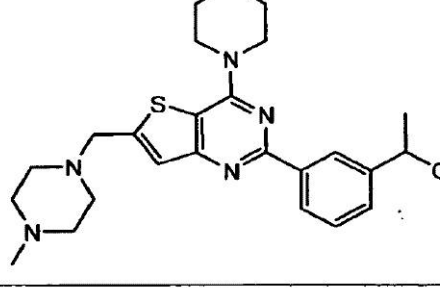
33.		<b>2-chloro-5-(6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)phenol</b> 2-クロロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェノール
34.		<b>N-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-1-methylsulfonylpiperidin-4-amine</b> N-((2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)-N-(2-メトキシエチル)-1-メチルスルホニルピペリジン-4-アミン
35.		<b>4-fluoro-3-(6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)phenol</b> 4-フルオロ-3-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェノール
36.		<b>2,3-difluoro-5-(6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)phenol</b> 2,3-ジフルオロ-5-(6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェノール

10

20

30

## 【化 5 2】

37.		<b>5-(6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)pyridin-3-ol</b> 5 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) ピリジン - 3 - オール
38.		<b>2-(1H-indazol-4-yl)-6-((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン
39.		<b>6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholino-2-(1H-pyrazol-4-yl)thieno[3,2-d]pyrimidine</b> 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピラゾル - 4 - イル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン
40.		<b>1-(3-(6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)ethanol</b> 1 - ( 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) フェニル ) エタノール

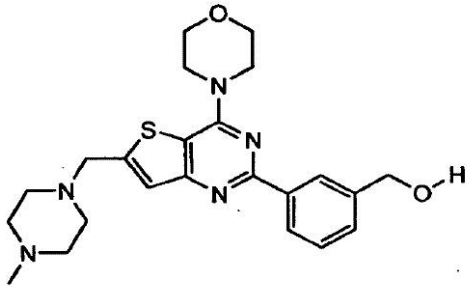
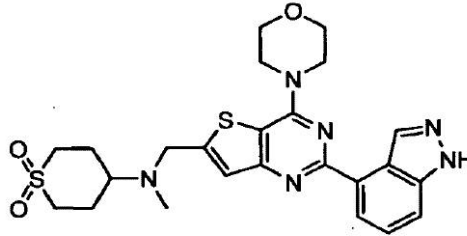
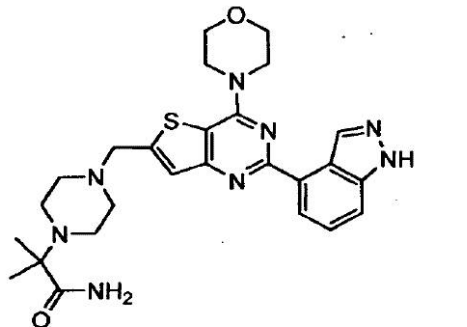
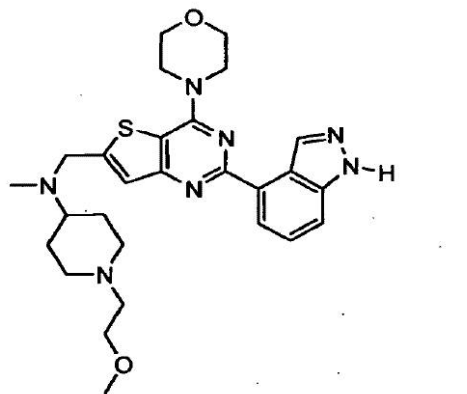
10

20

30



## 【化 5 3】

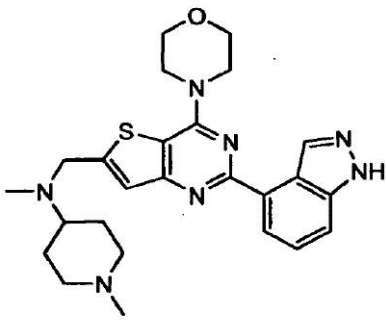
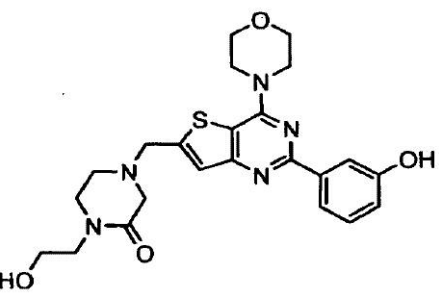
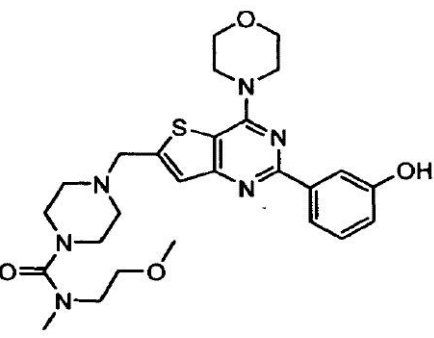
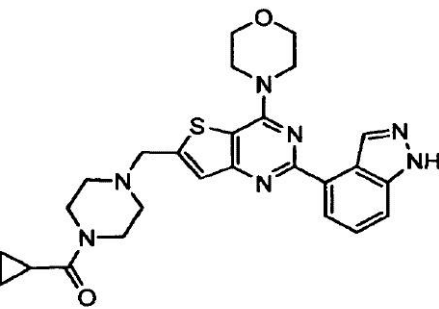
41.		<b>(3-(6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)methanol</b> (3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノール
42.		<b>N-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-tetrahydro-N-methyl-2H-sulfonylpyran-4-amine</b> N-(2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)-テトラヒドロ-N-メチル-2H-スルホニルピラン-4-アミン
43.		<b>2-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-methylpropanamide</b> 2-(4-(2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド
44.		<b>N-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-1-(2-methoxyethyl)-N-methylpiperidin-4-amine</b> N-(2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)-1-(2-メトキシエチル)-N-メチルピペリジン-4-アミン

10

20

30

## 【化 5 4】

45.		<p><b>N-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-N,1-dimethylpiperidin-4-amine</b>  N - ( ( 2 - ( 1 H - インドゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 4 - アミン</p>
46.		<p><b>1-(2-hydroxyethyl)-4-((2-(3-hydroxyphenyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-2-one</b>  1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( ( 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 2 - オン</p>
47.		<p><b>4-((2-(3-hydroxyphenyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-N-methylpiperazine-1-carboxamide</b>  4 - ( ( 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド</p>
48.		<p><b>(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)(cyclopropyl)methanone</b>  ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インドゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) ( シクロプロピル ) メタノン</p>

10

20

30

## 【化 5 5】

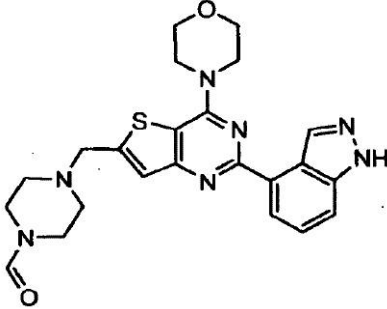
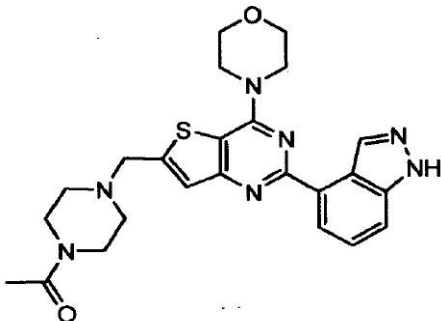
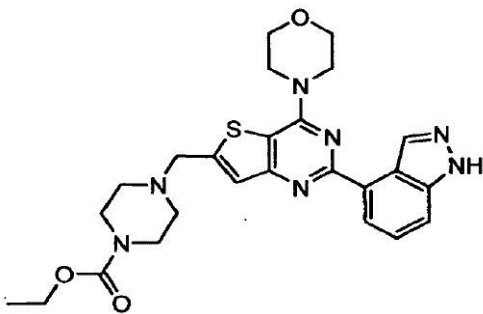
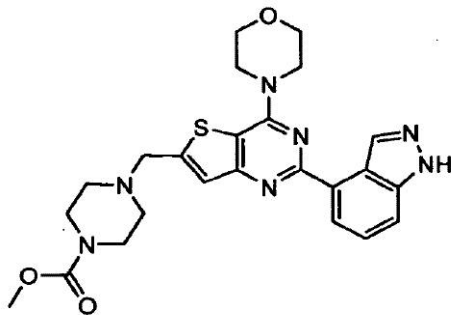
49.		<b>2-(1H-indazol-4-yl)-6-((3-(methylsulfonyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - ((3 - (メチルスルホニル)ピロリジン-1-イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン
50.		<b>2-(1H-indazol-4-yl)-6-(((S)-2-methyl-4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - (((S) - 2 - メチル - 4 - メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン
51.		<b>(3-(6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)phenyl)methanol</b> (3 - (6 - ((4 - メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)メタノール
52.		<b>1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-one</b> 1 - (4 - ((2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4 - モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル) - 2,2 - ジメチルプロパン-1-オン

10

20

30

## 【化 5 6】

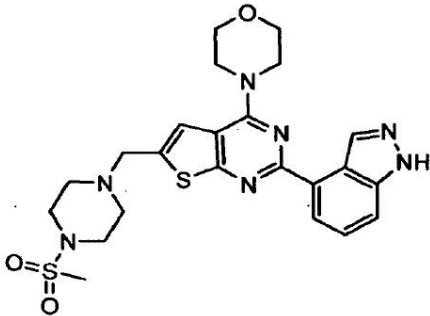
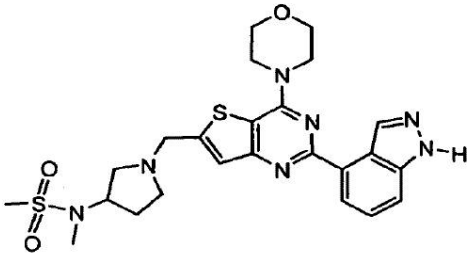
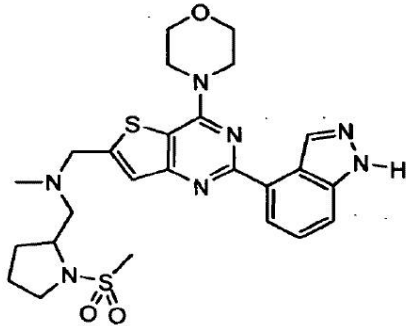
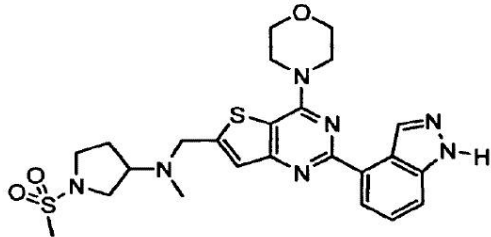
53.		<p><b>4-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazine-1-carbaldehyde</b></p> <p>4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルバルデヒド</p>
54.		<p><b>1-(4-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)ethanone</b></p> <p>1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン</p>
55.		<p><b>ethyl 4-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate</b></p> <p>エチル 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート</p>
56.		<p><b>methyl 4-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazine-1-carboxylate</b></p> <p>メチル 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート</p>

10

20

30

【化 57】

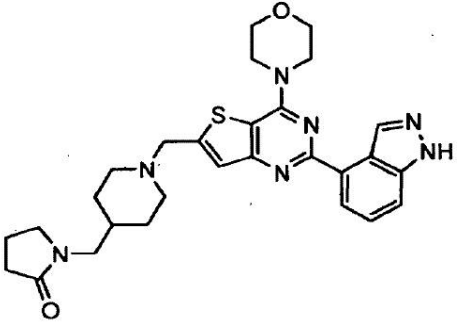
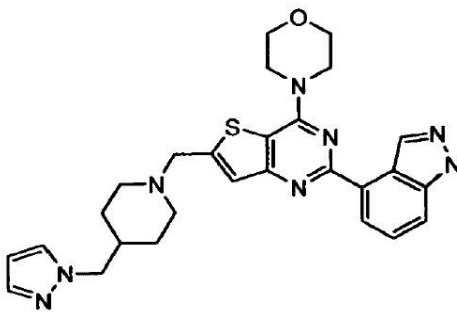
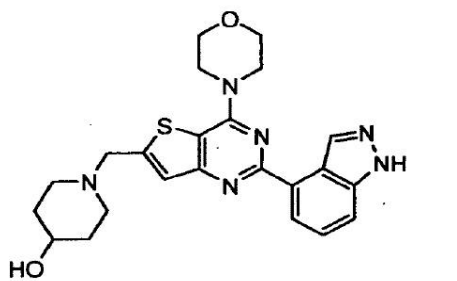
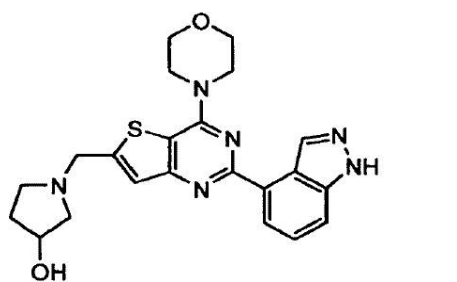
57.		<b>2-((1H-indazol-4-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - ((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル) - 4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン
58.		<b>1-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-N-methyl-N-methylsulfonylpyrrolidin-3-amine</b> 1 - ((2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル) - N-メチル-N-メチルスルホニルピロリジン-3-アミン
59.		<b>N-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-N-methyl-N-methylsulfonylpyrrolidin-2-yl)methanamine</b> N - ((2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル) - N-メチル-N-メチルスルホニルピロリジン-2-イル)メタンアミン
60.		<b>N-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-N-methyl-N-methylsulfonylpyrrolidin-3-amine</b> N - ((2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル) - N-メチル-N-メチルスルホニルピロリジン-3-アミン

10

20

30

## 【化 5 8】

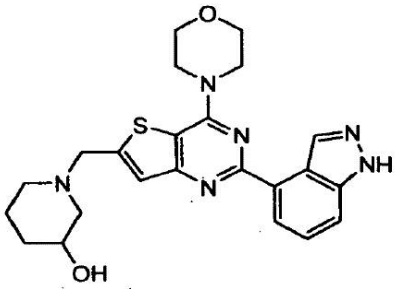
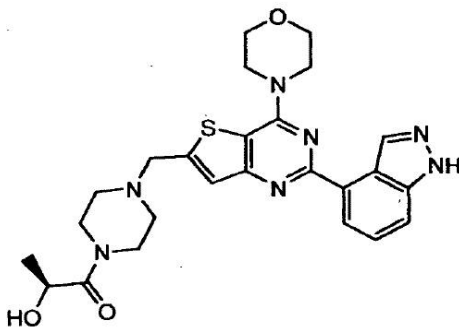
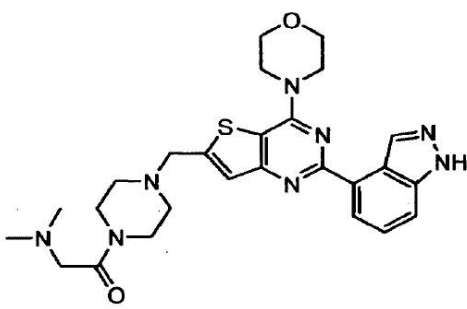
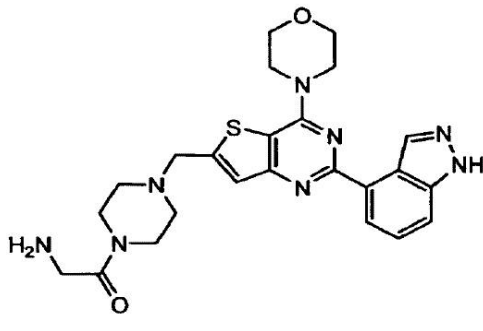
61.		<p>1-((1-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperidin-4-yl)methyl)pyrrolidin-2-one</p> <p>1 - ( ( 1 - ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - イル ) メチル ) ピロリジン - 2 - オン</p>
62.		<p>6-((4-((1H-pyrazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)methyl)-2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</p> <p>6 - ( ( 4 - ( ( 1 H - ピラゾル - 1 - イル ) メチル ) ピペリジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン</p>
63.		<p>1-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperidin-4-ol</p> <p>1 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - オール</p>
64.		<p>1-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)pyrrolidin-3-ol</p> <p>1 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピロリジン - 3 - オール</p>

10

20

30

【化 5 9】

65.		<p><b>1-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperidin-3-ol</b>  1 - ( ( 2 - ( 1 H - インドゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペリジン - 3 - オール</p>
66.		<p><b>(S)-1-(4-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-1-one</b>  (S) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インドゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン</p>
67.		<p><b>1-(4-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(dimethylamino)ethanone</b>  1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インドゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) エタノン</p>
68.		<p><b>1-(4-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-aminoethanone</b>  1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インドゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - アミノエタノン</p>

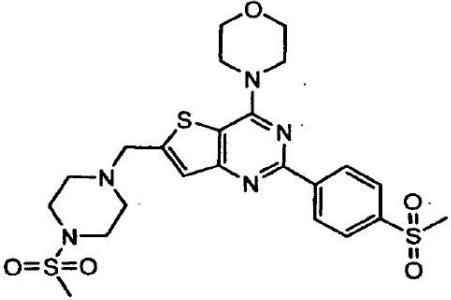
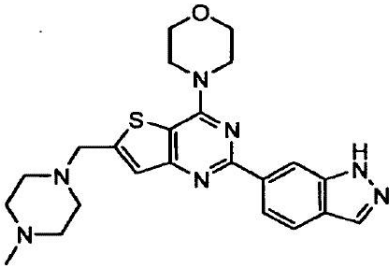
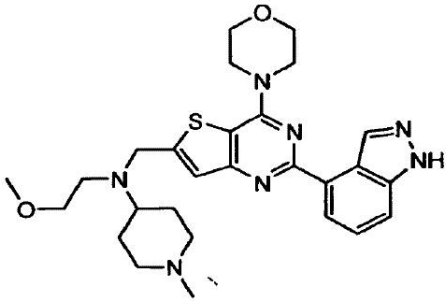
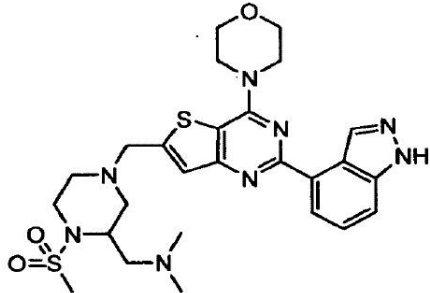
10

20

30

40

【化 60】

69.		<p><b>6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-2-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b></p> <p>6-((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン</p>
70.		<p><b>2-(1H-indazol-6-yl)-6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b></p> <p>2-(1H-インダゾル-6-イル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン</p>
71.		<p><b>N-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-N-(2-methoxyethyl)-1-methylpiperidin-4-amine</b></p> <p>N-((2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)-N-(2-メトキシエチル)-1-メチルピペリジン-4-アミン</p>
72.		<p><b>4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-1-methylsulfonylpiperazin-2-yl)-N,N-dimethylmethanamine</b></p> <p>4-((2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)-1-メチルスルホニルピペラジン-2-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン</p>

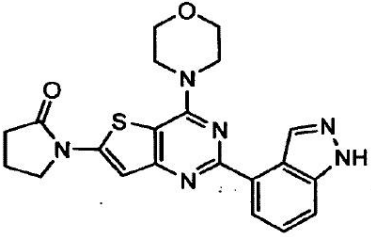
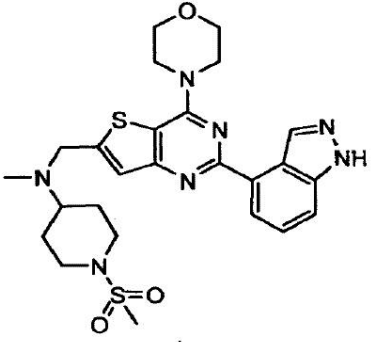
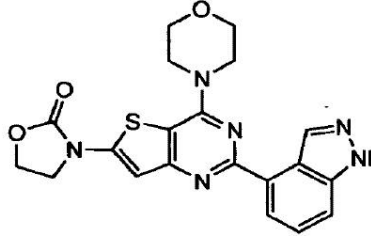
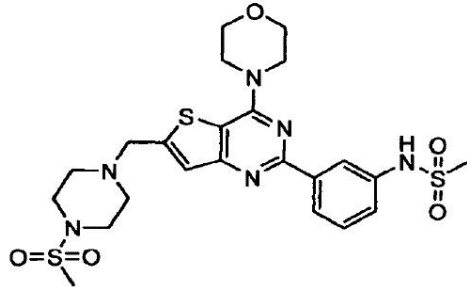
10

20

30



## 【化 6 1】

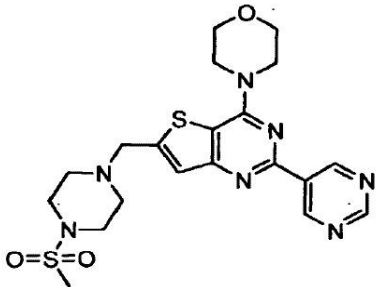
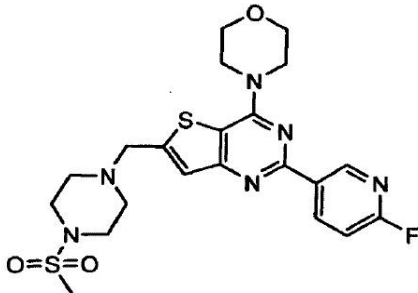
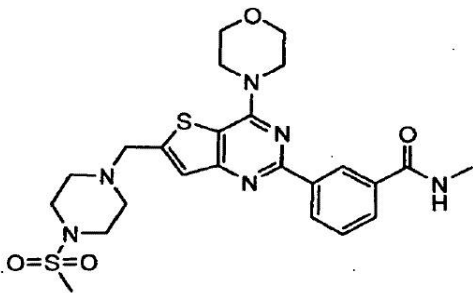
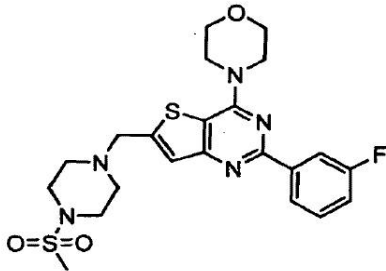
73.		<b>1-(2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)pyrrolidin-2-one</b> 1 - ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) ピロリジン - 2 - オン
74.		<b>N-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-N,1-dimethylpiperidin-4-amine</b> N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 4 - アミン
75.		<b>3-(2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)oxazolidin-2-one</b> 3 - ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) オキサゾリジン - 2 - オン
76.		<b>3-(6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)benzenemethylsulfonamide</b> 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) ベンゼンメチルスルホニルアミン

10

20

30

## 【化 6 2】

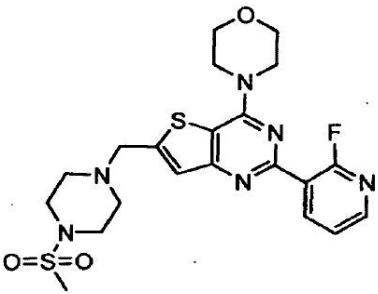
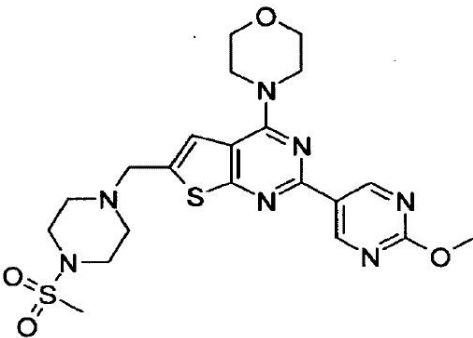
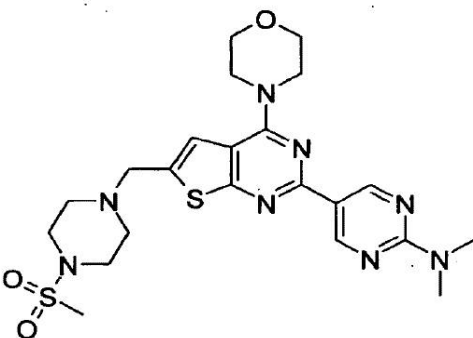
77.		<b>6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholino-2-(pyrimidin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidine</b> 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( ピリミジン - 5 - イル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン
78.		<b>2-(6-fluoropyridin-3-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン
79.		<b>N-methyl-3-(6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)benzamide</b> N - メチル - 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) ベンゾアミド
80.		<b>2-(3-fluorophenyl)-6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン

10

20

30

## 【化 6 3】

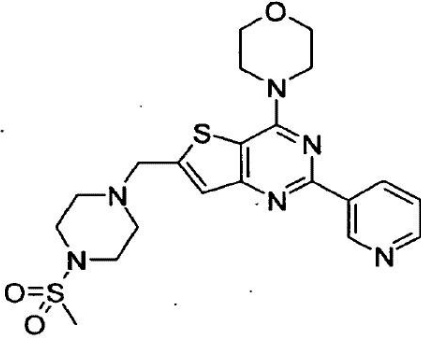
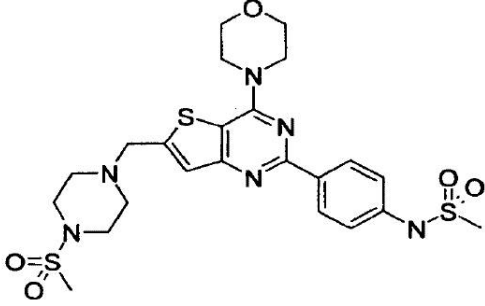
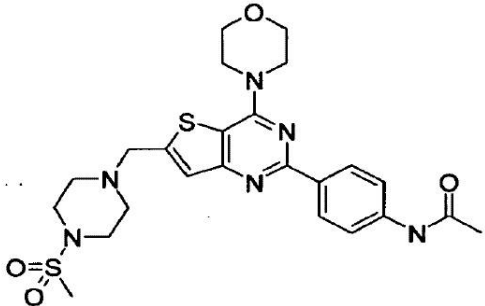
81.		<p><b>2-(2-fluoropyridin-3-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b></p> <p>2 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン</p>
82.		<p><b>6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-2-(2-methoxy-pyrimidin-5-yl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidine</b></p> <p>6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - ( 2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン</p>
83.		<p><b>{5-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-pyrimidin-2-yl}-dimethyl-amine</b></p> <p>{ 5 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イル } - ジメチル - アミン</p>
84.		<p><b>6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-2-pyridin-3-yl-thieno[3,2-d]pyrimidine</b></p>

10

20

30

## 【化 6 4】

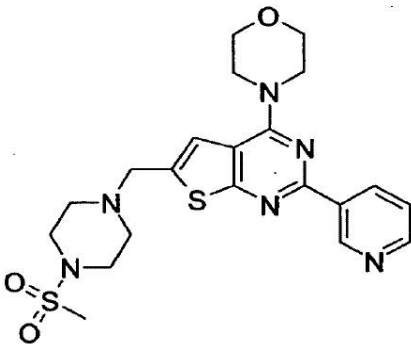
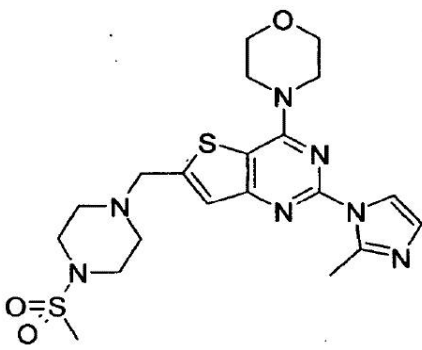
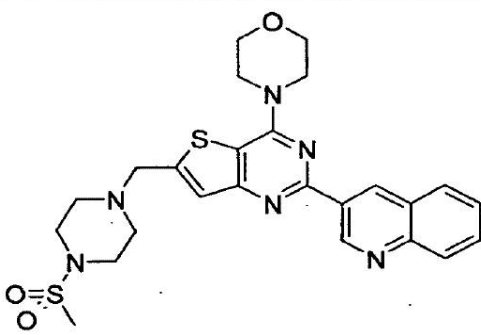
		6-(4-メタンサルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-2-ピリジン-3-イル-チエノ [3, 2-d] ピリミジン
85.		N-{4-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl]-phenyl}-methanesulfonamide N- {4- [6- (4-メタンサルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル]-フェニル}-メタンサルホンアミド
86.		N-{4-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl]-phenyl}-acetamide N- {4- [6- (4-メタンサルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル]-フェニル}-アセトアミド

10

20

30

## 【化 6 5】

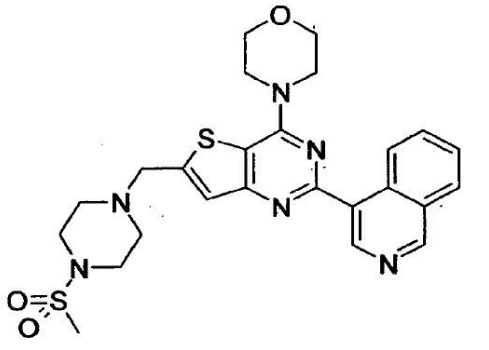
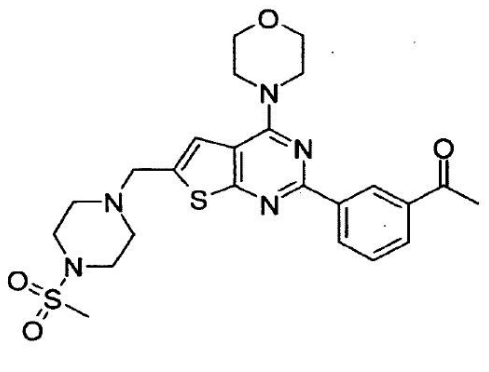
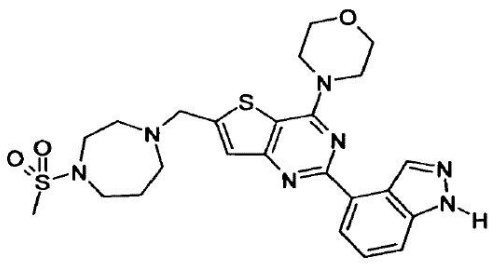
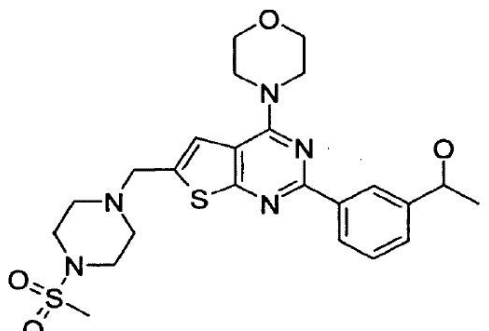
87.		<p><b>6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-2-pyridin-3-yl-thieno[2,3-d]pyrimidine</b></p> <p>6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-2-ピリジン-3-イル-チエノ[2,3-d]ピリミジン</p>
88.		<p><b>6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-2-(2-methyl-imidazol-1-yl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidine</b></p> <p>6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(2-メチル-イミダゾル-1-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン</p>
89.		<p><b>3-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl]-quinoline</b></p> <p>3-[6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-キノリン</p>

10

20

30

## 【化 6 6】

90.		<p><b>4-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl]-isoquinoline</b></p> <p>4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - イソキノリン</p>
91.		<p><b>1-{3-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-phenyl}-ethanone</b></p> <p>1 - { 3 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - フェニル } - エタノン</p>
92.		<p><b>2-(1H-Indazol-4-yl)-6-(4-methanesulfonyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidine</b></p> <p>2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン</p>
93.		<p><b>1-{3-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-phenyl}-ethanol</b></p> <p>1 - { 3 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - フェニル } - エタノール</p>

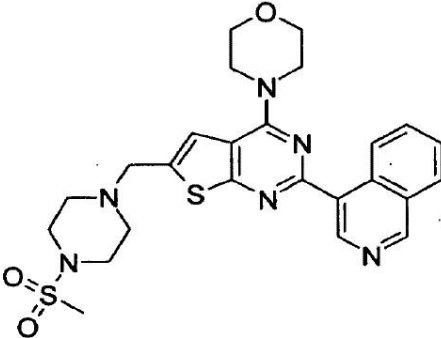
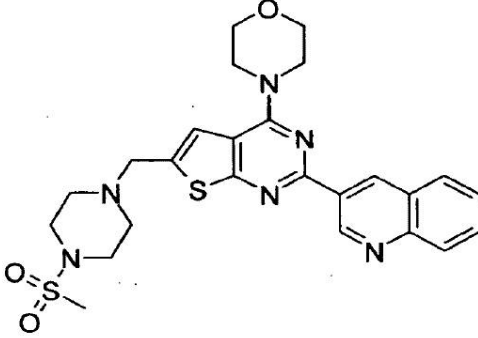
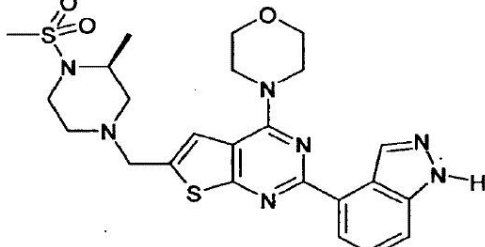
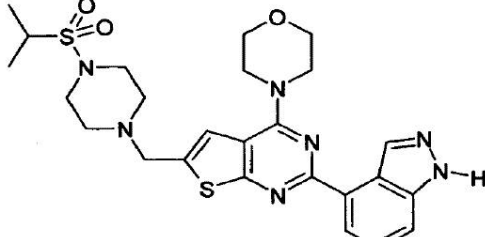
10

20

30

40

【化 67】

94.		<p><b>4-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-isoquinoline</b></p> <p>4- [6- (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル) -4-モルホリン-4-イル-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-2-イル] -イソキノリン</p>
95.		<p><b>3-[6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-quinoline</b></p> <p>3- [6- (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル) -4-モルホリン-4-イル-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-2-イル] -キノリン</p>
96.		<p><b>2-(1H-Indazol-4-yl)-6-((S)-4-methanesulfonyl-3-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidine</b></p> <p>2- (1H-インダゾル-4-イル) -6- ((S) -4-メタンスルホニル-3-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -4-モルホリン-4-イル-チエノ [2, 3-d] ピリミジン</p>
97.		<p><b>2-(1H-Indazol-4-yl)-4-morpholin-4-yl-6-[4-(propane-2-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-thieno[2,3-d]pyrimidine</b></p> <p>2- (1H-インダゾル-4-イル) -4-モルホリン-4-イル-6- [4- (プロパン-2-スルホニル) -ピペラジン-1-イルメチル] -チエノ [2, 3-d] ピリミジン</p>

10

20

30

40

## 【化 6 8】

98.		<p>2-(1H-Indazol-4-yl)-6-((R)-4-methanesulfonyl-3-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidine</p> <p>2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - ((R)-4-メタンスルホニル-3-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) - 4-モルホリン-4-イル-チエノ[2,3-d]ピリミジン</p>
99.		<p>2-(1H-Indazol-4-yl)-6-(4-methanesulfonyl-2,2-dimethyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidine</p> <p>2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - (4-メタンスルホニル-2,2-ジメチル-ピペラジン-1-イルメチル) - 4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン</p>
100.		<p>2-(1H-Indazol-4-yl)-6-(4-methanesulfonyl-3,3-dimethyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidine</p> <p>2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - (4-メタンスルホニル-3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イルメチル) - 4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン</p>
101.		<p>6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-2-(2-methyl-benzimidazol-1-yl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidine</p> <p>6 - (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル) - 2 - (2-メチル-ベンゾイミダゾール-1-イル) - 4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン</p>

10

20

30

40



## 【化 6 9】

102.		2-(1H-Indazol-4-yl)-6-((2S,6R)-4-methanesulfonyl-2,6-dimethyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidine 2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - ((2S, 6R) - 4-メタンスルホニル-2, 6-ジメチル-ピペラジン-1-イルメチル) - 4-モルホリン-4-イル-チエノ [2, 3-d] ピリミジン
103		[2-(1H-Indazol-4-yl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amine [2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリン-4-イル-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イルメチル] - メチル - (1-メチル-ピペリジン-4-イル) - アミン
104		2-{4-[2-(1H-Indazol-4-yl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-N,N-dimethyl-acetamide 2 - {4 - [2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリン-4-イル-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イルメチル] - ピペラジン-1-イル} - N, N-ジメチル-アセトアミド
105		2-{4-[2-(1H-Indazol-4-yl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-N-methyl-isobutyramide 2 - {4 - [2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリン-4-イル-チエノ [2, 3-d] ピリミジン-6-イルメチル] - ピペラジン-1-イル} - N-メチル-イソブチルアミド

10

20

30

【化 70】

106		<b>2-((1H-indazol-4-yl)-6-(4-methanesulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-5-methyl-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル) - 5-メチル-4-モルホリン-4-イル-チエノ [2, 3-d] ピリミジン
107		<b>(R)-1-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-1-one</b> (R) - 1 - (4 - ((2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロパン-1-オン
108		<b>1-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxy-2-methylpropan-1-one</b> 1 - (4 - ((2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン
109		<b>1-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxyethanone</b> 1 - (4 - ((2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) - 2-ヒドロキシエタノン
110		<b>1-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-methoxyethanone</b> 1 - (4 - ((2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) - 2-メトキシエタノン

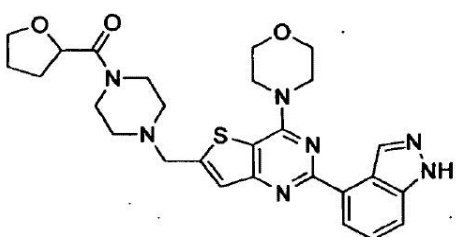
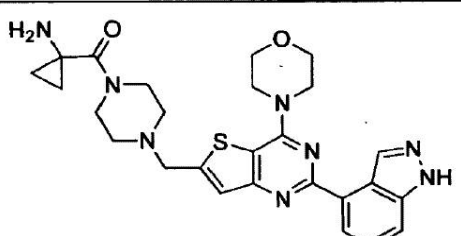
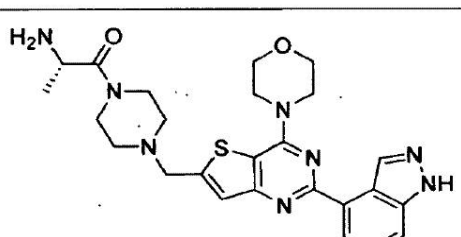
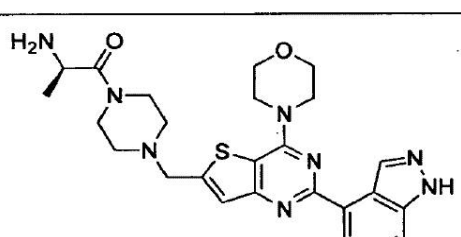
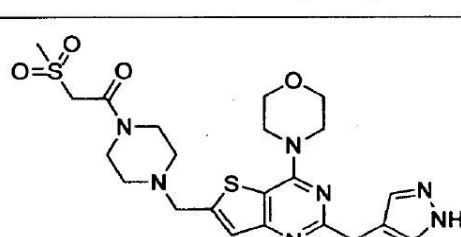
10

20

30

40

## 【化 7 1】

111		(4-((2-(1 <i>H</i> -indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2- <i>d</i> ]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)(tetrahydrofuran-2-yl)methanone (4-( (2-(1 <i>H</i> -インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2- <i>d</i> ]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノン
112		(4-((2-(1 <i>H</i> -indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2- <i>d</i> ]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)(1-aminocyclopropyl)methanone (4-( (2-(1 <i>H</i> -インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2- <i>d</i> ]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)(1-アミノシクロプロピル)メタノン
113		( <i>S</i> )-1-(4-((2-(1 <i>H</i> -indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2- <i>d</i> ]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-aminopropan-1-one ( <i>S</i> )-1-(4-( (2-(1 <i>H</i> -インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2- <i>d</i> ]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-アミノプロパン-1-オン
114		( <i>R</i> )-1-(4-((2-(1 <i>H</i> -indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2- <i>d</i> ]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-aminopropan-1-one ( <i>R</i> )-1-(4-( (2-(1 <i>H</i> -インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2- <i>d</i> ]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-アミノプロパン-1-オン
115		1-(4-((2-(1 <i>H</i> -indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2- <i>d</i> ]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(methylsulfonyl)ethanone 1-(4-( (2-(1 <i>H</i> -インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2- <i>d</i> ]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルスルホニル)エタノン

10

20

30

## 【化 7 2】

116		(S)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-1-one (S) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン
117		(R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-1-one (R) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン
118		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxy-2-methylpropan-1-one 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン
119		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxyethanone 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシエタノン
120		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-methoxyethanone 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシエタノン

10

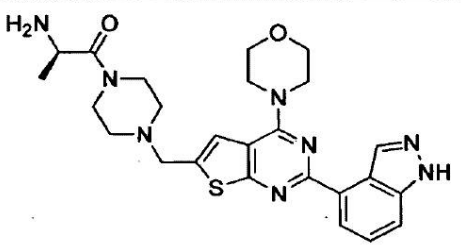
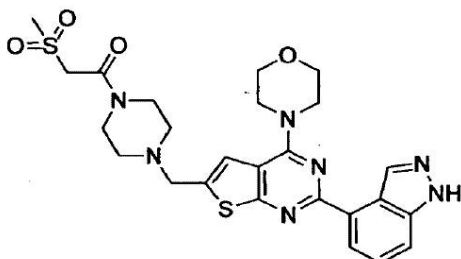
20

30

## 【化 7 3】

121		<b>(4-((2-(1<i>H</i>-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)(tetrahydrofuran-2-yl)methanone</b> (4-((2-(1 <i>H</i> -インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[2,3- <i>d</i> ]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノン
122		<b>1-(4-((2-(1<i>H</i>-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-amino-2-methylpropan-1-one</b> 1-(4-((2-(1 <i>H</i> -インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[2,3- <i>d</i> ]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オン
123		<b>(4-((2-(1<i>H</i>-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)(1-aminocyclopropyl)methanone</b> (4-((2-(1 <i>H</i> -インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[2,3- <i>d</i> ]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)(1-アミノシクロプロピル)メタノン
124		<b>1-(4-((2-(1<i>H</i>-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-aminoethanone</b> 1-(4-((2-(1 <i>H</i> -インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[2,3- <i>d</i> ]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-アミノエタノン
125		<b>(<i>S</i>)-1-(4-((2-(1<i>H</i>-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-aminopropan-1-one</b> ( <i>S</i> )-1-(4-((2-(1 <i>H</i> -インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[2,3- <i>d</i> ]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-アミノプロパン-1-オン

