(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)公開番号
特開2022-17384
(P2022-17384A)
(43)公開日　令和4年1月25日(2022.1.25)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	4C063
C07D 239/48	*(2006.01)*	C07D	239/48	CSP 4C065
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D	403/12	ZNA 4C072
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	4C086
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D	405/12	

審査請求　有　請求項の数　20　ＯＬ　外国語出願　（全327頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-174486(P2021-174486)
(22)出願日　令和3年10月26日(2021.10.26)
(62)分割の表示　特願2019-218684(P2019-218684)の分割
原出願日　平成27年8月25日(2015.8.25)
(31)優先権主張番号　62/041,559
(32)優先日　平成26年8月25日(2014.8.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)
(31)優先権主張番号　62/184,212
(32)優先日　平成27年6月24日(2015.6.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関　米国(US)

（特許庁注：以下のものは登録商標）

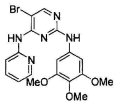
最終頁に続く

(71)出願人　513037649
ソーク インスティテュート フォー バイオロジカル スタディーズ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２０３７， ラ ホヤ， ノース トレイ パインズ ロード １００１０
(71)出願人　511090947
サンフォード－バーナム メディカル リサーチ インスティテュート
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２０３７，ラ ホーヤ，ノース トレイ パインズ ロード １０９０１
(71)出願人　593152720
イェール ユニバーシティー
Ｙａｌｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ

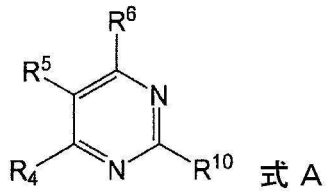
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　新規ＵＬＫ１阻害剤およびそれを使用する方法

(57)【要約】　（修正有）【課題】ＵＬＫ１（ｕｎｃ－５１様キナーゼ１）を阻害し、ＵＬＫ１関連疾患または障害を治療するために使用できる、新規化合物を提供する。
【解決手段】例えば、下記の化合物が示される。
【選択図】
なし



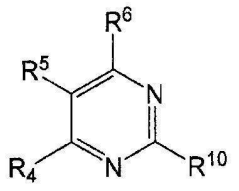
【特許請求の範囲】
【請求項１】
それを必要とする対象における疾患または状態を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、
治療有効量の、式Ａ：
【化１】



式Ａ

［式Ａ中、
Ｒ１０は、ハロゲン；－ＯＲ１１（ここで、Ｒ１１は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、および任意選択で置換されているヘテロアリールからなる群から選択される）；－ＮＲ１Ｒ２（ここで、Ｒ１およびＲ２はそれぞれ独立に、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成する）からなる群から選択されるか；
またはＲ４およびＲ１０は、一緒になって、環式構造を形成し；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、任意選択で置換されているアルキル、ヒドロキシル、およびハロゲンからなる群から選択され；
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、もしくは任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているカルボキシル、シアノ、およびニトロからなる群から選択されるか、
またはＲ５およびＲ６は、一緒になって、環式構造を形成し；
Ｒ６は、Ｈまたはハロアルキルである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩と、
治療有効量のｍＴＯＲ阻害剤
とを共投与するステップを含む、方法。
【請求項２】
それを必要とする対象における疾患または状態を治療するための方法であって、対象に、
治療有効量の、
２－（置換）アミノ－４－（置換）アミノ－５－ハロ－ピリミジン、
２－（置換）アミノ－４－（置換）アミノ－５－（ハロ）アルキル－ピリミジン、
２－（置換）アミノ－４－（置換）オキソ－５－ハロ－ピリミジン、
２－（置換）アミノ－４－（置換）オキソ－５－（ハロ）アルキル－ピリミジン、
２－（置換）アミノ－４－（置換）チオ－５－ハロ－ピリミジン、および
２－（置換）アミノ－４－（置換）チオ－５－（ハロ）アルキル－ピリミジン
からなる群から選択される少なくとも１つのＵＬＫ１阻害剤と、
治療有効量のｍＴＯＲ阻害剤
とを共投与するステップを含む、方法。
【請求項３】
疾患または状態が、免疫抑制、抗再狭窄、がん、コーデン症候群、ポイツ・ジェガーズ症候群、結節性硬化症（ＴＳＣ）、ＬＡＭ（リンパ脈管筋腫症）、および加齢黄斑変性か

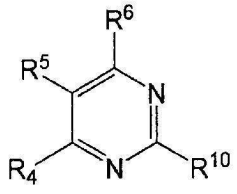
らなる群から選択される少なくとも１つである、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
疾患または状態が、腎細胞癌、膵臓癌、結節性硬化症（ＴＳＣ）、リンパ腫、子宮内膜癌、乳癌、結腸癌、前立腺癌、膠芽細胞腫、星状細胞腫、多発性骨髄腫、および肝細胞癌からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
疾患または状態が、結節性硬化症（ＴＳＣ）である、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
疾患または状態が、ｍＴＯＲ依存性である、請求項１から５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
それを必要とする対象における抗がん剤耐性疾患を治療するための方法であって、抗がん剤耐性疾患を有する対象に、治療有効量の、式Ａ：
【化２】



式Ａ

［式Ａ中、
Ｒ１０は、ハロゲン；－ＯＲ１１（ここで、Ｒ１１は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールである）；－ＮＲ１Ｒ２（ここで、Ｒ１およびＲ２はそれぞれ独立に、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成する）からなる群から選択されるか；
またはＲ４およびＲ１０は、一緒になって、環式構造を形成し；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、任意選択で置換されているアルキル、ヒドロキシル、およびハロゲンからなる群から選択され；
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、もしくは任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているカルボキシル、シアノ、およびニトロからなる群から選択されるか、
またはＲ５およびＲ６は、一緒になって、環式構造を形成し；
Ｒ６は、Ｈまたはハロアルキルである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含む、方法。
【請求項８】
抗がん剤耐性疾患が、ｍＴＯＲ阻害剤耐性がんを含む、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
ｍＴＯＲ阻害剤耐性がんが、膠芽細胞腫、転移性固形腫瘍、乳がん、前立腺がん、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎細胞癌、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病、黒色腫、腺癌、結腸直腸、および腎臓がんからなる群から選択される少なくとも１つである、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
それを必要とする対象におけるオートファジー媒介性の疾患または状態を治療するための方法であって、対象に、治療有効量の、式Ａ：

【化３】



式Ａ

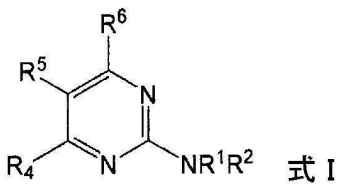
［式Ａ中、
Ｒ１０は、ハロゲン；－ＯＲ１１（ここで、Ｒ１１は、Ｈ、任意選択で置換されているアリールおよび任意選択で置換されているヘテロアリールからなる群から選択される）；－ＮＲ１Ｒ２（ここで、Ｒ１およびＲ２はそれぞれ独立に、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成する）からなる群から選択されるか；またはＲ４およびＲ１０は、一緒になって、環式構造を形成し；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、任意選択で置換されているアルキル、ヒドロキシル、およびハロゲンからなる群から選択され；
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、または任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているカルボキシル、シアノ、およびニトロからなる群から選択されるか、
またはＲ５およびＲ６は、一緒になって、環式構造を形成し；
Ｒ６は、Ｈまたはハロアルキルである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含み、オートファジー媒介性の疾患または状態は、遺伝子ＳＴＫ１１、ＰＴＥＮ、ＴＳＣ１、ＴＳＣ２、および／もしくはＰＩＫ３ＣＡにおける突然変異から生じる疾患もしくは状態、またはｍＴＯＲ基質バイオマーカーであるホスホ－Ｓ６Ｋもしくはホスホ－４ｅｂｐ１に関連する疾患もしくは状態を含む、方法。

【請求項１１】
疾患または状態が、結節性硬化症（ＴＳＣ）、がん、新生物、クローン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、および成人期神経変性を伴う小児期非進行性脳症（ＳＥＮＤＡ）からなる群から選択される少なくとも１つを含む、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】
それを必要とする対象におけるオートファジー媒介性状態を治療するための方法であって、対象に、治療有効量の、少なくとも１つのＵＬＫ１阻害剤を投与するステップを含む、方法。

【請求項１３】
化合物が、式Ｉ：

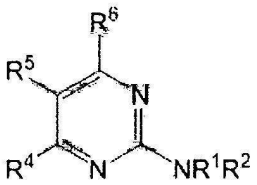
【化４】



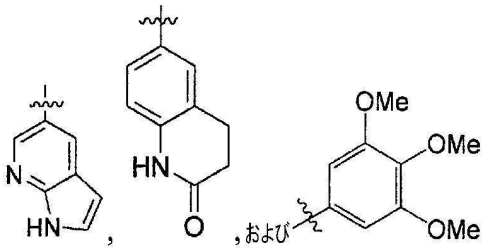
式Ｉ

［式Ｉ中、
Ｒ１およびＲ２はそれぞれ独立に、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択

で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成し；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され；
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；
Ｒ６は、Ｈである］
の構造を有する、請求項１から１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
化合物が、
（ｉ）
【化５】

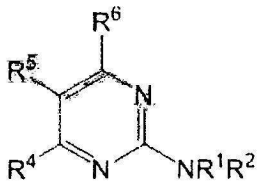


［式中、
Ｒ１は、Ｈであり；
Ｒ２は、
【化６】

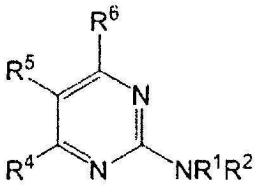


からなる群から選択され；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され；
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシ、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；
Ｒ６は、Ｈである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩；
（ｉｉ）

【化７】

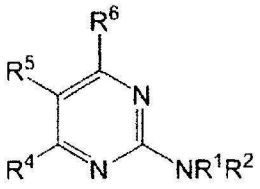


［式中、
Ｒ１は、Ｈであり；
Ｒ２は、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成し；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、および任意選択で置換されているアルコキシからなる群から選択され；
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；
Ｒ６は、Ｈである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩；
（ｉｉｉ）
【化８】

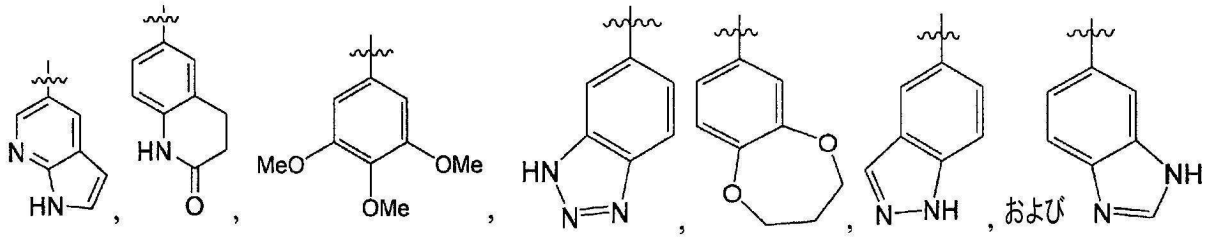


［式中、
Ｒ１は、Ｈであり；
Ｒ２は、任意選択で置換されているヘテロアリール縮合環であり；
Ｒ４は、－ＮＲ７Ｒ８であり、ここで、Ｒ７は、Ｈであり、Ｒ８は、任意選択で置換されているヘテロアリール縮合環であり；
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；
Ｒ６は、Ｈである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩
からなる群から選択される、請求項１から１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
それを必要とする対象におけるｍＴＯＲ阻害剤治療の有効性を決定するための方法であって、
ｍＴＯＲ阻害剤が投与されているかまたは投与される予定の対象由来の生物学的試料におけるｍＴＯＲ基質であるホスホ－Ｓ６Ｋおよびホスホ－４ｅｂｐ１の少なくとも一方のレベルを検出する少なくとも１つのアッセイを実施するステップと；
ｍＴＯＲ基質であるホスホ－Ｓ６Ｋおよびホスホ－４ｅｂｐ１の少なくとも一方のレベルを、正常組織において見られるそれぞれの対照レベルと比較するステップ
とを含む方法。

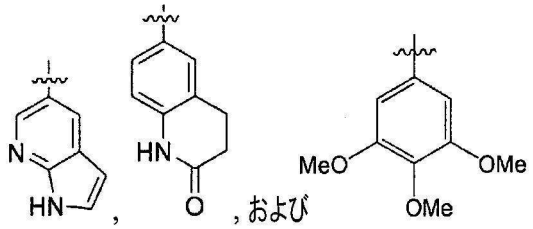
【請求項１６】
【化９】



［式中、
Ｒ１は、Ｈであり；
Ｒ２は、
【化１０】

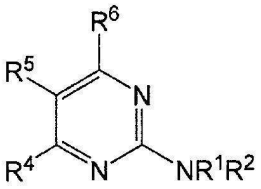


からなる群から選択され；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され；
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシ、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシおよび任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；
Ｒ６は、Ｈである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１７】
Ｒ２が、
【化１１】

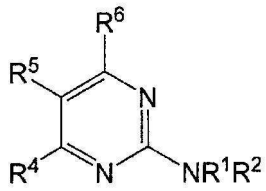


からなる群から選択される、請求項１６に記載の化合物。
【請求項１８】

【化１２】

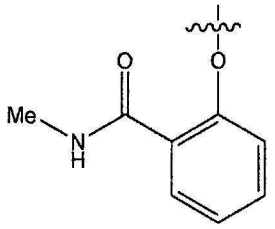


［式中、
Ｒ１は、Ｈであり、
Ｒ２は、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成し；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、および任意選択で置換されているアルコキシからなる群から選択され；
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；
Ｒ６は、Ｈである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１９】
【化１３】

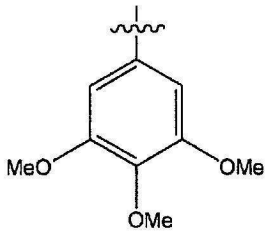


［式中、
Ｒ１は、Ｈであり；
Ｒ２は、任意選択で置換されているヘテロアリール縮合環であり；
Ｒ４は、－ＮＲ７Ｒ８であり、ここで、Ｒ７は、Ｈであり、Ｒ８は、任意選択で置換されているヘテロアリール縮合環であり；
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；
Ｒ６は、Ｈである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項２０】
Ｒ４が、－ＮＲ７Ｒ８であり、ここで、Ｒ７およびＲ８はそれぞれ独立に、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、シクロアルキル、任意選択で置換されているアルキル、および任意選択で置換されているアシルからなる群から選択される、請求項１６に記載の化合物。
【請求項２１】
Ｒ７が、Ｈであり、Ｒ８が、Ｎ－アルキルベンズアミド、フェニル、アルコキシ置換フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、アルコキシアルキル、およびハロアルキルからなる群から選択される、請求項２０に記載の化合物。
【請求項２２】

Ｒ４が、フェノキシ、（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ、および－Ｏ－（Ｎ－アルキルベンズアミド）からなる群から選択される、請求項１８に記載の化合物。
【請求項２３】
Ｒ４が、
【化１４】

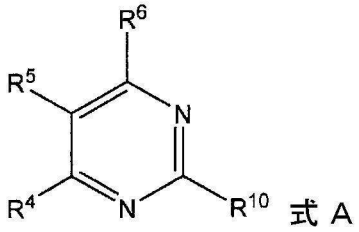


である、請求項１８に記載の化合物。
【請求項２４】
Ｒ２が、アルコキシ置換フェニルである、請求項１８に記載の化合物。
【請求項２５】
Ｒ２が、
【化１５】



である、請求項１８に記載の化合物。
【請求項２６】
Ｒ２が、少なくとも１個のヘテロ原子を含む、任意選択で置換されている二環式縮合環である、請求項１８または１９に記載の化合物。
【請求項２７】
Ｒ５が、ハロアルキルおよびハロからなる群から選択される、請求項１６から２６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２８】
Ｒ５が、ＣＦ３、Ｂｒ、およびＣｌからなる群から選択される、請求項１６から２６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２９】
請求項１６から２８のいずれかに記載の化合物と、少なくとも１つの薬学的に許容される添加物とを含む、医薬組成物。
【請求項３０】
少なくとも１つのｍＴＯＲ阻害剤をさらに含む、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
式Ａ：

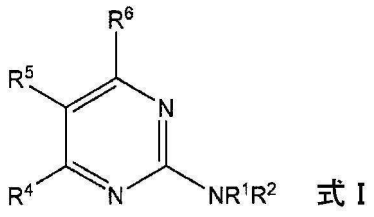
【化１６】



式Ａ

［式Ａ中、
Ｒ１０は、ハロゲン；－ＯＲ１１（ここで、Ｒ１１は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールである）；－ＮＲ１Ｒ２（ここで、Ｒ１およびＲ２はそれぞれ独立に、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成する）からなる群から選択されるか；またはＲ４およびＲ１０は、一緒になって、環式構造を形成し；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、任意選択で置換されているアルキル、ヒドロキシル、およびハロゲンからなる群から選択され；
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシもしくは任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているカルボキシル、シアノ、およびニトロからなる群から選択されるか、またはＲ５およびＲ６は、一緒になって、環式構造を形成し；
Ｒ６は、Ｈまたはハロアルキルである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩と；
ｍＴＯＲ阻害剤と；
少なくとも１つの薬学的に許容される添加物
とを含む、医薬組成物。

【請求項３２】
化合物が、式Ｉ：
【化１７】

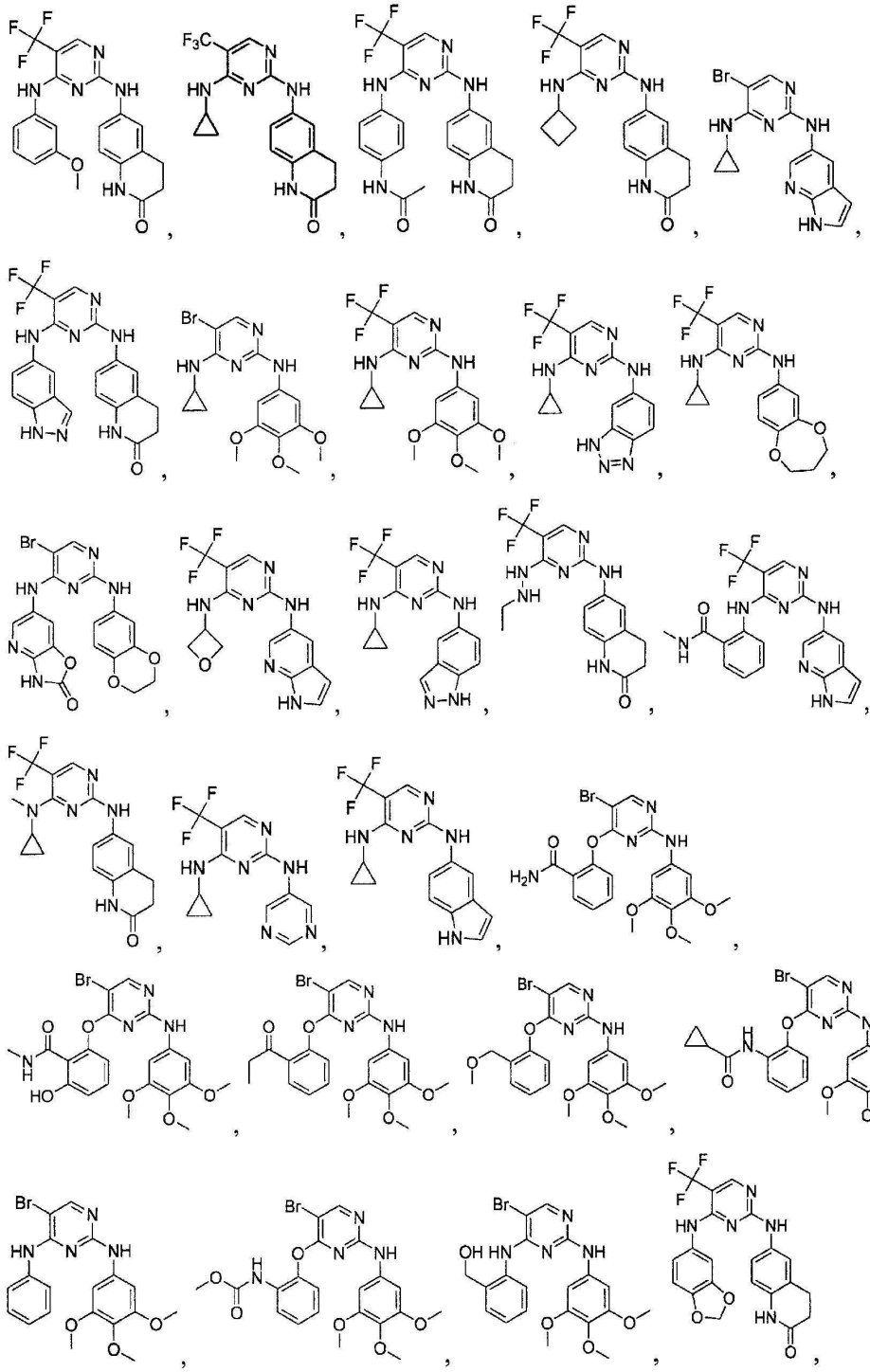


式Ｉ

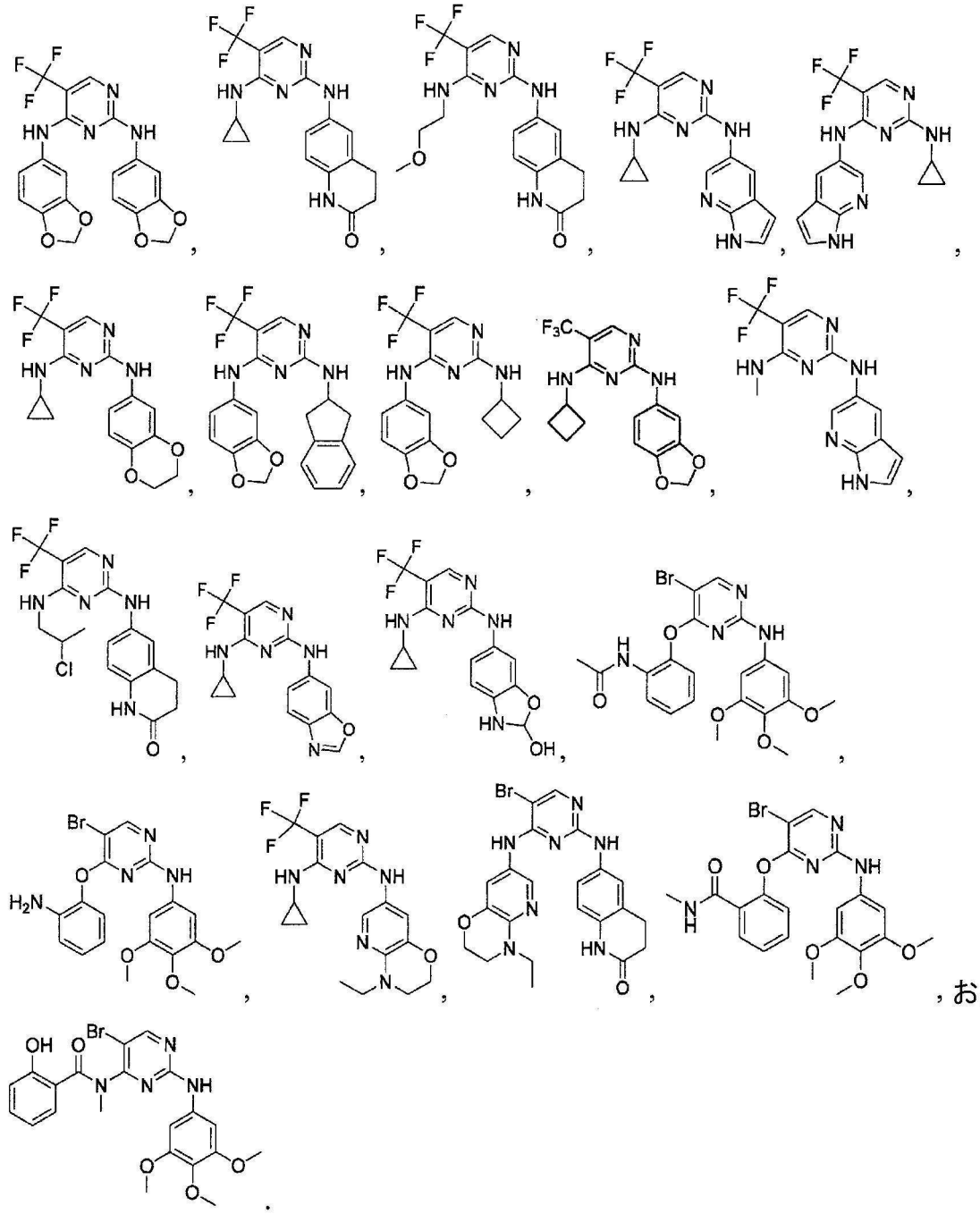
［式Ｉ中、
Ｒ１およびＲ２はそれぞれ独立に、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成し；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され；

Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され、
Ｒ６は、Ｈである］
の構造を有する、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
ＹＡＮＷＬＡＡＳＩＹＬＤＧＫＫＫ（配列番号１）を含む、組換えペプチド。
【請求項３４】
検出可能な標識とさらにコンジュゲートしている、請求項３３に記載の組換えペプチド。
【請求項３５】
検出可能な標識が、フルオロフォアまたは放射性同位体を含む、請求項３４に記載の組換えペプチド。
【請求項３６】
ＵＬＫ１のキナーゼ活性を阻害する化合物を同定するスクリーニング方法であって、
候補化合物、ＵＬＫ１、および請求項３３から３５のいずれか一項に記載の組換えペプチドを接触させるステップと；
候補化合物の存在下および非存在下で、組換えペプチドのリン酸化を検出するステップと；
候補化合物の非存在下と比較して候補化合物の存在下で組換えペプチドのリン酸化が減少している場合に、ＵＬＫ１のキナーゼ活性を阻害する化合物を同定するステップ
とを含む、方法。
【請求項３７】

【化１８－１】



【化１８－２】



からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（関連出願の相互参照）

本出願は、米国特許法第１１９条（ｅ）項に基づき、２０１４年８月２５日に出願された米国仮特許出願第６２／０４１，５５９号および２０１５年６月２４日に出願された同第６２／１８４，２１２号の優先権を主張するものであり、これらの出願のすべては、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０００２】

（連邦政府による資金提供を受けた研究開発の記載）

本発明は、国立衛生研究所により付与された補助金Ｒ０１　ＣＡ１７２，２２９およびＲ０１　ＣＡ１８８，６９４ならびに国防総省により付与されたＷ８１ＸＷＨ－１３－１－００４３のもとで政府支援によりなされた。政府は、本発明についてある一定の権利を有する。

【背景技術】

【０００３】

オートファジーは、損傷したタンパク質、タンパク質複合体および細胞小器官の排除のための中心的な細胞機構である。この保存されたプロセスは、胚発生中の適正な細胞および組織の恒常性のためならびに病原体に対する防御において必要とされているのに加えて、栄養枯渇および他のストレスに対する細胞応答において重大な役割を果たす。オートファジー経路における欠陥は、感染性疾患、神経変性障害およびがんを含むある特定のヒト病理に関連する。これらの高度に保存された基本的な細胞機能にもかかわらず、オートファジーが異なる貨物についてどのように開始されるかという分子のおよび生化学的詳細、ならびにリソソームとの最終的な融合のためのオートファゴソーム開始から始まるステップの協調は、あまり理解されないままである。

【０００４】

出芽酵母における先駆的研究において、そのほとんどが哺乳動物で保存されている、このプロセスに必要とされる３６のコアオートファジー（「ＡＴＧ」）遺伝子が最初に定義された。酵母における経路の最も上流の構成要素の１つはＡｔｇ１遺伝子であり、これは、セリン／スレオニンキナーゼをコードするための唯一のコアＡＴＧ遺伝子であることで知られている。Ａｔｇ１は、Ａｔｇ１３およびＡｔｇ１７を含む複数の調節サブユニットと複合体を形成する。哺乳動物において、２つのＡｔｇ１ホモログ、ＵＬＫ１（ｕｎｃ－５１様キナーゼ１）およびＵＬＫ２があるように思われ、これらは、同様に、Ａｔｇ１３ホモログおよびＡｔｇ１７様タンパク質、ＦＩＰ２００と結合している。ＵＬＫ１キナーゼ複合体は、栄養枯渇に応答して活性化し、飢餓誘発性オートファジーの重要なイニシエーターとして役立つと考えられている。いくつかの細胞型が受けるバルク定常状態オートファジーにＵＬＫ１複合体が必要とされるか否か、ならびに選択的オートファジーのある特定の形態がＵＬＫ１複合体の関与なしでも進行し得るか否かは、依然として不明である。飢餓誘発性オートファジーの文脈において、ＵＬＫ１は、グルコースまたは酸素枯渇を含む細胞内ＡＴＰレベルを低下させる細胞ストレス後およびミトコンドリア損傷後に活性化する、細胞エネルギーセンサーＡＭＰ活性化タンパク質キナーゼ（ＡＭＰＫ）からのインプットを受け取る。ＵＬＫ１への別の重要なインプットは、ラパマイシン複合体の機械的標的１（ｍＴＯＲＣ１）である。アミノ酸離脱等のいくつかの栄養素ストレスは、急性ＡＭＰＫ活性化をもたらさないが、急速なｍＴＯＲＣ１不活性化を引き起こし、それにより、ＡＭＰＫからの刺激インプットがない場合であっても、ＵＬＫ１活性化をもたらす。ＵＬＫ１は、少なくとも１つのセリン、Ｓｅｒ７５７上でｍＴＯＲＣ１によって直接リン酸化され、少なくとも４つの異なるセリン上でＡＭＰＫによってリン酸化されて、それを活性化する。前述のストレスのほとんどがＡＭＰＫ活性化およびｍＴＯＲ阻害の両方をもたらすため、飢餓は、ＵＬＫ１におけるＡＭＰＫ部位のリン酸化の増大およびｍＴＯＲＣ１部位の損失をもたらすはずである。加えて、最近の研究は、ＡＭＰＫが、オートファゴソーム生合成に必要とされる局在するＰＩ３Ｐ生成を司るＶｐｓ３４／ベクリン複合体の２つの中心的構成要素であるベクリン－１およびＶｐｓ３４の両方を直接リン酸化することができ、故に、オートファジーの流れを積極的に媒介することを示唆している。種々の形態のオートファジーにおけるベクリン複合体の構成要素のＡＭＰＫリン酸化対Ｕｌｋ１複合体のリン酸化のための相対的な要件は、依然として調査中である。

【０００５】

ＵＬＫ１を阻害し、ＵＬＫ１関連疾患または障害を治療するために使用できる、新規化合物が当技術分野において必要である。本発明は、この必要性に取り組むものである。

【発明の概要】

【０００６】

本明細書において開示されている通り、本発明は、対象における疾患または状態を治療するための化合物および方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、式Ａの構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩と、治療有効量のｍＴＯＲ阻害剤とを共投与するステップを含む、方法を提供する。

【０００７】

本発明はさらに、対象における抗がん剤耐性疾患を治療する方法であって、抗がん剤耐性疾患を有する対象を選択するステップと、対象に、治療有効量の、式Ａの構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップとを含む、方法を提供する。

【０００８】

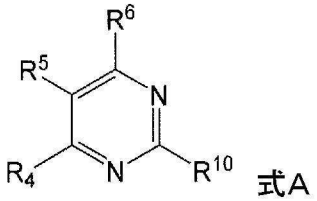
加えて、本発明は、対象におけるオートファジー媒介性疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、式Ａの構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含み、ここで、オートファジー媒介性疾患または状態は、遺伝子ＳＴＫ１１、ＰＴＥＮ、ＴＳＣ１、ＴＳＣ２および／もしくはＰＩＫ３ＣＡにおける突然変異から生じる疾患もしくは状態、またはｍＴＯＲ基質バイオマーカーであるホスホ－Ｓ６Ｋもしくはホスホ－４ｅｂｐ１によって示される疾患もしくは状態を含む、方法を提供する。

【０００９】

ある特定の実施形態では、式Ａの化合物は、

【００１０】

【化１】



式Ａ

【００１１】

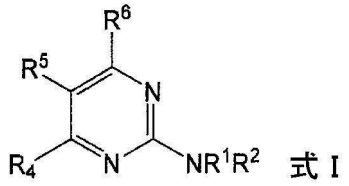
［式Ａ中、Ｒ１０は、ハロゲン；－ＯＲ１１（ここで、Ｒ１１は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールである）；－ＮＲ１Ｒ２（ここで、Ｒ１およびＲ２は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成する）からなる群から選択されるか；またはＲ４およびＲ１０は、一緒になって、環式構造を形成し；Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、任意選択で置換されているアルキル、ヒドロキシルおよびハロゲンからなる群から選択され；Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、もしくは任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているカルボキシル、シアノおよびニトロからなる群から選択されるか、またはＲ５およびＲ６は、一緒になって、環式構造を形成し；Ｒ６は、Ｈまたはハロアルキルである］

または薬学的に許容されるその塩である。

【００１２】

本発明はさらに、対象における疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、式Ｉの構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩と、治療有効量のｍＴＯＲ阻害剤とを共投与するステップを含む、方法を提供する。

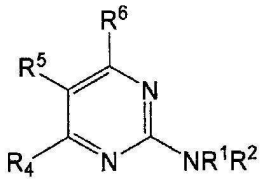
【００１３】
本発明はさらに、対象における疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、２－（置換）アミノ－４－（置換）アミノ－５－ハロ－ピリミジン、２－（置換）アミノ－４－（置換）アミノ－５－（ハロ）アルキル－ピリミジン、２－（置換）アミノ－４－（置換）オキソ－５－ハロ－ピリミジン、２－（置換）アミノ－４－（置換）オキソ－５－（ハロ）アルキル－ピリミジン、２－（置換）アミノ－４－（置換）チオ－５－ハロ－ピリミジン、および２－（置換）アミノ－４－（置換）チオ－５－（ハロ）アルキル－ピリミジンからなる群から選択されるＵＬＫ１阻害剤と；治療有効量のｍＴＯＲ阻害剤とを共投与するステップを含む、方法を提供する。
【００１４】
本発明はさらに、対象における抗がん剤耐性疾患を治療する方法であって、抗がん剤耐性疾患を有する対象を選択するステップと、対象に、治療有効量の、式Ｉの構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップとを含む、方法を提供する。
【００１５】
本発明はさらに、対象におけるオートファジー媒介性疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、式Ｉの構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含み、ここで、オートファジー媒介性疾患または状態は、遺伝子ＳＴＫ１１、ＰＴＥＮ、ＴＳＣ１、ＴＳＣ２および／もしくはＰＩＫ３ＣＡにおける突然変異から生じる疾患もしくは状態、またはｍＴＯＲ基質バイオマーカーであるホスホ－Ｓ６Ｋもしくはホスホ－４ｅｂｐ１によって示される疾患もしくは状態を含む、方法を提供する。
【００１６】
ある特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、
【００１７】
【化２】



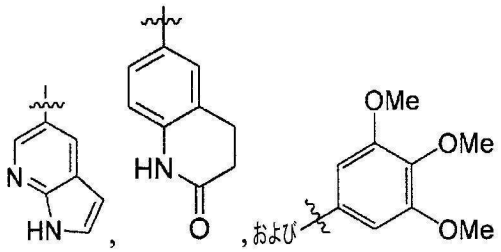
式Ｉ

【００１８】
［式Ｉ中、Ｒ１およびＲ２は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成し；Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され；Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；Ｒ６は、Ｈである］；または薬学的に許容されるその塩である。
【００１９】
本発明はさらに、ｍＴＯＲ阻害剤治療の有効性を決定する方法であって、ｍＴＯＲ阻害剤を投与した対象由来の生物学的試料におけるｍＴＯＲ基質であるホスホ－Ｓ６ＫおよびホスホＳ－４ｅｂｐ１の少なくとも一方のレベルを検出する１つまたは複数のアッセイを実施するステップと；ｍＴＯＲ基質であるホスホ－Ｓ６ＫおよびホスホＳ－４ｅｂｐ１の少なくとも一方のレベルを、正常組織において見られるそれぞれの対照レベルと比較するステ

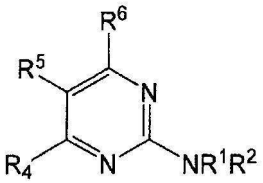
ップとを含む、方法を提供する。
【００２０】
本発明はさらに、構造
【００２１】
【化３】



【００２２】
[式中、Ｒ１は、Ｈであり；Ｒ２は、
【００２３】
【化４】

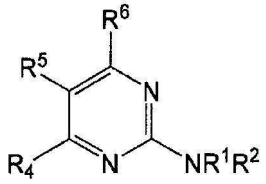


【００２４】
からなる群から選択され；Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され；Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシ、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；Ｒ６は、Ｈである]
を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を提供する。
【００２５】
本発明はさらに、
【００２６】
【化５】

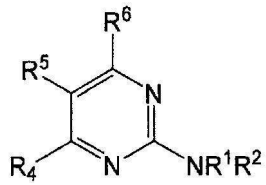


【００２７】
[式中、Ｒ１は、Ｈであり；Ｒ２は、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成し；Ｒ４は、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、および任意選択で置換されているアルコキシからなる群から選択され；Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキ

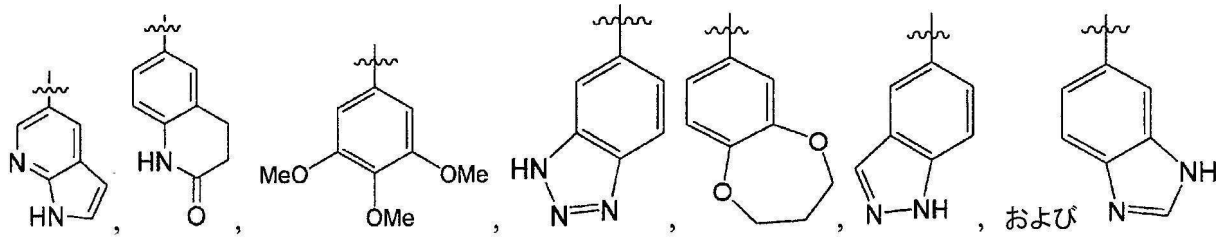
ル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；Ｒ６は、Ｈである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を提供する。
【００２８】
本発明はさらに、構造
【００２９】
【化６】



【００３０】
［式中、Ｒ１は、Ｈであり；Ｒ２は、任意選択で置換されているヘテロアリール縮合環であり；Ｒ４は、－ＮＲ７Ｒ８であり、ここで、Ｒ７は、Ｈであり、Ｒ８は、任意選択で置換されているヘテロアリール縮合環であり；Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、または任意選択で置換されているアリールであり；Ｒ６は、Ｈである］を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を提供する。
【００３１】
本発明はさらに、構造
【００３２】
【化７】

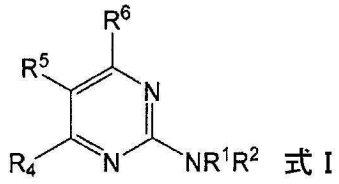


【００３３】
［式中、Ｒ１は、Ｈであり；Ｒ２は、
【００３４】
【化８】



【００３５】
からなる群から選択され；Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され；Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシ、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；Ｒ６は、Ｈである］

を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩を提供する。
【００３６】
本発明はさらに、
（ａ）式Ｉ：
【００３７】
【化９】



式Ｉ

【００３８】
［式Ｉ中、Ｒ１およびＲ２は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成し；Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され；Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；Ｒ６は、Ｈである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩と；
（ｂ）ｍＴＯＲ阻害剤と；
（ｃ）少なくとも１つの薬学的に許容される添加物と
を含む、医薬組成物を提供する。
【００３９】
本発明はさらに、配列ＹＡＮＷＬＡＡＳＩＹＬＤＧＫＫＫ（配列番号１）を含む組換えペプチドを提供する。
【００４０】
本発明はさらに、ＵＬＫ１のキナーゼ活性を阻害する化合物を同定するためのスクリーニング方法であって、候補化合物、ＵＬＫ１および本発明の組換えペプチドを接触させるステップと；候補化合物の存在下および非存在下で、組換えペプチドのリン酸化を検出するステップと；候補化合物の非存在下と比較して候補化合物の存在下で組換えペプチドのリン酸化が減少している場合に、ＵＬＫ１のキナーゼ活性を阻害する化合物を同定するステップとを含む、方法を提供する。
【００４１】
上述の実施形態、ならびに他の特色および利点は、付属の図を参照して進行する下記の詳細な説明から明らかとなると予想される。
【図面の簡単な説明】
【００４２】
【図１】種々の腫瘍抑制因子および発癌遺伝子からのシグナルが、ＴＳＣ１－ＴＳＣ２複合体上でおよびｍＴＯＲ－ｒａｐｔｏｒ（ｍＴＯＲＣ１）複合体上に集合して、その中に示されている基質を介して細胞増殖およびオートファジーを制御することを例証する例示的なスキームである。
【図２Ａ】ＵＬＫ１機能を分析するために開発されたアッセイを例証する図である。ＧＳＴ－Ａｔｇ１０１を基質として使用するＩＰ－キナーゼアッセイを例証する一連の画像である。
【図２Ｂ】ＵＬＫ１機能を分析するために開発されたアッセイを例証する図である。内因

性ＬＣ３斑点形成を例証する一連の画像である。
【図２Ｃ】ＵＬＫ１機能を分析するために開発されたアッセイを例証する図である。ｐ６２およびＬＣ３プロセシングのオートファジーの流れおよび調節を例証する一連の画像である。
【図２Ｄ】ＵＬＫ１機能を分析するために開発されたアッセイを例証する図である。ミトコンドリア含有量のＴＥＭ定量化を例証する一連の画像である。
【図２Ｅ】ＵＬＫ１機能を分析するために開発されたアッセイを例証する図である。ＡｎｎｅｘｉｎＶ　ＦＡＣＳによって検出されたアポトーシスに対する効果を例証する一連の画像である。ＵＬＫ１／２またはＡｔｇ５　ＲＮＡｉは、栄養枯渇の条件下で細胞死を増大させる。
【図３Ａ】ＵＬＫ１阻害剤の例示的な使用についてのカスケードを例証する図である。新たに同定されたＵＬＫ１基質部位が、ｍＴＯＲ阻害剤によるＴＳＣ細胞およびＴＳＣ患者の治療後に増大し、ｍＴＯＲ阻害の効能のマーカーとして試験され得るという仮説を例証するスキームである。
【図３Ｂ】ＵＬＫ１阻害剤の例示的な使用についてのカスケードを例証する図である。ｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせたＵＬＫ１阻害が、細胞増殖抑制応答を細胞毒性応答に変換するという仮説を例証するスキームである。
【図４Ａ】ＵＬＫ１基質モチーフ配列特異性を例証する画像のセットである。
【図４Ｂ】ＵＬＫ１に対する位置特異的選択性を例証するマトリックスである。
【図４Ｃ】ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのＵＬＫ１キナーゼ活性を例証するグラフである（ＵＬＫｔｉｄｅは配列番号１である）。
【図４Ｄ】残基置換を例証するグラフである（－７Ｅ、＋５Ｋ、－３Ｍ、－３Ｒ、＋１Ｄおよび＋２Ｄは、それぞれ、配列番号２～７である）。
【図５Ａ】ｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の同定を例証する図である。Ｍｙｃタグ付きＷＴ　ＵＬＫ１（ＷＴ　ＵＬＫ１；上）またはＭｙｃタグ付きキナーゼ不活性ＵＬＫ１（ＫＩ　ＵＬＫ１；下）を、ＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きＡｔｇ１０１（Ｆｌａｇ－Ａｔｇ１０１）とともにＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトし、Ｍ２アガロースで免疫沈降させた。免疫沈降物をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上で泳動させ、クマシーで染色し、Ｆｌａｇ－Ａｔｇ１０１に対応するバンドを切り取り、単離し、トリプシン消化およびＬＣ／ＭＳ／ＭＳ分析に供した。この分析によって同定された最適なＵＬＫ１リン酸化モチーフに適合する、リン酸化された部位が取り囲まれている。（Ｇ）として示される緑色のバーは、ペプチド被覆率を示し、（Ｐ）として示される紫色のハイライトは、リン酸化事象を示す。（Ｙ）＝黄色。
【図５Ｂ】ｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の同定を例証する図である。ＷＴ　ＵＬＫ１またはＫＩ　ＵＬＫ１を、Ｆｌａｇ－Ａｔｇ１０１またはＦｌａｇ－Ａｔｇ１０１セリンからアラニンへの点突然変異体とともに、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトした。この分析において使用した特異的な突然変異体を、置換されているアミノ酸の位置によって示す（上）。細胞溶解物をトランスフェクションの２４時間後に単離し、Ｐｈｏｓ－Ｔａｇ試薬を含有するＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（中）またはＰｈｏｓ－Ｔａｇ試薬を欠く標準的なＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（下）上で泳動させ、ＰＶＤＦ膜に移し、これをその後、示されている抗体でイムノブロットした。
【図５Ｃ】ｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の同定を例証する図である。ＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きベクリン１を基質として使用したことを除き、図５Ａと同じである。（Ｙ）＝黄色；（Ｇ）＝緑色；（Ｐ）＝紫色；（Ｂ）＝青色；（Ｒ）＝赤色。
【図５Ｄ】ｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の同定を例証する図である。ＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きアンブラ１を基質として使用したことを除き、図５Ａと同じである。（Ｂ）＝青色；（Ｐ）＝紫色。
【図５Ｅ】ｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の同定を例証する図である。ＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きシンテニン－１（Ｆｌａｇ－シンテニン－１）またはＦｌａｇタグ付きシンテニン－１セリンからアラニンへの点突然変異体を使用したことを除き、

図５Ｂと同じである。この分析において使用した特異的な突然変異体を、置換されているアミノ酸の位置によって示す（上）。細胞溶解物をトランスフェクションの２４時間後に単離し、Ｐｈｏｓ－Ｔａｇ試薬を含有するＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（中）またはＰｈｏｓ－Ｔａｇ試薬を欠く標準的なＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（下）上で泳動させ、ＰＶＤＦ膜に移し、これをその後、示されている抗体でイムノブロットした。（Ｂ）＝青色；（Ｙ）＝黄色；（Ｇ）＝緑色；（Ｒ）＝赤色。

【図５Ｆ】ｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の同定を例証する図である。ＵＬＫ１部位であるＳＴＩＮＧリン酸化部位と並んだ、この分析において同定されたすべての新規ＵＬＫ１リン酸化部位のアライメントである。－３（緑色）、＋１（緑色）、および＋２（黄色）位における最適なＵＬＫ１リン酸化モチーフに適合する残基を含有するリン酸化部位は、ハイライトされている。位置ａについて：（Ｂ）Ａｔｇ１３（Ｓｅｒ３８９）、ベクリン１（Ｓｅｒ９６）、ベクリン１（ｓｅｒ３３７）を除いてすべてのハイライトされた位置について（Ｇ）。位置ｂについて：Ａｔｇ１３（Ｓｅｒ３８９）、Ａｔｇ１０１（ｓｅｒ１１）、Ａｔｇ１０１（Ｓｅｒ２０３）、ＦＩＰ２００（Ｓｅｒ１３２３）、シンテニン１（ｓｅｒ６）、シンテニン１（Ｓｅｒ６１）について（Ｇ）、および残りのハイライトされた位置について（Ｐ）。（Ｇ）＝緑色；（Ｐ）＝紫色。

【図６Ａ】Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１リン酸化部位であるという所見を例証する図である。Ｍｙｃタグ付きＷＴ　ＵＬＫ１（ＷＴ　ＵＬＫ１；右）またはＭｙｃタグ付きキナーゼ不活性ＵＬＫ１（ＫＩ　ＵＬＫ１；左）のいずれかを、ＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きＶｐｓ３４（ＷＴ　Ｖｐｓ３４）とともにＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトし、Ｍ２アガロースで免疫沈降させた。免疫沈降物をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上で泳動させ、クマシーで染色し、ＷＴ　Ｖｐｓ３４に対応するバンドを切り取り、単離し、トリプシン消化およびＬＣ／ＭＳ／ＭＳ分析に供した。緑色のバーはペプチド被覆率を示し、紫色ハイライトはリン酸化事象を示す。矢印はセリン２４９を示す。

【図６Ｂ】Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１リン酸化部位であるという所見を例証する図である。生物種間のＶｐｓ３４セリン２４９のＣｌｕｓｔａｌアライメントは、それが進化を通して保存され、最適なＵＬＫ１リン酸化モチーフに適合することを示す。（Ｂ）＝青色；（Ｇ）＝緑色；（Ｙ）＝黄色。

【図６Ｃ】Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１リン酸化部位であるという所見を例証する図である。ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイは、Ｆｌａｇタグ付きＷＴ　Ｖｐｓ３４（Ｖｐｓ３４　ＷＴ）またはＦｌａｇタグ付きセリンからアラニンへの点突然変異体Ｖｐｓ３４（Ｖｐｓ３４　Ｓ２４９Ａ）を、ＷＴ　ＵＬＫ１またはＫＩ　ＵＬＫ１のいずれかのための基質として使用して実施した。ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイは、放射性標識されたγ－３２Ｐ－ＡＴＰの存在下で実施した（上）。Ｖｐｓ３４　ＷＴ、Ｖｐｓ３４　Ｓ２４９Ａ、ＷＴ　ＵＬＫ１、およびＫＩ　ＵＬＫ１は、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞中で生成した（下）。

【図６Ｄ】Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１リン酸化部位であるという所見を例証する図である。Ｖｐｓ３４　ＷＴまたはＶｐｓ３４　Ｓ２４９ＡおよびＷＴ　ＵＬＫ１またはＫＩ　ＵＬＫ１を、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトした。細胞溶解物をトランスフェクションの２４時間後に単離し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上で泳動させ、ＰＶＤＦ膜に移し、これをその後、示されている抗体でプローブした。矢印は、Ｖｐｓ３４　ＷＴおよびＷＴ　ＵＬＫ１組合せでのみ発生するリン酸化を代表する移動度シフトを示す。

【図６Ｅ】Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１リン酸化部位であるという所見を例証する図である。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に、Ｖｐｓ３４　ＷＴまたはＶｐｓ３４　Ｓ２４９AおよびＷＴ　ＵＬＫ１、ＷＴ　Ｍｙｃタグ付きＵＬＫ２（ＵＬＫ２）、またはＷＴ　Ｍｙｃタグ付きＵＬＫ３（ＵＬＫ３）をトランスフェクトした。細胞溶解物をトランスフェクションの２４時間後に単離し、示されている抗体でイムノブロットした。

【図６Ｆ】Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１リン酸化部位で

あるという所見を例証する図である。キナーゼではなく野生型ＵＬＫ１がＨＥＫ２９３Ｔ細胞において共発現された場合の各部位の並行誘導を実証する、ホスホ－Ｓｅｒ２４９Ｖｐｓ３４抗体対市販のホスホ－Ｓｅｒ１５ベクリン抗体の比較を示す図である。（Ｐ）＝紫色；（Ｇ）＝緑色；（Ｙ）＝黄色；（Ｒ）＝赤色。

【図７Ａ】その下流基質リン酸化部位に対する強力なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤としての化合物１４のｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏスクリーニング同定を例証する図である。ＷＴ　ＵＬＫ１およびＵＬＫ２に対する化合物１４のＩＣ５０値は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイを使用して決定した（ＵＬＫ１については１０７ｎＭおよびＵＬＫ２については７１１ｎＭのＩＣ５０）。ＷＴ　ＵＬＫ１（左）およびＷＴ　ＵＬＫ２（右）は、３０μＭの放射性標識されたγ－３２Ｐ－ＡＴＰの存在下、１０μＭのＭＢＰを使用してアッセイした。化合物１４を、１０用量ＩＣ５０モードで、３倍連続希釈および１μＭの開始用量を用い、３連で試験した。

【図７Ｂ】その下流基質リン酸化部位に対する強力なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤としての化合物１４のｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏスクリーニング同定を例証する図である。ヒト胎児腎臓細胞（ＨＥＫ２９３Ｔ）に、ＷＴまたはキナーゼ不活性（ＫＩ）Ｍｙｃタグ付きＵＬＫ１およびＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きＶｐｓ３４（ＷＴ　Ｖｐｓ３４）をトランスフェクトした。トランスフェクション後２４時間で、細胞を、推定上のＵＬＫ１競合性阻害剤のパネルで、用量応答様式にて処理した（１、１０、５０μＭ）。細胞溶解物を処理の１時間後に単離し、示されている抗体でイムノブロットした。化合物１４についての代表的結果を示す。

【図７Ｃ】その下流基質リン酸化部位に対する強力なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤としての化合物１４のｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏスクリーニング同定を例証する図である。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に、ＷＴまたはＫＩ　ＵＬＫ１およびＷＴ　Ｖｐｓ３４（左）またはＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きベクリン１（ＷＴベクリン１；右）をトランスフェクトした。トランスフェクション後２４時間で、細胞を、化合物１４（１０μＭ）またはＤＭＳＯで処理した。細胞溶解物を処理の１時間後に単離し、示されている抗体でイムノブロットした。

【図７Ｄ】その下流基質リン酸化部位に対する強力なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤としての化合物１４のｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏスクリーニング同定を例証する図である。ＷＴまたはＵｌｋ１／Ｕｌｋ２ダブルノックアウトマウス胚線維芽細胞（ＭＥＦ）を、１０μＭの化合物１４の存在下および非存在下、１μＭのＩＮＫ１２８、１μＭのＡＺＤ８０５５、またはＤＭＳＯを含有する新鮮な培地（１０％ＦＢＳを含有するダルベッコ改変イーグル培地［ＤＭＥＭ］）で、または飢餓培地（ＥＢＳＳ）で処理した。細胞溶解物を処理の１時間後に単離し、示されている抗体でイムノブロットした。アスタリスクは、非特異的なバンドを表す。

【図７Ｅ】その下流基質リン酸化部位に対する強力なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤としての化合物１４のｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏスクリーニング同定を例証する図である。（上）化合物１４についてのキナーゼ選択性プロファイルは、ＤｉｓｃｏｖｅＲｘ　ＫＩＮＯＭＥｓｃａｎプロファイリングサービスを使用して決定した。簡潔に述べると、化合物１４を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合アッセイにおいて、１μＭの用量で、４５６キナーゼのパネルの基質との結合を弱めるその能力についてスクリーニングした。一次スクリーニングのヒットについてのスコアは、ＤＭＳＯ対照のパーセント（％対照）として報告されている。より低いスコアは、標的キナーゼに対する化合物１４のより強い阻害効果を反映している。化合物１４は、非常に選択的であり、１０μＭで試験した場合、９５％超の８つのキナーゼおよび９０％超の１９のキナーゼのみを阻害した。（下）Ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイを、選択されたキナーゼについて実施した。これらのアッセイを、化合物１４の存在下、用量応答様式にて実施して、これらの個々のキナーゼのそれぞれについて、化合物１４のＩＣ５０値を同定した。ＩＣ５０値がＵＬＫ１と１倍未満の差であるキナーゼは、黄色でハイライトされている。残りのキナーゼのうち、ＩＣ５０値がＵＬＫ２について同定されたもの未満であったキナーゼは、褐色でハイライトされている。

【図７Ｆ】その下流基質リン酸化部位に対する強力なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤としての化

合物１４のｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏスクリーニング同定を例証する図である。ＴＲＥＥｓｐｏｔ相互作用マップを生成して、５Ａにおいて試験したキナーゼのパネルに対し、化合物１４についての選択性プロファイルを視覚的に表した。その結合が化合物１４によって阻害されたキナーゼには赤色丸印が付けられており、より大きい丸印はより強い阻害効果を示す。この分析において試験したキナーゼを、ヒトキノームにおけるそれらの系統発生群分類に従って配置する。

【図８Ａ】アミノ酸枯渇後２４時間で、ビヒクル処理したＭＥＦの２０％が、伝統的なアポトーシスマーカーであるＡｎｎｅｘｉｎＶに対して陽性であったのに対し、化合物１４で処理した細胞の５０％がＡｎｎｅｘｉｎＶ陽性であったことを示す、画像のセットである。

【図８Ｂ】アミノ酸飢餓細胞のイムノブロット経時分析が、活性開裂カスパーゼ－３およびその標的ＰＡＲＰの開裂は、飢餓化合物１４で共処理された細胞においてのみかなり観察されたことを明らかにしたことを示す画像のセットであり、これは、免疫細胞化学によるアポトーシスマーカーと並行していた（図８Ｃ）。

【図９Ａ】Ｕ８７ＭＧ膠芽細胞腫細胞およびネズミＫｒａｓ　ｐ５３肺癌細胞において、化合物１４が、栄養飢餓状態で選択的にアポトーシス（ＡｎｎｅｘｉｎＶ＋細胞）を促進したことを示す、画像のセットである。

【図９Ｂ】ＵＬＫ１阻害剤と組み合わせた栄養枯渇のあるＭＥＦにおいて観察された通り、イムノブロット分析は、細胞死のＦＡＣＳ分析と並行して、ＵＬＫ１およびｍＴＯＲ阻害剤の組合せのみが、Ａ５４９細胞においてカスパーゼ活性化を引き起こすことを明らかにしたことを示す、画像のセットである。

【図９Ｃ】Ａｎｎｅｘｉｎ－Ｖ＋アポトーシスＡ５４９細胞の誘導が、化合物１４の１０または２０μＭ投薬時にさらに一層劇的に高められたことを示す、画像のセットである。

【図９Ｄ】ＵＬＫ１に対するＲＮＡｉは、ＬＣ３斑点を誘発するＡＺＤ８０５５の能力を完全に取り除いたのに対し、ＦＡＫ、Ｓｒｃ、ＡｕｒｏｒａまたはＪＡＫ３に対するＲＮＡｉは、効果を有さなかったことを示す表である。緑色蛍光タンパク質と融合しているＬＣ３（ＧＦＰ－ＬＣ３）をコードする構築物を安定的に発現しているＰＣ３ヒト前立腺細胞に、その結合が化合物１４によって阻害されることが示された最上位の１８のキナーゼに対して、ｓｉＲＮＡをトランスフェクトした。ＲＮＡｉトランスフェクション後４８時間で、細胞を、１μＭの触媒ｍＴＯＲ阻害剤ＡＺＤ８０５５またはＩＮＫ１２８で４時間にわたって処理し、ＧＦＰ－ＬＣ３斑点の存在について評価した。各ｓｉＲＮＡについてＧＦＰＬＣ３斑点およびＳＤの平均数ならびに薬物処理を示す。ＳＲＣ、ｃ－Ｓｒｃ；ｃ－Ｓｒｃキナーゼ、ＣＳＫ。

【図９Ｅ】５μＭの化合物１４の存在下または非存在下で２時間にわたって、続いて、４μＭのｍＴＯＲ触媒阻害剤ＡＺＤ８０５５の存在下または非存在下で２４時間にわたって処理した、Ａ５４９細胞の免疫蛍光撮像である。Ｃｙｔｏ－ＩＤオートファジー検出キットを使用してオートファジー液胞を検出し、緑色で可視化し、一方、ＤＡＰＩによって細胞核を対比染色し、青色で可視化している。

【図９Ｆ】図９Ｄに示されているデータについての代表的な免疫蛍光画像である。ＧＦＰ－ＬＣ３斑点を緑色で可視化し、ＤＡＰＩで対比染色した細胞核を青色で可視化している。

【図１０Ａ－１０Ｃ】そのリン酸化がｉｎ　ｖｉｖｏで過剰発現されたＵＬＫ１によって誘発されたＵＬＫ１基質コンセンサスを有するＦＩＰ２００およびＡｔｇ１３における複数のセリン部位の発見を例証する、一連の配列アライメントである。

【図１１Ａ】ＨＥＫ２９３Ｔにおいて、化合物１４が、野生型ＵＬＫ１と共発現させた場合に過剰発現されたシンテニン－１およびＡｔｇ１３が受けるバンドシフトを崩壊させることを示す図である。

【図１１Ｂ】対照の３５％未満を阻害したキノームの％によって測定した場合、化合物１４のＳ（３５）選択指数＝０．１２３であり、ここで、Ｓ（３５）＝（３５未満の％対照を有する非変異キナーゼの数）／（試験された非変異キナーゼの数）であることを例証す

る図である。
【発明を実施するための形態】
【００４３】
オートファジーは、細胞が種々のタンパク質および細胞小器官を異化して、細胞生存に必要なビルディングブロックおよび重要な代謝物を提供する、栄養素の損失に対する細胞応答である。加えて、オートファジーは、長期にわたる細胞損傷に伴い蓄積するタンパク質凝集体および欠陥のある細胞小器官を除去することにより、多くの組織において重要な恒常的役割を果たす。遺伝学では、すべての真核生物にわたって保存されているオートファジーのコア構成要素を最初に定義したが、異なるオートファジー複合体が互いをどのように調節するか、ならびに生化学的事象の正確な時間的および空間的順序がオートファジー誘導にどのように関与するかという分子の詳細は、現在のところあまり理解されていない。
【００４４】
結節性硬化症を有する患者の腫瘍および病変において不活性化した遺伝子によってコードされているＴＳＣ１－ＴＳＣ２複合体の分子機能を解読することにおいては、多くの進歩がなされてきた。ＴＳＣ腫瘍抑制タンパク質は、ラパマイシンの哺乳動物標的（ｍＴＯＲ）キナーゼおよびその調節サブユニットＲａｐｔｏｒならびに他の構成要素（ｍＴＯＲＣ１）から構成されるキナーゼ複合体に対する効果を介する細胞増殖の中心的調節因子である。ＴＳＣ複合体は、ＮＦ１、ＰＴＥＮおよびＬＫＢ１腫瘍抑制因子からを含む様々な細胞インプットからのシグナルを受け取り、それに応答して、ＴＳＣ複合体はｍＴＯＲＣ１を下方調節する。ＴＳＣ１またはＴＳＣ２遺伝子において突然変異を継承しているまたは取得している患者は、ｍＴＯＲＣ１活性の上昇を呈し、これが細胞の過剰増殖を駆動する。ＬＫＢ１腫瘍抑制因子およびその下流標的、ＡＭＰ活性化タンパク質キナーゼ（ＡＭＰＫ）は、ＴＳＣ２腫瘍抑制因子およびＲａｐｔｏｒのリン酸化を直接調節して、栄養枯渇後等、細胞内エネルギーが低い場合の条件下で、ｍＴＯＲＣ１活性を下方調節する。
【００４５】
ｍＴＯＲＣ１活性の最もよく研究されているアウトプットは細胞増殖の制御であり、これは、翻訳調節因子６Ｋ１および４ｅｂｐ１を含む下流基質のｍＴＯＲＣ１リン酸化によって実現される。細胞増殖におけるｍＴＯＲＣ１の役割は広く認められており、より最近では、オートファジーの細胞プロセスにおけるｍＴＯＲＣ１の保存された役割が認められてきた。遺伝学的研究は、オートファジーに関与する遺伝子およびオートファジーの開始を制御する最も上流の複合体が、出芽酵母においてはキナーゼＡＴＧ１（哺乳動物においてはＵＬＫ１）から構成され、その活性は、栄養素が低い場合に刺激されることを最初に定義した。
【００４６】
ＵＬＫ１は数個の残基上で、ＵＬＫ１（Ｓｅｒ４６７、Ｓｅｒ５５５、Ｔｈｒ５７５、Ｓｅｒ６３８）を活性化させるＡＭＰＫによって直接リン酸化される。対照的に、固有の部位（Ｓｅｒ７５７）上でのｍＴＯＲＣ１によるＵＬＫ１の直接リン酸化は、ＵＬＫ１不活性化をもたらし（図１）、ＴＯＲが下等真核生物においてＵｌｋ１／Ａｔｇ１オルソログをどのように阻害するかと並行して、ｍＴＯＲＣ１が哺乳動物細胞においてＵＬＫ１複合体を阻害することを実証する研究と一致する。いかなる理論によっても限定されることを望まないが、ＴＳＣ突然変異および高活性ｍＴＯＲＣ１を有する細胞および腫瘍において、ＵＬＫ１は、セリン７５７上でｍＴＯＲＣ１によって高度にリン酸化され、不活性状態に保持されていてよい。ある特定の実施形態では、ＴＳＣ欠損細胞において、オートファジーのプロセスは抑制される。ＵＬＫ１のＡＭＰＫリン酸化は飢餓後の適正なオートファジーに必要とされるのに対し、ｍＴＯＲ阻害剤での細胞の処理によるオートファジーの誘導はＡＭＰＫを必要とせず、ＵＬＫ１およびＵＬＫ１のｍＴＯＲ調節を必要とする。これは、薬理学的なｍＴＯＲ阻害がＵＬＫ１を活性化するために十分であること、およびＡＭＰＫが働いていない場合であっても、ｍＴＯＲ阻害剤による処理後はＵＬＫ１が実際に活性化していることを示している。