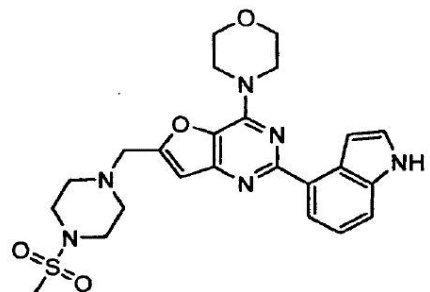
## 【化 7 4】

126		(R)-1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-aminopropan-1-one (R)-1-(4-(2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-アミノプロパン-1-オン
127		1-(4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-(methylsulfonyl)ethanone 1-(4-(2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルスルホニル)エタノン

10

20

表 1b

化合物番号	構造	名称
128		2-(1H-indol-4-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinofuro[3,2-d]pyrimidine 2-(1H-インドル-4-イル)-6-((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノフロ[3,2-d]ピリミジン

30

【化 7 5】

129		<b>2-((1H-indazol-4-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - ((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル) - 4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン
130		<b>N-((2-((1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-N-methylpiperidin-4-amine</b> N - ((2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル) - N-メチルピペリジン-4-アミン
131		<b>(S)-1-(4-((2-((1H-indazol-4-yl)-7-methyl-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-1-one</b> (S) - 1 - (4 - ((2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 7-メチル-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロパン-1-オン
132		<b>N-((2-((1H-indazol-4-yl)-7-methyl-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-N,1-dimethylpiperidin-4-amine</b> N - ((2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 7-メチル-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル) - N,1-ジメチルピペリジン-4-アミン
133		<b>6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholino-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidine</b> 6 - ((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル) - 4-モルホリノ-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン

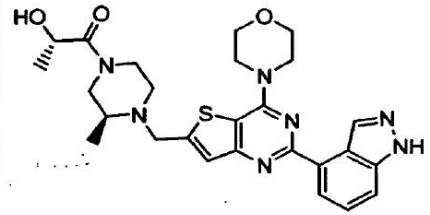
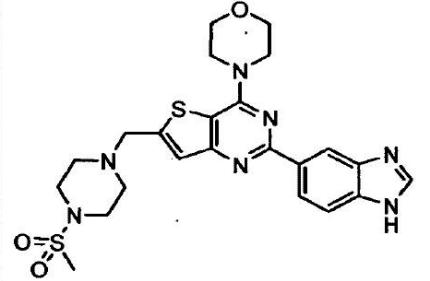
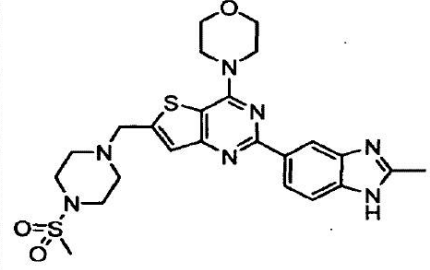
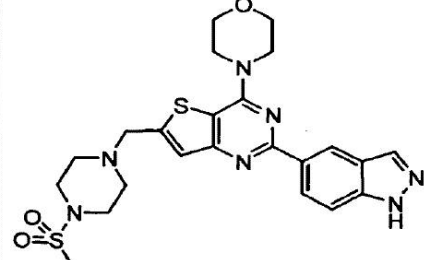
10

20

30

40

## 【化 7 6】

134		(S)-1-((S)-4-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinethieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-3-methylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropan-1-one (S) - 1 - ( (S) - 4 - ( (2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン-6-イル) メチル) - 3-メチルピペラジン-1-イル) - 2-ヒドロキシプロパン-1-オン
135		2-(1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-6-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinethieno[3,2-d]pyrimidine 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) - 6 - ( (4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) - 4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン
136		2-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinethieno[3,2-d]pyrimidine 2 - (2-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) - 6 - ( (4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル) メチル) - 4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン
137		2-(1H-indazol-5-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinethieno[3,2-d]pyrimidine 2 - (1H-インダゾール-5-イル) - 6 - ( (4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル) メチル) - 4-モルホリノチエノ [3, 2-d] ピリミジン

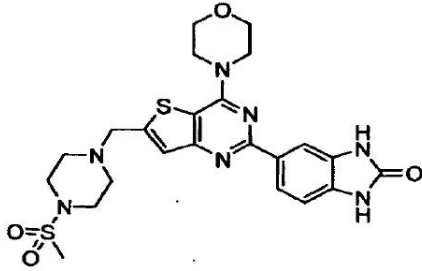
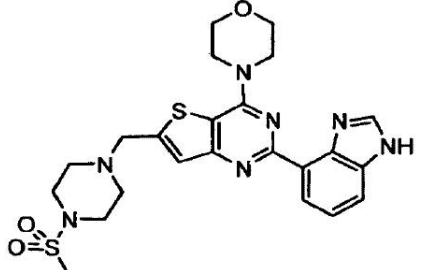
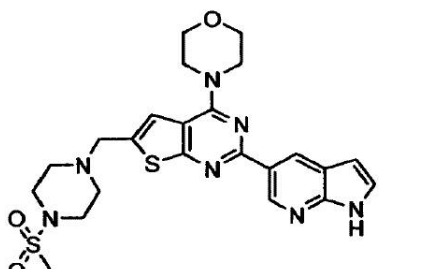
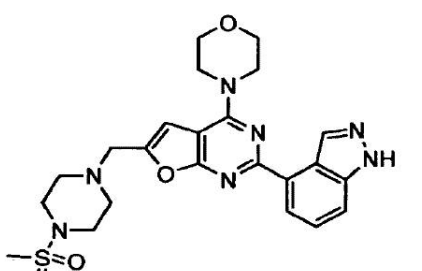
10

20

30



## 【化 77】

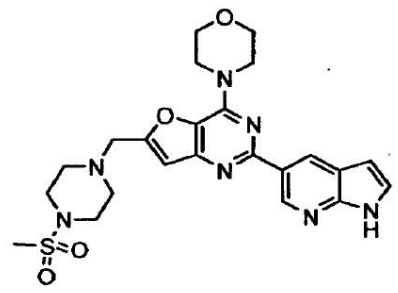
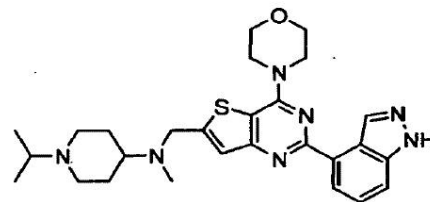
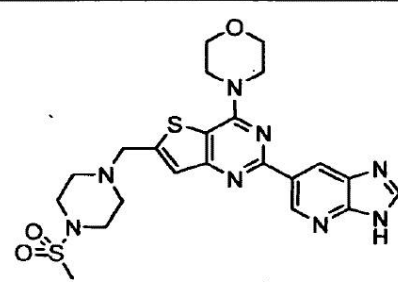
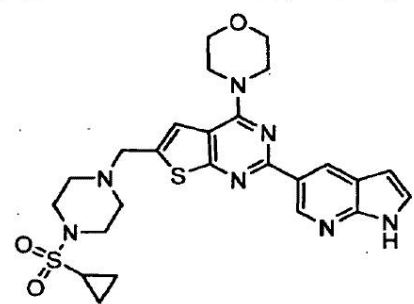
138		5-(6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one 5 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 2 ( 3 H ) - オン
139		2-(1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidine 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン
140		6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholino-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ) 5 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン
141		2-(1H-indazol-4-yl)-6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinofuro[2,3-d]pyrimidine 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノフロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン

10

20

30

## 【化 7 8】

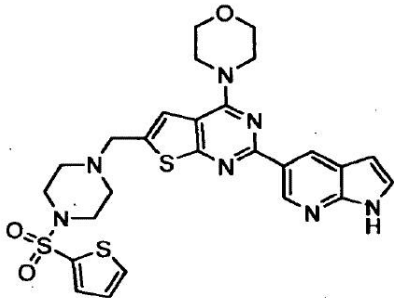
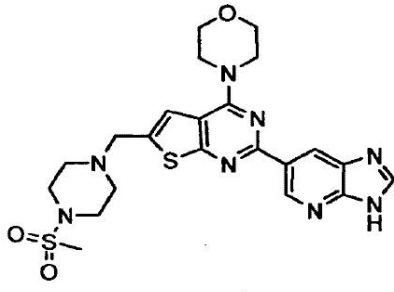
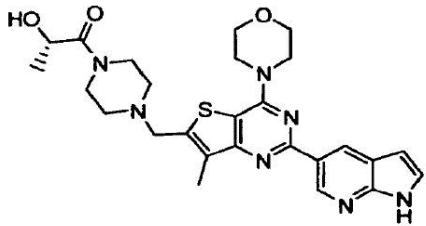
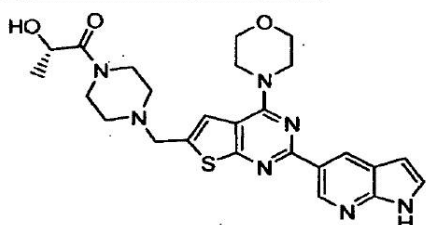
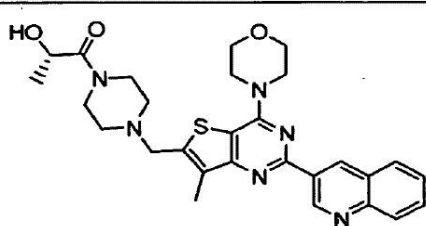
142		<b>6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholino-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)furo[3,2-d]pyrimidine</b> 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ) 5 - イル ) フロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン
143		<b>N-((2-(1H-indazol-4-yl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)-1-isopropyl-N-methylpiperidin-4-amine</b> N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - N - メチルピペリジン - 4 - アミン
144		<b>6-(6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine</b> 6 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン
145		<b>6-((4-isopropylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholino-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine</b> 6 - ( ( 4 - イソプロピルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン

10

20

30

## 【化 79】

146		6-((4-(2-thiophen)sulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholino-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine 6-((4-(2-チオフェン)スルホニルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノ-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン
147		6-(6-((4-methylsulfonylpiperazin)1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine 6-(6-((4-メチルスルホニルピペラジン)1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
148		(S)-2-hydroxy-1-(4-((7-methyl-4-morpholino-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)propan-1-one (S)-2-ヒドロキシ-1-(4-((7-メチル-4-モルホリノ-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン
149		(S)-2-hydroxy-1-(4-((4-morpholino-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)propan-1-one (S)-2-ヒドロキシ-1-(4-((4-モルホリノ-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン
150		(S)-2-hydroxy-1-(4-((7-methyl-4-morpholino-2-(quinolin-3-yl)thieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)propan-1-one (S)-2-ヒドロキシ-1-(4-((7-メチル-4-モルホリノ-2-(キノリン-3-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン

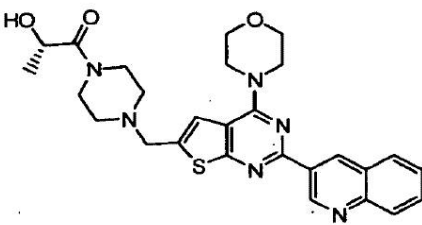
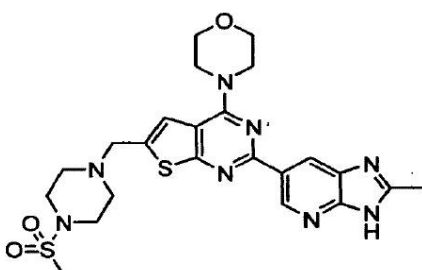
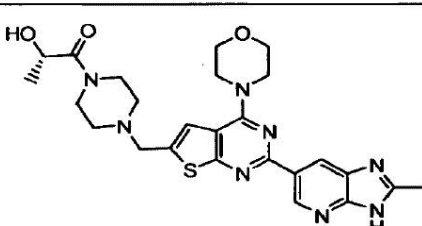
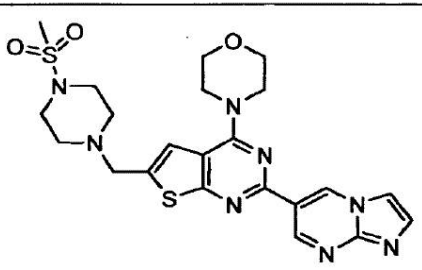
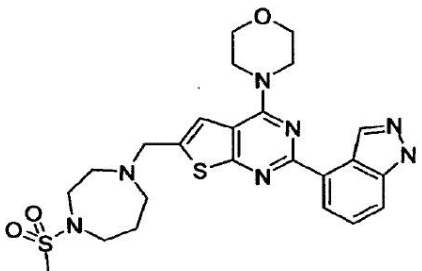
10

20

30

40

【化 80】

151		(S)-2-hydroxy-1-(4-((4-morpholino-2-(quinolin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)propan-1-one (S)-2-ヒドロキシ-1-(4-((4-モルホリノ-2-(キノリン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン
152		2-methyl-6-(6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine 2-メチル-6-(6-((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
153		(S)-2-hydroxy-1-(4-((2-(2-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)propan-1-one (S)-2-ヒドロキシ-1-(4-((2-(2-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン
154		6-(6-((4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)imidazo[1,2-a]pyrimidine 6-(6-((4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン
155		2-(1H-Indazol-4-yl)-6-(4-methanesulfonyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[2,3-d]pyrimidine 2-(1H-インダゾル-4-イル)-6-(4-メタンスルホニル-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イルチエノ[2,3-d]ピリミジン

10

20

30

40

## 【化 8 1】

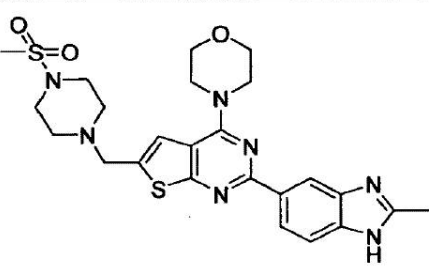
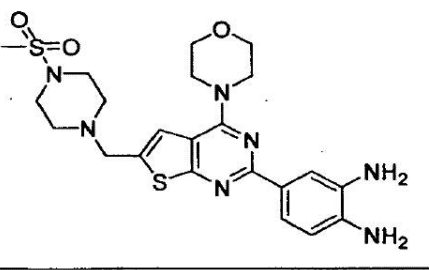
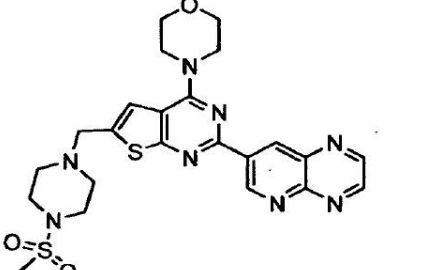
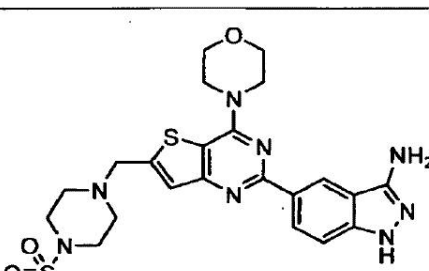
156		<b>2-(1H-Indazol-4-yl)-6-(4-methanesulfonyl-[1,4]diazepan-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - (4-メタンスルホニル-[1,4]ジアゼパン-1-イルメチル) - 4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン
157		<b>6-(4-Methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-2-(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidine</b> 6 - (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル) - 2 - (2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン
158		<b>2-(1H-Indazol-5-yl)-6-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-インダゾール-5-イル) - 6 - (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル) - 4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン
159		<b>2-(1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-6-((4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinethieno[2,3-d]pyrimidine</b> 2 - (1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) - 6 - ((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル) - 4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン

10

20

30

## 【化 8 2】

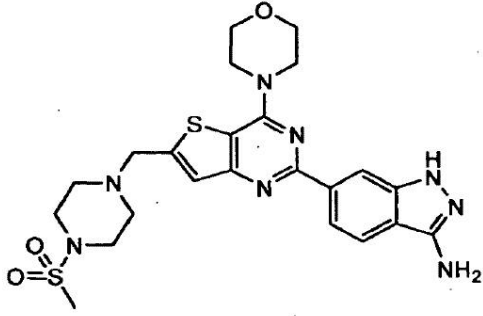
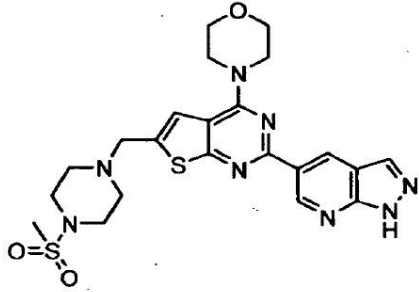
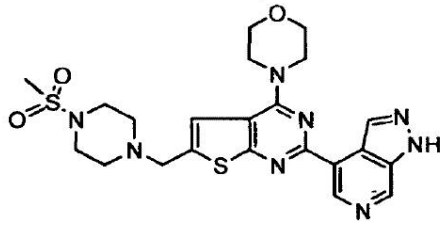
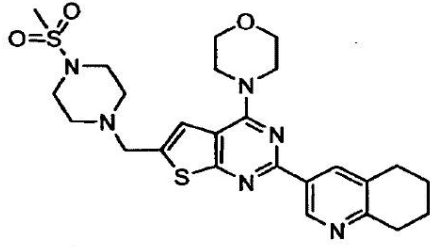
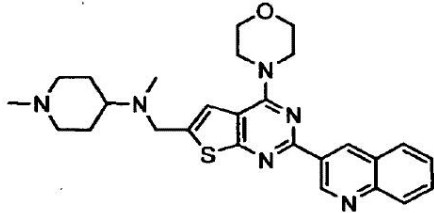
160		<b>2-((2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-6-((4-methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidine</b> 2 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾル - 5 - イル) - 6 - ( (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン
161		<b>4-((6-((4-methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)benzene-1,2-diamine</b> 4 - (6 - ( (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - モルホリノチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン
162		<b>4-((6-((4-methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl)-2-(pyrido[2,3-b]pyrazin-7-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)morpholine</b> 4 - (6 - ( (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 2 - (ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 7 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) モルホリン
163		<b>5-((6-((4-methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)-1H-indazol-3-amine</b> 5 - (6 - ( (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾル - 3 - アミン

10

20

30

## 【化 8 3】

164		<b>6-((4-((4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl)-4-morpholinothieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)-1H-indazol-3-amine</b> 6 - ( 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾル - 3 - アミン
165		<b>4-((6-((4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl)-2-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)morpholine</b> 4 - ( 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 5 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) モルホリン
166		<b>4-((6-((4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl)-2-(1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)morpholine</b> 4 - ( 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 4 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) モルホリン
167		<b>4-((6-((4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)methyl)-2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)morpholine</b> 4 - ( 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) モルホリン
168		<b>N,1-dimethyl-N-((4-morpholino-2-(quinolin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperidin-4-amine</b> N , 1 - ジメチル - N - ( ( 4 - モルホリノ - 2 - ( キノリン - 3 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペリジン - 4 - アミン

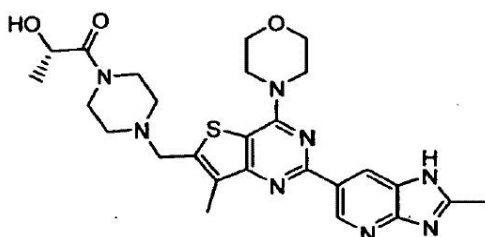
10

20

30

40

## 【化 8 4】

169		<p>(S)-2-hydroxy-1-(4-((7-methyl-2-(2-methyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-6-yl)-4-morpholinethieno[3,2-d]pyrimidin-6-yl)methyl)piperazin-1-yl)propan-1-one</p> <p>(S)-2-ヒドロキシ-1-(4-((7-メチル-2-(2-メチル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン</p>
-----	---	---

10

およびそれらの医薬的に許容し得る塩。

## 【0085】

本発明の式 I a および I b の化合物は不斉中心もしくはキラル中心を含むことができ、したがって、異なる立体異性体形態で存在することができる。ジアステレオマー、鏡像異性体およびアトロプ異性体に加えてそれらの混合物、例えば、ラセミ混合物を含むがこれらに限定されるものではない、本発明の化合物のすべての立体異性体形態が本発明の一部を形成することが意図される。

## 【0086】

加えて、本発明はすべての幾何および位置異性体を包含する。例えば、式 I a および I b の化合物が二重結合もしくは融合環を組み込む場合、シス - およびトランス - 形態に加えてそれらの混合物が本発明の範囲内に包含される。単一の位置異性体および位置異性体の混合物の両者も本発明の範囲内にある。

20

## 【0087】

本明細書で示される構造において、いかなる特定のキラル原子の立体化学も指定されていない場合、すべての立体異性体が本発明の化合物として考慮され、かつ含まれる。立体化学が特定の立体配置を表す楔 (solid wedge) もしくは破線によって指定される場合、その立体異性体がそのように指定され、かつ定義される。本発明の化合物は、医薬的に許容し得る溶媒、例えば、水、エタノール等で溶媒和されていない形態に加えて溶媒和された形態で存在することができ、本発明は溶媒和および非溶媒和形態の両者を包含することが意図される。

30

## 【0088】

本発明の化合物は異なる互変異性体形態で存在することもでき、すべてのそのような形態が本発明の範囲内に包含される。「互変異性体」もしくは「互変異性体形態」という用語は、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能である、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体 (別名、プロトトロピック (prototropic) 互変異性体) にはプロトンの移動による相互変換、例えば、ケト - エノールおよびイミン - エナミン異性化が含まれる。原子価互変異性体には幾つかの結合電子の再編成による相互変換が含まれる。

## 【0089】

本発明は本発明の同位体標識化合物をも包含し、これらは、1 個又はそれ以上の原子が自然状態で通常見出される原子量もしくは質量数とは異なる原子量もしくは質量数を有する原子によって置換されている事実がなければ、本明細書に列举されるものと同一である。特定されるあらゆる原子もしくは元素のすべての同位体が本発明の化合物およびそれらの使用の範囲内で考慮される。本発明の化合物に組み込むことができる例示的な同位体には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体、例えば、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$  および  $^{125}\text{I}$  が含まれる。本発明の特定の同位体標識化合物 (例えば、 $^3\text{H}$  および  $^{14}\text{C}$  で標識されたもの) は化合物および/もしくは基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化 ( $^3\text{H}$ ) および炭素 - 14 ( $^{14}\text{C}$ ) 同位体はそれらの生成の容易さおよび検出可能性のために有用であ

40

50



る。さらに、より重い同位体、例えば、重水素 ( $^2\text{H}$ ) での置換はより高い代謝安定性から生じる特定の治療上の利点 (例えば、インビボ半減期の増加もしくは投薬要求の低下) をもたらし、したがって、幾つかの状況において好ましいものであり得る。ポジトロン放出同位体、例えば、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{11}\text{C}$  および  $^{18}\text{F}$  は、基質受容体占有率を調べるポジトロン放出断層撮影 (PET) 研究に有用である。本発明の同位体標識化合物は、一般に、以下のスキームおよび/もしくは実施例に開示されるものに類似する手順に従うことにより、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬を用いることによって生成することができる。

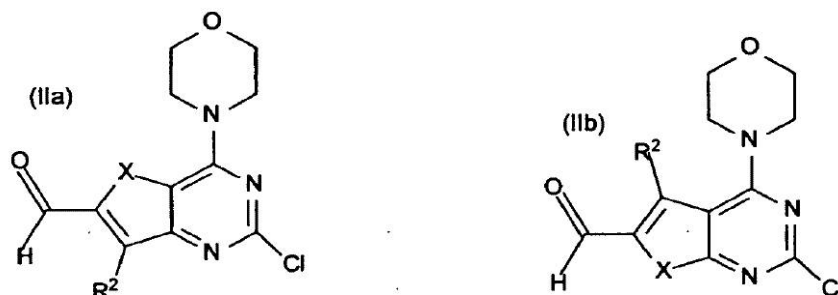
【0090】

本発明の化合物は、置換基の種類に依存して、幾何異性体もしくは互変異性体の形態で存在することができ、分離形態にあるこれらの異性体もしくはそれらの混合物を本発明において用いることができる。化合物が不斉炭素原子を有する場合、光学異性体形態がそのような炭素原子に基づいて存在し得る。これらの光学異性体の混合物および単離形態のすべてを本発明において用いることができる。

【0091】

上で定義される本発明の化合物を製造するのに適する合成策は、下記式 (IIa) もしくは (IIb) の前駆体カルボキサリデヒドを用い、

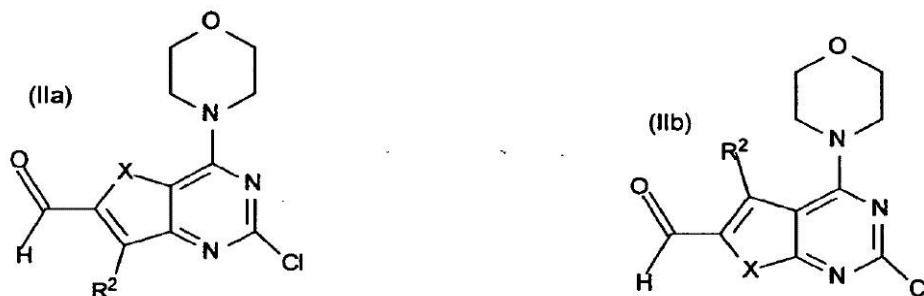
【化85】



式中、X および  $\text{R}^2$  は上で定義される通りである。この前駆体から出発して、この合成はパラジウム介在 (Suzuki 型) 交差カップリング反応および還元アミノ化をいずれかの順序で実施することを含む。この方法には以下が含まれる。

(a) 式 (IIa) もしくは (IIb) の化合物、

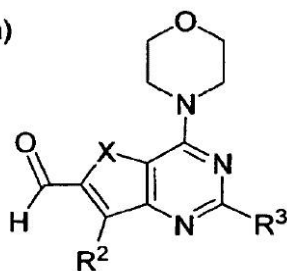
【化86】



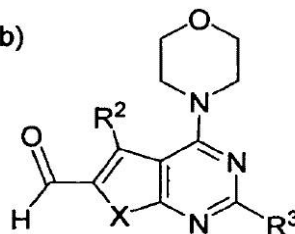
(式中、X および  $\text{R}^2$  は上で定義される通りである)  
 を式  $\text{R}^3\text{B}(\text{OR}^{15})_2$  (式中、 $\text{R}^3$  は上で定義される通りであり、各々の  $\text{R}^{15}$  は H もしくは  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであるか、または2つの基  $\text{OR}^{15}$  が、それらが結合するホウ素原子と共に、ピナコラトボロネートエステル基を形成する) のボロン酸もしくはそれらのエステルで、Pd 触媒の存在下で処理し；並びに生じる式 (IIIa) もしくは (IIIb) の化合物、

## 【化 8 7】

(IIIa)



(IIIb)



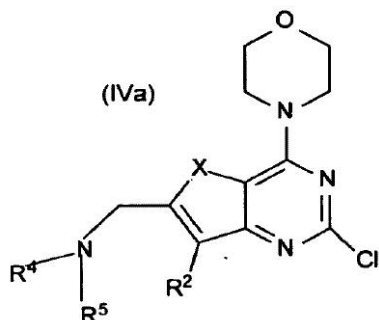
10

(式中、X、 $R^2$  および  $R^3$  は上で定義される通りである)  
 を式  $NHR^4R^5$  (式中、 $R^4$  および  $R^5$  は上で定義される通りである) のアミンで、適切な還元剤の存在下で処理する；または

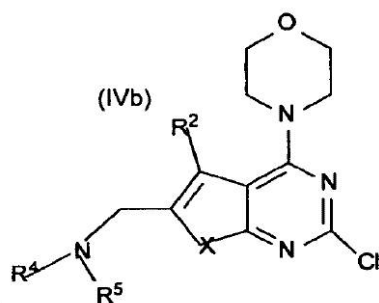
(b) 上で定義される式 (IIa) もしくは (IIb) の化合物を式  $NHR^4R^5$  (式中、 $R^4$  および  $R^5$  は上で定義される通りである) のアミンで、適切な還元剤の存在下で処理し；並びに生じる式 (IVa) もしくは (IVb) の化合物、

## 【化 8 8】

(IVa)



(IVb)



20

30

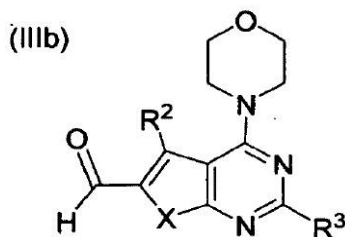
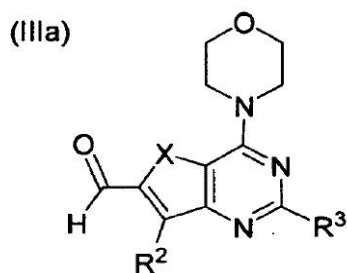
(式中、X、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は上で定義される通りである) を式  $R^3B(OR^{15})_2$  (式中、 $R^3$  は上で定義される通りであり、各々の  $R^{15}$  は H もしくは  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、または 2 つの基  $OR^{15}$  が、それらが結合するホウ素原子と共に、ピナコラトボロネートエステル基を形成する) のボロン酸もしくはそれらのエステルで、Pd 触媒の存在下で処理する。

40

## 【0092】

したがって、本発明は、上で定義される本発明の化合物の製造方法であって、式 (IIa) もしくは (IIb) の化合物、

## 【化 8 9】

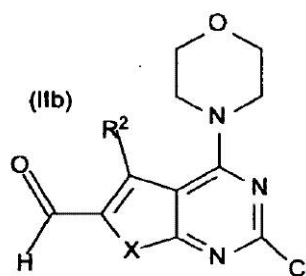
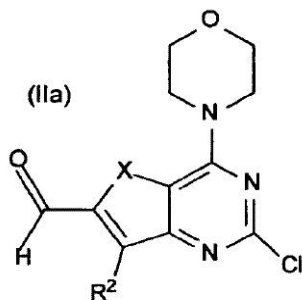


(式中、X、 $R^2$  および  $R^3$  は上で定義される通りである) を式  $NHR^4R^5$  (式中、 $R^4$  および  $R^5$  は上で定義される通りである) のアミンで、適切な還元剤の存在下で処理することを含む方法を提供する。

## 【0093】

この方法は、式 (IIa) もしくは (IIb) の化合物、

## 【化 9 0】



(式中、X および  $R^2$  は上で定義される通りである) を式  $R^3B(OR^{15})_2$  (式中、 $R^3$  は上で定義される通りであり、各々の  $R^{15}$  は H もしくは  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、または 2 つの基  $OR^{15}$  が、それらが結合するホウ素原子と共に、ピナコラトボロネートエステル基を形成する) のボロン酸もしくはそれらのエステルで、Pd 触媒の存在下で処理することによる、式 (IIIa) もしくは (IIIb) の化合物の製造をさらに含むことができる。

## 【0094】

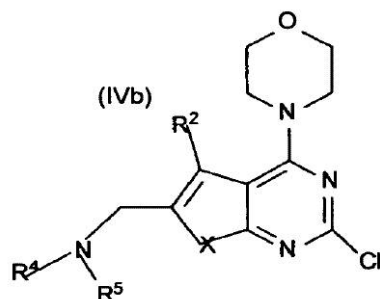
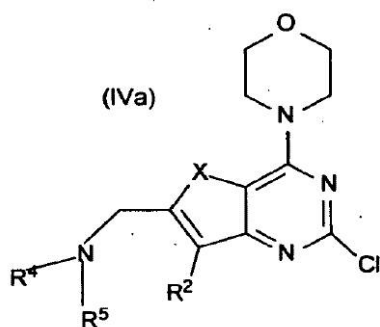
本発明は、さらに、上で定義される本発明の化合物の製造方法であって、式 (IVa) もしくは (IVb) の化合物、

10

20

30

## 【化 9 1】

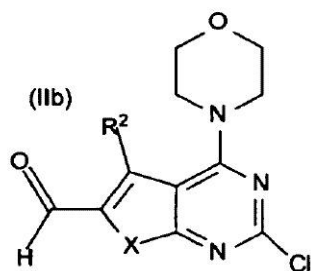
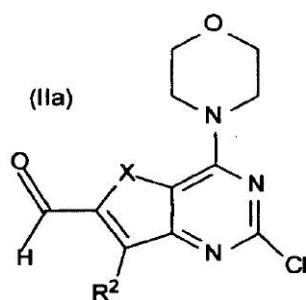


(式中、X、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は上で定義される通りである)を式 $R^3B(OR^{15})_2$ (式中、 $R^3$ は上で定義される通りであり、各々の $R^{15}$ はHもしくは $C_1-C_6$ アルキルであるか、または2つの基 $OR^{15}$ が、それらが結合するホウ素原子と共に、ピナコラトボロネートエステル基を形成する)のボロン酸もしくはそれらのエステルで、Pd触媒の存在下で処理することを含む方法を提供する。

## 【0095】

この方法は、式(IIa)もしくは(IIb)の化合物、

## 【化 9 2】



(式中、Xおよび $R^2$ は上で定義される通りである)を式 $NHR^4R^5$ (式中、 $R^4$ および $R^5$ は上で定義される通りである)のアミンで、適切な還元剤の存在下で処理することによる、式(IVa)もしくは(IVb)の化合物の製造をさらに含むことができる。

## 【0096】

アミノ化工程およびPd介在交差カップリング工程の両者は通常の条件下で行う。パラジウム触媒は、Suzuki型交差カップリングに典型的に用いられるあらゆるもの、例えば、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ であり得る。還元剤は、典型的には、水素化ホウ素、例えば、 $NaBH(OAc)_3$ 、 $NaBH_4$ もしくは $NaCNBH_4$ 、特に、 $NaBH(OAc)_3$ である。

## 【0097】

$R^3$ が3-もしくは4-ヒドロキシフェニル基である式(IIa)もしくは(IIb)の化合物は、

(a) 式(Va)もしくは(Vb)の化合物、

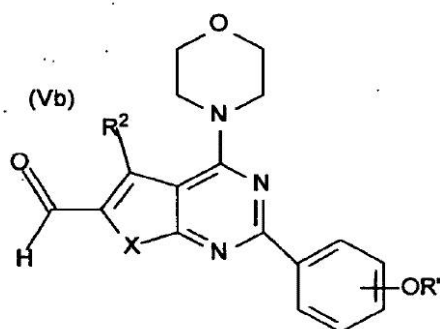
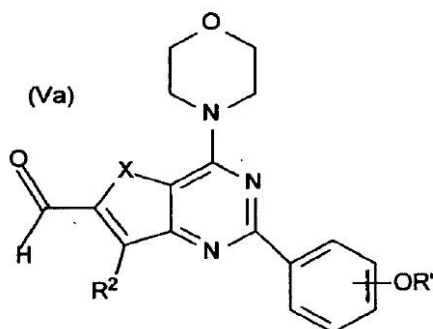
10

20

30

40

## 【化 9 3】



10

(式中、OR' はそれが結合するフェニル環の 3 もしくは 4 位で結合し、R' はヒドロキシ保護基であり、並びに X および R<sup>2</sup> は上で定義される通りである) を式 NH R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> (式中、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は上で定義される通りである) のアミンで、適切な還元剤の存在下で処理し;

並びに

(b) ヒドロキシ保護基を除去する、  
ことを含む方法によって製造することができる。

## 【0098】

還元剤は、典型的には、水素化ホウ素、例えば、上で特定されるようなものである。

20

## 【0099】

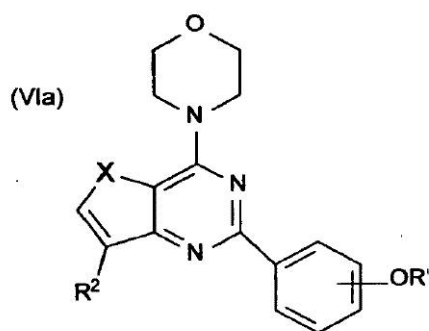
ヒドロキシ保護基の例は当分野において公知であり、例えば、「Protective Groups for Organic Chemistry」, Third Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. に記述されるものである。例えば、ヒドロキシ基はアセタール、置換アセタール、エステル、キサンテート、エーテルもしくはシリルエーテルとして保護することができる。アセタールは、好ましくは、テトラヒドロピランである。シリルエーテルは、好ましくは、トリメチルシリルエーテル、t-ブチルジメチルシリルエーテル、トリイソプロピルシリルエーテルもしくはt-ブチルジフェニル-シリルエーテルである。これらの保護基は通常の技術によって除去される。

## 【0100】

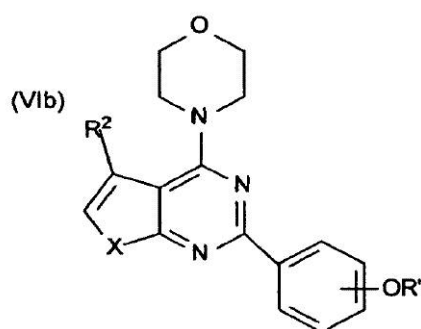
30

上で定義される式 (Va) もしくは (Vb) の化合物は、式 (VIa) もしくは (VIb) の化合物、

## 【化 9 4】



10



20

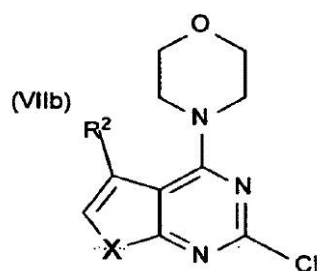
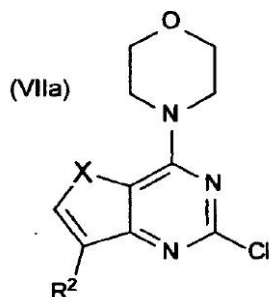
(式中、X、 $R^2$  および  $R'$  は上で定義される通りである) をリチウム化剤、次いで N, N'-ジメチルホルムアミド (DMF) で処理することを含む方法によって製造することができる。この反応は、典型的には、非極性有機溶媒、例えば、炭化水素溶媒、例えば、ヘキサン中のリチウム化剤の溶液を有機溶媒、例えば、テトラヒドロフラン (THF) 中の式 (VI) の化合物の懸濁液に添加することによって行う。THF が用いられる場合、添加は約 -78 の低温で行う。リチウム化剤は、典型的には、アルキルリチウム、例えば、n-ブチルリチウムである。

30

## 【0101】

上で定義される式 (VIa) もしくは (VIb) の化合物は、式 (VIIa) もしくは (VIIb) の化合物、

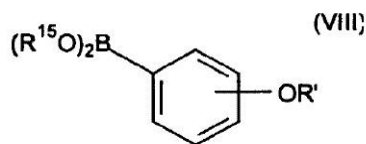
## 【化 9 5】



40

(式中、X および  $R^2$  は上で定義される通りである) を式 (VIII) のボロン酸、

【化 9 6】



(式中、R' および R<sup>15</sup> は上で定義される通りである)で、パラジウム触媒の存在下で処理することを含む方法によって製造することができる。この反応は S u z u k i 型交差カップリング反応の通常条件、例えば、上述の条件の下で行う。

【0102】

本発明の融合ピリミジンは医薬的に許容し得る塩に、塩は遊離化合物に、通常の方法によって変換することができる。本明細書で用いられる「医薬的に許容し得る塩」という語句は、本発明の化合物の医薬的に許容し得る有機もしくは無機塩を指す。

【0103】

医薬的に許容し得る塩の例には、無機塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸；並びに有機酸、例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸およびグルタミン酸との塩が含まれる。

【0104】

例示的な塩には、これらに限定されるものではないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシレート」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）が含まれる。医薬的に許容し得る塩は、他の分子、例えば、アセテートイオン、スクシネートイオンもしくは他の対イオンの包接を含む。対イオンは、親化合物の電荷を安定化するあらゆる有機もしくは無機部分であり得る。さらに、医薬的に許容し得る塩は2個以上の荷電原子をその構造内に有することができる。複数の荷電原子が医薬的に許容し得る塩の一部である場合、複数の対イオンを有することができる。したがって、医薬的に許容し得る塩は1個又はそれ以上の荷電原子および/もしくは1個又はそれ以上の対イオンを有することができる。

【0105】

本発明の化合物が塩基である場合、望ましい医薬的に許容し得る塩は、当分野において利用可能なあらゆる適切な方法、例えば、遊離塩基の無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸等での、または有機酸、例えば、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸、例えば、グルクロン酸もしくはガラクトン酸、ヒドロキシ酸、例えば、クエン酸もしくは酒石酸、アミノ酸、例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸、芳香族酸、例えば、安息香酸もしくはケイ皮酸、スルホン酸、例えば、p-トルエンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸等での処理によって調製することができる。

【0106】

本発明の化合物が酸である場合、望ましい医薬的に許容し得る塩は、あらゆる適切な方法、例えば、遊離酸の無機塩基もしくは有機塩基、例えば、アミン（一級、二級もしくは三級）、アルカリ金属水酸化物もしくはアルカリ土類金属水酸化物等での処理によって調

10

20

30

40

50

製することができる。適切な塩の実例には、これらに限定されるものではないが、アミノ酸、例えば、グリシンおよびアルギニン、アンモニア、一級、二級および三級アミン並びに環状アミン、例えば、ピペリジン、モルホリンおよびピペラジンから誘導される有機塩並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムから誘導される無機塩が含まれる。

#### 【0107】

典型的には、塩はメシレート、塩酸塩、リン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩もしくは硫酸塩である。最も典型的には、塩はメシレートもしくは塩酸塩である。

#### 【0108】

塩、例えば、上述の無機もしくは有機酸のいずれかとの塩はモノ塩 (mono-salt) であってもビス塩 (bis-salt) であってもよい。したがって、例えば、メシレート塩はモノ・メシレートもしくはビス・メシレートであり得る。

10

#### 【0109】

本発明の融合ピリミジンおよびその塩は溶媒和物もしくは水和物として存在することができる。「溶媒和物」は1又はそれ以上の溶媒分子および本発明の化合物の会合もしくは錯体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例には、これらに限定されるものではないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸およびエタノールアミンが含まれる。「水和物」という用語は溶媒分子が水である錯体を指す。

#### 【0110】

生物学的活性

20

本発明の化合物は、生物学的試験において、PI3キナーゼの阻害剤であることが見出されている。本発明の化合物のPI3キナーゼ活性の活性の決定は幾つかの直接的もしくは間接的検出方法によって可能である。本明細書で説明される特定の例示的化合物を調製し、特徴付け、かつそれらのPI3K結合活性をアッセイした(実施例7)。本発明の特定の例示的化合物は50 μM未満のPI3K結合活性IC<sub>50</sub>値を有していた。

#### 【0111】

本発明の化合物は、 $\text{p}110$  および  $\text{p}110$  を汎阻害剤として含む、 $\text{p}110$  触媒性サブユニットアイソフォームを阻害することができる。本発明の特定の化合物は  $\text{p}110$  アイソフォーム； $\text{p}110$ 、 $\text{p}110$ 、もしくは  $\text{p}110$  のうちの1つを選択的に阻害することにより、 $\text{p}110$  アイソフォーム選択的阻害剤であり得る。 $\text{p}110$  選択的阻害剤は他の  $\text{p}110$  アイソフォームの阻害に伴う潜在的な毒性による毒性の危険性を緩和することができる。本発明の特定の化合物は、2つ又はそれ以上の  $\text{p}110$  アイソフォームへの有意の結合を有することにより、 $\text{p}110$  アイソフォーム汎阻害剤であり得る。