【００４７】
これらの所見は、ＴＳＣの起源および治療にとって重要な意味合いを有している。ＵＬＫ１機能およびＵＬＫ１依存性オートファジーの回復は、ＴＳＣに関与する異なる病理において有意な有益性を有し得る。したがって、ＴＳＣ欠損細胞および腫瘍のｍＴＯＲ阻害剤治療は、ＵＬＫ１活性およびオートファジーの上方調節をもたらす。オートファジーは概して有益であるが、腫瘍を治療するという文脈において、細胞生存も促進する両刃の剣である。ＵＬＫ１および他のコアオートファジー構成要素は、細胞ストレスの条件下で細胞生存を促進する（図２）。この細胞生物学的予測（ｍＴＯＲ阻害剤による処理は細胞増殖を抑えるが、オートファジーの上昇により処理された細胞の細胞生存も促進する）は、最近の臨床観察と一致する。ラパログはＴＳＣの特異的な臨床徴候に対していくらかの効能を呈するが、離脱時に腫瘍は急速にそれらの治療前の大きさに戻るため、薬物の効果は一過性に思われる。これは、これらの作用物質が大いに細胞増殖抑制性であり、腫瘍細胞の退行および収縮を引き起こしながら、腫瘍細胞の死滅および排除につながらないことを示唆している。

【００４８】
ｍＴＯＲ阻害がＵＬＫ１を直接調節していることを考慮すると、ラパログおよび他のｍＴＯＲ阻害剤によるオートファジーの誘導および細胞生存は、部分的に、ＵＬＫ１活性化によるものであってよい。１つの結果は、ＵＬＫ１の阻害をラパログ治療と組み合わせることにより、ＵＬＫ１－オートファジーから生存有益性が除去されると、ラパマイシンの標準的な細胞増殖抑制効果を細胞毒性効果に変換することである。この結果は、本明細書において記載されているＵＬＫ１　ｓｉＲＮＡおよび新たに開発された直接的なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤を使用する細胞培養において実証されている。ｍＴＯＲ阻害剤による処理の文脈におけるＵＬＫ１の阻害は、実際に、腫瘍細胞の細胞死の劇的な増大につながり、ｍＴＯＲ阻害剤からのより多くの細胞増殖抑制応答を細胞死に変換した。ある特定の実施形態では、ＵＬＫ１の触媒阻害剤は、ＴＳＣの治療において臨床的に有用である。

【００４９】
ＵＬＫ１は、セリン／スレオニンキナーゼであるオートファジー経路の唯一のコアが保存された構成要素であることから、オートファジー、より具体的にはｍＴＯＲ依存性オートファジーを制御する化合物を開発する機会にとって特にユニークな標的となっている。ＵＬＫ１を阻害する作用物質の臨床治療指数と同じく重要なことに、ＵＬＫ１を完全に欠くように遺伝子改変されたマウスは、有意な病理なしに生存可能である。

【００５０】
故に、ＵＬＫ１選択的キナーゼ阻害剤は、正常組織による耐容性は良好となり得るが、オートファジー誘導の治療施行に直面して生存のためのオートファジーに依存するようになった腫瘍細胞による耐容性は良好となり得ない。

【００５１】
オートファジーの全プロセスは細胞生存を促進するが、現在、オートファジーを薬理学的に阻害するための最もよく確立された作用物質は、クロロキンまたはバフィロマイシン等のリソトロピック剤（lysotropic agent）である。実際に、クロロキンは、ＴＳＣ欠損
の文脈において、標的化治療薬と組み合わせた場合に抗腫瘍活性を有する。しかしながら、すべての組織においてリソソームの流れを変更するそのような作用物質への長期曝露は、ＵＬＫ１選択的キナーゼ阻害剤で潜在的に観察されるよりも多くの臨床的合併症を有し得、ｍＴＯＲ活性化が病理の中核を成す場合、ＵＬＫ１阻害をＴＳＣ腫瘍の極めて選択的で特に魅力的な標的としている。

【００５２】
保存されたオートファジーカスケードの最も上流の構成要素はカスケードにおいてセリン／スレオニンキナーゼのみをコードすることを考慮すると、経路の他の構成要素のＵＬＫ１依存性リン酸化は、適正な時間的および空間的キューを指示および提供し得る。ＡＭＰＫおよびｍＴＯＲＣ１によるリン酸化事象を妨害することによってＵＬＫ１がどのよう

に制御されるかという詳細な理解は認められてきたが、異なる形態の哺乳動物オートファジーにおけるＵＬＫ１／２のための絶対的要件は、ＡＭＰＫおよびｍＴＯＲが、オメガソームに組み込むＰＩ３Ｐ脂質形成を直接開始し、オートファゴソームの直接の物理的な開始を表すように保持される、下流ベクリン－Ｖｐｓ３４複合体の複数の構成要素も調節するという最近の所見を考慮すると、不明確になってきた。

【００５３】

触媒ｍＴＯＲＣ１阻害単独（図７Ｄ）の後のＵＬＫ１キナーゼ活性の誘導は、ＵＬＫ１キナーゼ活性のアミノ酸枯渇誘導と一致し、これは、ＡＭＰＫを伴わないと思われる。ｍＴＯＲＣ１は、ＵＬＫ１における少なくとも１つのよく確立されたセリン部位、Ｓｅｒ７５７を介して、ＵＬＫ１をリン酸化し、阻害する。ｍＴＯＲ阻害剤は、臨床試験において、腫瘍学について広く試験しており、ラパマイシン類似体は、進行性腎臓がんおよび他の固形腫瘍のケアの承認された標準である。ＵＬＫ１がｍＴＯＲＣ１によって阻害されるキナーゼであることを考慮すると、ＵＬＫ１基質リン酸化部位のさらなる描写は、それらのシグナルが、ｍＴＯＲＣ１基質リン酸化が減少している場合の正確な条件下で増大すると予想されることから、ｍＴＯＲ阻害剤の重要なバイオマーカーを産出し得る。

【００５４】

その上、オートファジーは、ｍＴＯＲＣ１阻害に直面して細胞に生存シグナルを提供し、この効果は、ＵＬＫ１依存性およびＵＬＫ１非依存性手段（ＡＭＰＫおよびｐ３８のようなストレスキナーゼによるベクリン－Ｖｐｓ３４複合体の直接リン酸化等を含む）を介してオートファジー経路に関わり得るボードの栄養素損失とは異なり、ｍＴＯＲＣ１がオートファジーを抑制する一次機構としてＵＬＫ１に大幅に依存し得る。ＵＬＫ１阻害は、Ａ５４９　ＮＳＣＬＣ細胞において実証されている通り、ｍＴＯＲ阻害に対する細胞増殖抑制応答を、細胞生存を促進するオートファジーの能力の損失により、細胞毒性応答に変換する（図９Ｃ）。

【００５５】

ｍＴＯＲＣ１およびＡＭＰＫからの効果を妨害することを介して栄養素がどのようにＵＬＫ１を調節するかという分子の詳細を同定する相次ぐ研究にもかかわらず、オートファジーの開始におけるＵＬＫ１キナーゼ複合体の重要な標的は、大部分が依然として未知である。ＵＬＫ１がどのようにオートファジーの開始を媒介するかという分子の詳細の欠如にもかかわらず、ＵＬＫ１の遺伝子破壊は、任意のコアオートファジー遺伝子の遺伝子破壊と同様に、貧栄養条件下で細胞生存能力の損失をもたらす。様々な細胞ストレス後に細胞生存を促進するオートファジーの能力は、がんの治療のためのオートファジー阻害剤の直接的検査につながった。しかしながら、これまでのところ、コアオートファジータンパク質のほとんどがドラッガブルな酵素ではないことから、強力かつ選択的なオートファジー阻害剤は、捉えどころがないままである。ＵＬＫ１は、オートファジー経路における唯一の保存されたセリン／スレオニンキナーゼであるため、本明細書において開示されているのは、ＵＬＫ１に対する第１の小分子ＡＴＰ競合性キナーゼ阻害剤である。本明細書において記載されているのは、がん細胞の治療的処置を含む異なるストレス後の細胞生存を改善する、これらの化合物の能力である。

【００５６】

ＵＬＫ１がオートファジーカスケードにおける唯一の保存されたセリン／スレオニンキナーゼであるという事実は、ＵＬＫ１を治療薬開発のための非常に独自の魅力的な標的にしている。本明細書において開示されている、化合物１４が栄養枯渇と強力に相乗作用して腫瘍細胞における細胞死を引き起こすという所見は、完全培地中で増殖している細胞に対して最小効果をまだ有し、ＵＬＫ１／２の遺伝的損失とともに所見を裏付けている。ＵＬＫ１およびその結合パートナーＡｔｇ１３が、飢餓および化合物１４の共処理によって選択的に分解されるが、いずれか単独の後にはされないという所見は、ＵＬＫ１キナーゼ複合体の活性プールが、化合物１４誘発性分解に対して比類なく感受性となり得ることを示している。これは、細胞が生存をＵＬＫ１に依存している場合、それらのＵＬＫ１は、標的となるＡＴＰ競合性阻害剤によって有効に阻害された場合に分解されると予想される

ことを示唆しているため、ｉｎ　ｖｉｖｏでのＵＬＫ１阻害のためのさらなるバイオマーカーを提供する。ある特定の実施形態では、総ＵＬＫ１または総Ａｔｇ１３レベルは、生存促進機構として作用させられる文脈において、ＵＬＫ１の有効な標的化および抑制を表すバイオマーカーとして役立つことができる。

【００５７】

まとめると、データは、ＵＬＫ１の化学的抑制が、オートファジーを誘発するｍＴＯＲ阻害剤の能力のブロックにつながり、これが、Ｐｔｅｎ、ＬＫＢ１、ＴＳＣ１、ＴＳＣ２もしくはＮＦ１を欠いている、またはＫｒａｓ、Ｒｈｅｂ、ｐ１１０ａ、もしくはＰｉ３Ｋ－ｍＴＯＲ経路の他の構成要素における発癌性突然変異を有する腫瘍等の、ｍＴＯＲシグナル伝達に集中している腫瘍細胞における急速なアポトーシスを引き起こすことを示している。ｍＴＯＲキナーゼ阻害剤またはラパログは広範囲に及ぶ臨床腫瘍学の試験中であることから、データは、化合物１４のようなＵＬＫ１阻害剤をｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせることにより、診療所において観察されるそれらの大いに細胞増殖抑制効果をより細胞毒性効果に変換し、ＵＬＫ１阻害を、ｍＴＯＲ阻害剤で治療された多くの患者における治療抵抗性を回避するための心躍る新たな治療ルートとすることを示唆している。

【００５８】

ＴＳＣ患者において変更された細胞中で混乱する生化学的シグナルの新たなセットも本明細書において開示されている。シグナルは、ＵＬＫ１シグナルと呼ばれる回路を形成し、これは、細胞部分の健康および再生利用を確実にするための品質制御機構を提供するために、我々の体の細胞において通常は活性である。ＴＳＣ患者の病変、結節および腫瘍において見られるもの等のＴＳＣ遺伝子に欠陥がある細胞において、このＵＬＫ１シグナルは、ｍＴＯＲＣ１と呼ばれるタンパク質複合体の活性の上昇によってブロックされ、これは、ＴＳＣ遺伝子が細胞中で役立つ主要なこと：ｍＴＯＲＣ１を遮断することである。そのため、ＴＳＣ遺伝子に欠陥がある場合、ｍＴＯＲＣ１活性は高く、ＵＬＫ１を遮断する。これは、ＴＳＣ欠損細胞の異常な増殖および細胞挙動に寄与する、細胞品質制御および再生利用の損失をもたらす。これらの新たな所見は、ｍＴＯＲ阻害剤の現在の使用からそれらのＵＬＫ１阻害剤との組合せまで、療法中、ＴＳＣ患者において、いつどこでｍＴＯＲが有効に遮断するようになるかを決定するためにＵＬＫ１活性のマーカーを使用する、ＴＳＣを治療および診断するためのより良い手法について、多数の予測を行う。

【００５９】

現在、ＴＳＣの利用可能な最良の治療は、薬物ラパマイシンおよびその類似体（「ラパログ」と呼ばれる）等、これらの患者の細胞において見られるｍＴＯＲの上昇を抑制することができる薬物である。ラパログおよびより新しい直接的なｍＴＯＲ阻害薬による治療は、ｍＴＯＲによるその封鎖が軽減されたら、ＵＬＫ１の活性化につながると予想される。これは、ＵＬＫ１活性のマーカーを生検において使用することができ、ｍＴＯＲがラパログまたは他のｍＴＯＲ阻害剤からいかによく封鎖するかを決定するためのＴＳＣ患者由来の血液試料が、ＵＬＫ１からのシグナルが「向上」するのに伴ってｍＴＯＲがどの程度下落するかに比例することを意味する。

【００６０】

本明細書において開示されているのは、ｍＴＯＲが療法から有効にブロックされている場合に増大するマーカーである。現在のマーカーはいずれも、ｍＴＯＲがブロックされるとすべて低下するが、出発状態では低く、次いで、いかに有効な治療であるかに比例して、治療とともに増大するシグナルを定量化することは、より容易となり得る。ＵＬＫ１およびｍＴＯＲ阻害剤の治療組合せについて、有益性は、はるかに恒久的かつ持続的な応答となることができ、これは、患者が生涯にわたってラパマイシンを継続することを必要としない、腫瘍細胞の完全な根絶または腫瘍性ではないＴＳＣ欠損細胞型（例えば、脳結節）に対する機能回復を意味する。

【００６１】

ＵＬＫ１がリン酸化によってどのように調節されるかを解読するプロセスにおいて、ＵＬＫ１機能の多数のアッセイが開発されている。最初に、内因性ＵＬＫ１を免疫沈降させ

ることができるＵＬＫ１抗体を特徴付けて、この方式で細胞から単離されたＵＬＫ１に対してキナーゼ活性アッセイを実施することを可能にした（図５Ａ）。ＵＬＫ１機能が無秩序である場合の異なる細胞型におけるオートファジーおよびオートファジーの流れの調節も特徴付けた。ＵＬＫ１欠損の効果を特徴付けた、最もよく確立されたマーカーおよびアッセイは、オートファゴソーム構成要素ＬＣ３ｂであり、これは、オートファジー誘導時に凝集した斑点を形成し、成熟したオートファゴソーム中に局在する際に共有結合性脂質化およびプロセシングを受ける。故に、イムノブロッティングによって内因性ＬＣ３ｂ脂質化を、形態計測ソフトウェアおよびＮＩＨ画像Ｊを使用する内因性ＬＣ３ｂおよび斑点の定量化に対する間接免疫蛍光（immunoflourescence）によって斑点形成をモニターする
ことができる（図５Ｃ、図５Ｅ）。オートファゴソームの市販の親油性色素（ＣｙｔｏＩＤ　ａｕｔｏｐｈａｇｙ、Ｅｎｚｏ　Ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ）は、オートファゴソームの信頼性の高い読み出しであるとして検証されている（図１０）。オートファジーの別の広く使用されているマーカーは、ｐ６２　Ｓｅｑｕｅｓｔｒｏｓｏｍｅ－１タンパク質であり、その代謝回転は、オートファジーによって選択的に誘発される。故に、オートファジーの薬理学的または遺伝的封鎖の条件下で、ｐ６２レベルは上昇する（図５Ｃ）。損傷時の選択的除去をオートファジーに決定的に依存している細胞小器官の１つは、ミトコンドリアである。損傷したミトコンドリアのオートファジー破壊はマイトファジーとして既知であり、マイトファジーにおける欠陥は、透過電子顕微鏡法（ＴＥＭ）により、分子色素ＪＣ－１によってアッセイされた際のミトコンドリア膜電位において、外観に欠陥があるミトコンドリアの蓄積によって特徴付けられる。

【００６２】

細胞ストレスの条件下でＵＬＫ１によって制御される別の細胞プロセスは、細胞生存である。ＲＮＡｉによるＵＬＫ機能の抑制は、栄養枯渇に供した細胞におけるアポトーシスの率上昇をもたらす。

【００６３】

ＵＬＫ１機能のこれらのアッセイに加えて、ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイにおいてリン酸化されたペプチド基質中でどのアミノ酸をＵＬＫ１が好むかという配列特異性をプロファイルした。この方法は、ＵＬＫ１が、任意の特定の位置において荷電残基を好まず、いくつかの位置、最も顕著には、ホスホ－アクセプター部位に関して、－３、＋１および＋３位において疎水性残基をむしろ選ぶ、奇異なキナーゼであることを明らかにした（図６Ａ）。他のコアオートファジー構成要素とのＵＬＫ１相互作用を評価する過程で、Ｖｐｓ３４／ベクリン複合体によるキナーゼデッドではなく野生型ＵＬＫ１の過剰発現は、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ上におけるこれらの複合体構成要素の劇的な移動度シフトにつながることが発見された。Ｖｐｓ３４の配列の分析は、最適なＵＬＫ１基質モチーフと合致したＶｐｓ３４における高度に保存されたセリンの同定につながった（図６Ｂ）。ＵＬＫ１の直接基質に役立つＶｐｓ３４と一致して、漸増量の精製したＵＬＫ１キナーゼは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイ後のＶｐｓ３４の移動度シフトにつながった（図６Ｂ）。野生型またはキナーゼ不活性ＵＬＫ１を発現している細胞から精製したＶｐｓ３４についての質量分析を利用して、その存在量がＵＬＫ１依存性様式にてｉｎ　ｖｉｖｏで調節されたリン酸化事象を同定した。Ｖｐｓ３４セリン２４９は、野生型ＵＬＫ１を発現している細胞から単離した試料においては完全にリン酸化されていたが、キナーゼデッドＵＬＫ１ではされていなかった（図６Ｅ）。加えて、これは、ＵＬＫ１活性化細胞において化学量論的にリン酸化された唯一の部位であり、Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９リン酸化は、Ｖｐｓ３４における他の部位と比べて、ＵＬＫ１キナーゼ活性に対してｉｎ　ｖｉｖｏで極めて感受性であることを示唆していた。最後に、Ｖｐｓ３４が受けるバンドシフトにＳｅｒ２４９リン酸化が関与しているか否かを、ＳＤＳ－ＰＡＧＥで試験した。実際に、リン酸化不可能なＶｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９Ａｌａ突然変異体は、活性ＵＬＫ１の存在下では移動度シフトを受けることができない（図６Ｄ）。まとめると、これらのデータは、Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がＵＬＫ１リン酸化の直接標的であることを示唆している。

【００６４】
ＵＬＫ１による、Ｖｐｓ３４、ベクリンおよびアンブラ１における特異的部位のリン酸化は、ｍＴＯＲ阻害の治療効能のバイオマーカーとして役立つことができる。これらの部位は、Ｖｐｓ３４セリン２４９、ベクリンセリン１５、３０、９６および３３７、ならびにアンブラ１セリン４６５および６３５である（図５Ｆ）。ｍＴＯＲ活性の現在のマーカーはすべて、ｍＴＯＲがブロックされた場合に低下する（ホスホ－Ｓ６、ホスホ－Ｓ６Ｋ１、ホスホ－４ｅｂｐ１）のに対し、ＵＬＫ１のこれらの基質のリン酸化は、ｍＴＯＲが阻害された場合に増大し、故に、ｍＴＯＲ活性の有用な代替的読み出しとして役立つはずである。
【００６５】
（定義）
特に定義しない限り、本明細書において使用されるすべての技術および科学用語は、概して、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されているものと同じ意味を有する。下記の参考文献は、本発明において使用される用語の多くの一般的定義を当業者に提供するものである：Ｓｉｎｇｌｅｔｏｎら、Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（第２版、１９９４）；Ｔｈｅ Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｗａｌｋｅｒ編、１９８８）；Ｔｈｅ Ｇｌｏｓｓａｒｙ ｏｆ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ、第５版、Ｒ．Ｒｉｅｇｅｒら（編）、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ（１９９１）；およびＨａｌｅおよびＭａｒｈａｍ、Ｔｈｅ Ｈａｒｐｅｒ Ｃｏｌｌｉｎｓ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｙ（１９９１）。全体的に、本明細書において使用される命名、ならびに薬、有機化学およびポリマー化学における実験手順は、当技術分野において周知であり、一般的に用いられるものである。
【００６６】
本明細書において使用される場合、冠詞「１つの（ａ）」および「１つの（ａｎ）」は、その冠詞の文法的目的語が１つまたは１つ超（すなわち、少なくとも１つ）であることを指す。例として、「エレメント（ａｎ ｅｌｅｍｅｎｔ）」は、１つのエレメントまたは１つを超えるエレメントを意味する。
【００６７】
本明細書において使用される場合、用語「約」は、当業者によって理解されると予想され、それが使用される文脈に応じてある程度まで変動すると予想される。本明細書において使用される場合、量、持続時間等の測定可能な値を指す際、用語「約」は、指定された値から、±２０％または±１０％、より好ましくは±５％，さらに一層好ましくは±１％、なお一層好ましくは±０．１％の変動を包括するようになっており、そのため、そのような変動は、開示されている方法を実施するために適切である。
【００６８】
「アシル」は、構造－Ｃ（Ｏ）Ｒを有する基を指し、ここで、Ｒは、例えば、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールであってよい。「低級アシル」基は、１から６個の炭素原子を含有するものである。
【００６９】
「アシルオキシ」は、構造－ＯＣ（Ｏ）Ｒ－を有する基を指し、ここで、Ｒは、例えば、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールであってよい。「低級アシルオキシ」基は、１から６個の炭素原子を含有する。
【００７０】
用語「付加塩」は、以上で使用される場合、本明細書において記載されている化合物が形成できる溶媒和物も含む。そのような溶媒和物は、例えば、水和物、アルコレート等である。
【００７１】

「投与」は、本明細書において使用される場合、別の人物による対象への投与または対象による自己投与を含む。

【００７２】

用語「アルコキシ」は、結合点に酸素原子を含む、１から２０個までの炭素原子、好ましくは１から６個までの炭素原子（「低級アルコキシ」と称される）、より好ましくは１から４個までの炭素原子を含む、直鎖、分枝鎖または環式炭化水素配置およびそれらの組合せを指す。「アルコキシ基」の例は、式－ＯＲによって表され、式中、Ｒは、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、アルコキシまたはヘテロシクロアルキル基で、任意選択で置換されている、アルキル基であってよい。好適なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｉ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシシクロプロポキシ、シクロヘキシルオキシ等を含む。

【００７３】

「アルコキシカルボニル」は、アルコキシ置換カルボニルラジカル、－Ｃ（Ｏ）ＯＲを指し、ここで、Ｒは、任意選択で置換されているアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたは同様の部分を表す。

【００７４】

用語「アルキル」は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシル等の、１から２４個の炭素原子の分枝鎖または非分枝鎖飽和炭化水素基を指す。「低級アルキル」基は、１から６個までの炭素原子を有する飽和分枝鎖または非分枝鎖炭化水素である。好ましいアルキル基は、１から４個の炭素原子を有する。アルキル基は、１個または複数の水素原子が、ハロゲン、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、アルケニルまたはカルボキシル等の置換基で置換されている、「置換アルキル」であってよい。例えば、低級アルキルまたは（Ｃ１～Ｃ６）アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ペンチル、３－ペンチル、またはヘキシルであってよく；（Ｃ３～Ｃ６）シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであってよく；（Ｃ３～Ｃ６）シクロアルキル（Ｃ１～Ｃ６）アルキルは、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、２－シクロプロピルエチル、２－シクロブチルエチル、２－シクロペンチルエチル、または２－シクロヘキシルエチルであってよく；ハロ（Ｃ１～Ｃ６）アルキルは、ヨードメチル、ブロモメチル、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、２－クロロエチル、２－フルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、またはペンタフルオロエチルであってよく；あるいは、ヒドロキシ（Ｃ１～Ｃ６）アルキルは、ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシエチル、１－ヒドロキシプロピル、２－ヒドロキシプロピル、３－ヒドロキシプロピル、１－ヒドロキシブチル、４－ヒドロキシブチル、１－ヒドロキシペンチル、５－ヒドロキシペンチル、１－ヒドロキシヘキシル、または６－ヒドロキシヘキシルであってよい。

【００７５】

本明細書において使用される場合、疾患または病態に関連する用語「改善」は、治療の任意の観察可能な有益な効果を指す。有益な効果は、例えば、感受性対象における疾患の臨床症状の発症遅延、疾患の一部またはすべての臨床症状の重症度における低減、疾患のより緩徐な進行、対象の健康全般または幸福の向上によって、あるいは、特定の疾患に特異的である当技術分野において周知の他のパラメーターによって、証明することができる。

【００７６】

用語「アミド（amide）」または「アミド（amido）」は、式－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ’によって表され、ここで、ＲおよびＲ’は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはヘテロシクロア

ルキル基であってよい。
【００７７】
用語「アミン」または「アミノ」は、式－ＮＲＲ’の基を指し、式中、ＲおよびＲ’は、独立に、水素、またはアルキル、アシル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、もしくはヘテロシクロアルキル基であってよい。例えば、「アルキルアミノ」または「アルキル化アミノ」は、－ＮＲＲ’を指し、ここで、ＲまたはＲ’の少なくとも一方はアルキルである。カルボニルアミノ基は、－Ｎ（Ｒ）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ（ここで、Ｒは、置換されている基またはＨである）であってよい。好適なアミノ基は、アセトアミドである。
【００７８】
本明細書において使用される場合、「アミノ酸」は、下記の表において示される通り、そのフルネームによって、３文字表記およびそれに対応する１文字表記によって表される。アミノ酸の構造およびそれらの略称は、Ｓｔｒｙｅｒ、１９８８、「Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、第３版、Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ　ａｎｄ　Ｃｏ．、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ等の化学文献において見ることもできる。
【００７９】
用語「アミノアルキル」は、少なくとも１個の水素原子がアミノ基で置き換えられている、上記で定義された通りのアルキル基（例えば、－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$）を指す。
【００８０】
「アミノカルボニル」は、単独でまたは組み合わせて、アミノ置換カルボニル（カルバモイル）ラジカルを意味し、ここで、アミノラジカルは、任意選択で、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等で一または二置換されていてよい。
【００８１】
「類似体」は、化学構造が親化合物と異なる分子、例えば、ホモログ（アルキル鎖の長さにおける差異またはより多くの同位体の１つの包含等、化学構造または質量における増分によって異なる）、分子断片、１つもしくは複数の官能基によって異なる構造、またはイオン化の変化である。類似体は、必ずしも親化合物から合成されるとは限らない。誘導体は、基盤構造から誘導された分子である。
【００８２】
「動物」は、生きている多細胞脊椎生物、例えば、哺乳動物および鳥類を含むカテゴリーを指す。哺乳動物という用語は、ヒトおよび非ヒト哺乳動物の両方を含む。同様に、用語「対象」は、非ヒト霊長類、コンパニオンアニマル（イヌおよびネコ等）、家畜（ブタ、ヒツジ、雌ウシ等）、および大型の猫科動物等の飼いならされていない動物等の、鳥類および非ヒト哺乳動物を含む、ヒトおよび非ヒト対象の両方を含む。対象という用語は、生物のライフサイクルにおける段階にかかわらず当てはまる。故に、対象という用語は、生物（すなわち、生物が、哺乳動物であるか、家禽または野鳥等の鳥類であるか）に応じて、ｉｎ　ｕｔｅｒｏまたはｉｎ　ｏｖｏの生物に当てはまる。
【００８３】
用語「アラルキル」は、アリール基がアルキル基の水素を置換しているアルキル基を指す。アラルキル基の例は、ベンジル基である。
【００８４】
「アリール」は、任意選択で非置換であっても置換されていてもよい、単環（例えば、フェニル）または多重融合もしくは縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する一価不飽和芳香族炭素環式基を指す。「ヘテロアリール基」は、芳香族基の環または縮合環内に組み込まれた少なくとも１個のヘテロ原子を有する芳香族基として定義される。ヘテロ原子の例は、窒素、酸素、硫黄およびリンを含むがこれらに限定されない。ヘテロアリールは、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベン

ゾオキサゾリル、キノキサリニル等を含むがこれらに限定されない。アリールまたはヘテロアリール基は、アルキル、アルキニル、アルケニル、アリール、ハライド、ニトロ、アミノ、エステル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、カルボン酸、またはアルコキシを含むがこれらに限定されない１つまたは複数の基で置換されていてよく、あるいは、アリールまたはヘテロアリール基は、非置換であってよい。

【００８５】

「アリールオキシ」または「ヘテロアリールオキシ」は、式－ＯＡｒの基を指し、式中、Ａｒは、それぞれアリール基またはヘテロアリール基である。

【００８６】

本明細書において使用される場合、用語「ＡＺＤ８０５５」は、（５－（２，４－ビス（（Ｓ）－３－メチルモルホリノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－２－メトキシフェニル）メタノール、またはその塩もしくは溶媒和物を指す。

【００８７】

用語「カルボキシレート」または「カルボキシル」は、基－ＣＯＯ－または－ＣＯＯＨを指す。カルボキシル基は、カルボン酸を形成することができる。「置換カルボキシル」は、－ＣＯＯＲを指し、ここで、Ｒは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、ハロゲン化アルキル、またはヘテロシクロアルキル基である。例えば、置換カルボキシル基は、カルボン酸エステルまたはその塩（例えば、カルボキシレート）であり得る。

【００８８】

用語「共投与」または「共投与すること」は、本明細書において開示されている化合物の、少なくとも１つの他の治療または診断剤との、同じ一般的な期間内の投与を指し、時間的にまったく同じ瞬間の投与を必要としない（が、共投与は、時間的にまったく同じ瞬間に投与することを含む）。故に、共投与は、同じ日であっても異なる日であっても、または同じ週内または異なる週内であってもよい。ある特定の実施形態では、複数の治療および／または診断剤を、単一投薬単位または形態中に作用物質を組み合わせることによって共投与してよい。用語「コンジュゲートしている」は、例えば共有結合によって一緒に結合している２つの分子を指す。コンジュゲートの例は、フルオロフォア等の検出可能な標識とコンジュゲートしている分子（ペプチド等）である。

【００８９】

本明細書において使用される場合、用語「化合物１４」、「ＳＢＩ－０，２０６，９６５」、「０，２０６，９６５」、「ＳＢＩ－６９６５」および「６９６５」は、化合物２－（５－ブロモ－２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド、またはその塩もしくは溶媒和物（表１）を指すために、交換可能に使用される。

【００９０】

用語「接触させること」は、直接的な物理的会合での配置を指し；固体および液体形態での両方を含む。

【００９１】

用語「シクロアルキル」は、少なくとも３個の炭素原子から構成される非芳香族炭素ベースの環を指す。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を含むがこれらに限定されない。用語「ヘテロシクロアルキル基」は、環の炭素原子の少なくとも１個が、窒素、酸素、硫黄、またはリン等であるがこれらに限定されないヘテロ原子で置換されている、上記で定義された通りのシクロアルキル基である。

【００９２】

「減少する」は、少なくとも約１０％、２５％、５０％、７５％、１００％、またはそれ以上の負の変更を意味する。

【００９３】

「検出可能な標識」は、別の分子（オリゴヌクレオチド等）と直接的にまたは間接的に

コンジュゲートして、該分子の検出を容易にする、化合物または組成物である。標識の具体的な非限定的例は、放射活性同位体、酵素基質、補助因子、リガンド、化学発光剤、フルオロフォア、ハプテン、酵素、およびそれらの組合せを含むがこれらに限定されない。標識付けのための方法および種々の目的に適切な標識の選択における指針は、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８９）およびＡｕｓｕｂｅｌら（Ｉｎ Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９９８）において考察されている。

【００９４】

「疾患」または「障害」は、細胞、組織または臓器の正常機能を損傷するまたは妨げる任意の状態を意味する。

【００９５】

「有効量」は、未治療患者に関して疾患の症状を改善するために必要とされる化合物の量を意味する。疾患の治療的処置のための本発明を実践するために使用される活性化合物の有効量は、投与様式、対象の年齢、体重および全身の健康に応じて変動する。最終的には、主治医または獣医が、適切な量および投薬レジメンを決めることになる。そのような量を、「有効」量と称する。

【００９６】

用語「エステル」は、水素が、例えば、Ｃ１～６アルキル基（「カルボキシルＣ１～６アルキル」または「アルキルエステル」）、アリールまたはアラルキル基（「アリールエステル」または「アラルキルエステル」）等で置き換えられた、カルボキシル基含有部分を指す。例えば、メチルエステル（ＣＯ２Ｍｅ）、エチルエステル（ＣＯ２Ｅｔ）およびプロピルエステル（ＣＯ２Ｐｒ）等のＣＯ２Ｃ１～３アルキル基が好ましく、その逆エステル（例えば、－ＯＣＯＭｅ、－ＯＣＯＥｔおよび－ＯＣＯＰｒ）を含む。

【００９７】

「断片」は、ポリペプチドまたは核酸分子の一部を意味する。この部分は、好ましくは、基準核酸分子またはポリペプチドの全長の少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、または９０％を含有する。断片は、約１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、または１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、または１，０００ヌクレオチドまたはアミノ酸を含有してよい。

【００９８】

用語「ハロゲン化アルキル」または「ハロアルキル基」は、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）で置換されているこれらの基上に存在している１個または複数の水素原子を有するアルキル基を指す。

【００９９】

用語「ヒドロキシル」は、式－ＯＨによって表される。

【０１００】

用語「ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシル基で置換されている少なくとも１個の水素原子を有するアルキル基を指す。用語「アルコキシアルキル基」は、上述した通りのアルコキシ基で置換されている少なくとも１個の水素原子を有するアルキル基として定義される。

【０１０１】

「同一性」は、目的の配列と参照配列との間でのアミノ酸または核酸配列同一性を意味する。配列同一性は、典型的に、配列分析ソフトウェア（例えば、Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｃｅｎｔｅｒ、１７１０ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ａｖｅｎｕｅ、Ｍａｄｉｓｏｎ、Ｗｉｓ．５３，７０５、ＢＬＡＳＴ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＧＡＰ

、またはＰＩＬＥＵＰ／ＰＲＥＴＴＹＢＯＸプログラム）を使用して測定される。そのようなソフトウェアは、相同性の程度を、種々の置換、欠失、および／または他の修飾に割り当てることによって、同一または同様の配列と合致させる。保存的置換は、典型的に、下記の群内での置換を含む：グリシン、アラニン；バリン、イソロイシン、ロイシン；アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン；セリン、スレオニン；リシン、アルギニン；およびフェニルアラニン、チロシン。同一性の程度を決定するための例示的なアプローチにおいて、ＢＬＡＳＴプログラムを使用してよく、ｅ－３からｅ－１００の間の確率スコアは、密接に関係している配列を示す。

【０１０２】

「阻害すること」は、疾患または状態の完全な発病を阻害することを指す。「阻害すること」は、対照と比べた、生物学的活性または結合における任意の定量的または定性的低減も指す。

【０１０３】

本明細書において使用される場合、用語「ＩＮＫ１２８」は、３－（２－アミノ－５－ベンゾオキサゾリル）－１－（１－メチルエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン、またはその塩もしくは溶媒和物を指す。

【０１０４】

本明細書において使用される場合、用語「指示資料」は、刊行物、録音、図表、または本発明の組成物および方法の有用性を伝えるために使用され得る任意の他の表現媒体を含む。キットの指示資料は、例えば、本発明の組成物を含有する容器に貼付されていてもよいし、組成物を含有する容器と一緒に発送されてもよい。代替的に、指示資料は、レシピエントが指示資料および組成物を協調的に使用することを意図して、容器とは別個に発送されてよい。例えば、指示資料は、キットの使用についてのもの；組成物の使用についての指示；または組成物の製剤の使用についての指示である。

【０１０５】

「単離された」生物学的構成要素は、該構成要素が自然に発生する生物の細胞内の他の生物学的構成要素、すなわち、他の染色体のおよび染色体外のＤＮＡおよびＲＮＡ、タンパク質、脂質、ならびに細胞小器官から実質的に分離されたまたは精製除去された構成要素である。「単離された」は、絶対的な純度を必要としない。例えば、所望の単離された生物学的構成要素は、調製物の総含有量の、少なくとも５０％、特に少なくとも約７５％、より特定すれば少なくとも約９０％、最も特定すれば少なくとも約９８％を表し得る。本明細書で記載される通りの単離された生物学的構成要素は、塩による分画、フェノール抽出、有機溶媒（例えば、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムまたはエタノール）による沈殿、親和性クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、ゲル濾過、等電点電気泳動、物理的分離（例えば、遠心分離または撹拌）等、多くの方法によって単離することができる。

【０１０６】

「Ｎ－ヘテロ環式」は、少なくとも１個の窒素ヘテロ原子を含む単または二環式環または環系を指す。環または環系は概して、ヘテロ原子に加えて１から９個の炭素原子を含み、飽和、不飽和または芳香族（擬似芳香族を含む）であってよい。用語「擬似芳香族」は、厳密には芳香族ではないが、電子の非局在化を利用して安定し、芳香族環と同様の様式で挙動する、環系を指す。芳香族は、ピロリル環等の擬似芳香族環系を含む。

【０１０７】

５員単環式Ｎ－ヘテロ環の例は、ピロリル、Ｈ－ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、（１，２，３および１，２，４オキサジアゾリルを含む）イソオキサゾリル、フラザニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、トリアゾリル（１，２，３および１，３，４トリアゾリルを含む）、テトラゾリル、チアジアゾリル（１，２，３および１，３，４チアジアゾリルを含む）、およびジチアゾリルを含む。６員単環式Ｎ－ヘテロ環の例は、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピペリジニル、モ

ルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、およびトリアジニルを含む。ヘテロ環は、幅広い置換基で、好ましくは、Ｃ１～６アルキル、Ｃ１～６アルコキシ、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、アミノ、シアノまたはモノもしくはジ（Ｃ１～６アルキル）アミノで、任意選択で置換されていてよい。Ｎ－ヘテロ環式基は、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、およびアントラセニル等の炭素環と縮合していてよい。

【０１０８】

８、９および１０員二環式ヘテロ環の例は、１Ｈチエノ［２，３－ｃ］ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾトリアジニル等を含む。これらのヘテロ環は、例えば、Ｃ１～６アルキル、Ｃ１～６アルコキシ、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、メルカプト、トリフルオロメチル、アミノ、シアノまたはモノもしくはジ（Ｃ１～６アルキル）アミノで、任意選択で置換されていてよい。別段の定義がない限り、任意選択で置換されているＮ－ヘテロ環式は、ピリジニウム塩および好適な環窒素のＮ－オキシド形態を含む。

【０１０９】

本明細書において使用される場合、用語「ペプチド」、「ポリペプチド」または「タンパク質」は、交換可能に使用され、ペプチド結合によって共有結合しているアミノ酸残基で構成される化合物を指す。タンパク質またはペプチドは、少なくとも２つのアミノ酸を含有していなくてはならず、タンパク質またはペプチドの配列を含むことができるアミノ酸の最大数には、制限がかけられていない。ポリペプチドは、ペプチド結合によって互いに接合している２つ以上のアミノ酸を含む任意のペプチドまたはタンパク質を含む。本明細書において使用される場合、該用語は、当技術分野において、例えば、ペプチド、オリゴペプチドおよびオリゴマーとも一般に称される、短鎖、ならびに当技術分野において、概して、多くの種類があるタンパク質と称される、長鎖の両方を指す。「ポリペプチド」は、中でも、例えば、生物学的活性断片、実質的に相同のポリペプチド、オリゴペプチド、ホモ二量体、ヘテロ二量体、ポリペプチドの変異体、修飾されたポリペプチド、誘導体、類似体および融合タンパク質を含む。ポリペプチドは、天然ペプチド、組換えペプチド、合成ペプチドまたはそれらの組合せを含む。環式ではないペプチドは、Ｎ末端およびＣ末端を有する。Ｎ末端は、アミノ基を有し、これは、遊離（すなわち、ＮＨ２基として）していてもよいし、適切に保護（例えば、ＢＯＣまたはＦｍｏｃ基で）されていてもよい。Ｃ末端は、カルボン基を有し、これは、遊離（すなわち、ＣＯＯＨ基として）していてもよいし、適切に保護（例えば、ベンジルまたはメチルエステルとして）されていてもよい。環式ペプチドは、アミド結合を介して共有結合して環式構造を形成することから、遊離しているＮまたはＣ末端を必ずしも有するわけではない。

【０１１０】

「医薬組成物」は、ある量（例えば、単位投薬量）の、開示化合物の１つまたは複数を、担体、賦形剤、および／またはアジュバントを含む１つまたは複数の非毒性薬学的に許容される添加物、ならびに任意選択で他の生物学的活性成分と一緒に含む組成物である。そのような医薬組成物は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．、Ｅａｓｔｏｎ、ＰＡ（第１９版）において開示されているもの等の標準的な医薬製剤技術によって調製することができる。

【０１１１】

用語「薬学的に許容される塩またはエステル」は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸またはリン酸、有機カルボン酸、スルホン酸、スルホ酸（sulfo acids）またはホスホ酸（phospho acids）またはＮ置換スルファミン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコー

ル酸
、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、サリチル酸、４－アミノサリチル酸、２－フェノキシ安息香酸、２－アセトキシ安息香酸、エンボン酸、ニコチン酸またはイソニコチン酸を含むがこれらに限定されない無機および有機酸、加えて、アミノ酸との、例えばα－アミノ酸との、また、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシメタンスルホン酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、ベンゼンジスルホン酸、４－メチルベンゼンスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、２－もしくは３－ホスホグリセリン酸塩、グルコース－６－リン酸またはＮ－シクロヘキシルスルファミン酸（チクロの形成を伴う）との、あるいはアスコルビン酸等の他の酸性有機化合物との塩を含む、従来の手段によって調製された塩またはエステルを指す。

【０１１２】

現在開示されている化合物の「薬学的に許容される塩」は、ナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛等のカチオンから、ならびにアンモニア、エチレンジアミン、Ｎ－メチル－グルタミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、および水酸化テトラメチルアンモニウム等の塩基から形成されたものも含む。本発明の化合物における使用に好適なアミン塩基（およびそれらの対応するアンモニウムイオン）の特定の例は、限定されないが、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロノナン、ジアザビシクロウンデセン、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、モノ－、ビス－またはトリス－（２－ヒドロキシエチル）アミン、２－ヒドロキシ－ｔｅｒｔ－ブチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アミン、トリ－（２－ヒドロキシエチル）アミンおよびＮ－メチル－Ｄ－グルカミンを含む。「薬理学的に許容される塩」のさらなる例については、Ｂｅｒｇｅら、Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６６：１（１９７７）を参照されたい。これらの塩は、標準的な手順によって、例えば、遊離酸を好適な有機または無機塩基と反応させることによって、調製され得る。本明細書において列挙されている任意の化学化合物を、代替的に、薬学的に許容されるその塩として投与してもよい。

【０１１３】

「薬学的に許容される塩」は、遊離酸、塩基、および両性イオン形態も含む。好適な薬学的に許容される塩の記載は、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ，Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ、Ｗｉｌｅｙ ＶＣＨ（２００２）において見ることができる。本明細書において開示されている化合物がカルボキシ基等の酸性官能基を含む場合、カルボキシ基に好適な薬学的に許容されるカチオン対は、当業者に周知であり、アルカリ、アルカリ土類、アンモニウム、第４級アンモニウムカチオン等を含む。そのような塩は、当業者に既知である。「薬理学的に許容される塩」のさらなる例については、Ｂｅｒｇｅら、Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．６６：１（１９７７）を参照されたい。

【０１１４】

「薬学的に許容されるエステル」は、カルボキシル基を含むように修飾された、本明細書において記載されている化合物から誘導されたものを含む。ｉｎ ｖｉｖｏ加水分解可能なエステルは、ヒトまたは動物体内で加水分解されて親酸またはアルコールを生成するエステルである。故に、代表的なエステルは、エステル群のカルボン酸部分の非カルボニル部分が、直鎖または分枝鎖アルキル（例えば、メチル、ｎ－プロピル、ｔ－ブチル、またはｎ－ブチル）、シクロアルキル、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、アリールオキシアルキル（例えば、フェノキシメチル）、アリール（例えば、ハロゲン、Ｃ１～４アルキルもしくはＣ１～４アルコキシによっ

て任意選択で置換されている、例えば、フェニル）またはアミノ）；アルキル－またはアラルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル）等のスルホン酸エステル；あるいはアミノ酸エステル（例えば、Ｌ－バリルまたは Ｌ－イソロイシル）から選択される、カルボン酸エステルを含む。「薬学的に許容されるエステル」は、モノ－、ジ－またはトリ－リン酸エステル等の無機エステルも含む。そのようなエステルにおいて、別段の指定がない限り、存在する任意のアルキル部分は、有利に、１から１８個までの炭素原子、特に１から６個までの炭素原子、より特定すれば１から４個までの炭素原子を含有する。そのようなエステル中に存在する任意のシクロアルキル部分は、有利に、３から６個までの炭素原子を含有する。そのようなエステル中に存在する任意のアリール部分は、有利に、上記のカルボシクリルの定義において示される通りに任意選択で置換されている、フェニル基を含む。薬学的に許容されるエステルは、故に、アセチル、ｔ－ブチル、またはパルモイル（palmoyl）、ステアロイル等の長鎖直鎖もしくは分枝鎖不飽和もしくはオメガ－６一価不飽和脂肪酸等、Ｃ１～Ｃ２２脂肪酸エステルを含む。代替的なアリールまたはヘテロアリールエステルは、ベンゾイル、ピリジルメチロイル（pyridylmethyloyl）等を含み、そ

のうちのいずれかは、上記のカルボシクリルにおいて定義した通り、置換されていてよい。さらなる薬学的に許容されるエステルは、ロイシル、イソロイシルおよびとりわけバリル等の脂肪族Ｌ－アミノ酸エステルを含む。

【０１１５】

治療的使用では、化合物の塩は、対イオンが薬学的に許容されるものである。しかしながら、非薬学的に許容される酸および塩基の塩は、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製における使用も見出し得る。以上で言及した通りの薬学的に許容される酸付加塩および塩基付加塩は、化合物が形成することのできる治療的に活性な非毒性の酸付加塩形態および塩基付加塩形態を含むようになっている。薬学的に許容される酸付加塩は、好都合に、塩基形態をそのような適切な酸で処理することによって取得することができる。適切な酸は、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸もしくは臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸；または例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸（すなわち、エタン二酸）、マロン酸、コハク酸（すなわち、ブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸（すなわち、ヒドロキシブタン二酸）、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、ｐ－アミノサリチル酸、パモ酸等の有機酸を含む。逆に、前記塩形態は、適切な塩基での処理によって、遊離塩基形態に変換することができる。酸性プロトンを含有する化合物を、適切な有機塩基および無機塩基での処理によって、それらの非毒性金属またはアミン付加塩形態に変換してもよい。適切な塩基塩形態は、例えば、アンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等、有機塩基との塩、例えば、ベンザチン塩、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン塩、ヒドラバミン塩、および例えば、アルギニン、リシン等のアミノ酸との塩を含む。

【０１１６】

疾患または状態を「予防すること」は、疾患の兆候を呈していないまたは初期の兆候のみを呈している対象に、病理もしくは状態を発病するリスクを減少させることまたは病理もしくは状態の重症度を和らげることを目的として、組成物を予防的投与することを指す。

【０１１７】

用語「精製された」は、絶対的な純度を必要とせず、むしろ、相対的な用語として意図されている。故に、例えば、精製されたペプチド調製物は、ペプチドまたはタンパク質が細胞内のその自然環境にある場合よりも、ペプチドまたはタンパク質が富化されたものである。例えば、化合物調製物は、所望の多糖タンパク質コンジュゲートが、調製物の総含有量の少なくとも５０％、より特定すれば少なくとも約９０％、最も特定すれば少なくとも約９８％を表すように精製されている。

【０１１８】
用語「第４級アミン」は、以上で使用した通り、化合物の塩基性窒素と、例えば、任意選択で置換されているアルキルハライド、アリールハライドまたはアリールアルキルハライド、例えば、ヨウ化メチルまたはヨウ化ベンジル等の適切な四級化剤との間の反応によって、化合物を形成することができる、第４級アンモニウム塩を定義するものである。トリフルオロメタンスルホン酸アルキル、メタンスルホン酸アルキル、およびｐ－トルエンスルホン酸アルキル等、良好な脱離基を有する他の反応物質を使用してもよい。第４級アミンは、正に帯電した窒素を有する。薬学的に許容される対イオンは、クロロ、ブロモ、ヨード、トリフルオロ酢酸塩および酢酸塩を含む。最適な対イオンは、イオン交換樹脂を使用して導入することができる。

【０１１９】
「組換え」タンパク質は、自然発生ではない配列を有する、または配列のそうでなければ分離している２つのセグメントの人工的な組合せによって作製された配列を有するものである。

【０１２０】
用語「対象」は、非ヒト霊長類、コンパニオンアニマル（イヌおよびネコ等）、家畜（ブタ、ヒツジ、雌ウシ等）、および大型の猫科動物等の飼いならされていない動物等の、鳥類および非ヒト哺乳動物を含む、ヒトおよび非ヒト対象の両方を含む。対象という用語は、生物のライフサイクルにおける段階にかかわらず当てはまる。故に、対象という用語は、生物（すなわち、生物が、哺乳動物であるか、家禽または野鳥等の鳥類であるか）に応じて、ｉｎ　ｕｔｅｒｏまたはｉｎ　ｏｖｏの生物に当てはまる。

【０１２１】
「置換されている」または「置換」は、１つまたは複数のさらなるＲ基による、分子またはＲ基の水素原子の置き換えを指す。別段の定義がない限り、用語「任意選択で置換されている」または「任意選択の置換基」は、本明細書において使用される場合、１、２、３、４つまたはそれ以上の基、好ましくは１、２または３つ、より好ましくは１または２つの基でさらに置換されていてもされていなくてもよい基を指す。置換基は、例えば、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ３～８シクロアルキル、ヒドロキシル、オキソ、Ｃ１～６アルコキシ、アリールオキシ、Ｃ１～６アルコキシアリール、ハロ、Ｃ１～６アルキルハロ（ＣＦ３およびＣＨＦ２等）、Ｃ１～６アルコキシハロ（ＯＣＦ３およびＯＣＨＦ２等）、カルボキシル、エステル、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、二置換アミノ、アシル、ケトン、アミド、アミノアシル、置換アミド、二置換アミド、チオール、アルキルチオ、チオキソ、サルフェート、スルホネート、スルフィニル、置換スルフィニル、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルアミド、置換スルホンアミド、二置換スルホンアミド、アリール、アルＣ１～６アルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択されてよく、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリル、ならびにそれらを含有する基は、さらに任意選択で置換されていてよい。Ｎ－ヘテロ環の場合の任意選択の置換基は、Ｃ１～６アルキル、すなわち、Ｎ－Ｃ１～３アルキル、より好ましくはメチル、特にＮ－メチルも含んでよいがこれらに限定されない。

【０１２２】
「治療有効量」は、指定された作用物質の、該作用物質で治療されている対象において所望の効果を実現するために十分な分量を指す。例えば、治療量は、対象の所望の細胞においてオートファジーを阻害するために十分な、ＵＬＫ１阻害剤の量であってよい。理想的には、作用物質の治療有効量は、対象において、実質的な細胞毒性または他の実質的に有害な効果を引き起こすことなく、疾患または状態を阻害するまたは治療するために十分な量である。作用物質の治療有効量は、治療されている対象、苦痛の重症度、および治療組成物の投与様式に依存することになる。

【０１２３】
「チオール」は、－ＳＨ基を指す。用語「置換チオール」は、水素が、例えば、Ｃ１～

６アルキル基（「－Ｓ（Ｃ１～６アルキル）」）、アリール（「－Ｓ（アリール）」）、またはアラルキル（「－Ｓ（アルキル）（アリール）」）等で置き換えられた、チオール基を指す。

【０１２４】

語句「疾患を治療すること」は、例えば、糖尿病等の疾患のリスクがある対象において、疾患の完全な発病を阻害することを指す。

【０１２５】

「治療」は、発病し始めた後に、疾患または病態の兆候または症状を改善する治療的介入、あるいは、疾患の兆候を呈していないまたは初期の兆候のみを呈している対象に、病理もしくは状態を発病するリスクを減少させることまたは病理もしくは状態の重症度を和らげることを目的として、化合物または組成物を投与することを指す。

【０１２６】

（化合物）

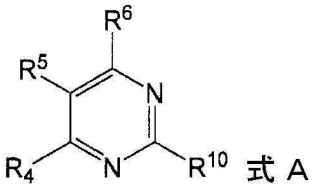
一態様では、本明細書において開示されているのは、ＵＬＫ１阻害剤として機能する化合物である。

【０１２７】

ある特定の実施形態では、ＵＬＫ１阻害剤は、２－（置換）アミノ－４－（置換）アミノ－５－ハロ－ピリミジン；２－（置換）アミノ－４－（置換）アミノ－５－（ハロ）アルキル－ピリミジン；２－（置換）アミノ－４－（置換）オキソ－５－ハロ－ピリミジン；２－（置換）アミノ－４－（置換）オキソ－５－（ハロ）アルキル－ピリミジン；２－（置換）アミノ－４－（置換）チオ－５－ハロ－ピリミジン；および２－（置換）アミノ－４－（置換）チオ－５－（ハロ）アルキル－ピリミジンからなる群から選択される少なくとも１つ；または薬学的に許容されるその塩である。

【０１２８】

【化１０】



式Ａ

【０１２９】

［式Ａ中、

Ｒ１０は、ハロゲン；－ＯＲ１１（ここで、Ｒ１１は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールである）；－ＮＲ１Ｒ２（ここで、Ｒ１およびＲ２は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成する）からなる群から選択されるか；またはＲ４およびＲ１０は、一緒になって、環式構造を形成し；

Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、任意選択で置換されているアルキル、ヒドロキシルおよびハロゲンからなる群から選択され；

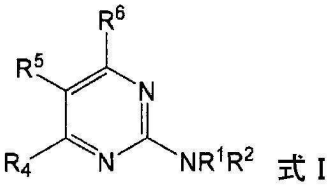
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、または任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているカルボキシル、シアノおよびニトロからなる群から選択されるか、またはＲ５およびＲ６は、一緒になって、環式構造を形成し；

Ｒ６は、Ｈまたはハロアルキルである］

の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩も、本明細書において開示されている。

【０１３０】

【化１１】



式Ｉ

【０１３１】

［式Ｉ中、

Ｒ１およびＲ２は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択されるか、またはＮＲ１Ｒ２は、一緒になって、ヘテロ環を形成し；

Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され；

Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、および任意選択で置換されているアリールからなる群から選択され；

Ｒ６は、Ｈである］

の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩

も、本明細書において開示されている。

【０１３２】

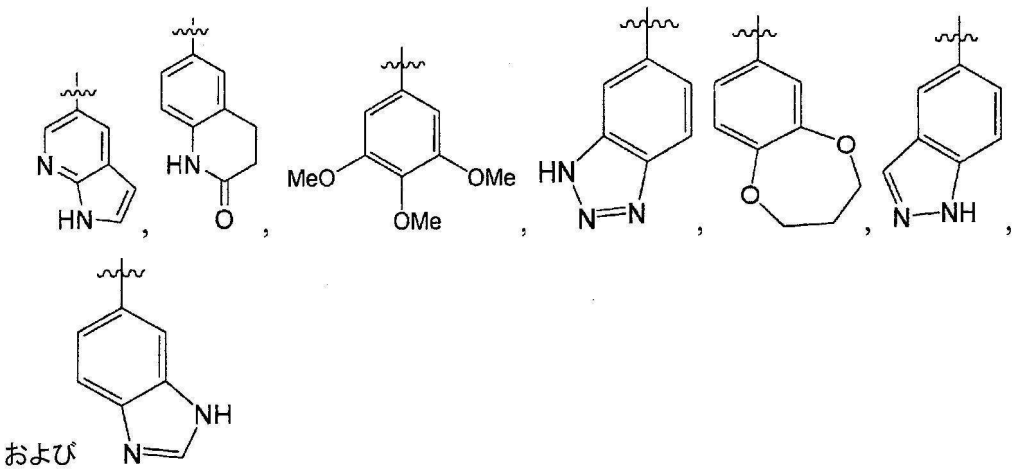
ある特定の実施形態では、Ｒ１は、Ｈであり、Ｒ２は、Ｈではない。他の実施形態では、Ｒ１は、Ｈであり、Ｒ２は、任意選択で置換されている縮合ヘテロアリールまたは任意選択で置換されているアリールである。任意選択で置換されている縮合ヘテロアリールは、例えば、少なくとも１個の窒素ヘテロ原子を含む二環式縮合環系であってよい。ある特定の実施形態では、Ｒ１は、Ｈであり、Ｒ２は、少なくとも１個のヘテロ原子を含む任意選択で置換されている二環式縮合環系である。ある特定の実施形態では、Ｒ１は、Ｈであり、Ｒ２は、少なくとも１個の窒素ヘテロ原子を含む任意選択で置換されている二環式縮合環系である。ある特定の実施形態では、Ｒ１は、Ｈであり、Ｒ２は、少なくとも２個の窒素ヘテロ原子を含む任意選択で置換されている二環式縮合環系である。ある特定の実施形態では、Ｒ１は、Ｈであり、Ｒ２は、少なくとも２個の酸素ヘテロ原子を含む任意選択で置換されている二環式縮合環系である。任意選択で置換されているアリールは、例えば、置換または非置換フェニルであってよい。フェニルは、例えば、少なくとも１つのアルコキシ、好ましくは（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシで置換されていてよい。

【０１３３】

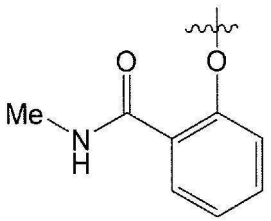
ある特定の実施形態では、Ｒ１は、Ｈであり、Ｒ２は、

【０１３４】

【化１２】



【０１３５】
からなる群から選択される。
【０１３６】
ある特定の実施形態では、Ｒ４は、任意選択で置換されているアミノ、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、および任意選択で置換されているアルコキシからなる群から選択される。
【０１３７】
ある特定の実施形態では、Ｒ４は、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、および任意選択で置換されているアルコキシからなる群から選択される。特定の実施形態では、Ｒ４は、任意選択で置換されているフェノキシおよび任意選択で置換されているアルコキシからなる群から選択される。特定の実施形態では、Ｒ４は、フェノキシ、（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ、および－Ｏ－（Ｎ－アルキルベンズアミド）、特に－Ｏ－（Ｎ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキルベンズアミド）からなる群から選択される。特定の実施形態では、Ｒ４は、
【０１３８】
【化１３】



【０１３９】
である。
【０１４０】
ある特定の実施形態では、Ｒ４は、－ＮＲ７Ｒ８であり、ここで、Ｒ７およびＲ８は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、シクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択されるか、またはＮＲ７Ｒ８は、一緒になって、ヘテロ環を形成する。ある特定の実施形態では、Ｒ７は、Ｈであり、Ｒ８は、Ｎ－アルキルベンズアミド、特にＮ－（Ｃ１～Ｃ６）アルキルベンズアミドである。ある特定の実施形態では、Ｒ７は、Ｈであり、Ｒ８は、フェニルである。ある特定の実施形態では、Ｒ７は、Ｈであり、Ｒ８は、アルコキシ置換フェニル、特に（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシである。ある特定の実施形態では、Ｒ７は

、Ｈであり、Ｒ８は、シクロプロピルである。ある特定の実施形態では、Ｒ７は、Ｈであり、Ｒ８は、シクロブチルである。ある特定の実施形態では、Ｒ７は、Ｈであり、Ｒ８は、アルコキシアルキル、特に（Ｃ１～Ｃ６）アルコキシ（Ｃ１～Ｃ６）アルキルである。ある特定の実施形態では、Ｒ７は、Ｈであり、Ｒ８は、ハロアルキルである。ある特定の実施形態では、Ｒ７は、Ｈであり、Ｒ８は、任意選択で置換されているアシルである。ある特定の実施形態では、Ｒ４は、－ＮＨ２である。ある特定の実施形態では、Ｒ４は、－ＯＨである。

【０１４１】

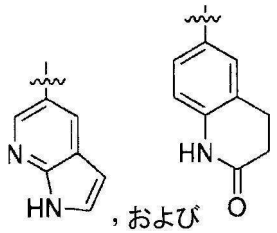
ある特定の実施形態では、Ｒ５は、ハロアルキル、特にＣＦ３である。ある特定の実施形態では、Ｒ５は、Ｂｒである。ある特定の実施形態では、Ｒ５は、Ｃｌである。

【０１４２】

ある特定の実施形態では、Ｒ２は、縮合ヘテロアリール環であり、Ｒ４は、－ＮＲ７Ｒ８であり、ここで、Ｒ７は、Ｈであり、Ｒ８は、縮合ヘテロアリール環である。特定の実施形態では、Ｒ２は、

【０１４３】

【化１４】



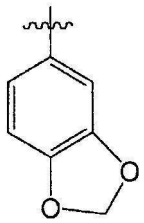
，および

【０１４４】

からなる群から選択される。特定の実施形態では、Ｒ８は、

【０１４５】

【化１５】



【０１４６】

である。

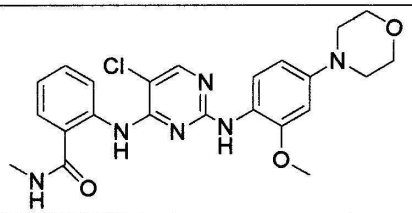
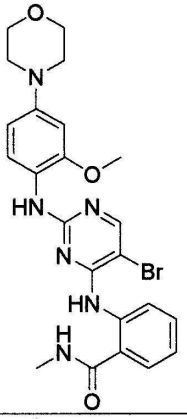
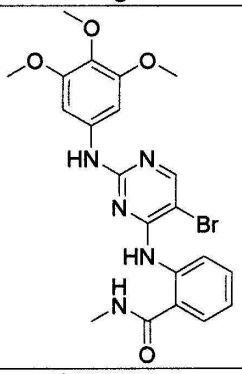
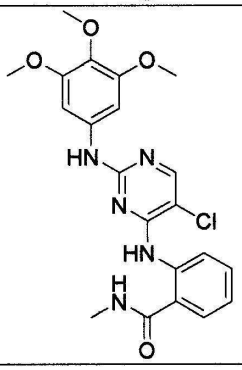
【０１４７】

例証的な化合物を表１に示す（ＵＬＫ１阻害アッセイのためにそれらのそれぞれのＩＣ５０値とともに）。ＩＣ５０は、μＭで提示され、ＡはＩＣ５０＜０．２μＭを表し、Ｂは０．２μＭ＜ＩＣ５０＜２μＭを表し、ＣはＩＣ５０＞２μＭを表す。＊注記は位置異性体の混合物として試験した。

【０１４８】

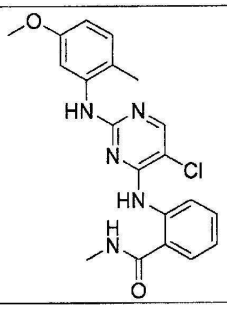
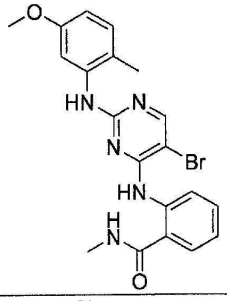
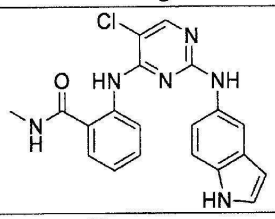
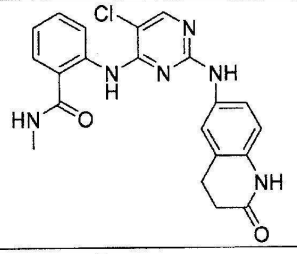
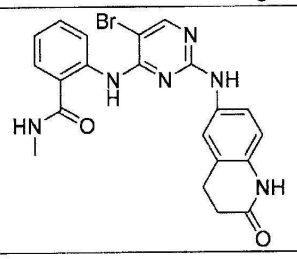
【表１－１】

表1.