30

#### 【0112】

上記表1aおよび1bからの本発明の化合物の  $\text{p}110$  アイソフォーム、 $\text{p}110$  および  $\text{p}110$  の精製調製品への結合をシンチレーション近接アッセイ (SPA) によって測定し、結合活性 (IC<sub>50</sub> μMol) および  $\text{p}110$  に対する  $\text{p}110$  および  $\text{p}110$  アイソフォームの結合の選択性を決定した(実施例8)。これらの値は表2に示す。

#### 【0113】

本発明の化合物はPI3キナーゼ、特に、クラスIa PI3キナーゼの阻害剤として用いることができる。これらの化合物は、典型的には、クラスIbキナーゼよりもクラスIaキナーゼに対して選択的であり、かつ、典型的には、クラスIb PI3キナーゼを20倍上回るクラスIaに対する選択性を示す。特に、これらの化合物は  $\text{p}110$  アイソフォームに対して選択的である。

40

#### 【0114】

したがって、本発明の化合物は、異常な細胞の成長、機能もしくは挙動から生じる疾患もしくは障害の治療に用いることができる。そのような異常な細胞の成長、機能もしくは挙動には、典型的には、PI3キナーゼが関与する。そのような疾患および障害の例は、DreesらによってExpert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5):703-732において論じられている。これらには、癌、免疫障害、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝/内分

50



泌障害および神経性障害が含まれる。代謝／内分泌障害の例には糖尿病および肥満が含まれる。

【 0 1 1 5 】

本発明の化合物を治療に用いることができる癌の例には、白血病、脳腫瘍、腎臓癌、胃癌並びに皮膚、膀胱、乳、子宮、肺、結腸、前立腺、卵巣および脾臓の癌が含まれる。したがって、免疫障害、癌、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌障害もしくは神経性障害を患うヒトもしくは動物患者を、上で定義される本発明の化合物をそれらに投与することを含む方法によって治療することができる。それにより、患者の状態を改善もしくは回復させることができる。

【 0 1 1 6 】

本発明の方法に従って治療可能な疾患および状態には、これらに限定されるものではないが、患者における癌、脳卒中、糖尿病、肝腫大、心血管疾患、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化、再狭窄、乾癬、アレルギー性障害、炎症、神経性障害、ホルモン関連疾患、臓器移植に関連する状態、免疫不全障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染性疾患、細胞死に関連する状態、トロンビン誘導血小板凝集、慢性骨髄性白血病（CML）、肝臓疾患、T細胞活性化を伴う病理学的免疫状態およびCNS障害が含まれる。一実施形態においては、ヒト患者を式I aもしくはI bの化合物および医薬的に許容し得る担体、補助剤もしくはビヒクルで治療する。ここで、該式I aもしくはI bの化合物はPI3キナーゼ活性を検出可能に阻害する量で存在する。

【 0 1 1 7 】

本発明の方法に従って治療することができる癌には、これらに限定されるものではないが、乳、卵巣、頸部、前立腺、精巣、尿生殖器管、食道、喉頭、グリア芽腫、神経芽腫、胃、皮膚、角化棘細胞腫、肺、類表皮カルチノーマ、大細胞カルチノーマ、非小細胞肺カルチノーマ（NSCLC）、小細胞カルチノーマ、肺腺癌、骨、結腸、アデノーマ、脾臓、腺癌、甲状腺、濾胞状カルチノーマ、未分化カルチノーマ、乳頭カルチノーマ、セミノーマ、メラノーマ、肉腫、膀胱カルチノーマ、肝カルチノーマおよび胆管、腎カルチノーマ、骨髄障害、リンパ障害、毛様細胞、口腔前庭および咽頭（口腔）、唇、舌、口、咽頭、小腸、結腸 - 直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系、ホジキン病および白血病が含まれる。

【 0 1 1 8 】

本発明の方法に従って治療することができる心血管疾患には、これらに限定されるものではないが、再狭窄、心肥大、アテローム性動脈硬化、心筋梗塞およびうっ血性心不全が含まれる。

【 0 1 1 9 】

本発明の方法に従って治療することができる神経変性疾患には、これらに限定されるものではないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病および脳虚血並びに外傷、グルタメート神経毒性および低酸素症によって生じる神経変性疾患が含まれる。

【 0 1 2 0 】

本発明の方法に従って治療することができる炎症には、これらに限定されるものではないが、関節リウマチ、乾癬、接触性皮膚炎および遅延過敏性反応が含まれる。

【 0 1 2 1 】

生化学的効力を有することに加えて、本発明の化合物は、それを薬物用途に特に適するものとする、物理化学的および薬物動態学的特性を示す。これは、例えば、以下の実施例5において記述される生物学的アッセイの結果において示される。特に、この化合物は生理学的pHでの高い水溶性を有する；その溶解度は100 μMを上回る。生理学的pHでの高い溶解度は、それがバイオアベイラビリティを促進するため、望ましいものである。

【 0 1 2 2 】

この化合物は、この化合物が低肝細胞クリアランスを有することが示された、実施例 2 に記述される肝細胞クリアランスアッセイによって特に示されるように、高い代謝安定性も有する。低肝細胞クリアランスは低速の肝代謝と相関する。したがって、本発明の化合物が、P I 3 キナーゼの阻害剤としての生化学的効力を保持しながら改善された物理化学的および薬物動態学的特性を有することがわかる。

#### 【0123】

本発明の化合物は様々な投薬形態で、例えば、経口、例えば、錠剤、カプセル、糖もしくはフィルムコート錠、液体溶液もしくは懸濁液の形態で、または非経口、例えば、筋肉内、静脈内もしくは皮下で投与することができる。したがって、この化合物は注射もしくは輸液によって投与することができる。

10

#### 【0124】

投薬量は、患者の年齢、体重および状態並びに投与経路を含む、様々な要素に依存する。1 日投薬量は広範な限界内で変化可能であり、各々の場合において個別の要求に調整される。しかしながら、典型的には、各投与経路に適する投薬量は、化合物が単独で成人に投与されるとき、0.0001 ~ 50 mg / kg、最も一般的には、0.001 ~ 10 mg / 体重 kg の範囲、例えば、0.01 ~ 1 mg / kg である。そのような投薬量は、例えば、1 日 1 ~ 5 回投与することができる。静脈内注射では、適切な 1 日用量は 0.0001 ~ 1 mg / 体重 kg、好ましくは、0.0001 ~ 0.1 mg / 体重 kg である。1 日投薬量は、単一の投薬として、もしくは分割投薬スケジュールに従って投与することができる。

20

#### 【0125】

典型的には、ヒト患者を治療する用量は約 10 mg ~ 約 1000 mg の本発明の化合物の範囲をとり得る。典型的な用量は約 100 mg ~ 約 300 mg の化合物であり得る。1 用量は、その化合物の吸収、分布、代謝および排出を含む薬物動態学および薬力学的特性に依存して、1 日 1 回 (Q I D)、1 日 2 回 (B I D) もしくはより高い頻度で投与することができる。加えて、毒性要素が投薬量および投与計画に影響を及ぼし得る。経口投与する場合、ピル、カプセルもしくは錠剤を、指定された期間、毎日もしくはより少ない頻度で投与することができる。投薬計画は、幾つかの治療サイクルの間、反復することができる。

#### 【0126】

30

化合物は、医薬的もしくは獣医学的に許容し得る担体もしくは希釈剤をも含有する医薬もしくは獣医学的組成物として用いるために配合する。これらの組成物は、典型的には、通常の方法に従って調整し、医薬的もしくは獣医学的に適切な形態で投与する。この化合物は、例えば以下のような、あらゆる通常の形態で投与することができる。

A) 経口的に、例えば、錠剤、コート錠、糖衣錠、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、液体溶液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、ハードもしくはソフトカプセルまたはシロップもしくはエリキシルとして投与する。経口用途を目的とする組成物は医薬組成物を製造するための当分野において公知のあらゆる方法に従って調製することができ、そのような組成物は、医薬的に上品で口当たりの良い調製品を提供するため、甘味料、香料、着色料および保存剤からなる群から選択される 1 又はそれ以上の薬剤を含むことができる。

40

#### 【0127】

錠剤は、錠剤の製造に適する非毒性の医薬的に許容し得る賦形剤と混合された活性成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、デキストロース、ショ糖、セルロース、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウム；顆粒化剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、アルギン酸、アルギネートもしくはナトリウムデンプングリコレート；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンもしくはアラビアゴム；潤滑剤、例えば、シリカ、ステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、ステアリン酸またはタルク；発泡性混合物；染料、甘味料、湿潤剤、例えば、レシチン、ポリソルベート

50

もしくはラウリルスルフェートであり得る。錠剤はコートされていなくてもよく、もしくは、消化管内での崩壊および吸収を遅延させ、それによってより長期間にわたる作用の維持がもたらされるよう、公知技術によってコートされていてもよい。例えば、時間遅延物質、例えば、グリセリルモノステアレートもしくはグリセリルジステアレートを用いることができる。そのような調製品は公知の方法で、例えば、混合、顆粒化、錠剤化、糖コーティングもしくはフィルムコーティング処理によって製造することができる。

#### 【0128】

経口用途の配合物は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されるハードゼラチンカプセルとして、または活性成分が水もしくは油媒体、例えば、ピーナツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油等として存在し、またはそれらと混合されるソフトゼラチンカプセルとして提供することもできる。

10

#### 【0129】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適する賦形剤と混合された活性物質を含む。そのような賦形剤は、懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムであり；分散剤もしくは湿潤剤は、天然ホスファチド、例えば、レシチン、もしくはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、もしくはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、もしくはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、もしくはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。

20

#### 【0130】

該水性懸濁液は、1又はそれ以上の保存剤、例えば、エチルもしくはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、1又はそれ以上の着色料、例えば、スクロースもしくはサッカリンを含むこともできる。

#### 【0131】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココヤシ油に、または鉱物油、例えば、液体パラフィンに懸濁させることによって配合することができる。油性懸濁液は濃厚剤、例えば、蜜蝋、ハードパラフィンもしくはセチルアルコールを含むことができる。

30

#### 【0132】

甘味料、例えば、上述のものおよび香料を添加して口当たりの良い経口調製品を提供することができる。これらの組成物は酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸の添加によって保存することができる。水の添加による水性懸濁液の調製に適する分散性粉末および顆粒は、分散剤もしくは湿潤剤、懸濁剤および1又はそれ以上の保存剤と混合された活性成分を提供する。適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤は既に上述されるものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば、甘味料、香料および着色料が存在していてもよい。

40

#### 【0133】

本発明の医薬組成物は水中油エマルジョンの形態であってもよい。油相は植物油、例えば、オリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉱物油、例えば、液体パラフィン、またはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然ゴム、例えば、アラビアゴムもしくはトラガカントゴム、天然ホスファチド、例えば、ダイズレシチン、および脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルもしくは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、および該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。エマルジョンは甘味料および香料を含むこともできる。シロップおよびエリキシルは甘味料、例えば、グリセロール、ソルビトールもしくはスクロースと共に配合することができる。特には、糖尿病患者用のシロ

50

ップは、担体として、グルコースに代謝されないか、もしくは非常に少量のグルコースにのみ代謝される生成物、例えば、ソルビトールのみを含むことができる。

【 0 1 3 4 】

そのような配合物は粘滑剤、保存剤並びに香料および着色料を含むこともできる；

B) 非経口的に、皮下、もしくは静脈内、もしくは筋肉内、もしくは胸骨内、もしくは輸液技術によるもののいずれかで、無菌注射用水性もしくは油性懸濁液の形態で投与する。この懸濁液は、上で言及されている適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を用いる公知技術に従って配合することができる。無菌注射用調製品は、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤もしくは溶媒中の無菌注射用溶液もしくは懸濁液、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液でもあり得る。

10

【 0 1 3 5 】

用いることができる許容し得るビヒクルおよび溶媒としては、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌不揮発性油が溶媒もしくは懸濁媒体として通常用いられる。この目的で、合成モノもしくはジグリセリドを含めて、あらゆるブランドの不揮発性油を用いることができる。加えて、注射剤の調製において、脂肪酸、例えば、オレイン酸に用途が見出される。

C) 吸入により、噴霧器用のエアロゾルもしくは溶液の形態で投与する；

D) 直腸的に、薬物を、通常温度では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって、直腸内で溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製される座剤の形態で投与する。そのような物質はカカオ脂およびポリエチレングリコールである；

20

E) 局所的に、クリーム、軟膏、ゼリー、洗眼剤、溶液もしくは懸濁液の形態で投与する。

【 0 1 3 6 】

F) 膣的に、活性成分に加えて適切であることが当分野において公知であるような担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームもしくはスプレー配合物の形態で投与する。

【 0 1 3 7 】

本発明の化合物の徐放調製品を調製することができる。徐放調製品の適切な例には、式 I a もしくは I b の化合物を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれ、そのマトリックスは成形物品、例えば、フィルムもしくはマイクロカプセルの形態にある。徐放マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2 - ヒドロキシエチル - メタクリレート）もしくはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第 3, 773, 919 号）、L - グルタミン酸および - エチル - L - グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン - ビニルアセテート、分解性乳酸 - グリコール酸コポリマー、例えば、LUPRON DEPOSIT<sup>TM</sup>（乳酸 - グリコール酸コポリマーおよびロイプロリドアセテートで構成される注射可能な微小球）およびポリ - D - ( - ) - 3 - ヒドロキシ酪酸が含まれる。

30

【 0 1 3 8 】

本発明の化合物は単独で、または本明細書に記述される疾患もしくは障害、例えば、過剰増殖性障害（例えば、癌）の治療のための他の治療薬との組み合わせで用いることができる。特定の実施形態においては、本発明の化合物を、医薬組み合わせ配合物もしくは組み合わせ療法としての投薬計画において、抗過剰増殖特性を有するか、もしくは過剰増殖性障害（例えば、癌）の治療に有用である第 2 化合物と組み合わせる。医薬組み合わせ配合物もしくは投薬計画の第 2 化合物は、好ましくは、本発明の化合物に対して、それらが互いに悪影響を及ぼさないように、相補的活性を有する。そのような化合物は、組み合わせにおいて、意図する目的に有効である量で適切に存在する。一実施形態において、本発明の組成物は、本発明の化合物を化学療法剤、例えば、本明細書に記載されるものとの組み合わせで含む。

40

【 0 1 3 9 】

50

組み合わせ療法は同時もしくは連続投与計画として投与することができる。連続的に投与される場合、その組み合わせは2回又はそれ以上の投与で投与することができる。組み合わせ投与には、別々の配合物もしくは単一の医薬配合物を用いる同時投与および、好ましくは両者の（もしくはすべての）活性剤がそれらの生物学的活性を同時に発揮する期間が存在する、いずれかの順序での連続投与が含まれる。

#### 【0140】

上の同時投与される薬剤に適切な投薬量は現在用いられているものであり、新たに同定された薬剤および他の化学療法剤もしくは処置の組み合わせ作用（相乗作用）のため、減少することもある。

#### 【実施例】

#### 【0141】

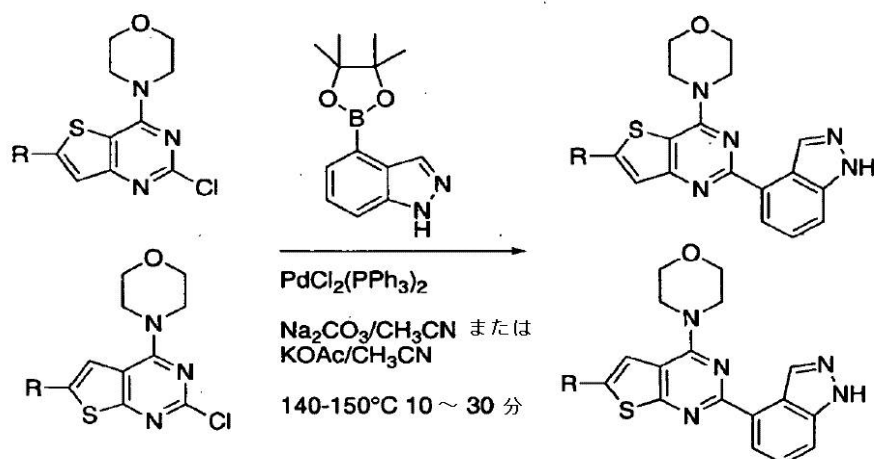
本発明を以下の実施例においてさらに説明する。

#### 実施例1A 一般合成手順

以下の一般手順A、BおよびCが続く実施例および参照例において参照される。

#### A) Suzukiカップリング、

#### 【化97】

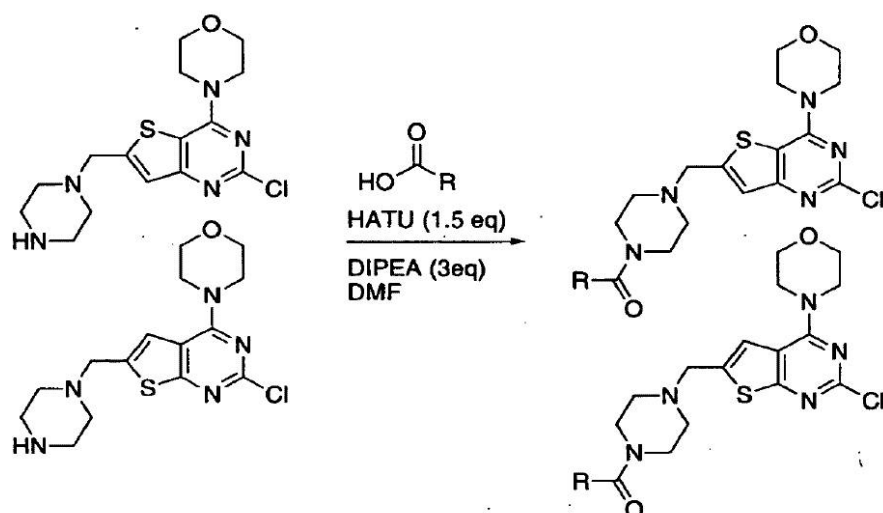


置換2-クロロ-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジンもしくは2-クロロ-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジンを1.5当量の4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)1H-インダゾール（あるいは、指示されるインダゾールボロン酸エステルの代わりに様々なボロン酸もしくはボロン酸エステルを用いることができる）を組み合わせ、水中1モル溶液としての3.0当量の炭酸ナトリウムおよび等容積のアセトニトリルに溶解した。幾つかの場合においては、炭酸ナトリウムの代わりに酢酸カリウムを用いて水層のpHを調整した。その後、その反応物を140～150に、圧力下、Biotage Optimizerマイクロ波反応器（Biotage, Inc.）内で10～30分間加熱した。それらの内容物を酢酸エチルで抽出した。有機層を蒸発させた後、生成物をシリカで、もしくは逆相HPLCによって精製した。

#### 【0142】

#### B) アミドカップリング、

## 【化 9 8】



10

2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンもしくは 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンを DMF 中に 1 . 5 e q H A T U 、 3 e q のアミンおよび 3 e q の D I P E A で約 0 . 1 M 濃度まで処理した。その反応物を完了

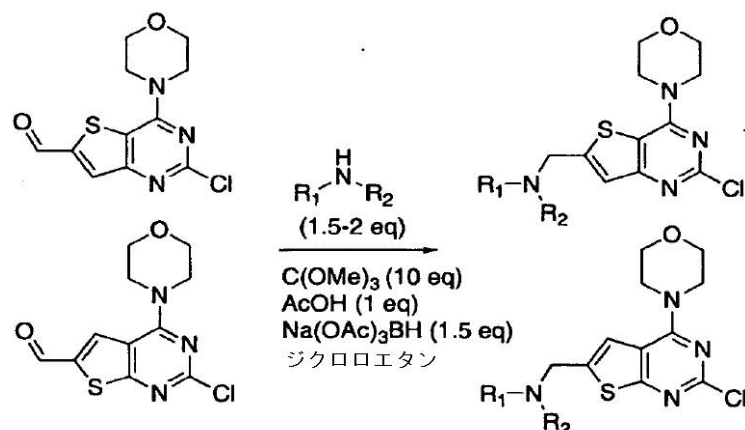
20

まで攪拌し、飽和重炭酸塩溶液を用いて酢酸エチル中に 1 回抽出した。有機層を乾燥させ、濾過して濃縮し、粗製中間体を得る。

## 【 0 1 4 3 】

C ) 還元アミノ化、

## 【化 9 9】



30

2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドもしくは 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドをジクロロエタン中に 0 . 2 M 濃度まで溶解した。この溶液に、 1 . 5 ~ 2 . 0 当量の

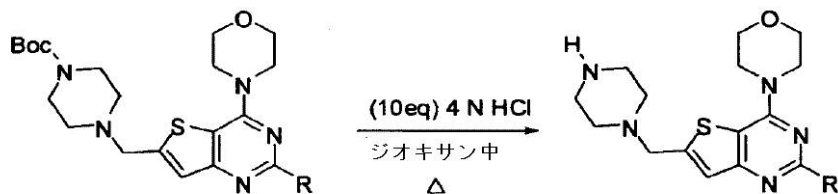
40

## 【 0 1 4 4 】

実施例 1 B さらに一般合成手順

D ) t - ブトキシルカルボニル ( B O C ) 基の除去、

## 【化100】

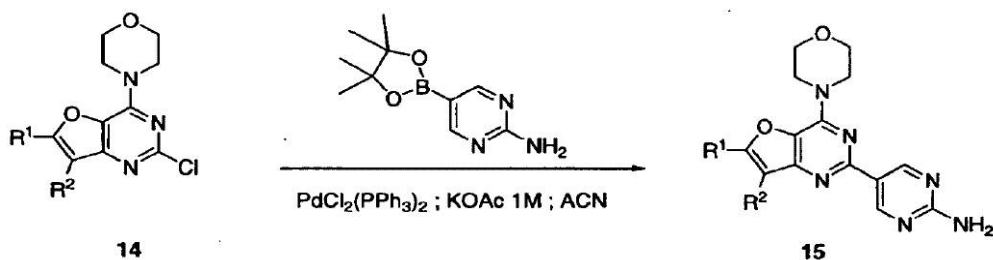


ジクロロメタンを共溶媒として含むか、もしくは含まない、ジオキサン中の10当量以上の4N HClを出発物質に添加する(上に示される一般スキームではあるが、類似の骨格(scaffold)も用いられる)。boc基を除去するのに40までの数時間の加熱が場合によっては必要である。その反応物を濃縮乾固させ、粗製のまま次の反応において用いる。

## 【0145】

E) Suzukiカップリング反応、

## 【化101】

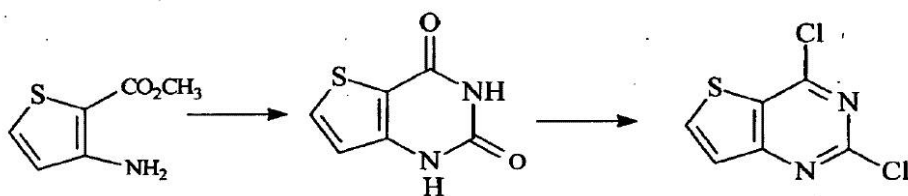


一般には、1M KOAc水溶液(3eq)および等容積のアセトニトリル(3eq)中の置換2-クロロ-4-モルホリノフロ[3,2-d]ピリミジン14(1eq)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン(1.7eq)(もしくは他のボロン酸/エステル)および二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.1eq)を密封マイクロ波反応器内で100に10~15分間加熱した。完了後直ちに、それらの内容物を酢酸エチルもしくは他の有機溶媒で抽出する。有機層を蒸発させた後、生成物15をシリカで、もしくは逆相HPLCによって精製することができる。

## 【0146】

参照例1: 2,4-ジクロロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン

## 【化102】



メチル3-アミノ-2-チオフェンカルボキシレート(13.48g、85.85mmol)および尿素(29.75g、5eq)の混合物を190で2時間加熱した。次に、その熱反応混合物を水酸化ナトリウム溶液に注ぎ、あらゆる不溶性物質を濾過によって除去した。次いで、その混合物を酸性(HCl、2N)にして1H-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジオンを白色沈殿として得、それを濾過によって集めて風乾した(9.49g、66%)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $d_6$ -DMSO) 6.90(1H, d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ )、8.10(1H, d,  $J = 5.2\text{ Hz}$ )、11.60-11.10(2H, br, s)。

10

20

30

40

50

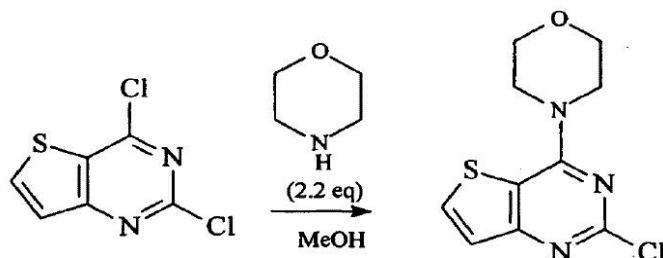
## 【0147】

1 H - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ( 9 . 4 9 g 、 5 6 . 4 9 m m o l ) およびオキシ塩化リン ( 1 5 0 m L ) の混合物を還流温度で 6 時間加熱した。次に、その反応混合物を冷却し、激しく攪拌しながら氷 / 水に注いで沈殿を得た。次いで、その混合物を濾過し、2 , 4 - ジクロロ - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン白色固体として得た ( 8 . 6 8 g 、 7 5 % )。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  ) 7 . 5 6 ( 1 H , d ,  $J = 5 . 5 \text{ Hz}$  ) 、 8 . 1 3 ( 1 H , d ,  $J = 5 . 5 \text{ Hz}$  )。

## 【0148】

参照例 2 : 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン  
【化 1 0 3】



2 , 4 - ジクロロ - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 8 . 6 8 g 、 4 2 . 3 4 m m o l ) 、 モルホリン ( 8 . 1 1 m L 、 2 . 2 e q . ) およびメタノール ( 1 5 0 m L ) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、その反応混合物を濾過し、水およびメタノールで洗浄して、標題の化合物を白色固体として得た ( 1 1 . 0 4 g 、 1 0 0 % )。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $d_6$  - DMSO ) 3 . 7 4 ( 4 H , t ,  $J = 4 . 9 \text{ Hz}$  ) 、 3 . 9 0 ( 4 H , t ,  $J = 4 . 9 \text{ Hz}$  ) 、 7 . 4 0 ( 1 H , d ,  $J = 5 . 6 \text{ Hz}$  ) 、 8 . 3 0 ( 1 H , d ,  $J = 5 . 6 \text{ Hz}$  )。

## 【0149】

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

乾燥 THF ( 4 0 m L ) 中の 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 6 5 ) ( 1 . 7 5 g 、 6 . 8 5 m m o l ) の懸濁液に、 $-78^\circ\text{C}$  で、ヘキサン中の  $n\text{BuLi}$  の 2 . 5 M 溶液 ( 3 . 3 m L 、 1 . 2 e q . ) を添加した。1 時間攪拌した後、乾燥  $N,N$  - ジメチルホルムアミド ( 7 9 6  $\mu\text{L}$  、 1 . 5 e q . ) を添加した。その反応混合物を  $-78^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、室温まで徐々に暖めた。室温でさらに 2 時間後、反応混合物を氷 / 水に注ぎ、黄色沈殿を得た。これを濾過によって集め、風乾して標題の化合物を得た ( 1 . 5 0 g 、 7 7 % )。

$^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z ,  $d_6$  - DMSO ) 3 . 7 6 ( 4 H , t ,  $J = 4 . 9 \text{ Hz}$  ) 、 3 . 9 5 ( 4 H , t ,  $J = 4 . 9 \text{ Hz}$  ) 、 8 . 2 8 ( 1 H , s ) 、 1 0 . 2 0 ( 1 H , s )。

## 【0150】

2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドを、類似の方法で、メチル - 2 - アミノチオフェン - 3 - カルボキシレートで開始することによって調製した。

## 【0151】

2 - クロロ - 7 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドも、類似の方法で、3 - アミノ - 4 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸エチルエステルで開始することによって調製した。

## 【0152】

参照例 4 : 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2

10

20

30

40

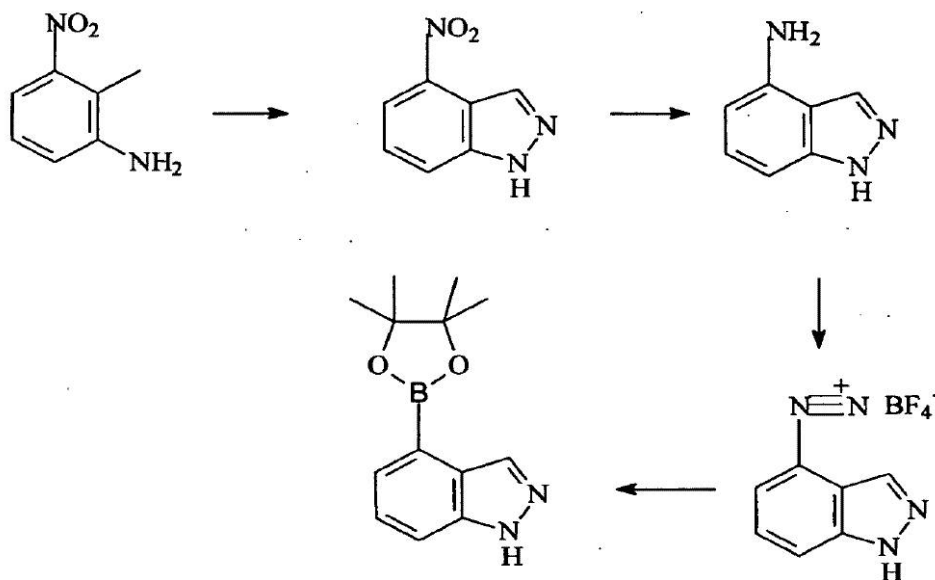
50



-イル)-1H-インダゾール

プロセス1

【化104】



10

酢酸(60 mL)中の2-メチル-3-ニトロアニリン(2.27 g、14.91 mmol)の溶液に水(5 mL)中の亜硝酸ナトリウム(1.13 g、1.1 eq.)の溶液を添加した。2時間後、その深紅の溶液を氷/水に注ぎ、沈殿を濾過によって集めて4-ニトロ-1H-インダゾールを得た(1.98 g、81%)。

【0153】

4-ニトロ-1H-インダゾール(760 mg、4.68 mmol)、パラジウム炭素(10%、触媒)およびエタノール(30 mL)の混合物を水素バルーンの下で4時間攪拌した。次に、その反応混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を真空中で除去して1H-インダゾール-4-イルアミン(631 mg、100%)を得た。

【0154】

水(2 mL)中の亜硝酸ナトリウム(337 mg、4.89 mmol)の水溶液を6 M塩酸(7.2 mL)中の1H-インダゾール-4-イルアミン(631 mg、4.74 mmol)の懸濁液に0以下で滴下により添加した。30分間攪拌した後、テトラフルオロホウ酸ナトリウム(sodium tetrafluoroborate)(724 mg)を添加した。その反応混合物は非常に濃厚になり、それを濾過し、水で簡単に洗浄して1H-インダゾール-4-ジアゾニウムテトラフルオロホウ酸塩(218 mg、20%)を深紅の固体として得た。

【0155】

乾燥メタノール(4 mL)をアルゴンで5分間パージした。これに1H-インダゾール-4-ジアゾニウムテトラフルオロホウ酸塩(218 mg、0.94 mmol)、ビス-ピナコラトジボロン(239 mg、1.0 eq.)および塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(20 mg)を添加した。その反応混合物を5時間攪拌した後、セライトを通して濾過した。その残滓をフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製し、所望の標題化合物(117 mg)を得た。

【0156】

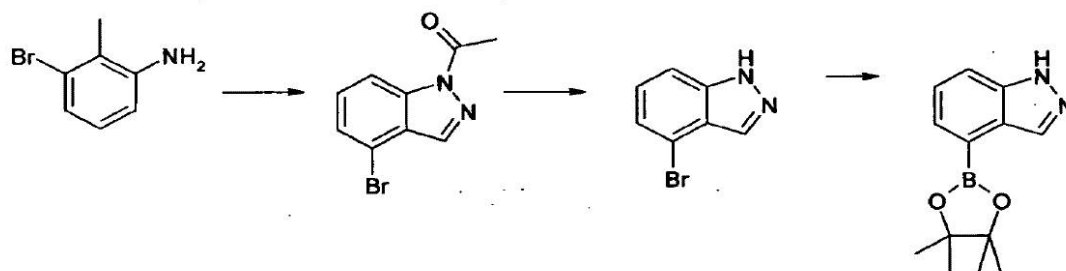
プロセス2

20

30

40

## 【化 105】



クロロホルム (50 mL) 中の 3 - ブロモ - 2 - メチルアニリン (5.0 g、26.9 mmol) の溶液に酢酸カリウム (1.05 eq.、28.2 mmol、2.77 g) を添加した。氷水において同時に冷却しながら、無水酢酸 (2.0 eq.、53.7 mmol、5.07 mL) を添加した。次に、その混合物を室温で 10 分間攪拌したところ、その後白色ゼラチン状固体が形成された。次いで、18 - クラウン - 6 (0.2 eq.、5.37 mmol、1.42 g)、続いて亜硝酸イソ - アミル (2.2 eq.、59.1 mmol、7.94 mL) を添加し、その混合物を還流下で 18 時間加熱した。その反応混合物を冷却し、クロロホルム (3 × 100 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) に分配した。合わせた有機抽出物を食塩水 (100 mL) で洗浄し、分離して乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。

## 【0157】

その粗製生成物をシリカ上に蒸発させ、20% 40% EtOAc - ガソリンで溶出するクロマトグラフィーによって精製して、1 - (4 - ブロモ - インダゾール - 1 - イル) - エタノン (A) (3.14 g、49%) をオレンジ色の固体として、および 4 - ブロモ - 1H - インダゾール (B) (2.13 g、40%) を淡いオレンジ色の固体として得た。  
A: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.80 (3H, s)、7.41 (1H, t, J = 7.8 Hz)、7.50 (1H, d, J = 7.8 Hz)、8.15 (1H, s)、8.40 (1H, d, J = 7.8 Hz)。

B: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25 (1H, t, J = 7.3 Hz)、7.33 (1H, d, J = 7.3 Hz)、7.46 (1H, d, J = 7.3 Hz)、8.11 (1H, s)、10.20 (1H, br s)。

MeOH (50 mL) 中の 1 - (4 - ブロモ - インダゾール - 1 - イル) - エタノン (3.09 g、12.9 mmol) の溶液に 6 N HCl 水溶液 (30 mL) を添加し、その混合物を室温で 7 時間攪拌した。MeOH を蒸発させ、混合物を EtOAc (2 × 50 mL) および水 (50 mL) に分配した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、分離して乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を減圧下での蒸発によって除去し、4 - ブロモ - 1H - インダゾールを得た (2.36 g、93%)。

## 【0158】

DMSO (20 mL) 中の 4 - ブロモ - 1H - インダゾール (500 mg、2.54 mmol) およびビス (ピナコラト) ジボロン (1.5 eq.、3.81 mmol) の溶液に酢酸カリウム (3.0 eq.、7.61 mmol、747 mg; 乾燥ピストルにおいて乾燥) および PdCl<sub>2</sub> (dppf)<sub>2</sub> (3 mol%, 0.076 mmol、62 mg) を添加した。その混合物をアルゴンで脱気し、80 °C で 40 時間加熱した。その反応混合物を冷却し、水 (50 mL) およびエーテル (3 × 50 mL) に分配した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、分離して乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。その粗製物質を 30% 40% EtOAc - ガソリンで溶出するクロマトグラフィーによって精製し、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール (369 mg、60%) およびインダゾール (60 mg、20%) の分離不能な 3 : 1 混合物を得た; これは黄色ゴムとして単離され、静置することで固化してオフホワイトの固体として得られた。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) 1.41 (12H, s)、7.40 (1H, dd,  $J = 8.4\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ )、7.59 (1H, d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ )、7.67 (1H, d,  $J = 6.9\text{ Hz}$ )、10.00 (1H, br s)、8.45 (1H, s) およびインダゾール: 7.40 (1H, t)、7.18 (1H, t,  $J = 7.9\text{ Hz}$ )、7.50 (1H, d,  $J = 9.1\text{ Hz}$ )、7.77 (1H, d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ )、8.09 (1H, s)。1.25 に不純物。

【0159】

参照例 5: 2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド

2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド (100 mg、0.35 mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール (95 mg、0.39 mmol) および炭酸ナトリウム (112 mg) の混合物をトルエン (2.5 mL)、エタノール (1.5 mL) および水 (0.7 mL) 中に懸濁させた。これに、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (13.5 mg) を添加し、反応容器をアルゴンでフラッシュした。その反応混合物を 120 で 1 時間マイクロ波処理した後、ジクロロメタンおよび水に分配し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して真空中で蒸発させた。生じる残滓をフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製し、標題の化合物を得た (97 mg)。

【0160】

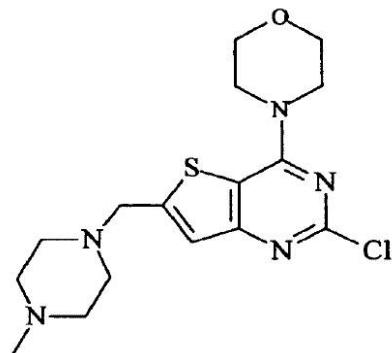
参照例 6 2-(1H-インダゾル-4-イル)-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3, 2-d]ピリミジンの調製

1, 2-ジクロロエタン (2 mL) 中の 2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド (91 mg、0.26 mmol)、1-メチルピペラジン (34 mg、0.36 mmol) および酢酸 (15  $\mu\text{L}$ ) の混合物に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (60 mg、0.28 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した後、塩基性化し ( $\text{NaHCO}_3$ 、飽和)、ジクロロメタンで希釈して食塩水で洗浄した。有機層を分離して乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過して真空中で蒸発させた。その残滓をフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製し、標題の化合物を得た (33 mg)。

【0161】

参照例 7 2-クロロ-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3, 2-d]ピリミジン

【化106】



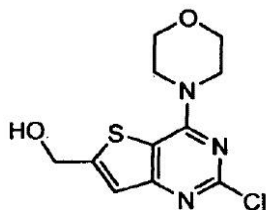
1, 2-ジクロロエタン (3 mL) 中の 2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド (66) (147 mg、0.52 mmol)、1-メチル-ピペラジン (1.5 eq.、87  $\mu\text{L}$ ) および酢酸 (1.05 eq.、32  $\mu\text{L}$ ) の混合物に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.1 eq.、12

1 mg) を添加した後、室温で一晩攪拌した。その反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液、食塩水で洗浄し、分離して乾燥させた ( $\text{MgSO}_4$ )。その粗製生成物を真空中で蒸発させ、クロマトグラフィーによって精製して、標題の化合物 72 をオフホワイトの結晶性固体として得た (51 mg、45%)。

【0162】

参照例 8 : (2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) メタノール

【化 107】



10

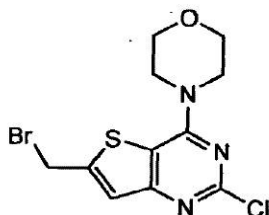
0 の MeOH (30 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド (1.0 g、3.5 mmol) の溶液を  $\text{NaBH}_4$  (0.1 g、3.5 mmol) で処理した。その溶液を室温まで温め、15 分間攪拌した。その反応混合物を重炭酸ナトリウムの飽和溶液および水の混合液 (1 : 1、v/v) で失活させた。その水溶液を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮した。その粗製生成物はさらなる精製を必要としなかった (0.9 g、90%)。MS (Q1) 286 (M) +

20

【0163】

参照例 9 : 6 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン

【化 108】



30

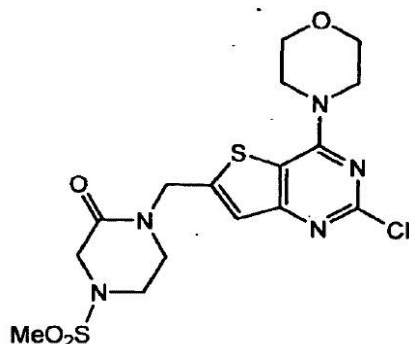
0 のベンゼン (3.0 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) メタノール (100 mg、0.4 mmol) の溶液に、 $\text{PBr}_3$  (30  $\mu\text{L}$ 、0.4 mmol) を添加した。その反応物を還流温度で 1 時間加熱した。室温まで冷却した後、水を添加することによって反応を停止させた。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮した。その粗製物質はさらなる精製を必要としなかった (115 mg、94%)。MS (Q1) 350 (M) +

【0164】

参照例 10 : 1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 2 - オン

40

【化 1 0 9】

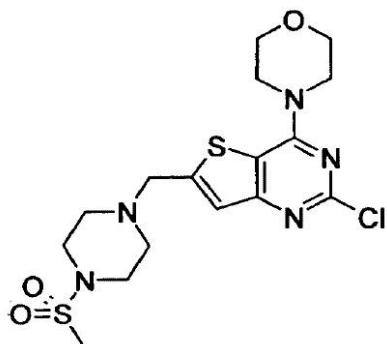


0 の DMF ( 3 m L ) 中の 4 - B O C - ピペラジノン ( 0 . 3 g 、 1 . 6 m m o l ) の溶液に Na H ( 鈹物油中 6 0 % 、 1 . 9 m m o l ) を添加した。次に、6 - ( プロモethyl ) - 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 0 . 6 g 、 2 m m o l ) を添加し、反応物を 1 5 分間攪拌した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl で反応を停止させ、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮した。この中間体を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 4 0 m L ) および MeOH ( 4 0 m L ) および Et<sub>2</sub>O ( 1 0 m L ) に溶解し、0 に冷却した。この溶液にジオキサン ( 2 0 m L ) 中の 4 M HCl を添加した。その反応物を室温まで暖め、1 8 時間攪拌した後、真空中で濃縮した。その残滓に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 0 m L ) 、 Et<sub>3</sub>N ( 1 . 5 m L 、 1 1 m m o l ) および MeSO<sub>2</sub>Cl ( 0 . 6 m L 、 8 m m o l ) を添加した。その反応混合物を室温で 4 2 時間攪拌した。水で反応を停止させ、EtOAc で抽出した。合わせた有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空中で濃縮した ( 0 . 2 5 g 、 3 工程にわたって 2 8 % ) 。 MS ( Q 1 ) 4 4 6 ( M ) +

【 0 1 6 5 】

参照例 11 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル )  
- 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン

【化 1 1 0】



ジクロロメタンおよびトリエチルアミン中での N - BOC - ピペラジンおよび塩化メタン  
 スルホニルの反応で 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブ  
 チルエステルを得た。ジクロロメタン中の HCl (2 M) を用いる BOC 保護基の開裂で  
 1 - メタンスルホニル - ピペラジン HCl 塩を得た。

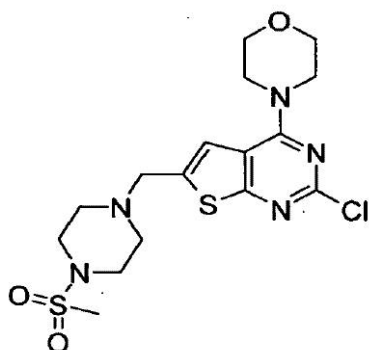
【 0 1 6 6 】

手順Cを用いる 1 - メタンスルホニル - ピペラジン HCl 塩および 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドの反応で標題の化合物を得た。

【 0 1 6 7 】

参照例 12 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンシルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル )  
- 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン

## 【化 1 1 1】



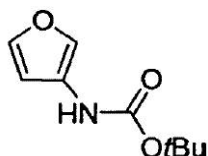
10

手順Cを用いる1-メタンスルホニル-ピペラジンHCl塩および2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルバルデヒドの反応で標題の化合物を得た。

## 【0168】

参照例13: *tert*-ブチルフラン-3-イルカルバメート

## 【化 1 1 2】



20

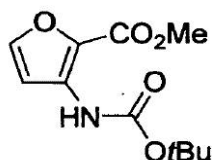
3-フル酸(5.60g、1.0eq)を*tert*-ブタノール(200ml)に溶解し、トリエチルアミン(10ml、1.4eq)およびジフェニルホスホリルアジド(12ml、1.1eq)で処理した。混合物を還流温度で18時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、50mlに濃縮し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液に注ぎ入れた。混合物を0で2時間攪拌した。濾過によって固体を集め、高真空下で乾燥させた。その粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、*tert*-ブチルフラン-3-イルカルバメートを得た(6.95g、76%)：<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.71(bs, 1H)、7.27(m, 1H)、6.27(bs, 1H)、6.20(bs, 1H)、1.50(s, 9H)；MS(Q1) 184(M)<sup>+</sup>。

30

## 【0169】

参照例14: *tert*-ブチル2-(メトキシカルボニル)フラン-3-イルカルバメート

## 【化 1 1 3】



40

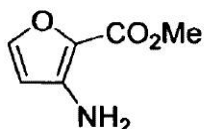
-30のTHF(50ml)中の*tert*-ブチルフラン-3-イルカルバメート(1.7g、1.0eq)の溶液に、TMEDA(1.75ml、1.3eq)、次いで*n*-ブチルリチウム(8.4ml、2.25eq、ヘキサン中1.6M)の1.6M溶液を添加した。反応混合物を0まで暖めて1時間攪拌した後、-30に冷却し戻した。炭酸ジメチル(2.4ml、3.0eq)を素早く添加した後、反応混合物を1時間室温まで暖めた。反応混合物を2MHClで失活させた後、飽和NaCl水溶液を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。その粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、*tert*-ブチル2-(メトキシカルボニル)フラン-3-イルカルバメートを得た(1.14g、51%)；MS(Q1) 242(M)<sup>+</sup>。

50

## 【 0 1 7 0 】

参照例 15 : メチル 3 - アミノフラン - 2 - カルボキシレート

## 【 化 1 1 4 】



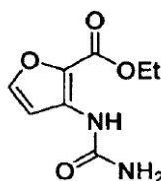
tert - ブチル 2 - (メトキシカルボニル) フラン - 3 - イルカルバメート ( 1 . 1 4 g、1 . 0 e q ) をジクロロメタン ( 8 m l ) に溶解し、トリフルオロ酢酸 ( 5 m l ) で処理した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、濃縮した。残滓をジクロロメタンに溶解し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )、濃縮した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮した。その粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、メチル 3 - アミノフラン - 2 - カルボキシレートを得た ( 5 7 4 m g、8 6 % ) : M S ( Q 1 ) 1 4 2 ( M ) <sup>+</sup>。

10

## 【 0 1 7 1 】

参照例 16 : エチル 3 - ウレイドフラン - 2 - カルボキシレート

## 【 化 1 1 5 】



20

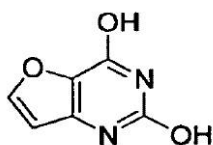
ジクロロメタン ( 3 m l ) 中のメチル 3 - アミノフラン - 2 - カルボキシレート ( 1 0 0 m g、1 . 0 e q ) の溶液に、- 7 8 で、クロロスルホニルイソシアネート ( 0 . 0 9 m l、1 . 4 e q ) を滴下により添加した。その反応物を室温まで徐々に暖め、4 0 分間攪拌した。反応物を濃縮した。その残滓に 6 N H C l ( 3 . 5 m l ) を添加し、混合物を 1 0 0 まで 2 0 分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で中和した。濾過によって固体を集めてエチル 3 - ウレイドフラン - 2 - カルボキシレート ( 1 2 0 m g、9 2 % ) をベージュ色の固体として得、それをさらに精製することなしに次の反応において用いた。

30

## 【 0 1 7 2 】

参照例 17 : フロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジオール

## 【 化 1 1 6 】



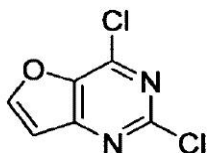
エチル 3 - ウレイドフラン - 2 - カルボキシレート ( 1 2 0 m g、1 . 0 e q ) をメタノール ( 6 m l ) に懸濁させ、1 . 5 M N a O H ( 1 . 5 m l ) で処理した。反応混合物を加熱して 9 0 分間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、6 N H C l で p H 3 まで酸性化した。混合物を濃縮した。メタノールを残滓に添加し、固体を濾過し、9 5 、高真空下で 2 4 時間乾燥させてフロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジオール ( 9 0 m g、9 1 % ) を得、それをさらに精製することなしに次の反応において用いた。

40

## 【 0 1 7 3 】

参照例 18 : 2 , 4 - ジクロロフロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン

## 【化 1 1 7】



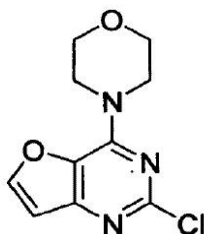
フロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオール(39 mg、1.0 eq)をPOC<sub>13</sub>(1.8 ml)に溶解した。混合物を-40℃に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.45 ml)を徐々に添加した。次に、反応混合物を加熱して48時間還流させた後、室温に冷却した。反応混合物を氷/水に注ぎ入れた。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄して乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮して2, 4-ジクロロフロ[3, 2-d]ピリミジン(23 mg、48%)を得、それをさらに精製することなしに次の反応において用いた。

10

## 【0 1 7 4】

参照例 19：2-クロロ-4-モルホリノフロ[3, 2-d]ピリミジン

## 【化 1 1 8】



20

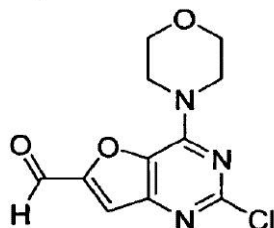
2, 4-ジクロロフロ[3, 2-d]ピリミジン(23 mg、1.0 eq)をメタノール(1.7 ml)に懸濁させ、モルホリン(0.09 ml、4.0 eq)で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で失活させた。混合物をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮して2-クロロ-4-モルホリノフロ[3, 2-d]ピリミジン(14 mg、48%)を得、それをさらに精製することなしに次の反応において用いた。

## 【0 1 7 5】

参照例 20：2-クロロ-4-モルホリノフロ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド

30

## 【化 1 1 9】



40

THF(1.7 ml)に溶解した2-クロロ-4-モルホリノフロ[3, 2-d]ピリミジン(40 mg、1.0 eq)の溶液に、-78℃で、n-ブチルリチウム(0.14 ml、1.3 eq、ヘキサン中1.6 M)の1.6 M溶液を添加した。反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。DMF(0.05 ml、4.0 eq)を添加し、反応混合物を室温まで徐々に暖め、90分間攪拌した。反応混合物を水で失活させ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮した。その粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2-クロロ-4-モルホリノフロ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒドを得た(22 mg、50%)：<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9.92(s, 1H)、7.48(s, 1H)、4.12(m, 4H)、3.86(dd, 4H)；MS(Q1) 268(M)<sup>+</sup>。

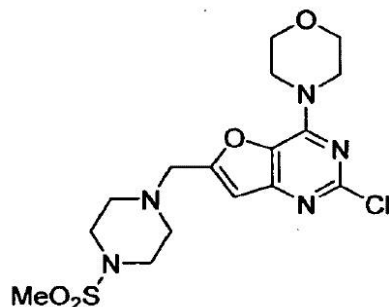
50



## 【0176】

参照例 21: 2-クロロ-6-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノフロ[3,2-d]ピリミジン

## 【化120】



10

2-クロロ-4-モルホリノフロ[3,2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド(65mg、1.0eq)を1,2-ジクロロエタン(9.7ml)に溶解し、1-メタンスルホニルピペラジンの塩酸塩(69mg、1.4eq)、酢酸ナトリウム(28mg、1.4eq)およびトリメチルオルトホルメート(0.27ml、1.0eq)で処理した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(62mg、1.2eq)を添加し、反応混合物を室温で8時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で失活させ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濃縮した。その粗製反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2-クロロ-6-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-モルホリノフロ[3,2-d]ピリミジンを得た(70mg、68%)。MS(Q1)416(M)<sup>+</sup>。

20

## 【0177】

実施例 2: 本発明の化合物 - シリーズ A

以下の本発明の化合物を調製した。化合物のナンバリングは上記表 1A において用いられるものに対応する。

## 【0178】

14: 1-(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル)-4-メタンスルホニル-ピペラジン-2-オン(100mg、0.2mmol)を、一般手順Aを用いて14に変換した(10mg、10%)。MS(Q1)528(M)<sup>+</sup>

30

## 【0179】

68: 1gの2-クロロ-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒドに855mg 1-Boc-ピペラジンを手順Cにより添加し、1.59gの2-クロロ-4-モルホリノ-6-((Boc-ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンを得た。次に、DCMの溶液中でジオキサン中の5eq 4NHClで処理することにより、2-クロロ-4-モルホリノ-6-((ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩を形成した後、蒸発乾固させた。

40

## 【0180】

100mgの2-クロロ-4-モルホリノ-6-((ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩を、手順Bにより、135mgのBoc-グリシンで処理した。次に、この粗製中間体に手順Aを施し、31.5mgの68を得た。MS(Q1)493.2(M)<sup>+</sup>。

## 【0181】

67: 25mgの2-クロロ-4-モルホリノ-6-((ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩を、手順Bにより、135mgのN,N-ジメチルグリシンで処理した。次に、この粗製中間体に手順Aを施し、7.4mgの

50

67を得た。MS(Q1)521.2(M)+。

【0182】

66:400mgの2-クロロ-4-モルホリノ-6-((ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩を、手順Bにより、175mgのL-乳酸で処理した。次に、この粗製中間体に手順Aを施し、212mgの66を得た。MS(Q1)508.2(M)+。

【0183】

56:2-クロロ-4-モルホリノ-6-((ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩(50mg)を1mLのDMF中で5eqメチルクロロホルメートおよび6eq DIPEAで処理した。その反応混合物を濃縮し、飽和塩化アンモニウムを用いて酢酸エチル中に抽出した。水層をDCMで1回、戻し抽出した。それらの有機物を合わせ、濃縮乾固した。その後、この粗製中間体に手順Aを施し、3.7mgの56を得た。MS(Q1)494.2(M)+。

【0184】

55:2-クロロ-4-モルホリノ-6-((ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩(50mg)を1mLのDMF中で5eqエチルクロロホルメートおよび6eq DIPEAで処理した。その反応混合物を濃縮し、飽和塩化アンモニウムを用いて酢酸エチル中に抽出した。水層をDCMで1回、戻し抽出した。それらの有機物を合わせ、濃縮乾固した。その後、この粗製中間体に手順Aを施し、35.4mgの55を得た。MS(Q1)508.2(M)+。

【0185】

54:2-クロロ-4-モルホリノ-6-((ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩(50mg)を1mLのDCM中で3eq無水酢酸および5eq DIPEAで処理した。その反応混合物を濃縮し、飽和塩化アンモニウムを用いて酢酸エチル中に抽出した。水層をDCMで1回、戻し抽出した。それらの有機物を合わせ、濃縮乾固した。その後、この粗製中間体に手順Aを施し、20.2mgの54を得た。MS(Q1)478.2(M)+。

【0186】

53:2-クロロ-4-モルホリノ-6-((ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩(50mg)を1mLのDMF中で5eqのギ酸、5eq EDCおよび5eq DIPEAで処理した。その後、この粗製中間体に手順Aを施し、5.1mgの53を得た。MS(Q1)464.2(M)+。

【0187】

52:2-クロロ-4-モルホリノ-6-((ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩(50mg)を1mLのDCM中で2.5eqの塩化ピバロイルおよび3eq DIPEAで処理した。その後、この粗製中間体に手順Aを施し、36.7mgの52を得た。MS(Q1)520.3(M)+。

【0188】

48:2-クロロ-4-モルホリノ-6-((ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩(50mg)を1mLのDCM中で2.5eqの塩化シクロプロパンカルボニルおよび3eq DIPEAで処理した。その後、この粗製中間体に手順Aを施し、27.2mgの48を得た。MS(Q1)504.2(M)+。

【0189】

107:2-クロロ-4-モルホリノ-6-((ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩(100mg)を、手順Bにより、70mgのD-乳酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順Aを施し、(R)-1-(4-((2-(1H-インダゾル-4-イル)-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オンを得た。MS(Q1)508.2(M)+。

【0190】

10

20

30

40

50

108: 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンの粗製 HCl 塩 ( 100 mg ) を、手順 B により、75 mg の 2 - ヒドロキシイソ酪酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 1 - オンを得た。MS ( Q1 ) 522 . 2 ( M ) +。

【 0191 】

109: 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンの粗製 HCl 塩 ( 100 mg ) を、手順 B により、55 mg のグリコール酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシエタノンを得た。MS ( Q1 ) 494 . 4 ( M ) +。

10

【 0192 】

110: 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンの粗製 HCl 塩 ( 100 mg ) を、手順 B により、55 μL のメトキシ酢酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシエタノンを得た。MS ( Q1 ) 508 ( M ) +。

20

【 0193 】

111: 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンの粗製 HCl 塩 ( 100 mg ) を、手順 B により、70 μL のテトラヒドロ - 2 - フル酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メタノンを得た。MS ( Q1 ) 534 . 3 ( M ) +。

【 0194 】

112: 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンの粗製 HCl 塩 ( 100 mg ) を、手順 B により、100 mg の Boc - アミノ - シクロプロパンカルボン酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) ( 1 - アミノシクロプロピル ) メタノンを得た。MS ( Q1 ) 519 . 3 ( M ) +。

30

【 0195 】

113: 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンの粗製 HCl 塩 ( 100 mg ) を、手順 B により、140 mg の Boc - アラニンで処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - アミノプロパン - 1 - オンを得た。MS ( Q1 ) 507 . 3 ( M ) +。

40

【 0196 】

114: 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンの粗製 HCl 塩 ( 100 mg ) を、手順 B により、140 mg の Boc - D - アラニンで処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、( R ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - アミノプロパン - 1 - オンを得た。MS ( Q1 ) 507 . 3 ( M ) +。

【 0197 】

115: 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ

50

[ 3 , 2 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 1 0 0 m g ) を、手順 B により、1 0 0 m g のメタンスルホニル酢酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エタノンを得た。MS ( Q 1 ) 5 5 6 . 3 ( M ) +。

【 0 1 9 8 】

1 1 6 : 7 0 0 m g の 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドに 6 4 5 m g 1 - B O C - ピペラジンを手順 C により添加し、1 . 1 2 g の 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( B o c - ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンを得た。次に、2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩を、D C M の溶液中でジオキサン中の 5 e q 4 N H C l で処理することによって形成した後、蒸発乾固した。

10

【 0 1 9 9 】

2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 1 0 0 m g ) を、手順 B により、6 5 m g の L - 乳酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オンを得た。MS ( Q 1 ) 5 0 8 . 2 ( M ) +。

20

【 0 2 0 0 】

1 1 7 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 7 5 m g ) を、手順 B により、5 1 m g の D - 乳酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、( R ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オンを得た。MS ( Q 1 ) 5 0 8 . 2 ( M ) +。

【 0 2 0 1 】

1 1 8 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 7 5 m g ) を、手順 B により、5 5 m g の 2 - ヒドロキシイソ酪酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 1 - オンを得た。MS ( Q 1 ) 5 2 2 . 2 ( M ) +。

30

【 0 2 0 2 】

1 1 9 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 7 5 m g ) を、手順 B により、4 0 m g のグリコール酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシエタノンを得た。MS ( Q 1 ) 4 9 4 . 4 ( M ) +。

40

【 0 2 0 3 】

1 2 0 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 7 5 m g ) を、手順 B により、4 1 μ L のメトキシル酢酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシエタノンを得た。MS ( Q 1 ) 5 0 8 ( M ) +。

【 0 2 0 4 】

1 2 1 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ

50

[ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 7 5 m g ) を、手順 B により、5 0 μ L のテトラヒドロ - 2 - フル酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メタノンを得た。MS ( Q 1 ) 5 3 4 . 3 ( M ) +。

【 0 2 0 5 】

1 2 2 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 7 5 m g ) を、手順 B により、1 0 0 m g の B o c - 2 - アミノイソ酪酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 1 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 1 - オンを得た。MS ( Q 1 ) 5 2 1 . 5 ( M ) +。

10

【 0 2 0 6 】

1 2 3 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 7 5 m g ) を、手順 B により、1 0 0 m g の B o c - アミノ - シクロプロパンカルボン酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) ( 1 - アミノシクロプロピル ) メタノンを得た。MS ( Q 1 ) 5 1 9 . 3 ( M ) +。

20

【 0 2 0 7 】

1 2 4 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 7 5 m g ) を、手順 B により、9 3 m g の B o c - グリシン酸 ( Glycine Acid ) で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - アミノエタノンを得た。MS ( Q 1 ) 4 9 3 . 3 ( M ) +。

【 0 2 0 8 】

1 2 5 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 7 5 m g ) を、手順 B により、1 0 0 m g の B o c - アラニン酸 ( Alanine Acid ) で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - アミノプロパン - 1 - オンを得た。MS ( Q 1 ) 5 0 7 . 3 ( M ) +。

30

【 0 2 0 9 】

1 2 6 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 7 5 m g ) を、手順 B により、1 0 0 m g の N - B o c - D - アラニンで処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、( R ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - アミノプロパン - 1 - オンを得た。MS ( Q 1 ) 5 0 7 . 3 ( M ) +。

40

【 0 2 1 0 】

1 2 7 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩 ( 7 5 m g ) を、手順 B により、1 0 0 m g のメタンスルホニル酢酸で処理した。その後、この粗製中間体に手順 A を施し、1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エタノンを得た。MS ( Q 1 ) 5 5 6 . 3 ( M ) +。

【 0 2 1 1 】

6 3 : 一般手順 C におけるプロトコルに従い、2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド ( 5 0 m g ) を 4 - ヒドロキシピペリジンと反

50

応させた。次に、その粗製物質を一般手順 A において用い、逆相 H P L C 精製の後に 3 m g の 6 3 を得た。M S ( Q 1 ) 4 5 1 ( M ) +

【 0 2 1 2 】

6 4 : 一般手順 C におけるプロトコルに従い、2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド ( 5 0 m g ) を 3 - ヒドロキシピロリジンと反応させた。次に、その粗製物質を一般手順 A に従って用い、逆相 H P L C 精製の後に 7 m g の 6 4 を得た。M S ( Q 1 ) 4 3 7 ( M ) +

【 0 2 1 3 】

6 5 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド ( 5 0 m g ) を 2 m L ジメチルホルムアミドに溶解した。この溶液に 2 . 6 当量の 3 - ヒドロキシピペリジン、3 当量の硫酸マグネシウムおよび 0 . 0 4 m L の酢酸を添加した。その混合物を 6 時間攪拌した後、2 . 5 当量の水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを添加した。1 2 ~ 1 6 時間の攪拌の後、反応物を飽和重炭酸ナトリウムに注ぎ入れ、酢酸エチルで数回抽出した。このクロロ中間体を粗製のまま一般手順 A のプロトコルに従って用い、逆相 H P L C 精製の後に 6 m g の 6 5 を得た。M S ( Q 1 ) 4 5 1 ( M ) +

【 0 2 1 4 】

4 9 : 一般手順 C におけるプロトコルに従い、2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド ( 1 7 5 m g ) を 3 - (メタンスルホニル)ピロリジンと反応させた。次に、その粗製物質を一般手順 A において用い、シリカでの精製 ( 4 0 分にわたるジクロロメタン中の 0 ~ 1 5 % M e O H 勾配、4 0 g カラム ) の後に 1 7 7 m g の G - 3 4 6 7 0 を得た。M S ( Q 1 ) 4 9 9 . 2 ( M ) +

【 0 2 1 5 】

5 0 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド ( 2 0 0 m g ) を、手順 C に従い、( S ) - 4 - N - トリチル - 2 - メチル - ピペラジンと反応させた。次に、その粗製物質を 1 0 m L のメタノールに溶解し、0 . 5 m L の濃 H C l で数時間処理した後、N a O H で塩基性化して E t O A c 中に抽出した。蒸発の後、2 - クロロ - 6 - ( ( ( S ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを含む粗製反応混合物を 1 0 m L のジクロロメタンに溶解し、0 . 3 m L のジイソプロピルエチルアミンおよび 5 4  $\mu$  L の塩化メタンスルホニルで処理した。一晩攪拌した後、さらに 2 0  $\mu$  L の塩化メタンスルホニルを添加し、残留する出発物質を生成物に変換した。完了後直ちに、反応物をジクロロメタンおよび水で抽出し、次いでシリカゲルでジクロロメタン中の M e O H 勾配を用いて精製し、1 8 6 m g の 2 - クロロ - 6 - ( ( ( S ) - 4 - N - スルホニル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを得た。1 6 0 m g のこの物質を一般手順 S U Z U K I に従って用い、逆相 H P L C で精製して化合物 5 0 を得た。M S ( Q 1 ) 5 2 8 ( M ) +

【 0 2 1 6 】

1 : 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド ( 1 0 0 m g ) を、手順 C に従い、( 1 S , 4 S ) - N - B o c - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタンと反応させ、シリカゲル精製 ( ヘキサン中の 2 5 % ~ 1 0 0 % E t O A c 勾配、1 2 g カラム ) の後に 1 4 0 m g の B o c 保護ピペラジンを得た。その化合物をジオキサン中で 1 . 5 m m o l の H C l で処理することによって B o c 基を除去した。蒸発の後、その遊離アミンを、塩基としての 1 0 0  $\mu$  L のトリエチルアミンおよび 3 5  $\mu$  L の塩化メタンスルホニルを用いて、3 m L のジクロロメタン中でスルホニル化した。2 時間後、反応が完了し、ジクロロメタンおよび飽和 N a C l で抽出した。この反応からの粗製物質を一般手順 S U Z U K I に従って用い、逆相 H P L C で精製して 6 1 m g の化合物 1 を得た。M S ( Q 1 ) 5 2 6 ( M ) +

【 0 2 1 7 】

7 5 : N - ブチルリチウム ( 9 . 4 m L 、 2 2 . 4 8 m m o l 、ヘキサン溶液中 2 . 5 M ) を - 7 8  $^{\circ}$  C で 6 0 m L の T H F 中の 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ]

10

20

30

40

50

ピリミジン ( 3 . 0 g 、 1 1 . 7 4 m m o l ) の混合物に添加した。その反応混合物を - 4 0 に暖め、30 分間攪拌した。10 mL の T H F 中のヨウ素 ( 6 . 0 g 、 2 3 . 4 8 m m o l ) の溶液を滴下により添加した。その添加が完了した後、反応混合物を室温にし、2 時間攪拌した。ジクロロメタン ( 3 0 0 m L ) で希釈することによってその混合物を失活させ、 $H_2O$  ( 2 × 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層を  $Na_2S_2O_3$  ( 2 × 1 0 0 m L ) 、 $H_2O$  ( 2 × 1 0 0 m L ) で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させて濾過し、蒸発させて 2 - クロロ - 6 - ヨード - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを得た ( 3 . 4 g 、 7 5 % ) 。

#### 【 0 2 1 8 】

2 mL の 1 , 4 - ジオキサン中の 2 - クロロ - 6 - ヨード - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 1 5 0 m g ) 、 2 - オキサゾリジノン ( 1 0 3 m g ) 、三塩基性リン酸カリウム ( 2 5 0 m g ) 、ヨウ化銅 ( 7 m g ) 、4  $\mu$  L の N , N - ジメチルエチレンジアミンを 1 0 0 まで 1 5 時間加熱した。その反応混合物を蒸発させ、残滓を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で希釈し、食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄して  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その粗製生成物を逆相 H P L C で精製し、4 6 m g の 3 - ( 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) オキサゾリジン - 2 - オンを得た。

#### 【 0 2 1 9 】

3 - ( 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) オキサゾリジン - 2 - オン ( 4 6 m g ) を、手順 A により、4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールにカップリングさせた。その生成物を逆相 H P L C によって精製し、8 . 6 m g の 3 - ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) オキサゾリジン - 2 - オンを得た。MS ( Q 1 ) 4 2 3 ( M ) <sup>+</sup>

#### 【 0 2 2 0 】

7 3 : 2 mL の 1 , 4 - ジオキサン中の 2 - クロロ - 6 - ヨード - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 1 5 0 m g ) 、9 0  $\mu$  L の 2 - ピロリジノン、三塩基性リン酸カリウム ( 2 5 0 m g ) 、ヨウ化銅 ( 7 m g ) 、4  $\mu$  L の N , N - ジメチルエチレンジアミンを 1 0 0 まで 1 6 時間加熱した。その反応混合物を蒸発させ、残滓を酢酸エチル ( 6 0 m L ) で希釈して食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過して蒸発させた。その粗製生成物を逆相 H P L C で精製し、5 3 m g の 1 - ( 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) ピロリジン - 2 - オンを得た。

#### 【 0 2 2 1 】

1 - ( 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) ピロリジン - 2 - オン ( 3 5 m g ) を、手順 A により、4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールにカップリングさせた。その生成物を逆相 H P L C によって精製し、1 9 . 5 m g の 1 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) ピロリジン - 2 - オンを得た。MS ( Q 1 ) 4 2 1 ( M ) <sup>+</sup>

#### 【 0 2 2 2 】

8 1 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 . 2 - d ] ピリミジンを 2 - フルオロピリジン - 5 - ボロン酸と、一般手順 A において 1 8 . 5 m m o l のスケールで反応させ、R P - H P L C 精製の後、3 4 . 2 m g の所望の生成物を得た。MS ( Q 1 ) 4 9 3 . 1 ( M ) <sup>+</sup>。

#### 【 0 2 2 3 】

8 0 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 . 2 - d ] ピリミジンを 3 - フルオロフェニルボロン酸と、一般手順 A において 1 8 . 5 m m o l のスケールで反応させ、R P - H P L C 精製の後、2 0 . 8 m g の所望の生成物を得た。MS ( Q 1 ) 4 9 2 . 3 ( M ) <sup>+</sup>。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 2 4 】

79: 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを 3 - ( N - メチルアミノカルボニル ) フェニルボロン酸と、一般手順 A において 18 . 5 m m o l のスケールで反応させ、R P - H P L C 精製の後、7 . 4 m g の所望の生成物を得た。M S ( Q 1 ) 531 . 3 ( M ) +。

## 【 0 2 2 5 】

78: 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを 2 - フルオロピリジン - 3 - ボロン酸と、一般手順 A において 18 . 5 m m o l のスケールで反応させ、R P - H P L C 精製の後、23 . 5 m g の所望の生成物を得た。M S ( Q 1 ) 493 . 4 ( M ) +。

10

## 【 0 2 2 6 】

77: 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンをピリミジン - 5 - ボロン酸と、一般手順 A において 18 . 5 m m o l のスケールで反応させ、R P - H P L C 精製の後、8 . 1 m g の所望の生成物を得た。M S ( Q 1 ) 476 . 3 ( M ) +。

## 【 0 2 2 7 】

76: 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを 3 - メチルスルホニルアミノフェニルボロン酸と、一般手順 A において 18 . 5 m m o l のスケールで反応させ、R P - H P L C 精製の後、76 m g の所望の生成物を得た。M S ( Q 1 ) 567 . 2 ( M ) +。

20

## 【 0 2 2 8 】

2: 2 - クロロ - 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノフロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 40 m g , 1 . 0 e q ) をトルエン / エタノール / 水 ( 4 : 2 : 1 , 1 . 6 m l ) に溶解し、4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール ( 59 m g , 2 . 5 e q ) , P d C l <sub>2</sub> ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( 6 . 8 m g , 0 . 10 e q ) および炭酸ナトリウム ( 36 m g , 3 . 5 e q ) で処理した。そのバイアルを密封し、攪拌しながらマイクロ波において 150 まで 15 分間加熱した。その粗製反応混合物を濃縮し、逆相 H P L C によって精製して、2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノフロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを得た。M S ( Q 1 ) 498 ( M ) +。

30

## 【 0 2 2 9 】

実施例 3: 本発明のさらなる化合物 - シリーズ B

以下の本発明の化合物を調製した。化合物のナンバリングは上記表 1 A において用いられるものに対応する。

## 【 0 2 3 0 】

5: 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンを一般手順 A においてピリミジン - 5 - ボロン酸と反応させた。シリカゲルでの精製で所望の化合物を得た。

40

M S ( Q 1 ) 476 . 3 ( M ) +。

## 【 化 1 2 1 】

MS (Q1) 476.3 (M)+.

NMR (400MHz CDCl<sub>3</sub>): 2.67 (4H, t (J 4.79), CH<sub>2</sub>), 2.81 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.29 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3.83 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.89-4.01 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 7.18 (1H, s, ar), 9.28 (1H, s, ar), 9.67 (2H, s, ar)

## 【 0 2 3 1 】

11: 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを一般手順 A においてベンゼ

50



ンスルホンアミド - 3 - ボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

【化 1 2 2】

NMR:(CDCl<sub>3</sub>): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 4.81 (2H, br. s), 7.33 (1H, s), 7.62-7.66 (1H, m), 8.00 (1H, d, J=8.0), 8.68 (1H, d, J=8.0), 9.02 (1H, s)  
(ESI+): MH+ 553.18

【 0 2 3 2】

1 2 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 . 2 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 4 - ( ヒドロキシメチル ) フェニルボロン酸と反応させた。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

【化 1 2 3】

NMR:(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.58-2.62 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.13-3.18 (4H, m), 3.78-3.81 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.95-4.00 (4H, m), 4.56 (2H, d, J=5.7), 5.23 (1H, t, J=5.7), 7.40 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=8.2), 8.38 (2H, d, J=8.2)  
(ESI+): MH+ 504.18

【 0 2 3 3】

1 3 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 . 2 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 3 - カルバモイルフェニルボロン酸と反応させた。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

【化 1 2 4】

(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.58-2.62 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.13-3.18 (4H, m), 3.78-3.81 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.95-4.00 (4H, m), 7.40 (1H, br), 7.42 (1H, s), 7.53-7.58 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=7.7), 8.09 (1H, br), 8.51 (1H, d, J=7.7), 8.38 (1H, s)  
(ESI+): MH+ 517.24

【 0 2 3 4】

8 4 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 . 2 - d ] ピリミジンを一般手順 A においてピリジン - 3 - ボロン酸と反応させた。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

【化 1 2 5】

NMR:(CDCl<sub>3</sub>): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.34-7.38 (1H, m), 8.68 (2H, d, J=5.6), 9.64 (1H, s)  
(ESI+): MH+ 475.11

【 0 2 3 5】

4 7 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 3 - ホルミルフェニルボロン酸と反応させ、 3 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ベンゾアルデヒドを得た。このアルデヒドをエタノール中で水素化ホウ素ナトリウム ( 2 . 5 当量 ) で処理することで所望の化合物を得た。

## 【化 1 2 6】

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub>

NMR: 1.67 (t, H, OH, J = 6.08Hz), 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.27-3.29 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.89-3.90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.96-3.98 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4.80 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 6.06Hz), 7.14 (s, H, ArH), 7.46 (m, 2H, 2 x ArH), 8.38 (m, H, ArH), 8.43 (s, H, ArH).

MH<sup>+</sup> = 504.15

## 【 0 2 3 6】

8 5 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン を一般手順 A において N - 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 ) フェニルメタンスルホンアミドと反応させた。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

10

## 【化 1 2 7】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 6.45 (1H, br. s), 7.27 (2H, d, J=8.8), 7.32 (1H, s), 8.44 (2H, d, J=8.8)

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 567.20

20

## 【 0 2 3 7】

8 6 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン を一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) アニリンと反応させた。シリカでの精製で 4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - アニリンを得た。次に、これをジクロロメタンおよびトリエチルアミン中で無水酢酸と反応させて所望の化合物を得た。

## 【化 1 2 8】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 2.20 (3H, s), 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.22 (1H, br. s), 7.32 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.5), 8.42 (2H, d, J=8.5)

NMR: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 531.19

30

## 【 0 2 3 8】

8 9 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン を一般手順 A において 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) キノリンと反応させた。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

40

## 【化 1 2 9】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (1H, t, J=7.0), 7.75 (1H, t, J=7.0), 7.97 (1H, d, J=7.6), 8.29 (1H, d, J=8.4), 9.17 (1H, d, J=1.9), 9.96 (1H, d, J=2.1)

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 525.24

## 【 0 2 3 9】

9 0 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチルスルホニル - ピペラジン - 1 - イル - メチル ) - 4

50

- モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン を一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソキノリン と反応させた。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

【化 1 3 0】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90-3.94 (4H, m), 3.96 (2H, s), 4.05-4.10 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.64 (1H, t, J=7.0), 7.75 (1H, t, J=7.0), 8.06 (1H, d, J=8.0), 8.83 (1H, d, J=8.6), 9.13 (1H, s), 9.32 (1H, s)

MS: (ESI+): MH<sup>+</sup> 525.23

10

【 0 2 4 0】

8 7 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン を一般手順 A においてピリジン - 3 - ボロン酸と反応させた。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

【化 1 3 1】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 2.65-2.67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.87(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88-3.90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.97-3.99 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.16 (s, H, ArH), 7.36-7.39 (m, H, ArH), 8.66-8.69 (m, 2H, 2 x ArH), 9.62 (d, H, ArH, J = 1.28Hz).

MS: (ESI+): MH<sup>+</sup> = 475.18

20

【 0 2 4 1】

9 1 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン を一般手順 A において 3 - アセチルフェニルボロン酸と反応させた。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

【化 1 3 2】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 2.65-2.67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.89-3.92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.16 (s, H, ArH), 7.55 (t, H, ArH, J = 7.75Hz), 8.03 (d, H, ArH, J = 7.73Hz), 8.64 (d, H, ArH, J = 7.78Hz), 9.01 (s, H, ArH).

MS: (ESI+): MH<sup>+</sup> = 516.19

30

【 0 2 4 2】

9 3 : 1 - { 3 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - フェニル } - エタノンをエタノール中で水素化ホウ素ナトリウム ( 2 . 8 e q . ) で処理した。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

【化 1 3 3】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 1.57 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.85 (d, H, OH), 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.27-3.28 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88-3.91 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>) 3.96-3.98 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5.00-5.03 (m, H, CH), 7.14 (s, H, ArH), 7.42-7.49 (m, 2H, 2 x ArH), 8.35 (d, H, ArH, J = 7.27Hz), 8.43 (s, H, ArH).

MS: (ESI+): MH<sup>+</sup> = 518.27

40

【 0 2 4 3】

9 4 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン を一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) イソキノリン

50

と反応させた。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

【化 1 3 4】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 2.67-2.69 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.29-3.31 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88-3.90 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.99-4.01 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.22 (s, H, ArH), 7.63 (t, ArH, J = 7.53Hz), 7.75 (t, H, ArH, J = 8.31Hz), 8.03 (d, H, ArH, J = 8.1Hz), 8.88 (d, H, ArH, J = 8.61Hz), 9.16 (s, H, ArH), 9.30 (s, H, ArH).

MS: (ESI+): MH<sup>+</sup> = 525.23

【 0 2 4 4】

9 5 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 3 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) キノリンと反応させた。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

【化 1 3 5】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 2.66-2.69 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.28-3.31 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.91-3.91 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4.01-4.04 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.18 (s, H, ArH), 7.57 (t, H, ArH, J = 7.27Hz), 7.74 (t, H, ArH, J = 7.14Hz), 7.96 (d, H, ArH, J = 8.47Hz), 9.15 (d, H, ArH, J = 2.0Hz), 9.94 (d, H, ArH, J = 2.0Hz).

MS: (ESI+): MH<sup>+</sup> = 525.28

【 0 2 4 5】

3 7 : DMSO ( 1 0 m L ) 中の 4 - メトキシベンジルアルコール ( 1 . 7 3 g ) の溶液に、室温で、水素化ナトリウム ( 5 0 0 m g ) を添加した。その反応混合物を 7 5 分間攪拌した後、DMSO ( 1 5 m L ) 中の 3 , 5 - ジブプロモピリジン ( 3 . 0 g ) の溶液を添加した。次に、その反応混合物を 9 0 で 2 . 5 時加熱した後、室温に冷却し、水 ( 6 0 m L ) で失活させ、ジエチルエーテル ( 3 x 6 0 m L ) 中に抽出した。合わせた有機物を食塩水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、3 - ブロモ - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - ピリジンを白色固体として得た ( 1 . 7 6 g ) 。

【 0 2 4 6】

THF ( 1 0 m L ) 中の 3 - ブロモ - 5 - ( 4 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - ピリジン ( 3 0 0 m g ) の溶液にホウ酸トリイソプロピル ( 0 . 2 8 m L ) を添加し、その混合物を - 7 8 に冷却した。次に、温度を - 6 5 以下に維持しながら n - ブチルリチウム ( 0 . 4 9 m L の 2 . 5 M ヘキサン溶液 ) を添加した。次いで、その反応混合物を 1 時間にわたって - 2 0 まで暖めた後、2 M 塩酸水溶液 ( 2 m L ) で失活させた。その混合物を 1 時間にわたって室温まで暖めた後、水 ( 2 5 m L ) で希釈し、pH を 7 に調整し、次いで酢酸エチル ( 3 x 2 5 m L ) 中に抽出した。合わせた有機物を食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) させて真空中で減少させた。続いて、トルエン ( 1 5 m L ) 中の粗製生成物およびピナコール ( 2 3 6 m g ) の混合物を還流温度で 4 時間加熱した。次に、その混合物を真空中で減少させ、酢酸エチル ( 3 0 m L ) に溶解し、水 ( 2 x 3 0 m L ) および食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄した。合わせた有機物を乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) させ、真空中で減少させて、3 - ( 4 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - ピリジンをオフホワイトの固体として得た ( 1 6 2 m g ) 。

【 0 2 4 7】

2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 3 - ( 4 - メトキシ - ベ

10

20

30

40

50

ンジルオキシ) - 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジンと反応させた。シリカでの精製で 2 - [ 5 - ( 4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを得た。次に、これをジクロロメタン中でトリフルオロ酢酸と反応させ、所望の化合物を得た。

【化 1 3 6】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 2.31 (3 H, s, Me), 2.46-2.68 (8 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.73 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3.74-3.82 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.94-3.99 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7.20 (1 H, s, Ar), 8.12 (1 H, s, Ar), 8.22 (1 H, s, Ar)

および 9.07 (1 H, s, Ar).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 427.15

10

【 0 2 4 8】

3 9 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピラゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルと反応させた。BOC 基を Suzuki 反応の条件下で開裂した。シリカでの精製で所望の化合物を得た。

【化 1 3 7】

NMR: (DMSO): 13.05 (bs, 1H); 8.31 (bs, 2H); 7.26 (s, 1H); 3.92 (m, 4H); 3.85 (s, 2H); 3.77 (m, 4H); 2.41 (m, 8H); 2.15 (s, 3H).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 400.21

20

【 0 2 4 9】

4 0 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 3 - ホルミルフェニルボロン酸と反応させた。シリカでの精製で 3 - [ 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル] - ベンゾアルデヒドを得た。次に、これを THF 中で臭化メチルマグネシウムで処理し、所望の化合物を得た。

【化 1 3 8】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 1.49 (d, J = 6.5, 3H), 2.10 (d, J = 1.7, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.46 (s, br, 4H), 2.54 (s, br, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.82 (t, J = 4.8, 4H), 3.98 (t, J = 4.8, 4H), 4.94 (q, J = 6.4, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.35 (s, 1H).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 454.27

30

【 0 2 5 0】

4 1 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 3 - ホルミルフェニルボロン酸と反応させた。シリカでの精製で 3 - [ 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル] - ベンゾアルデヒドを得た。次に、これをメタノール中で水素化ホウ素ナトリウムで処理し、所望の化合物を得た。

40

## 【化 1 3 9】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 2.25 (s, 3H), 2.47 (s, 4H), 2.54 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (t, J = 4.8, 4H),

3.98 (t, J = 4.8, 4H), 4.71 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.34 (s, 1H).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 440.23

## 【 0 2 5 1】

35: エーテル (300 ml) 中の 4 - メトキシベンジルアルコール (10 g) の溶液を臭化水素酸、48%、(150 ml) と共に振盪した。有機相を飽和臭化ナトリウムで洗浄して乾燥させ (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)、真空中で溶媒を除去して臭化 4 - メトキシベンジルを得た (13.17 g)。

## 【 0 2 5 2】

テトラヒドロフラン (7 ml) 中の 3 - ブロモ - 4 - フルオロフェノール (0.59 g) の溶液に、窒素の下で、水素化ナトリウム、鉱物油中の 60% 分散液 (0.13 g) を添加した。その溶液を室温で攪拌した。30 分後、テトラヒドロフラン (5 ml) 中の臭化 4 - メトキシベンジル (0.62 g) の溶液を添加した。その反応混合物を 50 で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンおよび食塩水に分配した後、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空中で溶媒を除去して粗製残滓を得た。この粗製残滓を、フラッシュクロマトグラフィーを用いて精製し、2 - ブロモ - 1 フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ベンゼン (0.71 g) を得た。テトラヒドロフラン (10 ml) 中の 2 - ブロモ - 1 フルオロ - 4 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - ベンゼン (0.33 g) の溶液に、窒素の下で、ホウ酸トリイソプロピル (0.29 ml) を添加した。その混合物を - 78 に冷却し、ヘキサン中の 2.5 M n - ブチルリチウム溶液を添加した。その反応混合物を - 40 で 1 時間攪拌した後、20 まで暖め、2 M 塩酸 (aq) (2 ml) で失活させた。反応混合物を室温まで暖め、1 時間攪拌した。その反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液を用いて pH 7 に調整した後、酢酸エチルおよび水に分配し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空中で溶媒を除去して粗製残滓を得た (0.31 g)。トルエン (10 ml) 中のこの粗製残滓およびピナコール (0.25 g) の混合物を還流下で一晩、ディーンスターク装置内で攪拌した。溶媒を真空中で除去した後、残滓を酢酸エチルおよび水に分配し、合わせた有機物を水、次いで食塩水で洗浄して乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を真空中で除去して 2 - [2 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキシボロランを得た (0.28 g)。

## 【 0 2 5 3】

2 - クロロ - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン を一般手順 A において 2 - [2 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ - フェニル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキシボロラン と反応させた。シリカでの精製で 2 - [2 - フルオロ - 5 - (4 - メトキシ - ベンジルオキシ) - フェニル] - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン が得られた。次に、これをジクロロメタン中でトリフルオロ酢酸と反応させ、所望の化合物を得た。

## 【化 1 4 0】

NMR: 400MHz; CDCl<sub>3</sub>: 2.34(3H,s); 2.58(8H,m); 3.84(2H,s); 3.90(4H,t,J=4.8Hz);

4.04(4H,t,J=4.8Hz); 6.84(1H,m); 7.02(1H,t,J=9.6Hz); 7.30(1H,s); 7.57(1H,m).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 444

## 【 0 2 5 4】

36: エーテル (300 ml) 中の 4 - メトキシベンジルアルコール (10 g) の溶液を

臭化水素酸、48%、(150 ml)と共に振盪した。有機相を飽和臭化ナトリウムで洗浄して乾燥させ( $K_2CO_3$ )、真空中で溶媒を除去して臭化4-メトキシベンジル(13.17 g)を得た。

【0255】

テトラヒドロフラン(10 ml)中の5-ブロモ-2,3-ジフルオロフェノール(1.0 g)の溶液に、窒素の下で、水素化ナトリウム、鉱物油中の60%分散液(0.20 g)を添加した。その溶液を室温で攪拌した。30分後、テトラヒドロフラン(7 ml)中の臭化4-メトキシベンジル(0.96 g)の溶液を添加した。その反応混合物を50で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンおよび食塩水に分配した後、乾燥させ( $MgSO_4$ )、真空中で溶媒を除去して粗製残滓を得た。フラッシュクロマトグラフィーを用いてこの粗製残滓を精製し、5-ブロモ-1,2-ジフルオロ-3-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-ベンゼン(0.76 g)を得た。

10

【0256】

テトラヒドロフラン(10 ml)中の5-ブロモ-1,2-ジフルオロ-3-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-ベンゼン(0.35 g)の溶液に、窒素の下で、ホウ酸トリイソプロピル(0.29 ml)を添加した。その混合物を-78に冷却し、ヘキサン中の2.5 M n-ブチルリチウム溶液を添加した。その反応混合物を-40で1時間攪拌した後、20まで暖め、2 M 塩酸(aq)(2 ml)で失活させた。その反応混合物を室温まで暖め、1時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を用いて反応混合物をpH 7に調整した後、酢酸エチルおよび水に分配して乾燥させ( $MgSO_4$ )、真空中で溶媒を除去して粗製残滓(0.31 g)を得た。トルエン(10 ml)中のこの粗製残滓およびピナコール(0.25 g)の混合物を還流下で一晩、ディーンスターク装置内で攪拌した。溶媒を真空中で除去した後、残滓を酢酸エチルおよび水に分配し、合わせた有機物を水、次いで食塩水で洗浄して乾燥させ( $MgSO_4$ )、溶媒を真空中で除去して2-[3,4-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-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(0.28 g)を得た。

20

【0257】

2-クロロ-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン(一般手順Aにおいて生成2-[3,4-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロランと反応させた。シリカでの精製で2-[3,4-ジフルオロ-5-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-フェニル]-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジンが得られた。次に、これをジクロロメタン中でトリフルオロ酢酸と反応させ、所望の化合物を得た。

30

【化141】

NMR: 400MHz;  $CDCl_3$ : 2.36(3H,s); 2.67(8H,m); 3.84(2H,s); 3.90(4H,t,J=4.7Hz);

4.00(4H,t,J=4.7Hz); 7.24(1H,s); 7.80(1H,m); 7.90(1H,d,J=7.6Hz).

MS: (ESI+): MH+ 462

40

【0258】

33: エーテル(300 ml)中の4-メトキシベンジルアルコール(10 g)の溶液を臭化水素酸、48%、(150 ml)と共に振盪した。有機相を飽和臭化ナトリウムで洗浄して乾燥させ( $K_2CO_3$ )、真空中で溶媒を除去して臭化4-メトキシベンジル(13.17 g)を得た。

【0259】

テトラヒドロフラン(10 ml)中の5-ブロモ-2-クロロフェノール(1.0 g)の溶液に、窒素の下で、水素化ナトリウム、鉱物油中の60%分散液(0.20 g)を添加した。その溶液を室温で攪拌した。30分後、テトラヒドロフラン(7 ml)中の臭化

50

4 - メトキシベンジル ( 0 . 9 7 g ) の溶液を添加した。その反応混合物を 5 0 で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンおよび食塩水に分配した後、乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、真空中で溶媒を除去して粗製残滓を得た。フラッシュクロマトグラフィーを用いてこの粗製残滓を精製し、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ( 4 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - ベンゼン ( 0 . 9 6 g ) を得た。

【 0 2 6 0 】

テトラヒドロフラン ( 1 0 m l ) 中の 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - ( 4 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - ベンゼン ( 0 . 3 5 g ) の溶液に、窒素の下で、ホウ酸トリイソプロピル ( 0 . 2 9 m l ) を添加した。その混合物を - 7 8 に冷却し、ヘキサン中の 2 . 5 M n - ブチルリチウム溶液を添加した。その反応混合物を - 4 0 で 1 時間攪拌した後、2 0 まで暖め、2 M 塩酸 ( a q ) ( 2 m l ) で失活させた。その反応混合物を室温まで暖め、1 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を用いて反応混合物を p H 7 に調整した後、酢酸エチルおよび水に分配して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、真空中で溶媒を除去して粗製残滓 ( 0 . 3 1 g ) を得た。トルエン ( 1 0 m l ) 中のこの粗製残滓およびピナコール ( 0 . 2 5 g ) の混合物を還流下で一晩、ディーンスターク装置内で攪拌した。溶媒を真空中で除去した後、残滓を酢酸エチルおよび水に分配し、合わせた有機物を水、次いで食塩水で洗浄して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、溶媒を真空中で除去して 2 - [ 4 - クロロ - 3 - ( 4 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - 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 . 2 8 g ) を得た。

【 0 2 6 1 】

2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 2 - [ 4 - クロロ - 3 - ( 4 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロランと反応させた。シリカでの精製で 2 - [ 4 - クロロ - 3 - ( 4 - メトキシ - ベンジルオキシ ) - フェニル ] - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンが得られた。次に、これをジクロロメタン中でトリフルオロ酢酸と反応させ、所望の化合物を得た。

【 化 1 4 2 】

NMR: 400MHz; CDCl<sub>3</sub>: 2.25(3H,s); 2.50(8H,m); 3.77(2H,s); 3.82(4H,t,J=4.9Hz);

3.98(4H,t,J=5.0Hz); 7.23(1H,s); 7.32(1H,d,J=8.4Hz); 7.93(1H,d,J=8.4Hz); 8.04(1H,s).

MS: (ESI+): MH+ 460

【 0 2 6 2 】

1 6 : N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 m l ) 中の 2 - メチルベンゾイミダゾール ( 7 5 m g ) に水素化ナトリウム ( 6 0 % 分散液、2 3 m g ) を添加した。3 0 分間攪拌した後、2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ( 2 4 2 m g ) を添加し、その反応混合物を 9 0 で加熱した。1 6 時間後、反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈して食塩水で洗浄した。有機画分を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーを用いて精製して標題の化合物を得た。

【 化 1 4 3 】

[M+H]<sup>+</sup> 528.21

(400MHz CDCl<sub>3</sub>): 2.68 (4H, t (J 4.80), CH<sub>2</sub>), 2.81 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.94 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.30 (4H, t (J 4.61), CH<sub>2</sub>), 3.83 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.88-4.00 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 7.19 (1H, s, ar), 7.31 (1H, m, ar), 7.70-7.73 (1H, m, ar), 8.10-8.12 (1H, m, ar)

【 0 2 6 3 】

8 8 : 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - ( 2 - メチル



- イミダゾール - 1 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを、上記化合物に類似する方法で、2 - メチルイミダゾールおよび 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを用いて製造した。

【化 1 4 4】

(CDCl<sub>3</sub>): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-

3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 6.93 (1H, d, J=1.6), 7.25 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=1.6)

(ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 478.17

10

【 0 2 6 4】

1 0 1 : 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - ( 2 - メチル - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを、上記化合物に類似する方法で、2 - メチルベンゾイミダゾールおよび 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを用いて製造した。

【化 1 4 5】

(ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup>

(CDCl<sub>3</sub>): 2.68-2.72 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.90 (2H, s), 3.90-

3.94 (4H, m), 4.05-4.10 (4H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.71-7.75 (1H, m), 8.09-

8.12 (1H, m)

20

【 0 2 6 5】

実施例 4 : 本発明の化合物 - シリーズ C

以下の本発明の化合物を調製した。化合物のナンバリングは上記表 1 A において用いられるものに対応する。

【 0 2 6 6】

3 : 0 で攪拌されるエタノール中の 1 - Boc - 4 - ピペリドン ( 1 0 g ) に水素化ホウ素ナトリウム ( 9 . 4 5 g ) を少しずつ添加した。その反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次に、反応混合物を水で失活させ、クロロホルムで抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄して乾燥させた ( MgSO<sub>4</sub> )。溶媒を真空中で除去し、9 . 2 g の 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た。

30

【 0 2 6 7】

0 で攪拌されるジクロロメタン ( 1 7 0 m l ) 中の 4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 9 . 2 g ) に塩化メタンスルホニル ( 5 . 3 3 m l ) およびトリエチルアミン ( 1 0 . 2 4 m l ) を添加した。その反応混合物を室温まで徐々に暖め、一晩攪拌した。反応混合物をクロロホルムおよび水に分配した。合わせた有機物を食塩水で洗浄して乾燥させた ( MgSO<sub>4</sub> )。溶媒を真空中で除去し、1 4 g の 4 - メタンスルホニル - ピペリジン - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た。

40

4 - メタンスルホニル - ピペリジン - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 2 . 8 2 g ) チオアセテート ( 2 . 3 1 g ) および DMF ( 4 0 m l ) の混合物を 6 0 で攪拌した。4 時間後、その反応混合物を冷却し、酢酸エチルおよび食塩水に分配した。合わせた有機物を乾燥させ ( MgSO<sub>4</sub> )、溶媒を真空中で除去した。生じる粗製混合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、4 - アセチルスルファニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 8 g ) を得た。4 - アセチルスルファニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 4 0 0 m g ) を酢酸 ( 3 m l ) および水 ( 3 m l ) 中、0 で攪拌した。塩素ガスをその反応混合物を通して泡立てた。反応混合物を 1 . 5 時間攪拌した。次に、反応混合物を水で希釈して沈殿を得、それを濾過によって集めて 4 - クロロスルホニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert -

50

ブチルエステル ( 295 mg ) を得た。

【 0 2 6 8 】

0 で攪拌されるジクロロメタン中の 4 - クロロスルホニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 295 mg ) の溶液にトリエチルアミン ( 96  $\mu$  L ) およびモルホリン ( 55  $\mu$  L ) を添加した。その反応混合物を一晩攪拌した後、水で失活させてジクロロメタン中に抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄して乾燥させた (  $MgSO_4$  )。溶媒を真空中で除去して 4 - ( モルホリン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 120 mg ) を得た。

【 0 2 6 9 】

ジクロロメタン ( 10 ml ) およびメタノール ( 10 ml ) 中の 4 - ( モルホリン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの溶液にエーテル ( 2  $\mu$  L ) 中の 2 M 塩酸を添加した。その反応混合物を一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去して 4 - ( ピペリジン - 4 - スルホニル ) - モルホリン塩酸塩を得た。

【 0 2 7 0 】

手順 C を用いる 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドとの反応で 1 - ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - ピペリジン - 4 - スルホン酸ジメチルアミドが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

【 化 1 4 6 】

(M+H)<sup>+</sup> 542.28

(400MHz CDCl<sub>3</sub>): 1.95-2.04 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2.14 (2H, td (J 11.36, 2.99), CH<sub>2</sub>), 2.94 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 2.99 (1H, m, CH), 3.13 (2H, d (J 11.59), CH<sub>2</sub>), 3.85 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.92-3.95 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4.08-4.15 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7.36 (1H, s, ar), 7.50 (1H, t (J 7.73), ar), 7.58 (1H, d (J 8.34), ar), 8.27 (1H, d (J 7.52), 9.02 (1H, s, ar), 10.25 (1H, b, NH)

【 0 2 7 1 】

以下の化合物を、類似の方法で、適切なアミンを用いて調製した。

【 0 2 7 2 】

27 : 1 - [ 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - スルホン酸ジメチルアミドを、ピペリジン - 4 - スルホン酸ジメチルアミド塩酸塩を用いて上述のように調製した。

【 化 1 4 7 】

(M+H)<sup>+</sup> 542.28

(400MHz CDCl<sub>3</sub>): 1.95-2.04 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 2.14 (2H, td (J 11.36, 2.99), CH<sub>2</sub>), 2.94 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 2.99 (1H, m, CH), 3.13 (2H, d (J 11.59), CH<sub>2</sub>), 3.85 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.92-3.95 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4.08-4.15 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7.36 (1H, s, ar), 7.50 (1H, t (J 7.73), ar), 7.58 (1H, d (J 8.34), ar), 8.27 (1H, d (J 7.52), 9.02 (1H, s, ar), 10.25 (1H, b, NH)

【 0 2 7 3 】

22 : 1 - [ 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - スルホン酸メチルアミドを、ピペリジン - 4 - スルホン酸メチルアミン塩酸塩を用いて上述のように調製した。

## 【化 1 4 8】

MH<sup>+</sup> = 528.24400MHz 1H NMR CDCl<sub>3</sub>

1.60-1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.90-2.0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.1-2.2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.58 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 4.76Hz), 2.95-3.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80-3.85 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.95-4.05 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6.90(m, H, ArH), 7.45 (m, H, ArH), 7.64 (d, H, ArH, J = 8.21Hz), 8.2 (d, H, ArH, J = 7.2Hz), 8.86 (s, H, ArH), 13.15 (sbr, H, NH).

## 【 0 2 7 4】

10

2 4 : 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - スルホニル ) - ピペリジン - 1 - イルメチル ] - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを、 1 - メチル - 4 - ( ピペリジン - 4 - スルホニル ) - ピペリジン塩酸塩を用いて上述のように調製した。

## 【化 1 4 9】

400MHz 1H NMR CDCl<sub>3</sub>

1.90-2.0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.05-2.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.45-2.55 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.90-3.0 9 (m, H, CH), 3.05-3.15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.38-3.43 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.35 (s, H, ArH), 7.49 (t, H, ArH, J = 7.6Hz), 7.58 (d, H, ArH, J = 8.33Hz), 8.27 (d, H, ArH, J = 7.53Hz), 9.00(s, H, ArH), 10.15 (sbr, H, NH).

20

MH<sup>+</sup> = 597.25

## 【 0 2 7 5】

1 8 : 1 - [ 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - スルホン酸 ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミドを、 ピペリジン - 4 - スルホン酸 ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミド塩酸塩を用いて上述のように調製した。

## 【化 1 5 0】

(CDCl<sub>3</sub>): 1.98-2.10 (4H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.41-3.45 (2H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.38 (1H, s), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=8.3), 8.38 (1H, d, J=7.6), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br)

30

(ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 586

## 【 0 2 7 6】

1 9 : 1 - [ 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - スルホン酸ジメチルアミドを、 ピペリジン - 4 - スルホン酸ジメチルアミド塩酸塩を用いて上述のように調製した。

40

## 【化 1 5 1】

NMR: 1.9-2.0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.0-2.2 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.94 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 2.95-3.0 (m, H, CH), 3.05-3.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.92-3.94 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.15 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.79Hz), 7.59 (d, H, ArH, J = 8.23Hz), 8.32 (d, H, ArH, J = 7.34Hz), 9.02 (s, H, ArH), 10.1 (sbr, H, NH).

MH<sup>+</sup> = 542.19

## 【 0 2 7 7】

50

20 : 1 - [ 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 7 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ] - ピペリジン - 4 - スルホン酸ジメチルアミドを、ピペリジン - 4 - スルホン酸ジメチルアミド塩酸塩を用いて上述のように調製した。

【化 1 5 2】

NMR: 1.98-2.08 (4H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.94 (6H, s), 2.98-3.06 (1H, m), 3.12-3.18 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=8.3), 8.38 (1H, d, J=7.6), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br)  
(ESI+): MH+ 556

10

【 0 2 7 8】

21 : 4 - メタンスルホニルオキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 0 1 5 g ) およびナトリウムチオメトキシド ( 6 3 5 m g ) の混合物をジメチルホルムアミド ( 1 0 m L ) 中で 8 0 に加熱した。4 時間後、その反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過して真空中で濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して 4 - メチルスルファニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 6 0 0 m g ) を得た。クロロホルム ( 1 5 m L ) 中の 4 - メチルスルファニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 6 0 0 m g ) の溶液に m C P B A ( 1 . 4 6 g ) を添加した。2 日間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、溶媒を真空中で除去して 4 - メタンスルホニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 5 0 5 m g ) を白色固体として得た。

20

【 0 2 7 9】

この化合物をジクロロメタン/メタノール中の H C l で処理することで 4 - メタンスルホニル - ピペリジンが得られ、それを塩酸塩として単離した。

【 0 2 8 0】

手順 C を用いる 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドとの反応で、2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

30

【化 1 5 3】

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub>

1.9-2.0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.1-2.2 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.84 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.15-3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.90-3.95 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4.0-4.05 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.15 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.78), 7.59 (d, H, ArH, J = 8.32Hz), 8.32 (d, H, ArH, J = 7.21Hz), 9.02 (s, H, ArH), 10.1 (sbr, H, NH).

MH+ = 513.19

40

【 0 2 8 1】

以下の化合物を類似の方法で調製した。

2 3 :

## 【化 1 5 4】

(ESI+): MH+ 527

(CDCl<sub>3</sub>): 1.94-2.03 (2H, m), 2.12-2.24 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.88-2.95 (1H, m),  
3.21-3.25 (2H, m), 3.84 (2H, s), 3.90-3.94 (4H, m), 4.10-4.14 (4H, m), 7.48-7.52 (1H, m),  
7.58 (1H, d, J=8.3), 8.38 (1H, d, J=7.6), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br)

## 【 0 2 8 2】

45 : 手順 C を用いる 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドおよび 1 - メチル - 4 - ( メチルアミノ ) ピペリジンの反応で、( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - メチル - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル ) - アミンが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

10

## 【化 1 5 5】

<sup>1</sup>H NMR 400MHz DMSO

13.2 ( bs, 1H ); 8.87 ( s, 1H ); 8.21 ( d, 1H ); 7.65 ( d, 1H, J=7.3 Hz ); 7.46 ( t, 2H, J=7.7 Hz );  
3.90 ( m, CH<sub>2</sub>x4 ); 3.93 ( s, 2H ); 2.79 ( d, 2H, J=11.2 ); 2.40 ( m, 1H ); 2.25 ( s, 3H ); 2.12 ( s,  
3H ); 1.68 ( m, CH<sub>2</sub>x3 ).

20

M/S (m+1) = 478.3; LC &gt;95% 純度

## 【 0 2 8 3】

9 : 0 のジクロロメタン ( 20 mL ) 中のピペラジン ( 1 g ) およびトリエチルアミン ( 1.78 mL ) の溶液に、塩化トリフルオロメタンスルホニル ( 1.24 mL ) を滴下により添加した。その反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後、水 ( 20 mL ) で失活させ、ジクロロメタン ( 2 x 40 mL ) 中に抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液 ( 2 x 40 mL ) で洗浄して乾燥させ ( MgSO<sub>4</sub> )、濃縮して 1 - トリフルオロメタンスルホニル - ピペラジンを淡黄色固体として得た ( 1.92 g, 76% )。手順 C を用いる 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドおよび 1 - トリフルオロメタンスルホニル - ピペラジンの反応で、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - ( 4 - トリフルオロメタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

30

## 【化 1 5 6】

[M+H]<sup>+</sup> 568.23

NMR:(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.67-2.72 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.53-3.64 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.90-3.98 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.08-4.14 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7.40 (1 H, s, Ar), 7.48 (1 H, t, J 8.23, Ar), 7.53 (1 H, d, J 8.28, Ar), 8.27 (1 H, d, J 7.33, Ar), 9.02 (1 H, s, Ar) および 10.11 (1 H, s, NH).

40

## 【 0 2 8 4】

4 : 0 のジクロロメタン ( 20 mL ) 中の ( S ) - メチルピペラジン ( 400 mg ) の溶液に、ジ - tert - ブチルジカーボネート ( 871 mg ) を添加した。その反応物を室温で 4 時間攪拌した後、水 ( 20 mL ) で失活させ、ジクロロメタン ( 2 x 40 mL ) 中に抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水溶液 ( 40 mL ) で洗浄して乾燥させ ( MgSO<sub>4</sub> )、濃縮して ( S ) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを白色固体として得た ( 669 mg, 84% )。

## 【 0 2 8 5】

0 のジクロロメタン ( 10 mL ) 中の ( S ) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボ

50

ン酸 ( 6 6 9 m g ) およびトリエチルアミン ( 0 . 5 6 m L ) の溶液に、塩化メタンスルホニル ( 0 . 2 8 m L ) を滴下により添加した。その反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した後、水 ( 1 0 m L ) で失活させ、ジクロロメタン ( 2 × 2 0 m L ) 中に抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液 ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> )、濃縮して ( S ) - 4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを淡黄色固体として得た ( 9 2 4 m g 、 9 9 % )。

【 0 2 8 6 】

0 のジクロロメタン ( 2 0 m L ) 中の ( S ) - 4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 9 2 4 m g ) の溶液に、H C l ( 6 . 6 5 m L の 2 M ジエチルエーテル溶液 ) を滴下により添加した。その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。その後、形成された沈殿を濾過によって集め、乾燥させて ( S ) - 1 - メタンスルホニル - 2 - メチル - ピペラジン塩酸塩を白色固体として得た ( 5 8 3 m g 、 8 2 % )。

【 0 2 8 7 】

手順 C を用いる 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドおよび ( S ) - 1 - メタンスルホニル - 2 - メチル - ピペラジン塩酸塩の反応で、2 - クロロ - 6 - ( ( S ) - 4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

【 化 1 5 7 】

NMR:(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (3 H, d, J 6.75, Me), 2.33 (1 H, td, J 11.42 および 3.45), 2.43 (1 H, dd, J 3.62 および 11.23), 2.76 (1 H, d, J 11.17), 2.88 (3 H, s, Me), 2.91 (1 H, d, J 11.54), 3.34 (1 H, td, J 12.01 および 3.04), 3.59 (1 H, d, J 12.81), 3.72-3.94 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.08-4.12 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 7.39 (1 H, s, Ar), 7.51 (1 H, t, J 8.19, Ar), 7.60 (1 H, t, J 8.29, Ar), 8.25 (1 H, d, J 6.96, Ar), 9.01 (1 H, s, Ar) および 10.12 (1 H, s, NH).

[M+H]<sup>+</sup> 528.26

【 0 2 8 8 】

以下の化合物は、類似の方法で、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドを用いて調製した。

【 0 2 8 9 】

9 6 :

【 化 1 5 8 】

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.34 (3H, d (J 6.77), CH<sub>3</sub>), 2.25-2.35 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.70 (1H, d, CH), 2.80 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.90 (1H, d, CH), 3.25-3.30 (1H, m, CH), 3.42 (1H, d, CH), 3.55 (1H, m, CH), 3.67 (1H, d, CH), 3.76 (1H, d, CH), 3.86-3.93 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 7.09 (1H, s, ar), 7.44-7.46 (1H, m, ar), 7.52 (1H, d, ar), 8.25 (1H, d (J 7.56) ar), 8.96 (1H, s, ar), 10.00 (1H, b, NH)

(M+H)<sup>+</sup> 528.24

【 0 2 9 0 】

1 0 : この化合物は、上記化合物に類似する方法で、( R ) - メチルピペラジンを出発物質として用いて調製した。

## 【化 1 5 9】

NMR:(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (3 H, d, J 6.75, Me), 2.33 (1 H, td, J 11.42 および 3.45), 2.43 (1 H, dd, J 3.62 および 11.23), 2.76 (1 H, d, J 11.17), 2.88 (3 H, s, Me), 2.91 (1 H, d, J 11.54), 3.34 (1 H, td, J 12.01 および 3.04), 3.59 (1 H, d, J 12.81), 3.72-3.94 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.08-4.12 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 7.40 (1 H, s, Ar), 7.51 (1 H, t, J 8.22, Ar), 7.60 (1 H, t, J 8.31, Ar), 8.27 (1 H, d, J 6.79, Ar), 9.01 (1 H, s, Ar) および 10.20 (1 H, s, NH).

[M+H]<sup>+</sup> 528.27

## 【0 2 9 1】

10

以下の化合物は、類似の方法で、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドを用いて調製した。

## 【0 2 9 2】

9 8 :

## 【化 1 6 0】

(M+H)<sup>+</sup> 528.23

NMR:(400MHz CDCl<sub>3</sub>): 1.25-1.28 (1H, m, CH), 1.42 (3H, d (J 6.71), CH<sub>3</sub>), 1.54 (1H, s, CH), 2.29-2.40 (2H, m, CH), 2.77 (1H, d (J 11.1), CH), 2.87 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.95 (1H, d (J 11.25), CH), 3.30-3.36 (1H, m, CH), 3.60 (1H, d, (J 12.75), CH), 3.72 (1H, d (J 14.18), CH), 3.85 (2H, d (J 14.13), CH<sub>2</sub>), 3.92-4.01 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 4.12-4.13 (1H, m, CH), 7.16 (1H, s, ar), 7.51 (1H, t (J 7.75, ar), 7.60 (1H, d (J 8.29), ar), 8.32 (1H, d (J 7.29), ar), 9.04 (1H, s, ar), 10.10 (1H, b, NH)

20

## 【0 2 9 3】

8 : 0 のジクロロメタン ( 2 0 m L ) 中のピペラジン ( 1 g ) およびトリエチルアミン ( 1 . 7 8 m L ) の溶液に、塩化 2 - プロパンスルホニル ( 1 . 3 0 m L ) を滴下により添加した。その反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した後、水 ( 2 0 m L ) で失活させ、ジクロロメタン ( 2 × 4 0 m L ) 中に抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液 ( 2 × 4 0 m L ) で洗浄して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濃縮して 1 - ( プロパン - 2 - スルホニル ) - ピペラジンを白色固体として得た ( 1 . 8 7 g 、 8 4 % ) 。

30

## 【0 2 9 4】

手順 C を用いる 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドおよび 1 - ( プロパン - 2 - スルホニル ) - ピペラジンの反応で、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [ 4 - ( プロパン - 2 - スルホニル ) - ピペラジン - 1 - イルメチル ] - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

## 【化 1 6 1】

[M+H]<sup>+</sup> 542.22

40

NMR:(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 (6 H, d, J 6.84, Me), 2.51-2.61 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.13 (1 H, septet, J 6.93, CH), 3.35-3.60 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.81 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3.83-3.90 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.96-4.04 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7.32 (1 H, s, Ar), 7.40 (1 H, t, J 8.20, Ar), 7.48 (1 H, d, J 8.22, Ar), 8.20 (1 H, d, J 7.32, Ar), 8.92 (1 H, s, Ar) および 10.26 (1 H, s, Ar).

## 【0 2 9 5】

以下の化合物は、類似の方法で、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドを用いて調製した。

## 【0 2 9 6】

50

97:

【化162】

NMR:(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (1H, m, CH), 1.36 (6H, d (J 6.84), CH<sub>3</sub>), 2.62 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3.44-3.49 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3.82 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.93-4.00 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 7.17 (1H, s, ar), 7.51-7.53 (1H, m, ar), 7.59 (1H, m, ar), 8.32 (1H, d (J 6.69), ar), 9.04 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH)

(M+H)<sup>+</sup> 542.24

【0297】

10

7:0 のジクロロメタン (10 mL) 中のシス - 2, 6 - ジメチル - ピペラジン (600 mg) およびトリエチルアミン (0.80 mL) の溶液に、塩化メタンスルホニル (0.43 mL) を滴下により添加した。その反応混合物を室温で16時間攪拌した後、水 (10 mL) で失活させ、ジクロロメタン (2 × 20 mL) 中に抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液 (2 × 20 mL) で洗浄して乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して (3 S, 5 R) - 1 - メタンスルホニル - 3, 5 - ジメチル - ピペラジンを白色固体として得た (817 mg, 81%)。

【0298】

炭酸カリウムおよびアセトニトリルを用いる 6 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [3, 2 - d] ピリミジンおよび (3 S, 5 R) - 1 - メタンスルホニル - 3, 5 - ジメチル - ピペラジンの反応で、2 - クロロ - 6 - ((2 S, 6 R) - 4 - メタンスルホニル - 2, 6 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジンが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

20

【化163】

[M+H]<sup>+</sup> 542.24

NMR:(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (6 H, d, J 6.90, Me), 2.48-2.52 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.72 (3 H, s, SO<sub>2</sub>Me), 2.78-2.88 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.51-3.56 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.81-3.88 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.96-4.02 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.12 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 7.28 (1 H, s, Ar), 7.42 (1 H, t, J 8.22, Ar), 7.49 (1 H, d, J 8.31, Ar), 8.20 (1 H, d, J 7.26, Ar) 8.94 (1 H, s, Ar) および 10.08 (1 H, s, NH).

30

【0299】

以下の化合物は、類似の方法で、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドを用いて調製した。

【0300】

102:

【化164】

NMR:(400Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.19-1.24 (6H, m, CH<sub>3</sub>), 2.61 (2H, t (J 10.72), CH<sub>2</sub>), 2.80 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.88-2.90 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.59 (2H, d (J 10.46), CH<sub>2</sub>), 3.93-4.00 (8H, m, CH<sub>2</sub>) 4.14 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.12 (1H, s, ar), 7.51 (1H, t (J 7.80), ar), 7.60 (1H, d (J 8.29), ar), 8.32 (1H, d (J 6.73), ar), 9.04 (1H, s, ar), 10.10 (1H, b, NH)

40

【0301】

6: 手順 C を用いる 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドおよびシス - 2, 6 - ジメチル - ピペラジンの反応で、2 - クロロ - 6 - ((3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジンが得られた。この化合物を標準条件を用いて塩化メタンスルホニルで処理し、2 - クロロ - 6 - ((3 R, 5 S) - 4

50



-メタンスルホニル - 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを得た。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

【化 1 6 5】

[M+H]<sup>+</sup> 542.25

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.52 (6 H, d, J 6.93, Me), 2.33 (2 H, dd, J 11.37 および 4.34, CH<sub>2</sub>), 2.81 (2 H, d, J 11.15, CH<sub>2</sub>), 2.89 (3 H, s, SO<sub>2</sub>Me), 3.86 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3.88-3.94 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.05-4.13 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 7.40 (1 H, s, Ar), 7.51 (1 H, t, J 8.20, Ar), 7.58 (1 H, d, J 8.29, Ar), 8.27 (1 H, d, J 7.32, Ar), 9.02 (1 H, s, Ar) および 10.14 (1 H, s, Ar).

10

【 0 3 0 2】

9 2 : 1 - BOC - ホモピペリジン ( 0 . 8 m l ) に塩化メタンスルホニル ( 0 . 3 4 m l ) およびトリエチルアミン ( 0 . 6 8 m l ) を添加した。その反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。その後、反応混合物をジクロロメタンおよび水に分配した。次に、合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄して乾燥させた ( M g S O <sub>4</sub> )。溶媒を真空中で除去し、1 . 2 3 g の粗製 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た。

【 0 3 0 3】

粗製 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 2 3 g ) を無水メタノール ( 1 0 m l ) 中で攪拌した。エーテル ( 2 2 m l ) 中の 2 M 塩化水素を添加した。その反応混合物を室温で攪拌した。5 分後、沈殿が形成され、無水メタノール ( 5 m l ) を添加することでこれを溶解した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、1 . 0 6 g の 1 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン塩酸塩を得た。

20

【 0 3 0 4】

手順 C を用いる 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドおよび 1 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン塩酸塩の反応で、2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

30

【化 1 6 6】

NMR:(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.96 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.86-2.88 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3.49-3.52 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3.92-3.94 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4.03 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.08-4.11 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7.38 (1H, s, ar), 7.51-7.53 (1H, m, ar), 7.58 (1H, d, ar), 8.28 (1H, d, J(7.41), ar), 9.02 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH)

(M+H)<sup>+</sup> 528.23

40

【 0 3 0 5】

9 4 : ジエチルエーテル ( 4 0 m l ) 中のイソブチルアルデヒド ( 9 . 5 m l ) およびオキサン ( 0 . 3 8 m l ) の混合物に、室温で、臭素 ( 0 . 1 1 m l ) を添加した。その反応混合物を 0 に冷却し、臭素 ( 5 . 1 m l ) を滴下により添加した。反応混合物を 1 0 分間攪拌した後、氷水 ( 2 5 0 m l ) に注ぎ入れた。炭酸ナトリウム ( 6 g ) を、激しく攪拌しながら、混合物に徐々に添加した。その後、有機相を分離して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> )、クーゲルロール ( Kugelrohr ) 装置を用いて蒸留して 2 - プロモ - 2 - メチル - プロピオンアルデヒドを無色油として得た ( 3 . 7 9 4 g )。

【 0 3 0 6】

0 のトルエン ( 2 0 m l ) 中のエチレンジアミン ( 8 . 4 0 m l ) の溶液に、2 - ブ

50

ロモ - 2 - メチル - プロピオンアルデヒド ( 3 . 7 9 4 g ) を添加した。その反応混合物を室温で 1 時間、次いで還流温度で 3 0 分間、激しく攪拌した。室温に冷却した後、2 つの相が分離し、下相をトルエン ( 2 × 3 0 m L ) で抽出した。その後、トルエン相を濃縮し、クーゲルロール装置を用いて蒸留して、6 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピラジン ( 1 . 5 6 g ) を得た。

【 0 3 0 7 】

エタノール ( 1 0 0 m L ) 中の 6 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピラジン ( 1 . 5 6 g ) の溶液に P d / C ( 3 0 0 m g ) を添加した。その反応混合物を水素バルーンと共に 1 6 時間攪拌した。その後、セライトを通して混合物を濾過し、濾液を濃縮し、クーゲルロール装置を用いて蒸留することで 2 , 2 - ジメチル - ピペラジンが無色油として得られ、これは静置することで固化した ( 1 . 2 3 g ) 。

10

【 0 3 0 8 】

0 のジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の 2 , 2 - ジメチルピペラジン ( 4 0 0 m g ) およびトリエチルアミン ( 0 . 5 9 m L ) の溶液に、塩化メタンスルホニル ( 0 . 3 0 m L ) を滴下により添加した。その反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した後、水 ( 1 0 m L ) で失活させ、ジクロロメタン ( 2 × 2 0 m L ) 中に抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液 ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濃縮して 1 - メタンスルホニル - 3 , 3 - ジメチル - ピペラジンを白色固体として得た ( 4 1 2 m g 、 6 1 % ) 。

【 0 3 0 9 】

手順 C を用いる 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドおよび 1 - メタンスルホニル - 3 , 3 - ジメチル - ピペラジンの反応で、2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

20

【 化 1 6 7 】

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (6 H, s, Me), 2.62-2.68 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.72 (3 H, s, Me), 2.95 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3.12-3.18 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.81-3.90 (6 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.98-4.04 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7.32 (1 H, s, Ar), 7.42 (1 H, t, J 8.22, Ar), 7.50 (1 H, d, J 8.23, Ar), 8.20 (1 H, d, J 7.18, Ar), 8.92 (1 H, s, Ar) および 9.98 (1 H, s, NH).

30

[M+H]<sup>+</sup> 542.25

【 0 3 1 0 】

1 0 0 : 0 のジクロロメタン ( 2 0 m L ) 中の 2 , 2 - ジメチルピペラジン ( 4 0 0 m g ) の溶液に、ジ - tert - ブチルジカーボネート ( 7 6 6 m g ) を添加した。その反応物を室温で 4 時間攪拌した後、水 ( 2 0 m L ) で失活させ、ジクロロメタン ( 2 × 4 0 m L ) 中に抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水溶液 ( 4 0 m L ) で洗浄して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濃縮して 3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを白色固体として得た ( 7 2 0 m g 、 9 6 % ) 。

40

【 0 3 1 1 】

0 のジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の 3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 7 2 0 m g ) およびトリエチルアミン ( 0 . 5 9 m L ) の溶液に、塩化メタンスルホニル ( 0 . 3 0 m L ) を滴下により添加した。その反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した後、水 ( 1 0 m L ) で失活させ、ジクロロメタン ( 2 × 2 0 m L ) 中に抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液 ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濃縮して 4 - メタンスルホニル - 3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを白色固体として得た ( 9 1 4 m g 、 9 3 % ) 。

【 0 3 1 2 】

50

0 のジクロロメタン ( 2 0 m L ) 中の 4 - メタンスルホニル - 3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 9 1 4 m g ) の溶液に、H C l ( 6 . 6 5 m L の 2 M ジエチルエーテル溶液 ) を滴下により添加した。その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。その後、形成された沈殿を濾過により集め、乾燥させて 1 - メタンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - ピペラジン塩酸塩を白色固体として得た ( 5 4 0 m g 、 7 5 % ) 。

【 0 3 1 3 】

手順 C を用いる 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドおよび 1 - メタンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル - ピペラジン塩酸塩の反応で、2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - 3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

10

【 化 1 6 8 】

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.49 (6 H, s, Me), 2.28 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 2.55-2.58 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.88 (3 H, s, Me), 3.44-3.48 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.76 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3.82-3.89 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.01-4.08 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7.29 (1 H, s, Ar), 7.41 (1 H, t, J 8.22, Ar), 7.52 (1 H, d, J 8.24, Ar), 8.20 (1 H, d, J 7.21, Ar), 8.96 (1 H, s, Ar) および 10.02 (1 H, s, NH).

[M+H]<sup>+</sup> 542.27

20

【 0 3 1 4 】

2 9 : ジクロロメタンおよびトリエチルアミン中での N - B O C - ピペラジンおよび塩化メタンスルホニルの反応で、4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルが得られた。ジクロロメタン中での H C l ( 2 M ) を用いる B O C 保護基の開裂で、1 - メタンスルホニル - ピペラジン H C l 塩が得られた。

【 0 3 1 5 】

手順 C を用いる 1 - メタンスルホニル - ピペラジン H C l 塩および 2 - クロロ - 7 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドの反応で、2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 7 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

30

【 化 1 6 9 】

NMR:(CDCl<sub>3</sub>): 2.55 (3H, s), 2.71-2.75 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30-3.33 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.90-3.93 (4H, m), 4.06-4.10 (4H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.3), 8.37 (1H, d, J=6.8), 9.18 (1H, s), 10.05 (1H, br)

(ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 528 (100%)

40

【 0 3 1 6 】

3 1 : 手順 C を用いる 1 - メチルピペラジンおよび 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドの反応で、2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

## 【化 1 7 0】

400MHz <sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub>

2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.50 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.60(m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.91-3.94 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.16 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.39Hz), 7.58 (d, H, ArH, J = 8.29Hz), 8.32 (d, H, ArH, J = 7.37Hz), 9.03 (s, H, ArH), 10.15 (sbr, H, NH).

MH<sup>+</sup> = 450.18

## 【 0 3 1 7 】

5 7 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ( 中間体を参照 ) に手順 A を施した。その最終化合物を、フラッシュクロマトグラフィーを用いて精製した。

## 【化 1 7 1】

400MHz <sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub>

2.67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.92-3.94 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.98-4.00 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.17 (s, H, ArH), 7.50 (t, H, ArH, J = 7.81Hz), 7.59 (d, H, ArH, J = 8.31Hz), 8.31 (d, H, ArH, J = 6.98Hz), 10.12 (sbr, H, NH).

MH<sup>+</sup> = 514.10

## 【 0 3 1 8 】

4 3 : 0 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH ( 2 0 m L ) 中の N - BOC - ピペラジン ( 1 . 0 6 g ) の溶液に、エーテル中の 2 M HCl ( 3 . 1 4 m L ) を添加した。1 時間後、溶媒を真空中で除去して白色固体を得た。これを水に溶解し、NaCN を添加した ( 2 8 0 m g ) 。この混合物に、水 ( 2 m L ) 中のアセトン ( 4 2 0 μ L ) の溶液を添加した。その結果得られたものを室温で 7 2 時間攪拌した後、水で希釈して酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) させて濾過し、濃縮して 4 - ( シアノ - ジメチル - メチル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 7 7 % ) を得た。

## 【 0 3 1 9 】

0 の乾燥 DMSO ( 2 0 m L ) 中の 4 - ( シアノ - ジメチル - メチル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 g ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 0 0 m g ) の溶液に、2 7 . 5 % 過酸化水素 ( 2 m L ) を滴下により添加した。生じる混合物を 4 0 で一晩加熱した後、水で希釈して固体を得た。これを集めて洗浄し、乾燥させて 4 - ( 1 - カルバモイル - 1 - メチル - エチル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 8 0 6 m g ) を得た。エーテル中での 2 M HCl での引き続く処理で、2 - ピペラジン - 1 - イル - イソブチルアミド二塩酸塩 ( 1 0 0 % ) が得られた。

## 【 0 3 2 0 】

一般手順 C による 2 - ピペラジン - 1 - イル - イソブチルアミド二塩酸塩での 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドの還元アミノ化で、シリカでの精製の後、2 - [ 4 - ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - イソブチルアミドが得られた。

## 【 0 3 2 1 】

2 - [ 4 - ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - ピペラジン - 1 - イル ] - イソブチルアミドを一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールと反応させた。シリカでの精製で所望の化合物が得られた。

10

20

30

40

50

## 【化 1 7 2】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (s, 6H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.55-2.65 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.90-3.92 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4.07-4.09 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 5.35 (m, H, NH), 7.09 (m, H, NH), 7.37 (s, H, ArH), 7.48 (t, H, ArH, J = 7.72Hz), 7.57 (d, H, ArH, J = 8.22Hz), 8.26 (d, H, ArH, J = 7.14Hz), 9.0 (s, H, ArH), 10.4 (sbr, H, NH).