実施例	構造	IC_{50}
12		A
13		B
14		A
15		A

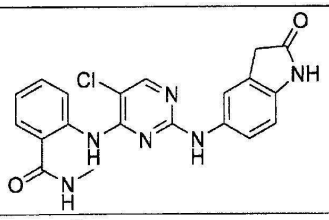
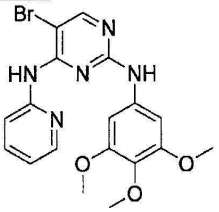
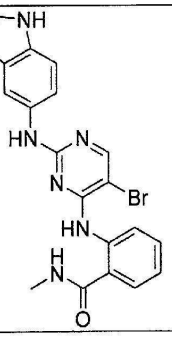
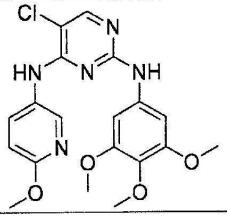
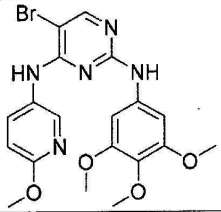
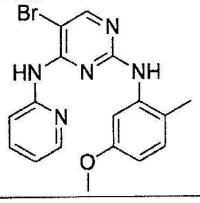
【０１４９】

【表１－２】

16		A
17		A
18		B
19		A
20		A

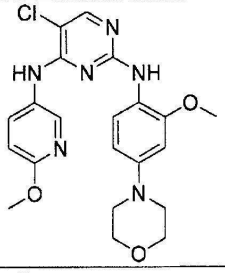
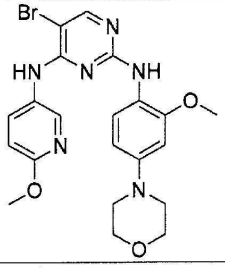
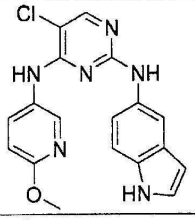
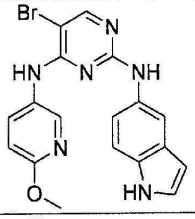
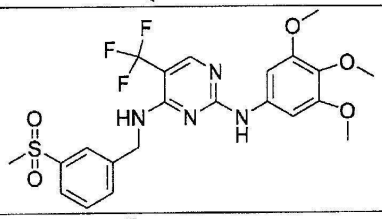
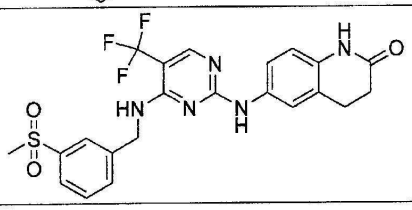
【０１５０】

【表１－３】

21		A
22		A
23		A
24		A
25		A
26		B

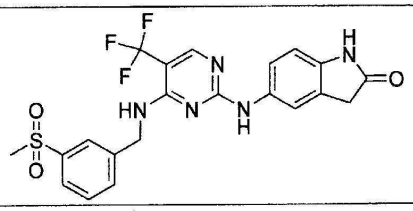
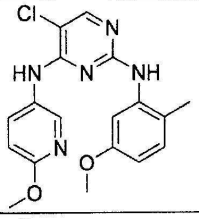
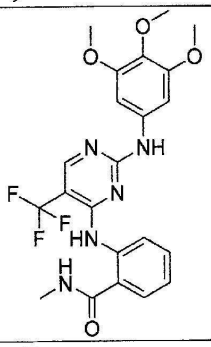
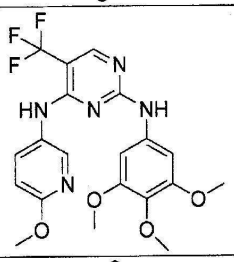
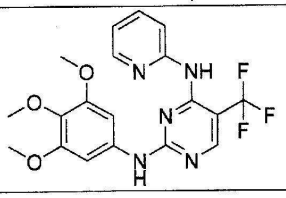
【０１５１】

【表１－４】

27		C
28		B
29		B
30		A
31		A
32		B

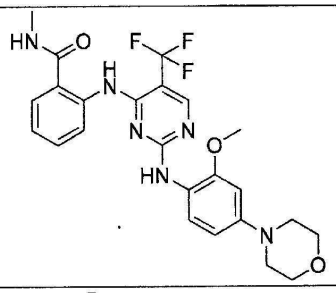
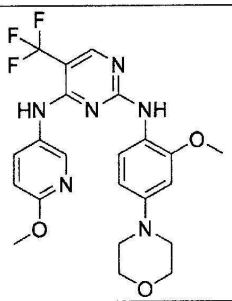
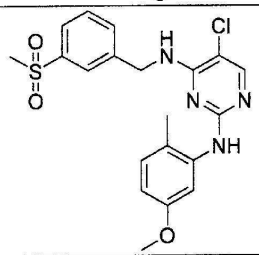
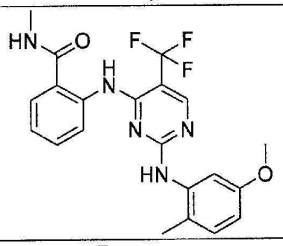
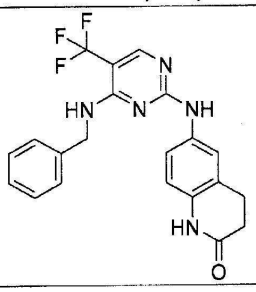
【０１５２】

【表１－５】

33		B
34		C
35		
36		C
37		A
38		B

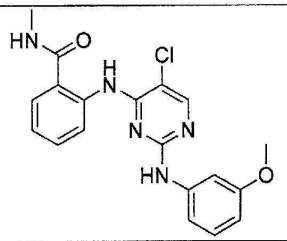
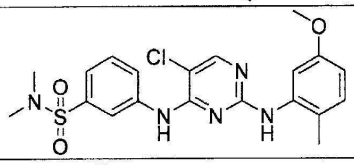
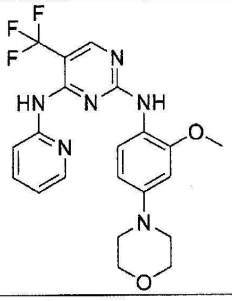
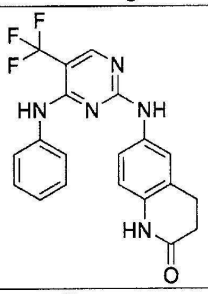
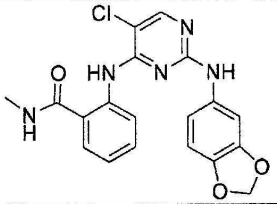
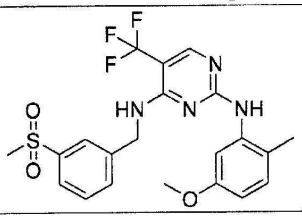
【０１５３】

【表１－６】

39		A
40		C
41		C
42		A
43		A

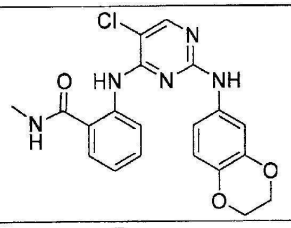
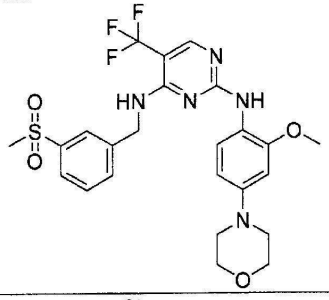
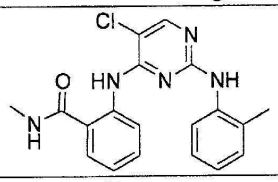
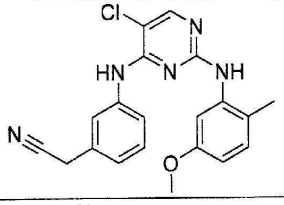
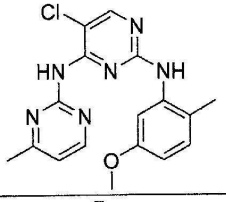
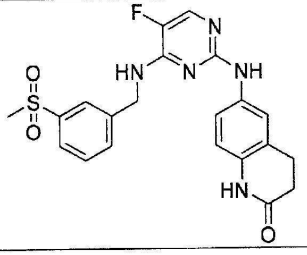
【０１５４】

【表１－７】

44		A
45		C
46		B
48		A
49		A
50		C

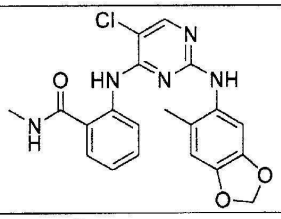
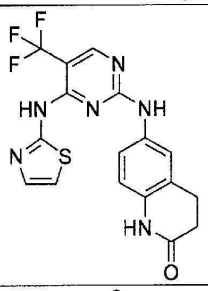
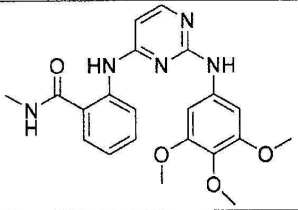
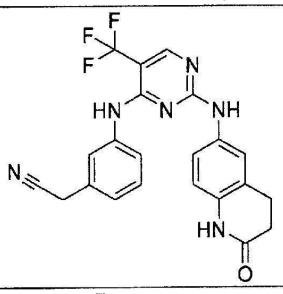
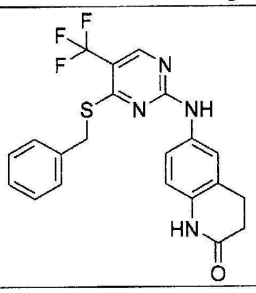
【０１５５】

【表１－８】

51		A
52		C
53		C
54		C
55		C
56		C

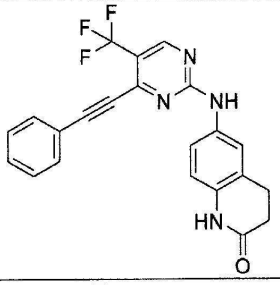
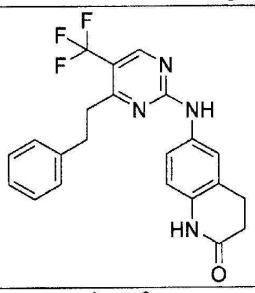
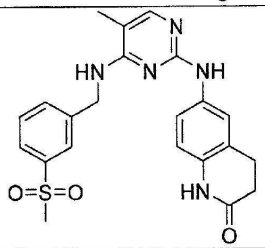
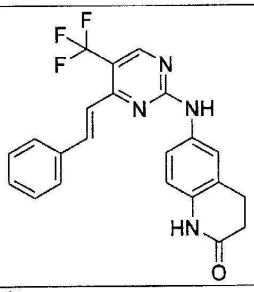
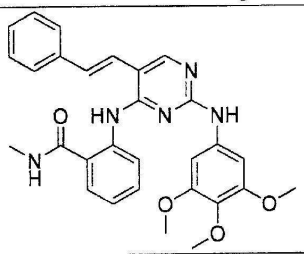
【０１５６】

【表１－９】

57		A
58		C
60		A
61		A
62		A

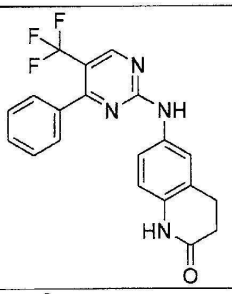
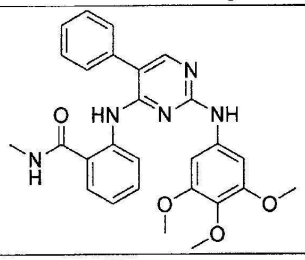
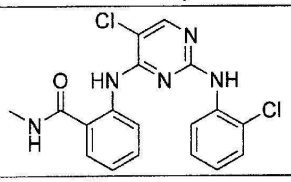
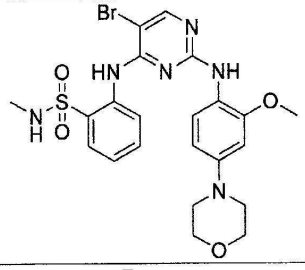
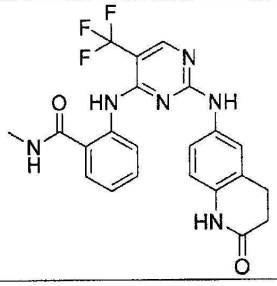
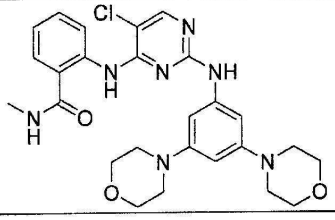
【０１５７】

【表１－１０】

64		C
66		B
67		C
69		A
71		A

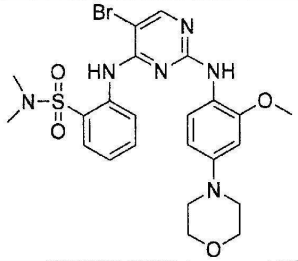
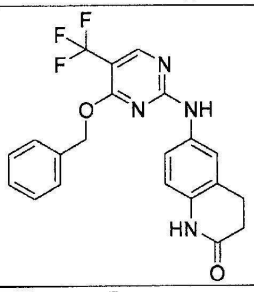
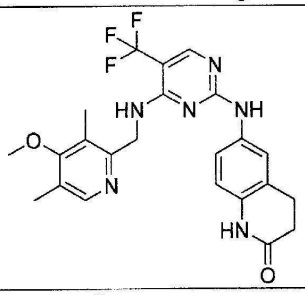
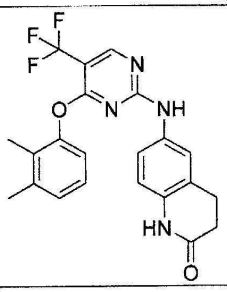
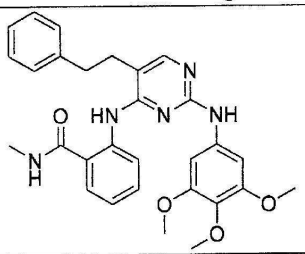
【０１５８】

【表１－１１】

72		C
73		A
74		B
75		B
76		A
78		B

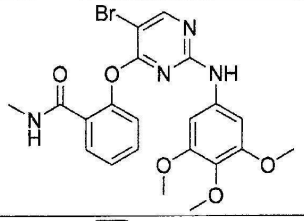
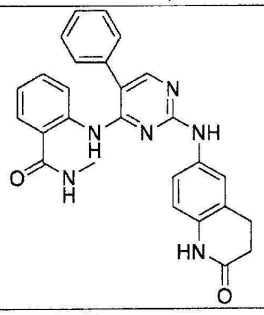
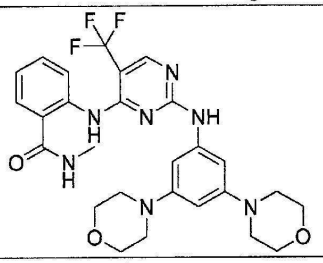
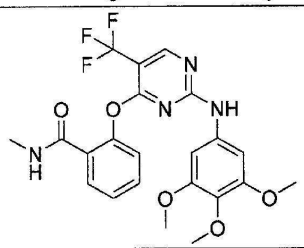
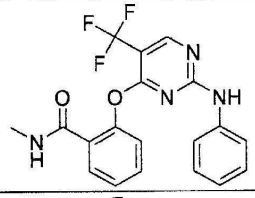
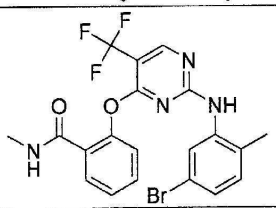
【０１５９】

【表１－１２】

80		A
81		A
82		A
83		A
87		B

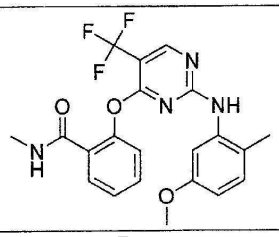
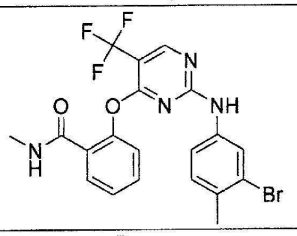
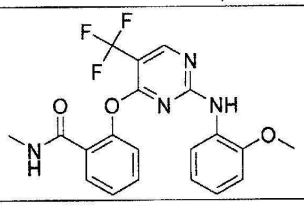
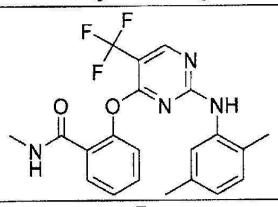
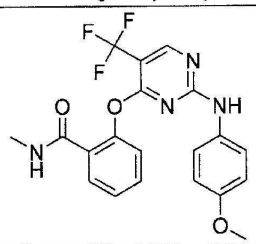
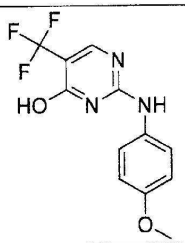
【０１６０】

【表１－１３】

88		A
89		A
90		A
92		A
99		C
100		C

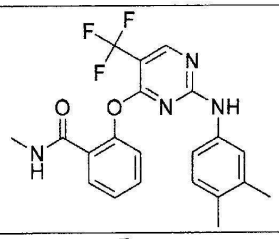
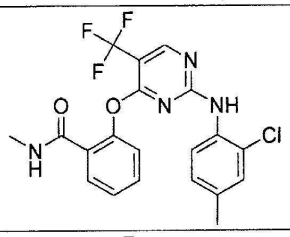
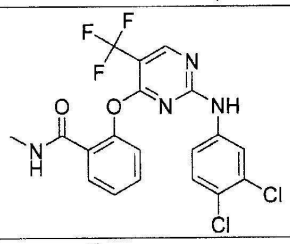
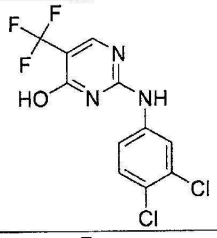
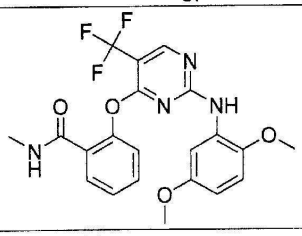
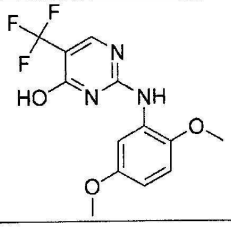
【０１６１】

【表１－１４】

101		C
102		C
103		C
104		C
105a		C
105b		C

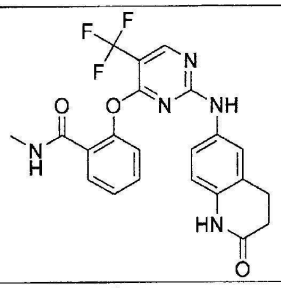
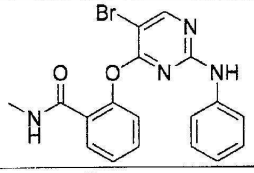
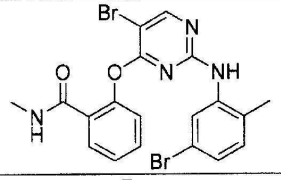
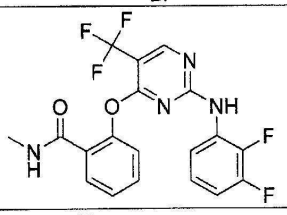
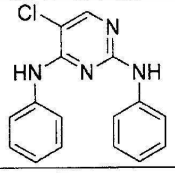
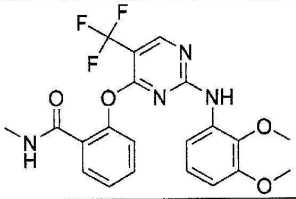
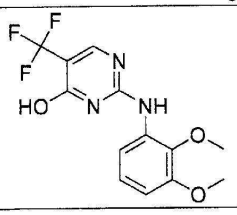
【０１６２】

【表１－１５】

106		B
107		C
108a		C
108b		C
109a		C
109b		C

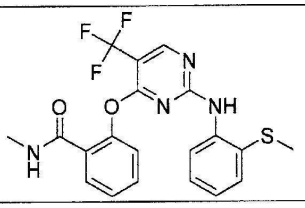
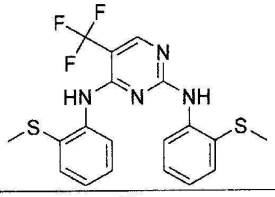
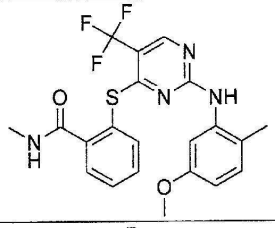
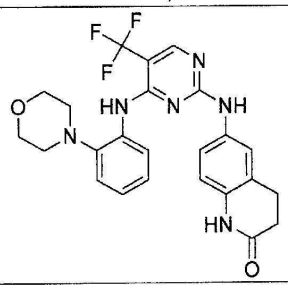
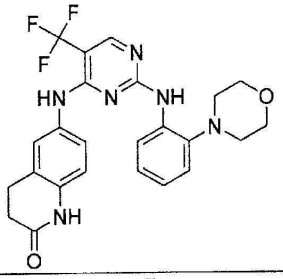
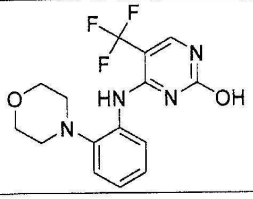
【０１６３】

【表１－１６】

110		B
111		C
112		C
113		C
114		C
115a		C
115b		C

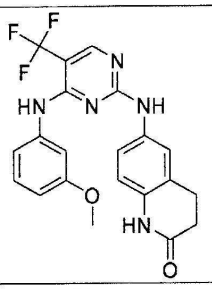
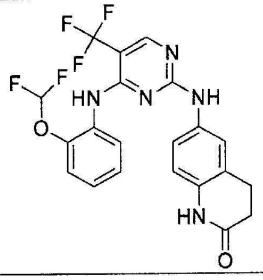
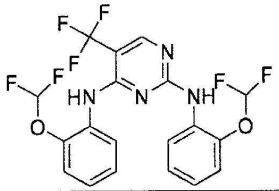
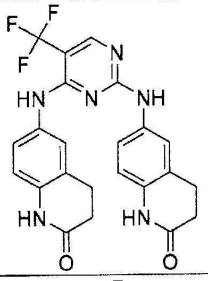
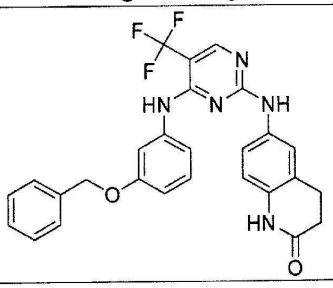
【０１６４】

【表１－１７】

116a		C
116b		C
117		C
118a		A
118b		C
118c		C

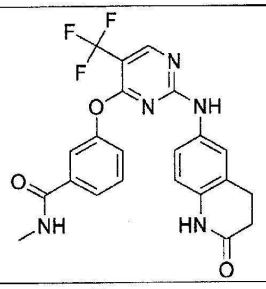
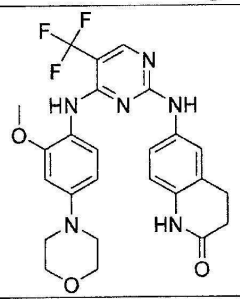
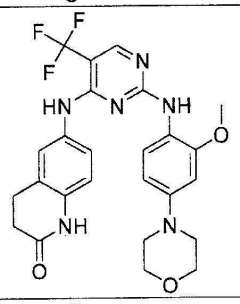
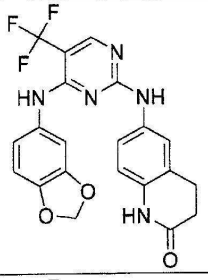
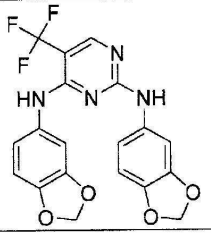
【０１６５】

【表１－１８】

119		A
120a		A
120b		B
120c		A
121		B

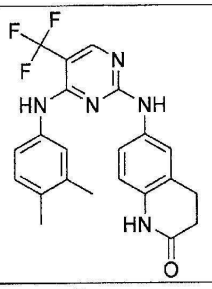
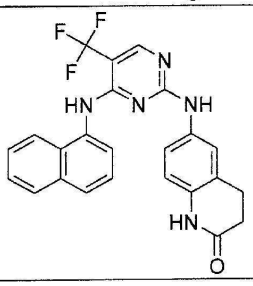
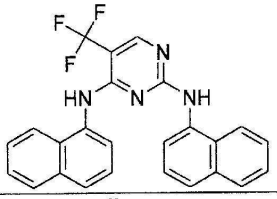
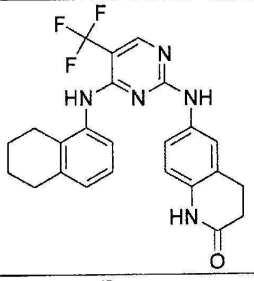
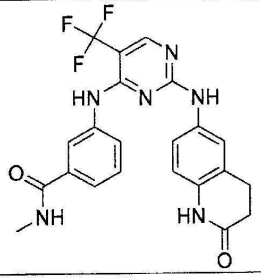
【０１６６】

【表１－１９】

122		B
123a		A
123b		A
124*		A
124c		A

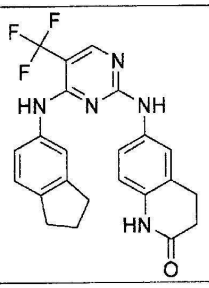
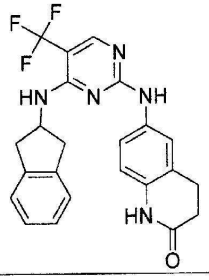
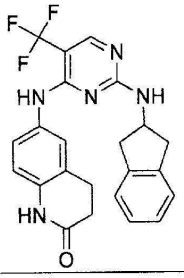
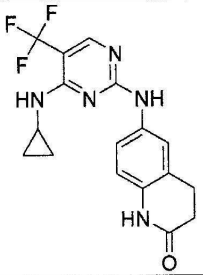
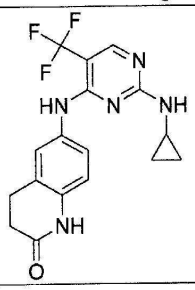
【０１６７】

【表１－２０】

125		A
126a		B
126b		B
127		B
128		A

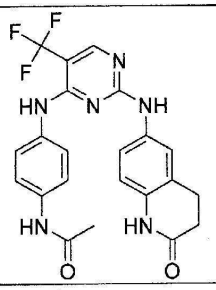
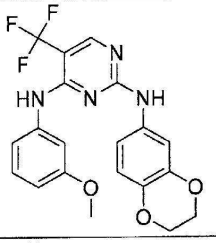
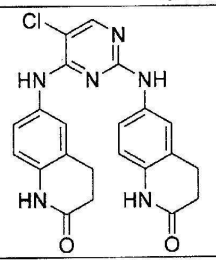
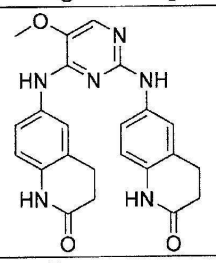
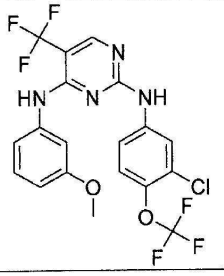
【０１６８】

【表１－２１】

129		A
130a		A
130b		C
131a		A
131b		A

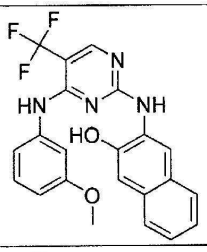
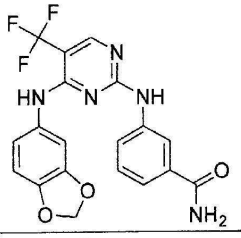
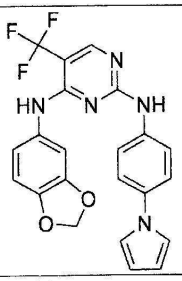
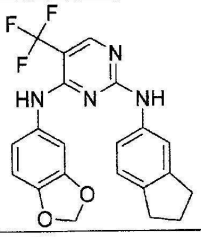
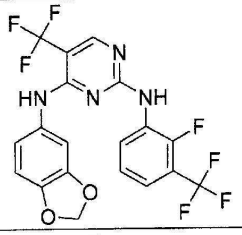
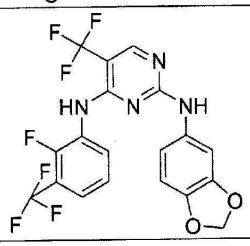
【０１６９】

【表１－２２】

132		A
133		A
134		A
135		C
136*		C

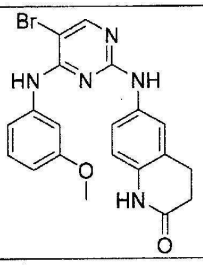
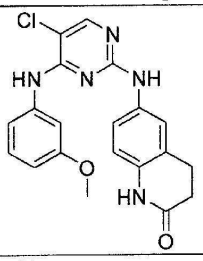
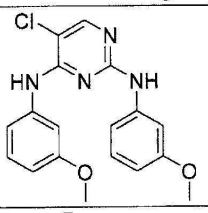
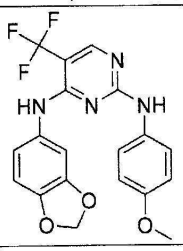
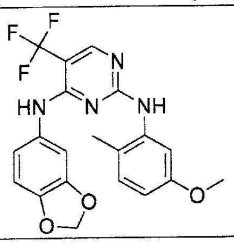
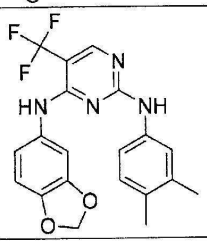
【０１７０】

【表１－２３】

137*		B
138*		A
139*		A
140*		A
141a		C
141b		A

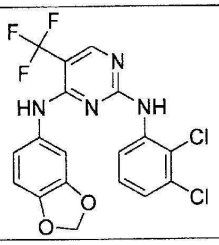
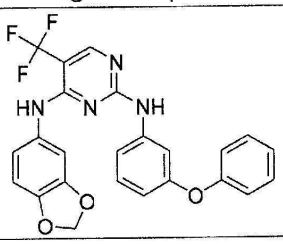
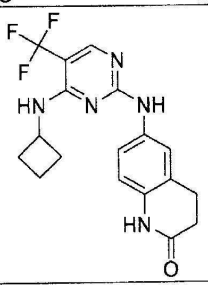
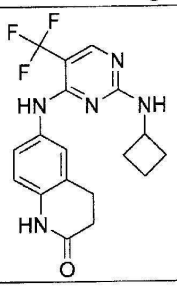
【０１７１】

【表１－２４】

142		A
143a		A
143b		A
144*		A
145*		B
146*		B

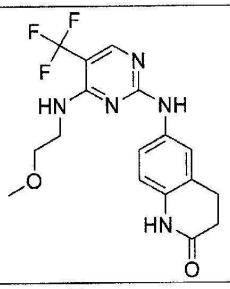
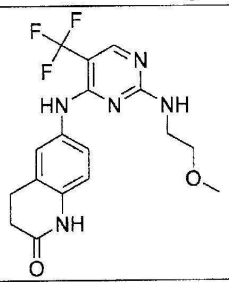
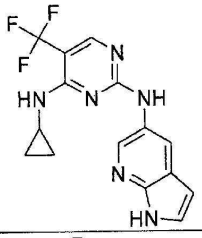
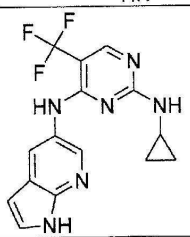
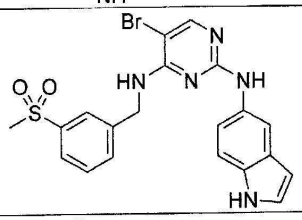
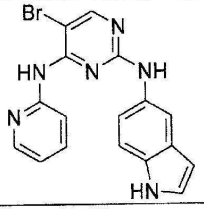
【０１７２】

【表１－２５】

147*		C
148*		B
149*		C
150a		A
150b		A

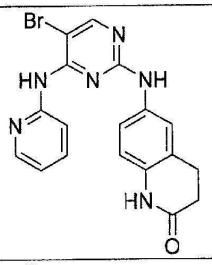
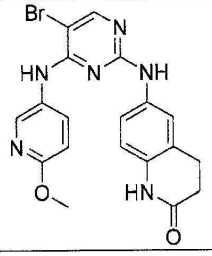
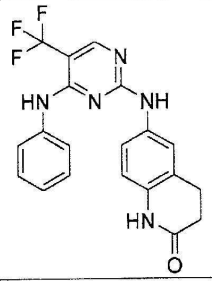
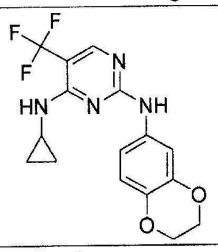
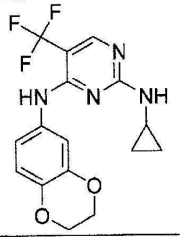
【０１７３】

【表１－２６】

151a		A
151b		A
152a		A
152b		B
153		C
154		A

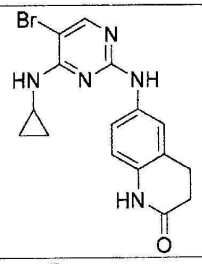
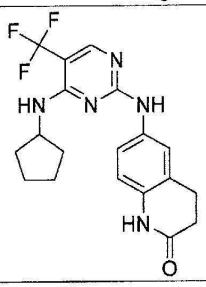
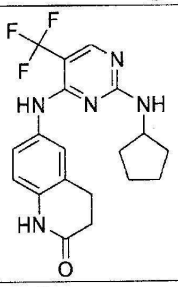
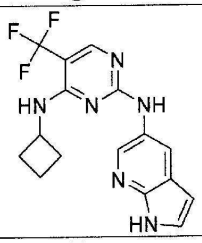
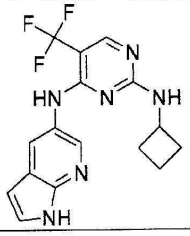
【０１７４】

【表１－２７】

155		A
156		A
157*		A
158a		A
158b		A

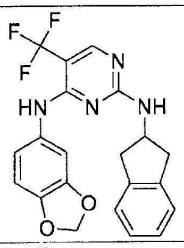
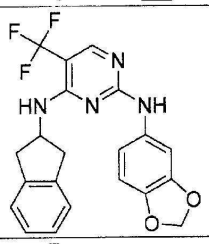
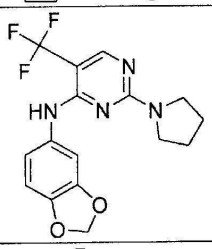
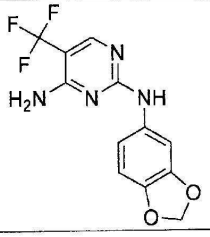
【０１７５】

【表１－２８】

159		A
160a		A
160b		B
161a		A
161b		A

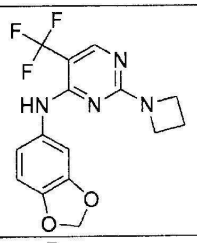
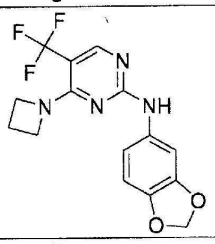
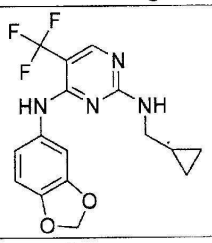
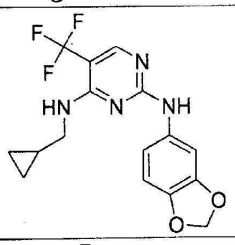
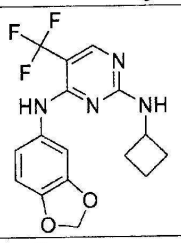
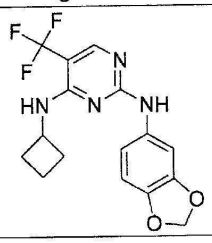
【０１７６】

【表１－２９】

163a		C
163b		C
164a		C
164b		B
165a		B
165b		B

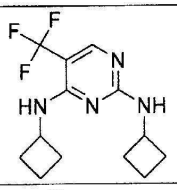
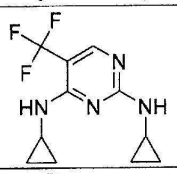
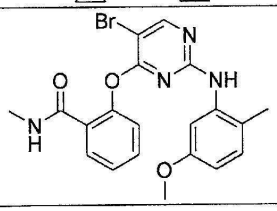
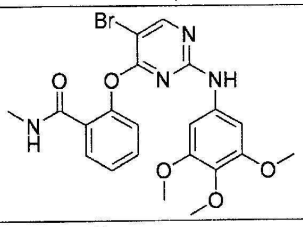
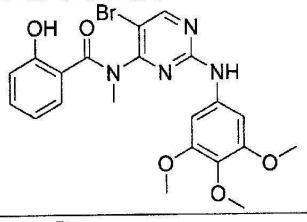
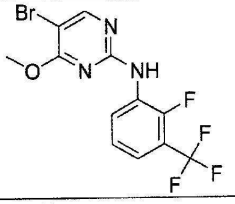
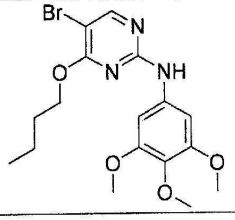
【０１７７】

【表１－３０】

166a		C
166b		A
167a		A
167b		A
168a		A
168b		B

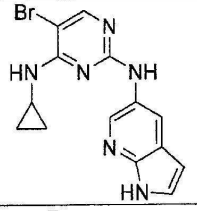
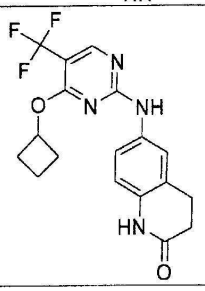
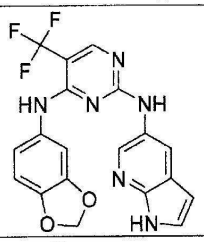
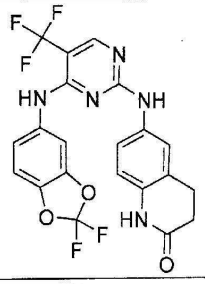
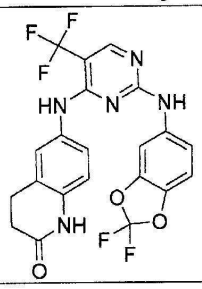
【０１７８】

【表１－３１】

168c		B
169		C
170		C
171a		A
171b		A
172		B
173		A

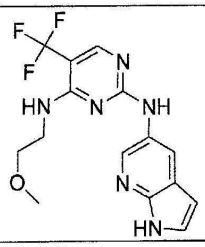
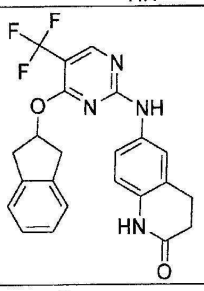
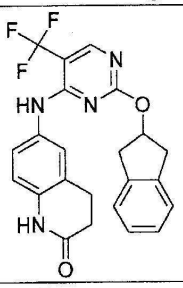
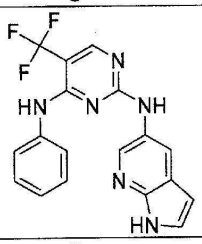
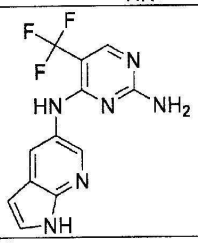
【０１７９】

【表１－３２】

174		A
175		A
177		A
178a		A
178b		A

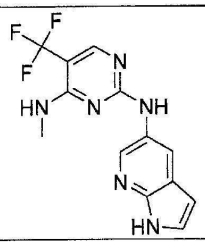
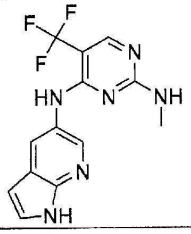
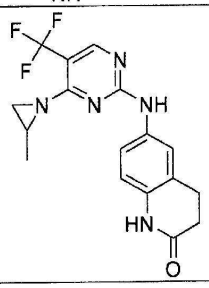
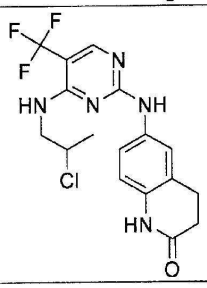
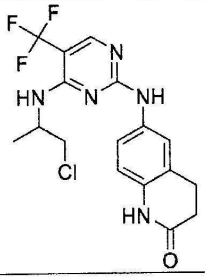
【０１８０】

【表１－３３】

179		B
180a		A
180b		C
181a		A
181b		B

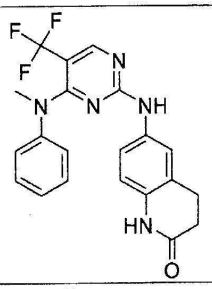
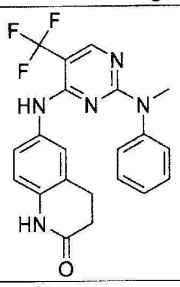
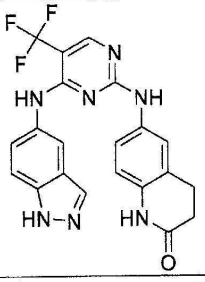
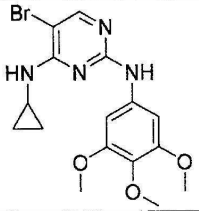
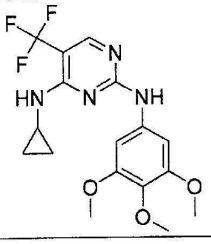
【０１８１】

【表１－３４】

182a		A
182b		B
183a		C
183b		A
183c		C

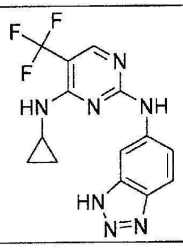
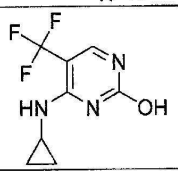
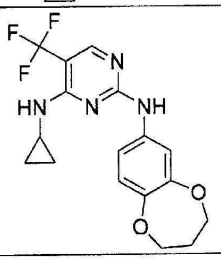
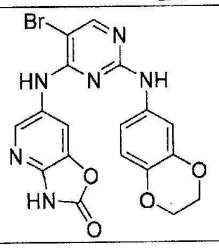
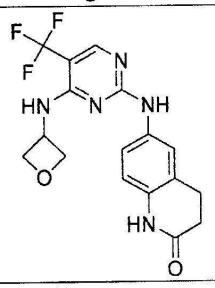
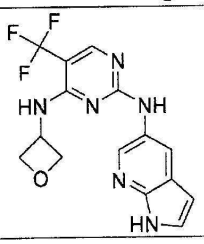
【０１８２】

【表１－３５】

184a		B
184b		A
185		A
186		A
187		A

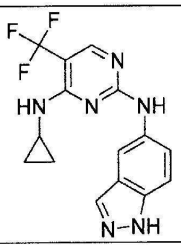
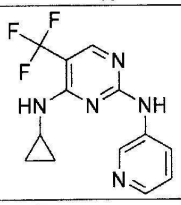
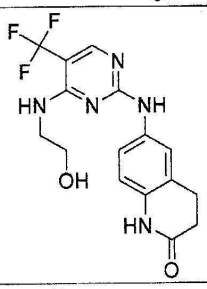
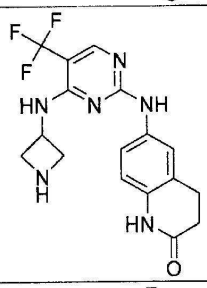
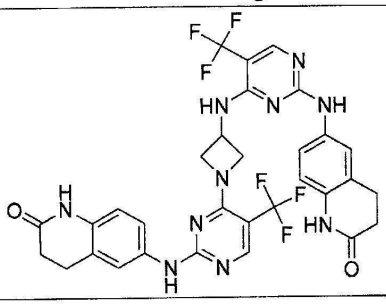
【０１８３】

【表１－３６】

188		A
189		C
190		A
192		A
193		C
194		A

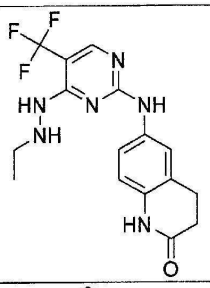
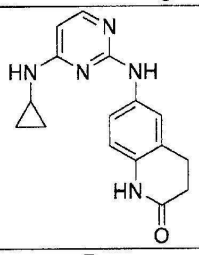
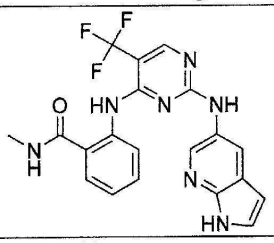
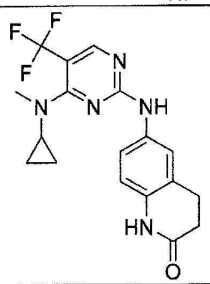
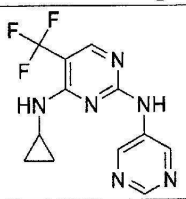
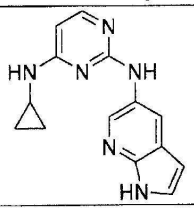
【０１８４】

【表１－３７】

195		A
196		C
197		A
198a		B
198b		C

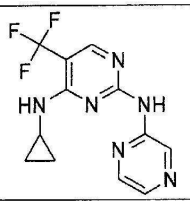
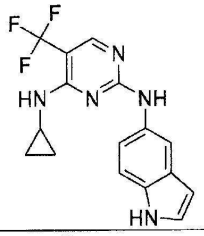
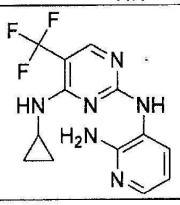
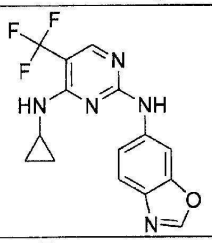
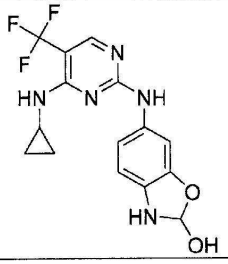
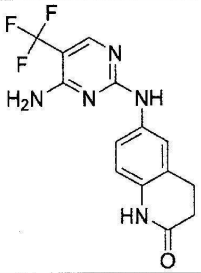
【０１８５】

【表１－３８】

199		A
200		C
201		A
202		A
203		A
204		C

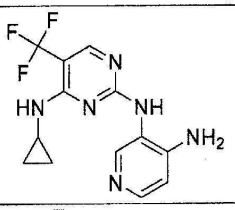
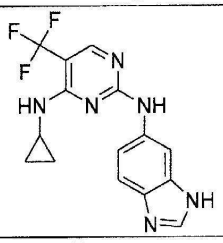
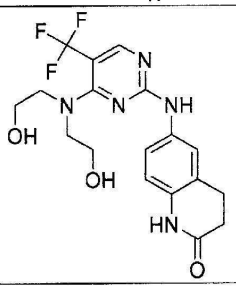
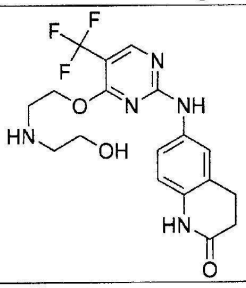
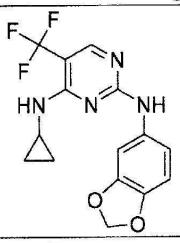
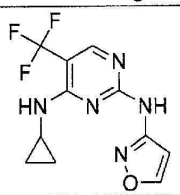
【０１８６】

【表１－３９】

205		C
206		A
207		C
208a		A
208b		A
209		B

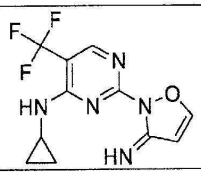
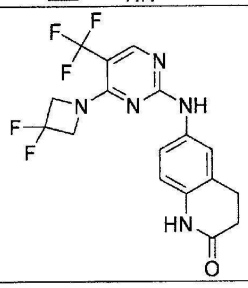
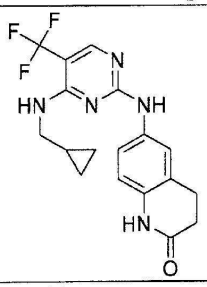
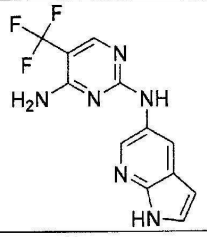
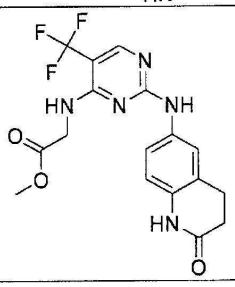
【０１８７】

【表１－４０】

210		B
211		A
212a		C
212b		B
213		A
214a		B

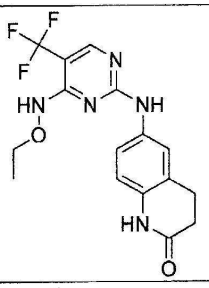
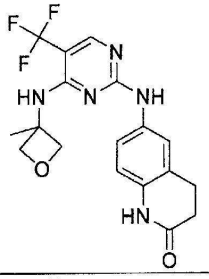
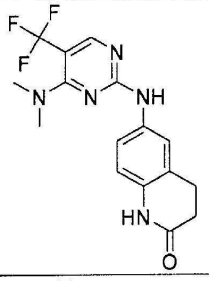
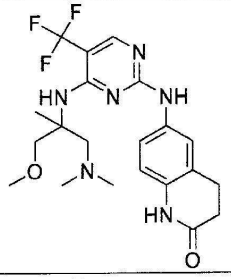
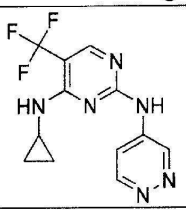
【０１８８】

【表１－４１】

214b		C
215		A
216		A
217		C
218		C

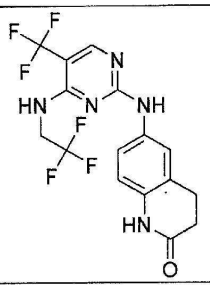
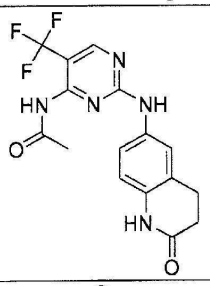
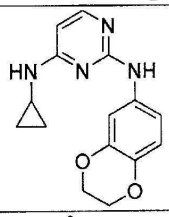
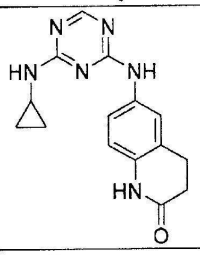
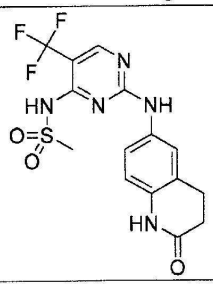
【０１８９】

【表１－４２】

219		C
220a		C
220b		A
220c		C
221a		A

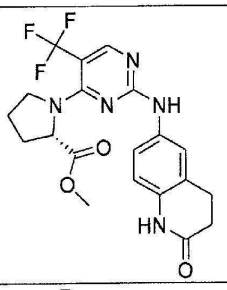
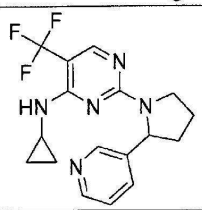
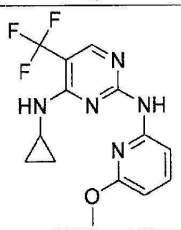
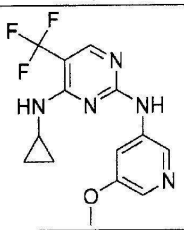
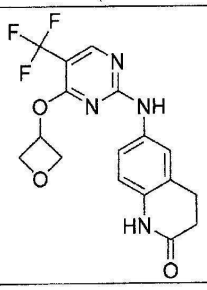
【０１９０】

【表１－４３】

222		A
223		C
224		C
225		C
226		C

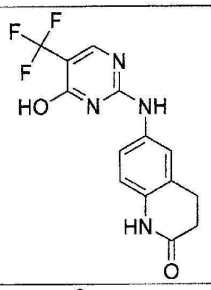
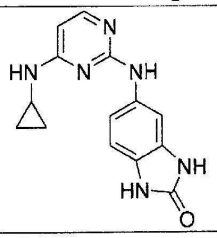
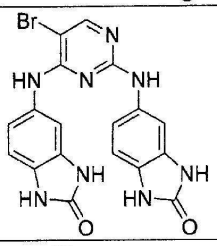
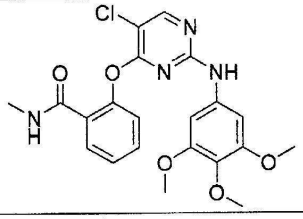
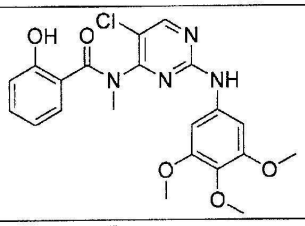
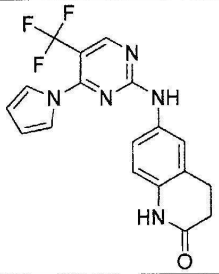
【０１９１】

【表１－４４】

227		B
228		C
229		A
230		A
231a		A

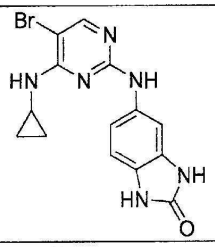
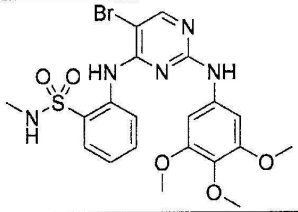
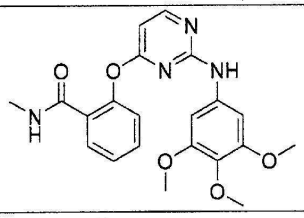
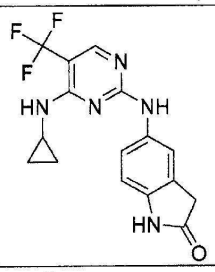
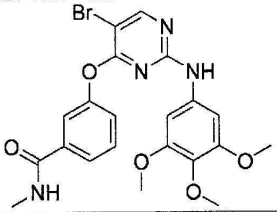
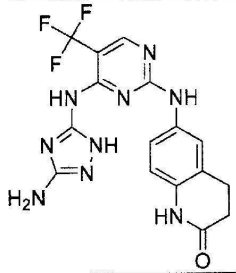
【０１９２】

【表１－４５】

231b		C
232		C
233		A
234a		C
234b		B
235		C

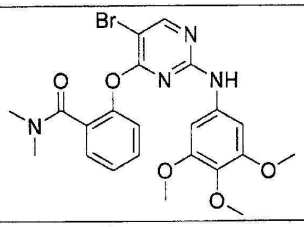
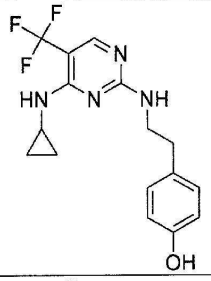
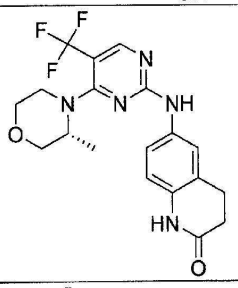
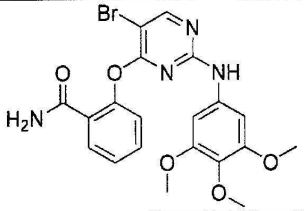
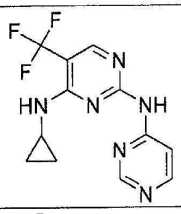
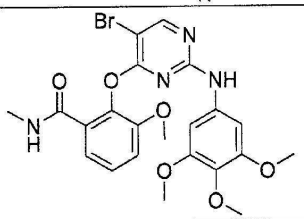
【０１９３】

【表１－４６】

236		A
237		B
239		C
240		A
242		B
243		B

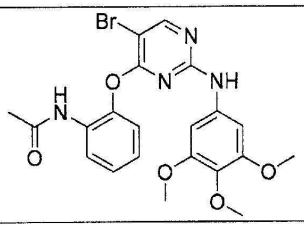
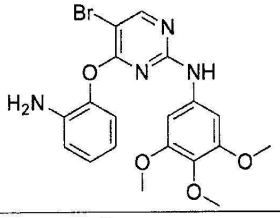
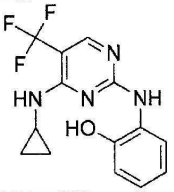
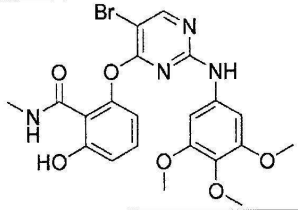
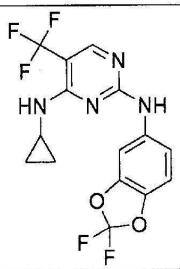
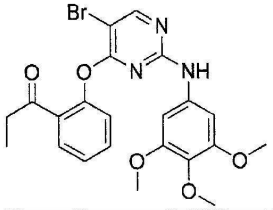
【０１９４】

【表１－４７】

245		A
246		B
247		A
249		A
250		C
252		A

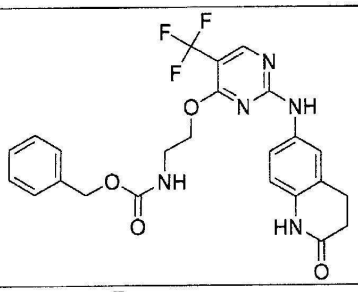
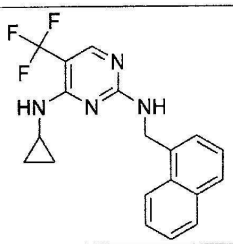
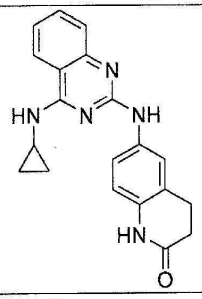
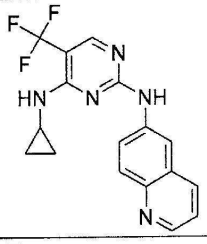
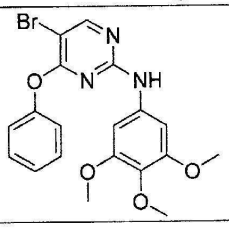
【０１９５】

【表１－４８】

254a		A
254b		A
255		A
257		A
258		C
260		A

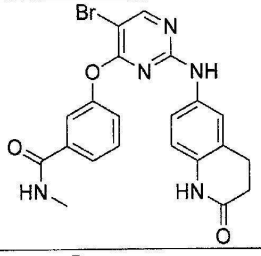
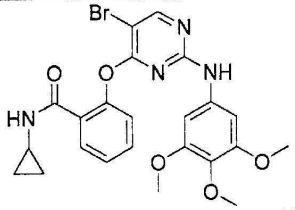
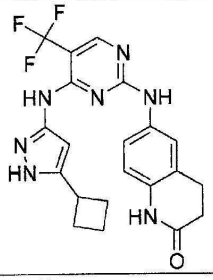
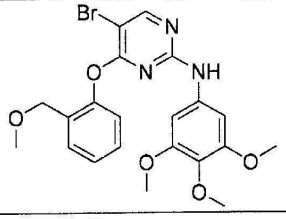
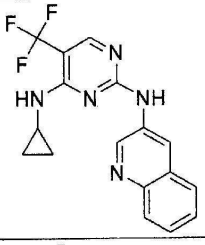
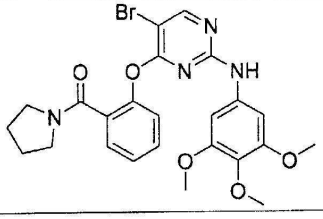
【０１９６】

【表１－４９】

261		C
262		C
263		C
264		A
266		A

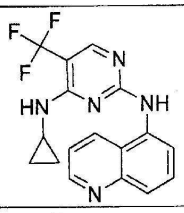
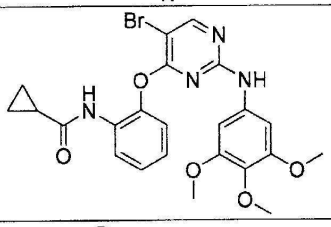
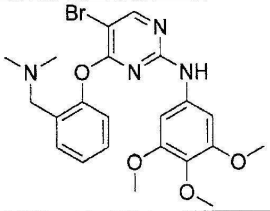
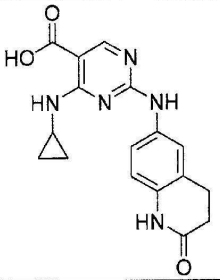
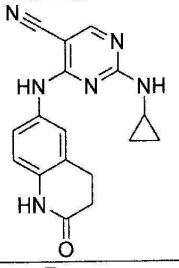
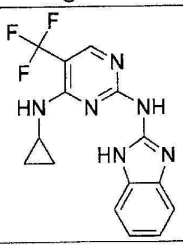
【０１９７】

【表１－５０】

268		B
270		B
271		A
274		A
275		A
277		A

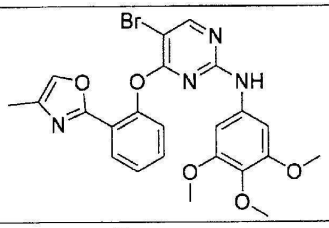
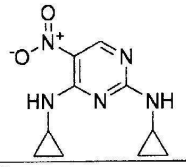
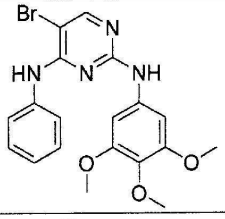
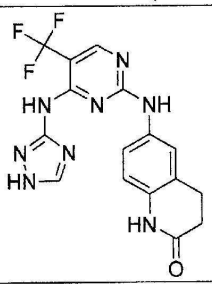
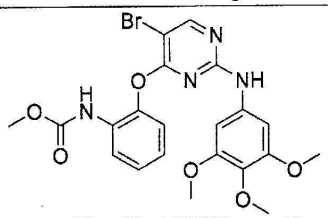
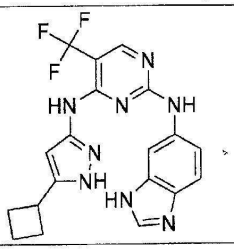
【０１９８】

【表１－５１】

278		C
281		A
283		C
286		C
287		C
288		C

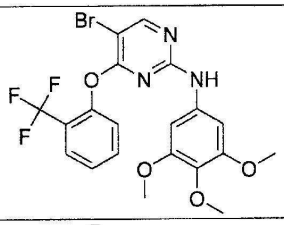
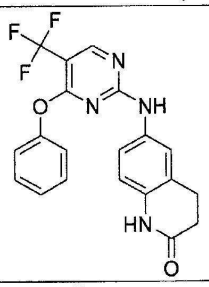
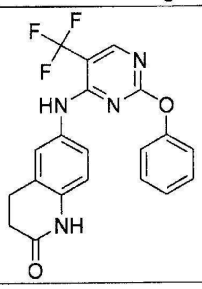
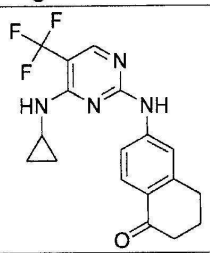
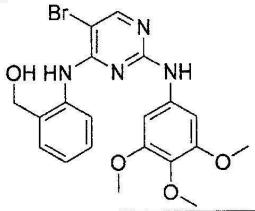
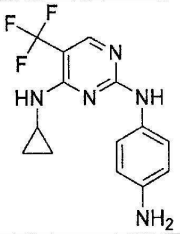
【０１９９】

【表１－５２】

290		C
291b		C
293		A
294		C
296		A
297		A

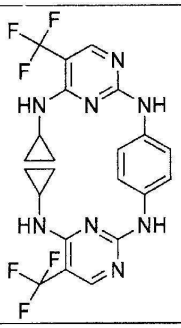
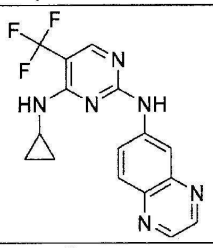
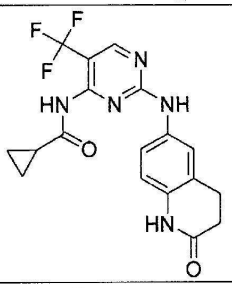
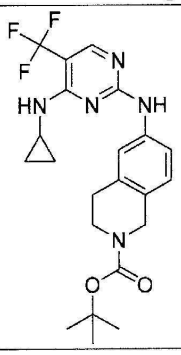
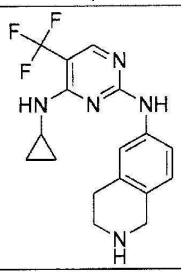
【０２００】

【表１－５３】

299		A
300a		C
300b		C
301		A
303		A
304a		A

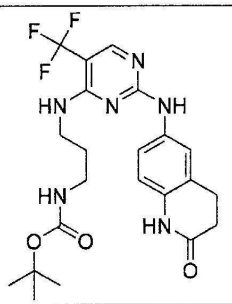
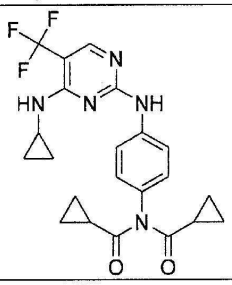
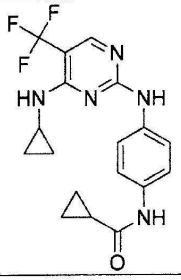
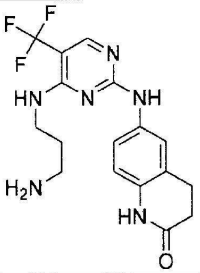
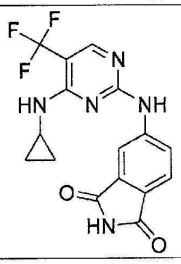
【０２０１】

【表１－５４】

304b		C
305		A
307		C
308		A
309		A

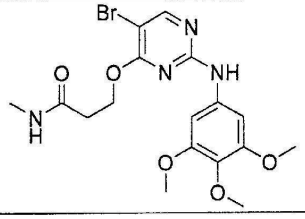
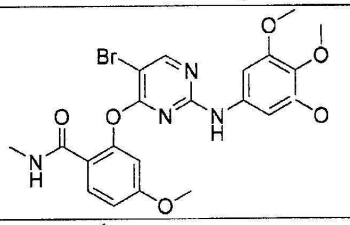
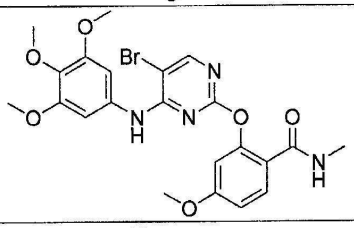
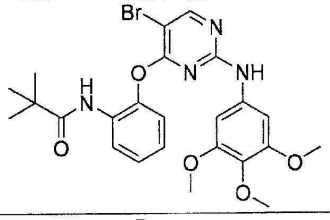
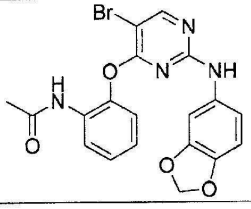
【０２０２】

【表１－５５】

310		A
311		A
312		A
313		A
314		A

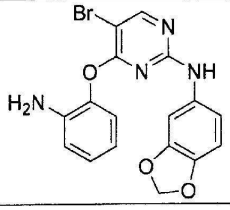
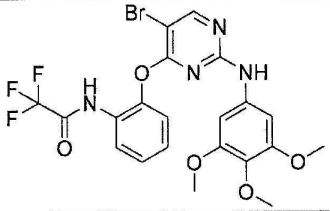
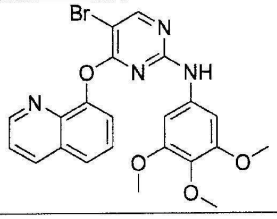
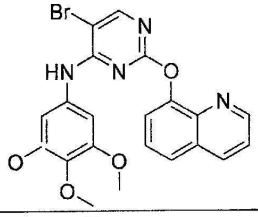
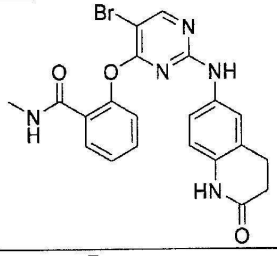
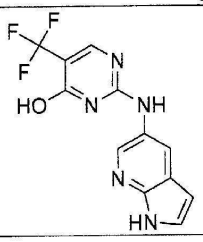
【０２０３】

【表１－５６】

316		A
317		A
318a		C
318b		C
320		C
321a		C

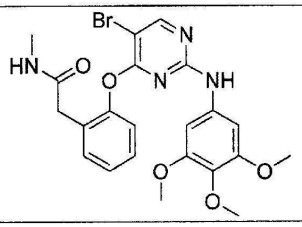
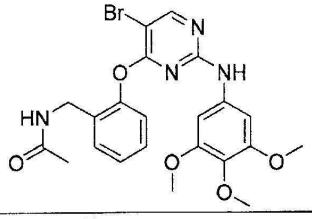
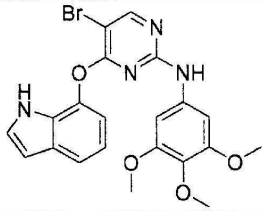
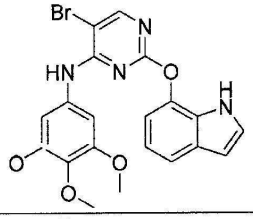
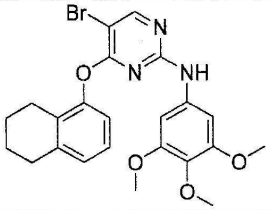
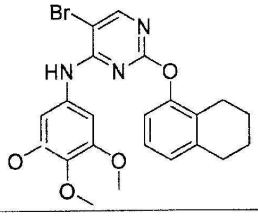
【０２０４】

【表１－５７】

321b		A
323		A
324a		C
324b		A
325		C
326		C

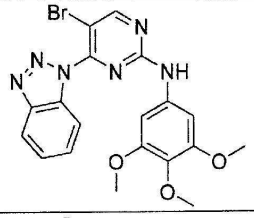
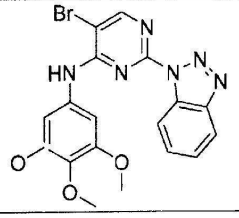
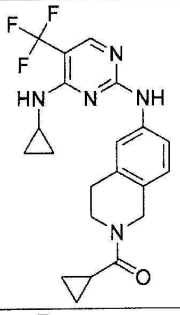
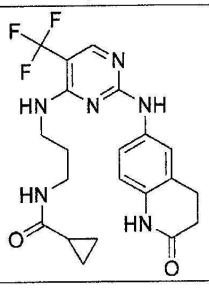
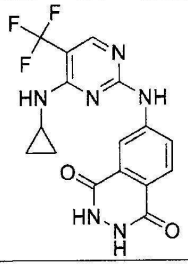
【０２０５】

【表１－５８】

327		C
328		C
329a		C
329b		C
330a		C
330b		C

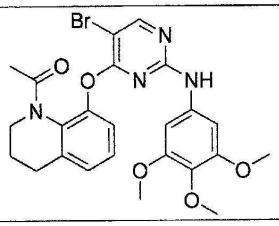
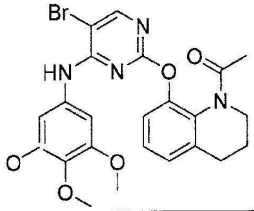
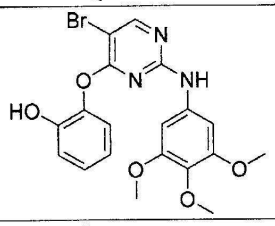
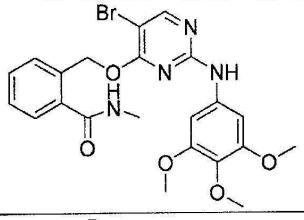
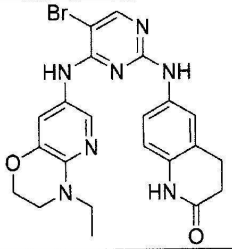
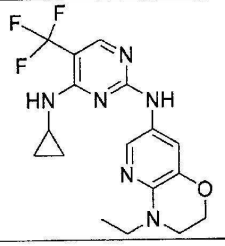
【０２０６】

【表１－５９】

331a		C
331b		B
332		A
333		A
334		A

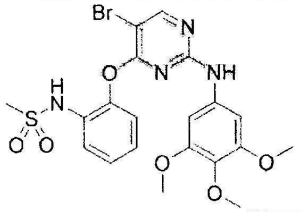
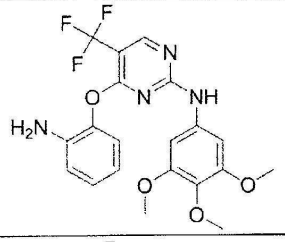
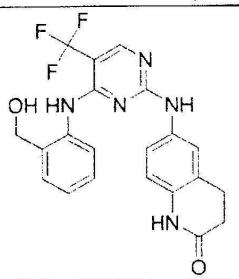
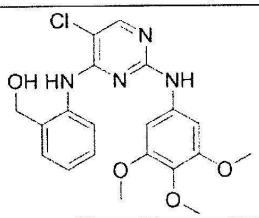
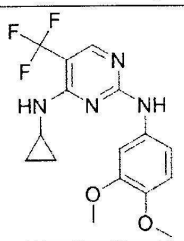
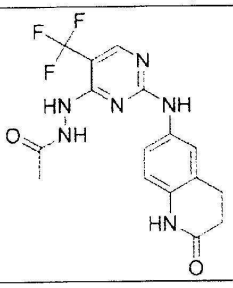
【０２０７】

【表１－６０】

335a		C
335b		A
336		C
338		C
343		A
344		A

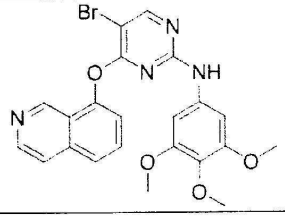
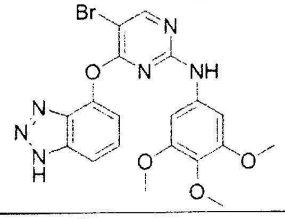
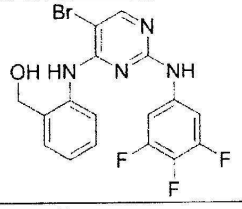
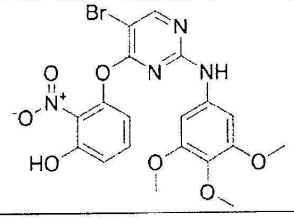
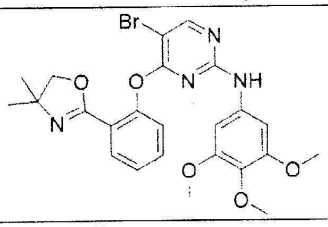
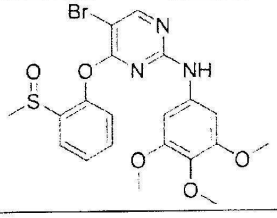
【０２０８】

【表１－６１】

345		C
346		A
347		A
348		C
349		A
350		C

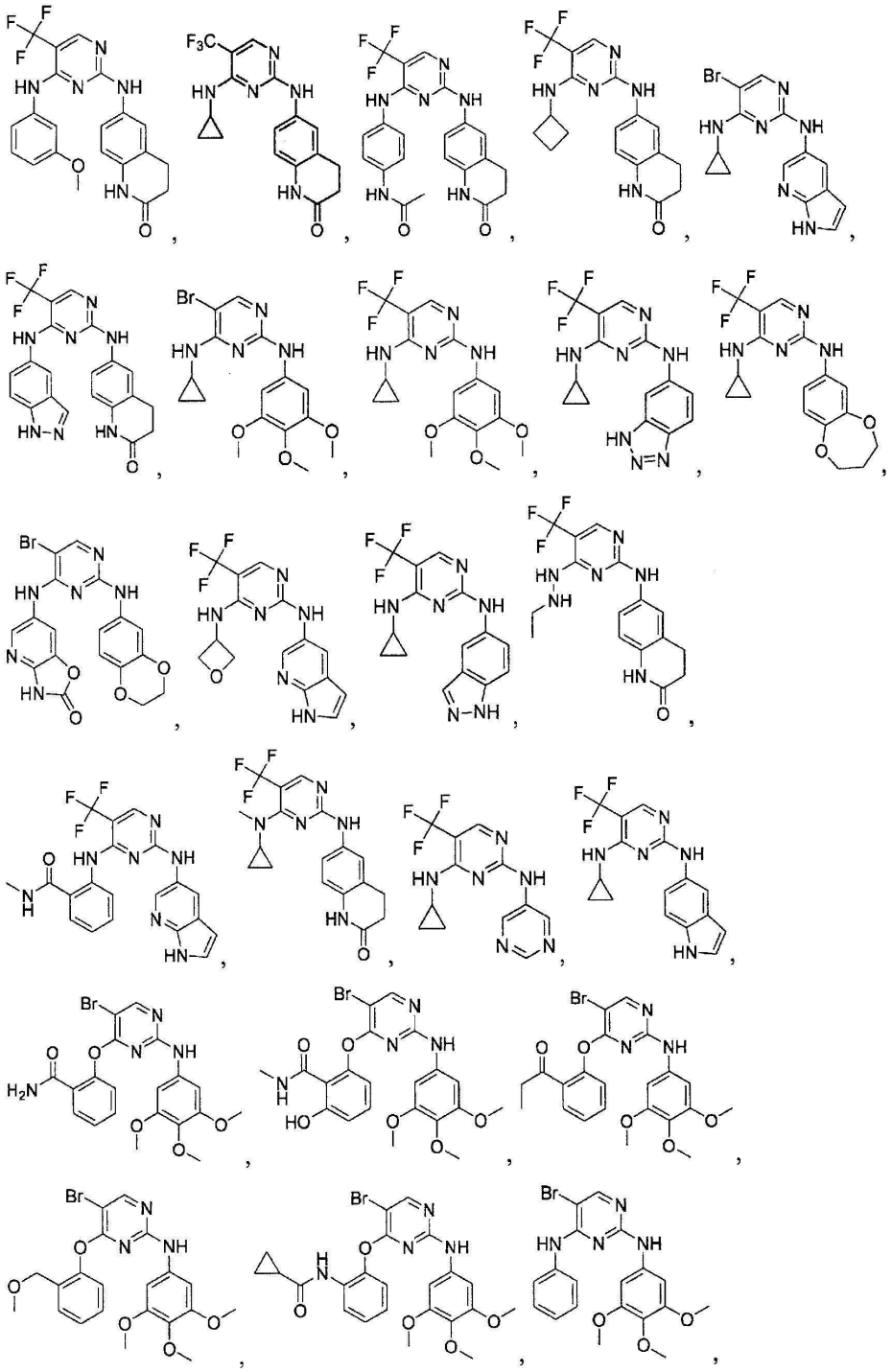
【０２０９】

【表１－６２】

351		C
352		C
353		C
354		C
355		C
356		C

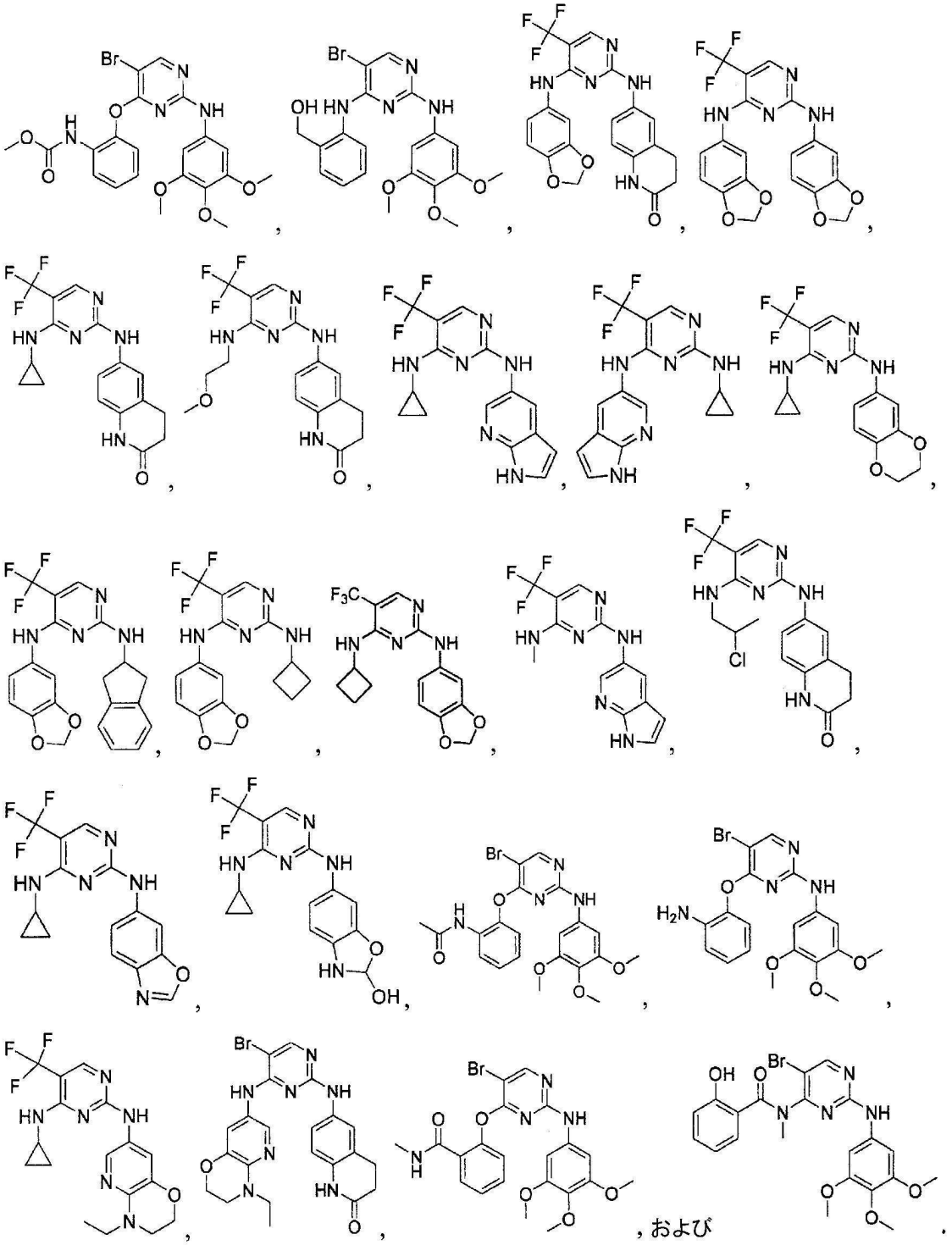
【０２１０】
例示的な化合物を、非限定的な様式で以下に例証する。
【０２１１】

【化１６－１】



【０２１２】

【化１６－２】



【０２１３】

現在開示されている化合物の特定の例は、１つまたは複数の不斉中心を含み、故に、これらの化合物は、異なる立体異性形態で存在し得る。したがって、化合物および組成物は、個々の純粋な鏡像異性体として、またはラセミ混合物を含む立体異性混合物として提供され得る。ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、９０％の鏡像体過剰率、９５％の鏡像体過剰率、９７％の鏡像体過剰率で、またはさらに、エナンチオピュアな形態等の９９％より大きい鏡像体過剰率等で、実質的にエナンチオピュアな形態となるように、合成されるまたは精製される。

【０２１４】

「ＵＬＫｔｉｄｅ」と称される、ＵＬＫ１酵素のための基質として役立つ組換えペプチドも本明細書において提供される。ＵＬＫｔｉｄｅペプチドは、ＵＬＫ１キナーゼ活性のための代理マーカーとしてｉｎ　ｖｉｔｒｏで使用することができる。ある特定の実施形態では、アミノ酸配列ＹＡＮＷＬＡＡＳＩＹＬＤＧＫＫＫ（配列番号１）を含む組換えペプチドが提供される。一部の実施形態では、ＵＬＫｔｉｄｅペプチドの変異体が提供される。例えば、変異体ペプチドは、ロイシン等、－３位（配列番号１の残基５に対応する）に任意の疎水性残基を有する。他の例において、ペプチドは、フェニルアラニンまたはチロシン等、＋１位（配列番号１の残基９に対応する）に任意の疎水性残基を有する。ある特定の実施形態では、ペプチドは、＋２位（配列番号１の残基１０に対応する）に任意の疎水性残基を有する。ある特定の実施形態では、組換えペプチドは、下記の配列の１つを含む：

ＥＡＮＷＬＡＡＳＩＹＬＤＧＫＫＫ（配列番号２）
ＹＡＮＷＬＡＡＳＩＹＬＤＫＫＫＫ（配列番号３）
ＹＡＮＷＭＡＡＳＩＹＬＤＧＫＫＫ（配列番号４）
ＹＡＮＷＲＡＡＳＩＹＬＤＧＫＫＫ（配列番号５）
ＹＡＮＷＬＡＡＳＤＹＬＤＧＫＫＫ（配列番号６）
ＹＡＮＷＬＡＡＳＩＤＬＤＧＫＫＫ（配列番号７）。

【０２１５】

ある特定の実施形態では、組換えペプチドは、フルオロフォアまたは放射性同位体等であるがこれらに限定されない検出可能な標識とコンジュゲートされている。

【０２１６】

現在開示されている化合物は、少なくとも１つの不斉中心または幾何学的中心、ｃｉｓ－ｔｒａｎｓ中心（Ｃ＝Ｃ、Ｃ＝Ｎ）を有し得る。該構造のすべてのキラル、ジアステレオマー、ラセミ、メソ、回転および幾何異性体は、別段の指定がない限り、意図されている。化合物は、単一の異性体として、または異性体の混合物として単離することができる。化合物のすべての互変異性体も、本開示の一部とみなされる。現在開示されている化合物は、化合物中に存在する原子のすべての同位体も含み、これは、重水素、トリチウム、１８Ｆ等を含むことができるがそれらに限定されない。

【０２１７】

開示化合物の「プロドラッグ」も本明細書において企図されている。プロドラッグは、対象へのプロドラッグの投与後に、加水分解、代謝等のｉｎ　ｖｉｖｏ生理作用を介して化学的に修飾されて活性化合物となる、活性または不活性化合物である。用語「プロドラッグ」は、本文全体を通して使用される場合、エステル、アミドおよびリン酸塩等の薬理学的に許容される誘導体を意味し、そのため、誘導体の得られたｉｎ　ｖｉｖｏ生体内変化生成物は、本明細書において記載されている化合物において定義されている通りの活性薬物である。プロドラッグは、好ましくは、優れた水溶解度、バイオアベイラビリティーの増大を有し、活性阻害剤にｉｎ　ｖｉｖｏで容易に代謝される。本明細書において記載されている化合物のプロドラッグは、修飾が日常的操作またはｉｎ　ｖｉｖｏのいずれかによって親化合物に開裂されるような手法で、化合物中に存在する官能基を修飾することによって、調製され得る。プロドラッグを作製し使用することに関与する適合性および技術は、当業者に周知である。エステルを伴うプロドラッグの一般的考察については、ＳｖｅｎｓｓｏｎおよびＴｕｎｅｋ、Ｄｒｕｇ　Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　１６５（１９８８）ならびにＢｕｎｄｇａａｒｄ、Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ（１９８５）を参照されたい。

【０２１８】

用語「プロドラッグ」は、プロドラッグが対象に投与されると本発明の活性な親薬物をｉｎ　ｖｉｖｏで放出する任意の共有結合した担体を含むことも意図されている。プロドラッグは、溶解度およびバイオアベイラビリティー等の活性剤医薬品に関する特性を頻繁に増強されてきたため、本明細書において開示されている化合物を、プロドラッグ形態で送達することができる。故に、現在開示されている化合物のプロドラッグ、プロドラッグ

を送達する方法およびそのようなプロドラッグを含有する組成物も企図されている。開示化合物のプロドラッグは、典型的には、修飾が日常的操作またはｉｎ　ｖｉｖｏのいずれかによって開裂されて親化合物を産出するような手法で、化合物中に存在する１つまたは複数の官能基を修飾することによって、調製される。プロドラッグは、ｉｎ　ｖｉｖｏで開裂されて対応するアミノおよび／またはホスホン酸基をそれぞれ産出する任意の基で官能化された、ホスホン酸および／またはアミノ基を有する化合物を含む。プロドラッグの例は、限定されないが、アシル化アミノ基および／またはホスホン酸エステルもしくはホスホン酸アミド基を有する化合物を含む。特定の例において、プロドラッグは、イソプロピルホスホン酸エステル等の低級アルキルホスホン酸エステルである。

【０２１９】

開示化合物の保護された誘導体も企図されている。開示化合物とともに使用するための様々な好適な保護基は、ＧｒｅｅｎｅおよびＷｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ；第３版；Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、１９９９において開示されている。

【０２２０】

概して、保護基は、分子の残りの部分に影響を及ぼさないと予想される条件下で除去される。これらの方法は、当業者に周知であり、酸加水分解、水素化分解等を含む。１つの好ましい方法は、遊離ホスホネートを産出するための、ＴＭＳ－Ｂｒ媒介性エステル開裂におけるもの等の、Ｌｅｗｉｓ酸性条件を使用するホスホン酸エステルの開裂等、エステルの除去を伴う。第２の好ましい方法は、アルコール、酢酸等またはそれらの混合物等の好適な溶媒系中、パラジウム炭素を利用する水素化分解によるベンジル基の除去等、保護基の除去を伴う。ｔ－ブトキシカルボニル保護基を含むｔ－ブトキシベースの基は、水、ジオキサンおよび／または塩化メチレン等の好適な溶媒系中、ＨＣｌまたはトリフルオロ酢酸等の無機または有機酸を利用して、除去することができる。アミノおよびヒドロキシ官能基のアミノを保護するのに好適な別の例示的な保護基は、トリチルである。他の従来の保護基が既知であり、好適な保護基は、当業者によって、ＧｒｅｅｎｅおよびＷｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ；第３版；Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、１９９９を参考にして選択することができる。アミンが脱保護されたら、得られた塩を容易に中和して、遊離アミンを産出することができる。同様に、ホスホン酸部分等の酸部分の覆いが外されたら、化合物を酸化合物またはその塩として単離してよい。

【０２２１】

本明細書において開示されている化合物を、結晶化することができ、単結晶性形態で、または異なる結晶多形の組合せとして提供することができる。そのため、化合物を、異なる結晶形態、結晶性、液晶性または非結晶性（アモルファス）形態等、１つまたは複数の物理的形態で提供することができる。化合物のそのような異なる物理的形態は、例えば、異なる溶媒または溶媒の異なる混合物を再結晶に使用して、調製することができる。代替的にまたは付加的に、異なる多形は、例えば、異なる温度で再結晶を実施することによって、および／または再結晶中に冷却速度を変更することによって、調製することができる。多形の存在は、Ｘ線結晶学によって、または一部の場合において、固相ＮＭＲ分光法、ＩＲ分光法等の別の分光技術によって、または示差走査熱量測定によって、決定することができる。

【０２２２】

（方法）

本明細書において開示されている化合物は、異常なまたは正常でないオートファジーによって媒介される疾患を治療するまたは阻害する際に有用となり得る。そのような疾患において、本明細書において開示されている化合物は、過度のまたは望ましくないオートファジー、すなわち、疾患を誘発すること、悪化させること、または維持することを、阻害することができる。例証的な疾患は、遺伝子ＳＴＫ１１、ＰＴＥＮ、ＴＳＣ１、ＴＳＣ２および／またはＰＩＫ３ＣＡにおける突然変異から生じる、あるいは、ｍＴＯＲ基質バイ

オマーカーであるホスホ－Ｓ６Ｋまたはホスホ－４ｅｂｐ１によって示される、疾患または状態を含む。例証的な疾患は、結節性硬化症（ＴＳＣ）、がん、新生物、クローン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、および成人期神経変性を伴う小児期非進行性脳症（ＳＥＮＤＡ）を含むがこれらに限定されない。例証的ながんは、膠芽細胞腫、転移性固形腫瘍、乳がん、前立腺がん、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎細胞癌、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病、黒色腫、腺癌、結腸直腸、および腎臓がんを含むがこれらに限定されない。

【０２２３】

ある特定の実施形態では、化合物は、望ましくないオートファジーが治療的に開始または増強された状態または疾患を改善する。そのような疾患または状態において、組合せ療法におけるＵＬＫ１阻害剤の投与は、望ましくないオートファジーを阻害する。そのような療法は、ｍＴＯＲ阻害剤投与を含む。非限定的な例証的なｍＴＯＲ阻害剤は、ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、リダフォロリムス、ＮＶＰＢＥＺ２３５、ＢＧＴ２２６、ＸＬ７６５、ＧＤＣ０９８０、ＳＦ１１２６、ＰＫＩ５８７、ＰＦＯ４６９，１５０２、ＧＳＫ２，１２６，４５８、ＩＮＫ１２８、ＴＯＲＫｉＣＣ２２３、ＯＳＩ０２７、ＡＺＤ８０５５、ＡＺＤ２０１４、およびＰａｌｏｍｉｄ　５２９を含む。例証的な間接的ｍＴＯＲ阻害剤は、メトホルミンおよびＡＩＣＡＲ（５－アミノ－１－β－Ｄ－リボフラノシル－イミダゾール－４－カルボキサミド）を含む。ｍＴＯＲ阻害剤による治療のための、故に、ＵＬＫ１阻害剤との共投与治療に適している例証的な疾患または状態は、免疫抑制（移植片拒絶を予防するため等）、抗再狭窄（例えば、血管形成術後）、がん（例えば、腎細胞癌、膵臓、ＴＳＣ、リンパ腫、子宮内膜、乳房、結腸、前立腺、膠芽細胞腫、星状細胞腫、多発性骨髄腫、肝細胞癌）、コーデン症候群、ポイツ・ジェガーズ症候群、結節性硬化症、ＬＡＭ（リンパ脈管筋腫症）、および加齢黄斑変性を含む。

【０２２４】

本明細書において開示されている化合物は、例えば、ｍＴＯＲ阻害剤耐性疾患等の難治性疾患を有する対象に投与してもよい。非限定的な例証的な難治性疾患は、膠芽細胞腫、転移性固形腫瘍、乳がん、前立腺がん、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、腎細胞癌、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病、黒色腫、腺癌、結腸直腸、および腎臓がんを含む。

【０２２５】

ある特定の実施形態では、対象は、ＵＬＫ１阻害剤による治療を必要とする、または必要とすると認識されている。対象は、ＵＬＫ１阻害剤による治療に適しているとして選択され得る。例えば、対象は、ｍＴＯＲ阻害剤の投与によって引き起こされた腫瘍細胞における望ましくないオートファジーを阻害する作用物質を必要としていてよい。

【０２２６】

ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物によって提供されるオートファジー阻害が、損傷細胞の浄化を刺激し、損傷および造腫瘍性細胞の消散を早める。

【０２２７】

現在ＴＳＣに利用可能な治療は、薬物ラパマイシン、その類似体（「ラパログ」と呼ばれる）および他のｍＴＯＲ阻害剤等、これらの患者の細胞において見られるｍＴＯＲ上昇を抑制することができる薬物である。ラパログおよびより新しい直接的なｍＴＯＲ阻害薬による治療は、ｍＴＯＲによるその封鎖が軽減されると、ＵＬＫ１の活性化につながる。その上、ＵＬＫ１は通常、細胞に、それら自体の一部および代謝物を再生利用させることによってストレス時に生き続けるように、生存シグナルを提供する。これらの所見は、ラパマイシンまたは他のｍＴＯＲ阻害剤で治療された患者において、これらの薬物によるＵＬＫ１の活性化が、腫瘍細胞および他のＴＳＣ欠損細胞を治療中実際に生きさせ、腫瘍細胞の完全な根絶を予防することを示唆している。ｍＴＯＲ阻害剤を、本明細書で記載される通りのＵＬＫ１阻害剤と組み合わせることにより、ｍＴＯＲ阻害剤によりＴＳＣおよびリンパ脈管筋腫症（「ＬＡＭ」）において見られる控えめであるがプラスの効果を、はる

かに持続性が高く強固な応答に変換することができる。実際に、ＬＫＢ１欠損腫瘍細胞における培養中の相乗的な組合せは、治療的殺傷について劇的な相乗効果を示した。ある特定の実施形態では、本明細書において開示されているＵＬＫ１阻害剤は、すべてのＴＳＣ患者およびＬＡＭまたはＡＭＬ（血管筋脂肪腫）が自発的に生じている任意の患者の助けとなる。ＵＬＫ１構成要素は体のすべての細胞において発現されるため、ＵＬＫ１およびｍＴＯＲ薬を組み合わせることにより、ＴＳＣによって影響を受けるすべての臓器：脳（結節、ＳＥＧＡ）、腎臓（ＡＭＬ）、皮膚線維腫、心臓横紋筋肉腫、および肺ＬＡＭ病変に有益となる。

【０２２８】

ある特定の実施形態では、ＵＬＫ１およびｍＴＯＲ阻害剤の治療組合せは、より恒久的かつ持続的な応答を提供し、これは、患者が生涯にわたってｍＴＯＲ阻害剤を服用し続ける必要のない、腫瘍細胞の完全な根絶または腫瘍性ではないＴＳＣ欠損細胞型（例えば、脳結節）に対する機能回復を意味し得る。ＵＬＫ１がすべての細胞型においてｍＴＯＲによってブロックされるという発見およびＵＬＫ１小分子阻害剤が発見されたという事実は、これを、ｍＴＯＲ薬と合理的に組み合わせるための可能な眼り幅広い新たな治療選択肢の１つにしている。

【０２２９】

ラパログおよびより新しい直接的なｍＴＯＲ阻害薬による治療は、ｍＴＯＲによるその阻害が軽減されると、ＵＬＫ１の活性化につながる。これは、ＵＬＫ１活性のマーカーを生検において使用することができ、ラパログまたは他のｍＴＯＲ阻害剤からのｍＴＯＲ封鎖の効能を決定するためのＴＳＣ患者由来の血液試料が、ＵＬＫ１からのシグナルが「向上」するのに伴ってｍＴＯＲがどの程度下落するかに比例することを意味する。重要なことに、ｍＴＯＲ阻害はＵＬＫ１を活性化するために十分であり、ＵＬＫ１のＡＭＰＫリン酸化はこの状態において必要ではない。

【０２３０】

ｍＴＯＲ活性の現在のマーカーはすべて、ｍＴＯＲがブロックされた場合に低下し（ホスホ－Ｓ６、ホスホ－Ｓ６Ｋ１、ホスホ－４ｅｂｐ１）、これも有用であるが、時に、基本的に低く、次いで、いかに有効な治療であるかに比例して、治療とともに増大するシグナルを定量化することは、より容易である。故に、２セットの抗体の組合せ（ｍＴＯＲ基質リン酸化部位およびＵＬＫ１基質リン酸化部位）を使用することは、次いで、ヒト臨床試料に対して試験することができる抗体の有意義なパネルを提供するはずである。

【０２３１】

ｍＴＯＲ阻害剤が疾患の治療に有効である可能性を決定するための方法も開示されている。一部の実施形態では、方法は、ｍＴＯＲ阻害剤を投与した対象由来の生物学的試料におけるｍＴＯＲ基質であるホスホ－Ｓ６Ｋまたはホスホ－４ｅｂｐ１の少なくとも一方のレベルを検出する１つまたは複数のアッセイを実施するステップと、ｍＴＯＲ基質であるホスホ－Ｓ６Ｋまたはホスホ－４ｅｂｐ１の少なくとも一方のレベルを、正常な対応する組織のそれぞれの対照レベルと比較するステップとを含む。それぞれの対照と比較した場合の、ｍＴＯＲ基質であるホスホ－Ｓ６Ｋまたはホスホ－４ｅｂｐ１の少なくとも一方のレベルにおける増大の検出は、ｍＴＯＲ阻害剤が、対象における疾患の治療に有効であることを示している。

【０２３２】

ある特定の実施形態では、阻害剤は、クロロキンおよびクロロキン誘導体のようなリソソーム作用剤のはるかに広範な使用と比較した場合に、オートファジー経路におけるＡＴＧ遺伝子を阻害するという意味で、選択的オートファジーメディエーターであり、これらは、リソソーム機能を破壊することによりオートファジーを停止させるが、オートファジーに非常に非特異的であることから、他の潜在的な合併症も引き起こすものである。

【０２３３】

ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、ＵＬＫ１の触媒ＡＴＰ結合ポケットと結合するＡＴＰ競合性結合剤である。ある特定の実施形態では、本

明細書において開示されている化合物は、可逆的阻害剤である。
【０２３４】
ＵＬＫｔｉｄｅペプチドを使用してＵＬＫ１のキナーゼ活性を阻害する化合物を同定するためのスクリーニングアッセイがさらに提供される。一部の実施形態では、方法は、候補化合物、ＵＬＫ１および組換えＵＬＫｔｉｄｅペプチド（またはその変異体）を接触させるステップと；候補化合物の存在下および非存在下で、組換えペプチドのリン酸化を検出するステップと；候補化合物の非存在下と比較して候補化合物の存在下で組換えペプチドのリン酸化が減少している場合に、ＵＬＫ１のキナーゼ活性を阻害する化合物を同定するステップとを含む。
【０２３５】
（組成物）
本開示の別の態様は、対象への投与のために調製された、治療有効量の、本明細書において開示されている化合物の１つまたは複数を含む、医薬組成物を含む。開示化合物の治療有効量は、投与ルート、対象の種および治療されている対象の物理的特徴によって決まることになる。考慮に入れることができる具体的な要因は、疾患の重症度および段階、体重、食習慣ならびに併用薬剤を含む。開示化合物の治療有効量を決定するためのこれらの要因の関係は、当業者によって理解されている。医薬組成物は、ＵＬＫ１阻害剤およびｍＴＯＲ阻害剤の両方を、単一投薬単位または形態で含んでよい。
【０２３６】
対象への投与のための医薬組成物は、最適な分子に加えて、担体、増粘剤、賦形剤、緩衝剤、保存剤、表面活性剤等、少なくとも１つのさらなる薬学的に許容される添加物を含むことができる。医薬組成物は、抗菌剤、抗炎症剤、麻酔薬等、１つまたは複数のさらなる活性成分も含むことができる。これらの製剤に有用な薬学的に許容される担体は、従来のものである。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ著、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．、Ｅａｓｔｏｎ、ＰＡ、第１９版（１９９５）は、本明細書において開示されている化合物の薬学的送達に好適な組成物および製剤について記載している。
【０２３７】
概して、担体の性質は、用いられている特定の投与モードによって決まることになる。例えば、非経口製剤は、通例、水、生理食塩水、平衡塩類溶液、デキストロース水溶液、グリセロール等の、薬学的かつ生理学的に許容される流体をビヒクルとして含む、注射用流体を含有する。固体組成物（例えば、散剤、丸剤、錠剤、またはカプセル剤形態）では、従来の非毒性固体担体は、例えば、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、またはステアリン酸マグネシウムを含むことができる。生物学的に中性の担体に加えて、投与される医薬組成物は、湿潤または乳化剤、保存剤、およびｐＨ緩衝剤等、例えば酢酸ナトリウムまたはモノラウリン酸ソルビタン等の、少量の非毒性補助物質を含有することができる。
【０２３８】
本明細書において開示されている医薬組成物は、開示化合物の薬学的に許容される塩および／または溶媒和物から形成されたものを含む。医薬組成物は、経口、経直腸、鼻腔内、肺内、もしくは経皮送達を含む様々な粘膜投与モードによって、または他の表面への局所送達によって、対象に投与することができる。任意選択で、組成物は、筋肉内、皮下、静脈内、動脈内、関節内、腹腔内、髄腔内、脳室内、または非経口ルートによるものを含む非粘膜ルートによって、投与することができる。他の代替的な実施形態では、化合物を、対象を起源とする細胞、組織または臓器への直接曝露によって、ｅｘ ｖｉｖｏで投与することができる。
【０２３９】
医薬組成物を製剤化するために、化合物を、種々の薬学的に許容される添加物、および化合物の分散のための基剤またはビヒクルと組み合わせることができる。所望の添加物は、アルギニン、水酸化ナトリウム、グリシン、塩酸、クエン酸等のｐＨ制御剤を含むがこ

れらに限定されない。加えて、局所麻酔薬（例えば、ベンジルアルコール）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール）、吸着阻害剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ　８０またはＭｉｇｌｙｏｌ　８１２）、溶解度増強剤（例えば、シクロデキストリンおよびその誘導体）、安定剤（例えば、血清アルブミン）、および還元剤（例えば、グルタチオン）を含むことができる。当技術分野において周知である多くの他の好適なアジュバントの中でも、水酸化アルミニウム（例えば、Ａｍｐｈｏｇｅｌ、Ｗｙｅｔｈ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、Ｍａｄｉｓｏｎ、ＮＪ）、フロイントアジュバント、ＭＰＬ（商標）（３－Ｏ－脱アシル化モノホスホリル脂質Ａ；Ｃｏｒｉｘａ、Ｈａｍｉｌｔｏｎ、ＩＮ）およびＩＬ－１２（Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡ）等のアジュバントを、組成物に含むことができる。組成物が液体である場合、製剤の張度は、単一とみなされる０．９％（ｗ／ｖ）の生理食塩水の張度を参照して測定した場合、典型的に、実質的、不可逆的な組織損傷が投与部位において誘発されないと予想される値に調整される。概して、溶液の張度は、約０．５から約２．０、または約０．８から約１．７等、約０．３から約３．０の値に調整される。

【０２４０】

化合物を基剤またはビヒクルに分散させることができ、これらは、化合物を分散させる能力を有する親水性化合物、および任意の所望の添加物を含むことができる。基剤は、ポリカルボン酸またはその塩、カルボン酸無水物（例えば、無水マレイン酸）と他のモノマー（例えば、メチル（メタ）アクリレート、アクリル酸等）とのコポリマー、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の親水性ビニルポリマー、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース誘導体、ならびにキトサン、コラーゲン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ヒアルロン酸、およびそれらの非毒性金属塩等の天然ポリマーを含むがこれらに限定されない、幅広い好適な化合物から選択することができる。多くの場合、生分解性ポリマーは、基剤またはビヒクルとして選択され、例えば、ポリ乳酸、ポリ（乳酸－グリコール酸）コポリマー、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ（ヒドロキシ酪酸－グリコール酸）コポリマーおよびそれらの混合物である。代替的にまたは付加的に、ポリグリセリン脂肪酸エステル、スクロース脂肪酸エステル等の合成脂肪酸エステルをビヒクルとして用いることができる。親水性ポリマーおよび他のビヒクルを単独でまたは組み合わせて使用することができ、部分結晶化、イオン結合、架橋結合等によって、増強された構造的完全性をビヒクルに付与することができる。ビヒクルは、流体または粘性溶液、ゲル、ペースト、粉末、マイクロスフィア、および粘膜表面への直接適用のためのフィルムを含む様々な形態で、提供され得る。

【０２４１】

化合物を、基剤またはビヒクルと、様々な方法に従って組み合わせることができ、化合物の放出は、拡散、ビヒクルの崩壊、または水チャネルの関連形成によってできる。一部の状況では、化合物は、好適なポリマー、例えば、イソブチル２－シアノアクリレート（例えば、Ｍｉｃｈａｅｌら、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｙ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４３：１～５、１９９１を参照）から調製されたマイクロカプセル（マイクロスフィア）またはナノカプセル（ナノスフィア）中に分散され、生体適合性分散媒中に分散されて、長期間にわたって、持続送達および生物学的活性を産出する。

【０２４２】

本開示の組成物は、生理的条件に近似するために必要とされる場合、薬学的に許容されるビヒクル物質として、ｐＨ調整および緩衝剤、張度調整剤、湿潤剤等、例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、モノラウリン酸ソルビタン、およびオレイン酸トリエタノールアミンの物質を代替的に含有することができる。固体組成物では、例えば、医薬品グレードの、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム等を含む、従来の非毒性の薬学的に許容されるビヒクルを使用することができる。

【０２４３】

化合物を投与するための医薬組成物は、溶液、マイクロエマルション、または高濃度の活性成分に好適な他の秩序構造として製剤化することもできる。ビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等）、およびそれらの好適な混合物を含有する、溶媒または分散媒であってよい。溶液に適正な流動性は、例えば、レシチン等のコーティングの使用によって、分散性製剤の場合には所望の粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって、維持することができる。多くの場合において、組成物中に、等張剤、例えば、砂糖、マンニトールおよびソルビトール等の多価アルコール、または塩化ナトリウムを含むことが望ましいと予想される。化合物の長期的吸収は、組成物中に、吸収を遅延させる作用物質、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを含むことによって、もたらすことができる。

【０２４４】

ある特定の実施形態では、化合物を、時間放出製剤で、例えば、徐放性ポリマーを含む組成物で、投与することができる。これらの組成物は、急速な放出から保護するビヒクル、例えば、ポリマー、マイクロカプセル化送達系または生体接着性ゲル等の制御放出ビヒクルを用いて調製することができる。本開示の種々の組成物における長期的送達は、吸収を遅延させる組成物剤中に、例えば、モノステアリン酸アルミニウムヒドロゲルおよびゼラチンを含むことによって、もたらすことができる。制御放出製剤が所望される場合、本開示に従って使用するために好適な制御放出結合剤は、活性剤に対して不活性であり、化合物および／または他の生物学的活性剤を組み込むことができる、任意の生体適合性制御放出材料を含む。多数のそのような材料が当技術分野において既知である。有用な制御放出結合剤は、それらの送達後に、生理的条件下で（例えば、粘膜表面で、または体液の存在下で）、ゆっくり代謝される材料である。適切な結合剤は、持続放出製剤において使用するために当技術分野において周知の生体適合性ポリマーおよびコポリマーを含むがこれらに限定されない。そのような生体適合性化合物は、周辺組織に対して非毒性かつ不活性であり、鼻の刺激、免疫応答、炎症等の有意な有害副作用を引き起こさない。これらは、生体適合性でもあり、体内から簡単に排除される、代謝生成物に代謝される。

【０２４５】

本開示において使用するための例示的なポリマー性材料は、加水分解性エステル結合を有するコポリマーおよびホモポリマーポリエステルに由来するポリマーマトリックスを含むがこれらに限定されない。これらのうち若干数は、生分解性であり、毒性がないまたは低い分解生成物につながることが当技術分野において既知である。例示的なポリマーは、ポリグリコール酸およびポリ乳酸、ポリ（ＤＬ－乳酸－ｃｏ－グリコール酸）、ポリ（Ｄ－乳酸－ｃｏ－グリコール酸）、ならびにポリ（Ｌ－乳酸－ｃｏ－グリコール酸）を含む。他の有用な生分解性または生体内分解性ポリマーは、ポリ（イプシロン－カプロラクトン）、ポリ（イプシロン－アプロラクトン－ＣＯ－乳酸）、ポリ（イプシロン．－アプロラクトン－ＣＯ－グリコール酸）、ポリ（ベーター－ヒドロキシ酪酸）、ポリ（アルキル－２－シアノアクリレート）等のポリマー、ポリ（メタクリル酸ヒドロキシエチル）、ポリアミド、ポリ（アミノ酸）（例えば、Ｌ－ロイシン、グルタミン酸、Ｌ－アスパラギン酸等）、ポリ（エステル尿素）、ポリ（２－ヒドロキシエチルＤＬ－アスパルタミド）等のヒドロゲル、ポリアセタールポリマー、ポリオルトエステル、ポリカーボネート、ポリマレアミド、多糖、ならびにそれらのコポリマーを含むがこれらに限定されない。そのような製剤を調製するための多くの方法が、当業者に周知である（例えば、Ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ａｎｄ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｊ．Ｒ．Ｒｏｂｉｎｓｏｎ編、Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９７８を参照）。他の有用な製剤は、制御放出マイクロカプセル（米国特許第４，６５２，４４１号および同第４，９１７，８９３号）、マイクロカプセルおよび他の製剤を作製する際に有用な乳酸－グリコール酸コポリマー（米国特許第４，６７７，１９１号および同第４，７２８，７２１号）および水溶性ペプチド用の持続放出組成物（米国特許第４，６７５，１８９号）を含む。

【０２４６】

本開示の医薬組成物は、典型的には、製造、貯蔵および使用の条件下で、無菌かつ安定である。無菌溶液は、化合物を、必要とされる量で、適切な溶媒中、本明細書において挙げられている成分の１つまたは組合せとともに組み込むことによって、必要に応じて、続いて、濾過滅菌によって、調製することができる。概して、分散液は、化合物および／または他の生物学的活性剤を、塩基性分散媒および本明細書において挙げられているものから必要とされる他の成分を含有する無菌ビヒクルに組み込むことによって、調製される。無菌粉末の場合、調製方法は、予め滅菌濾過したその溶液から化合物プラス任意のさらなる所望の成分の粉末を産出する、真空乾燥およびフリーズドライを含む。微生物の作用の予防は、種々の抗菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサール等によって遂行することができる。

【０２４７】

本開示の種々の治療方法に従って、化合物を、対象に、治療または予防が求められる障害の管理に関連する従来の方法論と一致する様式で、送達することができる。本明細書における開示に従って、予防または治療有効量の化合物および／または他の生物学的活性剤は、そのような治療を必要とする対象に、選択された疾患もしくは状態またはその１つもしくは複数の症状を、予防する、阻害する、および／または改善するために十分な時間にわたっておよび条件下で、投与される。

【０２４８】

本開示の化合物の投与は、予防的または治療的目的のいずれかのためであってよい。予防的に提供される場合、化合物は、あらゆる症状の前に提供される。化合物の予防的投与は、任意のその後の疾患プロセスを予防するまたは改善するために役立つ。治療的に提供される場合、化合物は、疾患または感染症の症状の発症時（または直後）に提供される。

【０２４９】

予防的および治療的目的のために、化合物を、対象に、経口ルートによってまたは単一ボーラス送達で、連続的な送達（例えば、連続的な経皮、粘膜または静脈内送達）を介して、長期間にわたって、あるいは、反復投与プロトコールで（例えば、毎時、毎日または毎週、反復投与プロトコールによって）、投与することができる。化合物の治療有効投薬量は、本明細書で説明されている通りの標的とされる疾患または状態に関連する１つまたは複数の症状または検出可能な状態を緩和するための臨床的に有意な結果を産出すると予想される長期の予防または治療レジメン内の反復用量として、提供することができる。この文脈における有効投薬量の決定は、典型的には、ヒト臨床試験によって追跡調査した動物モデル研究に基づき、対象において標的とされる疾患の症状または状態の発生または重症度を有意に低減させる投与プロトコールによってガイドされる。この点で好適なモデルは、例えば、ネズミ、ラット、鳥、イヌ、ヒツジ、ブタ、ネコ、非ヒト霊長類、および当技術分野において既知である他の認められている動物モデル対象を含む。代替的に、有効投薬量は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏモデルを使用して決定することができる。そのようなモデルを使用すると、治療有効量の化合物を投与するための適切な濃度および用量（例えば、標的とされる疾患の１つまたは複数の症状を緩和するために有効な量）を決定するために必要とされるのは、普通の計算および調整のみである。代替的な実施形態では、有効量または有効用量の化合物は、治療的または診断的目的いずれかのために、本明細書で説明されている通りの、疾患または状態と相関する１つまたは複数の選択された生物学的活性を単純に阻害または増強し得る。

【０２５０】

化合物の実際の投薬量は、対象の疾患の兆しおよび特定の状況（例えば、対象の年齢、大きさ、体の調子、症状の程度、感受性因子等）、投与の時間およびルート、同時発生的に投与されている他の薬物または治療、ならびに対象において所望の活性または生物学的応答を誘起するための化合物の特異的な薬理学等の要因に従って変動することになる。投薬レジメンは、最適な予防的または治療的応答を提供するために調整することができる。治療有効量はまた、化合物および／または他の生物学的活性剤の任意の毒性または有害な副作用を、臨床面で、治療的に有益な効果が上回るものでもある。本開示の方法および製

剤内の治療有効量の化合物および／または他の生物学的活性剤の非限定的範囲は、約０．０５ｍｇ／ｋｇから約５ｍｇ／ｋｇ体重、または約０．２ｍｇ／ｋｇから約２ｍｇ／ｋｇ体重等、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重から約２０ｍｇ／ｋｇ体重である。

【０２５１】

投薬量は、標的部位（例えば、肺または体循環）における所望の濃度を維持するために、担当臨床医によって変動させることができる。送達モード、例えば、経表皮、経直腸、経口、肺内、骨内、または鼻腔内送達対静脈内もしくは皮下もしくは筋肉内送達に基づいて、より高いまたはより低い濃度を選択することができる。投薬量は、投与される製剤、例えば、肺内スプレー対粉末、持続放出経口対注射された粒子または経皮送達製剤等の放出速度に基づいて調整することもできる。

【０２５２】

本明細書において開示されている化合物を、さらなる治療剤、特に、上述した通りのｍＴＯＲ阻害剤と、共投与してもよい。共投与のためのさらなる作用物質は、抗糖尿病剤、コレステロール低下剤、抗炎症剤、抗菌剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、サイトカインアンタゴニスト、免疫抑制薬、抗がん剤、抗ウイルス剤、サイトカイン、増殖因子、免疫調節薬、プロスタグランジンまたは抗血管過剰増殖化合物を含むがこれらに限定されない。

【０２５３】

本開示は、本明細書において記載されている医薬組成物、活性成分、ならびに／または哺乳動物対象における疾患および他の状態の予防および治療において使用するためにそれらを投与するための手段を含有する、キット、包装およびマルチ容器ユニットも含む。診断的使用のためのキットも提供される。ある特定の実施形態では、これらのキットは、本明細書において記載されている化合物の１つまたは複数を含有する、容器または製剤を含む。一例において、この構成要素は、対象への送達のための医薬調製物に製剤化される。化合物は、任意選択で、バルク分注容器もしくはユニットまたはマルチユニット剤形に含有される。任意選択の分注手段、例えば、肺内または鼻腔内スプレーアプリケーターを提供することができる。包装材料は、任意選択で、治療目的および／または包装された医薬品作用物質を使用することができる様式を示すための標識または指示を含む。

【０２５４】

別段の指示がない限り、本明細書および請求項において使用される、成分の分量、分子量等の特性、反応条件等を表現するすべての数字は、いずれの場合も用語「約」によって修飾されているものとして理解すべきである。したがって、それに反する指示がない限り、下記の明細書および添付の請求項において説明されている数値パラメーターは、本発明によって取得されることが求められる所望の特性に応じて変動し得る近似である。少なくとも、同等物の教義の適用を請求項の範囲に限定しようとする試みとしてではなく、各数値パラメーターは、少なくとも、報告された有効桁の数を考慮し、普通の丸め技術を適用することにより、解釈されるべきである。

【０２５５】

本発明の広い範囲を説明している数値範囲およびパラメーターは近似であるにもかかわらず、具体例において説明されている数値は、可能な限り正確に報告されている。しかしながら、任意の数値は、それらのそれぞれの試験測定において見られる標準偏差に必然的に起因する、ある特定の誤差を本質的に含有する。

【０２５６】

本明細書においてどのような値および範囲が提供されていても、これらの値および範囲によって包括されるすべての値および範囲は、本発明の範囲内に包括されるようになっていることを理解すべきである。その上、これらの範囲内に収まるすべての値、および値の範囲の上限または下限も、本出願によって企図されている。

【０２５７】

当業者ならば、日常実験以上のものを使用することなく、本明細書において記載されている、具体的な手順、実施形態、請求項および実施例の、多数の同等物を認識すると予想

され、または解明できると予想される。そのような同等物は、本発明の範囲内とみなされ、それに添付する請求項によって網羅された。例えば、反応時間、反応の大きさ／体積、ならびに溶媒、触媒、圧力、大気条件、例えば、窒素雰囲気、および還元／酸化剤等の実験試薬を含むがこれらに限定されない、当技術分野で認識されている代替物を用い、日常実験以上のものを使用することのない、反応条件における修正は、本出願の範囲内であることを理解すべきである。

【０２５８】

下記の実施例は、本発明のアッセイ、スクリーニング、および治療方法をどのように作製し使用するかという完全な開示および記載を当業者に提供するように提案するものであり、本発明者らが本発明とみなすものの範囲を制限することを意図するものではない。

【実施例】

【０２５９】

本発明はここで、以下の実施例を参照して記載される。これらの実施例は、例証のみの目的のために提供されるものであり、本発明は、これらの実施例に限定されるわけではなく、むしろ本明細書において提供される教示の結果として明白であるすべての変動を包含する。別段明記しない限り、本明細書に記載される合成のための出発物は、市販品または既知の合成手順により得て、更には精製せずに使用した。全溶媒は市販品を購入して使用した。