MS: (ESI+): MH<sup>+</sup> = 521.27

## 【 0 3 2 2】

10

4 4 : 室温のアセトニトリル ( 2 0 m L ) 中のピペリドン ( 3 1 7 m g ) および炭酸カリウム ( 5 3 0 m g ) の溶液に、 2 - ブロモエチルメチルエーテル ( 0 . 4 8 m L ) を添加した。その反応混合物を還流温度で 1 6 時間加熱し、室温に冷却した後、真空中で減少させた。次に、その残滓をジクロロメタン ( 2 0 m L ) に再溶解し、水 ( 2 0 m L ) および食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、真空中で減少させて 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - オンを無色油として得た ( 1 7 1 m g ) 。

## 【 0 3 2 3】

室温のメタノール ( 2 0 m L ) 中の 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド ( 1 . 0 g ) およびモレキュラーシーブの懸濁液に、酢酸 ( 0 . 1 m L ) およびメタノール ( 1 m L ) 中のメチルアミン ( 2 1 9 m g ) の溶液を添加した。その反応混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。その後、水素化ホウ素ナトリウム ( 5 4 2 m g ) を少しずつ添加し、その反応物を室温でさらに 3 0 分間攪拌した。次に、反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 1 0 m L ) で停止させ、ジクロロメタン ( 2 x 1 0 m L ) 中に抽出した。合わせた有機物を食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、真空中で減少させて ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - メチル - アミンを白色固体として得た ( 0 . 9 5 g ) 。

20

## 【 0 3 2 4】

次に、 ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - メチル - アミンを一般手順 C において 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - オンと反応させた。シリカでの精製で、 ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - [ 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - メチル - アミンが得られた。

30

## 【 0 3 2 5】

次いで、 ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - [ 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - ピペリジン - 4 - イル ] - メチル - アミンを一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールと反応させた。シリカでの精製で標題の化合物が得られた。

## 【化 1 7 3】

40

NMR: DMSO: 13.15 ( bs, 1H ); 8.86 ( s, 1H ); 8.21 ( d, 1H, J = 7.3 Hz ); 7.65 ( d, 1H, J = 8.2 Hz ); 7.45 ( m, 2H ); 3.99 ( m, 4H ); 3.94 ( s, 2H ); 3.82 ( m, 4H ); 3.38 ( m, 2H ); 3.22 ( s, 3H ); 2.94 ( m, 2H ); 2.49 ( m, 2H ); 2.48 ( m, 1H ); 2.22 ( s, 3H ); 1.94 ( m, 2H ); 1.74 ( m, 2H ); 1.35 ( m, 2H ).

## 【 0 3 2 6】

3 2 : 塩化水素ガス ( 4 g ) を、メタノール ( 1 2 0 m L ) を通して、 0 で泡立てた。その後、プロリン ( 3 . 8 0 g ) を添加し、その混合物を室温で 4 . 5 時間攪拌した後、真空中で減少させてピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩を白色固体として

50

得た ( 5 . 5 g ) 。

【 0 3 2 7 】

アセトニトリル ( 9 0 m L ) 中のピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩 ( 5 . 5 g ) の懸濁液にトリエチルアミン ( 1 0 . 2 m L ) およびジ - t e r t - ブチルジカーボネート ( 8 . 0 g ) を添加した。その反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した後、真空中で減少させた。その残滓をジクロロメタン ( 4 0 m L ) に再溶解し、食塩水 ( 4 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - メチルエステルを黄色油として得た ( 6 . 3 3 g ) 。

【 0 3 2 8 】

- 7 8 のトルエン ( 4 0 m L ) 中のピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - メチルエステル ( 3 . 5 g ) の溶液に、温度を - 6 5 以下に維持しながら、水素化ジイソブチルアルミニウム ( 2 0 m L の 1 . 5 M トルエン溶液 ) を添加した。その反応混合物を - 7 8 で 2 時間攪拌した後、メタノール ( 1 0 m L ) で失活させた。次に、その混合物をジエチルエーテル ( 5 0 m L ) で希釈して酒石酸ナトリウムカリウム 4 水和物を添加し、その混合物を室温で 2 0 分間、激しく攪拌した。その後、2 つの相が分離し、水層をジクロロメタン ( 2 × 5 0 m L ) で抽出した。次に、合わせた有機物を食塩水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを淡黄色油として得た ( 2 . 6 8 7 g ) 。

【 0 3 2 9 】

室温のメタノール ( 3 0 m L ) 中の 2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 2 . 6 8 g ) の懸濁液に、メタノール ( 3 m L ) 中のメチルアミン ( 8 3 1 m g ) の溶液を添加した。その反応混合物を室温で 7 2 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム ( 7 6 0 m g ) およびモレキュラーシーブを添加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で減少させた。その残滓をジクロロメタン ( 3 0 m L ) に再溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 ( 3 0 m L ) で洗浄した。合わせた有機物を食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、真空中で減少させて 2 - メチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを淡黄色油として得た ( 2 . 5 6 g ) 。

【 0 3 3 0 】

室温のジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の 2 - メチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 5 0 0 m g ) の溶液に、トリエチルアミン ( 0 . 3 6 m L ) および塩化メタンスルホニル ( 0 . 2 0 m L ) を添加した。その反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、ジクロロメタン ( 2 0 m L ) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 ( 3 0 m L ) に分配した。合わせた有機物を食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - [ ( メタンスルホニル - メチル - アミノ ) - メチル ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを白色固体として得た ( 0 . 6 3 g ) 。

【 0 3 3 1 】

室温のジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の 2 - [ ( メタンスルホニル - メチル - アミノ ) - メチル ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 0 . 6 3 g ) の溶液に、塩化水素 ( 3 . 0 m L の 2 M ジエチルエーテル溶液 ) を添加した。その反応混合物を室温で 7 2 時間攪拌した後、真空中で減少させて N - メチル - N - ピロリジン - 2 - イルメチル - メタンスルホンアミドを結晶性固体として得た ( 0 . 4 9 g ) 。

【 0 3 3 2 】

アセトニトリル ( 1 0 m L ) 中の 6 - ブロモメチル - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 0 . 5 0 g ) および N - メチル - N - ピロリジン - 2 - イルメチル - メタンスルホンアミド ( 3 9 0 m g ) の混合物に、炭酸カリウム ( 4 9 0 m g ) を添加した。その反応混合物を 8 0 で 1 6 時間加熱した後、室温に冷却

10

20

30

40

50

した。次に、反応混合物をジクロロメタン ( 2 0 m L ) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 ( 2 0 m L ) に分配した。合わせた有機物を食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、N - [ 1 - ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - ピロリジン - 2 - イルメチル ] - N - メチル - メタンスルホンアミドを淡黄色固体として得た ( 5 8 0 m g )。

【 0 3 3 3 】

N - [ 1 - ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - ピロリジン - 2 - イルメチル ] - N - メチル - メタンスルホンアミドを一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールと反応させた。シリカでの精製で標題の化合物が得られた。

【 化 1 7 4 】

NMR: CDCl<sub>3</sub>: 1.80 (3H,m); 2.02 (1H,m); 2.40 (1H,m); 2.80 (3H,s); 2.97 (4H,m); 3.18

(3H,m); 3.90 (4H,m); 4.10 (4H,t,J=4.7Hz); 4.30 (1H,d,J=14.6Hz); 7.37 (1H,s); 7.50

1H,t,J=7.7Hz); 7.58 (1H,d,J=8.2Hz); 8.28 (1H,d,J=7.1Hz); 9.02 (1H,s); 10.00 (1H,br s).

MS: (ESI+): MH<sup>+</sup> 542

【 0 3 3 4 】

4 2 : アセトニトリル ( 5 m l ) および N a 2 . E D T A ( 0 . 0 0 0 4 M a q , 3 m l ) 中で攪拌されているテトラヒドロチオピラン - 4 - オン ( 4 0 0 m g ) の溶液に、ペルオキシモノ硫酸カリウム ( O x o n e , 6 . 3 4 g ) および N a H C O 3 ( 2 . 6 9 g ) を幾つかの一定分量で 3 0 分にわたって添加した。その反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した後、水 ( 4 0 m l ) で希釈してジクロロメタン中に抽出し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて 1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - オン ( 3 3 0 m g ) を白色固体として得た。無水 1 , 2 - ジクロロエタン ( 6 m l ) 中で攪拌されるこの化合物 ( 7 5 m g ) に、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノピリミジン - 6 - イルメチルメチルアミン ( 1 5 0 m g 、 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノピリミジン - 6 - カルバルデヒドおよびメチルアミンから還元アミノ化条件下で事前に調製されたもの等 )、次いで氷酢酸 ( 3 1 μ l ) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム ( 1 3 8 m g ) を添加した。その反応混合物を室温で 2 4 時間攪拌し、ジクロロメタン中に抽出することによって生成物を単離した後、フラッシュクロマトグラフィーによって精製することで ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノピリミジン - 6 - イルメチル ) - ( 1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - チオピラン - 4 - イル ) - メチル - アミン ( 1 1 5 m g ) を黄色固体として得、それを、4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールを用いる S u z u k i カップリングにおいて用いて、フラッシュシリカ精製の後、標題の化合物 ( 3 8 m g ) を白色固体として得た。

【 化 1 7 5 】

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz DMSO

13.18 ( bs, 1H ); 8.87 ( s, 1H ); 8.21 ( d, 1H, J = 7.2 Hz ); 7.65 ( d, 1H, J = 8.2 Hz )

7.45 ( m, 2H ); 3.98 ( m, 6H ) 3.82 ( m, 4H ); 3.26-3.06 ( m, CH<sub>2</sub> x 2 )

2.91 ( m, 1H ); 2.28 ( s, 3H ); 2.04 ( m, CH<sub>2</sub> x 2 )

M/S ESI ( m + 1 ) = 513.1

LC > 95 % 純度

【 0 3 3 5 】

3 4 : 無水 1 , 2 - ジクロロエタン ( 6 m l ) 中で攪拌される 1 - メタンスルホニル - ピ

10

20

30

40

50

ペリジン - 4 - オン ( 182 mg ; N - BOC - ピペリドンからピペリドン - 4 - オン TFA 塩と塩化メタンスルホニルとの反応によって調製 ) の溶液に、2 - メトキシエチルアミン ( 90  $\mu$  l )、次いで氷酢酸 ( 62  $\mu$  l ) を添加した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム ( 284 mg ) を一定分量で 30 分にわたって添加し、その反応混合物を室温で 12 時間攪拌した後、ジクロロメタン ( 40 ml ) で希釈し、50 % NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄して乾燥させた ( MgSO<sub>4</sub> )。溶媒を真空中で除去して残滓を得、それをシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル - 2 - メトキシ - エチルアミン ( 148 mg ) を白色固体として得た。

【 0336 】

1, 2 - ジクロロエタン ( 10 ml ) 中で攪拌される 1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル - 2 - メトキシ - エチルアミン ( 146 mg ) の溶液に、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3, 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド ( 176 mg )、次いで氷酢酸 ( 38  $\mu$  l ) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム ( 171 mg ) を添加した。その反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。ジクロロメタン中に抽出することによって生成物を単離した後、フラッシュシリカクロマトグラフィーによって精製して ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3, 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - ( 1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル ) - ( 2 - メトキシエチルアミン ) ( 103 mg ) を白色固体として得、それを Suzuki カップリングにおいて 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [ 1, 3, 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールと共に用いて、フラッシュシリカ精製の後、標題の化合物 ( 72 mg ) を白色固体として得た。

【 化 176 】

<sup>1</sup>H NMR 400MHz d6 DMSO

13.15 ( bs, 1H ); 8.87 ( s, 1H ); 8.21 ( d, 1H, J = 8.3 Hz )

7.65 ( d, 1H, J = 8.3 Hz ); 7.46 ( t, 1H ); 4.08 ( s, 2H )

4.01 ( m, 4H + CH<sub>2</sub> ); 3.83 ( m, 4H ); 3.60 ( m, 2H ); 3.22 ( s, 3H );

2.81 ( s, 3H ); 2.75 ( m, CH<sub>2</sub> x 2 ); 2.67 ( m, CH ); 1.86 ( m, CH<sub>2</sub> )

LC-MS

( m+1 ) 586.2

純度 > 95 %

【 0337 】

30 : 無水 1, 2 - ジクロロエタン ( 40 ml ) 中で攪拌される 4 - ( 2 - アミノエチル ) - モルホリン ( 600 mg ) の溶液に、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3, 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド ( 1.31 g )、次いで氷酢酸 ( 277  $\mu$  l ) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム ( 1.27 g ) を幾つかの一定分量で 30 分にわたって添加した。その反応混合物を室温で 12 時間攪拌した後、クロロホルム ( 50 ml ) で希釈し、50 % NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄して乾燥させた ( MgSO<sub>4</sub> )。溶媒を真空中で除去して残滓を得、それをフラッシュシリカクロマトグラフィーによって精製して、( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3, 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル ) - アミン ( 398 mg ) を白色固体として得た。

【 0338 】

無水 1, 2 - ジクロロエタン ( 8 ml ) 中で攪拌されるこの化合物 ( 172 mg ) に、1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - オン ( 77 mg ; N - BOC - ピペリドンからピペリドン - 4 - オン TFA 塩と塩化メタンスルホニルとの反応によって調製 )、次いで氷酢酸 ( 26  $\mu$  l ) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム ( 129 mg ) を添加した。その反応混合物を室温で 12 時間攪拌した後、クロロホルム ( 30 ml ) で希釈し、50 % NaHCO<sub>3</sub> 溶液で洗浄して乾燥させた ( MgSO<sub>4</sub> )。溶媒を真空中で除去し

10

20

30

40

50



て残滓を得、それをシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製して(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル)-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン(123mg)をオフホワイトの固体として得、それをSuzukiカップリングにおいて4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾールと共に用いて、フラッシュシリカ精製の後、標題の化合物(6mg)を白色固体として得た。

【化177】

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz DMSO

13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J=6.9 Hz);

7.65 (d, 1H, J=8.2 Hz); 7.46 (m, 1H); 4.02 (m, 4H+CH<sub>2</sub>), 3.83 (m, 4H);

3.61 (m, CH<sub>2</sub> x 2); 3.53 (m, CH<sub>2</sub> x 2); 2.81 (s, 3H); 2.68 (m, CH<sub>2</sub> X 2);

2.40 (m, CH+CH<sub>2</sub> X 2); 1.86 (m, CH<sub>2</sub>); 1.56 (m, CH<sub>2</sub>).

10

【0339】

71:1, 2-ジクロロエタン(20ml)中の1-メチル-ピペリドン(1.00g)の溶液に、2-メトキシエチルアミン(0.77ml)、次いで水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(2.62g)および酢酸(0.53g)を添加した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。

20

【0340】

ジクロロメタン/炭酸水素ナトリウム水溶液抽出およびシリカでの精製で(2-メトキシ-エチル)-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン(1.52g)が得られた。

【0341】

2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド(150mg)および(2-メトキシ-エチル)-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン(128mg)を1,2-ジクロロエタン(8ml)および酢酸(32mg)中で水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(146mg)と共に室温で一晩、攪拌した。ジクロロメタン/炭酸水素ナトリウム水溶液抽出およびシリカでの精製で(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル)-(2-メトキシ-エチル)-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン(97mg)が得られた。

30

【0342】

トルエン(2ml)、エタノール(1ml)および水(0.5ml)中の(96mg)、4-インダゾール-ボロネートエステル(107mg)、炭酸ナトリウム(70mg)およびPdCl<sub>2</sub>(PPH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(8mg)をマイクロ波において120℃で60分間加熱した。ジクロロメタン/水抽出およびシリカでの精製で標題の化合物(64mg)が得られた。

【化178】

NMR: (DMSO) 13.15 (bs, 1H); 8.86 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J=7.0 Hz); 7.65 (d, 1H, J=8.0

Hz); 7.45 (t, 2H, J=7.7 Hz); 4.05 (s, 2H); 3.99 (m, CH<sub>2</sub>x2); 3.82 (m, CH<sub>2</sub>x2); 3.39 (m,

2H); 3.21 (s, 3H); 2.79 (m, 2H); 2.73 (m, 2H); 2.49 (m, 1H); 2.12 (s, 3H); 1.89-1.49 (

m, CH<sub>2</sub>x3)

MS: MH<sup>+</sup> = 522.31

40

【0343】

59:塩化水素ガス(4g)を、メタノール(120ml)を通して0℃で泡立てた。その後、プロリン(3.80g)を添加し、その混合物を室温で4.5時間攪拌した後、真

50

空中で減少させてピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩を白色固体として得た ( 5 . 5 g ) 。

【 0 3 4 4 】

アセトニトリル ( 9 0 m L ) 中のピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル塩酸塩 ( 5 . 5 g ) の懸濁液にトリエチルアミン ( 1 0 . 2 m L ) およびジ - t e r t - ブチルジカーボネート ( 8 . 0 g ) を添加した。その反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した後、真空中で減少させた。その残滓をジクロロメタン ( 4 0 m L ) に再溶解し、食塩水 ( 4 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - メチルエステルを黄色油として得た ( 6 . 3 3 g ) 。

10

【 0 3 4 5 】

- 7 8 のトルエン ( 4 0 m L ) 中のピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - メチルエステル ( 3 . 5 g ) の溶液に、温度を - 6 5 以下に維持しながら、水素化ジイソブチルアルミニウム ( 2 0 m L の 1 . 5 M トルエン溶液 ) を添加した。その反応混合物を - 7 8 で 2 時間攪拌した後、メタノール ( 1 0 m L ) で失活させた。次に、その混合物をジエチルエーテル ( 5 0 m L ) で希釈して酒石酸ナトリウムカリウム 4 水和物を添加し、その混合物を室温で 2 0 分間、激しく攪拌した。その後、2つの相が分離し、水層をジクロロメタン ( 2 × 5 0 m L ) で抽出した。次に、合わせた有機物を食塩水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを淡黄色油として得た ( 2 . 6 8 7 g ) 。

20

【 0 3 4 6 】

室温のメタノール ( 3 0 m L ) 中の 2 - ホルミル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 2 . 6 8 g ) の懸濁液に、メタノール ( 3 m L ) 中のメチルアミン ( 8 3 1 m g ) の溶液を添加した。その反応混合物を室温で 7 2 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム ( 7 6 0 m g ) およびモレキュラーシーブを添加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で減少させた。その残滓をジクロロメタン ( 3 0 m L ) に再溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 ( 3 0 m L ) で洗浄した。合わせた有機物を食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、真空中で減少させて 2 - メチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを淡黄色油として得た ( 2 . 5 6 g ) 。

30

【 0 3 4 7 】

アセトニトリル ( 1 0 m L ) 中の 6 - ブロモメチル - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 4 2 0 m g ) および 2 - メチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 3 1 0 m g ) の溶液に、炭酸カリウム ( 2 5 0 m g ) を添加した。その反応混合物を 8 0 で 4 時間加熱した後、室温に冷却した。次に、混合物をジクロロメタン ( 2 0 m L ) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 ( 2 0 m L ) に分配し、有機層を食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーで精製して、2 - { [ ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - メチル - アミノ ] - メチル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを白色固体として得た ( 4 8 7 m g ) 。

40

【 0 3 4 8 】

ジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の 2 - { [ ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - メチル - アミノ ] - メチル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( 4 8 0 m g ) の溶液に塩化水素 ( 3 m L の 2 . 0 M ジエチルエーテル溶液 ) を添加した。その混合物を室温で 1 6 時間攪拌した後、真空中で減少させて ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - メチル - ピロリジン - 2 - イルメチル - アミン塩酸塩を黄色固体として得た ( 3 8 0 m g ) 。

50

## 【 0 3 4 9 】

ジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - メチル - ピロリジン - 2 - イルメチル - アミン塩酸塩 ( 3 8 0 m g ) の攪拌溶液に、トリエチルアミン ( 0 . 3 0 m L ) および塩化メタンスルホニル ( 7 1  $\mu$  L ) を添加した。その混合物を室温で 2 時間攪拌した後、ジクロロメタン ( 2 0 m L ) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 ( 2 0 m L ) に分配した。有機物を食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - ( 1 - メタンスルホニル - ピロリジン - 2 - イルメチル ) - メチル - アミンをオフホワイトの固体として得た ( 1 2 4 m g )。

10

## 【 0 3 5 0 】

( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - ( 1 - メタンスルホニル - ピロリジン - 2 - イルメチル ) - メチル - アミンを一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールと反応させた。シリカでの精製で標題の化合物が得られた。

## 【 化 1 7 9 】

NMR:  $\text{CDCl}_3$ : 1.88-1.96 (2H,m); 1.99-2.03 (1H,m); 2.04-2.12 (1H,m); 2.40 (3H,s); 2.52 (1H,dd,J=12.50 および 9.21); 2.72 (1H,dd,J=12.52 および 4.55); 2.88 (3H,s); 3.28-3.41 (2H,m); 3.84-3.92 (7H,m); 4.02-4.10 (4H,m); 7.46 (1H,s); 7.49 (1H,t,J=8.14); 7.62 (1H,d,J=8.28); 8.28 (1H,d,J=7.26); 9.01 (1H,s); 10.10 (1H,s).

20

MS: ESI+: MH+ 542

## 【 0 3 5 1 】

5 8 : メタノール ( 3 0 m l ) 中の 1 - N - B O C - 3 - ピロリジノン ( 3 . 0 g ) の溶液に新たに調製したメタノール ( 3 . 1 m l ) 中のメチルアミン ( 0 . 7 5 g ) の溶液を添加した。その反応混合物を 1 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 6 1 g ) を添加した。4 時間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄して乾燥させ (  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  )、溶媒を真空中で除去して 3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 3 . 1 8 g ) を得た。

30

## 【 0 3 5 2 】

ジクロロメタン ( 1 0 m l ) 中の 3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 0 . 5 0 g ) の溶液にトリエチルアミン ( 0 . 3 8 m l )、次いでメタンスルホン酸 ( 0 . 2 1 m l ) を添加した。2 4 時間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄して乾燥させ (  $\text{MgSO}_4$  )、溶媒を真空中で除去した。その残滓をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、3 - ( メタンスルホニル - メチル - アミノ ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 0 . 5 2 g ) を得た。ジクロロメタン / メタノール中でのこの化合物の H C l での処理で、N - メチル - N - ピロリジン - 3 - イル - メタンスルホンアミド塩酸塩 ( 0 . 4 1 g ) を得た。

40

## 【 0 3 5 3 】

アセトニトリル ( 1 0 m L ) 中の 6 - ブロモメチル - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 5 0 0 m g ) および N - メチル - N - ピロリジン - 3 - イル - メタンスルホンアミド塩酸塩 ( 3 7 0 m g ) の溶液に炭酸カリウム ( 4 9 0 m g ) を添加した。その反応混合物を 8 0 ° で 1 6 時間加熱した後、室温に冷却した。その混合物をジクロロメタン ( 2 0 m L ) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 ( 2 0 m L ) に分配し、有機層を食塩水 ( 2 0 m L ) で洗浄して乾燥させ (  $\text{MgSO}_4$  )、真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーで精製して、N - メチル - N - [ 1 - ( 2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) -

50

ピロリジン - 3 - イル ] - メタンスルホンアミドを淡黄色固体として得た ( 3 9 5 m g )  
。

【 0 3 5 4 】

N - メチル - N - [ 1 - ( 2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタンスルホンアミドを一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールと反応させた。シリカでの精製で標題の化合物が得られた。

【 化 1 8 0 】

NMR: CDCl<sub>3</sub>: 1.88-1.98 (1H,m); 2.12-2.26(1H,m); 2.44(1H,q,J=8.28); 2.62-2.70(1H,m); 2.89(3H,s); 2.86(1H,dd,J=10.24 and 3.98); 2.92 (3H,s); 2.96-3.01 (1H,m); 3.84-3.98 (6H,m); 4.02-4.10 (4H,m); 4.52-4.63 (1H,m); 7.34 (1H,s); 7.50 (1H,t,J=8.20); 7.61 (1H,d,J=8.21); 8.26 (1H,d,J=7.23); 9.01 (1H,s); 10.11 (1H,s).

MS: ESI+: MH<sup>+</sup> 528

10

【 0 3 5 5 】

6 0 : メタノール ( 3 0 m l ) 中の 1 - N - B O C - 3 - ピロリジノン ( 3 . 0 g ) の溶液に新たに調製したメタノール ( 3 . 1 m l ) 中のメチルアミン ( 0 . 7 5 g ) の溶液を添加した。その反応混合物を 1 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 6 1 g ) を添加した。4 時間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄して乾燥させ ( M g <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、溶媒を真空中で除去して 3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 3 . 1 8 g ) を得た。

20

【 0 3 5 6 】

アセトニトリル ( 1 0 m l ) 中の 6 - ブロモメチル - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 , - d ] ピリミジン ( 0 . 5 0 g ) および 3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 0 . 3 4 g ) の混合物に炭酸カリウム ( 0 . 3 0 g ) を添加し、8 0 まで 3 時間加熱した。次に、その反応混合物をジクロロメタンで希釈して重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥 ( M g <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させて溶媒を真空中で除去した。その残滓をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、3 - [ ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 , - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - アミノ ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 0 . 6 5 g ) を得た。この化合物をジクロロメタン / メタノール中、H C l で処理することで、( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 , - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - アミノ - ピロリジン - 3 - アミン塩酸塩 ( 0 . 5 6 g ) が得られた。

30

【 0 3 5 7 】

ジクロロメタン ( 1 0 m l ) 中の ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 , - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - アミノ - ピロリジン - 3 - アミン塩酸塩 ( 0 . 5 6 g ) の懸濁液に、トリエチルアミン ( 0 . 4 2 m l ) 、次いで塩化メタンスルホニル ( 0 . 1 2 m l ) を添加した。3 時間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈して重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥 ( M g <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) させて溶媒を真空中で除去した。その残滓をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 , - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - ( 1 - メタンスルホニル - ピロリジン - 3 - イル ) - メチル - アミン ( 0 . 2 5 g ) を得た。( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 , - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - ( 1 - メタンスルホニル - ピロリジン - 3 - イル ) - メチル - アミンを一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールと反応させた。シリカでの精製で標題の化合物が得られた。

40

## 【化 1 8 1】

NMR:  $\text{CDCl}_3$ : 1.94-2.01 (1H,m); 2.20-2.28 (1H,m); 2.36 (3H,s); 2.85 (3H,s); 3.20-3.38 (3H,m); 3.52-3.65 (2H,m); 3.72-3.95 (6H,m); 4.02-4.07 (4H,m); 7.33 (1H,s); 7.49 (1H,t,J=8.21); 7.60 (1H,d,J=8.22); 8.24 (1H,d,J=7.20); 9.01 (1H,s); 10.12 (1H,s).  
MS: ESI+: MH+ 528

## 【 0 3 5 8】

74: (2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル)-メチル-アミン(250mg)を用いる標準条件下での1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-オン(150mg)の還元アミノ化とそれに続く水性の後処理(aqueous work-up)およびシリカでの精製で、(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル)-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミン(279mg)が得られた。

10

## 【 0 3 5 9】

(2-クロロ-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イルメチル)-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミンを一般手順Aにおいて4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾールと反応させた。シリカでの精製で所望の化合物が得られた。

20

## 【化 1 8 2】

NMR: (DMSO): 13.16 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J = 7.3 Hz); 7.65 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 7.46 (m, 2H); 3.99 (m, 4H); 3.95 (s, 2H); 3.82 (m, 4H); 3.61 (m, 2H); 2.84 (s, 3H); 2.72 (m, 2H); 2.62 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 1.87 (m, 2H); 1.58 (m, 2H)  
MS: (ESI+): MH+ = 542.3

## 【 0 3 6 0】

72: 0 の 1, 4-ジオキサン(100mL)および水(50mL)中のピペラジン-2-カルボン酸塩(10g)の懸濁液に、17M NaOH溶液を少しずつ添加し、次いでジ-tert-ブチルジカーボネート(11.8g)を添加した。得られる混合物をR.T.に暖めて5時間攪拌した。トリエチルアミン(13.7mL)および塩化メタンスルホニル(3.8mL)を添加し、この混合物をR.T.で一晩攪拌した。その反応混合物を真空中で濃縮して2M HClで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させて濾過し、濃縮して4-メタンスルホニル-ピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(8.46g)を得た。

30

## 【 0 3 6 1】

DMF(50mL)中の4-メタンスルホニル-ピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(8.4g、粗製)の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.5g)およびヨードメタン(8.5mL)を添加した。その混合物をR.T.で一晩攪拌した。水性の後処理とそれに続くシリカでの精製で、4-メタンスルホニル-ピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-メチルエステル(3.267g)が得られた。乾燥THF(20mL)中の4-メタンスルホニル-ピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-メチルエステル(3.2g)の溶液を、カニューレを介して、THF(30mL)中の水素化アルミニウムリチウム(0.75g)の混合物に0およびN<sub>2</sub>雰囲気下で添加した。その後、得られた混合物をR.T.に暖め、2.5時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム水溶液(5mL)で慎重に停止させた後、セライトで濾過した。水性の後処理とそれに続くシリカでの精製で、3-ヒドロキシメチル-4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.13g)が得られた。

40

50

## 【 0 3 6 2 】

3 - ホルミル - 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを、3 - ヒドロキシメチル - 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから、J. Med. Chem. 2005, 48(2), pp4009-4024における手順に従って調製した。

## 【 0 3 6 3 】

一般手順Cによる塩酸ジメチルアミン ( 6 7 m g ) での3 - ホルミル - 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( 1 6 0 m g ) の還元アミノ化とそれに続く水性の後処理およびシリカでの精製で、3 - ジメチルアミノメチル - 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( 1 6 0 m g ) が得られた。これを2 M H C l で処理し、所望の ( 1 - メタンスルホニル - ピペラジン - 2 - イルメチル ) - ジメチル - アミン二塩酸塩 ( 1 4 0 m g ) を得た。

10

## 【 0 3 6 4 】

乾燥MeCN ( 6 m L ) 中の6 - ブロモメチル - 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 1 4 0 m g ) および ( 1 - メタンスルホニル - ピペラジン - 2 - イルメチル ) - ジメチル - アミン二塩酸塩 ( 1 4 0 m g ) の混合物にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 9 0 m g ) を添加した。その混合物を80 で4時間攪拌した。水性の後処理とそれに続くシリカでの精製で、[ 4 - ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - 1 - メタンスルホニル - ピペラジン - 2 - イルメチル ] - ジメチル - アミン ( 1 1 5 m g ) が得られた。

20

## 【 0 3 6 5 】

[ 4 - ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - 1 - メタンスルホニル - ピペラジン - 2 - イルメチル ] - ジメチル - アミンを一般手順Aにおいて4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールと反応させた。シリカでの精製で所望の化合物が得られた。

## 【 化 1 8 3 】

400MHz; CDCl<sub>3</sub>

2.30(7H,m); 2.37(2H,m); 2.53(1H,m); 2.83-3.07(6H,m); 3.27(1H,m); 3.68(1H,d,J=12.6Hz);

3.84(3.84(2H,m); 3.94(4H,t,J=4.7Hz); 4.10(4H,t,J=4.7Hz); 7.40(1H,s); 7.52(1H,t,J=7.7Hz);

7.60(1H,d,J=8.3Hz); 8.28(1H,d,J=7.4Hz); 9.02(1H,s); 10.15(1H,br s).

MS: (ESI+) M+H(571)

30

## 【 0 3 6 6 】

70 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを一般手順Aにおいて3 - アミノ - 4 - メチルベンゼンボロン酸と反応させた。シリカでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、2 - メチル - 5 - [ 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - フェニルアミンが得られた。クロロホルム ( 1 0 m l ) および酢酸 ( 2 m l ) 中の2 - メチル - 5 - [ 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - フェニルアミン ( 1 5 4 m g ) の溶液に亜硝酸イソアミル ( 5 5 μ L ) を添加した。その反応混合物を室温で3日間攪拌した。その反応混合物をクロロホルムで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液および食塩水の50 / 50 混合液で洗浄して乾燥させ ( M g S O<sub>4</sub> ) 、溶媒を真空中で除去して粗製残滓を得た。これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を得た。

40

## 【化 1 8 4】

NMR: 400 MHz <sup>1</sup>H NMR DMSO: 13.15 (bs, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 3.99 (m, 4H); 3.82 (m, 4H + CH<sub>2</sub>); 2.35 (m, 8H), 2.16 (s, 3H)

MS: (ESI+): 450.2

## 【0 3 6 7】

62: 無水テトラヒドロフラン (50 ml) 中の 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.0 g) の溶液に四臭化炭素 (6.2 g) およびトリフェニルホスフィン (4.88 g) を添加し、その反応混合物を室温で 3 日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過した。濾液を酢酸エチルに取り、水、次いで食塩水で洗浄して乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を真空中で除去して粗製生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィーを用いてこれを精製し、プロモメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.287 g) を得た。

10

## 【0 3 6 8】

無水ジメチルホルムアミド中のピラゾール (68 mg) の溶液に水素化ナトリウム (44 mg) を添加した。その反応混合物を 50 で 25 分間攪拌した。無水ジメチルホルムアミド中の 4 - プロモメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (280 mg) を添加した。その反応混合物を 70、アルゴンの下で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を水 (1 ml) で失活させ、溶媒を真空中で除去した。粗製残渣をジクロロメタンおよび水に分配して乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を真空中で除去して粗製生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィーを用いてこれを精製し、4 - ピラゾル - 1 - イルメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (148 mg) を得た。

20

## 【0 3 6 9】

無水ジクロロメタン (5 ml) 中の 4 - ピラゾル - 1 - イルメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (215 mg) の溶液にエーテル (4.1 ml) 中の 2 M 塩化水素を添加した。その反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、4 - ピラゾル - 1 - イルメチル - ピペリジン塩酸塩を得た。

30

## 【0 3 7 0】

1, 2 - ジクロロエタン (5 ml) 中の 4 - ピラゾル - 1 - イルメチル - ピペリジン塩酸塩の溶液に 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド (230 mg) および氷酢酸 (50 μL) を添加した。その反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (224 mg) およびトリエチルアミン (113 μL) を添加した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液および食塩水の 50 / 50 混合液で洗浄して乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を真空中で除去して粗製生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (4 - ピラゾル - 1 - イルメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン (154 mg) を得た。

40

## 【0 3 7 1】

2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - (4 - ピラゾル - 1 - イルメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チエノ [3, 2 - d] ピリミジンを一般手順 A において 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールと反応させた。シリカでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製で所望の生成物が得られた。

## 【化 1 8 5】

NMR: 400 MHz <sup>1</sup>H NMR DMSO中: 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H, J=6.7 Hz); 7.67 (d, 1H, J=6.2 Hz); 7.64 (s, 1H); 7.44 (m, 3H); 6.20 (t, 1H); 4.01 (m, 4H + CH<sub>2</sub>); 3.83 (m, 4H + CH<sub>2</sub>); 2.91 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.98 (m, 2H); 1.45 (m, 2H); 1.25 (m, 2H)

MS: (ESI+): 512.2

## 【0 3 7 2】

61: 無水テトラヒドロフラン (50 ml) 中の 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.0 g) の溶液に四臭化炭素 (6.2 g) およびトリフェニルホスフィン (4.88 g) を添加し、その反応混合物を室温で 3 日間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過した。濾液を酢酸エチルに取り、水、次いで食塩水で洗浄して乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を真空中で除去して粗製生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィーを用いてこれを精製し、ブロモメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.287 g) を得た。

10

## 【0 3 7 3】

無水ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の 2 - ピロリドン (86 mg) の溶液に水素化ナトリウム (45 mg) を添加し、その反応混合物を窒素の下、50 ° で 35 分間攪拌した。無水ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の 4 - ブロモメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (86 mg) を添加した。その反応混合物を 70 ° で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、粗製残滓をジクロロメタンおよび水に分配し、合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄して乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を真空中で除去して粗製生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィーを用いてこれを精製し、4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (99 mg) を得た。

20

## 【0 3 7 4】

ジクロロメタン中の 4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの溶液にエーテル (1.78 ml) 中の 2 M 塩化水素を添加した。その反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、1 - ピペリジン - 4 - イルメチル - ピロリジン - 2 - オン塩酸塩を得た。

30

## 【0 3 7 5】

無水 1, 2 - ジクロロエタン中の 1 - ピペリジン - 4 - イルメチル - ピロリジン - 2 - オン塩酸塩の溶液にトリエチルアミン (47 μL) を添加し、その反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド (99 mg) および氷酢酸を添加し、その反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (96 mg) を添加した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液および食塩水の 50 / 50 混合液で洗浄して乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を真空中で除去して粗製残滓を得た。カラムクロマトグラフィーを用いてこれを精製し、2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - シクロペンタノン (73 mg) を得た。

40

## 【0 3 7 6】

2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 6 - イルメチル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - シクロペンタノンを手順 A において 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾールと反応させた。シリカでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製で所望の生成物が得られた。



## 【化 1 8 6】

NMR:  $^1\text{H}$  NMR 400 MHz,  $d_6$  DMSO: 13.15 (bs, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.21 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz); 7.65 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz); 7.46 (t, 1H,  $J = 8.3$  Hz); 4.01 (m, 4H); 3.83 (m, 4H + CH<sub>2</sub>); 3.06 (m, 2H); 2.91 (m, 2H); 2.20 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz); 2.06 (t, 1H,  $J = 11.2$  Hz); 1.90 (m, 2H); 1.56 (m, 3H); 1.19 (m, 2H).