【０２６０】

（方法）

マイクロ波照射下で実施した反応は、ＣＥＭ１０ｍＬ反応容器またはＣｈｅｍ　Ｇｌａｓｓ厚壁圧力容器（１００ｍＬ、３８ｍｍ×１９０ｍｍ）の何れかを使用し、ＣＥＭ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒマイクロ波反応器中で行った。反応の進行は、逆相ＨＰＬＣおよび／または薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）によりモニターした。液体クロマトグラフィー－質量分析は、水および０．１％ギ酸でドープしたアセトニトリルまたはメタノールを使用し、ＷａｔｅｒｓまたはＳｈｉｍａｄｚｕ　ＨＰＬＣ機器の何れかを使用して行った。逆相精製は、水および０．１％ギ酸でドープしたアセトニトリルまたはメタノールを使用して行った。ＴＬＣは、シリカゲル６０　Ｆ２５４コーティング済みプレート（０．２５ｍｍ）を使用して行った。フラッシュクロマトグラフィーは、シリカゲル（粒径３２～６３μｍ）または酸化アルミニウム（活性化、塩基性、約１５０メッシュサイズ）を使用して行った。全ての生成物は、ＵＶランプおよび／もしくはヨウ素および／もしくはＣＡＭまたは塩基性$KMnO_4$を検出目的で使用し、ＴＬＣ分析（単一スポット、特に明記しない限り）により均一になるよう精製した。ＮＭＲスペクトルは、周囲温度にて４００ＭＨｚ分光器上で記録した。^1Hおよび^{13}C　ＮＭＲの化学シフトは、内部標準として残留する溶媒を使用し、δとして報告する；ＣＤＣｌ$_3$：７．２６、７７．１６ｐｐｍ；ＣＤ$_3$ＯＤ：３．３１、４９．００ｐｐｍ；ＤＭＳＯ－ｄ６：２．５０、３９．５２ｐｐｍ、ＣＤ$_3$ＣＮ：１．９４（^1H）、１．３２（^{13}C）ｐｐｍ。略語を使用した：質量分析（ＭＳ）、炭素担持パラジウム（Ｐｄ－Ｃ）、アセトニトリル（ＭｅＣＮ）、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、ジエチルエーテル（Et_2O）、酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）、エタノール（ＥｔＯＨ）、メタノール（ＭｅＯＨ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）。

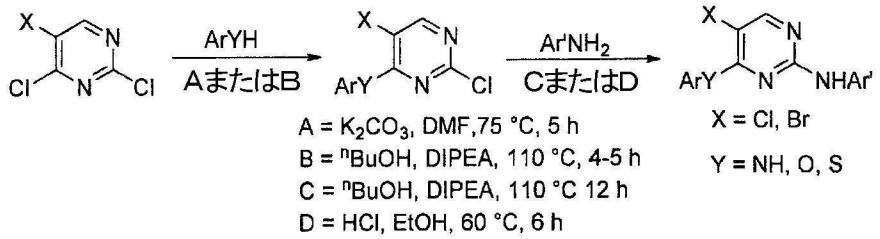
【０２６１】

（実施例１）

５－ハロ－２，４－（ジアリールアミノ／オキソ／チオ）－ピリミジン誘導体の合成

【０２６２】

【化１７】



スキーム1

【０２６３】

（実施例２）

５－ハロ－Ｎ２，Ｎ４－ジアリールピリミジン－２，４－ジアミン誘導体の合成（反応条件ＡおよびＣ、方法１を使用）

適切なアミン（１０ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中溶液に、２，４，５－トリクロロピリミジン（１３ｍｍｏｌ、１．３当量）およびＫ２ＣＯ３（１３ｍｍｏｌ、１．３当量）を加えた。反応混合物を７５℃で５時間撹拌した。次いでこれを室温に冷却し、水（３００ｍＬ）中に注ぎ入れた。得られた沈殿物を濾過し集め、続いて５０％アセトニトリル水溶液で洗浄し、乾燥して、所望の２，５－ジハロ－Ｎ－アリールピリミジン－４－アミン誘導体を得た。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した（方法１ａ）。２，５－ジクロロ－Ｎ－アリールピリミジン－４－アミン（１ｍｍｏｌ、１当量）および適切なアニリン（２ｍｍｏｌ、２当量）の混合物をｎＢｕＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、１１０℃で１２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、過剰の溶媒を減圧下で減少させた。粗製の残留物は自動分取ＨＰＬＣを使用して精製して、所望の５－ハロ－Ｎ２，Ｎ４－ジアリールピリミジン－２，４－ジアミン誘導体を得た（方法１ｂ）。

【０２６４】

（実施例３）

２，５－ジクロロ－Ｎ－アリールピリミジン－４－アミン誘導体の合成（反応条件ＢおよびＣ、方法２を使用）

適切なアミン（１ｍｍｏｌ、１当量）のｎＢｕＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に、２，４，５－トリクロロピリミジン（１ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＩＰＥＡ（１ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。得られた混合物を１１０℃で４～５時間撹拌した（方法２ａ）。反応混合物を室温に冷却し、同じ反応混合物に適切なアニリン（１ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＩＰＥＡ（１ｍｍｏｌ、１当量）を加え、１１０℃で１２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、過剰の溶媒を減圧下で減少させた。粗製の残留物を自動分取ＨＰＬＣを使用して精製して、所望の５－ハロ－Ｎ２，Ｎ４－ジアリールピリミジン－２，４－ジアミン誘導体を得た（方法２ｂ）。

【０２６５】

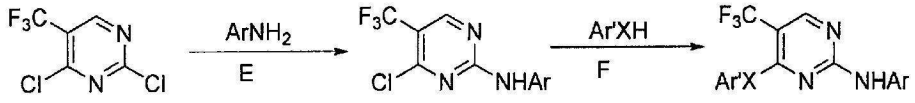
（実施例４）

２，５－ジクロロ－Ｎ－アリールピリミジン－４－アミン誘導体の合成（反応条件ＡまたはＢ、方法３を使用して得られた中間体から、反応条件Ｄを使用）

２，５－ジハロ－Ｎ－アリールピリミジン－４－アミン誘導体（１ｍｍｏｌ、１当量）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に、適切なアミン（１ｍｍｏｌ、１当量）および数滴のＨＣｌを加えた。反応混合物を６０℃で４～５時間撹拌した（方法３ａ）。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（２５ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＮａＯＨ溶液で中和し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥した。減圧下で溶媒を除去して、粗生成物を得た。粗製の残留物を自動分取ＨＰＬＣを使用して精製して、所望の５－ハロ－Ｎ２，Ｎ４－ジアリールピリミジン－２，４－ジアミン誘導体を得た（方法３ｂ）。

【０２６６】

（実施例５）
２－（５－トリフルオロメチル－２－（アリールアミノ／オキソ／チオ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド誘導体の合成
【０２６７】
【化１８】



E = $ZnCl_2$, Et_3N, ^tBuOH:1,2-DCE, 0 °C-rt, 2.5 h
F = DIPEA, ^nBuOH, 100 °C, 16 h
X = NH, O, S

スキーム2

【０２６８】
（実施例６）
Ｎ２，Ｎ４－ジアリール－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン誘導体の合成（反応条件ＥおよびＦ、方法４を使用）
５－トリフルオロメチル－２，４－ジクロロピリミジン（４．６ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＥ：ｔＢｕＯＨ（１：１、４０ｍＬ）中溶液に、ＺｎＣｌ２（５．５ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で加えた。１時間後、ＤＣＥ：ｔＢｕＯＨ（４ｍＬ）中の適切なアニリン（１当量）およびトリエチルアミン（４．６ｍｍｏｌ、１．２当量）を反応混合物に加えた。１．５時間撹拌した後、反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をＭｅＯＨで摩砕し、濾過し、乾燥して、所望の５－トリフルオロメチル－４－クロロ－Ｎ－アリールピリミジン－２－アミン誘導体を得た（方法４ａ）。５－トリフルオロメチル－４－クロロ－Ｎ－アリールピリミジン－２－アミン誘導体（１ｍｍｏｌ、１当量）のｎＢｕＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に、適切なアニリン（１ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＩＰＥＡ（１ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。次いでこれを室温に冷却し、過剰の溶媒を減圧下で減少させた。粗製の残留物を自動分取ＨＰＬＣを使用して精製して、所望の５－トリフルオロメチル－Ｎ２，Ｎ４－ジアリールピリミジン－２，４－ジアミン誘導体を得た（方法４ｂ）。
【０２６９】
（実施例７）
２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０２７０】
【化１９】



【０２７１】
２－アミノ－Ｎ－メチルベンズアミド（１．５ｇ、１０ｍｍｏｌ）、２，４，５－トリクロロピリミジン（２．３８ｇ、１３ｍｍｏｌ）およびＫ２ＣＯ３（１．７９ｇ、１３ｍｍｏｌ）を使用し、方法１ａに従って調製した。白色固体（２．６ｇ、８９％）。１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１２．１５（ｓ，１Ｈ）、８．８２（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．４３（ｓ，１Ｈ）、７．７６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．５７（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．１８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．７６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳ

Ｉ）Ｃ１２Ｈ１０Ｃｌ２Ｎ４Ｏ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：２９７．０２；実測値：２９７．００。

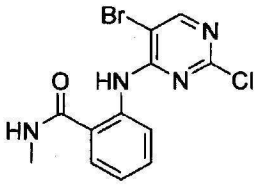
【０２７２】

（実施例８）

２－（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０２７３】

【化２０】



【０２７４】

２－アミノ－Ｎ－メチルベンズアミド（１．５ｇ、１０ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（２．７５ｇ、１３ｍｍｏｌ）およびＫ２ＣＯ３（１．７９ｇ、１３ｍｍｏｌ）を使用し、方法１ａに従って調製した。黄色固体（４．５ｇ、６６％）。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．９３（ｓ，１Ｈ）、８．５０（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、８．４１（ｓ，１Ｈ）、７．７５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．５４（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．１７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．７６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ１２Ｈ１０ＢｒＣｌＮ４Ｏ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：３４２．９７；実測値：３４２．８５。

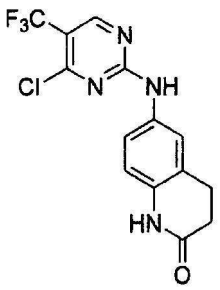
【０２７５】

（実施例９）

６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製（方法４ａ）

【０２７６】

【化２１】



【０２７７】

５－トリフルオロメチル－２，４－ジクロロピリミジン（１ｇ、４．６ｍｍｏｌ）のＤＣＥ：ｔＢｕＯＨ（１：１、４０ｍＬ）中溶液に、ＺｎＣｌ２（５．５ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。１時間後、ＤＣＥ：ｔＢｕＯＨ（４ｍＬ）中の６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン塩酸塩（０．９３８ｇ、４．６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１ｇ、５．５ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。１．５時間撹拌した後、反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をメタノールで摩砕し、濾過し、真空で乾燥して、化合物を得た。黄色固体（１ｇ、６４％）。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．５１（ｓ，１Ｈ）、１０．０４（ｓ，１Ｈ）、８．７９（ｓ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．８２（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ）、２．７６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）、２．３

９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ１４Ｈ１０ＣｌＦ３Ｎ４Ｏ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：３４３．０５；実測値：３４２．９０。

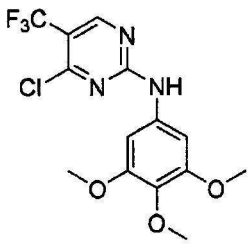
【０２７８】

（実施例１０）

４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンの調製

【０２７９】

【化２２】



【０２８０】

方法４ａに従い、５－トリフルオロメチル－２，４－ジクロロピリミジン（１ｇ、４．６ｍｍｏｌ）、ＺｎＣｌ２（５．５ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）、３，４，５－トリメトキシアニリン（０．８４１ｇ、４．６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１ｇ、５．５ｍｍｏｌ）の反応により標題化合物を調製した。淡黄色固体（１．３８ｇ、８２％）。１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．４５（ｓ，１Ｈ）、８．７５（ｓ，１Ｈ）、７．０６（ｓ，２Ｈ）、３．８５（ｓ，６Ｈ）、３．６８（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ１４Ｈ１３ＣｌＦ３Ｎ３Ｏ３［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：３６４．０６；実測値：３６３．９５。

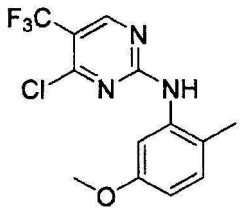
【０２８１】

（実施例１１）

４－クロロ－Ｎ－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの調製

【０２８２】

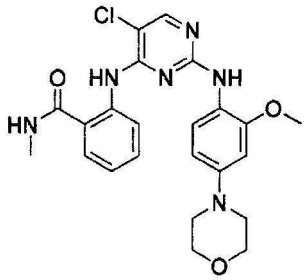
【化２３】



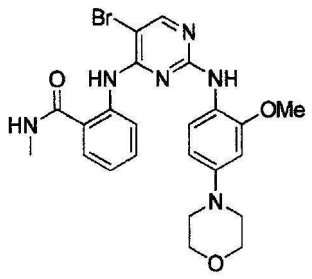
【０２８３】

方法４ａに従い、５－トリフルオロメチル－２，４－ジクロロピリミジン（１ｇ、４．６ｍｍｏｌ）、ＺｎＣｌ２（５．５ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）、５－メトキシ－２－メチルアニリン（０．６０ｇ、４．６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１ｇ、５．５ｍｍｏｌ）の反応により標題化合物を調製した。無色固体（０．８００ｇ、５３％）。１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ８．０４（ｓ，１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．７０（ｓ，３Ｈ）、２．１１（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ１３Ｈ１１ＣｌＦ３Ｎ２Ｏ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：３１８．０５；実測値：３１８．００。

【０２８４】
（実施例１２）
２－（５－クロロ－２－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０２８５】
【化２４】



【０２８６】
２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１４８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、２－メトキシ－４－モルホリノアニリン（０．２０８ｇ、１ｍｍｏｌ）および数滴のＨＣｌを方法３に従って処理した。茶褐色固体（０．１５０ｇ、６４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：１１．５６（ｓ，１Ｈ）、８．６８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ）、８．５６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．１４（ｓ，１Ｈ）、７．６８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．２９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．０３（ｔ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，１Ｈ）、６．６１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．４６（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．７３～３．６４（重複する一重線および三重線，７Ｈ）、３．０９（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ）、２．７５（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{23}$Ｈ$_{25}$ＣｌＮ$_{6}$Ｏ$_{6}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４６９．１７；実測値：４６９．１０。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{23}$Ｈ$_{25}$ＣｌＮ$_{6}$Ｏ$_{6}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４６９．１７４９；実測値：４６９．１７４９。
【０２８７】
（実施例１３）
２－（５－ブロモ－２－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０２８８】
【化２５】



【０２８９】
２－（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．３４１ｇ、１ｍｍｏｌ）、２－メトキシ－４－モルホリノアニリン（０．２０８ｇ、１ｍｍｏｌ）およびＨＣｌを方法３に従って処理した。黄褐色固体（０．２５８ｇ、５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．３３（ｓ，１Ｈ）、８．８０（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．５０（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．０１（ｓ，１Ｈ）、７．

６４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．０３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．６１（ｓ，１Ｈ）、６．４３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、５．７１（ｓ，１Ｈ）、３．７２～３．６８（重複する一重線および三重線，７Ｈ）、３．０６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，４Ｈ）、２．７５（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{23}$Ｈ$_{25}$ＢｒＮ$_{6}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５１５．１２；実測値：５１５．０５。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{23}$Ｈ$_{25}$ＢｒＮ$_{6}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５１５．１２２７；実測値：５１５．１２２６。

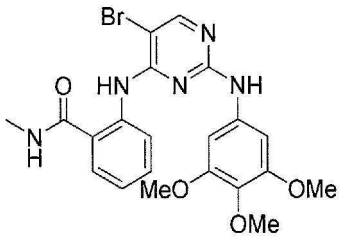
【０２９０】

（実施例１４）

２－（５－ブロモ－２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０２９１】

【化２６】



【０２９２】

２－（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．３４１ｇ、１ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．３６６ｇ、２ｍｍｏｌ）を方法１ｂに従って処理した。黄褐色固体（０．３２５ｇ、６７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．３９（ｓ，１Ｈ）、９．２６（ｓ，１Ｈ）、８．６９～８．６５（ｍ，２Ｈ）、８．２５（ｓ，１Ｈ）、７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．３７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．０８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．９７（ｓ，２Ｈ）、３．６１（ｓ，６Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、７．７６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$ＢｒＮ$_{5}$Ｏ$_{4}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４９０．０９；実測値：４９０．００。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$ＢｒＮ$_{5}$Ｏ$_{4}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４９０．０９１０；実測値：４９０．０９１２。

【０２９３】

（実施例１５）

２－（５－クロロ－２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０２９４】

【化２７】



【０２９５】

２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．２９６ｇ、１ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．３６６ｇ、２ｍｍｏｌ）の混合物を方法１ｂに従って処理した。無色固体（０．１６０ｇ、７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．６３（ｓ，１Ｈ）、９．２７（ｓ，１Ｈ）、８．２７～８．７１（ｍ，２Ｈ）、８．１８（ｓ，１Ｈ）、７．７０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．６９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．９８（ｓ，２Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、３．５９（ｓ，６Ｈ）、２．７６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{4}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４４４．１３；実測値：４４４．０５。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{4}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４４４．１４３３；実測値：４４４．１４３１。

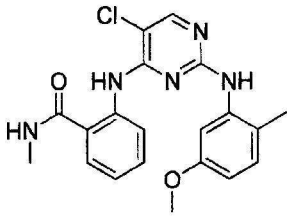
【０２９６】

（実施例１６）

２－（５－クロロ－２－（５－メトキシ－２－メチルフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０２９７】

【化２８】



【０２９８】

２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．２９６ｇ、１ｍｍｏｌ）および５－メトキシ－２－メチルアニリン（０．２７４ｇ、２ｍｍｏｌ）を方法１ｂに従って処理した。黄色固体（０．２３２ｇ、５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．４４（ｓ，１Ｈ）、８．４８（ｓ，１Ｈ）、８．６６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．１６（ｓ，１Ｈ）、７．６４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．０９～７．０４（ｍ，４Ｈ）、６．６５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、３．６５（ｓ，３Ｈ）、２．７７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）、２．１１（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{20}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３９８．１３；実測値：３９８．００。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{20}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３９８．１３７８；実測値：３９８．１３６６。

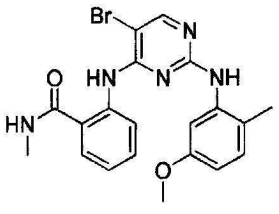
【０２９９】

（実施例１７）

２－（５－ブロモ－２－（５－メトキシ－２－メチルフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

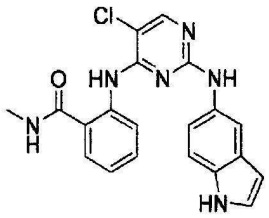
【０３００】

【化２９】



【０３０１】
２－（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．３４１ｇ、１ｍｍｏｌ）および５－メトキシ－２－メチルアニリン（０．２７４ｇ、２ｍｍｏｌ）を方法１ｂに従って処理した。黄褐色固体（０．２９８ｇ、６７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．６１（ｓ，１Ｈ）、９．４０（ｓ，１Ｈ）、８．７３～８．７２（ｍ，２Ｈ）、８．２０（ｓ，１Ｈ）、７．７２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．４４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．３０～７．１０（ｍ，３Ｈ）、６．５１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．６５（ｓ，３Ｈ）、２．７７（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，３Ｈ）、２．１１（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{20}$ＢｒＮ$_{5}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４４４．０８；　実測値：４４３．９５。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{20}$ＢｒＮ$_{5}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４４４．０８５５；実測値：４４４．０８４９。

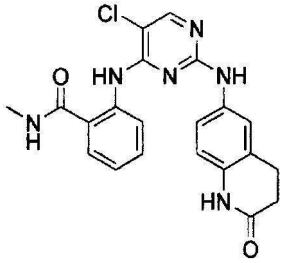
【０３０２】
（実施例１８）
２－（２－（１Ｈ－インドール－５－イルアミノ）－５－クロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０３０３】
【化３０】



【０３０４】
標題化合物を２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１４８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）および１Ｈ－インドール－５－アミン（０．１３２ｇ、１ｍｍｏｌ）から調製し、方法１ｂに従って処理した。黄褐色固体（０．１７２ｇ、８４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．０３（ｓ，１Ｈ）、９．６６（ｓ，１Ｈ）、８．６３～８．５１（ｍ，１Ｈ）、７．８５（ｓ，１Ｈ）、７．７０（ｓ，１Ｈ）、７．５３～７．３８（ｍ，１Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．２４（ｓ，１Ｈ）、７．１５～７．０９（ｍ，３Ｈ）、７．００～６．９６（ｍ，１Ｈ）、６．８１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．２１（ｓ，１Ｈ）、２．７７（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{17}$ＣｌＮ$_{6}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３９３．１２；実測値：３９２．９５。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{17}$ＣｌＮ$_{6}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３９３．１１５２；実測値：３９３．１２１３。

【０３０５】
（実施例１９）
２－（５－クロロ－２－（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０３０６】

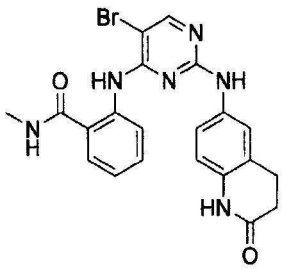
【化３１】



【０３０７】
２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１４８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）および６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．１６２ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法１ｂに従って処理して、所望の化合物を黄褐色固体として得た（０．１５４ｇ、７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．８７（ｓ，１Ｈ）、９．９９（ｓ，１Ｈ）、９．７４（ｓ，１Ｈ）、８．８０（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．５６（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．２２（ｓ，１Ｈ）、７．７４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．４０～７．３８（ｍ，２Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．１５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．７７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．７２～２．７６（重複する二重線および三重線，５Ｈ）、２．３９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{19}$ＣｌＮ$_{6}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４２３．１３；実測値：４２３．００。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{19}$ＣｌＮ$_{6}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４２３．１３３１；実測値：４２３．１３０３。

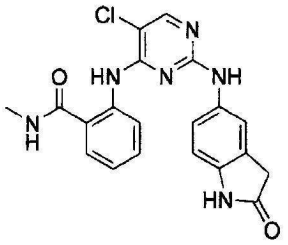
【０３０８】
（実施例２０）
２－（（５－ブロモ－２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０３０９】
【化３２】

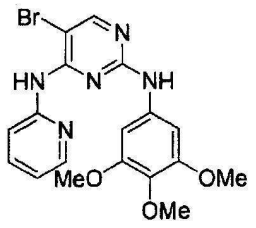


【０３１０】
２－（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１７１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）および６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．１６２ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法１ｂに従って処理して、所望の化合物を得た。黄色固体（０．１９３ｇ、８３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．２７（ｓ，１Ｈ）、９．９０（ｓ，１Ｈ）、９．２７（ｓ，１Ｈ）、８．６８（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．５６（ｓ，１Ｈ）、８．２０（ｓ，１Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．４４～７．０８（ｍ，４Ｈ）、６．７２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．７２～２．７６（重複する二重線および三重線，５Ｈ）、２．３９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{19}$ＢｒＮ$_{6}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４６７．０８；実測値：４６７．００。

【０３１１】
（実施例２１）
２－（５－クロロ－２－（２－オキソインドリン－５－イルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０３１２】
【化３３】



【０３１３】
２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１４８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）および５－アミノインドリン－２－オン（０．１４８ｇ、１ｍｍｏｌ）をｎＢｕＯＨに溶解した。次いでこれを一般手順（方法１ｂ）に従って処理して、所望の化合物を黄褐色固体として得た（０．１４７ｇ、７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．５０（ｓ，１Ｈ）、１０．２３（ｓ，１Ｈ）、９．２９（ｓ，１Ｈ）、８．７１～８．７０（重複する一重線および二重線，２Ｈ）、８．１３（ｓ，１Ｈ）、７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．５６（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．１０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、３．３９（ｓ，２Ｈ）、２．７６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{17}$ＣｌＮ$_{6}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４０９．１１；実測値：４０９．０５。
【０３１４】
（実施例２２）
ブロモ－Ｎ^{4}－（ピリジン－２－イル）－Ｎ^{2}－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【０３１５】
【化３４】



【０３１６】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．２２７ｇ、１ｍｍｏｌ）、２－アミノピリジン（０．０９４ｇ、１ｍｍｏｌ）、３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１８３ｇ、１ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．２５８ｇ、２ｍｍｏｌ）を方法２に従って処理して、所望の化合物を無色固体として得た（０．２４０ｇ、５６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．３７（ｓ，１Ｈ）、８．３０～８．２９（重複する一重線および多重線，４Ｈ）、８．１６（ｓ，１Ｈ）、７．７１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．１０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．９８（ｓ，１Ｈ）、３．７０（ｓ，３Ｈ）、３．６３（ｓ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{18}$Ｈ

１８ＢｒＮ５Ｏ３［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４３４．０５；実測値：４３３．９５。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ１８Ｈ１８ＢｒＮ５Ｏ３［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４３４．０６４７；実測値：４３４．０６５０。

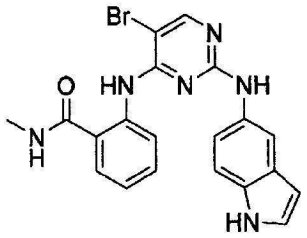
【０３１７】

（実施例２３）

２－（２－（１Ｈ－インドール－５－イルアミノ）－５－ブロモピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０３１８】

【化３５】



【０３１９】

２－（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．３４１ｇ、１ｍｍｏｌ）、１Ｈ－インドール－５－アミン（０．２６４ｇ、２ｍｍｏｌ）を方法１ｂに従って処理して、所望の化合物を黄褐色固体として得た（０．２９６ｇ、６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．２８（ｓ，１Ｈ）、１０．９１（ｓ，１Ｈ）、９．１８（ｓ，１Ｈ）、８．６８～８．６７（ｍ，２Ｈ）、８．１９（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｓ，１Ｈ）、７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．２７～７．１８（ｍ，４Ｈ）、７．０６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．２９（ｓ，１Ｈ）、２．７６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ２０Ｈ１７ＢｒＮ６Ｏ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４３９．０６；実測値：４３９．００。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ２０Ｈ１７ＢｒＮ６Ｏ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４３９．０７０２；実測値：４３９．０６９３。

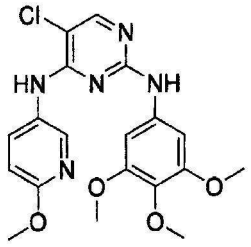
【０３２０】

（実施例２４）

５－クロロ－Ｎ^{4}－（６－メトキシピリジン－３－イル）－Ｎ^{2}－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３２１】

【化３６】



【０３２２】

５－クロロ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１８３ｇ、１ｍｍｏｌ）、６－メトキシ－ピリジン－３－アミン（０．１２４ｇ、１ｍｍｏｌ）、３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１８３ｇ、１ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．２５８ｇ、２ｍｍｏｌ）を方法２に従って処理して、所望の化合物を無色固体として得た（０．２７２ｇ、６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．１３（ｓ，１Ｈ）、８．８４（ｓ，１Ｈ）、８．３７（ｓ，１Ｈ）、８．０８（ｓ，１Ｈ）、７．８

２（ｄｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．９１（ｓ，２Ｈ）、６．７５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、３．９８（ｓ，３Ｈ）、３．７２（ｓ，６Ｈ）、３．５４（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ１９Ｈ２０ＣｌＮ５Ｏ４［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４１８．１２；実測値：４１８．００。ＨＲＭＳ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ１９Ｈ２０ＣｌＮ５Ｏ４［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４１８．１２７７；実測値：４１８．１２７５。

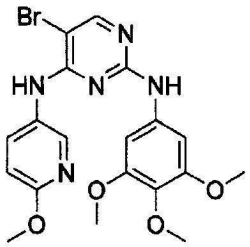
【０３２３】

（実施例２５）

５－ブロモ－Ｎ４－（６－メトキシピリジン－３－イル）－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３２４】

【化３７】



【０３２５】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．２２７ｇ、１ｍｍｏｌ）、６－メトキシピリジン－３－アミン（０．１２４ｇ、１ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２５８ｇ、２ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１８３ｇ、１ｍｍｏｌ）を一般手順（方法２）に従って処理して、所望の化合物を無色固体として得た（０．２３２ｇ、５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．１０（ｓ，１Ｈ）、８．６０（ｓ，１Ｈ）、８．３３（ｓ，１Ｈ）、８．１６（ｓ，１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．８９（ｓ，１Ｈ）、６．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．８１（ｓ，３Ｈ）、３．５４（ｓ，３Ｈ）、３．４９（ｓ，３Ｈ）、３．３１（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ１９Ｈ２０ＢｒＮ５Ｏ４［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４６３．０７；実測値：４６３．１５。

【０３２６】

（実施例２６）

５－ブロモ－Ｎ２－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－Ｎ４－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３２７】

【化３８】



【０３２８】

２－アミノ－ピリジン（０．０９４ｇ、１ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．２２７ｇ、１ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２５８ｇ、２ｍｍｏｌ）および５－メトキシ－２－メチルアニリン（０．１３７ｇ、２ｍｍｏｌ）をｎＢｕＯＨ（１０ｍＬ）に溶解した。次いでこれを方法２に従って処理して、所望の化

合物を無色固体として得た（０．１２０ｇ、３１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．８６（ｓ，１Ｈ）、８．２５～８．２４（ｍ，１Ｈ）、８．２３（ｓ，１Ｈ）、８．０１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．９７（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．０３～７．００（ｍ，１Ｈ）、６．９６（ｓ，１Ｈ）、６．７０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．６５（ｓ，３Ｈ）、２．０８（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{17}$Ｈ$_{16}$ＢｒＮ$_{5}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３８６．０５；実測値：３８５．８５。

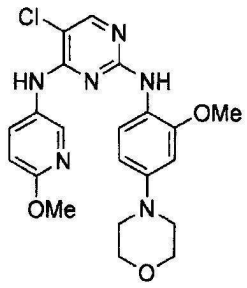
【０３２９】

（実施例２７）

５－クロロ－Ｎ^{2}－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）－Ｎ^{4}－（６－メトキシピリジン－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３３０】

【化３９】



【０３３１】

６－メトキシピリジン－３－アミン（０．１２４ｇ、１ｍｍｏｌ）、２，４，５－トリクロロピリミジン（０．２０８ｇ、１ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２５８ｇ、２ｍｍｏｌ）および２－メトキシ－４－モルホリノアニリン（０．１２７ｇ、１ｍｍｏｌ）を^{n}ＢｕＯＨ（１０ｍＬ）に溶解した。次いでこれを方法２に従って処理して、所望の化合物を無色固体として得た（０．２８９ｇ、６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．７６（ｓ，１Ｈ）、８．２８（ｓ，１Ｈ）、７．９８（ｓ，１Ｈ）、７．６７～７．７２（ｍ，２Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．７４（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．３０（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、３．７３～３．７２（重複する一重線および三重線，８Ｈ）、３．０２（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{23}$ＣｌＮ$_{6}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４４３．１５；実測値：４４３．０５。

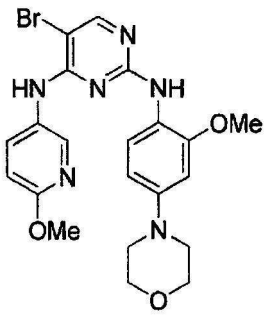
【０３３２】

（実施例２８）

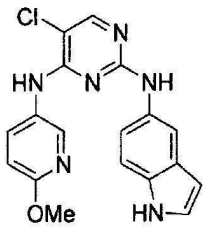
５－ブロモ－Ｎ^{2}－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）－Ｎ^{4}－（６－メトキシピリジン－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３３３】

【化４０】



【０３３４】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．２２７ｇ、１ｍｍｏｌ）、６－メトキシピリジン－３－アミン（０．１２４ｇ、１ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２５８ｇ、２ｍｍｏｌ）および２－メトキシ－４－モルホリノアニリン（０．２０８ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法２に従って処理して、所望の化合物を無色固体として得た（０．２５８ｇ、５３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．５３（ｓ，１Ｈ）、８．２４（ｓ，１Ｈ）、８．０５（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．７３（ｓ，１Ｈ）、７．４１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．７１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．５６（ｓ，１Ｈ）、６．２８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、３．７２（ｓ，３Ｈ）、３．６０（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ）、３．０２（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{23}$ＢｒＮ$_{6}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４８７．１１、実測値：４８７．００。
【０３３５】
（実施例２９）
５－クロロ－Ｎ^{2}－（１Ｈ－インドール－５－イル）－Ｎ^{4}－（６－メトキシピリジン－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【０３３６】
【化４１】

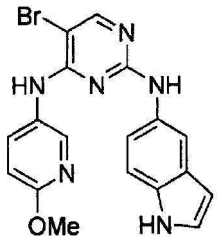


【０３３７】
５－クロロ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１８３ｇ、１ｍｍｏｌ）、６－メトキシピリジン－３－アミン（０．１２４ｇ、１ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２５８ｇ、２ｍｍｏｌ）および１Ｈ－インドール－５－アミン（０．１３２ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法２に従って処理した。淡黄色固体（０．１５８ｇ、４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．７７（ｓ，１Ｈ）、８．９９（ｓ，１Ｈ）、８．４７（ｓ，１Ｈ）、８．０７（ｓ，１Ｈ）、７．８６（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．７２（ｓ，１Ｈ）、７．１６～７．１２（ｍ，３Ｈ）、６．７３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．１５（ｓ，１Ｈ）、３．８４（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{18}$Ｈ$_{15}$ＣｌＮ$_{6}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３６７．１０；実測値：３６７．４５。
【０３３８】
（実施例３０）

５－ブロモ－Ｎ２－（１Ｈ－インドール－５－イル）－Ｎ４－（６－メトキシピリジン－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３３９】

【化４２】



【０３４０】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．２２７ｇ、１ｍｍｏｌ）、６－メトキシピリジン－３－アミン（０．１２４ｇ、１ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２５８ｇ、２ｍｍｏｌ）および１Ｈ－インドール－５－アミン（０．１３２ｇ、１ｍｍｏｌ）を一般方法２に従って処理した。無色固体（０．１７２ｇ、４２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．７７（ｓ，１Ｈ）、８．９９（ｓ，１Ｈ）、８．４７（ｓ，１Ｈ）、８．０７（ｓ，１Ｈ）、７．８６（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．７２（ｓ，１Ｈ）、７．１６～７．１２（ｍ，３Ｈ）、６．７３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．１５（ｓ，１Ｈ）、３．８４（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ１８Ｈ１５ＢｒＮ６Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４１１．０５；実測値：４１１．００。

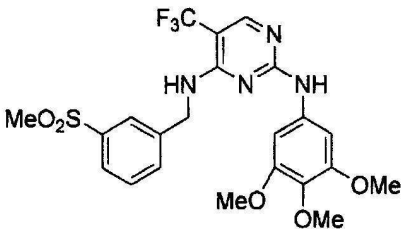
【０３４１】

（実施例３１）

Ｎ４－（３－（メチルスルホニル）ベンジル）－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３４２】

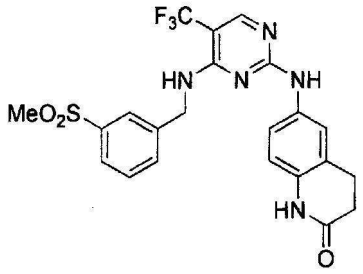
【化４３】



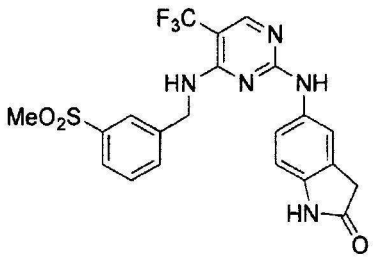
【０３４３】

４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．０３６ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、（３－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン塩酸塩（０．０２２ｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０１３ｇ、０．１ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理した。無色固体（０．０３９ｇ、７６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．４４（ｓ，１Ｈ）、８．４２（ｓ，１Ｈ）、７．８４（ｓ，１Ｈ）、７．７６（ｄ，Ｊ＝６．８ＨＺ，１Ｈ）、７．５５～７．５２（ｍ，２Ｈ）、６．９９（ｓ，２Ｈ）、４．７８（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．５６（ｓ，３Ｈ）、３．５４（ｓ，６Ｈ）、３．１０（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ２２Ｈ２３Ｆ３Ｎ４Ｏ５Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５１３．１４；実測値：５１３．１０。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ２２Ｈ２３Ｆ３Ｎ４Ｏ５Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５１３．１４１４；実測値：５１３．１４０５。

【０３４４】
（実施例３２）
６－（４－（３－（メチルスルホニル）ベンジルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製
【０３４５】
【化４４】



【０３４６】
６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０３４ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、（３－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン塩酸塩（０．０２２ｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０１３ｇ、０．１ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理した。無色固体（０．０３５ｇ、７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．８９（ｓ，１Ｈ）、９．４３（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．１６（ｓ，１Ｈ）、７．８２～７．７５（ｍ，３Ｈ）、７．５６～７．５４（ｍ，２Ｈ）、７．３４（ｓ，１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．６４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、４．７０（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．３４（ｓ，３Ｈ）、２．６３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、２．３４（ｔ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{20}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４９２．１２；実測値：４９２．０５。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{20}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４９２．１３１２；実測値：４９２．１１９７。
【０３４７】
（実施例３３）
５－（（４－（（３－（メチルスルホニル）ベンジル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）インドリン－２－オンの調製
【０３４８】
【化４５】



【０３４９】
５－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）インドリン－２－オン（０．１６４ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、（３－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン塩酸塩（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０６５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理した。無色固体（０．１９０ｇ、８０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．２

３（ｓ，１Ｈ）、９．４５（ｓ，１Ｈ）、８．０８（ｓ，１Ｈ）、７．８４～７．５６（ｍ，５Ｈ）、７．４２（ｓ，１Ｈ）、７．２６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．６４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、４．７１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．３６（ｓ，２Ｈ）、３．１０（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{18}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４７８．１１；実測値：４７７．６０。

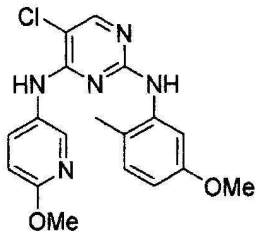
【０３５０】

（実施例３４）

５－クロロ－Ｎ^{2}－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－（６－メトキシピリジン－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３５１】

【化４６】



【０３５２】

５－クロロ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１８３ｇ、１ｍｍｏｌ）、６－メトキシピリジン－３－アミン（０．１２４ｇ、１ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２５８ｇ、２ｍｍｏｌ）および５－メトキシ－２－メチルアニリン（０．１３７ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法２に従って処理した。無色固体（０．１７１ｇ、４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．７４（ｓ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．００（ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．９５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．５６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、３．８２（ｓ，３Ｈ）、３．５７（ｓ，３Ｈ）、２．０５（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{18}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３７２．１１；実測値：３７２．００。

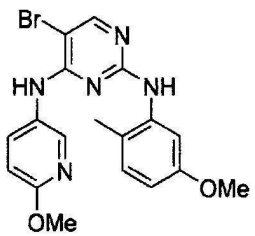
【０３５３】

（実施例３５）

５－ブロモ－Ｎ^{2}－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－（６－メトキシピリジン－３－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３５４】

【化４７】



【０３５５】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．２２７ｇ、１ｍｍｏｌ）、６－メトキシピリジン－３－アミン（０．１２４ｇ、１ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．２５８ｇ、２ｍｍｏｌ）および５－メトキシ－２－メチルアニリン（０．１３７ｇ、

１ｍｍｏｌ）を方法２に従って処理した。無色固体（０．２４１ｇ、５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．５１（ｓ，１Ｈ）、８．３９（ｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、８．０７（ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．９５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．５６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、３．５７（ｓ，３Ｈ）、２．０５（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{18}$Ｈ$_{18}$ＢｒＮ$_{5}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４１７．０６；実測値：４１７．００。

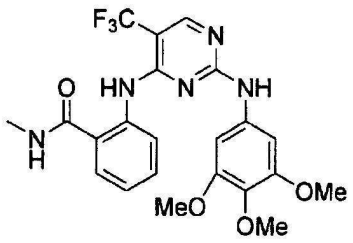
【０３５６】

（実施例３６）

Ｎ－メチル－２－（５－（トリフルオロメチル）－２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）ベンズアミドの調製

【０３５７】

【化４８】



【０３５８】

４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．３６３ｇ、１ｍｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－メチルベンズアミドおよびジイソプロピルエチルアミン（０．１２９ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理して、標題化合物を無色固体として得た（０．２３２ｇ、５９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．４３（ｓ，１Ｈ）、９．６５（ｓ，１Ｈ）、８．７２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．４２～８．４０（２Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．３１（ｓ，１Ｈ）、７．１０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．９５（ｓ，２Ｈ）、３．６８（ｓ，６Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、２．７５（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{22}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{4}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４７８．１６；実測値：４７８．１０。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{22}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{4}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４７８．１６８３；実測値：４７８．１６８３。

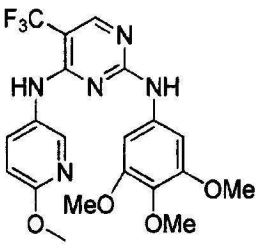
【０３５９】

（実施例３７）

Ｎ^{4}－（６－メトキシピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ^{2}－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３６０】

【化４９】



【０３６１】

４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．３６３ｇ、１ｍｍｏｌ）、６－メトキシ－ピリジン－３－アミン（０．１２４ｇ、１ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．１２９ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理して、標題化合物を得た。黄色固体（０．３３０ｇ、７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．３０（ｓ，１Ｈ）、８．２２（ｓ，１Ｈ）、７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．５６（ｂｒｓ，１Ｈ）、６．７２～６．６５（ｍ，４Ｈ）、３．９２（ｓ，３Ｈ）、３．７９（ｓ，３Ｈ）、３．６１（ｓ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{20}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{4}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４５２．１５；実測値：４５２．０５。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{20}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{4}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４５２．１５４０；実測値：４５２．１５２６。

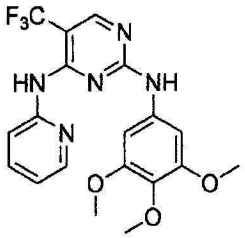
【０３６２】

（実施例３８）

Ｎ^{4}－（ピリジン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ^{2}－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３６３】

【化５０】



【０３６４】

４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１８１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、２－アミノピリジン（０．０４７ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０６５ｇ）を方法４ｂに従って処理して、標題化合物を無色固体として得た（０．１３２ｇ、６３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．８３（ｓ，１Ｈ）、１０．２０（ｓ，１Ｈ）、８．８６（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ）、８．４７（ｓ，１Ｈ）、７．７３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．１７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．９９（ｓ，２Ｈ）、３．７７（ｓ，６Ｈ）、３．６０（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{19}$Ｈ$_{18}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４２２．３７；実測値：４２２．０５。

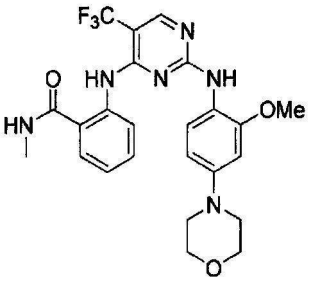
【０３６５】

（実施例３９）

２－（２－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０３６６】

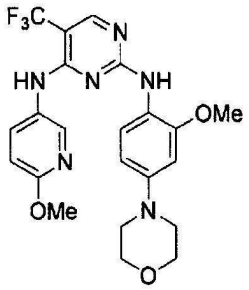
【化５１】



【０３６７】
４－クロロ－Ｎ－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（０．１９４ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－メチルベンズアミドおよびジイソプロピルエチルアミン（０．０６５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理して、標題化合物を無色固体として得た（０．１２５ｇ、５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．４０（ｓ，１Ｈ）、８．６５（ｓ，１Ｈ）、８．６４（ｓ，２Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、７．６２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．２６～７．２４（ｍ，２Ｈ）、７．０３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．６２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．４５（ｄｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．７３～３．７１（重複する一重線および三重線，７Ｈ）、３．０９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ）、２．７３（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{24}$Ｈ$_{25}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５０３．１９；実測値：５０３．０５。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{24}$Ｈ$_{25}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５０３．２０１３；実測値：５０３．２００１。

【０３６８】
（実施例４０）
Ｎ^{2}－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）－Ｎ^{4}－（６－メトキシピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３６９】
【化５２】



【０３７０】
４－クロロ－Ｎ－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（０．１９４ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、６－メトキシピリジン－３－アミン（０．０６２ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０６５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を一般方法２に従って処理した。黄褐色固体（０．１２５ｇ、５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．５５（ｓ，１Ｈ）、８．２１～８．１１（ｍ，３Ｈ）、７．１７（ｓ，１Ｈ）、７．２５（ｓ，１Ｈ）、６．７０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、６．５４（ｓ，１Ｈ）、６．２４（ｓ，１Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、３．７２（ｓ，３Ｈ）、３．３２（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，４Ｈ）、３．０３（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{23}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４７７．４５；実測値：４７７．００。

【０３７１】
（実施例４１）
５－クロロ－Ｎ^{2}－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－（３－（メチルスルホニル）ベンジル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３７２】

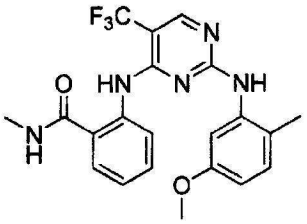
【化５３】



【０３７３】
５－クロロ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１０９ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、（３－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン塩酸塩（０．１１０ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、６－メトキシピリジン－３－アミン（０．０８２ｇ、０．６ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．１２９ｇ、１ｍｍｏｌ）を一般方法２に従って処理した。黄色固体（０．１００ｇ、４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．３５（ｓ，１Ｈ）、８．７７（ｓ，１Ｈ）、８．０４（ｓ，１Ｈ）、７．８１（ｓ，１Ｈ）、７．７６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．７５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．４６～７．４３（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．９８（ｓ，１Ｈ）、４．５３（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ）、３．６７（ｓ，３Ｈ）、３．１２（ｓ，３Ｈ）、２．０２（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{21}$ＣｌＮ$_{4}$Ｏ$_{3}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４３３．１０；実測値：４３３．００。

【０３７４】
（実施例４２）
２－（２－（５－メトキシ－２－メチルフェニルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０３７５】
【化５４】



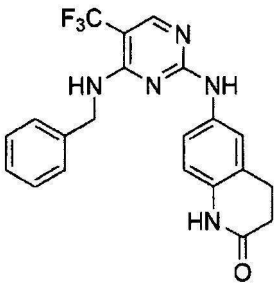
【０３７６】
４－クロロ－Ｎ－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（０．１５８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．０７５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０６５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理して、標題化合物を無色固体として得た（０．１８６ｇ、８６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．５３（ｓ，１Ｈ）、９．２６（ｓ，２Ｈ）、８．６７～８．６６（ｍ，２Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、７．６３（ｄｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．０１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．９２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．７３（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、２．７１（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）、２．０５（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{20}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４３２．１５；実測値：４３２．０５。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{20}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４３２．１６４２；実測値：４３２．１６３１。

【０３７７】
（実施例４３）

６－（４－（ベンジルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０３７８】

【化５５】



【０３７９】

６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０５０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ベンジルアミン（０．０３１ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０１９ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理した。無色固体（０．０３８ｇ、６２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．９５（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｓ，１Ｈ）、８．０１（ｓ，１Ｈ）、７．２５～７．１７（ｍ，７Ｈ）、６．６８（Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、４．３６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ）、２．６５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ）、２．３３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{18}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４１４．１５；実測値：４１４．００。

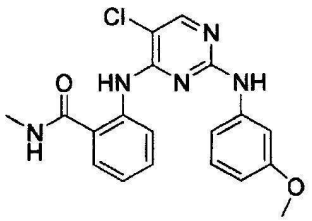
【０３８０】

（実施例４４）

２－（５－クロロ－２－（３－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０３８１】

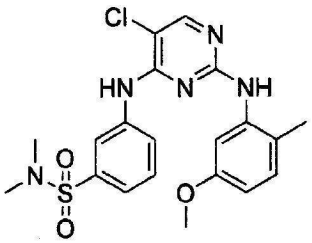
【化５６】



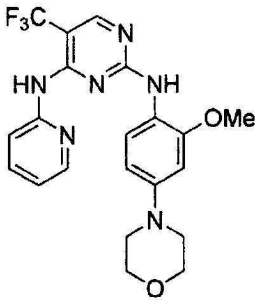
【０３８２】

２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．２９７ｇ、１ｍｍｏｌ）および３－メトキシアニリン（０．２４６ｇ、２ｍｍｏｌ）を^{n}ＢｕＯＨ（１０ｍＬ）に溶解した。次いでこれを一般方法１ｂに従って処理して、所望の化合物を無色固体として得た（０．２５３ｇ、６６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．６（ｓ，１Ｈ）、９．４０（ｓ，１Ｈ）、８．７３～８．７２（ｍ，２Ｈ）、８．１９（ｓ，１Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．１４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．１２～７．１０（ｍ，４Ｈ）、６．５１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．６５（ｓ，３Ｈ）、２．７７（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{19}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３８４．１１；実測値：３８４．００。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{19}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］

＋の計算値：３８４．１２２２；実測値：３８４．１２１０。
【０３８３】
（実施例４５）
２－（５－クロロ－２－（５－メトキシ－２－メチルフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製
【０３８４】
【化５７】



【０３８５】
５－クロロ－２，４－ジクロロピリミジン（０．９２ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、３－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミド（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（０．１２９ｇ、１ｍｍｏｌ）および５－メトキシ－２－メチルアニリン（０．０６８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を一般方法２に従って処理して、所望の化合物を黄色固体として得た（０．０９８ｇ、４４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．１４（ｓ，１Ｈ）、８．６６（ｓ，１Ｈ）、８．２１～８．１８（ｍ，１Ｈ）、８．１８（ｓ，１Ｈ）、７．８５～７．８４（ｍ，１Ｈ）、７．３３～７．２７（ｍ，２Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、６．９８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．６５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、３．５３（ｓ，３Ｈ）、２．４５（ｓ，６Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{22}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{3}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４４８．１１；実測値：４４８．００。
【０３８６】
（実施例４６）
Ｎ^{2}－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）－Ｎ^{4}－（ピリジン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【０３８７】
【化５８】



【０３８８】
４－クロロ－Ｎ－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（０．０９７ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、２－アミノピリジン（０．０２３ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０３２ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を一般方法２ｂに従って処理した。茶褐色固体（０．０４５ｇ、４１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．９３（ｓ，１Ｈ）、

８．３３（ｓ，１Ｈ）、８．２４（ｓ，１Ｈ）、８．０５（ｓ，１Ｈ）、７．９０～７．８５（ｍ，１Ｈ）、７．２３（ｓ，１Ｈ）、７．１１～６．９２（ｍ，１Ｈ）、６．９８～６．９４（ｍ，１Ｈ）、６．８４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、６．４６（ｄｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，８．７Ｈｚ，１Ｈ）、３．７９～３．７０（重複する一重線および二重線，７Ｈ）、３．１１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値：４４７．１７；実測値：４４７．００。

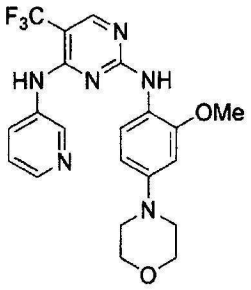
【０３８９】

（実施例４７）

Ｎ^2－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）－Ｎ^4－（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３９０】

【化５９】



【０３９１】

４－クロロ－Ｎ－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（０．０９７ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、３－アミノピリジン（０．０２３ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０３２ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を一般方法４ｂに従って処理した。茶褐色固体（０．０３７ｇ、３３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値：４４７．１２；実測値：４４７．００。

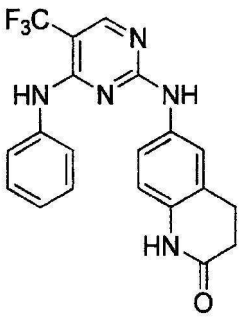
【０３９２】

（実施例４８）

６－（４－（フェニルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０３９３】

【化６０】



【０３９４】

６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０５０ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、アニリン（０．０１４ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０１９ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理した。無色固体（０．０２２ｇ、３７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ９．５８（ｓ，１Ｈ）、９．５

１（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．５７（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）７．４２～７．１２（ｍ，７Ｈ）、６．７５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、３．３１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、２．４６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{16}$Ｆ$_3$Ｎ$_5$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値：４００．１３；実測値：４００．００。

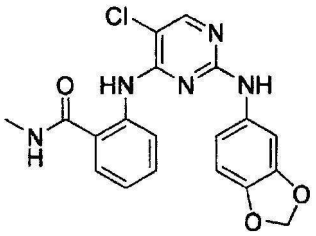
【０３９５】

（実施例４９）

２－（２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルアミノ）－５－クロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０３９６】

【化６１】



【０３９７】

２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．２９６ｇ、１ｍｍｏｌ）およびベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（０．２７４ｇ、２ｍｍｏｌ）をｎＢｕＯＨ（１０ｍＬ）に溶解した。次いでこれを方法１ｂに従って処理して、所望の化合物を黄褐色固体として得た（０．１６２ｇ、４１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１１．７０（ｓ，１Ｈ）、９．４７（ｓ，１Ｈ）、８．７３（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．６４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．１７（ｓ，１Ｈ）、７．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．４３（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．１３（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．９６～６．９４（ｍ，１Ｈ）、６．８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、５．９９（ｓ，２Ｈ）、２．７７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{19}$Ｈ$_{16}$ＣｌＮ$_5$Ｏ$_3$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値：３９８．０９；実測値：３９８．００。

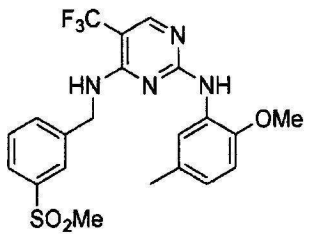
【０３９８】

（実施例５０）

Ｎ２－（２－メトキシ－５－メチルフェニル）－Ｎ４－（３－（メチルスルホニル）ベンジル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０３９９】

【化６２】



【０４００】

４－クロロ－Ｎ－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（０．０８０ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（３－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン塩酸塩（０．１１０ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびジイソプ

ロピルエチルアミン（０．０６５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理して、標題化合物を得た。黄色固体（０．０４６ｇ、３９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．８５（ｓ，１Ｈ）、８．３８（ｓ，１Ｈ）、８．１４（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｓ，１Ｈ）、７．７６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．７５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．４６～７．４３（ｍ，１Ｈ）、７．１２（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ）、６．９５（ｓ，１Ｈ）、４．５３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．６５（ｓ，３Ｈ）、３．１５（ｓ，３Ｈ）、２．０４（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{3}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４６７．１４；実測値：４６７．００。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{3}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４６７．１３５９；実測値：４６７．１３４８。

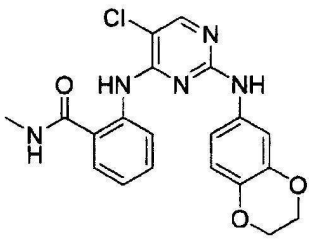
【０４０１】

（実施例５１）

２－（５－クロロ－２－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０４０２】

【化６３】



【０４０３】

２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１４８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）および２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－アミン（０．１５１ｇ、１ｍｍｏｌ）をｎＢｕＯＨに溶解した。次いでこれを方法１ｂに従って処理して、所望の化合物を黄褐色固体として得た（０．１７２ｇ、８４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．５６（ｓ，１Ｈ）、９．２２（ｓ，１Ｈ）、８．７１～８．７０（ｍ，２Ｈ）、８．１４（ｓ，１Ｈ）、７．７０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．４３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．２３（ｓ，１Ｈ）、７．０８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．００（ｓ，１Ｈ）、６．７１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、４．１８（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ）、２．７７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４１２．１１；実測値：４１２．００。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４１２．１１７１；実測値：４１２．１１５１。

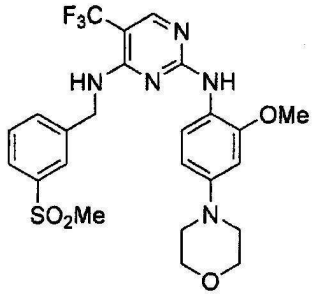
【０４０４】

（実施例５２）

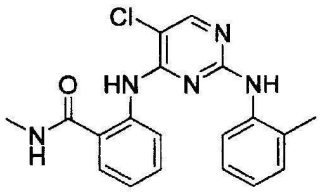
Ｎ^{2}－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）－Ｎ^{4}－（３－（メチルスルホニル）ベンジル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０４０５】

【化６４】

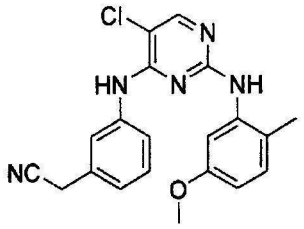


【０４０６】
４－クロロ－Ｎ－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（０．０９７ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（３－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン塩酸塩（０．０６６ｇ、０．３ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０４０ｇ、０．３ｍｍｏｌ）を一般方法２ｂに従って処理した。黄色固体（０．０６８ｇ、５１％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．０１（ｓ，１Ｈ）、８．５６（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｓ，１Ｈ）、７．８５（ｓ，１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、７．５３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、６．６１（ｓ，１Ｈ）、６．４２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、４．６２（ｓ，２Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、３．７０（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ）、３．２３（ｓ，３Ｈ）、３．１０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，４Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{24}$Ｈ$_{26}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{4}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５３８．１６；実測値：５３８．００。
【０４０７】
（実施例５３）
２－（５－クロロ－２－（ｏ－トリルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０４０８】
【化６５】

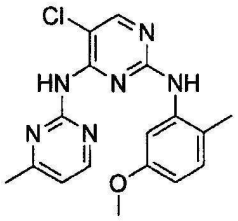


【０４０９】
２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１４８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）および２－メチルアニリン（０．１０７ｇ、１ｍｍｏｌ）を^{n}ＢｕＯＨ（５ｍＬ）に溶解した。次いでこれを方法１ｂに従って処理して、所望の化合物を黄褐色固体として得た（０．１５９ｇ、８８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．７６（ｓ，１Ｈ）、８．９２（ｓ，１Ｈ）、８．７０（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．４４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、８．１１（ｓ，１Ｈ）、７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．３６（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．２３～７．０８（ｍ，４Ｈ）、６．９９（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、２．７５（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）、２．１６（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{19}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３６８．１２；実測値：３６８．００。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{19}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３６８．１２７３；実測値：３６８．１２６８。
【０４１０】

（実施例５４）
２－（３－（５－クロロ－２－（５－メトキシ－２－メチルフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）フェニル）アセトニトリルの調製
【０４１１】
【化６６】



【０４１２】
５－クロロ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１８３ｇ、１ｍｍｏｌ）、２－（３－アミノフェニル）アセトニトリル（０．１３０ｇ、１ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルアミン（０．２５８ｇ、１ｍｍｏｌ）および５－メトキシ－２－メチルアニリン（０．１３６ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法２に従って処理して、所望の化合物を黄褐色固体として得た（０．１６８ｇ、４４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．９７（ｓ，１Ｈ）、８．７７（ｓ，１Ｈ）、８．１４（ｓ，１Ｈ）、７．６０～７．５８（ｍ，２Ｈ）、７．１６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．９８～６．９６（ｍ，２Ｈ）、６．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．９９（２Ｈ）、３．６６（ｓ，３Ｈ）、２．０７（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{18}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３８１．１２；実測値：３８１．００。
【０４１３】
（実施例５５）
５－クロロ－Ｎ^{2}－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－Ｎ^{4}－（４－メチルピリミジン－２－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【０４１４】
【化６７】

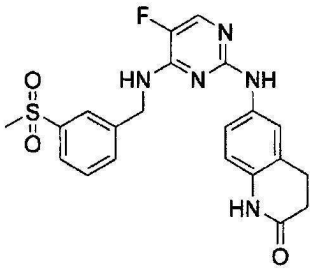


【０４１５】
２，４，５－トリクロロピリミジン（０．０９１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、４－メチルピリミジン－２－アミン（０．０５５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、２－メトキシ－５－メチルアニリン（０．０６９ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．１２９ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法２に従って処理して、所望の化合物を得た。黄色固体（０．０２０ｇ、１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{17}$Ｈ$_{17}$ＣｌＮ$_{6}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３５７．１２；実測値：３５７．００。
【０４１６】
（実施例５６）
６－（（５－フルオロ－４－（（３－（メチルスルホニル）ベンジル）アミノ）ピリミジ

ン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０４１７】

【化６８】



【０４１８】

２，４－ジクロロ－５－フルオロピリミジン（０．０９１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、（３－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン塩酸塩（０．１１０ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７５ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．１２９ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法２に従って処理して、所望の化合物を得た。黄褐色固体（０．１２８ｇ、５８％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．００（ｓ，１Ｈ）、９．７１（ｓ，１Ｈ）、９．０９（ｓ，１Ｈ）、８．０４～８．０３（ｍ，１Ｈ）、７．８６（ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．６４～７．５７（ｍ，２Ｈ）、７．２９（ｓ，１Ｈ）、７．１７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．７５（ｄｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，８．７Ｈｚ，１Ｈ）、４．６９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ）、３．１０（ｓ，３Ｈ）、２．７２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、２．３９（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{20}$ＦＮ$_{5}$Ｏ$_{3}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４４２．１３；実測値：４４２．００。

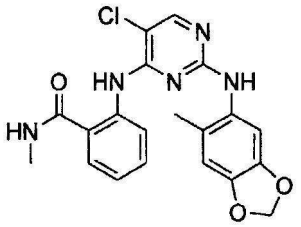
【０４１９】

（実施例５７）

２－（５－クロロ－２－（６－メチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０４２０】

【化６９】



【０４２１】

２－（５－クロロ－２－クロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．２９６ｇ、１ｍｍｏｌ）および６－メチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（０．１５１ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法２ｂに従って処理した。茶褐色固体（０．２８６ｇ、６９％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．６２（ｓ，１Ｈ）、８．６８～８．６７（ｍ，１Ｈ）、８．６２（ｓ，１Ｈ）、８．５２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．０５（ｓ，１Ｈ）、７．６５（ｄｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．２０（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．０２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．８９（ｓ，１Ｈ）、６．７９（ｓ，１Ｈ）、５．９０（ｓ，２Ｈ）、２．７５（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）、２．１０（ｓ，３Ｈ）。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ

）Ｃ２０Ｈ１８ＣｌＮ５Ｏ３［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４１２．１１７１；実測値：４１３．１１５８。

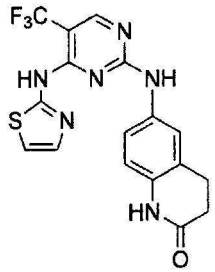
【０４２２】

（実施例５８）

６－（４－（チアゾール－２－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０４２３】

【化７０】



【０４２４】

６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０８６ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、チアゾール－２－アミン（０．０２５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０３３ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理した。黄色固体（０．０３５ｇ、３２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．４７（ｓ，１Ｈ）、１０．０２（ｓ，１Ｈ）、８．６９（ｓ，１Ｈ）、７．３７～７．３５（ｍ，３Ｈ）、６．７８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．７９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、２．３９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ１７Ｈ１３Ｆ３Ｎ６ＯＳ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４０７．０８；実測値：４０７．００。

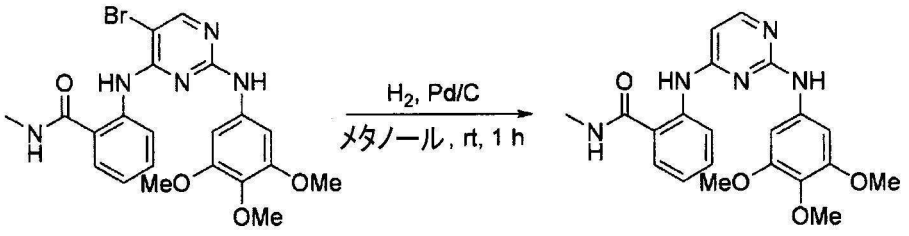
【０４２５】

（実施例５９）

Ｎ－メチル－２－（２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）ベンズアミドを合成するための一般スキーム

【０４２６】

【化７１】



スキーム3

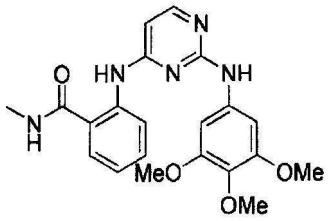
【０４２７】

（実施例６０）

Ｎ－メチル－２－（２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）ベンズアミドの調製

【０４２８】

【化７２】



【０４２９】

２－（５－ブロモ－２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．０５０ｇ、０．１ｍｍｏｌ）をメタノールに溶解し、Ｐｄ／Ｃ（触媒）をこれに加え、H_2の雰囲気下室温で１時間撹拌した。次いで反応混合物をセライトのショートパッドに通し、メタノールで洗浄した。減圧下で溶媒を除去して粗生成物を得、次いでこれを自動分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物を無色固体として得た（０．０３６ｇ、８８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１１．５５（ｓ，１Ｈ）、１０．１１（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．５５（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．０８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．９３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．６３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．３６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．２０（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．４２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）、３．６３（ｓ，３Ｈ）、３．６１（ｓ，９Ｈ）、２．７３（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{21}H_{23}N_5O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値：４１０．１８；実測値：４１０．０５。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）$C_{21}H_{23}N_5O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値：４１０．１８２３；実測値：４１０．１８１３。

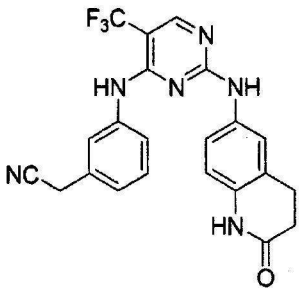
【０４３０】

（実施例６１）

２－（３－（２－（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）フェニル）アセトニトリルの調製

【０４３１】

【化７３】



【０４３２】

６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．３４２、１ｍｍｏｌ）、２－（３－アミノフェニル）アセトニトリル（０．１６８ｇ、１ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．１２９ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理して、標題化合物を淡黄色固体として得た（０．２８９ｇ、６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ９．８７（ｓ，１Ｈ）、９．６３（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．８６（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、７．３７～７．１５（ｍ，６Ｈ）、６．６０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．９８（ｓ，２Ｈ）、２．６２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、２．４５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{22}H_{17}F_3N_6O$［Ｍ＋

Ｈ］＋の計算値：４３９．１４；実測値：４３９．０９。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{17}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{6}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４３９．１４８９；実測値：４３９．１４８４。

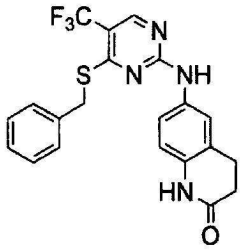
【０４３３】

（実施例６２）

６－（４－（ベンジルチオ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０４３４】

【化７４】



【０４３５】

６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．１６２ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、フェニルメタンチオール（０．０６２ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０６５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理して、標題化合物を得た。淡黄色固体（０．１３６ｇ、６３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．０４（ｓ，１Ｈ）、９．９８（ｓ，１Ｈ）、８．４５（ｓ，１Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．３４～７．２０（ｍ，６Ｈ）、６．７６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、４．５１（ｓ，２Ｈ）、２．４８（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ）、２．３４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{17}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$ＯＳ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４３１．１０；実測値：４３１．００。

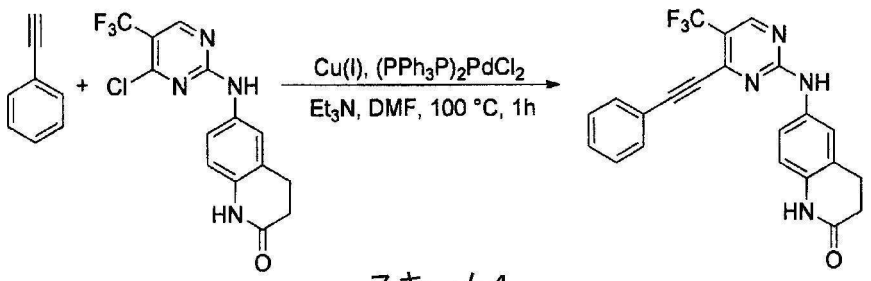
【０４３６】

（実施例６３）

６－（４－（フェニルエチニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンを合成するための一般スキーム

【０４３７】

【化７５】



スキーム４

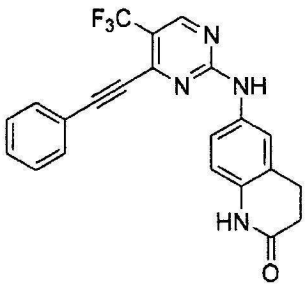
【０４３８】

（実施例６４）

６－（４－（フェニルエチニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０４３９】

【化７６】



【０４４０】

６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．１７１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（２．５ｍＬ）中溶液に、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド（０．０１８ｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．２０２ｇ、２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をN_2の雰囲気下１００℃で１時間加熱した。セライトのショートパッドに通して濾過し、溶媒を蒸発させた後粗生成物を得、これを逆相ＨＰＬＣにより精製した。黄色固体（０．１８８ｇ、９２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．２８（ｓ，１Ｈ）、１０．００（ｓ，１Ｈ）、８．７４（ｓ，１Ｈ）、７．５７～７．４８（ｍ，７Ｈ）、６．６８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．８２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、２．４０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{22}H_{15}F_3N_4O$［Ｍ＋Ｈ］$^+$の計算値：４０９．１２；実測値：４０９．００。

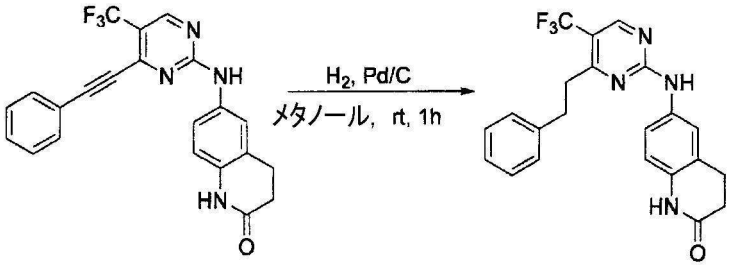
【０４４１】

（実施例６５）

６－（（４－フェネチル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンを合成するための一般スキーム

【０４４２】

【化７７】



スキーム5

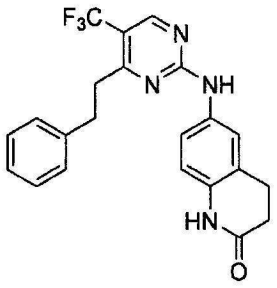
【０４４３】

（実施例６６）

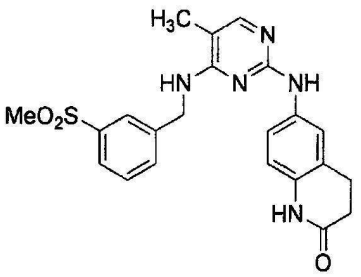
６－（（４－フェネチル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０４４４】

【化７８】



【０４４５】
６－（４－（フェニルエチニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０１０ｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解した。Ｐｄ／Ｃ（触媒）をこれに加え、Ｈ２の雰囲気下室温で１時間撹拌した。次いで反応混合物をセライトのショートパッドに通し、メタノールで洗浄した。減圧下で溶媒を除去して粗生成物を得、これを自動分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物を無色固体として得た（０．００８ｇ、８０％）。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．０４（ｓ，１Ｈ）、９．９７（ｓ，１Ｈ）、８．５８（ｓ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．４２（ｄｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，８．７Ｈｚ，１Ｈ）、７．２７～７．１３（ｍ，５Ｈ）、６．７７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、３．０１～３．００（ｍ，４Ｈ）、２．８１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、２．３９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ２２Ｈ１９Ｆ３Ｎ４Ｏ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４１３．４１；実測値：４１３．００。
【０４４６】
（実施例６７）
６－（（５－メチル－４－（（３－（メチルスルホニル）ベンジル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製
【０４４７】
【化７９】



【０４４８】
２，４－ジクロロ－５－メチルピリミジン（０．０８９ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０８１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、（３－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン塩酸塩（０．１１１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．１２９ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法２に従って処理して、所望の化合物を黄褐色固体として得た（０．１５３ｇ、７０％）。１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．１２（ｓ，１Ｈ）、１０．０３（ｓ，１Ｈ）、８．８７（ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｓ，１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）、７．７０（ｓ，１Ｈ）、７．５６～７．５５（ｍ，２Ｈ）、７．２０（ｓ，１Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．７３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、４．６９（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ）、３．１０（ｓ，３Ｈ）、２．６７（ｔ，

Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、２．３５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、２．１０（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_{5}$ＯＳ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４３８．１５；実測値：４３８．００。

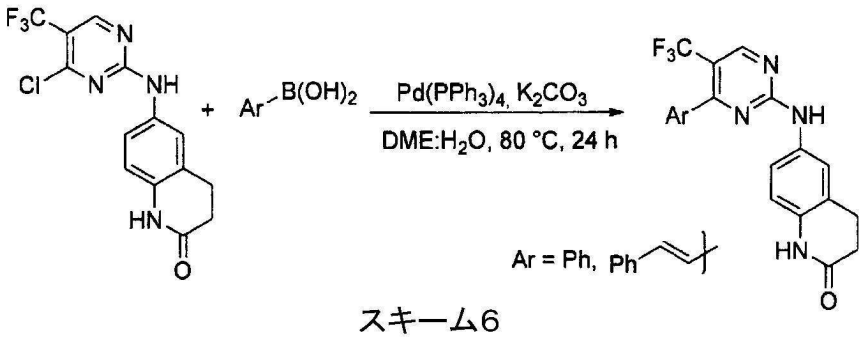
【０４４９】

（実施例６８）

（Ｅ）－６－（４－アリール－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンを合成するための一般スキーム

【０４５０】

【化８０】



スキーム6

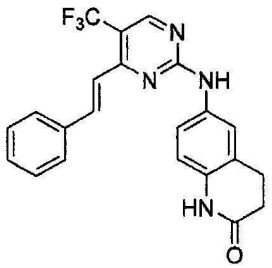
【０４５１】

（実施例６９）

（Ｅ）－６－（４－スチリル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０４５２】

【化８１】



【０４５３】

還流冷却器、窒素注入口および撹拌子を装着した２ツ口フラスコに、乾燥ＤＭＥ（３ｍＬ）中の６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．１７１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン（０．０２３ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を仕込んだ。得られた混合物を室温で２０分間撹拌した。これに水（１．２ｍＬ）に溶解した炭酸カリウム（０．１３８ｇ、１ｍｍｏｌ）を加え、続いてｔｒａｎｓ－フェニルビニルボロン酸（０．０８８ｇ、０．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２４時間加熱還流し、冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を蒸発させ、続いて逆相ＨＰＬＣにより、標題化合物を得た。黄色固体（０．０９８ｇ、４８％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．０３（ｓ，１Ｈ）、９．９８（ｓ，１Ｈ）、８．６７（ｓ，１Ｈ）、８．０２（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．６５～７．６３（ｍ，３Ｈ）、７．６２～７．４２（ｍ，４Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ）、６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、２．７１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、２．

４５（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ２２Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４１１．１４；実測値：４１１．００。

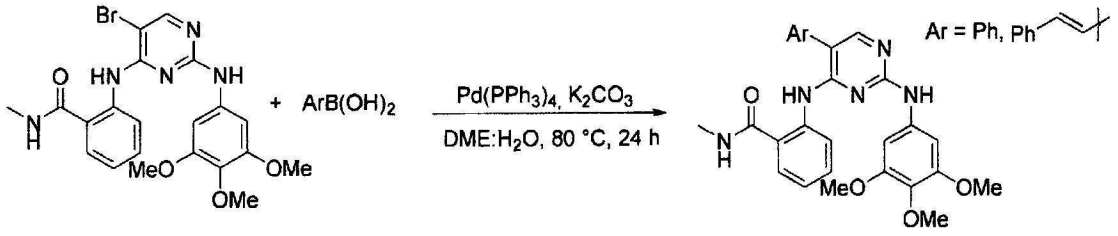
【０４５４】

（実施例７０）

（Ｅ）－Ｎ－メチル－２－（（アリール－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンズアミドを合成するための一般スキーム

【０４５５】

【化８２】



スキーム7

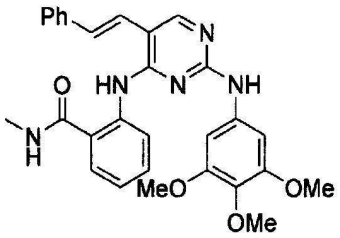
【０４５６】

（実施例７１）

（Ｅ）－Ｎ－メチル－２－（（５－スチリル－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンズアミドの調製

【０４５７】

【化８３】



【０４５８】

還流冷却器、窒素注入口および撹拌子を装着した２ツ口フラスコに、乾燥ＤＭＥ（２ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．０４８ｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン（０．００５ｇ、０．００４ｍｍｏｌ）を仕込んだ。得られた混合物を室温で２０分間撹拌した。これに水（０．５ｍＬ）中の炭酸カリウム（０．０２７６ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加え、続いてｔｒａｎｓ－フェニルビニルボロン酸（０．０１８ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２時間加熱還流し、冷却し、水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を蒸発させ、続いて逆相ＨＰＬＣにより、標題化合物を得た。白色固体（０．０２４ｇ、４７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ２９Ｈ２９Ｎ５Ｏ４［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：５１２．２２；実測値：５１２．１０。

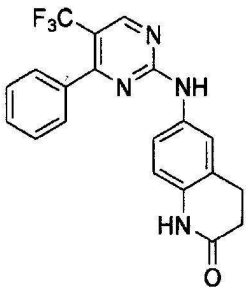
【０４５９】

（実施例７２）

６－（４－フェニル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０４６０】

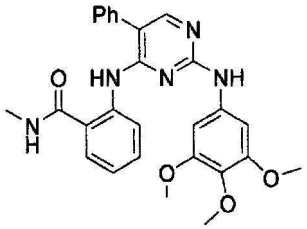
【化８４】



【０４６１】
適切な出発物を使用し、（Ｅ）－６－（４－スチリル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンにて記載した同様の手順に従って調製した（スキーム５）。黄色固体（０．１２２ｇ、６３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．１９（ｓ，１Ｈ）、９．９７（ｓ，１Ｈ）、８．７８（ｓ，１Ｈ）、７．４９～７．４８（ｍ，７Ｈ）、６．７５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、２．７９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、２．３８（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{20}$Ｈ$_{15}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３８５．１１；実測値：３８４．９６。

【０４６２】
（実施例７３）
Ｎ－メチル－２－（５－フェニル－２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）ベンズアミドの調製

【０４６３】
【化８５】

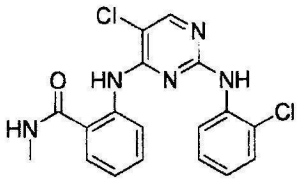


【０４６４】
適切な出発物を使用し、（Ｅ）－Ｎ－メチル－２－（（５－スチリル－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンズアミドにて記載した同様の手順に従って調製した。黄色固体（０．０４１ｇ、８５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．０１（ｓ，１Ｈ）、９．７９（ｓ，１Ｈ）、８．５５（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ）、８．４８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．９４（ｓ，１Ｈ）、７．５８（ｄｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．５１～７．４２（ｍ，５Ｈ）、７．３０（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．３０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．９１（ｓ，２Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、３．６１（ｓ，６Ｈ）、２．５８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{27}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{4}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４８６．２０；実測値：４８６．００。

【０４６５】
（実施例７４）
２－（５－クロロ－２－（２－クロロフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０４６６】

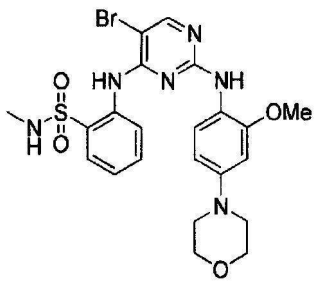
【化８６】



【０４６７】
２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１４８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）および２－クロロアニリン（０．１２７ｇ、１ｍｍｏｌ）をｎＢｕＯＨ（５ｍＬ）に溶解した。次いでこれを一般手順（方法１ｂ）に従って処理して、所望の化合物を黄褐色固体として得た（０．１０９ｇ、５６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．７（ｓ，１Ｈ）、８．９（ｓ，１Ｈ）、８．６９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ）、８．４３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．１（ｓ，１Ｈ）、７．６８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．６１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．５０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．３２～７．１８（ｍ，３Ｈ）、７．０２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、２．７５（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{18}$Ｈ$_{15}$Ｃｌ$_{2}$Ｎ$_{5}$Ｏ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３８８．０６；実測値：３８６．００。

【０４６８】
（実施例７５）
２－（５－ブロモ－２－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミドの調製

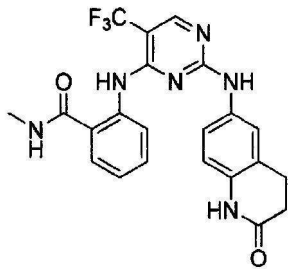
【０４６９】
【化８７】



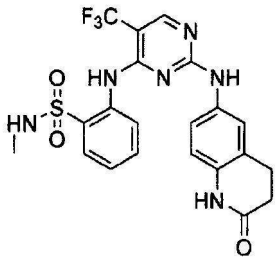
【０４７０】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．２２７ｇ、１ｍｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド（０．１８６ｇ、１ｍｍｏｌ）、２－メトキシ－４－モルホリノアニリン（０．２０２ｇ、１ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．２５８ｇ、２ｍｍｏｌ）を方法２に従って処理して、所望の化合物を黄褐色固体として得た（０．２２０ｇ、４０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．４４（ｓ，１Ｈ）、８．７５～８．７３（ｍ，１Ｈ）、８．２７～８．２２（重複する一重線および多重線，２Ｈ）、７．６７～７．７２（ｍ，２Ｈ）、７．４９（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．３０～７．２７（ｍ，２Ｈ）、６．６４（ｓ，１Ｈ）、６．４２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、３．７３～３．７２（重複する一重線および三重線，７Ｈ）、３．１０（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，４Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{25}$ＢｒＮ$_{6}$Ｏ$_{4}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５５１．０８；実測値：５５１．１０。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{25}$ＢｒＮ$_{6}$Ｏ$_{4}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５５１．０８９６；実測値：５５１．０８９５。

【０４７１】

（実施例７６）
Ｎ－メチル－２－（２－（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）ベンズアミドの調製
【０４７２】
【化８８】

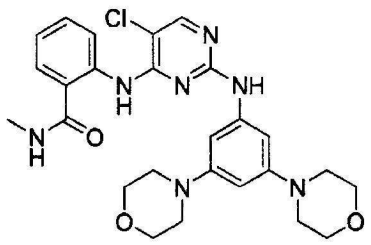


【０４７３】
６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０８５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．０３７ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミンを方法４ｂに従って処理して、標題化合物を無色固体として得た（０．０８５ｇ、７５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．３２（ｓ，１Ｈ）、９．９５（ｓ，１Ｈ）、９．７３（ｓ，１Ｈ）、８．７０（ｓ，１Ｈ）、８．３７（ｓ，１Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．５２～７．２３（ｍ，４Ｈ）、７．１２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、）、６．７２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、２．７４～２．７３（重複する二重線および三重線，５Ｈ）、２．４６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{19}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４５７．１５；実測値：４５７．０５。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{22}$Ｈ$_{19}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４５７．１５９４；実測値：４５７．１５８５。
【０４７４】
（実施例７７）
Ｎ－メチル－２－（（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンゼンスルホンアミドの調製
【０４７５】
【化８９】

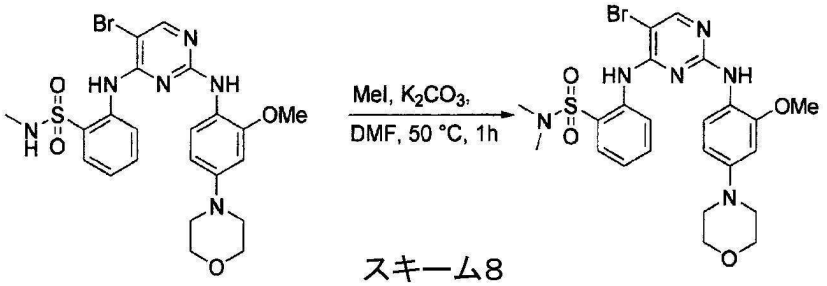


【０４７６】
６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０８５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、２－アミノベンゼンスルホンアミド（０．０５１ｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０３５ｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理して、標題化合物を無色固体として得た（０．０６８ｇ、５５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$

Ｈ１９Ｆ３Ｎ６Ｏ２Ｓ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４９３．１２；実測値：４９３．００。
【０４７７】
（実施例７８）
２－（５－クロロ－２－（３，５－ジモルホリノフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０４７８】
【化９０】



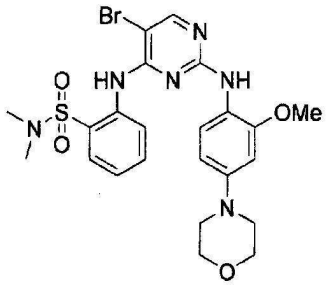
【０４７９】
２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１４８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）および３，５－ジモルホリノアニリン（０．２６３ｇ、２ｍｍｏｌ）を方法３に従って処理して、標題化合物を茶褐色がかった固体として得た（０．１７０ｇ、６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１１．７７（ｓ，１Ｈ）、９．３５（ｓ，１Ｈ）、８．７７～８．７６（ｍ，２Ｈ）、８．２２（ｓ，１Ｈ）、７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．４１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、７．１０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．７８（ｓ，２Ｈ）、６．２３（ｓ，１Ｈ）、３．７１（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，８Ｈ）、３．０１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，８Ｈ）、２．７７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{26}$Ｈ$_{30}$ＣｌＮ$_{7}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：５２４．２０；実測値：５２４．２０。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{26}$Ｈ$_{30}$ＣｌＮ$_{7}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：５２４．２１７１；実測値：５２４．２１５８。
【０４８０】
（実施例７９）
２－（５－ブロモ－２－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミドを合成するための一般スキーム
【０４８１】
【化９１】



スキーム８

【０４８２】
（実施例８０）
２－（５－ブロモ－２－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンゼンスルホンアミドの調製

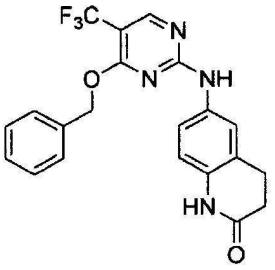
【０４８３】
【化９２】



【０４８４】
２－（５－ブロモ－２－（２－メトキシ－４－モルホリノフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド（０．０５５ｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ中溶液に、炭酸カリウム（０．０６９ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（０．０２１ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を５０℃で１時間撹拌した。冷却し、粗製の混合物をセライトのショートパッドに通し、メタノールで洗浄した。減圧下で溶媒を除去して粗生成物を得、これを自動分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物を茶褐色固体として得た（０．０３９ｇ、７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．３６（ｓ，１Ｈ）、８．５３（ｓ，１Ｈ）、８．３８（ｄ，Ｊ＝，６．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．２２（ｓ，１Ｈ）、７．７５（ｄｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．５３（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．３１～７．２６（ｍ，２Ｈ）、６．６２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．４４（ｄｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，５．７Ｈｚ，１Ｈ）、３．７３～３．６９（重複する三重線および一重線，７Ｈ）、３．１０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，４Ｈ）、２．６０（ｓ，６Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{23}$Ｈ$_{27}$ＢｒＮ$_{6}$Ｏ$_{4}$Ｓ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５６５．１０；実測値：５６５．１０。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{26}$Ｈ$_{30}$ＣｌＮ$_{7}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５６５．１０５３；実測値：５６５．１０４８。

【０４８５】
（実施例８１）
６－（４－（ベンジルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０４８６】
【化９３】



【０４８７】
６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．１０３ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、ベンジルアルコール（０．０６５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０７７ｇ、０．６ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理して、標題化合物を得た。黄色固体（０．０８１ｇ、６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．９９（ｓ，１Ｈ）、８．４７（ｓ，１Ｈ）、７．３７～７．２９（ｍ，８Ｈ）、６．７６（

ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ）、５．４９（ｓ，２Ｈ）、２．７９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、２．４１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ２１Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ２［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４１５．１３；実測値：４１５．００。

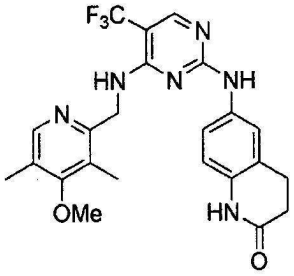
【０４８８】

（実施例８２）

６－（（４－（（（４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－２－イル）メチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０４８９】

【化９４】



【０４９０】

６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．１０３ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）メタンアミン（０．０５０ｇ、０．３ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．０３９ｇ、０．３ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理して、標題化合物を得た。白色固体（０．０８３ｇ、５８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ２３Ｈ２３Ｆ３Ｎ６Ｏ２［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４７３．１８；実測値：４７３．００。

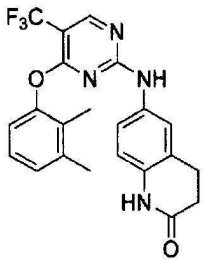
【０４９１】

（実施例８３）

６－（（４－（２，３－ジメチルフェノキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０４９２】

【化９５】



【０４９３】

６－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イルアミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．１７１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、２，３－ジメチルフェノール（０．１２２ｇ、１ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．１２９ｇ、１ｍｍｏｌ）を方法４ｂに従って処理して、標題化合物を得た。黄色固体（０．１２８ｇ、６０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ２２Ｈ１９Ｆ３Ｎ４Ｏ２［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４２９．１５；実測値：４２９．０５。

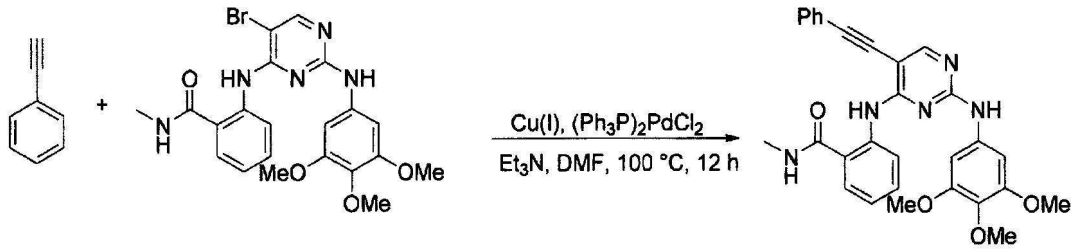
【０４９４】

（実施例８４）

Ｎ－メチル－２－（（５－（フェニルエチニル）－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンズアミドを合成するための一般スキーム

【０４９５】

【化９６】



スキーム９

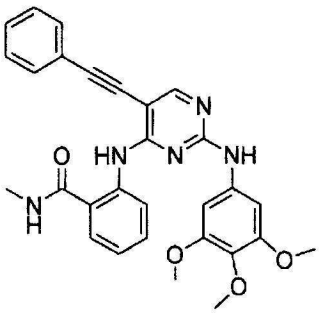
【０４９６】

（実施例８５）

Ｎ－メチル－２－（（５－（フェニルエチニル）－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンズアミドの調製

【０４９７】

【化９７】



【０４９８】

ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド（０．０１８ｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、２－（５－ブロモ－２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．２４４ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．２０２ｇ、２ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌混合物に、Ｃｕ（Ｉ）Ｉ（０．００５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。フェニルアセチレン（０．０５６ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を上記反応混合物に加え、１００℃で１２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、続いて粗製物を逆相ＨＰＬＣ精製して、所望の化合物を得た。白色固体（０．０５０ｇ、１９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{29}H_{27}N_5O_4$［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：５１０．２１；実測値：５１０．００。

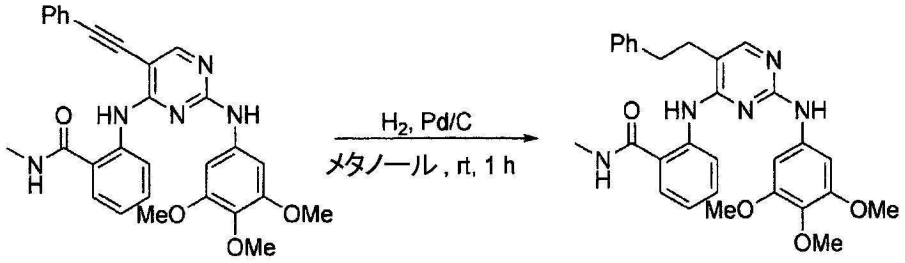
【０４９９】

（実施例８６）

Ｎ－メチル－２－（（５－フェネチル－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンズアミドを合成するための一般スキーム

【０５００】

【化９８】



スキーム10

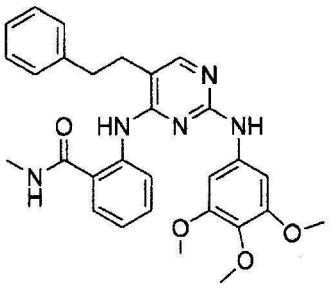
【０５０１】

（実施例８７）

Ｎ－メチル－２－（（５－フェネチル－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンズアミドの調製

【０５０２】

【化９９】



【０５０３】

Ｎ－メチル－２－（（５－（フェニルエチニル）－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンズアミド（０．０３０ｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解した。Ｐｄ／Ｃ（触媒）をこれに加え、得られた混合物をH_2の雰囲気下室温で１時間撹拌した。次いで反応混合物をセライトのショートパッドに通し、メタノールで洗浄した。減圧下で溶媒を除去して粗生成物を得、これを自動分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物を無色固体として得た（０．０２６ｇ、８７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）$C_{29}H_{31}N_5O_4$［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：５１４．２４；実測値：５１４．２０。

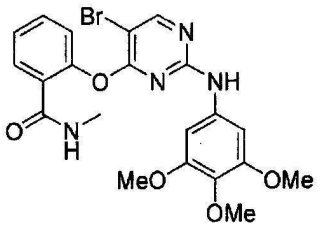
【０５０４】

（実施例８８）

２－（５－ブロモ－２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルオキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０５０５】

【化１００】



【０５０６】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．２２７ｇ、１ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１５１ｇ、１ｍｍｏｌ）、３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１８３ｇ、１ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（０．２５８ｇ、２ｍｍｏｌ）を方法２に従って処理して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．１００ｇ、２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．４１（ｓ，１Ｈ）、８．４７（ｓ，１Ｈ）、８．５０～８．０３（ｍ，１Ｈ）、７．５６（ｄｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．５０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．３２～７．２９（ｍ，２Ｈ）、６．８０（ｓ，２Ｈ）、３．６２（ｓ，９Ｈ）、２．６０（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$ＢｒＮ$_{4}$Ｏ$_{5}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４９１．０７；実測値：４９１．０。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{21}$Ｈ$_{21}$ＢｒＮ$_{4}$Ｏ$_{5}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４９１．０７５１；実測値：４９１．０７６１。

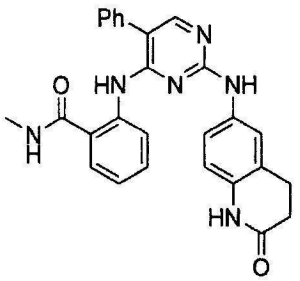
【０５０７】

（実施例８９）

Ｎ－メチル－２－（（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－フェニルピリミジン－４－イル）アミノ）ベンズアミドの調製

【０５０８】

【化１０１】



【０５０９】

還流冷却器、窒素注入口および撹拌子を装着した２ツ口フラスコに、乾燥ＤＭＥ（５ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１００ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン（０．０１０ｇ、０．００８４ｍｍｏｌ）を仕込んだ。得られた混合物を室温で２０分間撹拌した。これに水（１ｍＬ）中の炭酸カリウム（０．０５６ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を、続いてフェニルボロン酸（０．０３２ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２時間加熱還流し、冷却し、水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を蒸発させ、続いて逆相ＨＰＬＣにより、標題化合物を得た。淡黄色固体（０．０３０ｇ、３１％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{27}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{2}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４６５．２０；実測値：４６５．１５。

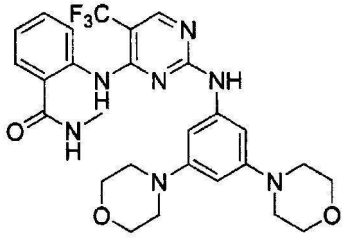
【０５１０】

（実施例９０）

２－（２－（３，５－ジモルホリノフェニルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０５１１】

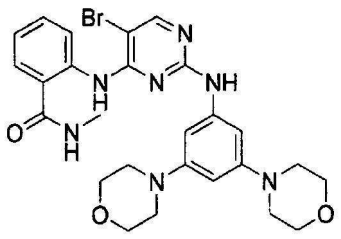
【化１０２】



【０５１２】
４－クロロ－Ｎ－（３，５－ジモルホリノフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（０．１１０ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－メチルベンズアミドおよびＨＣｌ（０．０４１ｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）を方法３に従って処理して、標題化合物を茶褐色固体として得た（０．０９７ｇ、７０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．４８（ｓ，１Ｈ）、９．６０（ｓ，１Ｈ）、８．７１（ｓ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．３６（ｓ，１Ｈ）、７．１０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）、６．７７（ｓ，１Ｈ）、６．２４（ｓ，２Ｈ）、３．６３（ｂｒｓ，８Ｈ）、２．９６（ｂｒｓ，８Ｈ）、２．７５（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{27}$Ｈ$_{30}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５５８．２４；実測値：５５８．２０。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{27}$Ｈ$_{30}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５５８．２４３５；実測値：５５８．２４２４。

【０５１３】
（実施例９１）
２－（（５－ブロモ－２－（（３，５－ジモルホリノフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０５１４】
【化１０３】

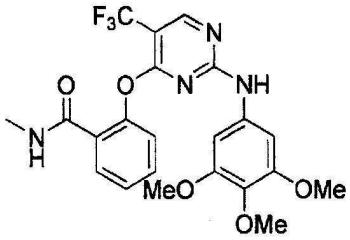


【０５１５】
２－（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．０７１ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）および３，５－ジモルホリノアニリン（０．０５５ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を方法３に従って処理して、標題化合物を茶褐色がかった固体として得た（０．０８１ｇ、６８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ$_{26}$Ｈ$_{30}$ＢｒＮ$_{7}$Ｏ$_{3}$［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：５６８．１６；実測値：５６７８．００。

【０５１６】
（実施例９２）
Ｎ－メチル－２－（５－（トリフルオロメチル）－２－（３，４，５－トリメトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イルオキシ）ベンズアミドの調製

【０５１７】

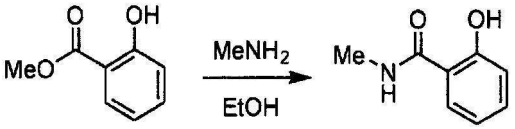
【化１０４】



【０５１８】
４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．０５４ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミンを方法４ｂに従って処理して、標題化合物を得た。白色固体（０．０７５ｇ、７６％）。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．０６（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．６６（ｓ，１Ｈ）、８．０８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．６２～７．５５（ｍ，２Ｈ）、７．３７～７．３５（ｍ，２Ｈ）、６．８７（ｓ，２Ｈ）、３．６６（ｓ，６Ｈ）、３．６４（ｓ，３Ｈ）、２．６２（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ２４Ｈ２６Ｆ３Ｎ５Ｏ４Ｓ［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４７９．１５；実測値：４７９．００。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ）Ｃ２２Ｈ２１Ｆ３Ｎ４Ｏ５［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４７９．１５３７；実測値：４７９．１５４１。

【０５１９】
（実施例９３）
２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

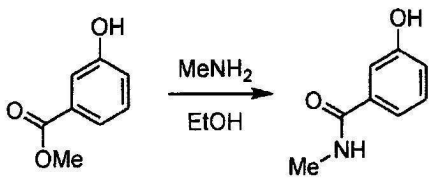
【０５２０】
【化１０５】



【０５２１】
サリチル酸メチル（８．７ｇ、５７．２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびメチルアミン（エタノール中３３重量％、３７．３７ｍＬ、３００ｍｍｏｌ、５．２５当量）を０℃で撹拌した。混合物を３時間かけて２１℃に加温し、次いでこの温度で１４時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、次いで熱ＭｅＯＨから再結晶化して、生成物７．０８ｇを得た。ＭＳ［Ｃ８Ｈ９ＮＯ２＋Ｈ］＋の計算値：１５２．０７、実測値１５２．１６。

【０５２２】
（実施例９４）
３－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０５２３】
【化１０６】



【０５２４】
サリチル酸メチル（８．７ｇ、５７．２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびメチルアミン（

エタノール中３３重量％、１２．３６ｍＬ、１７１．６ｍｍｏｌ、３．０当量）を２１℃で撹拌した。混合物を３５℃に１４時間加熱した。更にＥｔＯＨ中のメチルアミン６ｍＬを加え、５０℃で５時間加熱を続けた。混合物を真空で濃縮し、次いでフラッシュクロマトグラフィー（３０分かけてＤＣＭ中１０％ＥｔＯＡｃ～ＤＣＭ中１００％ＥｔＯＡｃ濃度勾配）により精製して、生成物６．０９ｇを得た。ＭＳ［Ｃ８Ｈ９ＮＯ２＋Ｈ］＋の計算値：１５２．０７、実測値１５２．２２。

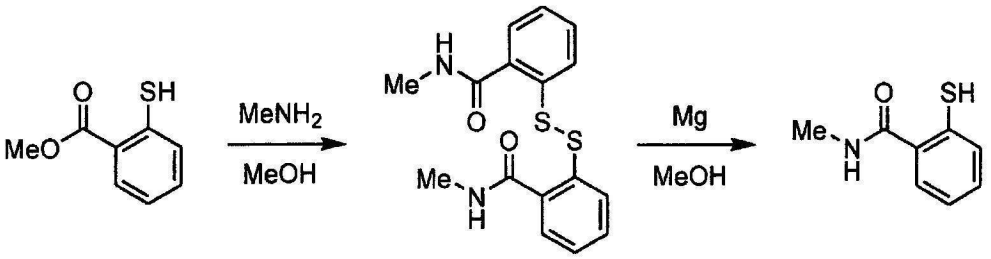
【０５２５】

（実施例９５）

２－メルカプト－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０５２６】

【化１０７】



【０５２７】

チオサリチル酸メチル（５．０７ｇ、３０．１ｍｍｏｌ、１．０当量）およびメチルアミン（エタノール中３３重量％、１９．６９ｍＬ、１５８ｍｍｏｌ、５．２５当量）を０℃で撹拌した。混合物を３時間かけて２１℃に加温し、次いでこの温度で１４時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、次いで２－プロパノールを加え、これを冷却した。得られた固体を濾過し、集めて、ジスルフィド４．５６ｇを得た。次いでこのジスルフィド（１８７ｍｇ、０．５６３ｍｍｏｌ、１．０当量）をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、新たに砕いたマグネシウム金属の削り状物（６８ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ、５．０当量）を加えた。混合物を４０℃に１４時間加熱した。混合物をＭｅＯＨと共にセライトに通して濾過して、生成物９２ｍｇを得、これを更には精製せずにその後の反応に使用した。ＭＳ［Ｃ８Ｈ９ＮＯＳ＋Ｈ］＋の計算値：１６８．０５、実測値１６８．１７。

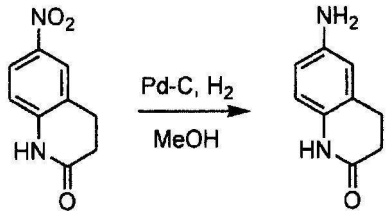
【０５２８】

（実施例９６）

６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０５２９】

【化１０８】



【０５３０】

６－ニトロ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（２．５３ｇ、１３．１ｍｍｏｌ、１．０当量）および炭素担持パラジウム（１００ｍｇ）をＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中で混合した。水素ガスの風船を８時間適用し、次いで混合物をＤＣＭと共にセライトに通して濾過し、真空で濃縮した。得られた茶褐色固体（２．０２ｇ）を更には精製せずに使用した。この化合物は容易にはイオン化しないので、生成物のＭＳピークは無い。１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：９．６５（ｓ，１Ｈ）、６．５４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）、６．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４Ｈｚ）、６．３５（ｄｄ，１

Ｈ，Ｊ＝２．８，８．４Ｈｚ）、４．７３（ｂｓ，２Ｈ）、２．７０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）、２．３３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）。

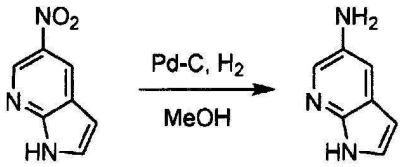
【０５３１】

（実施例９７）

１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミンの調製

【０５３２】

【化１０９】



【０５３３】

５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１．０ｇ、６．１３ｍｍｏｌ、１．０当量）および炭素担持パラジウム（７５ｍｇ）をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中で混合した。水素ガスの風船を１８時間適用し、次いで混合物をＤＣＭと共にセライトに通して濾過し、真空で濃縮した。得られた茶褐色固体（８００ｍｇ）を更には精製せずに使用した。ＭＳ［Ｃ７Ｈ７Ｎ３＋Ｈ］＋の計算値：１３４．０７、実測値１３４．１６。

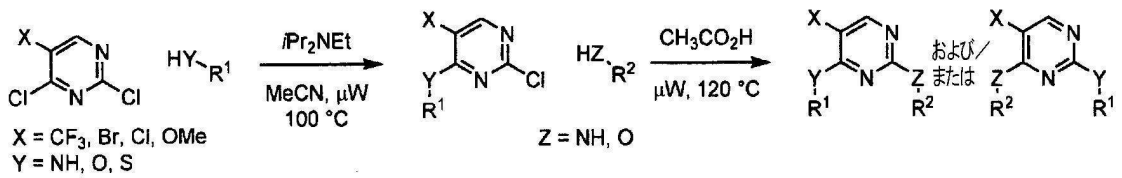
【０５３４】

（実施例９８）

三置換ピリミジンの調製に関する一般的合成スキーム：

【０５３５】

【化１１０】



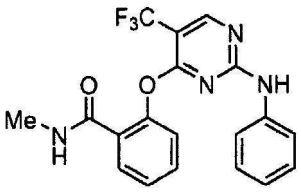
【０５３６】

（実施例９９）

Ｎ－メチル－２－（（２－（フェニルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）ベンズアミドの調製

【０５３７】

【化１１１】



【０５３８】

２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ、０．４６１ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（６９ｍｇ、０．４６１ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ、０．４６１ｍｍｏｌ、１．０当量）のアセトニトリル（３ｍＬ）中溶液を、１００℃で

１０分間マイクロ波照射した。混合物を真空で濃縮し、次いでアニリン（０．０４２ｍＬ、０．４６１ｍｍｏｌ、１．０当量）および酢酸（２ｍＬ）を加えた。この混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで真空で濃縮した。粗生成物のフラクションを逆相ＨＰＬＣにより精製して、生成物（１３ｍｇ）を得た。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１５Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３８９．１２、実測値３８９．３２。

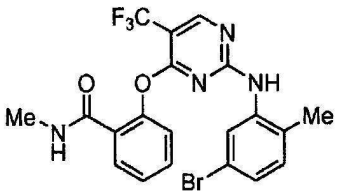
【０５３９】

（実施例１００）

２－（（２－（（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０５４０】

【化１１２】



【０５４１】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（６９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて５－ブロモ－２－メチルアニリン（８６ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物１０ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１６ＢｒＦ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４８１．０５、実測値４８１．２６。

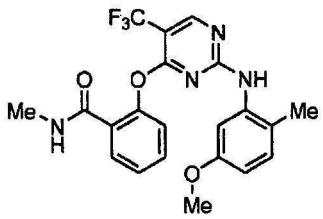
【０５４２】

（実施例１０１）

２－（（２－（（５－メトキシ－２－メチルフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０５４３】

【化１１３】



【０５４４】

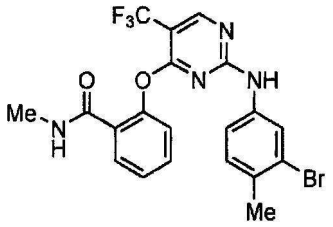
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（６９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて５－メトキシ－２－メチルアニリン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物１４ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１９Ｆ３Ｎ４Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４３３．１５、実測値４３３．４１。

【０５４５】

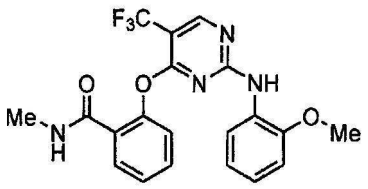
（実施例１０２）

２－（（２－（（３－ブロモ－４－メチルフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

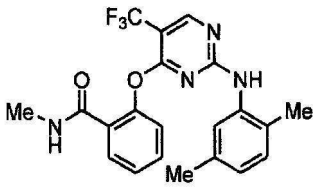
【０５４６】
【化１１４】



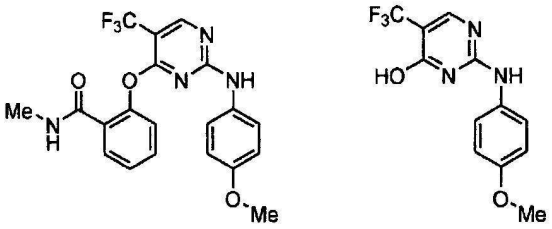
【０５４７】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（６９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて３－ブロモ－４－メチルアニリン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物８ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１６ＢｒＦ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４８１．０５、実測値４８１．２６。
【０５４８】
（実施例１０３）
２－（（２－（（２－メトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０５４９】
【化１１５】



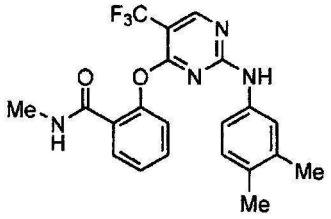
【０５５０】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（６９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて２－メトキシアニリン（５７ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物４６ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４１９．１３、実測値４１９．３５。
【０５５１】
（実施例１０４）
２－（（２－（（２，５－ジメチルフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０５５２】
【化１１６】



【０５５３】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（６９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて２，５－ジメチルアニリン（５６ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物３６ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１９Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４１７．１５、実測値４１７．４０。
【０５５４】
（実施例１０５）
２－（（２－（（４－メトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドおよび２－（（４－メトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－オールの調製。
【０５５５】
【化１１７】



【０５５６】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１５０ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（１０４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１２ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて４－メトキシアニリン（８５ｍｇ）および酢酸（３ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。２－（（２－（（４－メトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド１０ｍｇおよび２－（（４－メトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－オール７ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４１９．１３、実測値４１９．３５。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ１０Ｆ３Ｎ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：２８６．０８、実測値２８６．２５。
【０５５７】
（実施例１０６）
２－（（２－（（３，４－ジメチルフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０５５８】
【化１１８】



【０５５９】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（６９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジ

イソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて３，４－ジメチルアニリン（５６ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物１３ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１９Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４１７．１５、実測値４１７．４０。

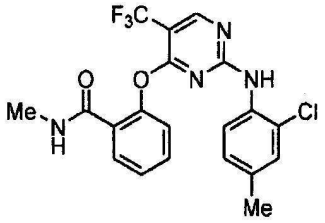
【０５６０】

（実施例１０７）

２－（（２－（（２－クロロ－４－メチルフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０５６１】

【化１１９】



【０５６２】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（６９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて２－クロロ－４－メチルアニリン（６５ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物１３ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１６ＣｌＦ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４３７．１０、実測値４３７．３５。

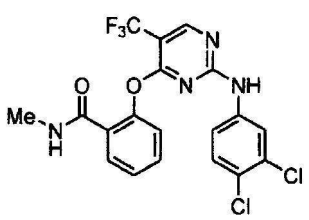
【０５６３】

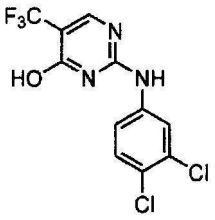
（実施例１０８）

２－（（２－（（３，４－ジクロロフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドおよび２－（（３，４－ジクロロフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－オールの調製

【０５６４】

【化１２０】

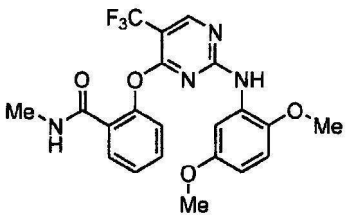


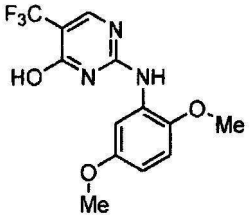


【０５６５】

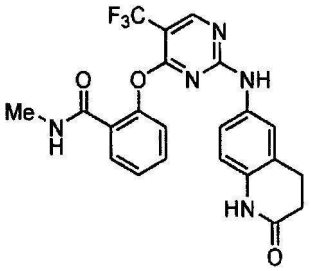
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（７０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて４－メトキシアニリン（７５ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。２－（（２－（（３，４－ジクロロフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド２７ｍｇおよび２－（（３，４－ジクロロフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－オール１４ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１３Ｃｌ２Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４５７．０４、実測値４５７．２８。ＭＳ［Ｃ１１Ｈ６Ｃｌ２Ｆ３Ｎ３Ｏ＋Ｈ］＋

の計算値：３２３．９９、実測値３２３．７０。
【０５６６】
（実施例１０９）
２－（（２－（（２，５－ジメトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドおよび２－（（２，５－ジメトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－オールの調製
【０５６７】
【化１２１】



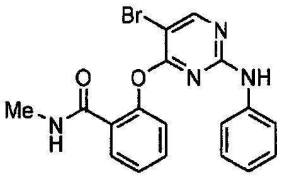


【０５６８】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（７０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて２，５－ジメトキシアニリン（７１ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。２－（（２－（（２，５－ジメトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド４５ｍｇおよび２－（（２，５－ジメトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－オール６ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１９Ｆ３Ｎ４Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４４９．１４、実測値４４９．３５。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１４Ｆ３Ｎ３Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３１６．０９、実測値３１５．９０
（実施例１１０）
Ｎ－メチル－２－（（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）ベンズアミドの調製
【０５６９】
【化１２２】

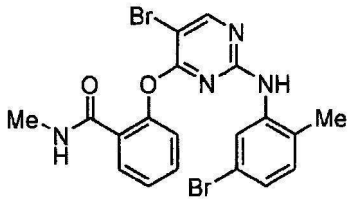


【０５７０】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（６９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（７５ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物２８ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ１８Ｆ３Ｎ５Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４５８．１４、実測値４５８．４０。
【０５７１】

（実施例１１１）
２－（（５－ブロモ－２－（フェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０５７２】
【化１２３】

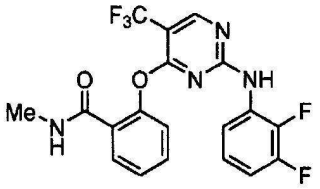


【０５７３】
第１のステップにおいて５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（１０５ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（７０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいてアニリン（４３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物１２ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１５ＢｒＮ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３９９．０５、実測値３９９．２９。
【０５７４】
（実施例１１２）
２－（（５－ブロモ－２－（（５－ブロモ－２－メチルフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０５７５】
【化１２４】



【０５７６】
第１のステップにおいて５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（１０５ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（７０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて５－ブロモ－２－メチルアニリン（８６ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物６ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１６Ｂｒ２Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４９２．９７、実測値４９２．８０。
【０５７７】
（実施例１１３）
２－（（２－（（２，３－ジフルオロフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０５７８】

【化１２５】



【０５７９】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（６９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて２，３－ジフルオロアニリン（５９ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物３２ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１３Ｆ５Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４２５．１０、実測値４２５．３５。

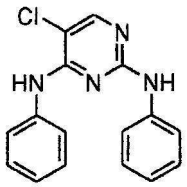
【０５８０】

（実施例１１４）

５－クロロ－Ｎ２，Ｎ４－ジフェニルピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０５８１】

【化１２６】



【０５８２】

第１のステップにおいて２，４，５－トリクロロピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（８２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０９５ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいてアニリン（５９ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。所望していなかった生成物５ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１３ＣｌＮ４＋Ｈ］＋の計算値：２９７．０９、実測値２９７．３０。

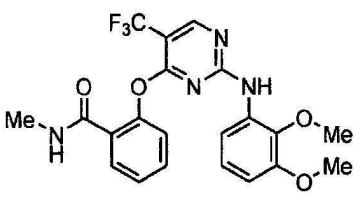
【０５８３】

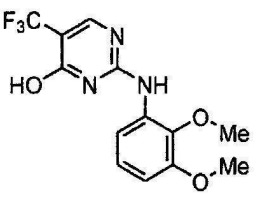
（実施例１１５）

２－（（２－（（２，３－ジメトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドおよび２－（（２，３－ジメトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－オールの調製

【０５８４】

【化１２７】





【０５８５】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（

１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（７０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて２，３－ジメトキシアニリン（７０ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。２－（（２－（（２，３－ジメトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド１５ｍｇおよび２－（（２，３－ジメトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－オール６ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１９Ｆ３Ｎ４Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４４９．１４、実測値４４９．３９。ＭＳ［Ｃ１３Ｈ１２Ｆ３Ｎ３Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３１６．０９、実測値３１６．０５。

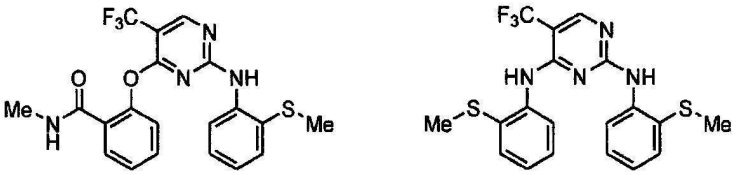
【０５８６】

（実施例１１６）

Ｎ－メチル－２－（（２－（（２－（メチルチオ）フェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）ベンズアミドおよびＮ２，Ｎ４－ビス（２－（メチルチオ）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０５８７】

【化１２８】



【０５８８】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（７０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて２－（メチルチオ）アニリン（７８ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ－メチル－２－（（２－（（２－（メチルチオ）フェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）ベンズアミド１２ｍｇおよびＮ２，Ｎ４－ビス（２－（メチルチオ）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン５ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ２Ｓ＋Ｈ］＋の計算値：４３５．１１、実測値４３５．３６。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｓ２＋Ｈ］＋の計算値：４２３．０９、実測値４２２．９５。

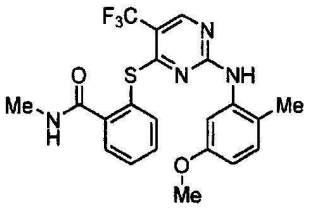
【０５８９】

（実施例１１７）

２－（（２－（（５－メトキシ－２－メチルフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）チオ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０５９０】

【化１２９】



【０５９１】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（

１００ｍｇ）、２－メルカプト－Ｎ－メチルベンズアミド（９２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて５－メトキシ－２－メチルアニリン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物１８ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１９Ｆ３Ｎ４Ｏ２Ｓ＋Ｈ］＋の計算値：４４９．１３、実測値４４９．３８。

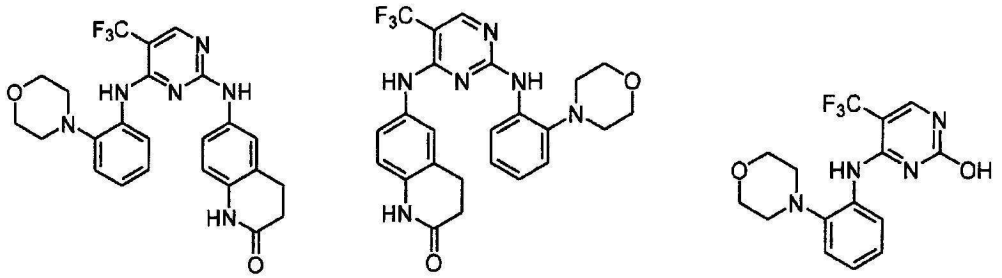
【０５９２】

（実施例１１８）

６－（（４－（（２－モルホリノフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（（２－モルホリノフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび４－（（２－モルホリノフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－オールの調製

【０５９３】

【化１３０】



【０５９４】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－モルホリノアニリン（８２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（７５ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（（２－モルホリノフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１３ｍｇ、６－（（２－（（２－モルホリノフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１３ｍｇおよび４－（（２－モルホリノフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－オール９ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２４Ｈ２３Ｆ３Ｎ６Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４８５．１９、実測値４８５．４５。ＭＳ［Ｃ２４Ｈ２３Ｆ３Ｎ６Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４８５．１９、実測値４８５．４５。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１５Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３４１．１２、実測値３４１．３２。

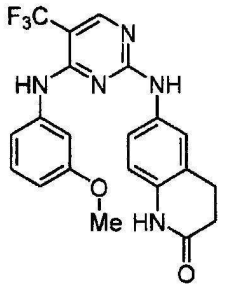
【０５９５】

（実施例１１９）

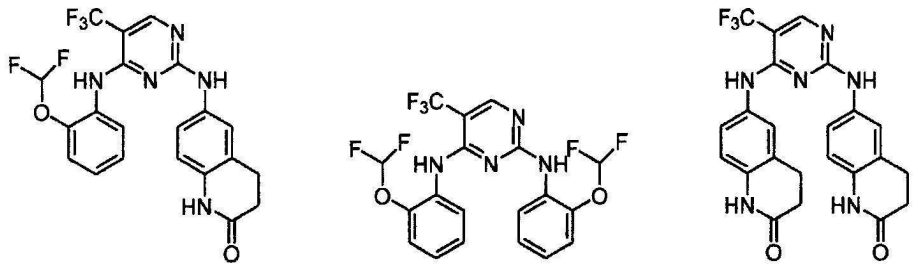
６－（（４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０５９６】

【化１３１】

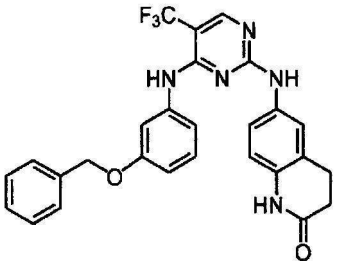


【０５９７】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、３－メトキシアニリン（５７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（７５ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物４５ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１８Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４３０．１５、実測値４３０．４３。
【０５９８】
（実施例１２０）
６－（（４－（（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよびＮ２，Ｎ４－ビス（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよび６，６’－（（５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ビス（３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン）の調製。
【０５９９】
【化１３２】

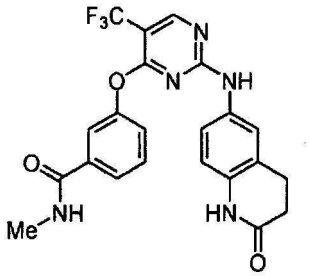


【０６００】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－（ジフルオロメトキシ）アニリン（７３ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（７５ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン２７ｍｇ、Ｎ２，Ｎ４－ビス（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン９ｍｇおよび６，６’－（（５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ビス（３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン）１４ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１６Ｆ５Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４６６．１３、実測値４６６．３９。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１３Ｆ７Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４６３．１０、実測値４６３．３４。ＭＳ［Ｃ２３Ｈ１９Ｆ３Ｎ６Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４６９．１

６、実測値４６９．４１。
【０６０１】
（実施例１２１）
６－（（４－（（３－（ベンジルオキシ）フェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製
【０６０２】
【化１３３】



【０６０３】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、３－（ベンジルオキシ）アニリン（９２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（７５ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物５７ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２７Ｈ２２Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：５０６．１８、実測値５０６．４７。
【０６０４】
（実施例１２２）
Ｎ－メチル－３－（（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）ベンズアミドの調製
【０６０５】
【化１３４】

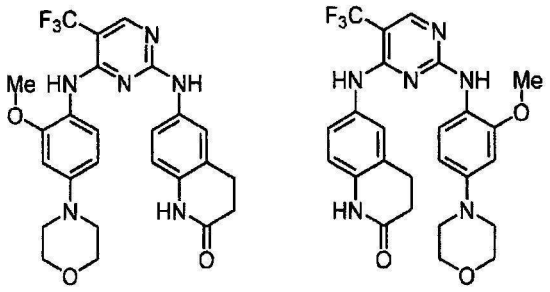


【０６０６】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、３－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（７０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（７５ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物１８ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ１８Ｆ３Ｎ５Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４５８．１４、実測値４５８．４０。
【０６０７】
（実施例１２３）
６－（（４－（（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）アミノ）－５－（トリフルオ

ロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０６０８】

【化１３５】



【０６０９】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２－メトキシ－４－モルホリノアニリン（９６ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（７５ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン２０ｍｇおよび６－（（２－（（２－メトキシ－４－モルホリノフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン２．７ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２５Ｈ２５Ｆ３Ｎ６Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：５１５．２０、実測値５１５．５２。ＭＳ［Ｃ２５Ｈ２５Ｆ３Ｎ６Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：５１５．５２、実測値５１５．５２。

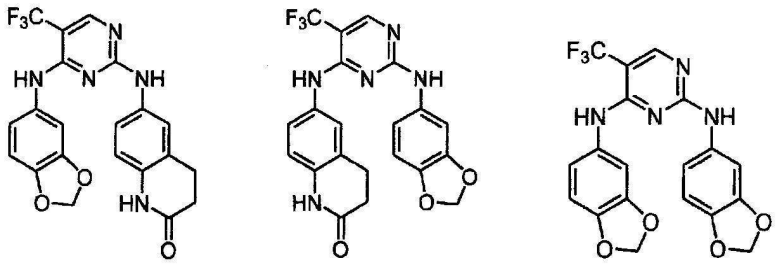
【０６１０】

（実施例１２４）

６－（（４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよびＮ２，Ｎ４－ビス（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製。

【０６１１】

【化１３６】



【０６１２】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（

８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの混合物９ｍｇならびにＮ^{2}，Ｎ^{4}－ビス（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１０ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ３＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４４４．１３、実測値４４４．３８。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１３Ｆ３Ｎ４Ｏ４＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４１９．１０、実測値４１９．３５。

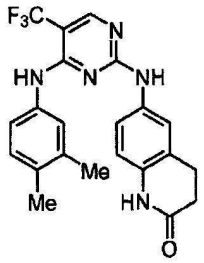
【０６１３】

（実施例１２５）

６－（（４－（（３，４－ジメチルフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０６１４】

【化１３７】



【０６１５】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、３，４－ジメチルアニリン（４７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物３１ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２０Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４２８．１７、実測値４２８．４４。