MS: (ESI<sup>+</sup>): 532.3

## 【0 3 7 7】

8 2 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 2 - メトキシ - 5 - ピリミジン - ボロン酸と反応させた。シリカでの精製で所望の化合物が得られた。

10

## 【化 1 8 7】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 2.64-2.67 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.27-3.30 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.87-3.89 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.95-3.97 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.14 (s, H, ArH), 9.45 (s, 2H, 2 x ArH).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 506.16

20

## 【0 3 7 8】

8 3 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペリジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 2 - ジメチルアミノ - ピリミジン - 5 - ボロン酸と反応させた。シリカでの精製で所望の化合物が得られた。

## 【化 1 8 8】

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 2.63-2.66 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.25-3.28 (m, 10H, 2 x CH<sub>2</sub> + 2 x CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84-3.87 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.91-3.94 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 7.101 (s, H, ArH), 9.28 (s, 2H, 2 x ArH).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> = 519.27

30

## 【0 3 7 9】

実施例 5 : 本発明のさらなる化合物

以下の本発明のさらなる化合物を調製した。化合物のナンバリングは表 1 B において用いられるものに対応する。

## 【0 3 8 0】

1 4 0 : 1 mL 1 M KOAc および 2 mL アセトニトリル中の 190 mg の 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンに 109.8 mg ( 1.02 eq ) の 7 - アザインドール - 5 - ボロン酸ピナコールエステルおよび 50.8 mg ( 0.1 eq ) の Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> を一般手順 A に従って添加し、RP - HPLC 精製の後、170.7 mg の所望の生成物を得た ( 収率 75% )。MS ( Q 1 ) 514.2 ( M )<sup>+</sup>。

40

## 【0 3 8 1】

1 5 2 : 2 mL の水中 1 M 炭酸ナトリウムおよび 2 mL アセトニトリル中の 200 mg の 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンに 270 mg ( 1.5 eq ) の 3 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 2 - メチル - 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジンおよび 54 mg ( 0.05 eq ) の Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> を一般手順 A に従っ

50

て添加した。この不溶性中間体を濾別して水で洗浄し、真空中で濃縮して20 mL THFに溶解した後、2.8 mL (6.0 eq)のTHF中1.0 Mフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムを添加した。還流濃縮器を取り付けて反応物を80℃まで一晩加熱した後、完全な反応をLCMSによって確認した。反応物を水で希釈してEtOAcで抽出し、真空中で濃縮して、RP-HPLC精製の後、55.2 mgの所望の生成物を得た(収率21%)。MS(Q1) 529.2(M)+。

【0382】

132: 1 mL 1 M KOAcおよび1.5 mL アセトニトリル中の96 mg (0.23 mM)の2-クロロ-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジンに73.2 mg (1.3 eq)の4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾールおよび26.6 mg (0.1 mM)のPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>を一般手順Aに従って添加し、RP-HPLC精製の後、23.4 mgの所望の生成物を得た(収率17%)。MS(Q1) 492.4(M)+。

【0383】

131: 590 mgの2-クロロ-7-メチル-4-モルホリノ-6-(ピペラジン-1-イル)メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩を、手順Bにより、430 mgのL-乳酸で処理した。60 mgのこの粗製中間体を、手順Aにより、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾールと反応させ、逆相HPLC精製の後、32.5 mgの所望の生成物を得た。MS(Q1) 522.3(M)+。

【0384】

134: 200 mgの2-クロロ-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒドを、手順Cに従い、(S)-4-N-トリチル-2-メチル-ピペラジンと共に用いた。次に、その粗製物質を10 mLのメタノールに溶解し、0.5 mLの濃HClと数時間反応させた後、NaOHで塩基性化してEtOAc中に抽出した。蒸発後、200 mgの2-クロロ-6-(S)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジンを含む粗製反応混合物を、手順Bにより、乳酸と反応させた。120 mgの(S)-1-(S)-4-(2-クロロ-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)-3-メチルピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オンを、手順Aにより、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾールと反応させ、逆相HPLC精製の後、47.5 mgの所望の生成物を得た。MS(Q1) 522.3(M)+。

【0385】

148: 250 mgのtert-ブチル4-(2-クロロ-7-メチル-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート、手順Aにより、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンと反応させた。この粗製中間体に手順Dを施した。

【0386】

7-メチル-4-モルホリノ-6-(ピペラジン-1-イル)メチル)-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジンの粗製HCl塩を、手順Bにより、L-乳酸と反応させ、逆相HPLC精製の後、86.7 mgの所望の生成物を得た。MS(Q1) 522.2(M)+。

【0387】

150: 100 mgのtert-ブチル4-(2-クロロ-7-メチル-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート、手順Aにより、キノリン-3-イル-3-ボロン酸エステルと反応させた。この粗製中間体に手順Dを施した。

10

20

30

40

50

## 【0388】

3 - ( 7 - メチル - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) キノリンの粗製 H C l 塩を、手順 B により、L - 乳酸と反応させ、逆相 H P L C 精製の後、21.6 mg の所望の生成物を得た。MS ( Q 1 ) 533.2 ( M ) +。

## 【0389】

149 : 250 mg の tert - ブチル 4 - ( ( 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを、手順 A により、5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジンと反応させた。この粗製中間体に手順 D を施した。

10

## 【0390】

4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩を、手順 B により、L - 乳酸と反応させ、逆相 H P L C 精製の後、58.5 mg の所望の生成物を得た。MS ( Q 1 ) 508.2 ( M ) +。

## 【0391】

151 : 100 mg の tert - ブチル 4 - ( ( 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを、手順 A により、キノリン - 3 - イル - 3 - ボロン酸エステルと反応させた。この粗製中間体に手順 D を施した。

20

## 【0392】

3 - ( 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) キノリンの粗製 H C l 塩を、手順 B により、L - 乳酸と反応させ、逆相 H P L C 精製の後、68 mg の所望の生成物を得た。MS ( Q 1 ) 519.2 ( M ) +。

153 : 100 mg の tert - ブチル 4 - ( ( 2 - クロロ - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを、手順 A により、3 - ( ( 2 ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 2 - メチル - 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジンと反応させた。次に、粗製中間体 tert - ブチル 4 - ( ( 2 - ( 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 6 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを 2 当量の T H F 中フッ化テトラブチルアンモニウムと共に一晩還流し、S E M 保護基を除去した。その後、その粗製物質を水および酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮乾固した後、手順 D を施した。

30

## 【0393】

2 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 5 - イル ) - 4 - モルホリノ - 6 - ( ( ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンの粗製 H C l 塩を手順 B により L - 乳酸と反応させ、逆相 H P L C 精製の後、14.1 mg の所望の生成物を得た。MS ( Q 1 ) 523.2 ( M ) +。

40

## 【0394】

142 : 1 M N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 3 e q ) および等容積のアセトニトリル ( 3 e q ) 中の 2 - クロロ - 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノフロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 1 e q ) 、アザインドールボロン酸エステル ( 1.7 e q ) および二塩化ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( II ) ( 0.1 e q ) を密封マイクロ波反応器内で 10 分間、130 ° に加熱した。反応後直ちに、反応混合物を濃縮し、粗製混合物を逆相 H P L C によって精製して、12 mg の 5 - ( 4 - モルホリノフロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - アミンを得た。MS ( Q 1 ) 498 ( M ) +。

50

## 【0395】

141: 1M KOAc水溶液(3eq)および等容積のアセトニトリル(3eq)中の2-クロロ-6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-ホルキノフロ[2,3-d]ピリミジン(1eq)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール(1.7eq)および二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.1eq)を密封マイクロ波反応器内で140℃に10分間加熱した。完了後直ちに、反応混合物を濃縮し、粗製混合物を逆相HPLCによって精製して、16mgの2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-ホルキノフロ[2,3-d]ピリミジンを得た。MS(Q1)498(M)<sup>+</sup>。

10

## 【0396】

128: 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(3eq)および等容積のアセトニトリル(3eq)中の2-クロロ-6-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)-4-ホルキノフロ[3,2-d]ピリミジン(1eq)、インドールボロン酸エステル(1.7eq)および二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.1eq)を密封マイクロ波反応器内で140℃に10分間加熱した。完了後直ちに、反応混合物を濃縮し、粗製混合物を逆相HPLCによって精製して、12mgの5-(4-ホルキノフロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ピリミジン-2-アミンを得た。MS(Q1)497(M)<sup>+</sup>。

20

## 【0397】

133: 適切な中間体から、一般手順Aに従い、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを用いて調製。この化合物は逆相HPLC精製の後に得られる(49mg)。MS(Q1)514(M)<sup>+</sup>。

## 【0398】

130: 1,2-ジクロロエタン(2mL)中の2-クロロ-4-ホルキノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド(100mg、0.35mmol)にAcOH(20μL、0.35mmol)および4-アミノ-1-BOC-ピペルジン(210mg、1.05mmol)を添加した。得られる溶液を室温で一晩攪拌した後、Na(OAc)<sub>3</sub>BH(90mg、0.42mmol)を添加し、反応物を室温で4時間攪拌した。反応を水で停止させ、DCM、次いでEtOAcで抽出した。合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その粗製生成物をMeOH(5mL)およびAcOH(80μL)に溶解した後、ホルムアルデヒド(37%、31μL)およびNaCNBH<sub>3</sub>(26mg、0.42mmol)を添加した。その反応混合物を一晩攪拌した後、さらなるホルムアルデヒド(37%、56μL)を添加し、完了への反応を促進した。

30

## 【0399】

室温で1時間後に反応が完了し、飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で反応を停止させてEtOAcで希釈した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その粗製生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)、MeOH(10mL)およびEt<sub>2</sub>O(5mL)に溶解し、ジオキサン(10mL)中の4M HClを添加した。得られる混合物を室温で3日間攪拌した後、真空中で濃縮した。その残滓をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)に溶解し、Et<sub>3</sub>N(5mL)を添加した。過剰の水をその溶液に添加した。有機相を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮した。その粗製物質をさらに精製することなしに次工程に持ち込んだ。化合物130を、Suzukiカップリングにより、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾールを用いて一般的手順Aに従って生成した(6mg)。MS(Q1)464(M)<sup>+</sup>。

40

## 【0400】

実施例6 本発明のさらなる化合物

50

以下の本発明のさらなる化合物を調製した。化合物のナンバリングは上記表 1 B において用いられるものに対応する。

【 0 4 0 1 】

1 2 9 : 乾燥 D C M ( 1 0 m l ) 中の N - B O C - ピペラジン ( 1 . 3 g ) にトリエチルアミン ( 1 . 2 m l ) および塩化シクロプロパンスルホニル ( 1 . 0 4 g ) を添加し、その反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。次に、その反応混合物を D C M で希釈し、水で洗浄して乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> ) 、真空中で減少させた。その残滓をメタノール ( 1 0 m l ) に溶解し、ジオキサン中の 4 M H C L を添加した ( 2 0 m l ) 。一晩攪拌した後、溶媒を真空中で減少させ、塩酸 1 - シクロプロパンスルホニル - ピペラジンを得た。

【 0 4 0 2 】

2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドを一般手順 C ( 還元アミノ化 ) を用いて塩酸 1 - シクロプロパンスルホニル - ピペラジンで処理し、2 - クロロ - 6 - ( 4 - シクロプロパンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを得た。

【 0 4 0 3 】

2 - クロロ - 6 - ( 4 - シクロプロパンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールと反応させた。カラムクロマトグラフィーによる精製で標題の化合物が得られた。

【 化 1 8 9 】

(400Mhz, CDCl<sub>3</sub>): 1.00-1.02 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.19-1.23 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.29 (1H, m, CH), 2.69 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3.40 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3.91-3.94 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 4.08-4.11 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7.41 (1H, s, ar), 7.49-7.53 (1H, m, ar), 7.60 (1H, d (J8.30), ar), 8.29 (1H, d (J7.05), ar), 9.02 (1H, s, ar), 10.10 (1H, b, NH)  
(M+H)<sup>+</sup> 540.34

【 0 4 0 4 】

1 3 7 : 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 . 3 . 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール ( 商業的に入手可能 ) と反応させた。カラムクロマトグラフィーによる精製で標題の化合物が得られた。

【 化 1 9 0 】

NMR: CDCl<sub>3</sub>: 2.58-2.62 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.74 (1 H, s, Me), 3.22-3.25 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.82 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3.82-3.86 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.00-4.02 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7.28 (1 H, s, Ar), 7.48 (1 H, d, J 8.2, Ar), 8.09 (1 H, s, Ar), 8.48 (1 H, d, J 8.2, Ar), 8.82 (1 H, d, J 7.5, Ar) および 10.01 (1 H, s, NH).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 514.17

【 0 4 0 5 】

1 4 3 : ( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ) - メチル - アミンを、水中の 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒド ( 中間体 1 0 ) および 4 0 % メチルアミンを一般手順 C ( 還元アミノ化 ) に従って処理することによって製造した。

【 0 4 0 6 】

( 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イ

10

20

30

40

50

ルメチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミンを、(2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イルメチル) - メチル - アミンおよび1 - イソプロピル - 4 - ピペリドンを経手順C (還元アミノ化)に従って処理することによって製造した。

#### 【0407】

アセトニトリル(3 ml)中の(2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イルチエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 6 - イルメチル) - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン(63 mg、0.149 mmol)、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール(44 mg、0.179 mmol)、1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.5 ml、0.5 mmol)およびPd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mg、0.015 mmol)の懸濁液をマイクロ波において140℃で25分間加熱した。その後、反応物を2 N HCl (水溶液)で酸性化して酢酸エチルで抽出し、水層を分離してK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (飽和水溶液)で塩基性化したところ、不純物の沈殿が生じた。これを、ジクロロメタン中の5%メタノールを溶離液として用いてアルミナで精製した(11 mg、15%)。

10

#### 【化191】

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), 0.96 (6H, d, J = 6.4), 1.54-1.60 (2H, m), 1.77-1.80 (2H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.40-2.46 (1H, m), 2.62-2.68 (1H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.84 (4H, t, J = 4.4), 3.87 (2H, s), 4.02 (4H, t, J = 4.8), 7.19 (1H, s), 7.43 (1H, t, J = 7.6), 7.50 (1H, d, J = 8.4), 8.20 (1H, dd, J = 7.2, 0.8), 8.95 (1H, d, J = 0.8), 10.2 (1H, br s).

20

MS: (ESI+): MH<sup>+</sup> = 506.

#### 【0408】

145: 中間体F (1.00 g)を経手順Zにおいてtert - ブチル - 1 - ピペラジンカルボキシレート (0.85 g)と反応させた。水性の後処理およびシリカでの精製で、4 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - イルメチル) - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.61 g)が得られた。

#### 【0409】

30

4 - (2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - イルメチル) - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.61 g)を、室温で一晩、ジエチルエーテル中の過剰の塩化水素で処理した。揮発性物質の除去および塩化水素ナトリウム水溶液での塩基性化で、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - ピペラジン - 1 - イルメチル - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン (0.90 g)が得られた。

#### 【0410】

無水DCM (5 ml)およびトリエチルアミン (111 μl)中の2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - ピペラジン - 1 - イルメチル - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン (187 mg)に塩化シクロプロパンスルホニル (65 μl)を0℃で添加した。その反応混合物を4時間にわたって室温まで暖めた。水性の後処理およびシリカでの精製で、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [4 - (シクロプロパン - 2 - スルホニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジン (159 mg)が得られた。2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [4 - (シクロプロパン - 2 - スルホニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - チエノ[2, 3 - d]ピリミジンを一般手順Aにおいて7 - アザインドール - 5 - ボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカでの精製で所望の化合物が得られた。

40

## 【化 1 9 2】

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.00-1.05 (2H, m), 1.18-1.22 (2H, m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.65-2.69 (4H, m), 3.37-3.41 (4H, m), 3.83 (2H, s), 3.92-3.96 (4H, m), 4.00-4.04 (4H, m), 6.62-6.64 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.37-7.39 (1H, m), 9.02 (1H, d), 9.37 (1H, br), 9.46 (1H, d)  
MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 540.21 (15%)

## 【 0 4 1 1】

146: 無水DCM (4 mL) およびトリエチルアミン (90 μL) 中の 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - ピペラジン - 1 - イルメチル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン (150 mg) に塩化 2 - チオフェンスルホニル (101 μL) を 0 で添加した、その反応混合物を 4 時間にわたって室温まで暖めた。水性の後処理およびシリカでの精製で、2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [ 4 - (チオフェン - 2 - スルホニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル ] - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン (208 mg) が得られた。2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [ 4 - (チオフェン - 2 - スルホニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル ] - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 7 - アザインドール - 5 - ボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカでの精製で所望の化合物が得られた。

10

## 【化 1 9 3】

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.67-2.70 (4H, m), 3.15-3.18 (4H, m), 3.79 (2H, s), 3.91-3.95 (4H, m), 3.99-4.03 (4H, m), 6.61-6.63 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.18-7.20 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 8.91 (1H, br), 8.99 (1H, d), 9.44 (1H, d)  
MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 582 (10%)

20

## 【 0 4 1 2】

138: 4 - [ 6 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (150 mg、上記) を乾燥 THF (4 mL) 中で CDI (195 mg) と共に 40 で 5 時間加熱した後、室温で一晩攪拌した。水を添加して沈殿を濾過し、水で洗浄して乾燥させた。その残滓をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、標題の化合物 (43 mg) を得た。

30

## 【化 1 9 4】

NMR (DMSO): 2.49-2.52 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.15-3.18 (4H, m), 3.80-3.83 (4H, m), 3.92 (2H, s), 3.95-3.97 (4H, m), 7.00 (1H, d, J=8.2), 7.39 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.2), 10.65 (1H, br), 10.80 (1H, br)  
MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 530.36

40

## 【 0 4 1 3】

139: 2 M 塩酸水溶液 (4 mL) 中の (3 - アセトアミド - 2 - ニトロフェニル) ボロン酸 (300 mg) の溶液を 80 で 20 分間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空中で減少させて褐色固体を得、それを 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) に再溶解した。ピナコール (316 mg) を添加し、その混合物を 100 で 30 分間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空中で減少させてベージュの固体を得、それを酢酸 (5 mL) に溶解した。パラジウム炭素 (100 mg) を添加し、その混合物を水素の雰囲気下、40 で 1 時間攪拌した。その後、その反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を真空中で減少させた。カラムクロマトグラフィーによる精製で、2 - アミノ - 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリンが得られた。

50

## 【 0 4 1 4 】

2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン を一般手順 A において 2 - アミノ - 3 - ( 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 と反応させた。カラムクロマトグラフィーによる精製で 3 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン が得られ、それをギ酸中、還流温度で 4 時間加熱した。室温に冷却した後、その溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 2 0 m L ) に注ぎ入れ、ジクロロメタン ( 3 × 2 0 m L ) 中に抽出した。合わせた有機物を食塩水溶液 ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して標題の化合物を得た。

10

## 【 化 1 9 5 】

NMR: CDCl<sub>3</sub>: 2.62-2.65 ( 4 H, m, CH<sub>2</sub> ), 2.74 ( 3 H, s, Me ), 3.24-3.27 ( 4 H, m, CH<sub>2</sub> ), 3.84 ( 2 H, s, CH<sub>2</sub> ), 3.85-3.87 ( 4 H, m, CH<sub>2</sub> ), 4.01-4.05 ( 4 H, m, CH<sub>2</sub> ), 7.30-7.32 ( 2 H, m, Ar ), 7.86 ( 1 H, d, J 7.9, Ar ), 8.10 ( 1 H, s, Ar ) および 8.32 ( 1 H, d, J 7.9, Ar ).

MS: (ESI+): MH<sup>+</sup> 514.22

## 【 0 4 1 5 】

1 4 4 : ギ酸 ( 7 m L ) 中の 2 , 3 - ジアミノ - 5 - ブロモピリジン ( 1 . 3 4 g ) の溶液を還流温度で 3 時間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空中で減少させてオフホワイトの固体を得、それをメタノール - 水から再結晶化して、6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン を淡いオレンジ色の固体として得た。

20

## 【 0 4 1 6 】

0 の T H F ( 2 0 m L ) 中の 6 - ブロモ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ( 1 . 0 g ) の溶液に水素化ナトリウム ( 1 8 7 m g ) を添加し、その反応物を 0 で 1 時間攪拌した。その後、塩化 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシメチル ( 0 . 9 4 m L ) を添加し、反応物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応水を ( 2 0 m L ) で停止させ、酢酸エチル ( 2 × 2 0 m L ) 中に抽出した。合わせた有機物を食塩水溶液 ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して 6 - ブロモ - 3 - ( 2 - トリメチルシリル - エトキシメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン を得た。

30

## 【 0 4 1 7 】

1 , 4 - ジオキササン ( 1 0 m L ) 中の 6 - ブロモ - 3 - ( 2 - トリメチルシリル - エトキシメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ( 3 5 0 m g ) の溶液にビス ( トリブチルスズ ) ( 1 . 0 8 m L ) 、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 6 2 m g ) および塩化リチウム ( 1 3 6 m g ) を添加し、その反応物を還流温度で 1 6 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水 ( 2 × 3 0 m L ) 、食塩水溶液 ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、6 - トリブチルスタンニル - 3 - ( 2 - トリメチルシリル - エトキシメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン を無色油として得た。

40

## 【 0 4 1 8 】

D M F ( 6 m L ) 中の 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 4 5 0 m g ) の溶液にナトリウムチオメトキシド ( 1 8 3 m g ) を添加し、その反応物を 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を氷水に注ぎ入れ、生じる沈殿を濾過して風乾し、6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - メチルスルファニル - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン を白色固体として得た。

50



## 【 0 4 1 9 】

1, 2 - ジメトキシエタン ( 1 0 m L ) 中の 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - メチルスルファニル - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 9 0 m g ) の溶液に 6 - トリブチルスタンナニル - 3 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - ] ピリジン ( 2 1 9 m g ) および臭化銅 ( I ) - ジメチルスルフィド ( 8 4 m g ) を添加し、その反応物を室温で 1 0 分間攪拌した。その後、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 1 2 m g ) を添加し、反応物を還流温度で 1 6 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル ( 2 0 m L ) で希釈して水 ( 2 × 3 0 m L ) 、食塩水溶液 ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - [ 3 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ] - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを白色固体として得た。

10

## 【 0 4 2 0 】

T H F ( 1 0 m L ) 中の 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - [ 3 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ] - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 7 0 m g ) の溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム ( 0 . 1 6 m L の 1 M T H F 溶液 ) を添加し、その反応物を還流温度で 1 時間加熱した。室温に冷却した後、反応物をジクロロメタン ( 2 0 m L ) で希釈して水 ( 2 × 3 0 m L ) 、食塩水溶液 ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して標題の化合物を得た。

20

## 【 化 1 9 6 】

NMR: CDCl<sub>3</sub>: 2.61-2.64 ( 4 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.76 ( 3 H, s, Me), 3.22-3.25 ( 4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.80 ( 2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3.81-3.84 ( 4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.02-4.05 ( 4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7.31 ( 1 H, s, Ar), 8.21 ( 1 H, s, Ar), 9.09 ( 1 H, s, Ar) および 9.50 ( 1 H, s, Ar).

MS: (ESI+): MH<sup>+</sup> 515.19

30

## 【 0 4 2 1 】

1 4 7 : D M F ( 6 m L ) 中の 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ( 4 5 0 m g ) の溶液にナトリウムチオメトキシド ( 1 8 3 m g ) を添加し、その反応物を 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を氷水に注ぎ入れ、生じる沈殿を濾過し、風乾して、6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - メチルスルファニル - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンを白色固体として得た。

## 【 0 4 2 2 】

1, 2 - ジメトキシエタン ( 1 0 m L ) 中の 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - メチルスルファニル - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ( 9 0 m g ) の溶液に 6 - トリブチルスタンナニル - 3 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - ] ピリジン ( 2 1 9 m g ) および臭化銅 ( I ) - ジメチルスルフィド ( 8 4 m g ) を添加し、その反応物を室温で 1 0 分間攪拌した。その後、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 1 2 m g ) を添加し、その反応物を還流温度で 1 6 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル ( 2 0 m L ) で希釈して水 ( 2 × 3 0 m L ) 、食塩水溶液 ( 2 × 2 0 m L ) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - [ 3 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル )

40

50

- 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ] - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン  
を白色固体として得た。

【 0 4 2 3 】

T H F ( 1 0 m L ) 中の 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル )  
- 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - [ 3 - ( 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル )  
- 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ] - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン  
( 7 0 m g ) の溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム ( 0 . 1 6 m L の 1 M T H F  
溶液 ) を添加し、その反応物を還流温度で 1 時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を  
ジクロロメタン ( 2 0 m L ) で希釈して水 ( 2 × 3 0 m L ) 、食塩水溶液 ( 2 × 2 0 m L  
) で洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーに  
よって精製して標題の化合物を得た。

10

【 化 1 9 7 】

NMR: CDCl<sub>3</sub>: 2.58-2.61 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.72 (3 H, s, Me), 3.21-3.23 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.76 (2  
H, s, CH<sub>2</sub>), 3.80-3.82 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.92-3.94 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7.10 (1 H, s, Ar), 8.15 (1 H, s,  
Ar), 9.09 (1 H, s, Ar) および 9.49 (1 H, s, Ar).

MS: (ESI+): MH<sup>+</sup> 515.14

【 0 4 2 4 】

1 3 5 : 中間体 G ( 5 0 0 m g ) を一般手順 A において 2 - ニトロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 ,  
5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) アニリン ( 6 1 3 m g )  
と反応させた。水性の後処理およびフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、4 - [ 6 - ( 4 -  
メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ]  
ピリミジン - 2 - イル ] - 2 - ニトロ - フェニルアミン ( 6 3 3 m g ) が得られた。

20

【 0 4 2 5 】

4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン  
- 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - 2 - ニトロ - フェニルアミ  
ン ( 2 0 0 m g ) を、水素バルーンの下でパラジウム炭素 ( 1 0 % 、 7 0 m g ) と共に、  
Me O H および D C M の混合液 ( 1 : 1 、 1 0 m l ) 中、室温で一晩攪拌した。その後、  
その反応混合物をセライトを通して濾過して揮発性物質を真空中で除去し、その残滓をフ  
ラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピ  
ペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミ  
ジン - 2 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 9 9 m g ) を得た。

30

【 0 4 2 6 】

4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン  
- 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミ  
ン ( 9 5 m g ) をギ酸 ( 1 m L ) 中で 1 時間還流した。その反応混合物を炭酸水素ナトリ  
ウム水溶液で塩基性化し、D C M 中に抽出した。フラッシュクロマトグラフィーおよび熱  
D C M / ヘキサンからの再結晶化で標題の化合物 ( 3 2 m g ) を得た。

40

【 化 1 9 8 】

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.67-2.71 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.89 (2H, s), 3.89-3.93  
(4H, m), 4.08-4.12 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.70-7.80 (1H, br), 8.10 (1H, s), 8.48 (1H, d, J=8.6),  
8.80 (1H, br)

MS (ESI+): MH<sup>+</sup> 514.20 (100%)

【 0 4 2 7 】

1 3 6 : 2 - ニトロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロ  
ラン - 2 - イル ) アニリン ( 1 . 0 0 g ) を、水素バルーンの下でパラジウム炭素 ( 1 0

50

%、150 mg)と共に、MeOHおよびDCMの混合液(1:1、10 ml)中、室温で一晩攪拌した。その後、その反応混合物をセライトを通して濾過して揮発性物質を真空中で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(890 mg)を得た。

#### 【0428】

中間体G(750 mg)を一般手順Aにおいて4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(815 mg)と反応させた。フラッシュクロマトグラフィーによる精製で、4-[6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-ベンゼン-1,2-ジアミン(535 mg)が得られた。

10

#### 【0429】

4-[6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-ベンゼン-1,2-ジアミン(102 mg)を酢酸(1 mL)中で1時間還流した。その反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性化し、DCM中に抽出した。フラッシュクロマトグラフィーおよびジエチルエーテル粉碎で標題の化合物(47 mg)を得た。

#### 【化199】

NMR(CDCl<sub>3</sub>/MeOD): 2.56 (3H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.24-3.27 (4H, m), 3.85 (2H, s), 3.85-3.87 (4H, m), 4.02-4.05 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.60 (1H, br), 8.22 (1H, d, J=1.5), 8.30 (1H, br)

20

MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 528.33

#### 【0430】

154:2-クロロ-6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[2,3-d]ピリミジンを一般手順Aにおいて2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステルと反応させた。カラムクロマトグラフィーによる精製で、5-[6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-ピリミジン-2-イルアミンが得られた。

30

#### 【0431】

クロロアセトアルデヒド(2 mL)中の5-[6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(70 mg)の溶液に炭酸水素ナトリウム(300 mg)を添加し、その混合物を室温で72時間攪拌した。その後、混合物をジクロロメタン(10 mL)で希釈して食塩水溶液(2×10 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させて真空中で減少させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して標題の化合物を得た。

40

#### 【化200】

NMR: CDCl<sub>3</sub>: 2.60-2.63 (4H, m), 2.54 (3H, s), 3.21-3.24 (4H, m), 3.76 (2H, s), 3.83-3.85 (4H, m), 3.91-3.94 (4H, m), 7.53 (1H, s, Ar), 7.78 (1H, s, Ar), 9.36 (1H, d, J 2.2, Ar)および9.50 (1H, d, J 2.2, Ar).

MS: (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 515.19

#### 【0432】

155:1-BOC-ホモピペリジン(0.8 mL)に塩化メタンスルホニル(0.34 mL)およびトリエチルアミン(0.68 mL)を添加した。その反応混合物を室温で4

50

時間攪拌した。その後、反応混合物をジクロロメタンおよび水に分配した。次に、合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥させた ( $\text{MgSO}_4$ )。溶媒を真空中で除去し、1.23 g の粗製 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た。

【 0 4 3 3 】

粗製 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 2 3 g ) を無水メタノール ( 1 0 m l ) 中で攪拌した。エーテル ( 2 2 m l ) 中の 2 M 塩化水素を添加した。その反応混合物を室温で攪拌した。5 分後に沈殿が形成され、無水メタノール ( 5 m l ) を添加することでこれを溶解した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、1 . 0 6 g の 1 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン塩酸塩を得た。

10

【 0 4 3 4 】

一般手順 C (還元アミノ化) を用いる 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドおよび 1 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン塩酸塩の反応で、2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンが得られた。

【 0 4 3 5 】

2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾールと反応させた。カラムクロマトグラフィーによる精製で標題の化合物が得られた。

20

【 化 2 0 1 】

(400MHz  $\text{CDCl}_3$ ): 3.38-3.44(4H,m,CH<sub>2</sub>), 3.86-3.92(10H,m,CH<sub>2</sub>), 7.10(1H,s,ar), 7.42-7.46(1H,m,ar), 7.53 (1H,d(J=8.33),ar), 8.25(1H,d(J=6.65),ar), 8.96(1H,s,ar), 10.00(1H,b,NH)  
MH<sup>+</sup> = 528.24

【 0 4 3 6 】

1 5 6 : 1 - BOC - ホモピペリジン ( 0 . 8 m l ) に塩化メタンスルホニル ( 0 . 3 4 m l ) およびトリエチルアミン ( 0 . 6 8 m l ) を添加した。その反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。その後、反応混合物をジクロロメタンおよび水に分配した。次に、合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥させた ( $\text{MgSO}_4$ )。溶媒を真空中で除去し、1 . 2 3 g の粗製 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た。

30

【 0 4 3 7 】

粗製 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 1 . 2 3 g ) を無水メタノール ( 1 0 m l ) 中で攪拌した。エーテル ( 2 2 m l ) 中の 2 M 塩化水素を添加した。その反応混合物を室温で攪拌した。5 分後に沈殿が形成され、無水メタノール ( 5 m l ) を添加することでこれを溶解した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、1 . 0 6 g の 1 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン塩酸塩を得た。

40

【 0 4 3 8 】

手順 C を用いる 2 - クロロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - カルバルデヒドおよび 1 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン塩酸塩の反応で、2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンが得られた。この化合物に手順 A を施して所望の最終化合物を得、フラッシュクロマトグラフィーを用いてそれを精製した。

50

## 【化 2 0 2】

NMR:(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.26 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.96 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.86-2.88 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3.49-3.52 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3.92-3.94 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4.03 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.08-4.11 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 7.38 (1H, s, ar), 7.51-7.53 (1H, m, ar), 7.58 (1H, d, ar), 8.28 (1H, d, J(7.41), ar), 9.02 (1H, s, ar), 10.05 (1H, b, NH)  
(M+H)<sup>+</sup> 528.23

## 【 0 4 3 9】

157: 2 - ニトロ - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) アニリン ( 1 . 0 0 g ) を、水素バルーンの下でパラジウム炭素 ( 1 0 %、150mg ) と共に、MeOHおよびDCMの混合液 ( 1 : 1、10ml ) 中、室温で一晩攪拌した。次に、その反応混合物をセライトを通して濾過し、揮発性物質を真空中で除去し、その残滓をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 890mg ) を得た。

10

## 【 0 4 4 0】

中間体 G ( 750mg ) を一般手順 A において 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 815mg ) と反応させた。フラッシュクロマトグラフィーによる精製で、4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 535mg ) が得られた。

20

## 【 0 4 4 1】

4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 102mg ) を酢酸 ( 1ml ) で 1 時間還流した。その反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性化し、DCM中に抽出した。フラッシュクロマトグラフィーおよびジエチルエーテル粉砕で標題の化合物 ( 47mg ) が得られた。

## 【化 2 0 3】

NMR (CDCl<sub>3</sub>/MeOD): 2.56 (3H, s), 2.63-2.66 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.24-3.27 (4H, m), 3.85 (2H, s), 3.85-3.87 (4H, m), 4.02-4.05 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.60 (1H, br), 8.22 (1H, d, J=1.5), 8.30 (1H, br)  
MS (ESI<sup>+</sup>): MH<sup>+</sup> 528.33

30

## 【 0 4 4 2】

158: 2 - クロロ - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを一般手順 A において 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 . 3 . 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾール ( 商業的に入手可能 ) と反応させた。カラムクロマトグラフィーによる精製で標題の化合物が得られた。

40

## 【化 2 0 4】

NMR: CDCl<sub>3</sub>: 2.58-2.62 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 2.74 (1 H, s, Me), 3.22-3.25 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 3.82 (2 H, s, CH<sub>2</sub>), 3.82-3.86 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.00-4.02 (4 H, m, CH<sub>2</sub>), 7.28 (1 H, s, Ar), 7.48 (1 H, d, J 8.2, Ar), 8.09 (1 H, s, Ar), 8.48 (1 H, d, J 8.2, Ar), 8.82 (1 H, d, J 7.5, Ar) および 10.01 (1 H, s, NH).

## 【 0 4 4 3】

50

159: 1 mL のギ酸中の 4 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 87.5 mg、0.20 mmol ) の溶液を数時間還流した後、室温に冷却し、真空中で濃縮して暗色固体を得た。この残滓を 100 mM で DMF に取り、prep RP - HPLC によって精製して、36.5 mg の所望の生成物を収率 36.5 % で得た。MS ( Q1 ) 514.0 ( M ) +

【 0444 】

160: 1 mL の酢酸中の 4 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 87.5 mg、0.20 mmol ) の溶液を数時間還流した後、室温に冷却し、真空中で濃縮して暗色固体を得た。この残滓を 100 mM で DMF に取り、prep RP - HPLC によって精製して、31.5 mg の所望の生成物を収率 30 % で得た。MS ( Q1 ) 528.5 ( M ) +

【 0445 】

161: 12 - クロロ - 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジンおよび 3 , 5 - ジアミノフェニルボロン酸を一般手順 A Suzuki カップリングにおいて用い、4 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンを収率 78 % で生成した。MS ( Q1 ) 514.2 ( M ) +

【 0446 】

#### 実施例 7 生物学的試験

先行する実施例において記述されるように調製された本発明の化合物に、以下の一連の生物学的アッセイを施した。

【 0447 】

##### ( i ) PI3K 生化学的スクリーニング

PI3K の化合物阻害を、精製された組換え酵素および 1  $\mu$ M の濃度の ATP を用いる放射分析アッセイにおいて決定した。すべての化合物は 100 % DMSO で連続的に希釈した。キナーゼ反応は室温で 1 時間インキュベートし、PBS を添加することによって反応を停止させた。続いて、S 字型用量応答曲線フィット ( 可変勾配 ) を用いて IC<sub>50</sub> の値を決定した。試験したすべての化合物が 50  $\mu$ M 以下の PI3K に対する IC<sub>50</sub> を有していた。

【 0448 】

##### ( ii ) 細胞増殖阻害

細胞を最適密度で 96 ウェルプレートに播種し、試験化合物の存在下で 4 日間インキュベートした。次に、Alamar Blue ( 商標 ) をアッセイ媒体に添加し、細胞を 6 時間インキュベートした後、544 nm 励起、590 nm 放射で読み取った。S 字型用量応答曲線フィットを用いて EC<sub>50</sub> 値を算出した。試験したすべての化合物が、用いた細胞株の範囲において、50  $\mu$ M 以下の EC<sub>50</sub> を有していた。

【 0449 】

##### ( iii ) Caco - 2 浸透性

Caco - 2 細胞を Millipore Multiscreen プレート上に 1  $\times$  10<sup>5</sup> 細胞 / cm<sup>2</sup> で播種し、20 日間培養した。次に、化合物浸透性の評価を行った。化合物を細胞単層の頂端表面 ( A ) に塗布し、基底外側 ( B ) 区画への化合物の浸透を測定した。これは、活性輸送を調べるため、逆方向 ( B - A ) で行った。各々の化合物の浸透係数値、P<sub>app</sub> ( 膜を横切る化合物の浸透速度の尺度 ) を算出した。ヒト吸収が確立している対照化合物との比較に基づき、化合物を低 ( P<sub>app</sub> < / = 1.0  $\times$  10<sup>-6</sup> cm / s ) もしくは高 ( P<sub>app</sub> > / = 1.0  $\times$  10<sup>-6</sup> cm / s ) 吸収潜在能力にグループ分けした。

【 0450 】

活性流出を受ける化合物の能力の評価では、AをBに対して比較して、基底外側（B）から頂端側（A）への輸送の比を決定した。 $B - A / A - B > / = 1.0$ の値は活性細胞流出の発生を示していた。Caco-2浸透性スクリーンによって試験したすべての化合物は $P_{app}$ 値 $> / = 1.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ を有していた。この二方向アッセイによって評価した化合物の1つ、PI540は、 $1.0$ 未満の $B - A / A - B$ 非対称指数を有し、この化合物が活性細胞流出を受けないことが示された。

#### 【0451】

##### （iv）肝細胞クリアランス

低温保存されたヒト肝細胞の懸濁液を用いた。 $1 \text{ mM}$ もしくは $3 \mu\text{M}$ の化合物濃度、 $0.5 \times 10^6$  生存可能細胞/mLの細胞密度でインキュベーションを行った。このインキュベーションにおける最終DMSO濃度は $0.25\%$ であった。あらゆる非酵素的分解を明らかにするため、細胞が存在しない状態で対照インキュベーションも行った。2重のサンプル（ $50 \mu\text{L}$ ）を0、5、10、20、40および60分（対照サンプルは60分のみ）のインキュベーション混合物から取り出し、メタノール含有内部標準（ $100 \mu\text{L}$ ）に添加して反応を停止させた。トルブタミド、7-ヒドロキシクマリンおよびテストステロンを対照化合物として用いた。サンプルを遠心処理し、各時点での上清をLC-MS/MSによる分析用にプールした。時間に対する $\ln$ ピーク面積比（親化合物ピーク面積/内部標準ピーク面積）のプロットから、固有クリアランス（ $CL_{int}$ ）を以下のように算出した。 $CL_{int} (\mu\text{L}/\text{分}/100 \text{ 万細胞}) = V \times k$ （式中、 $k$ は、時間に対してプロットされた $\ln$ 濃度の勾配から得られる、排出速度定数であり； $V$ は、インキュベーション体積から誘導され、かつ $\mu\text{L} \cdot 10^6 \text{ 細胞}^{-1}$ で表される体積用語である）。

#### 【0452】

化合物を、低（ $CL < / = 4.6 \mu\text{L}/\text{分}/10^6 \text{ 細胞}$ ）、中（ $CL > / = 4.6 ; < / = 25.2 \mu\text{L}/\text{分}/10^6 \text{ 細胞}$ ）および高（ $> / = 25.2 \mu\text{L}/\text{分}/10^6 \text{ 細胞}$ ）クリアランスで分類した。試験した本発明の化合物の大部分は低肝細胞クリアランスを有するものと決定された。

#### 【0453】

##### （v）シトクロムP450阻害

本発明の化合物を、10種類の濃度の5種類のCYP450標的（1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）に対して2回ずつ、 $100 \mu\text{M}$ の最高濃度を用いて、スクリーニングした。標準阻害剤（フラフィリン（furaflavone）、スルファフェナゾール、トラニシプロミン、キニジン、ケトコナゾール）を対照として用いた。プレートはBMGLab Technologies PolarStarを蛍光モードで用いて読み取った。このアッセイにおいて評価した試験化合物の大部分は、CYP450のすべてのアイソフォームに対して弱い活性（ $IC_{50} > / = 5 \mu\text{M}$ ）を示した。

#### 【0454】

##### （vi）シトクロムP450誘発

1人のドナーから新たに単離したヒト肝細胞を48時間培養した後、試験化合物を3種類の濃度で添加し、72時間インキュベートした。CYP3A4およびCYP1A2のプロブ基質をインキュベーションの終了の30分および1時間前に添加した。72時間で細胞および培地を取り出し、各プロブ基質の代謝の程度をLC-MS/MSによって定量した。この実験は、1つの濃度で3重にインキュベートされた個々のP450の誘発物質を用いることによって制御した。このアッセイにおいて評価した本発明の化合物は、シトクロムP450酵素の誘発に対してごくわずかな効果を示した。

#### 【0455】

##### （vii）血漿タンパク質結合

試験化合物の溶液（ $5 \mu\text{M}$ 、 $0.5\%$ 最終DMSO濃度）をバッファおよび $10\%$ 血漿（バッファ中の $v/v$ ）で調製した。96ウェルHT透析プレートを、各ウェルが半透性セルロース膜で2つに分割されるように組み立てた。バッファ溶液を膜の一方の側に添加し、血漿溶液を他方の側に添加した；その後、インキュベーションを37℃で2時間にわ

たって3重に行った。次に、細胞を空にし、各バッチの化合物の溶液を合わせて2つのグループ（血漿非含有および血漿含有）とした後、LC-MS/MSにより、血漿非含有（6点）および血漿含有溶液（7点）用の2組の校正標準を用いて分析した。各化合物の非結合分率（fraction unbound）値を算出した。非常にタンパク質が結合した化合物（ $> 90\%$ 結合）は $F_u < 0.1$ を有していた。このアッセイにおいて評価した本発明の化合物は $F_u > 0.1$ を有していた。

#### 【0456】

##### (viii) hERGチャンネル遮断

本発明の化合物を、hERGカリウムチャンネルを安定に発現するHEK-293細胞からのルビジウム流出を調節するそれらの能力について、確立された流動方法論を用いて評価した。RbClを含む培地に細胞を調製して96ウェルプレート内にプレATINGし、一晩成長させて単層を形成させた。培地を吸引し、各ウェルを $3 \times 100 \mu\text{L}$ の予備インキュベーションバッファ（低 $[K^+]$ を含む）を用いて室温で洗浄することによって、流出実験を開始した。最終吸引に続いて、 $50 \mu\text{L}$ の作業ストック（ $2 \times$ ）化合物を各ウェルに添加し、室温で10分間インキュベートした。次に、 $50 \mu\text{L}$ の刺激バッファ（高 $[K^+]$ を含む）を各ウェルに添加することで最終試験化合物濃度を与えた。その後、細胞プレートを室温でさらに10分間インキュベートした。次いで、各ウェルからの $80 \mu\text{L}$ の上清を96ウェルプレートの等しいウェルに移し、原子発光分光法によって分析した。化合物を、 $100 \mu\text{M}$ の最高濃度から、10pt複 $IC_{50}$ 曲線（10pt duplicate  $IC_{50}$  curves）、 $n = 2$ としてスクリーニングした。

#### 【0457】

##### 実施例8 p110アイソフォーム選択性シンチレーション近接結合アッセイ

表1aおよび1bからの代表的な化合物の、ヒトPI3Kアイソフォーム、およびの精製調製品の脂質キナーゼ活性を阻害する能力を放射測定シンチレーション近接アッセイ（SPA、GE Healthcare、Amersham Biosciences）によって決定した。濃度依存阻害（50%）（ $IC_{50} \mu\text{Mol}$ ）を4種類すべてのアイソフォーム（）について決定し、表2における化合物の選択のため、に対する、およびの効力倍率（fold potency）を算出した。各々の化合物はp110  $IC_{50} < 1 \mu\text{Mol}$ を有する。

10

20



## 【化 2 0 5】

表 2

化合物	$\alpha/\beta$	$\alpha/\delta$	$\alpha/\gamma$
2	>10	<10	>10
4	>10	<10	>10
7	>10	<10	>10
16	>10	<10	>10
23	>10	<10	>10
24	>10	<10	>10
27	>10	<10	>10
28	>10	<10	>10
29	>10	<10	>10
34	>10	<10	>10
54	<10	<10	>10
57	>10	<10	>10
58	>10	<10	>10
59	>10	<10	>10
60	>10	<10	>10
62	>10	<10	>10
65	<10	<10	>10
66	<10	<10	>10
89	>10	>10	>10
90	>10	<10	>10
94	>10	<10	>10
95	>10	>10	>10
133	>10	<10	>10
139	<10	<10	<10

## 【化 2 0 6】

140	>10	>10	>10
141	<10	<10	>10
142	>10	<10	>10
144	<10	<10	>10
147	>10	>10	>10
157	>10	<10	>10

## 【 0 4 5 8】

## 実施例 9 錠剤組成物

各々 0.15 g の重量であり、かつ 25 mg の本発明の化合物を含む錠剤は以下のように製造される。

( 10,000 錠用の組成物 )

活性化化合物 ( 250 g )

ラクトース ( 800 g )

コーンスターチ ( 415 g )

タルク粉末 ( 3 0 g )

ステアリン酸マグネシウム ( 5 g )

【 0 4 5 9 】

活性化化合物、ラクトースおよびコーンスターチの半分を混合する。次に、その混合物をメッシュサイズ 0 . 5 mm の篩にかける。コーンスターチ ( 1 0 g ) を温水 ( 9 0 m l ) に懸濁させる。生じるペーストを粉末の顆粒化に用いる。顆粒を乾燥させ、メッシュサイズ 1 . 4 mm の篩の上で小片に砕く。残りの量のスターチ、タルクおよびマグネシウムを添加して慎重に混合し、錠剤に加工する。

【 0 4 6 0 】

実施例 1 0 : 注射用配合物

10

( 配合物 A )

活性化化合物 2 0 0 m g

塩酸溶液 0 . 1 M もしくは水酸化ナトリウム溶液 0 . 1 M p H 4 . 0 ~ 7 . 0 とするの  
のに十分な量

無菌水 1 0 m l とするの  
のに十分な量

本発明の化合物を大部分の水 ( 3 5 ° 4 0 ) に溶解し、適宜塩酸もしくは水酸化ナトリウムで p H を 4 . 0 ~ 7 . 0 に調整する。次に、そのバッチを水で所定体積にして、無菌微細孔フィルターを通して無菌 1 0 m l アンバーガラスバイアル ( 1 型 ) 内に濾過し、無菌クロージャー ( closure ) およびオーバーシール ( overseal ) で密封する。

【 0 4 6 1 】

20

( 配合物 B )

活性化化合物 1 2 5 m g

無菌発熱物質非含有 p H 7 リン酸バッファ 2 5 m l とするの  
のに十分な量

活性化化合物 2 0 0 m g

ベンジルアルコール 0 . 1 0 g

G l y c o f u r o l 7 5 1 . 4 5 g

注射用水 3 . 0 0 m l とするの  
のに十分な量

活性化化合物をグリコフロール ( glycofurol ) に溶解する。次に、ベンジルアルコールを添加して溶解し、水を 3 m l まで添加する。次いで、その混合物を無菌微細孔フィルターを通して濾過し、無菌 3 m l ガラスバイアル ( 1 型 ) 内に密封する。