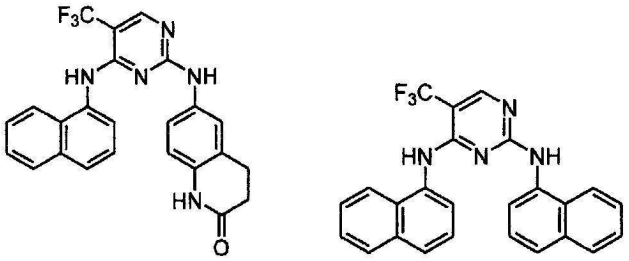
【０６１６】

（実施例１２６）

６－（（４－（ナフタレン－１－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよびＮ^{2}，Ｎ^{4}－ジ（ナフタレン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０６１７】

【化１３８】



【０６１８】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ナフタレン－１－アミン（５６ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（ナフタレン－１－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン２２ｍｇおよびＮ^{2}，Ｎ^{4}－ジ（ナフタレン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン４．５ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２４Ｈ１８Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４５０．１５、実測値４５０．３８。ＭＳ［Ｃ２５Ｈ１７Ｆ３Ｎ４＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４３１．１５、実測値４３１．３５。

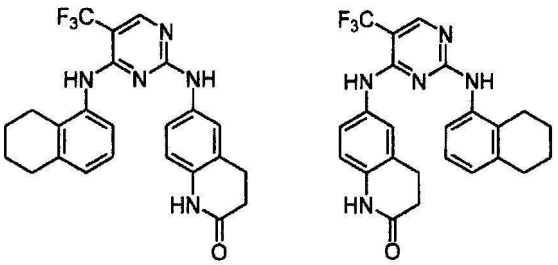
【０６１９】

（実施例１２７）

６－（（４－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０６２０】

【化１３９】



【０６２１】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－アミン（５８ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの混合物３７ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２４Ｈ２２Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］

＋の計算値：４５４．１９、実測値４５４．４３。ＭＳ［Ｃ２４Ｈ２２Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４５４．１９、実測値４４５４．４３。

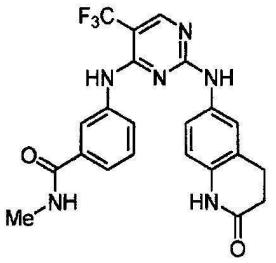
【０６２２】

（実施例１２８）

Ｎ－メチル－３－（（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンズアミドの調製

【０６２３】

【化１４０】



【０６２４】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、３－アミノ－Ｎ－メチルベンズアミド（５８ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物１１０ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ１９Ｆ３Ｎ６Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４５７．１６、実測値４５７．４１。

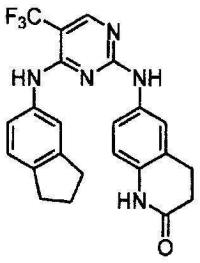
【０６２５】

（実施例１２９）

６－（（４－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０６２６】

【化１４１】



【０６２７】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－アミン（５２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物７ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２３Ｈ２０Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４４０．１７、実測値４４０．４０。

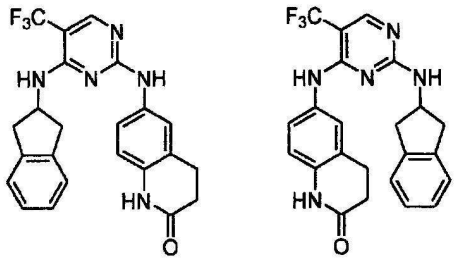
【０６２８】

（実施例１３０）

６－（（４－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製。

【０６２９】

【化１４２】



【０６３０】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－アミン（５２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン８ｍｇおよび６－（（２－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン９ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＬＲＭＳ［Ｃ２３Ｈ２０Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４４０．１７、実測値４４０．４０。ＭＳ［Ｃ２３Ｈ２０Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４４０．４０、実測値４４０．４０。

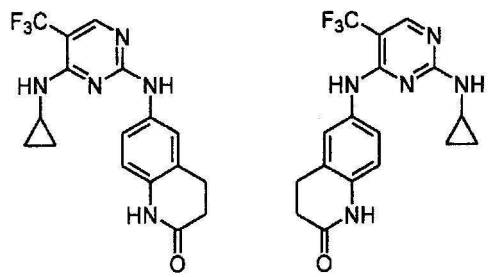
【０６３１】

（実施例１３１）

６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０６３２】

【化１４３】



【０６３３】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、シクロプロパンアミン（２２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒド

ロキノリン－２（１Ｈ）－オン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１２ｍｇおよび６－（（２－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１５ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３６４．１４、実測値３６４．３６。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３６４．１４、実測値３６４．３６。

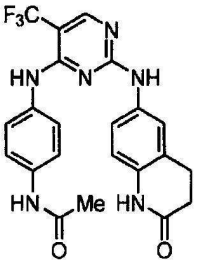
【０６３４】

（実施例１３２）

Ｎ－（４－（（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）フェニル）アセトアミドの調製

【０６３５】

【化１４４】



【０６３６】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、Ｎ－（４－アミノフェニル）アセトアミド（５９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物６２ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ１９Ｆ３Ｎ６Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４５７．１６、実測値４５７．４１。

【０６３７】

（実施例１３３）

Ｎ２－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－Ｎ４－（３－メトキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０６３８】

【化１４５】



【０６３９】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、３－メトキシアニリン（４８ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ

］［１，４］ジオキシン－６－アミン（５９ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物３１ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４１９．１３、実測値４１９．３９。

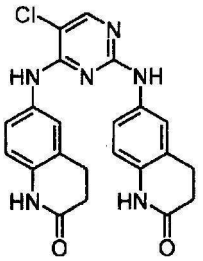
【０６４０】

（実施例１３４）

６，６’－（（５－クロロピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ビス（３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン）の調製

【０６４１】

【化１４６】



【０６４２】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（４６ｍｇ）、６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（４１ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４４ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（４１ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。粗製の固体をアセトニトリル、アセトン、ジクロロメタンおよび酢酸エチル各１０ｍＬで洗浄して、部分的に純粋な生成物６４ｍｇを得、これをメタノール１０ｍＬで更に洗浄して、生成物４６ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ１９ＣｌＮ６Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４３５．１３、実測値４３５．４３。

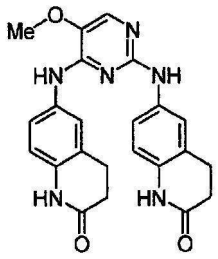
【０６４３】

（実施例１３５）

６，６’－（（５－メトキシピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ビス（３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン）の調製

【０６４４】

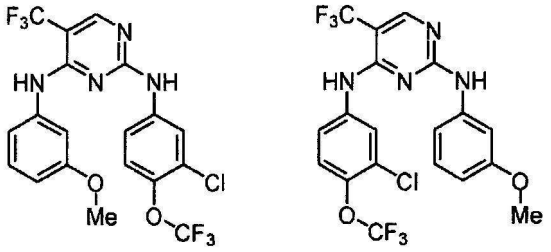
【化１４７】



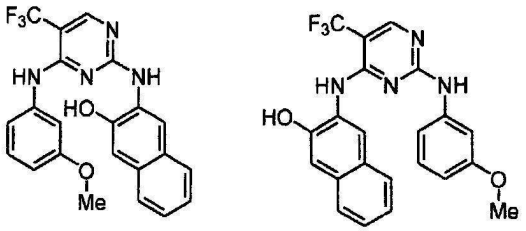
【０６４５】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（４６ｍｇ）、６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（４１ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（４１ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。粗製の固体をジクロロメタン１０ｍＬで洗浄して、純粋な生成物１１ｍｇを得た。更に生成物１１ｍｇを、上記濾液の逆相ＨＰＬＣ精製後に回収した。ＭＳ［Ｃ２３Ｈ２２Ｎ６Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４３１．１８

、実測値４３１．４２。
【０６４６】
（実施例１３６）
Ｎ２－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ４－（３－メトキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ４－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ２－（３－メトキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【０６４７】
【化１４８】



【０６４８】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、３－メトキシアニリン（４８ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）アニリン（８３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ２－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ４－（３－メトキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ４－（３－クロロ－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）－Ｎ２－（３－メトキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの混合物２６ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１３ＣｌＦ６Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４７９．０７、実測値４７９．３５。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１３ＣｌＦ６Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４７９．０７、実測値４７９．３５。
【０６４９】
（実施例１３７）
３－（（４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ナフタレン－２－オールおよび３－（（２－（（３－メトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ナフタレン－２－オールの調製
【０６５０】
【化１４９】



【０６５１】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、３－メトキシアニリン（４８ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて３－アミノナフタレン－２－

オール（６２ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。３－（（４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ナフタレン－２－オールおよび３－（（２－（（３－メトキシフェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ナフタレン－２－オールの混合物２５ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４２７．１４、実測値４２７．４４。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４２７．１４、実測値４２７．４４。

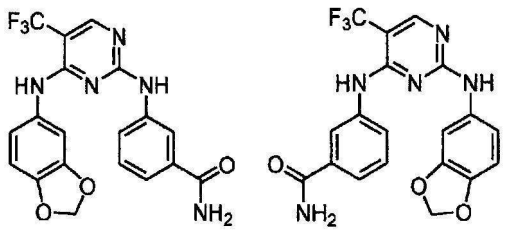
【０６５２】

（実施例１３８）

３－（（４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンズアミドおよび３－（（２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンズアミドの調製

【０６５３】

【化１５０】



【０６５４】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて３－アミノベンズアミド（５３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。３－（（４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンズアミドおよび３－（（２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ベンズアミドの混合物３４ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１４Ｆ３Ｎ５Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４１８．１１、実測値４１８．３６。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１４Ｆ３Ｎ５Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４１８．１１、実測値４１８．３６。

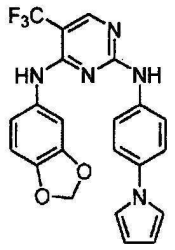
【０６５５】

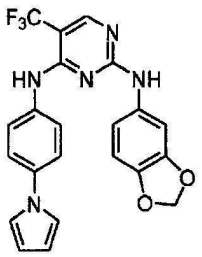
（実施例１３９）

Ｎ２－（４－（１Ｈ－ピロール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ４－（４－（１Ｈ－ピロール－１－イル）フェニル）－Ｎ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０６５６】

【化１５１】

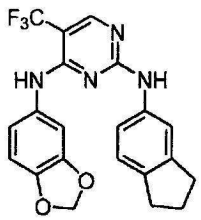




【０６５７】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて４－（１Ｈ－ピロール－１－イル）アニリン（６２ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ^{2}－（４－（１Ｈ－ピロール－１－イル）フェニル）－Ｎ^{4}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ^{4}－（４－（１Ｈ－ピロール－１－イル）フェニル）－Ｎ^{2}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの混合物２２ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ$_{22}$Ｈ$_{16}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４４０．１３、実測値４４０．４０。ＭＳ［Ｃ$_{22}$Ｈ$_{16}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{5}$Ｏ$_{2}$＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４４０．１３、実測値４４０．４０。

【０６５８】
（実施例１４０）
Ｎ^{4}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{2}－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ^{2}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{4}－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製。

【０６５９】
【化１５２】





【０６６０】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－アミン（５２ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ^{4}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{2}－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ^{2}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{4}－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－５－（トリ

フルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの混合物７ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４１５．１４、実測値４１５．４１。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４１５．１４、実測値４１５．４１。

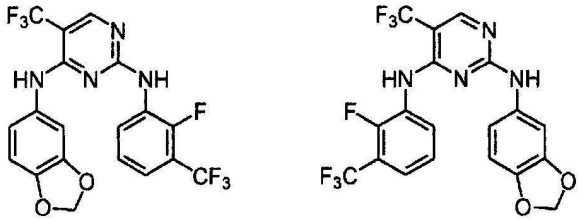
【０６６１】

（実施例１４１）

Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－（２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０６６２】

【化１５３】



【０６６３】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）アニリン（７０ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－（２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１４ｍｇおよびＮ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン６ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１１Ｆ７Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４６１．０８、実測値４６１．３８。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１１Ｆ７Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４６１．０８、実測値４６１．３８。

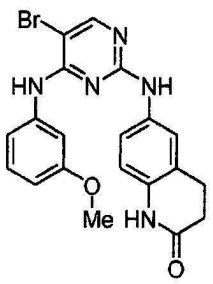
【０６６４】

（実施例１４２）

６－（（５－ブロモ－４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０６６５】

【化１５４】



【０６６６】

第１のステップにおいて５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（９３ｍｇ）、３－メトキシアニリン（５０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７１ｍＬ）を、続いて２番目のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（６６ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物１５ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１８ＢｒＮ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４４０．０７、実測値４４０．３３。

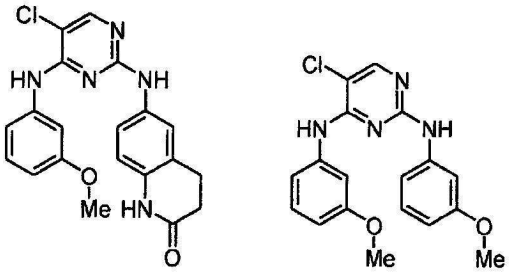
【０６６７】

（実施例１４３）

６－（（５－クロロ－４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび５－クロロ－Ｎ２，Ｎ４－ビス（３－メトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０６６８】

【化１５５】



【０６６９】

第１のステップにおいて２，４，５－トリクロロピリミジン（７４ｍｇ）、３－メトキシアニリン（５０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０７７ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（５９ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（５－クロロ－４－（（３－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１８ｍｇおよび５－クロロ－Ｎ２，Ｎ４－ビス（３－メトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン１．２ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１８ＣｌＮ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３９６．１２、実測値３９６．３４。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１７ＣｌＮ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３５７．１１、実測値３５７．３３。

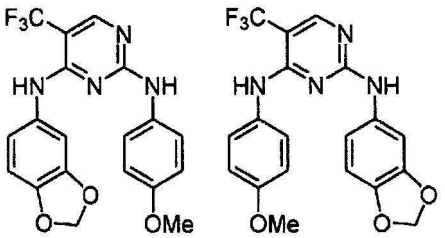
【０６７０】

（実施例１４４）

Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－（４－メトキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（４－メトキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０６７１】

【化１５６】



【０６７２】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて４－メトキシアニリン（４８ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ^{4}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{2}－（４－メトキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ^{2}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{4}－（４－メトキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの混合物２９ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ$_{19}$Ｈ$_{15}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{3}$＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４０５．１２、実測値４０５．３６。ＭＳ［Ｃ$_{19}$Ｈ$_{15}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{3}$＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４０５．１２、実測値４０５．３６。

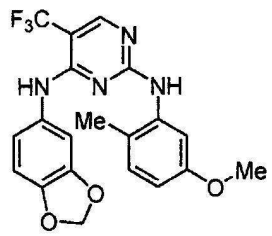
【０６７３】

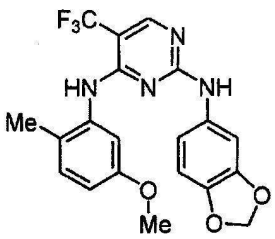
（実施例１４５）

Ｎ^{4}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{2}－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ^{2}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{4}－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０６７４】

【化１５７】





【０６７５】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて５－メトキシ－２－メチルアニリン（５３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ^{4}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{2}－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ^{2}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{4}－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの混合物２５ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ$_{20}$Ｈ$_{17}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{3}$＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４１９．１３、実測値４１９．３９。ＭＳ［Ｃ$_{20}$Ｈ$_{17}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{3}$＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４１９．１３、実測値４１９．３９。

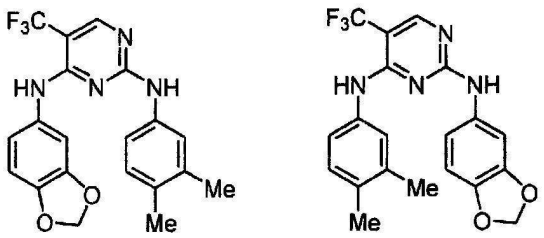
【０６７６】

（実施例１４６）

Ｎ^{4}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{2}－（３，４－ジメチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ^{2}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{4}－（３，４－ジメチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製。

【０６７７】

【化１５８】



【０６７８】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて３，４－ジメチルアニリン（４７ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ^{4}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{2}－（３，４－ジメチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ^{2}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{4}－（３，４－ジメチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの混合物９ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ$_{20}$Ｈ$_{17}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{2}$＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４０３．１４、実測値４０３．３７。

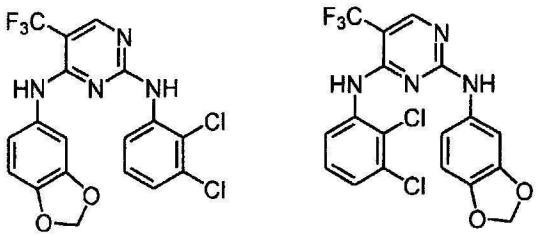
【０６７９】

（実施例１４７）

Ｎ^{4}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{2}－（２，３－ジクロロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ^{2}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{4}－（２，３－ジクロロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０６８０】

【化１５９】



【０６８１】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて２，３－ジクロロアニリン（６３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ^{4}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{2}－（２，３－ジクロロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ^{2}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{4}－（２，３－ジクロロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの混合物１２ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ$_{18}$Ｈ$_{11}$Ｃｌ$_{2}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{2}$＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４４３．０３、実測値４４３．２８。ＭＳ［Ｃ$_{18}$Ｈ$_{11}$Ｃｌ$_{2}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{2}$＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４４３．０３、実測値４４３．２８。

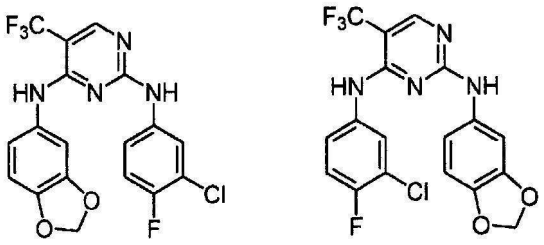
【０６８２】

（実施例１４８）

Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０６８３】

【化１６０】



【０６８４】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて３－クロロ－４－フルオロアニリン（５７ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの混合物３６ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１１ＣｌＦ４Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４２７．０６、実測値４２７．３０。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１１ＣｌＦ４Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４２７．０６、実測値４２７．３０。

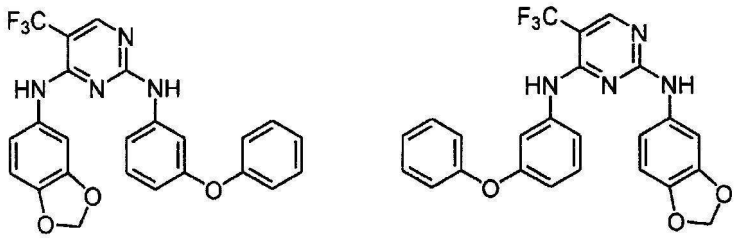
【０６８５】

（実施例１４９）

Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－（３－フェノキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（３－フェノキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０６８６】

【化１６１】



【０６８７】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて３－フェノキシアニリン（７３ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－（３－フェノキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ

２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（３－フェノキシフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの混合物３６ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２４Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４６７．１３、実測値４６７．４１。ＭＳ［Ｃ２４Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４６７．１３、実測値４６７．４１。

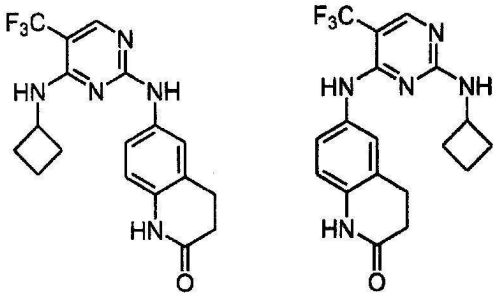
【０６８８】

（実施例１５０）

６－（（４－（シクロブチルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（シクロブチルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０６８９】

【化１６２】



【０６９０】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（７０ｍｇ）、シクロブタンアミン（２３ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０５６ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（５２ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（シクロブチルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１２ｍｇおよび６－（（２－（シクロブチルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１８ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１８Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３７８．１５、実測値３７８．３５。

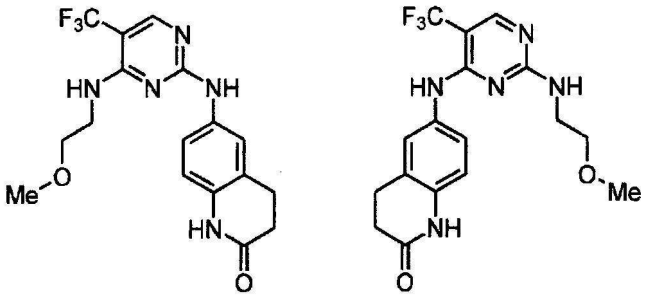
【０６９１】

（実施例１５１）

６－（（４－（（２－メトキシエチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０６９２】

【化１６３】



【０６９３】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（７０ｍｇ）、２－メトキシエタン－１－アミン（２４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６２ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（５２ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（（２－メトキシエチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１１ｍｇおよび６－（（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン２０ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＬＲＭＳ［Ｃ１７Ｈ１８Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３８２．１５、実測値３８２．３３。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１８Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３８２．１５、実測値３８２．３３。

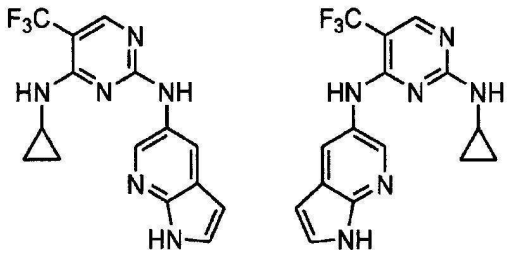
【０６９４】

（実施例１５２）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２－シクロプロピル－Ｎ４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０６９５】

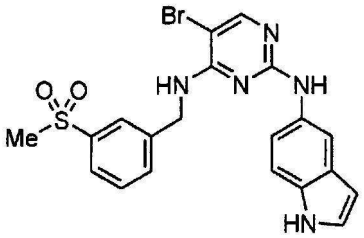
【化１６４】



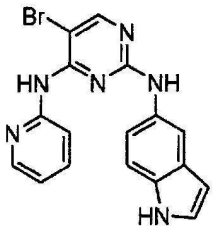
【０６９６】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、シクロプロパンアミン（２２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（５２ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１３ｍｇおよびＮ２－シクロプロピル－Ｎ４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン９ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１３Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：３３５．１２、実測値３３５．２５。ＭＳ

［Ｃ１５Ｈ１３Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：３３５．１２、実測値３３５．２５。
【０６９７】
（実施例１５３）
５－ブロモ－Ｎ２－（１Ｈ－インドール－５－イル）－Ｎ４－（３－（メチルスルホニル）ベンジル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【０６９８】
【化１６５】

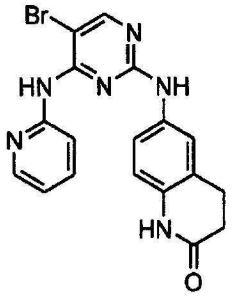


【０６９９】
第１のステップにおいて５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（１５０ｍｇ）、（３－（メチルスルホニル）フェニル）メタンアミン、ＨＣｌ塩（５０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２２９ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて１Ｈ－インドール－５－アミン（８７ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物４１ｍｇを逆相Ｃ１８シリカゲルを使用するフラッシュクロマトグラフィー後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１８ＢｒＮ５Ｏ２Ｓ＋Ｈ］＋の計算値：４７２．０４、実測値４７２．２５。
【０７００】
（実施例１５４）
５－ブロモ－Ｎ２－（１Ｈ－インドール－５－イル）－Ｎ４－（ピリジン－２－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【０７０１】
【化１６６】



【０７０２】
第１のステップにおいて５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（１５０ｍｇ）、ピリジン－２－アミン（６２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１７ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて１Ｈ－インドール－５－アミン（８７ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物１４ｍｇを逆相Ｃ１８シリカゲルを使用するフラッシュクロマトグラフィー後に回収した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１３ＢｒＮ６＋Ｈ］＋の計算値：３８１．０５、実測値３８１．１９。
【０７０３】
（実施例１５５）
６－（（５－ブロモ－４－（ピリジン－２－イルアミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製
【０７０４】

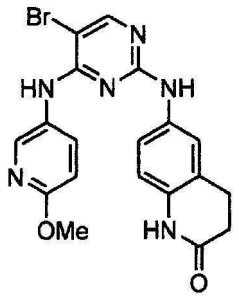
【化１６７】



【０７０５】
第１のステップにおいて５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（１５０ｍｇ）、ピリジン－２－アミン（６２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１７ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（１０７ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物１２ｍｇを逆相Ｃ１８シリカゲルを使用するフラッシュクロマトグラフィー後に回収した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１５ＢｒＮ６Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４１１．０６、実測値４１１．２２。

【０７０６】
（実施例１５６）
６－（（５－ブロモ－４－（（６－メトキシピリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０７０７】
【化１６８】

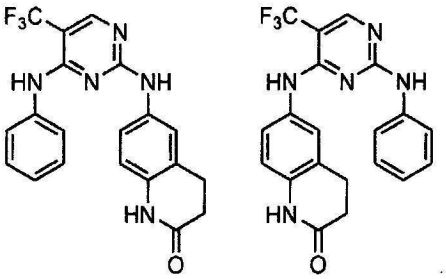


【０７０８】
第１のステップにおいて５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（１５０ｍｇ）、６－メトキシピリジン－３－アミン（８２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１７ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（１０７ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物８ｍｇを逆相Ｃ１８シリカゲルを使用するフラッシュクロマトグラフィー後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１７ＢｒＮ６Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４４１．０７、実測値４４１．１５。

【０７０９】
（実施例１５７）
６－（（４－（フェニルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（フェニルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０７１０】

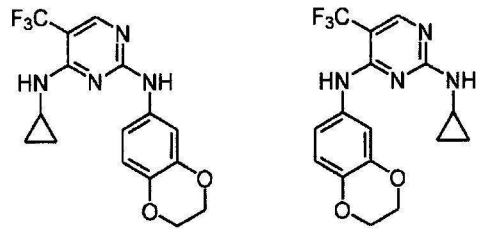
【化１６９】



【０７１１】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、アニリン（３６ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（６４ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（フェニルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（フェニルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの混合物２３ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４００．１４、実測値４００．３６。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４００．１４、実測値４００．３６。

【０７１２】
（実施例１５８）
Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２－シクロプロピル－Ｎ４－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

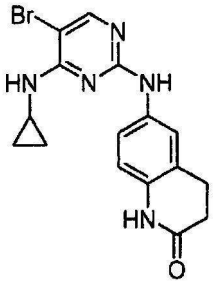
【０７１３】
【化１７０】



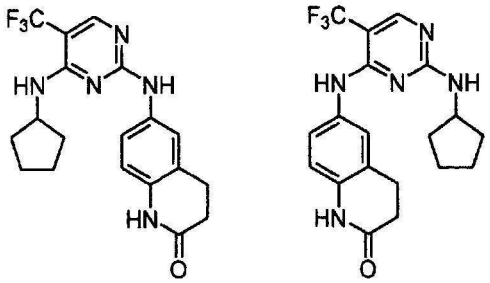
【０７１４】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、シクロプロパンアミン（２２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－アミン（５９ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１５ｍｇおよびＮ２－シクロプロピル－Ｎ４－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン８ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１５Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３５３．１２、実測値３５３．３１。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１５Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３５３．１２、実測値３５３．３１。

【０７１５】

（実施例１５９）
６－（（５－ブロモ－４－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製
【０７１６】
【化１７１】

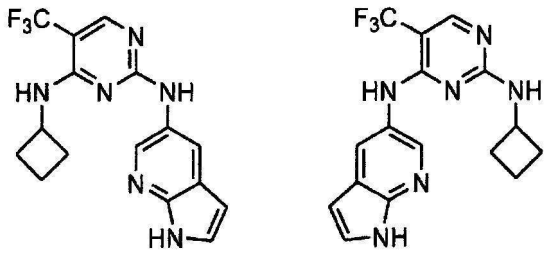


【０７１７】
第１のステップにおいて５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（８０ｍｇ）、シクロプロパンアミン（２６ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０９２ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（５７ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。粗製の固体を濾過し、アセトニトリルで濯ぐことにより、生成物１０ｍｇを単離した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１６ＢｒＮ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３７４．０６、実測値３７４．２６。
【０７１８】
（実施例１６０）
６－（（４－（シクロペンチルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（シクロペンチルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製
【０７１９】
【化１７２】

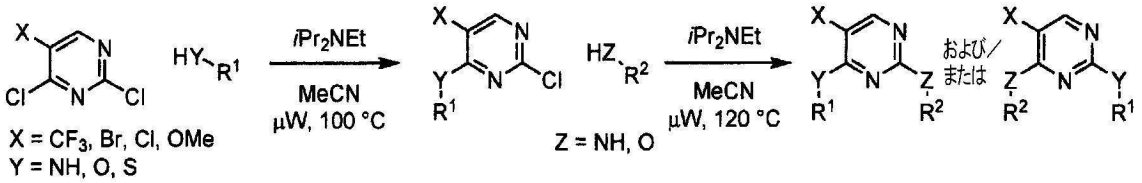


【０７２０】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１２０ｍｇ）、シクロペンタンアミン（４７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０９６ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（９０ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（シクロペンチルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン６５ｍｇおよび６－（（２－（シクロペンチルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン８６ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ２０Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３９２．１７、実測値３９２．４０。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ２０Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３９２．１７

、実測値３９２．３５。
【０７２１】
（実施例１６１）
Ｎ４－シクロブチル－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２－シクロブチル－Ｎ４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【０７２２】
【化１７３】

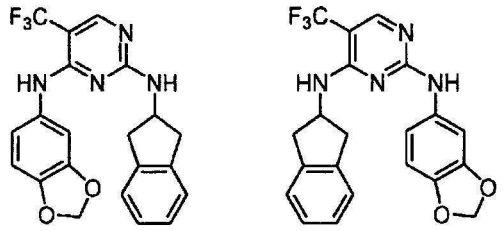


【０７２３】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１２０ｍｇ）、シクロブタンアミン（４９ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１２０ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（９２ｍｇ）および酢酸（３ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。Ｎ４－シクロブチル－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン５０ｍｇおよびＮ２－シクロブチル－Ｎ４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびその位置異性体の混合物（６０：４０比）６０ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１５Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：３４９．１４、実測値３４９．３５。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１５Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：３４９．１４、実測値３４９．２５。
【０７２４】
（実施例１６２）
以下に記載した三置換ピリミジンの調製に関する一般合成スキーム：
【０７２５】
【化１７４】



【０７２６】
（実施例１６３）
Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【０７２７】

【化１７５】



【０７２８】

２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ、１．０当量）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ、０．３９２ｍｍｏｌ、１．０当量）のアセトニトリル（３ｍＬ）中溶液を、１００℃で１０分間マイクロ波照射した。次いで２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－アミン（５２ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ、０．３９２ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。この混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで真空で濃縮した。粗生成物のフラクションを逆相ＨＰＬＣにより精製して、Ｎ^{4}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{2}－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン５．３ｍｇおよびＮ^{2}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{4}－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン３．５ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ$_{21}$Ｈ$_{17}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{2}$＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４１５．１４、実測値４１５．３４。ＭＳ［Ｃ$_{21}$Ｈ$_{17}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{2}$＋Ｈ］$^{+}$の計算値：４１５．１４、実測値４１５．３４。

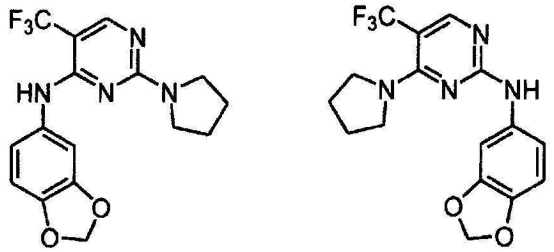
【０７２９】

（実施例１６４）

Ｎ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－２－（ピロリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミンおよびＮ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－４－（ピロリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの調製

【０７３０】

【化１７６】



【０７３１】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいてピロリジン（２８ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を使用し、実施例１６３と同様の手順。Ｎ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－２－（ピロリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン２ｍｇおよびＮ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－４－（

ピロリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン１．４ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１５Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３５３．１２、実測値３５３．３３。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１５Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３５３．１２、実測値３５３．３４。

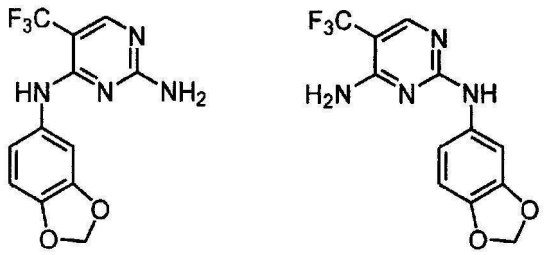
【０７３２】

（実施例１６５）

Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０７３３】

【化１７７】



【０７３４】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいてアンモニア（ＭｅＯＨ中７Ｍ溶液０．２２４ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を使用し、実施例１６３と同様の手順。Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１５ｍｇおよびＮ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１５ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ９Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：２９９．０８、実測値２９９．２８。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ９Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：２９９．０８、実測値２９９．２８。

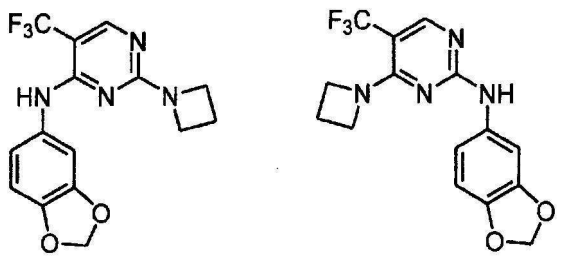
【０７３５】

（実施例１６６）

２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミンおよび４－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの調製

【０７３６】

【化１７８】



【０７３７】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいてアゼチジン、ＨＣｌ塩（３７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１３７ｍＬ）を使用し、実施例１６３と同様の手順。２－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン２．５ｍｇおよび４－（アゼチジン－１－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン１．４ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１３Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３３９．１１、実測値３３９．２９。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１３Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３３９．１１、実測値３３９．２９。

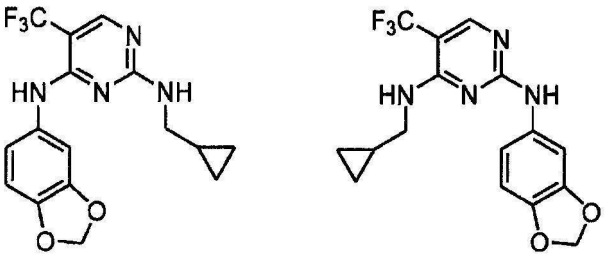
【０７３８】

（実施例１６７）

Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－（シクロプロピルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（シクロプロピルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製。

【０７３９】

【化１７９】



【０７４０】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（５４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいてシクロプロピルメタンアミン（５６ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を使用し、実施例１６３と同様の手順。Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－（シクロプロピルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１０ｍｇおよびＮ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（シクロプロピルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１０ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１５Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３５３．１２、実測値３５３．３２。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１５Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３５３．１２、実測値３５３．３２。

【０７４１】

（実施例１６８）

Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－シクロブチル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン、Ｎ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－シクロブチル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２，Ｎ４－ジシクロブチル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０７４２】

【化１８０】



【０７４３】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（８５ｍｇ）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（４８ｍｇ、０．８９当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいてシクロブタンアミン（５６ｍｇ、２当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６８ｍＬ）を使用し、実施例１６３と同様の手順。Ｎ^{4}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{2}－シクロブチル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１３ｍｇ、Ｎ^{2}－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ^{4}－シクロブチル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１８ｍｇおよびＮ^{2}，Ｎ^{4}－ジシクロブチル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン４．５ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＬＲＭＳ［Ｃ１６Ｈ１５Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３５３．１２、実測値３５３．３２。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１５Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］$^{+}$の計算値：３５３．１２、実測値３５３．３２。ＭＳ［Ｃ１３Ｈ１７Ｆ３Ｎ４＋Ｈ］$^{+}$の計算値：２８７．１５、実測値２８７．３２。

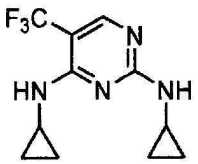
【０７４４】

（実施例１６９）

Ｎ^{2}，Ｎ^{4}－ジシクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０７４５】

【化１８１】



【０７４６】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（６０ｍｇ）、シクロプロパンアミン（１６ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３５ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいてシクロプロパンアミン（１６ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３５ｍＬ）を使用し、実施例１６３と同様の手順。Ｎ^{2}，Ｎ^{4}－ジシクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン２９ｍｇを逆相ＨＰＬＣ後に回収した。ＭＳ［Ｃ１１Ｈ１３Ｆ３Ｎ４＋Ｈ］$^{+}$の計算値：２５９．１２、実測値２５９．２４。

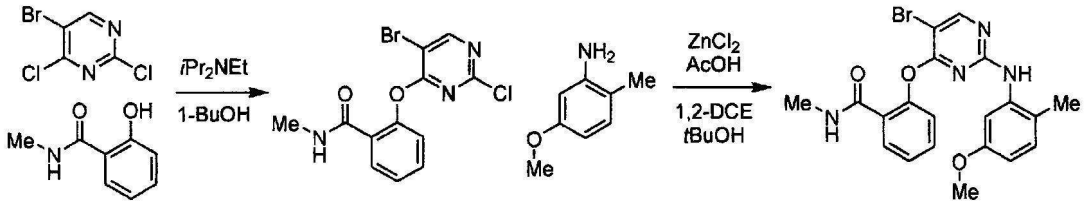
【０７４７】

（実施例１７０）

２－（（５－ブロモ－２－（（５－メトキシ－２－メチルフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０７４８】

【化１８２】



【０７４９】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（５３ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（３５ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０４８ｍＬ、０．２７６ｍｍｏｌ、１．２当量）の１－ブタノール（３ｍＬ）中溶液を０℃で２０分間、次いで２１℃で１６時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、次いで５－メトキシ－２－メチルアニリン（３２ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ、１．０当量）、塩化亜鉛（エーテル中１Ｍ溶液、０．２３２ｍＬ、０．２３２ｍｍｏｌ、１当量）および酢酸（２ｍＬ）を加えた。この混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで真空で濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣにより精製して、２－（（５－ブロモ－２－（（５－メトキシ－２－メチルフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド８ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１９ＢｒＮ４Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４４３．０７、実測値４４３．３５。

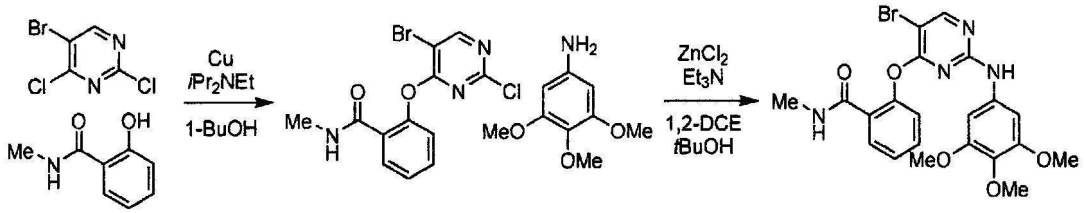
【０７５０】

（実施例１７１）

２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドおよびＮ－（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０７５１】

【化１８３】



【０７５２】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（１．８０９ｇ、７．９４ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（１．２ｇ、７．９４ｍｍｏｌ、１．０当量）、銅金属粉体（５０ｍｇ、０．７９４ｍｍｏｌ、０．１当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．３８３ｍＬ、７．９４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液を、５０℃に２時間加熱した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加え、ブライン（４×５０ｍＬ）、次いで水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮して、２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドを得た。中間体生成物の収率を８０％と仮定して、次のステップにおける試薬の量を計算した。次に、１，２－ＤＣＥ（１５ｍＬ）およびｔ－ブタノール（１５ｍＬ）中の粗製の中間体に、塩化亜鉛（１．０５ｇ、７．７１ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。この混合物を超音波処理して、試薬の溶解性を高めた。３，４，５－トリメトキシアニリン（１．１７７ｇ、６．４２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリエチルアミン（１．０７４ｍＬ、７．７１ｍｍｏｌ、１．２当量）を加え、混合物を４５

℃に７時間加熱し、次いで真空で濃縮した。粗生成物にＤＣＭ（３００ｍＬ）を加え、これを水（１×５０ｍＬ）およびブライン（６×３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。粗生成物をＣ１８逆相フラッシュクロマトグラフィー（水／ＭｅＣＮ濃度勾配、４０分かけて２２％～４４％ＭｅＣＮ）により精製して、２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド５６０ｍｇおよびＮ－（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド６４ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ２１ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：４８９．０８、実測値４８９．３７。

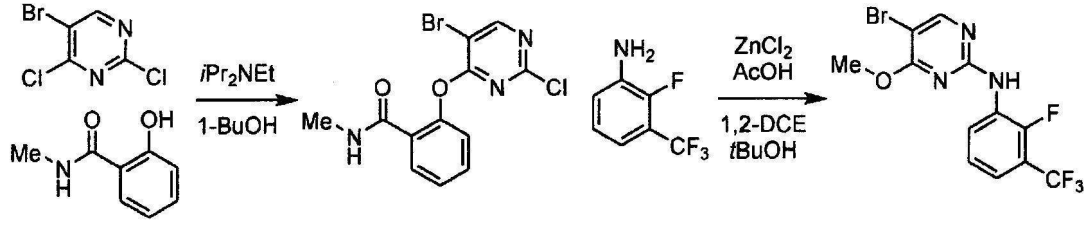
【０７５３】

（実施例１７２）

５－ブロモ－Ｎ－（２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－メトキシピリミジン－２－アミンの調製

【０７５４】

【化１８４】



【０７５５】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（１０５ｍｇ、０．４６１ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（７０ｍｇ、０．４６１ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０９６ｍＬ、０．５５３ｍｍｏｌ、１．２当量）の１－ブタノール（３ｍＬ）中溶液を、０℃で２０分間、次いで２１℃で１６時間撹拌した。混合物を真空で濃縮し、次いで２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）アニリン（８２ｍｇ、０．４６１ｍｍｏｌ、１．０当量）、塩化亜鉛（エーテル中１Ｍ溶液、０．４６１ｍＬ、０．４６１ｍｍｏｌ、１当量）および酢酸（２ｍＬ）を加えた。この混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで真空で濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（水／ＭｅＯＨ溶出液）により精製して、５－ブロモ－Ｎ－（２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－４－メトキシピリミジン－２－アミン６ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ９ＢｒＦ４Ｎ３Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３６５．９９、実測値３６５．２５。

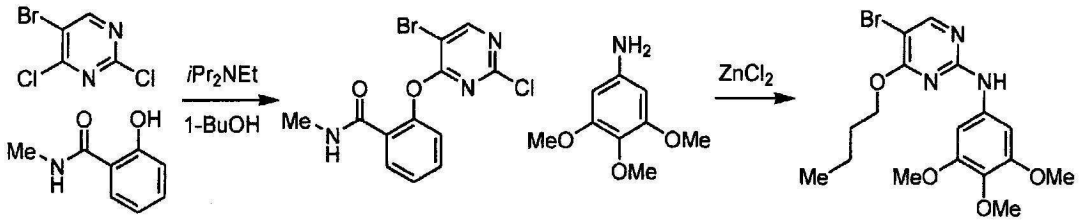
【０７５６】

（実施例１７３）

５－ブロモ－４－ブトキシ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンの調製

【０７５７】

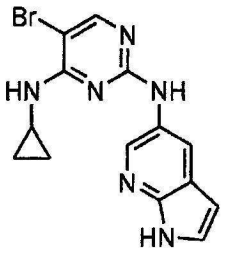
【化１８５】



【０７５８】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（１７０ｍｇ、０．７４８ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（１１３ｍｇ、０．７４８ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１３０ｍＬ、０．７４８ｍｍｏｌ、１．０当量）の１－ブタノール（６ｍＬ）中溶液を、２１℃で２２時間撹拌した。次いで３，４，５－トリメトキシアニリン（１３７ｍｇ、０．７４８ｍｍｏｌ、１．０当量）、塩化亜鉛（エーテル中１Ｍ溶液、０．７４８ｍＬ、０．７４８ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。この混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで真空で濃縮した。粗製の白色固体を濾過し、ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）で洗浄して、２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド８０ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ２２ＢｒＮ３Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４１２．０９、実測値４１２．３２。

【０７５９】
（実施例１７４）
５－ブロモ－Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

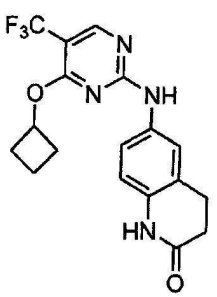
【０７６０】
【化１８６】



【０７６１】
第１のステップにおいて５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（２００ｍｇ）、シクロプロパンアミン（５０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１５３ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（１１７ｍｇ）および酢酸（４ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。生成物５４ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に単離した。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１３ＢｒＮ６＋Ｈ］＋の計算値：３４５．０５、実測値３４４．８０。

【０７６２】
（実施例１７５）
６－（（４－シクロブトキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０７６３】
【化１８７】



【０７６４】
第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（

１００ｍｇ）、シクロブタノール（３３ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８０ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（７５ｍｇ）および酢酸（３ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－シクロブトキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１４ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に単離した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３７９．１４、実測値３７９．１０。

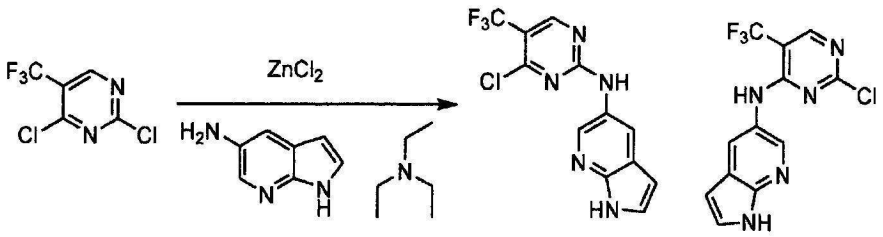
【０７６５】

（実施例１７６）

Ｎ－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミンおよびＮ－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミンの調製

【０７６６】

【化１８８】



【０７６７】

ジクロロメタン（５ｍｌ）およびｔ－ブタノール（５．００ｍｌ）中の２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．４ｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）に、窒素下－１０℃で塩化亜鉛（ＩＩ）（０．５０２ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）を加えた。－１０～０℃で１時間維持した。次いで１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（０．２４５ｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．２８３ｍｌ、２．０２８ｍｍｏｌ）を加えた。冷却浴を２１℃に加温した。濃縮してＤＣＭを除去し、次いで固体を濾過し、水で洗浄した。異性体の７０：３０混合物（主にはＮ－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン）６２０ｍｇを単離した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ７ＣｌＦ３Ｎ５＋Ｈ］＋の計算値：３１４．０４、実測値３１３．８０。

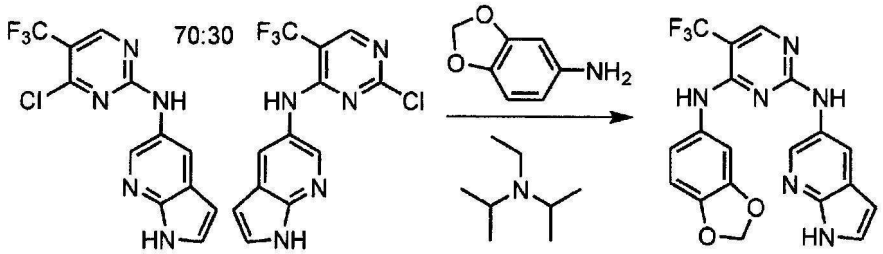
【０７６８】

（実施例１７７）

Ｎ４－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０７６９】

【化１８９】



【０７７０】

Ｎ－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（０．１００ｇ、０．３１９ｍｍｏｌ、位置異性体３０％を含む）、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（０．０４４ｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１１１ｍｌ、０．６３８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍＬ）中で混合した。混合物を１３０℃で３０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物５ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に単離した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１３Ｆ３Ｎ６Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４１５．１２、実測値４１５．２０。

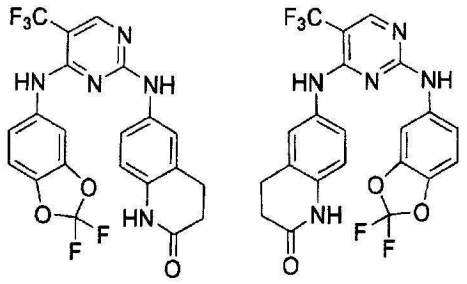
【０７７１】

（実施例１７８）

６－（（４－（（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０７７２】

【化１９０】



【０７７３】

第１のステップにおいて２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｍｇ）、２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（８０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０８ｍＬ）を、続いて第２のステップにおいて６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（６０ｍｇ）および酢酸（２ｍＬ）を使用し、実施例９９と同様の手順。６－（（４－（（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン２４ｍｇおよび６－（（２－（（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン９４ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１４Ｆ５Ｎ５Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４８０．１１、実測値４８０．３５。

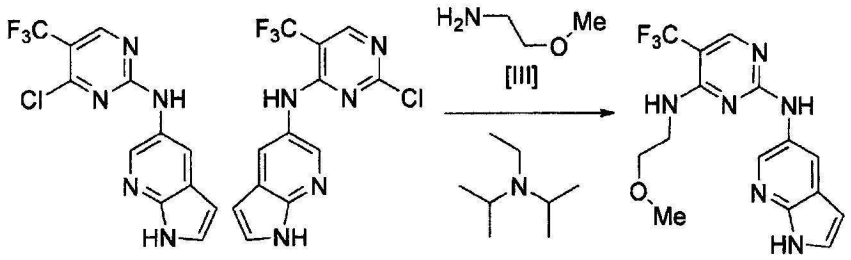
【０７７４】

（実施例１７９）

Ｎ４－（２－メトキシエチル）－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０７７５】

【化１９１】



【０７７６】

Ｎ－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（０．１００ｇ、０．３１９ｍｍｏｌ、位置異性体３０％を含む）、２－メトキシエタン－１－アミン（２４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１１１ｍＬ）をＤＭＦ（２ｍＬ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。Ｎ４－（２－メトキシエチル）－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１３ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１５Ｆ３Ｎ６Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３５３．１４、実測値３５３．２５。

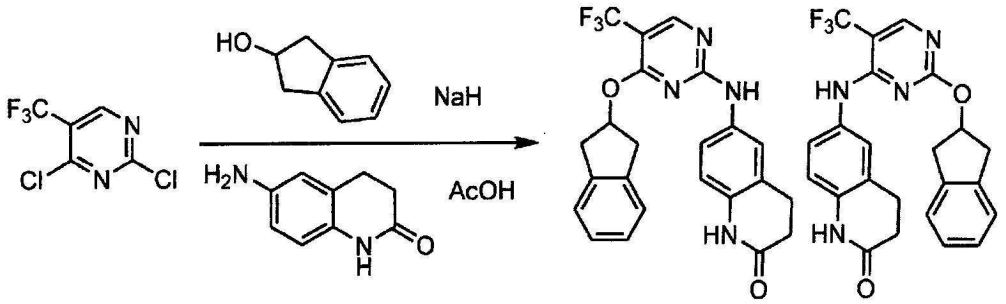
【０７７７】

（実施例１８０）

Ｎ４－（２－メトキシエチル）－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０７７８】

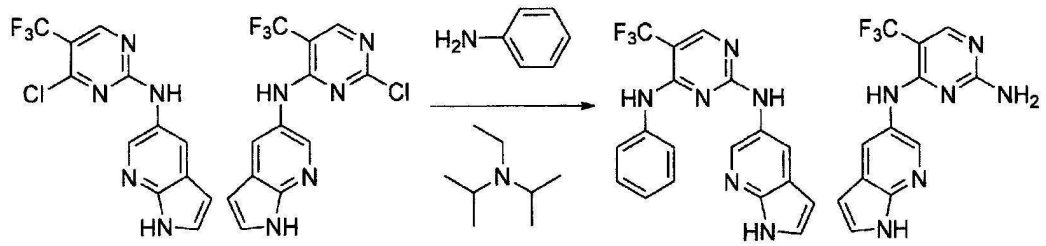
【化１９２】



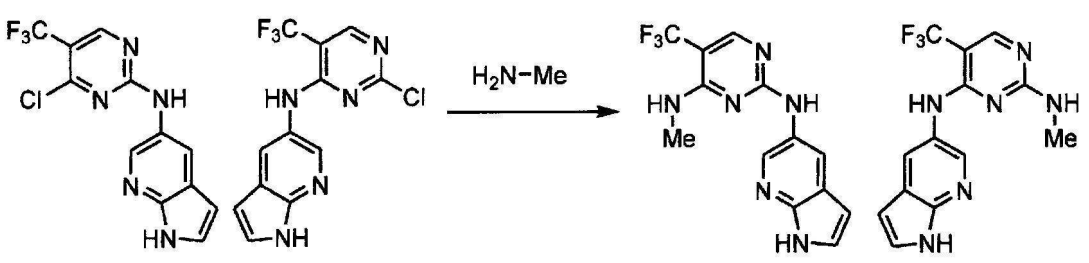
【０７７９】

２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．１００ｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－オール（０．０６５ｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０２８ｇ、０．６９１ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射した。濃縮し、次いで６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７５ｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）および酢酸（０．５２７ｍｌ、９．２２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－（（４－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）オキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１５ｍｇおよび６－（（２－（（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）オキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン９ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２３Ｈ１９Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４４１．１６、実測値４４１．

１５。
【０７８０】
（実施例１８１）
Ｎ４－フェニル－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【０７８１】
【化１９３】



【０７８２】
Ｎ－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（０．１００ｇ、０．３１９ｍｍｏｌ、位置異性体３０％を含む）、アニリン（０．０２９ｍｌ、０．３１９ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１１１ｍｌ、０．６３８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。少量の未反応出発物異性体を低減するため、アンモニア（４５５ｍＬ、ＭｅＯＨ中７Ｍ）を加え、混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射した。Ｎ４－フェニル－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１９ｍｇおよびＮ４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１５ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１３Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：３７１．１３、実測値３７１．１０。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ９Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：２９５．０９、実測値２９４．８５。
【０７８３】
（実施例１８２）
Ｎ４－メチル－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２－メチル－Ｎ４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【０７８４】
【化１９４】



【０７８５】
Ｎ－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピロ

ロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（０．１００ｇ、０．３１９ｍｍｏｌ、位置異性体３０％を含む）およびメタンアミン（０．１１９ｍｌ、０．９５６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍＬ）中で混合した。混合物を１００℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。Ｎ４－メチル－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン２０ｍｇおよびＮ２－メチル－Ｎ４－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン１１ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１３Ｈ１１Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：３０９．１１、実測値３０８．９５。

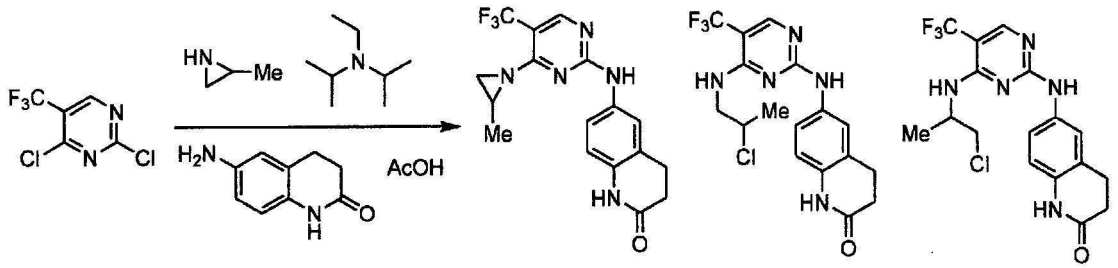
【０７８６】

（実施例１８３）

６－（（４－（２－メチルアジリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（４－（（２－クロロプロピル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンならびに６－（（４－（（１－クロロプロパン－２－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０７８７】

【化１９５】



【０７８８】

２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．１００ｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）、２－メチルアジリジン（０．０３３ｍｌ、０．４６１ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０６０ｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を７０℃で１０分間マイクロ波照射した。濃縮し、６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７１ｇ、０．４３８ｍｍｏｌ）および酢酸（２ｍＬ）を加えた。混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－（（４－（２－メチルアジリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１６ｍｇ、６－（（４－（（２－クロロプロピル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１０ｍｇおよび６－（（４－（（１－クロロプロパン－２－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１２ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３６４．１４、実測値３６４．０５。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１７ＣｌＦ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４００．１２、実測値４００．１０。

【０７８９】

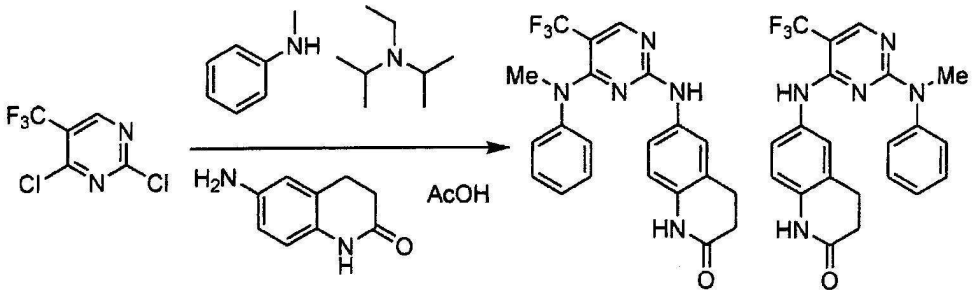
（実施例１８４）

６－（（４－（メチル（フェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－（メチル（フェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）ア

ミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０７９０】

【化１９６】



【０７９１】

２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．１００ｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルアニリン（０．０５０ｍｌ、０．４６１ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０８０ｍｌ、０．４６１ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を９０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７５ｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）および酢酸（２ｍＬ）を加えた。混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－（（４－（メチル（フェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン４８ｍｇおよび６－（（２－（メチル（フェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン３０ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１８Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４１４．１６、実測値４１４．３５。

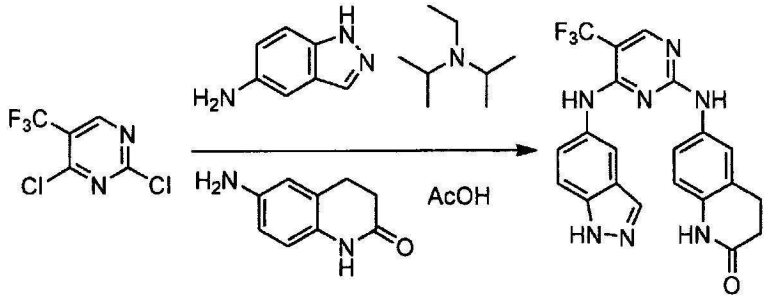
【０７９２】

（実施例１８５）

６－（（４－（（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０７９３】

【化１９７】



【０７９４】

２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．１００ｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）、１Ｈ－インダゾール－５－アミン（０．０６１ｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０８０ｍｌ、０．４６１ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を９０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７５ｇ、０．４６１ｍｍｏｌ）および酢酸（２ｍＬ）を加えた。混合物を１

２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－（（４－（（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン３０ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－エタノール溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１６Ｆ３Ｎ７Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４４０．１５、実測値４４０．２０。

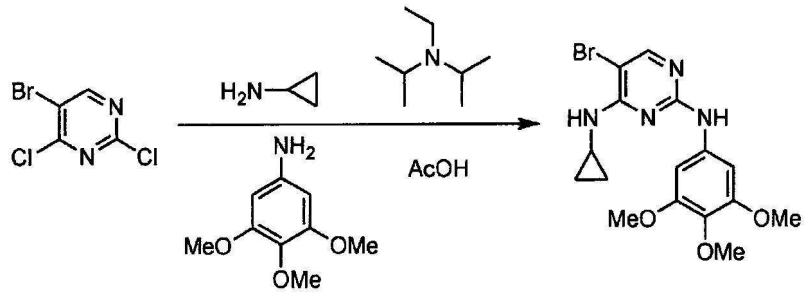
【０７９５】

（実施例１８６）

５－ブロモ－Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０７９６】

【化１９８】



【０７９７】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１２５ｇ、０．５４９ｍｍｏｌ）およびシクロプロパンアミン（０．０３８ｍｌ、０．５４９ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で５℃にて混合した。２分後、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０９６ｍｌ、０．５４９ｍｍｏｌ）を加え、２１℃に加温した。混合物を７０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１００ｇ、０．５４９ｍｍｏｌ）および酢酸（２ｍｌ）を加えた。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過して、５－ブロモ－Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン１２０ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１９ＢｒＮ４Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３９５．０７、実測値３９４．９０。

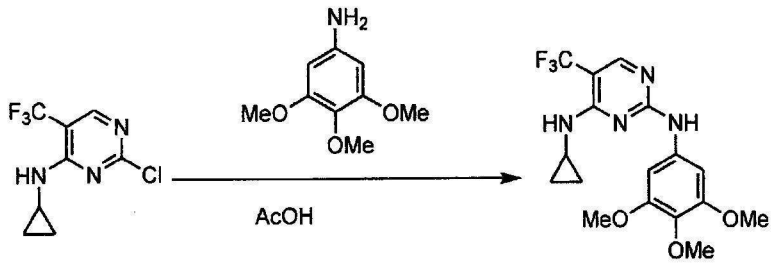
【０７９８】

（実施例１８７）

５－ブロモ－Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０７９９】

【化１９９】



【０８００】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０９０ｇ、０．３７９ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０

．０６９ｇ、０．３７９ｍｍｏｌ）を酢酸（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、白色固体を濾過して、５－ブロモ－Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン８０ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１９Ｆ３Ｎ４Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３８５．１５、実測値３８５．４０。

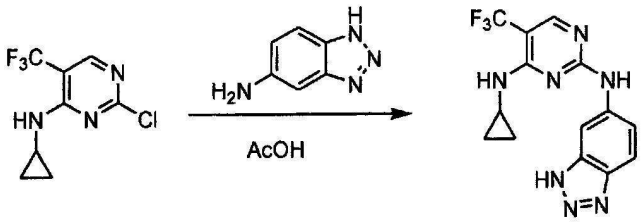
【０８０１】

（実施例１８８）

Ｎ２－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－６－イル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０８０２】

【化２００】



【０８０３】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０９０ｇ、０．３７９ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－５－アミン（０．０５１ｇ、０．３７９ｍｍｏｌ）を酢酸（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、白色固体を濾過して、Ｎ２－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－６－イル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン９７ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１２Ｆ３Ｎ７＋Ｈ］＋の計算値：３３６．１２、実測値３３６．２０。