30

【 0 4 6 2 】

実施例 1 1 : シロップ配合物

活性化化合物 2 5 0 m g

ソルビトール溶液 1 . 5 0 g

グリセロール 2 . 0 0 g

安息香酸ナトリウム 0 . 0 0 5 g

香料 0 . 0 1 2 5 m l

精製水 5 . 0 0 m l とするの  
のに十分な量

本発明の化合物を、グリセロールおよび大部分の精製水の混合液に溶解する。次に、安息香酸ナトリウムの水溶液をその溶液に添加した後、ソルビトール溶液、最後に香料を添加する。精製水で所定体積にして、十分に混合する。

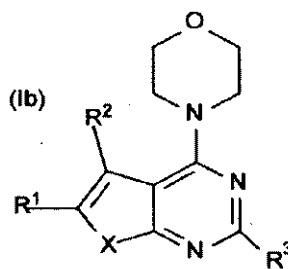
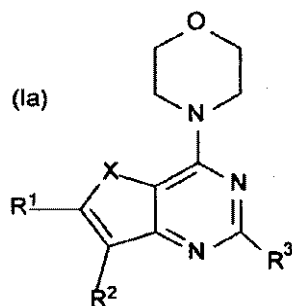
40

本発明は、以下の態様を包含する。

[ 1 ]

下記式 I a もしくは I b の融合ピリミジンである化合物：

【化207】

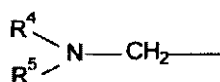


10

(式中、

XはOもしくはSであり；R<sup>1</sup>は式、

【化208】

の基であり、

20

R<sup>2</sup>はH、ハロもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それらが結合するN原子と共に、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、オキサゾリジノン、ジアゼパンおよび2,5-ジアザ-ビシクロ[2,2,1]-ヘプタンから選択される基を形成し、その基は非置換であるか、または-(alk)<sub>q</sub>-NR<sup>11</sup>-S(O)<sub>2</sub>-(alk)<sub>q</sub>-Zもしくは-C(O)-(alk)<sub>q</sub>-S(O)<sub>2</sub>-Z(ここで、ZはR<sup>10</sup>もしくは-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>である)または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、オキソ(=O)、-(alk)<sub>q</sub>-OR、-C(O)-C(R')<sub>2</sub>-N(R)<sub>2</sub>、-C(R)<sub>2</sub>-C(O)-N(R)<sub>2</sub>、-C(O)-(NR)<sub>q</sub>-(alk)<sub>q</sub>-OR、-C(O)-シクリル、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)-Tetもしくは-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>によって置換されるか；

30

または、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の一方は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-(alk)<sub>q</sub>-ヘテロシクリルもしくは-(alk)<sub>q</sub>-ORであり、他方は、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくは-(alk)<sub>q</sub>-ヘテロシクリル基であり、ここで、該ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくはヘテロシクリルは非置換であるか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-(alk)<sub>q</sub>-ORもしくは-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>によって置換され；

Rは、Hもしくは非置換であるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

各々のR'は、独立に、Hもしくは非置換であるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであるか、または2つの基R'が、それらが結合するC原子と共に、シクリル基を形成し；

R<sup>10</sup>は、H、シクリル、非置換であるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはCF<sub>3</sub>であり；

40

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、各々独立に、H、非置換であるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルおよび-(alk)<sub>q</sub>-ORから選択されるか、またはR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それらが結合するN原子と共に、O、NおよびSから選択される0もしくは1個のさらなるヘテロ原子を含む5もしくは6員飽和N含有複素環基を一緒に形成し；

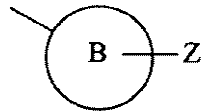
R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は、各々独立に、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>および-(alk)<sub>q</sub>-ORから選択され；

Tetは、非置換であるか、もしくは置換される、テトラヒドロフラニルもしくはテトラヒドロピラニル基であり；

ヘテロシクリルは、O、NおよびSから選択される0もしくは1個のさらなるヘテロ原子を含む5もしくは6員飽和N含有複素環基であり；

50

シクリルは  $C_3 - C_6$  シクロアルキル基であり；  
 各々の  $q$  は、独立に、0 もしくは 1 であり；  
 $r$  は 0 もしくは 1 であり；  
 $alk$  は  $C_1 - C_6$  アルキレンであり；並びに  
 $R^3$  は、  
 (a) 下記式の基、  
 【化 209】



10

(式中、 $B$  は、非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、 $Z$  は、 $H$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $CH_2OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $CF_2OH$ 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $CN$ 、ハロゲンおよび  $-NO_2$  から選択され、ここで、各々の  $R$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキルおよび 5 ~ 12 員アリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、 $m$  は 1 もしくは 2 であり、並びに  $q$  は 0、1 もしくは 2 である)

20

(b) 1、2、3 もしくは 4 個の環窒素原子並びに  $O$  および  $S$  から選択される 0、1 もしくは 2 個のさらなるヘテロ原子を含むヘテロアリール基であって、該基は、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；  
 から選択され、  
 ただし、

(i) 式 (Ia) における  $X$  が  $S$  であるとき、 $R^3$  はインドールもしくは 3 - ヒドロキシフェニル基以外であり；

30

(ii) 式 (Ib) における  $X$  が  $S$  であるとき、 $R^3$  はインドール基以外であり；

(iii) 式 (Ia) においてのみ、 $X$  が  $S$  であり、 $R^2$  が  $H$  であり、および  $R^3$  がインダゾル - 4 - イルであるとき、 $R^4$  および  $R^5$  は、(i) 非置換であるか、もしくはメチル、 $-S(O)_2Me$ 、 $-S(O)_2NMe_2$ 、 $-alk-OH$ 、 $-alk-OMe$ 、 $-S(O)_2-alk-NMe_2$  および  $-S(O)_2-alk-モルホリノ$  から選択される基によって置換されるピペラジン；または (ii)  $-S(O)_2Me$ 、 $-C(O)-NR-(alk)_q-OR$ 、 $-NMe-S(O)_2-Me$ 、メチル、ピペリジンおよび  $-NR^{13}R^{14}$  (ここで、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  の一方は  $(alk)_q-OR$  である) から選択される基によって置換されるピペリジンを形成しない)

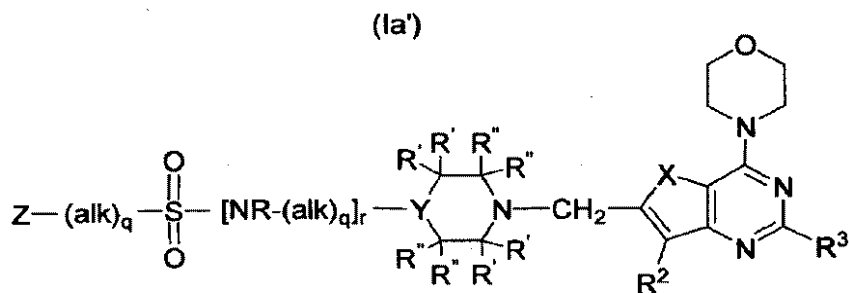
40

またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

[ 2 ]

下記式 (Ia') の融合ピリミジンである化合物：

【化 2 1 0】



10

(式中、

XはOもしくはSであり；

YはNもしくは-CH-であり；

R<sup>2</sup>はH、ハロもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

各々のR'は、独立に、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはヒドロキシル-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであるか、または同じ炭素原子上の2つの基R'がオキソ(=O)基を形成するか；または、YがNであるとき、異なる炭素原子上の2つの基R'が-CH<sub>2</sub>-橋頭を一緒に形成し；

各々のR''は、独立に、HもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであるか、または同じ炭素原子上の2つの基R''がオキソ(=O)基を形成し；

20

ZはR<sup>10</sup>もしくは-(alk)<sub>q</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>であり；

R<sup>10</sup>は、H、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基、非置換であるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルもしくはCF<sub>3</sub>であり；

R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、各々独立に、H、非置換であるC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルおよび-(alk)<sub>q</sub>-ORから選択されるか、またはR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それらが結合するN原子と共に、O、NおよびSから選択される0もしくは1個のさらなるヘテロ原子を含む5もしくは6員飽和N含有複素環基を一緒に形成し；

qは0もしくは1であり；

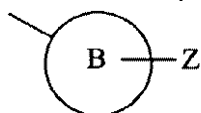
rは0もしくは1であり；

30

alkはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり；並びにR<sup>3</sup>は、

(a)下記式の基、

【化 2 1 1】



(式中、Bは非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びにZは、H、-OR、-SR、CH<sub>2</sub>OR、-CO<sub>2</sub>R、CF<sub>2</sub>OH、CH(CF<sub>3</sub>)OH、C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-NR<sub>2</sub>、-NRC(O)R、-S(O)<sub>m</sub>N(R)<sub>2</sub>、-OC(O)R、OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-NRS(O)<sub>m</sub>R、-NRC(O)N(R)<sub>2</sub>、CN、ハロゲンおよび-NO<sub>2</sub>から選択され、ここで、各々のRは、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルおよび5~12員アリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、mは1もしくは2であり、並びにqは0、1もしくは2である)

40

(b) 1、2、3もしくは4個の環窒素原子並びにOおよびSから選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を含むヘテロアリール基であって、該基は、単環式もし

50

くは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；

から選択され、

ただし、

(i) XがSであるとき、 $R^3$ はインドールもしくは3-ヒドロキシフェニル基以外であり；

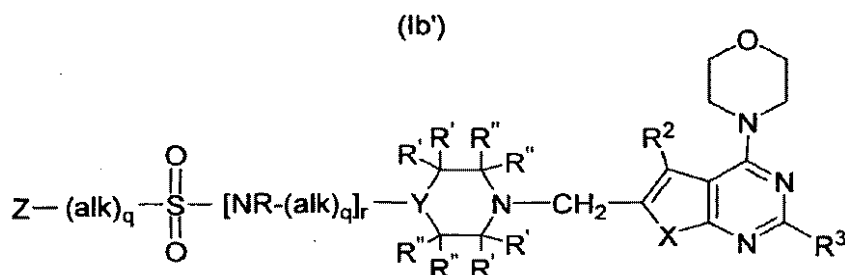
(ii) YがNであり、 $R'$ および $R''$ の各々がHであり、 $R^2$ がHであり、並びに $R^3$ がインダゾル-4-イルであることが満足されるとき、Zは、Me、-(alk)<sub>q</sub>-NMe<sub>2</sub>および-alk-モルホリノから選択される基以外であり；

(iii) Yが-CH-であり、 $R'$ および $R''$ の各々がHであり、 $R^2$ がHであり、並びに $R^3$ がインダゾル-4-イルであることが満足されるとき、ZはMe以外である）またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

[ 3 ]

下記式 (Ib') の融合ピリミジンである化合物：

【化 2 1 2】



(式中、

XはOもしくはSであり；

YはNもしくは-CH-であり；

$R^2$ はH、ハロもしくは $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各々の $R'$ は、独立に、H、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくはヒドロキシ- $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または同じ炭素原子上の2つの基 $R'$ がオキソ(=O)基を形成するか；または、YがNであるとき、異なる炭素原子上の2つの基 $R'$ が-CH<sub>2</sub>-橋頭を一緒に形成し；

各々の $R''$ は、独立に、Hもしくは $C_1 - C_6$ アルキルであるか、または同じ炭素原子上の2つの基 $R''$ がオキソ(=O)基を形成し；

Zは $R^{10}$ もしくは-(alk)<sub>q</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>であり；

$R^{10}$ は、H、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、非置換である $C_1 - C_6$ アルキルもしくはCF<sub>3</sub>であり；

$R^{11}$ および $R^{12}$ は、各々独立に、H、非置換である $C_1 - C_6$ アルキルおよび-(alk)<sub>q</sub>-ORから選択されるか、または $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それらが結合するN原子と共に、O、NおよびSから選択される0もしくは1個のさらなるヘテロ原子を含む5もしくは6員飽和N含有複素環基を一緒に形成し；

qは0もしくは1であり；

rは0もしくは1であり；

alkは $C_1 - C_6$ アルキレンであり；並びに

$R^3$ は、

(a) 下記式の基、

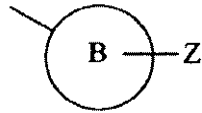
10

20

30

40

## 【化 2 1 3】



(式中、Bは非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びにZは、H、  
 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $CH_2OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $CF_2OH$ 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $CN$ 、ハロゲンおよび $-NO_2$   
 から選択され、ここで、各々のRは、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルおよび5～12員のアリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、mは1もしくは2であり、並びにqは0、1もしくは2である)

10

(b) 1、2、3もしくは4個の環窒素原子並びにOおよびSから選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を含むヘテロアリール基であって、該基は、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；  
 から選択される)

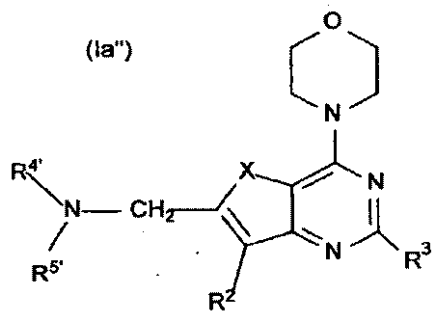
20

またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

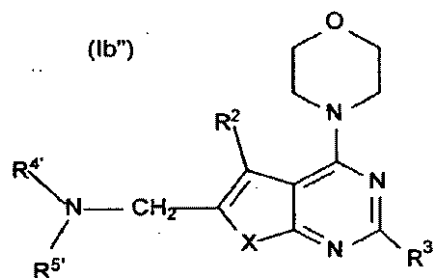
## [ 4 ]

下記式 (I a'') もしくは (I b'') の融合ピリミジンである化合物：

## 【化 2 1 4】



30



40

(式中、  
 XはOもしくはSであり；  
 $R^2$ はH、ハロもしくは $C_1 - C_6$ アルキルであり；  
 $R^4$ は $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(alk)_q$ -ヘテロシクリルもしくは $-(alk)_q$ -

50

ORであり；

$R^5$  はピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくは  $-(alk)_q$  - ヘテロシクリル基であり、ここで、該ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、スルホニルピランもしくはヘテロシクリル基は、非置換であるか、または  $C_1 - C_6$  アルキル、 $-(alk)_q - OR$  もしくは  $-S(O)_2 R^{10}$  によって置換され；

$R$  はH、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルであり；

$R^{10}$  はH、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル基、非置換である  $C_1 - C_6$  アルキルもしくは  $CF_3$  であり；

ヘテロシクリルはO、NおよびSから選択される0もしくは1個のさらなるヘテロ原子を含む5もしくは6員飽和N含有複素環基であり；

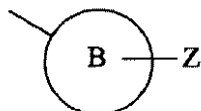
$q$  は0もしくは1であり；

$alk$  は  $C_1 - C_6$  アルキレンであり；並びに

$R^3$  は、

(a) 下記式の基、

【化215】



(式中、Bは非置換であるか、もしくは置換されるフェニル環であり、並びにZはH、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $CH_2OR$ 、 $-CO_2R$ 、 $CF_2OH$ 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $CN$ 、ハロゲンおよび $-NO_2$ から選択され、ここで、各々のRはH、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキルおよび5～12員のアリールもしくはヘテロアリール基から独立に選択され、その基は非置換であるか、もしくは置換され、 $m$ は1もしくは2であり、並びに $q$ は0、1もしくは2である)

(b) 1、2、3もしくは4個の環窒素原子並びにOおよびSから選択される0、1もしくは2個のさらなるヘテロ原子を含むヘテロアリール基であって、該基は、単環式もしくは二環式であり、並びに非置換であるか、もしくは置換されるヘテロアリール基；並びに

(c) 非置換であるか、もしくは置換され、および上で定義されるヘテロアリール基に融合するベンゼン環を含む基；

から選択され、

ただし、

(i) 式(Ia")におけるXがSであるとき、 $R^3$  はインドールもしくは3-ヒドロキシフェニル基以外であり；および

(ii) 式(Ib")におけるXがSであるとき、 $R^3$  はインドール基以外である) またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

[5]

$R^1$  が(4-メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチルである、上記[1]～[4]のいずれか1項に記載の化合物。

[6]

$R^2$  がHである、上記[1]～[4]のいずれか1項に記載の化合物。

[7]

$R^3$  が、

10

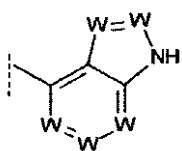
20

30

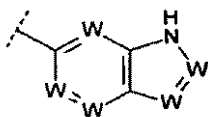
40



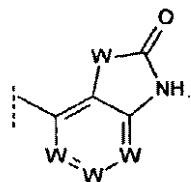
## 【化 2 1 6】



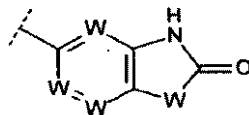
1 i



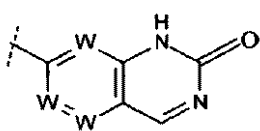
1 ii



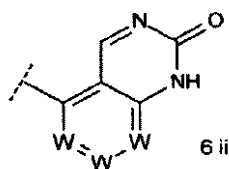
1 iii



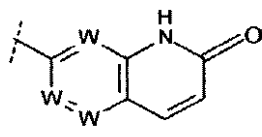
1 iv



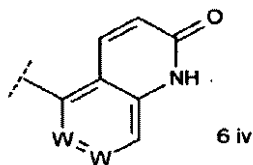
6 i



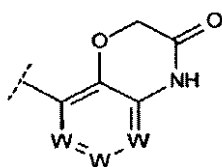
6 ii



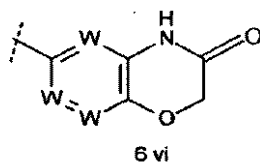
6 iii



6 iv



6 v



6 vi

(式中、Wは $CR^{10}$ もしくはNであり；各々の $R^{10}$ はH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アシル、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_tNR'R''$ 、アリール、ヘテロアリール、スルホニルおよびハロゲンから独立に選択され； $R'$ および $R''$ は各々独立にHもしくは $C_1 - C_6$ アルキルであり；並びにtは1もしくは2である)

から選択される、上記[1]～[4]のいずれか1項に記載の化合物。

## [ 8 ]

$R^3$ が1H-インダゾル-4-イルである、上記[1]から[4]のいずれか1項に記載の化合物。

## [ 9 ]

以下から選択される化合物：

(1S, 4S) - 2 - ((2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 4 - モルホリノチエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-イル)メチル) - 5 - メチルスルホニル - 2, 5 - ジアザ - ピシクロ[2.2.1]ヘプタン；

2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - ((4 - メチルスルホニルピペラジン-1-イル)メチル) - 4 - モルホリノフロ[3, 2-d]ピリミジン；

2 - (1H-インダゾル-4-イル) - 6 - ((4 - (N - モルホリノ)スルホニルピペ

10

20

30

40

50

ラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( ( 3 S , 5 R ) - 3 - メチル - 4 - メチ  
 ルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン ;  
 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノ - 2 -  
 ( ピリミジン - 5 - イル)チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチル - 4  
 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
 d ] ピリミジン ;  
 6 - ( ( ( 2 R , 6 S ) - 4 - メチルスルホニル - 2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イ  
 ル)メチル) - 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
 d ] ピリミジン ;  
 6 - ( ( ( 2 R , 6 S ) - 4 - イソプロピルスルホニル - 2 , 6 - ジメチルピペラジン -  
 1 - イル)メチル) - 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3  
 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 6 - ( ( ( 2 R , 6 S ) - 4 - トリフルオロメチルスルホニル - 2 , 6 - ジメチルピペラ  
 ジン - 1 - イル)メチル) - 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエ  
 ノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 6 - ( ( ( R ) - 4 - メチルスルホニル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) -  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン  
 ;  
 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノ  
 チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド ;  
 ( 4 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリ  
 ノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノール ;  
 3 - ( 6 - ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチ  
 エノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)ベンゾアミド ;  
 1 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル)メチル) - 4 - メチルスルホニルピペラジン - 2 - オン ;  
 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
 d ] ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノ - 2 - メチル  
 プロパン - 1 - オン ;  
 2 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 1 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルス  
 ルホニルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミ  
 ジン ;  
 ( 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2  
 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノール ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - N - メチル - N - メトキシエチルア  
 ミノスルホニルピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ]  
 ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - N , N - ジメチルアミノスルホニル  
 ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - N , N - ジメチルアミノスルホニル  
 ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 7 - メチル - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペリジン - 1 -  
 イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - N - メチルアミノスルホニルピペリ  
 ジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 7 - メチル - 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル)

10

20

30

40

50

ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - N - 4 - メチルピペラジノスルホニ  
ルピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
2 - ( 1 H - イミダゾル - 1 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 -  
イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 1 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペ  
ラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - N , N - ジメチルアミノスルホニル  
ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - N - モルホリノスルホニルピペラジ  
ン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 7 - メチル - 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル )  
ピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
リミジン - 6 - イル)メチル) - 1 - メチルスルホニル - N - ( 2 - モルホリノエチル )  
ピペリジン - 4 - アミン ;  
2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチ  
ル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
( 1 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ]  
ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピロリジン - 2 - イル) - N - メチルスルホニルメタン  
アミン ;  
2 - クロロ - 5 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリ  
ノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)フェノール ;  
N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
リミジン - 6 - イル)メチル) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 - メチルスルホニルピ  
ペリジン - 4 - アミン ;  
4 - フルオロ - 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホ  
リノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)フェノール ;  
2 , 3 - ジフルオロ - 5 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 -  
モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)フェノール ;  
5 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3  
, 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - オール ;  
2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチ  
ル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピ  
ラゾル - 4 - イル)チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
( 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル) - 4 - モルホリノチエノ [  
3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル)フェニル)メタノール ;  
N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
リミジン - 6 - イル)メチル) - テトラヒドロ - N - メチル - 2 H - スルホニルピラン -  
4 - アミン ;  
2 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
d ] ピリミジン - 6 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパンアミ  
ド ;  
N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
リミジン - 6 - イル)メチル) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチルピペリジン -  
4 - アミン ;  
N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
リミジン - 6 - イル)メチル) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 4 - アミン ;  
1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( ( 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - モルホ

10

20

30

40

50

リノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 2 - オン ;  
 4 - ( ( 2 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミ  
 ジン - 6 - イル) メチル) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - N - メチルピペラジン - 1 -  
 カルボキサミド ;  
 ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ]  
 ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ( シクロプロピル ) メタノン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 3 - ( メチルスルホニル ) ピロリジン -  
 1 - イル) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( ( S ) - 2 - メチル - 4 - メチルスルホ  
 ニルピペラジン - 1 - イル) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン  
 ;  
 ( 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) メチル ) - 4 - モルホリ  
 ノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル) フェニル ) メタノール ;  
 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
 d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパ  
 ン - 1 - オン ;  
 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルバルデヒド ;  
 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
 d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル ) エタノン ;  
 エチル 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
 d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;  
 メチル 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
 d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 -  
 イル) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
 1 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル) メチル ) - N - メチル - N - メチルスルホニルピロリジン - 3 - ア  
 ミン ;  
 N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル) メチル ) - N - メチル ( 1 - メチルスルホニルピロリジン - 2 - イ  
 ル ) メタンアミン ;  
 N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル) メチル ) - N - メチル - ( 1 - メチルスルホニルピロリジン ) - 3  
 - アミン ;  
 1 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - オール ;  
 1 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - オール ;  
 1 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 3 - オール ;  
 ( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
 d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ  
 プロパン - 1 - オン ;  
 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
 d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ( ジメチルアミノ )  
 エタノン ;  
 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
 d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - アミノエタノン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 6 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチ

10

20

30

40

50

ル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - N - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - アミン ;  
( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - 1 - メチルスルホニルピペラジン - 2 - イル ) - N ,  
N - ジメチルメタンアミン ;  
N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - N , 1 - ジメチルピペリジン - 4 - アミン ;  
3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) ベンゼンメチルスルホニルアミン ;  
6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( ピリミジン - 5 - イル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
2 - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
N - メチル - 3 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) ベンゾアミド ;  
2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
2 - ( 2 - フルオロピリジン - 3 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - ( 2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
{ 5 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イル } - ジメチル - アミン ;  
6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
N - { 4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - フェニル } - メタンスルホンアミド ;  
N - { 4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - フェニル } - アセトアミド ;  
6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ピリジン - 3 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - ( 2 - メチル - イミダゾル - 1 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
3 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - キノリン ;  
4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - イソキノリン ;  
2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼパン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
4 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - イソキノリン ;  
3 - [ 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] - キノリン ;  
2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( S ) - 4 - メタンスルホニル - 3 - メチ

10

20

30

40

50

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

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - 6 - [ 4 - ( プロパ  
ン - 2 - スルホニル ) - ピペラジン - 1 - イルメチル ] - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジ  
ン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( R ) - 4 - メタンスルホニル - 3 - メチ  
ル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ]  
ピリミジン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - 2 , 2 - ジメチル  
- ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
リミジン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - 3 , 3 - ジメチル  
- ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
リミジン ;

6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - ( 2 - メチル - ベン  
ゾイミダゾル - 1 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジ  
ン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 2 S , 6 R ) - 4 - メタンスルホニル -  
2 , 6 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ  
[ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d  
] ピリミジン - 6 - イルメチル ] - メチル - ( 1 - メチル - ピペラジン - 4 - イル ) - ア  
ミン ;

2 - { 4 - [ 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ  
[ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ] - ピペラジン - 1 - イル } - N , N - ジメ  
チル - アセトアミド ;

2 - { 4 - [ 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ  
[ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イルメチル ] - ピペラジン - 1 - イル } - N - メチル -  
イソブチルアミド ;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 -  
イルメチル ) - 5 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジ  
ン ;

( R ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ]  
ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ  
プロパン - 1 - オン ;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メ  
チルプロパン - 1 - オン ;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシエタノン  
;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 -  
d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシエタノン ;  
( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ]  
ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) ( テトラヒドロフラン - 2 - イ  
ル ) メタノン ;

( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ]  
ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) ( 1 - アミノシクロプロピル )  
メタノン ;

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [

10

20

30

40

50

3, 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノプロパン - 1 - オン;

( R ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3, 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノプロパン - 1 - オン;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3, 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ( メチルスルホニル ) エタノン;

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン;

( R ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン ;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシエタノン;

( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ( テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタノン;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ( 1 - アミノシクロプロピル) メタノン;

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノエタノン;

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノプロパン - 1 - オン;

( R ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - アミノプロパン - 1 - オン; および

1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ( メチルスルホニル ) エタノン;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - モルホリノフラン [ 3, 2 - d ] ピリミジン;

2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3, 2 - d ] ピリミジン;

N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 4 - モルホリノチエノ [ 3, 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) - N - メチルピペラジン - 4 - アミン;

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル) - 7 - メチル - 4 - モルホリノチエノ [ 3, 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2

10

20

30

40

50

- ヒドロキシプロパン - 1 - オン ;  
N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 7 - メチル - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - N , 1 - ジメチルピペラジン - 4 - アミン ;  
6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
( S ) - 1 - ( ( S ) - 4 - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン ;  
2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 5 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
2 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 5 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
2 - ( 1 H - インダゾル - 5 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
5 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 2 ( 3 H ) - オン ;  
2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ) 5 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノフロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ) 5 - イル ) フロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
N - ( ( 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - 1 - イソプロピル - N - メチルピペラジン - 4 - アミン ;  
6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;  
6 - ( ( 4 - イソプロピルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
6 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン ) 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ;  
( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( ( 7 - メチル - 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ;  
( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( ( 4 - モルホリノ - 2 - ( 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ;  
( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( ( 7 - メチル - 4 - モルホリノ - 2 - ( キノリン - 3 - イル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ;  
( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( ( 4 - モルホリノ - 2 - ( キノリン - 3 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン

10

20

30

40

50



- 1 - オン ;  
 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4  
 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 -  
 b ] ピリジン ;  
 ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( ( 2 - ( 2 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 -  
 b ] ピリジン - 6 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル  
 ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン ;  
 6 - ( 6 - ( ( 4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノ  
 チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼ  
 パン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン  
 ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 4 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - [ 1 , 4 ] ジアゼ  
 パン - 1 - イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン  
 ;  
 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 H  
 - ベンゾイミダゾル - 5 - イル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピ  
 リミジン ;  
 2 - ( 1 H - インダゾル - 5 - イル ) - 6 - ( 4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 -  
 イルメチル ) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 5 - イル ) - 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル )  
 ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン ;  
 2 - ( 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾル - 5 - イル ) - 6 - ( ( 4 - ( メチル  
 スルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピ  
 リミジン ;  
 4 - ( 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホ  
 リノチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ;  
 4 - ( 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( ピリ  
 ド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 7 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) モ  
 ルホリン ;  
 5 - ( 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホ  
 リノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾル - 3 - アミン ;  
 6 - ( 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - モルホ  
 リノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) - 1 H - インダゾル - 3 - アミン ;  
 4 - ( 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( 1 H  
 - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 5 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 -  
 イル ) モルホリン ;  
 4 - ( 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( 1 H  
 - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 4 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 -  
 イル ) モルホリン ;  
 4 - ( 6 - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( 5 ,  
 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イル ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 -  
 イル ) モルホリン ;  
 N , 1 - ジメチル - N - ( ( 4 - モルホリノ - 2 - ( キノリン - 3 - イル ) チエノ [ 2 ,  
 3 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 4 - アミン ; および  
 ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( ( 7 - メチル - 2 - ( 2 - メチル - 1 H - イミダ  
 ゴ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) - 4 - モルホリノチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジ  
 ン - 6 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 1 - オン、  
 並びにそれらの医薬的に許容し得る塩。  
 [ 1 0 ]

10

20

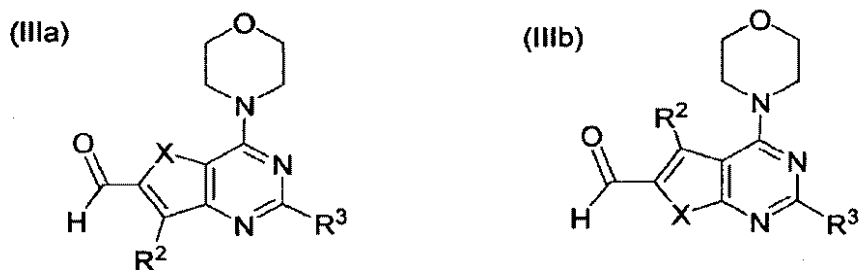
30

40

50

上記 [ 1 ] において定義される化合物の製造方法であって、式 ( I I I a ) もしくは ( I I I b ) の化合物、

【化 2 1 7】



10

(式中、X、 $R^2$  および  $R^3$  は上記 [ 1 ] において定義される通りである) を式  $NHR^4$   $R^5$  (式中、 $R^4$  および  $R^5$  は上記 [ 1 ] において定義される通りである) のアミンで、適切な還元剤の存在下で処理する工程を含む、前記方法。

[ 1 1 ]

上記 [ 1 0 ] に記載の方法であって、式 ( I I a ) もしくは ( I I b ) の化合物、

【化 2 1 8】



20

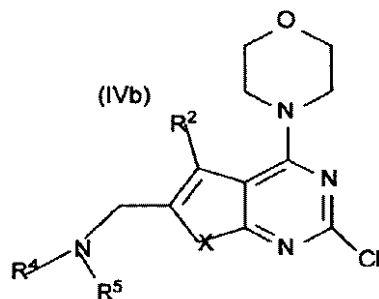
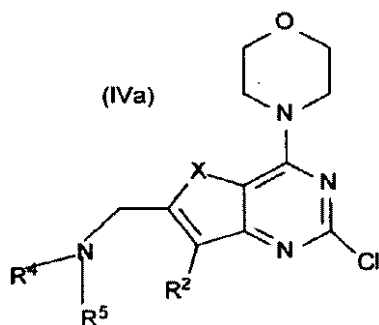
(式中、X および  $R^2$  は上記 [ 1 ] において定義される通りである) を式  $R^3 B (OR^{15})_2$  (式中、 $R^3$  は上記 [ 1 ] において定義される通りであり、各々の  $R^{15}$  は H もしくは  $C_1 - C_6$  アルキルであるか、または 2 つの基  $OR^{15}$  が、それらが結合するホウ素原子と共に、ピナコラトボロネートエステル基を形成する) のボロン酸もしくはそれらのエステルで、Pd 触媒の存在下で処理することによって、式 ( I I I a ) もしくは ( I I I b ) の化合物を製造する工程をさらに含む、前記方法。

[ 1 2 ]

上記 [ 1 ] において定義される化合物の製造方法であって、式 ( I V a ) もしくは ( I V b ) の化合物、

30

【化 2 1 9】



10

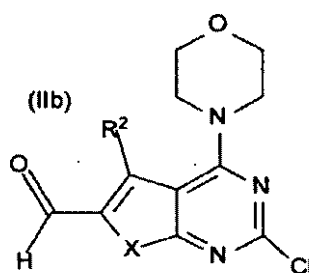
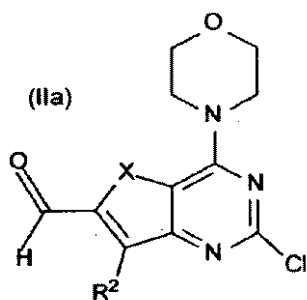
20

(式中、X、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^5$ は上記[1]において定義される通りである)を式 $R^3B(OR^{15})_2$ (式中、 $R^3$ は上記[1]において定義される通りであり、各々の $R^{15}$ はHもしくは $C_1-C_6$ アルキルであるか、または2つの基 $OR^{15}$ が、それらが結合するホウ素原子と共に、ピナコラトボロネートエステル基を形成する)のボロン酸もしくはそれらのエステルで、Pd触媒の存在下で処理する工程を含む、前記方法。

[13]

上記[12]に記載の方法であって、式(IIa)もしくは(IIb)の化合物、

【化 2 2 0】



30

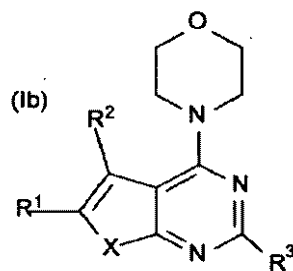
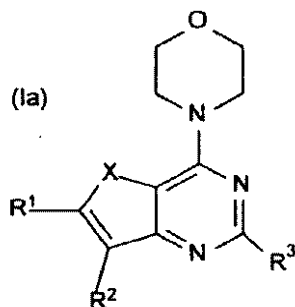
(式中、Xおよび $R^2$ は上で定義される通りである)を式 $NHR^4R^5$ (式中、 $R^4$ および $R^5$ は上で定義される通りである)のアミンで、適切な還元剤の存在下で処理することによって、式(IVa)もしくは(IVb)の化合物を製造する工程をさらに含む、前記方法。

40

[14]

上記[1]において定義される医薬的に許容し得る塩の製造方法であって、式(Ia)もしくは(IIb)の融合ピリミジン、

## 【化 2 2 1】



10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ およびXは上記[1]において定義される通りである)を適切な溶媒中において適切な酸で処理する工程を含む、前記方法。

## [15]

酸が、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸およびグルタミン酸から選択される、上記[14]に記載の方法。

## [16]

酸が、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、塩酸、リン酸および硫酸から選択される、上記[14]もしくは[15]に記載の方法。

20

## [17]

医薬的に許容し得る坦体もしくは希釈剤および、活性成分として、上記[1]から[9]のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬組成物。

## [18]

化学療法剤をさらに含む、上記[17]に記載の組成物。

## [19]

経口投与用に配合される、上記[17]もしくは[18]に記載の組成物。

## [20]

治療によりヒトもしくは動物の身体を処置する方法において用いるための、上記[1]において定義される化合物。

30

## [21]

異常な細胞の成長、機能もしくは挙動から生じる疾患もしくは障害を治療するための医薬の製造における、上記[1]において定義される化合物の使用。

## [22]

異常な細胞の成長、機能もしくは挙動がPI3キナーゼに関連する、上記[21]に記載の使用。

## [23]

疾患もしくは障害が、癌、免疫障害、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝/内分泌障害および神経学的障害から選択される、上記[21]もしくは[22]に記載の使用。

40

## [24]

癌が、結腸、乳、脳、肝臓、卵巣、胃、肺並びに頭部および頸部の固形腫瘍から選択される、上記[23]に記載の使用。

## [25]

癌が、グリア芽腫、メラノーマ、前立腺、子宮内膜、卵巣、乳、肺、頭部および頸部、肝細胞並びに甲状腺の癌から選択される、上記[23]に記載の使用。

## [26]

癌が、乳、卵巣、頸部、前立腺、精巣、尿生殖器管、食道、喉頭、グリア芽腫、神経芽腫、胃、皮膚、角化棘細胞腫、肺、類表皮カルチノーマ、大細胞カルチノーマ、非小細胞肺カルチノーマ(NSCLC)、小細胞カルチノーマ、肺腺癌、骨、結腸、アデノーマ、

50

膵臓、腺癌、甲状腺、濾胞状カルチノーマ、未分化カルチノーマ、乳頭カルチノーマ、セミノーマ、メラノーマ、肉腫、膀胱カルチノーマ、肝カルチノーマおよび胆管、腎カルチノーマ、骨髄障害、リンパ障害、毛様細胞、口腔前庭および咽頭（口腔）、唇、舌、口、咽頭、小腸、結腸 - 直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系、ホジキン病および白血病から選択される、上記 [ 2 3 ] に記載の使用。

[ 2 7 ]

異常な細胞の成長、機能もしくは挙動から生じる疾患もしくは障害の治療方法であって、それらを必要とする患者に上記 [ 1 ] において定義される化合物を投与することを含む方法。

[ 2 8 ]

異常な細胞の成長、機能もしくは挙動が P I 3 キナーゼに関連する、上記 [ 2 7 ] に記載の方法。

[ 2 9 ]

疾患もしくは障害が癌、免疫障害、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝 / 内分泌障害および神経学的障害からなる群より選択される、上記 [ 2 7 ] もしくは [ 2 8 ] に記載の方法。

[ 3 0 ]

疾患もしくは障害が癌、免疫障害、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝 / 内分泌障害および神経学的障害から選択される、上記 [ 2 9 ] に記載の方法。

[ 3 1 ]

癌がグリア芽腫、メラノーマ、前立腺、子宮内膜、卵巣、乳、肺、頭部および頸部、肝細胞並びに甲状腺の癌から選択される、上記 [ 3 0 ] に記載の方法。

[ 3 2 ]

癌が、乳、卵巣、頸部、前立腺、精巣、尿生殖器管、食道、喉頭、グリア芽腫、神経芽腫、胃、皮膚、角化棘細胞腫、肺、類表皮カルチノーマ、大細胞カルチノーマ、非小細胞肺カルチノーマ ( N S C L C )、小細胞カルチノーマ、肺腺癌、骨、結腸、アデノーマ、膵臓、腺癌、甲状腺、濾胞状カルチノーマ、未分化カルチノーマ、乳頭カルチノーマ、セミノーマ、メラノーマ、肉腫、膀胱カルチノーマ、肝カルチノーマおよび胆管、腎カルチノーマ、骨髄障害、リンパ障害、毛様細胞、口腔前庭および咽頭（口腔）、唇、舌、口、咽頭、小腸、結腸 - 直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系、ホジキン病および白血病から選択される、上記 [ 3 0 ] に記載の方法。

[ 3 3 ]

医薬組成物の製造方法であって、上記 [ 1 ] において定義される化合物を医薬的に許容し得る坦体と組み合わせる工程を含む、前記方法。

[ 3 4 ]

P I 3 K - 介在状態を治療するためのキットであって、  
 ( a ) 上記 [ 1 ] において定義される化合物を含む第 1 医薬組成物；および  
 ( b ) 使用説明書、  
 を含むキット。

[ 3 5 ]

( c ) 第 2 医薬組成物をさらに含む、上記 [ 3 4 ] に記載のキットであって、第 2 医薬組成物が抗過剰増殖活性を有する第 2 化合物を含むキット。

[ 3 6 ]

該第 1 および第 2 の医薬組成物を、それらを必要とする患者に同時に、連続して、もしくは別々に投与するための指示をさらに含む、上記 [ 3 5 ] に記載のキット。

[ 3 7 ]

該第 1 および第 2 の医薬組成物が別個の容器に収容される、上記 [ 3 5 ] に記載のキット。

[ 3 8 ]

該第 1 および第 2 の医薬組成物が同じ容器に収容される、上記 [ 3 5 ] に記載のキット

10

20

30

40

50

°

[ 3 9 ]

癌の予防的もしくは治療的処置において別々に、同時に、もしくは連続して投与するための、

( a ) 上記 [ 1 ] において定義される化合物；および

( b ) 抗過剰増殖活性を有する化合物

を含む製品。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
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	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	C 0 7 B	61/00	3 0 0

- (74)代理人 100095360  
弁理士 片山 英二
- (74)代理人 100120134  
弁理士 大森 規雄
- (74)代理人 100104282  
弁理士 鈴木 康仁
- (72)発明者 フォルクス, エイドリアン  
イギリス国 パークシャー, スラウ
- (72)発明者 シャトルワース, ステファン  
イギリス国 パークシャー, スラウ
- (72)発明者 チュコウリー, イリナ  
イギリス国 パークシャー, スラウ
- (72)発明者 オクセンフォード, サリー  
イギリス国 パークシャー, スラウ
- (72)発明者 ワン, ナン チー  
イギリス国 パークシャー, スラウ
- (72)発明者 カスタネード, ジョーゼット  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 6 1, レッドウッド シティ, ウッドサイド ロード  
1 3 2 0
- (72)発明者 ガンズナー, ジャネット  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 7 0 8, パークレー, パイン アベニュー 2 9 0 8
- (72)発明者 ヘフロン, ティム  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 1 2 3, サン フランシスコ, ナンバー 6, セルバンテ  
ス ブールバール. 2 4 1
- (72)発明者 マシュー, サイモン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 1 0, バーリンゲーム, ナンバー 2 0 3, ラルストン  
アベニュー 1 5 0 1
- (72)発明者 オリベーロ, アラン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 1 9, ハーフムーン ベイ, ハイランド アベニュー  
6 8 0
- (72)発明者 サザーリン, ダニエル, ピー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0, サウス サン フランシスコ, メイプル アベ  
ニュー 8 2 0
- (72)発明者 チュー, ビンーヤン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 3 0 3, パロ アルト, ロイス レイン 1 3 5

(72)発明者 ゴールドスミス, リチャード  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94002, ベルモント, コロネット ブルバード. 210  
8

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表2008-517892(JP, A)  
特表2008-517894(JP, A)  
特表2009-534453(JP, A)  
国際公開第2001/083456(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D 495/04  
C07D 491/048  
C07D 519/00  
A61K 31/5377  
CAplus/REGISTRY(STN)