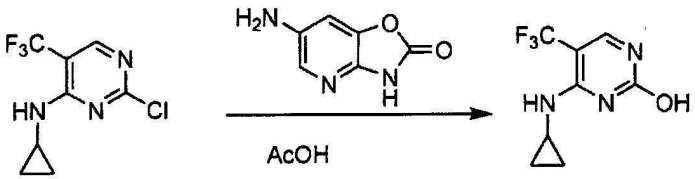
【０８０４】

（実施例１８９）

４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－オールの調製

【０８０５】

【化２０１】

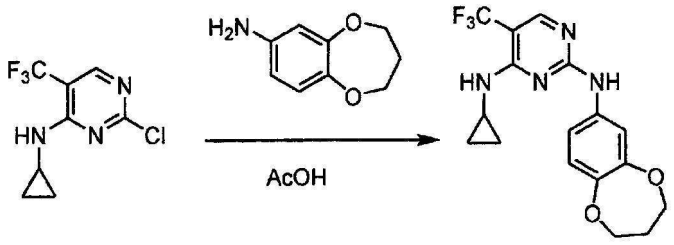


【０８０６】

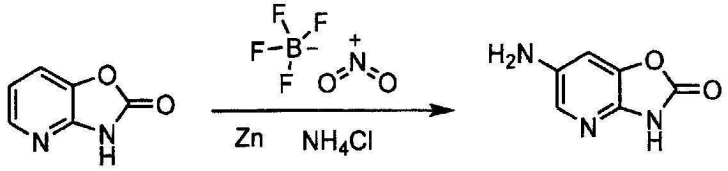
２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０９９ｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）および６－アミノオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（０．０６３ｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）を酢酸（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。所望の生成物は生成しなかった。４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－オールを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ８Ｈ８Ｆ３Ｎ３Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：２２０．０７、実測値２１９．８５。

【０８０７】

（実施例１９０）
Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン－７－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【０８０８】
【化２０２】

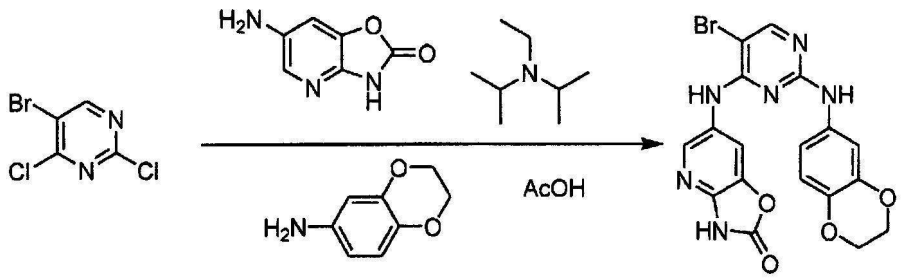


【０８０９】
２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０８０ｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン－７－アミン（０．０５６ｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）を酢酸（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物を自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３６７．１４、実測値３６７．３０。
【０８１０】
（実施例１９１）
６－アミノオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンの調製
【０８１１】
【化２０３】



【０８１２】
オキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（１．０ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）およびテトラフルオロホウ酸ニトロニウム（１．４６４ｇ、１１．０２ｍｍｏｌ）をスルホラン（４ｍｌ）中で混合した。１００℃に１４時間加熱した。粗製の混合物を５０：４０：１０ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ溶媒混合物と共にショートシリカカラムに通してフラッシングした。スルホランがまだ残留したまま、生成物を濃縮した。次いで亜鉛（１．０８３ｇ、１６．５６ｍｍｏｌ）および塩化アンモニウム（１．１８４ｇ、１６．５６ｍｍｏｌ）を加えた。ＥｔＯＡｃおよびＭｅＯＨ（１：１）と共にセライトに通して濾過し、次いで濃縮した。生成物を自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。スルホランが共溶出し、それゆえ収率の計算は出来なかった。物質をそのまま使用した。低いイオン化のため、生成物のマスはＬＣＭＳにより観測されなかった。
【０８１３】
（実施例１９２）
６－（（５－ブロモ－２－（（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）オキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オンの調製
【０８１４】

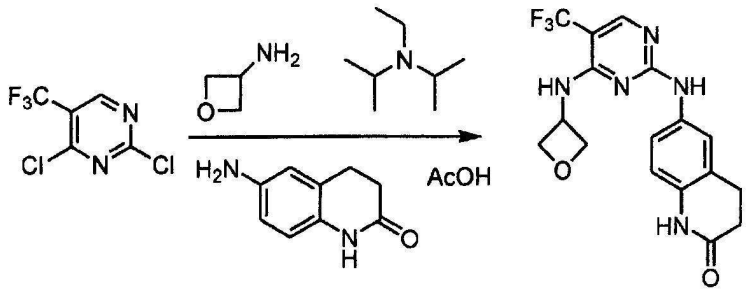
【化２０４】



【０８１５】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．０４０ｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）、６－アミノオキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－２（３Ｈ）－オン（０．０２７ｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０３１ｍｌ、０．１７６ｍｍｏｌ）をスルホラン（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射した。次いで２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－アミン（０．０２２ｍｌ、０．１７６ｍｍｏｌ）および酢酸（１ｍＬ）を加えた。混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した（スルホランが残留）。生成物１２ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１３ＢｒＮ６Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４５７．０３、実測値４５６．９０。

【０８１６】
（実施例１９３）
６－（（４－（オキセタン－３－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０８１７】
【化２０５】



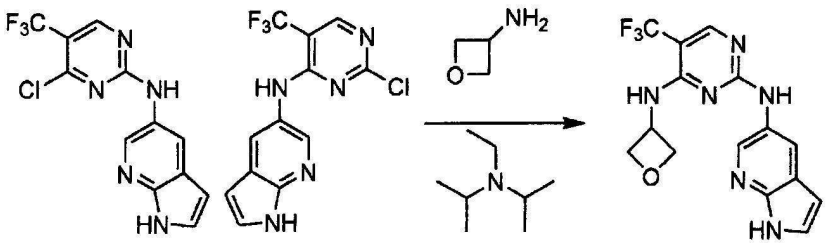
【０８１８】
２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．０９０ｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）、オキセタン－３－アミン（０．０３０ｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０７２ｍｌ、０．４１５ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍｌ）中で混合した。混合物を７０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０６７ｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）および酢酸（２ｍＬ）を加えた。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物１４ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３８０．１４、実測値３７９．９０。

【０８１９】
（実施例１９４）
Ｎ４－（オキセタン－３－イル）－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－

イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０８２０】

【化２０６】



【０８２１】

Ｎ－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（０．１００ｇ、０．３１９ｍｍｏｌ、位置異性体３０％を含む）、オキセタン－３－アミン（０．０１６ｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０３９ｍｌ、０．２２３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物１３ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１３Ｆ３Ｎ６Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３５１．１２、実測値３５０．９５。

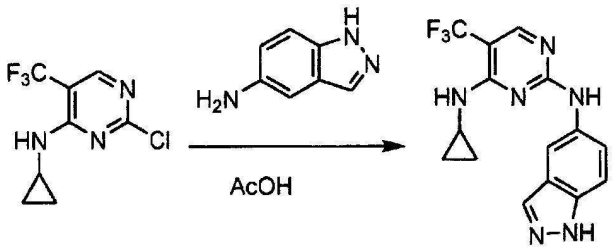
【０８２２】

（実施例１９５）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０８２３】

【化２０７】



【０８２４】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０８０ｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）および１Ｈ－インダゾール－５－アミン（０．０４５ｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過して、生成物７０ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１３Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：３３５．１３、実測値３３５．１５。

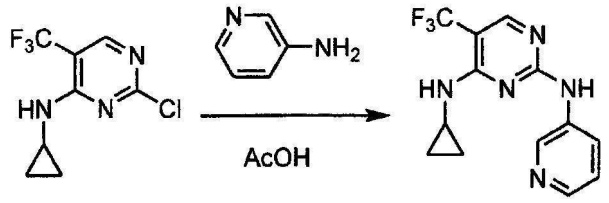
【０８２５】

（実施例１９６）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（ピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０８２６】

【化２０８】



【０８２７】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０８０ｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）およびピリジン－３－アミン（０．０３２ｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物２７ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１３Ｈ１２Ｆ３Ｎ５＋Ｈ］＋の計算値：２９６．１１、実測値２９５．９５。

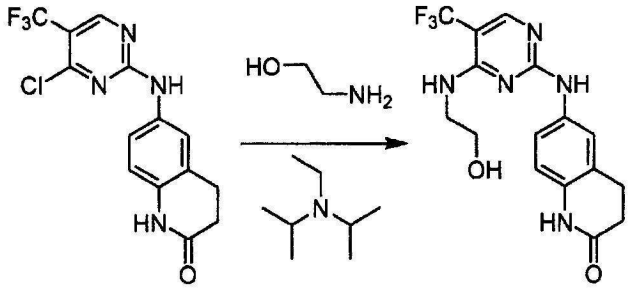
【０８２８】

（実施例１９７）

６－（（４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０８２９】

【化２０９】



【０８３０】

６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、２－アミノエタン－１－オール（０．０１２ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０３６ｍｌ、０．２０４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過して、生成物５３ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３６８．１４、実測値３６８．１０。

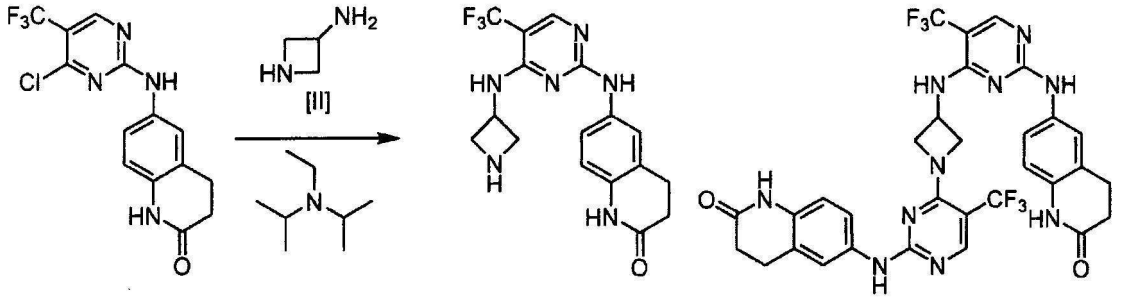
【０８３１】

（実施例１９８）

６－（（４－（アゼチジン－３－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（４－（３－（（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）アゼチジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０８３２】

【化２１０】



【０８３３】

６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、アゼチジン－３－アミン・２ＨＣｌ（０．０３０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１０７ｍｌ、０．６１３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を９０℃で３０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。水およびＭｅＣＮを加え、固体（副生成物）を濾過し、メタノールおよびアセトンで洗浄して、６－（（４－（３－（（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）アゼチジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン４１ｍｇを得た。６－（（４－（アゼチジン－３－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン３０ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１７Ｆ３Ｎ６Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３７９．１５、実測値３７９．０５。ＭＳ［Ｃ３１Ｈ２６Ｆ６Ｎ１０Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：６８５．２２、実測値６８５．４０。

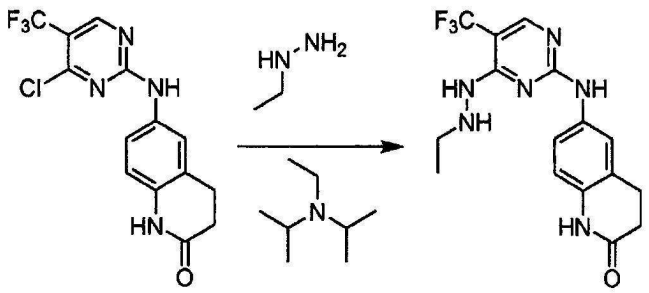
【０８３４】

（実施例１９９）

６－（（４－（２－エチルヒドラジニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０８３５】

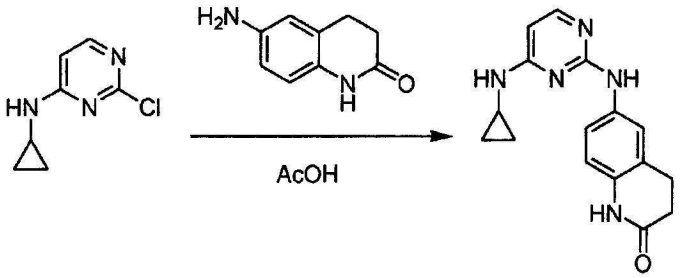
【化２１１】



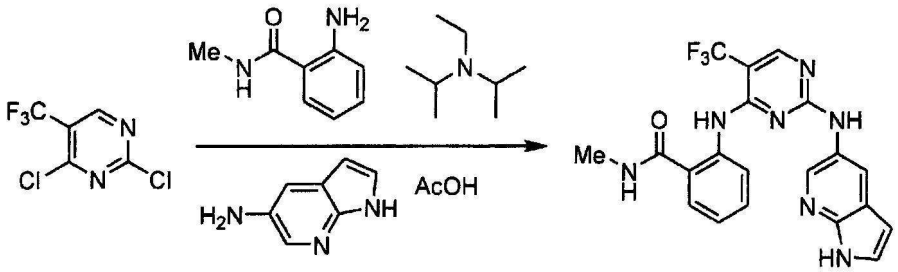
【０８３６】

６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、エチルヒドラジンシュウ酸（０．０３１ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１０７ｍｌ、０．６１３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過して、生成物６１ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ

１７Ｆ３Ｎ６Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３６７．１５、実測値３６７．３０。
【０８３７】
（実施例２００）
６－（（４－（２－エチルヒドラジニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製
【０８３８】
【化２１２】



【０８３９】
２－クロロ－Ｎ－シクロプロピルピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）および６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０５７ｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物８５ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１７Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：２９６．１５、実測値２９６．００。
【０８４０】
（実施例２０１）
２－（（２－（（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０８４１】
【化２１３】

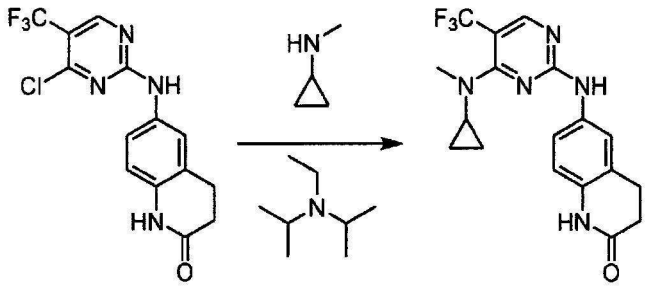


【０８４２】
２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．０８５ｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．０５９ｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０６８ｍｌ、０．３９２ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍｌ）中で混合した。混合物を９０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（０．０５２ｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０２４ｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。メタノールを加え、固体を濾過し、次いでＴＨＦで洗浄した。生成物３４ｍｇを単離した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１６Ｆ３Ｎ７Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４２８．１５、実測値４２８．１５。
【０８４３】
（実施例２０２）

６－（（４－（シクロプロピル（メチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０８４４】

【化２１４】



【０８４５】

６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７５ｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）、Ｎ－メチルシクロプロパンアミン・ＨＣｌ（０．０２４ｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０７６ｍｌ、０．４３８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍｌ）中で混合した。混合物を９０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。ＥｔＯＡｃを加え、固体を濾過した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１８Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３７８．１６、実測値３７８．３０。

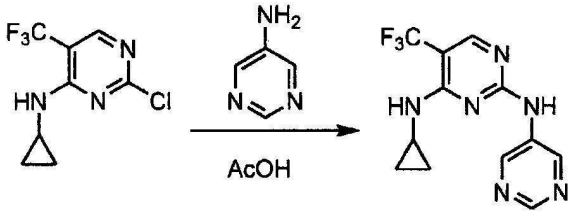
【０８４６】

（実施例２０３）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（ピリミジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０８４７】

【化２１５】



【０８４８】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０７０ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）およびピリミジン－５－アミン（０．０２８ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物３ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ１１Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：２９７．１１、実測値２９６．９０。

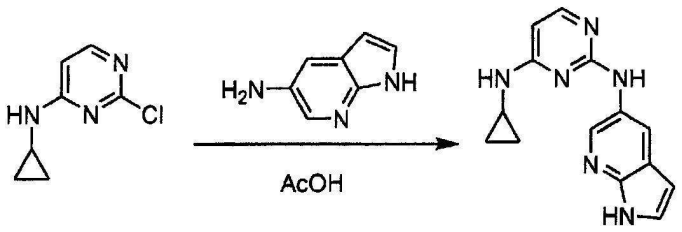
【０８４９】

（実施例２０４）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０８５０】

【化２１６】



【０８５１】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピルピリミジン－４－アミン（０．０７０ｇ、０．４１３ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（０．０５５ｇ、０．４１３ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物１８ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１４Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：２６７．１４、実測値２６６．８０。

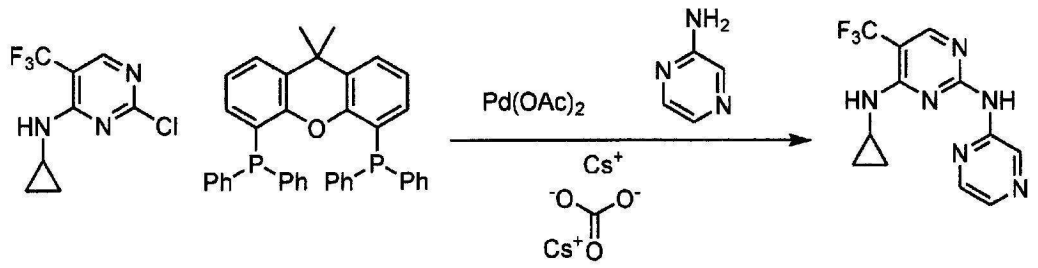
【０８５２】

（実施例２０５）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（ピラジン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０８５３】

【化２１７】



【０８５４】

フラスコをフレーム乾燥し、また加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込んだ。２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０７５ｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）、（９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（０．０１８ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（３．５４ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）、ピラジン－２－アミン（０．０３０ｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．２０６ｇ、０．６３１ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１６０℃で４０分間マイクロ波照射した。メタノールと共にセライトに通して濾過した。濃縮した。２：１水／ＭｅＣＮを加え、固体を濾過した。ＭｅＣＮを固体に再度加え、得られた固体を濾過して、生成物３３ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ１１Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：２９７．１１、実測値２９６．９５。

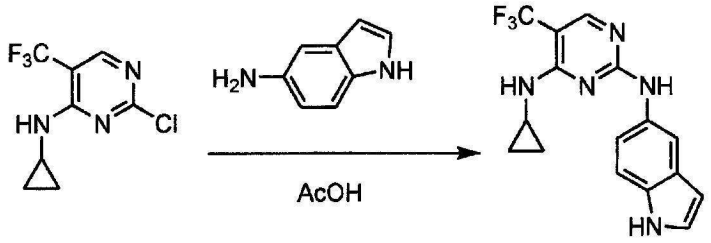
【０８５５】

（実施例２０６）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（１Ｈ－インドール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０８５６】

【化２１８】



【０８５７】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０７０ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）、１Ｈ－インドール－５－アミン（０．０３９ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０１７ｍｌ、０．２９５ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮して、生成物７２ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１４Ｆ３Ｎ５＋Ｈ］＋の計算値：３３４．１３、実測値３３４．１５。

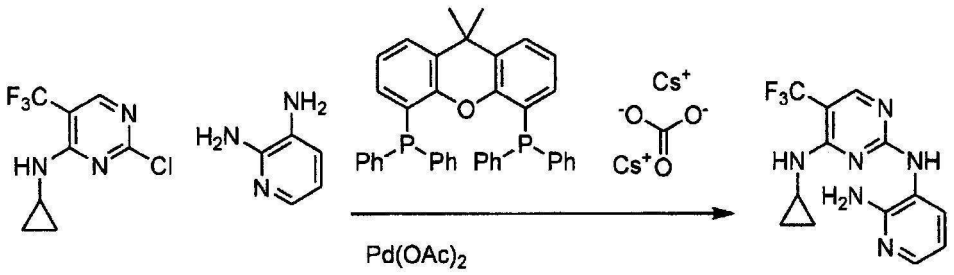
【０８５８】

（実施例２０７）

Ｎ２－（２－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０８５９】

【化２１９】



【０８６０】

フラスコをフレーム乾燥し、また加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込んだ。２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０７５ｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）、ピリジン－２，３－ジアミン（０．０３４ｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）、（９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（０．０１８ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．２０６ｇ、０．６３１ｍｍｏｌ）およびジアセトキシパラジウム（３．５４ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射した。ＭｅＯＨと共にセライトに通して濾過し、次いで濃縮した。ＭｅＣＮを粗製物に加え、固体を濾過した。生成物１９ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１３Ｈ１３Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：３１１．１３、実測値３１０．８０。

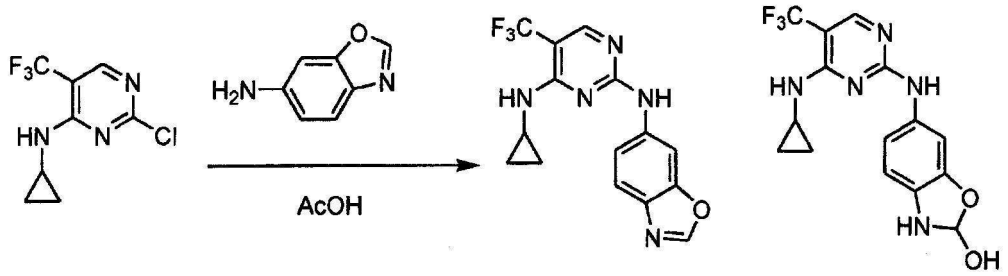
【０８６１】

（実施例２０８）

Ｎ２－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよび６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－オールの調製

【０８６２】

【化２２０】



【０８６３】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６５ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）およびベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－アミン（０．０３７ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過した。Ｎ２－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－６－イル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン４ｍｇおよび６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－オール１４ｍｇを、濾液の自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１２Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３３６．１１、実測値３３５．９５。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１４Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３５４．１２、実測値３５３．９０。

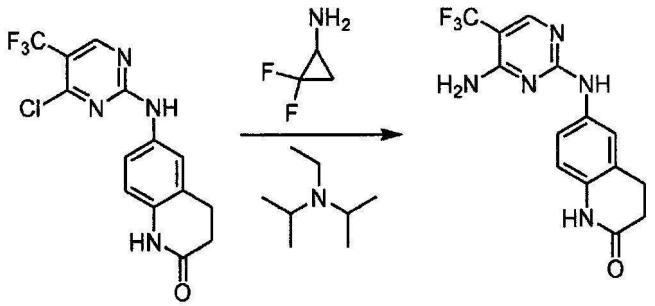
【０８６４】

（実施例２０９）

６－（（４－アミノ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０８６５】

【化２２１】



【０８６６】

６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－アミン・ＨＣｌ（０．０２６ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０３６ｍｌ、０．２０４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射した。１０％Ｐｄ－Ｃ（約２０ｍｇ）を加え、混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射した。ＭｅＯＨを加え、固体を濾過した。副生成物１２ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＯＨ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１２Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３２４．１１、実測値３２３．８０。

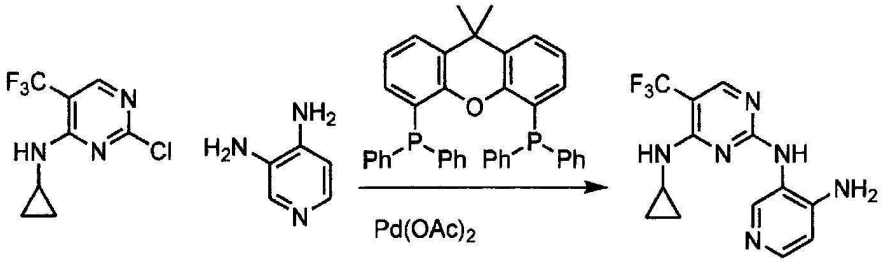
【０８６７】

（実施例２１０）

Ｎ２－（４－アミノピリジン－３－イル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０８６８】

【化２２２】



【０８６９】

フラスコをフレーム乾燥した。加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込んだ。２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０７０ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）、ピリジン－３，４－ジアミン（０．０３２ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）、（９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（０．０１７ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）およびジアセトキシパラジウム（３．３１ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射した。ＭｅＯＨと共にセライトに通して濾過し、次いで濃縮した。生成物１６ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１３Ｈ１３Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：３１１．１３、実測値３１０．９０。

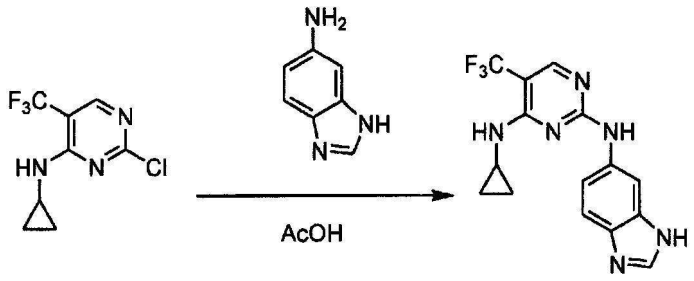
【０８７０】

（実施例２１１）

Ｎ２－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０８７１】

【化２２３】



【０８７２】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６５ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－アミン（０．０３６ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物４１ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＯＨ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１３Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：３３５．１３、実測値３３５．００。

【０８７３】

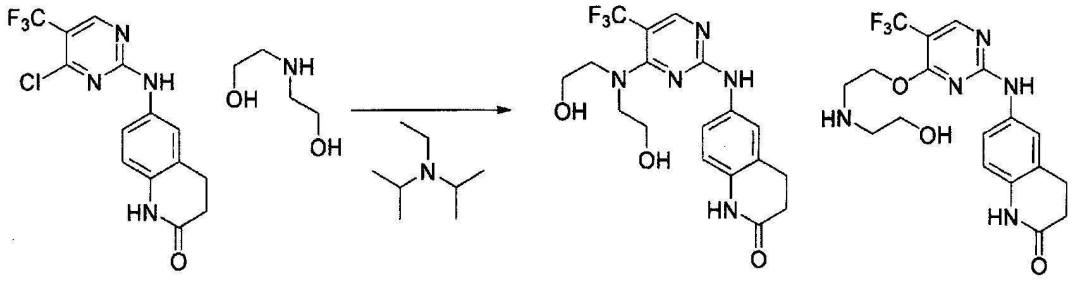
（実施例２１２）

６－（（４－（ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（４－（２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）エトキシ）－５－（トリフルオロ

メチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０８７４】

【化２２４】



【０８７５】

６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、２，２’－アザンジイルビス（エタン－１－オール）（０．０２０ｍｌ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０３６ｍｌ、０．２０４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－（（４－（ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１８ｍｇおよび６－（（４－（２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）エトキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン２０ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＯＨ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ２０Ｆ３Ｎ５Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４１２．１６、実測値４１２．１０。

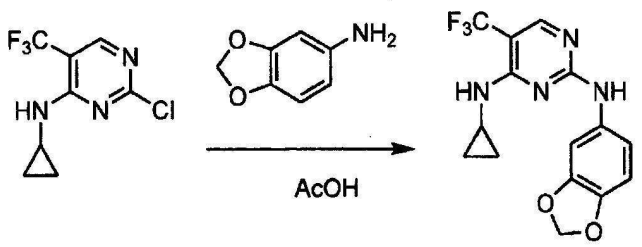
【０８７６】

（実施例２１３）

Ｎ２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０８７７】

【化２２５】



【０８７８】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）およびベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（０．０３５ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射した。生成物５６ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１３Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３３９．１１、実測値３３９．００。

【０８７９】

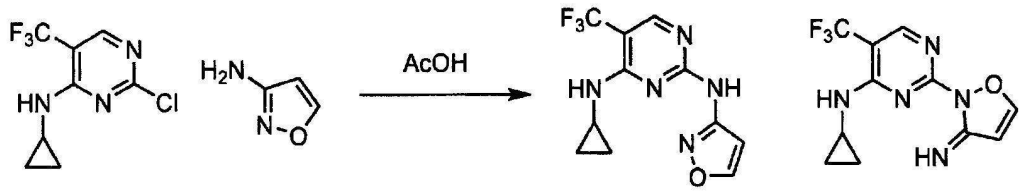
（実施例２１４）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（イソオキサゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメ

チル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ－シクロプロピル－２－（３－イミノイソオキサゾール－２（３Ｈ）－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミンの調製

【０８８０】

【化２２６】



【０８８１】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０７０ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）およびイソオキサゾール－３－アミン（０．０２５ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（イソオキサゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン３ｍｇおよびＮ－シクロプロピル－２－（３－イミノイソオキサゾール－２（３Ｈ）－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン３ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１１Ｈ１０Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：２８６．０９、実測値２８５．８５。

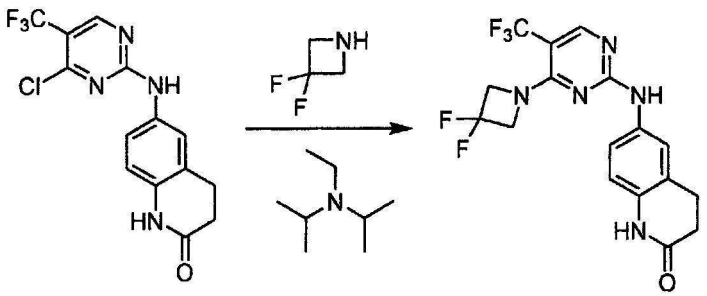
【０８８２】

（実施例２１５）

６－（（４－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０８８３】

【化２２７】



【０８８４】

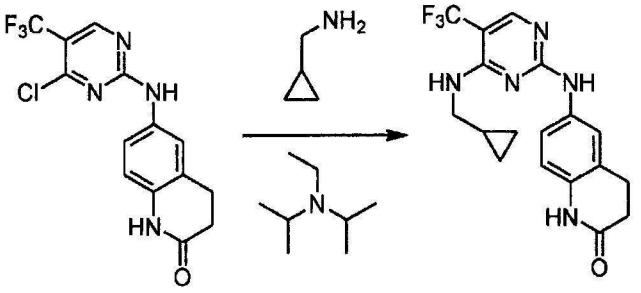
６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、３，３－ジフルオロアゼチジン、ＨＣｌ（０．０２６ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０７１ｍｌ、０．４０９ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過して、生成物６２ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１４Ｆ５Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４００．１２、実測値４００．２０。

【０８８５】

（実施例２１６）

６－（（４－（（シクロプロピルメチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

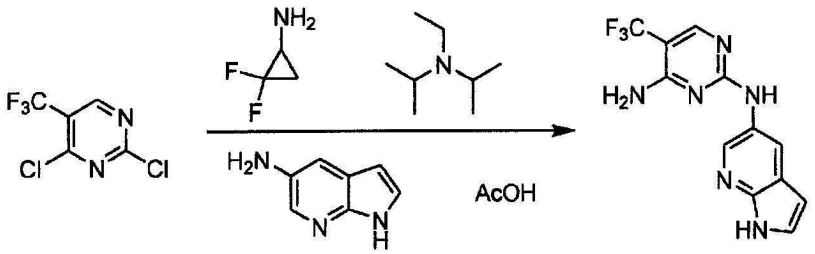
【０８８６】
【化２２８】



【０８８７】
６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、シクロプロピルメタンアミン（０．０１５ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０３６ｍｌ、０．２０４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。ＭｅＣＮを加え、固体を濾過した。その上アセトンで濯いで、生成物５７ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１８Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３７８．１６、実測値３７８．３０。

【０８８８】
（実施例２１７）
Ｎ２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

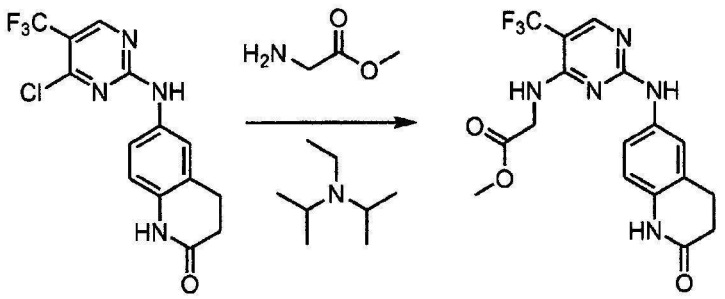
【０８８９】
【化２２９】



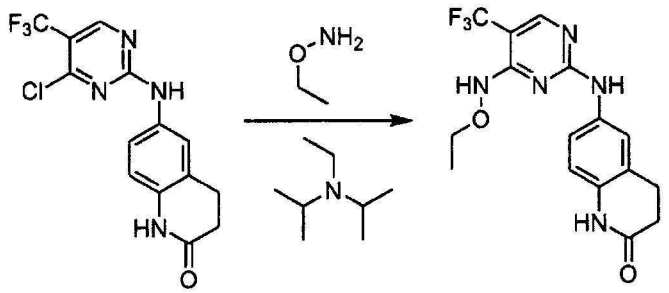
【０８９０】
２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．０６０ｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）、２，２－ジフルオロシクロプロパン－１－アミン・ＨＣｌ（０．０３６ｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０９６ｍｌ、０．５５３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍｌ）中で混合した。混合物を７０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（０．０３７ｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０１６ｍｌ、０．２７７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。副生成物９ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ９Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：２９５．０９、実測値２９４．９０。

【０８９１】
（実施例２１８）
メチル（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）グリシネートの調製

【０８９２】
【化２３０】



【０８９３】
６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、メチルグリシネート・ＨＣｌ（０．０２６ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０７１ｍｌ、０．４０９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で３０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。ＭｅＣＮを加え、濾過して、生成物３８ｍｇを固体として得た。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３９６．１３、実測値３９６．０５。
【０８９４】
（実施例２１９）
６－（（４－（エトキシアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製
【０８９５】
【化２３１】

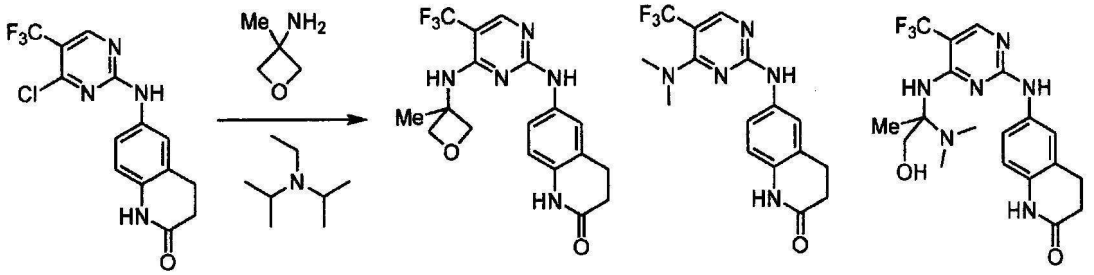


【０８９６】
６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、Ｏ－エチルヒドロキシルアミン・ＨＣｌ（０．０２０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０７１ｍｌ、０．４０９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で３０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物２９ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３６８．１４、実測値３６８．０５。
【０８９７】
（実施例２２０）
６－（（４－（（３－メチルオキセタン－３－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン、６－（（４－（ジメチルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（４－（（２－（

ジメチルアミノ）－１－メトキシプロパン－２－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０８９８】

【化２３２】



【０８９９】

６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、３－メチルオキセタン－３－アミン（０．０１８ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０３６ｍｌ、０．２０４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で３０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。ＭｅＯＨ－水を加え、固体を濾別した。固体および濾液を２つ別々に逆相カラムに通した（水－ＭｅＣＮ溶出液）。６－（（４－（（３－メチルオキセタン－３－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン８ｍｇ、６－（（４－（ジメチルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン３ｍｇおよび６－（（４－（（２－（ジメチルアミノ）－１－メトキシプロパン－２－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン３ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１８Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３９４．１５、実測値３９４．１０。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３５２．１４、実測値３５２．２５。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ２５Ｆ３Ｎ６Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４３９．２１、実測値４３９．００。

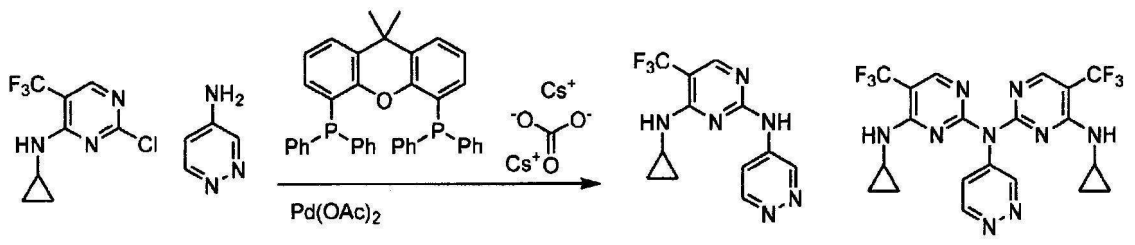
【０９００】

（実施例２２１）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（ピリダジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ４－シクロプロピル－Ｎ２－（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－Ｎ２－（ピリダジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０９０１】

【化２３３】



【０９０２】

フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込ん

だ。２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０７０ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）、ピリダジン－４－アミン（０．０２８ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）、（９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（０．０１７ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（３．３１ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１９２ｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射した。メタノールと共にセライトに通して濾過し、濃縮した。Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（ピリダジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン５ｍｇおよびＮ４－シクロプロピル－Ｎ２－（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－Ｎ２－（ピリダジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン６ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ１１Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：２９７．１１、実測値２９６．７５。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１７Ｆ６Ｎ９＋Ｈ］＋の計算値：４９８．１６、実測値４９８．３５。

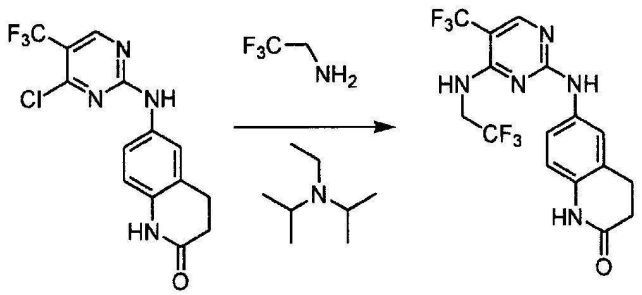
【０９０３】

（実施例２２２）

６－（（４－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０９０４】

【化２３４】



【０９０５】

６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタン－１－アミン・ＨＣｌ（０．０２８ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０７１ｍｌ、０．４０９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物２２ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１３Ｆ６Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４０６．１１、実測値４０６．３０。

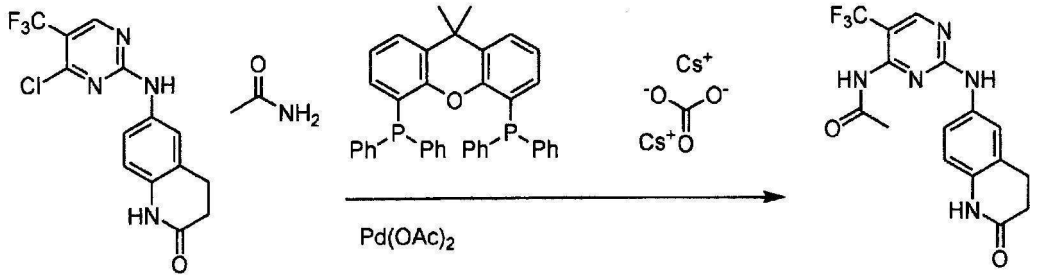
【０９０６】

（実施例２２３）

Ｎ－（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アセトアミドの調製

【０９０７】

【化２３５】



【０９０８】

フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込んだ。６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、アセトアミド（０．０１２ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、（９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（０．０１２ｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（２．２９３ｍｇ、１０．２１μｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１００ｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射した。メタノールと共にセライトに通して濾過し、次いで濃縮した。自動逆相クロマトグラフィーを行った（水－ＭｅＯＨ溶出液）。分取ＴＬＣを使用して更に精製後、生成物１ｍｇを単離した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１４Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３６６．１２、実測値３６６．００。

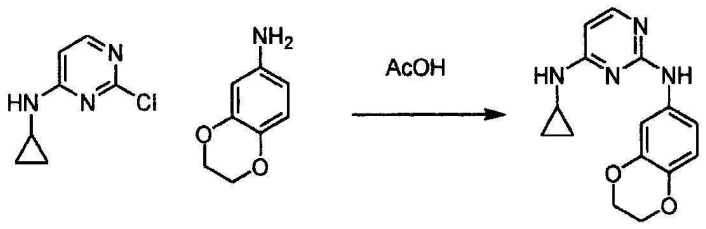
【０９０９】

（実施例２２４）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０９１０】

【化２３６】



【０９１１】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピルピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）および２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－アミン（０．０５３ｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物６４ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＯＨ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１６Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：２８５．１４、実測値２８４．９０。

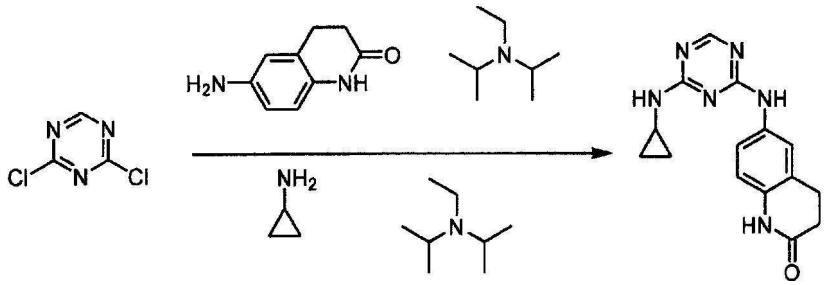
【０９１２】

（実施例２２５）

６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０９１３】

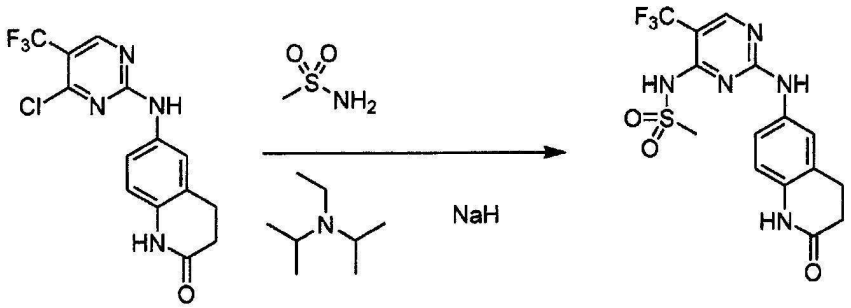
【化２３７】



【０９１４】
２，４－ジクロロ－１，３，５－トリアジン（０．０５５ｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）、６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０５９ｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０６４ｍｌ、０．３６７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射した。ＭｅＯＨを加え、固体を濾過した。生成物を含む濾液を濃縮した。生成物７ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＯＨ中２％ＤＭＦ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１６Ｎ６Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：２９７．１５、実測値２９６．９０。

【０９１５】
（実施例２２６）
Ｎ－（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）メタンスルホンアミドの調製

【０９１６】
【化２３８】

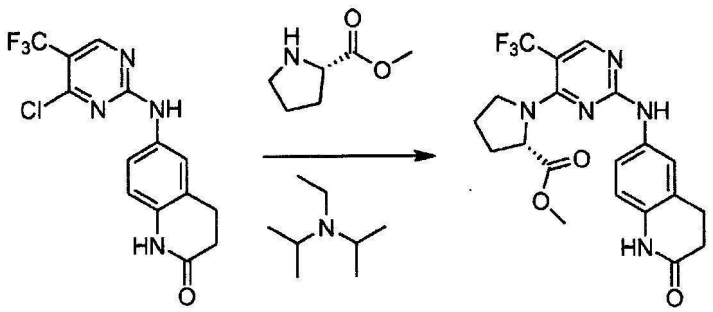


【０９１７】
６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、メタンスルホンアミド（０．０１９ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０１６ｇ、０．４０９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＯＨ中２％ＤＭＦ溶出液）を使用して、部分的に純粋な生成物を得た。濃縮後、固体をエタノールで洗浄して、生成物２ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１４Ｆ３Ｎ５Ｏ３Ｓ＋Ｈ］＋の計算値：４０２．０９、実測値４０２．１０。

【０９１８】
（実施例２２７）
メチル（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－Ｌ－プロリネートの調製

【０９１９】

【化２３９】



【０９２０】

６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、メチルＬ－プロリネート・ＨＣｌ（０．０３４ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０７１ｍｌ、０．４０９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ溶出液）を使用して、部分的に純粋な生成物を得た。濃縮後、物質をシリカゲル上での順相クロマトグラフィー（３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ溶出液）により更に精製して、生成物１８ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ２０Ｆ３Ｎ５Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４３６．１６、実測値４３６．１５。

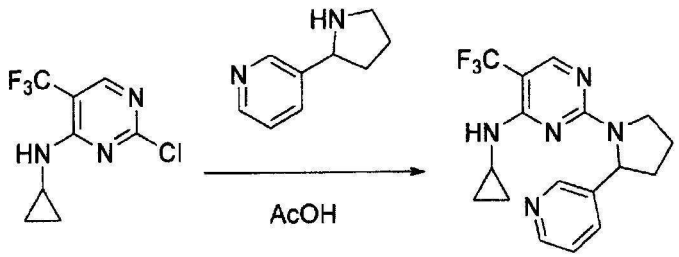
【０９２１】

（実施例２２８）

Ｎ－シクロプロピル－２－（２－（ピリジン－３－イル）ピロリジン－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミンの調製

【０９２２】

【化２４０】



【０９２３】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６４ｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）および３－（ピロリジン－２－イル）ピリジン（０．０４０ｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物３ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１８Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：３５０．１６、実測値３４９．９０。

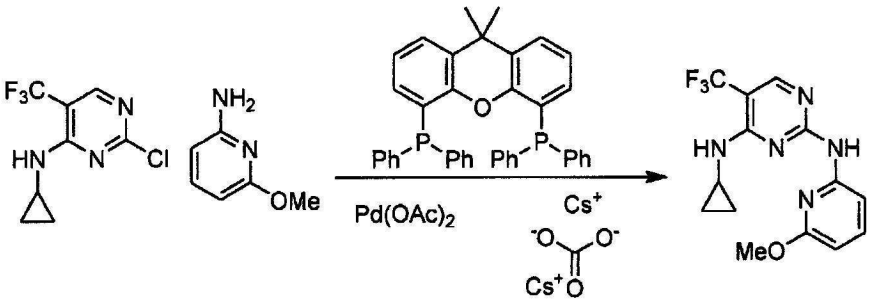
【０９２４】

（実施例２２９）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（６－メトキシピリジン－２－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０９２５】

【化２４１】



【０９２６】

フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込んだ。２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６５ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）、６－メトキシピリジン－２－アミン（０．０３４ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）、（９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（０．０１６ｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（３．０７ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１３４ｇ、０．４１０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射した。ＭｅＯＨと共にセライトに通して濾過し、濃縮した。生成物９ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１４Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３２６．１３、実測値３２６．１０。

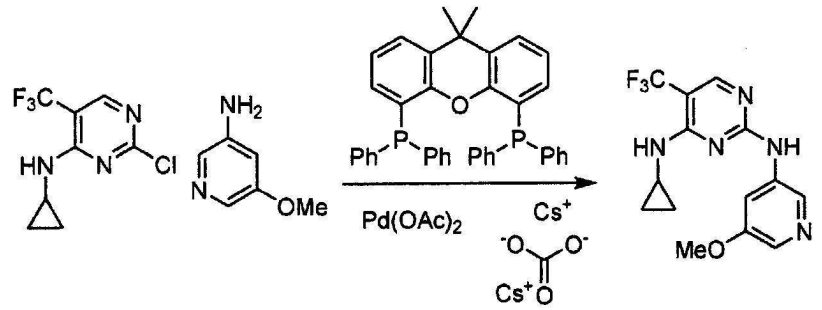
【０９２７】

（実施例２３０）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（５－メトキシピリジン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０９２８】

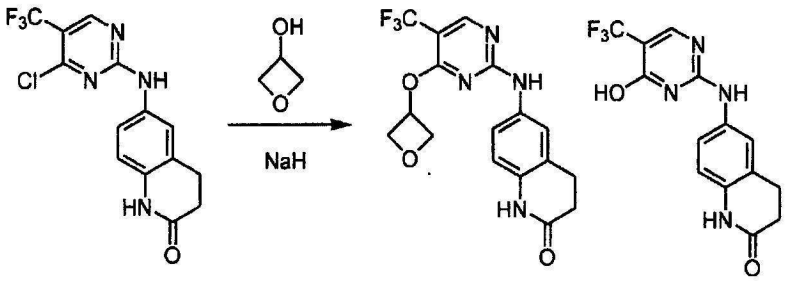
【化２４２】



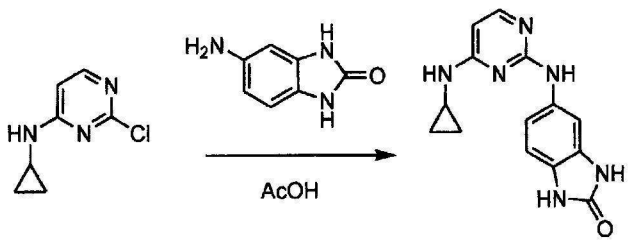
【０９２９】

フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込んだ。２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６５ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）、５－メトキシピリジン－３－アミン（０．０３４ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）、（９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（０．０１６ｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（３．０７ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１３４ｇ、０．４１０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射した。ＭｅＯＨと共にセライトに通して濾過し、濃縮した。生成物９ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１４Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３２６．１３、実測値３２５．９０。

【０９３０】
（実施例２３１）
６－（（４－（オキセタン－３－イルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（４－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製
【０９３１】
【化２４３】



【０９３２】
反応フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、オキセタン－３－オール（０．０１５ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（６．３７ｍｇ、０．２６６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－（（４－（オキセタン－３－イルオキシ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１１ｍｇおよび６－（（４－ヒドロキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン２ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１５Ｆ３Ｎ４Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３８１．１２、実測値３８１．００。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１１Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３２５．０９、実測値３２４．８０。
【０９３３】
（実施例２３２）
５－（（４－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オンの調製
【０９３４】
【化２４４】



【０９３５】
反応フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。２－クロロ－Ｎ－シクロプロピルピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）および５－アミノ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン（０．０５３ｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、

次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過して、生成物６７ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１４Ｎ６Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：２８３．１３、実測値２８２．８５。

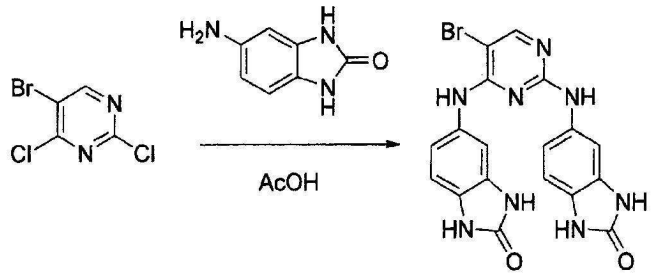
【０９３６】

（実施例２３３）

５，５’－（（５－ブロモピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ビス（１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン）の調製

【０９３７】

【化２４５】



【０９３８】

反応フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１００ｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）および５－アミノ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン（０．０６５ｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトニトリルを加え、固体を濾過して、生成物４０ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１３ＢｒＮ８Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４５３．０４、実測値４５２．９０。

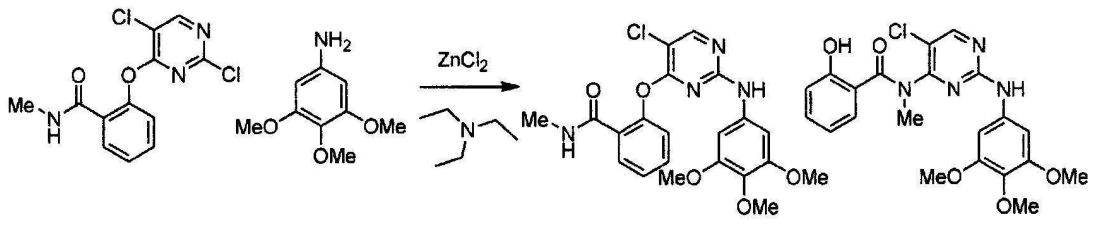
【０９３９】

（実施例２３４）

２－（（５－クロロ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドおよびＮ－（５－クロロ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０９４０】

【化２４６】



【０９４１】

２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．３２５ｇ、１．０９０ｍｍｏｌ）、３，４，５－トリメトキシアニリン（０．２００ｇ、１．０９０ｍｍｏｌ）、塩化亜鉛（ＩＩ）（０．１７８ｇ、１．３０８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．２８０ｍｌ、１．３０８ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（２ｍｌ）およびｔ－ブタノール（２ｍＬ）中で混合した。６０℃に８時間加熱し、次いで混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。２－（（５－クロロ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド１０ｍｇおよびＮ－（５－クロロ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－ヒドロキシ－Ｎ－メチ

ルベンズアミド５ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ２１ＣｌＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：４４５．１３、実測値４４５．２５。

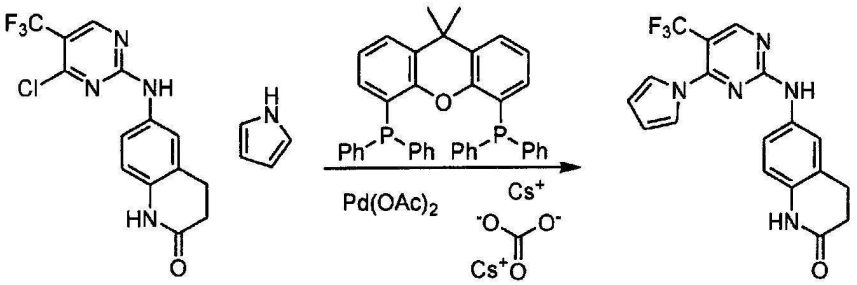
【０９４２】

（実施例２３５）

６－（（４－（１Ｈ－ピロール－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【０９４３】

【化２４７】



【０９４４】

フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込んだ。６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７０ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）、１Ｈ－ピロール（０．０１５ｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）、（９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（７．０９ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（１．３７６ｍｇ、６．１３μｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．０８７ｇ、０．２６６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射した。ＭｅＣＮを加え、固体を濾過した。濾液を濃縮し、生成物２ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１４Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３７４．１３、実測値３７３．８５。

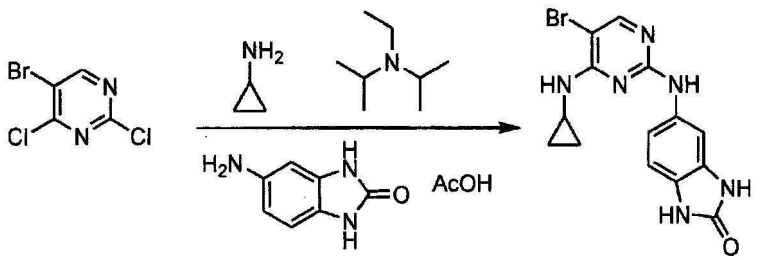
【０９４５】

（実施例２３６）

５－（（５－ブロモ－４－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オンの調製

【０９４６】

【化２４８】



【０９４７】

反応フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１００ｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）、シクロプロパンアミン（０．０３０ｍｌ、０．４３９ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０７６ｍｌ、０．４３９ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を６０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。５－アミノ－１，３－ジヒドロ－

２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－オン（０．０６５ｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。ＭｅＣＮを加え、固体を濾過して、生成物１１２ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１３ＢｒＮ６Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３６１．０４、実測値３６０．８０。

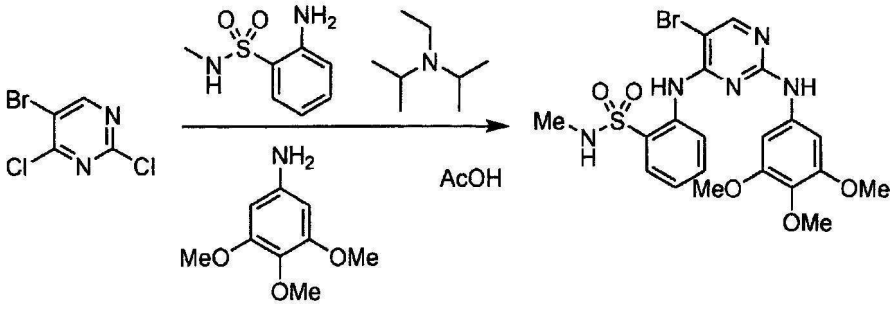
【０９４８】

（実施例２３７）

２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【０９４９】

【化２４９】



【０９５０】

反応フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．０８０ｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド（０．０６５ｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０６１ｍｌ、０．３５１ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。３，４，５－トリメトキシアニリン（０．０６４ｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０２１ｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物３１ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ２２ＢｒＮ５Ｏ５Ｓ＋Ｈ］＋の計算値：５２４．０６、実測値５２４．３０。

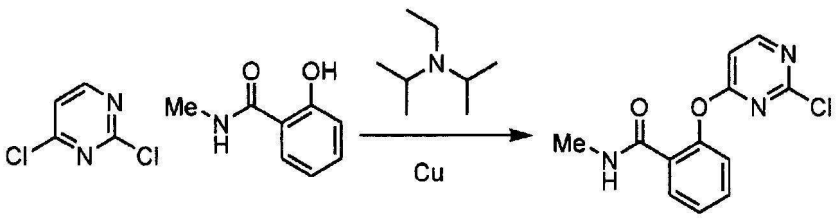
【０９５１】

（実施例２３８）

２－（（２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０９５２】

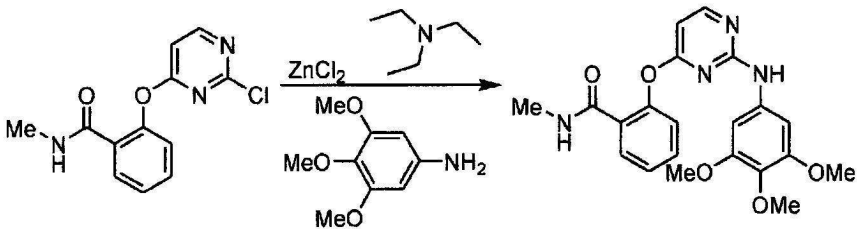
【化２５０】



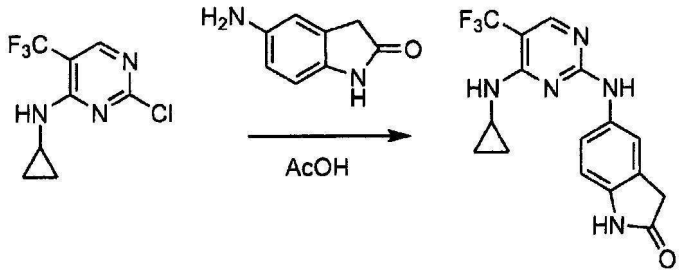
【０９５３】

２，４－ジクロロピリミジン（１ｇ、６．７１ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（１．０１５ｇ、６．７１ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（１．１６９ｍｌ、６．７１ｍｍｏｌ）および銅（０．０４３ｇ、０．６７１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍｌ）中で混合した。混合物をマイクロ波照射すると７分で１４０℃に達し、次いで操作を止めた。混合物を濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ１０ＣｌＮ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：２６４．０６、実測値２６３．７０。

【０９５４】
（実施例２３９）
Ｎ－メチル－２－（（２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）ベンズアミドの調製
【０９５５】
【化２５１】

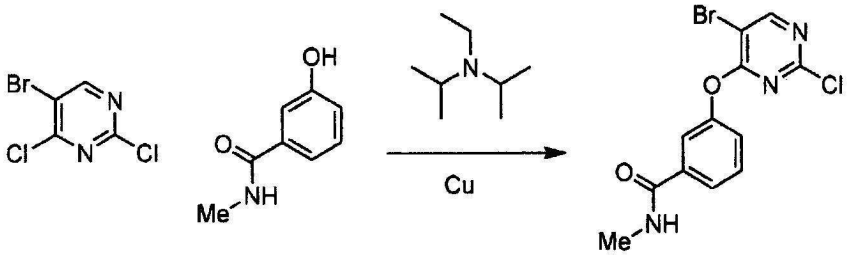


【０９５６】
２－（（２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド（１．５２９ｇ、５．８ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．７９０ｇ、５．８０ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（４ｍＬ）およびｔ－ブタノール（４ｍＬ）中で混合した。１時間撹拌し、次いで３，４，５－トリメトキシアニリン（１．０６３ｇ、５．８０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．８０８ｍＬ、５．８０ｍｍｏｌ）を加えた。密封管中１００℃で２０分間マイクロ波照射した。フラスコに移し、油浴中８０℃に合計２４時間加熱し、次いで濃縮した。生成物７４ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ２２Ｎ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：４１１．１７、実測値４１１．２０。
【０９５７】
（実施例２４０）
５－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）インドリン－２－オンの調製
【０９５８】
【化２５２】

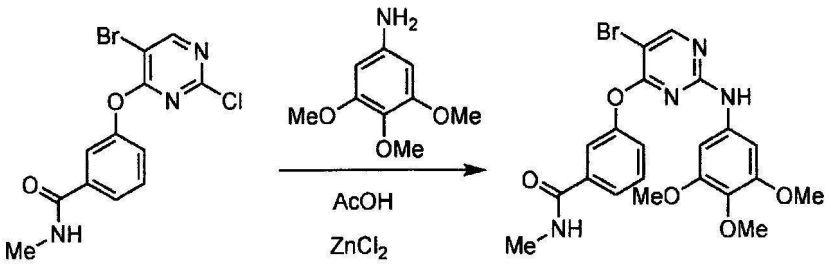


【０９５９】
２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）および５－アミノインドリン－２－オン（０．０３７ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射した。固体を濾過し、アセトニトリルで洗浄して、生成物１８ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１４Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３５０．１３、実測値３５０．１０。
【０９６０】
（実施例２４１）
３－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製。

【０９６１】
【化２５３】

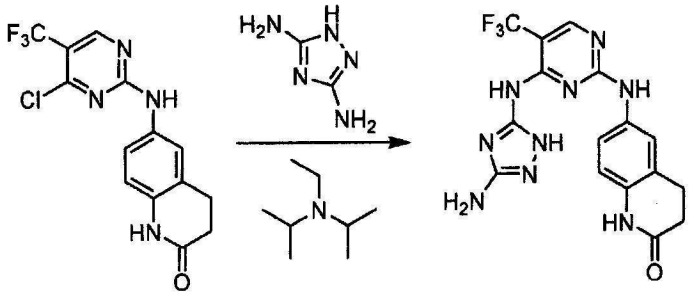


【０９６２】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１００ｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）、３－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．０６６ｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０７６ｍｌ、０．４３９ｍｍｏｌ）および銅（２．７９ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。混合物を８０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。これをそのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ９ＢｒＣｌＮ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３４１．９７、実測値３４１．６５。
【０９６３】
（実施例２４２）
３－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０９６４】
【化２５４】

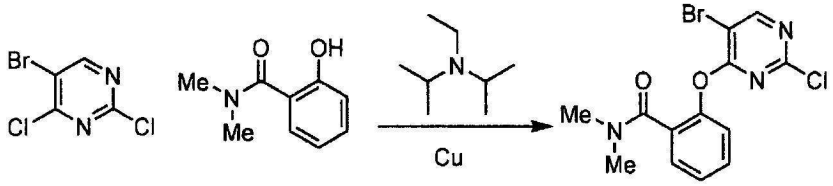


【０９６５】
３－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１４７ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．０７９ｇ、０．４３０ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射した。塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０５９ｇ、０．４３０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物１３ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ２１ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：４８９．０８、実測値４８８．９５。
【０９６６】
（実施例２４３）
６－（（４－（（３－アミノ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製
【０９６７】

【化２５５】

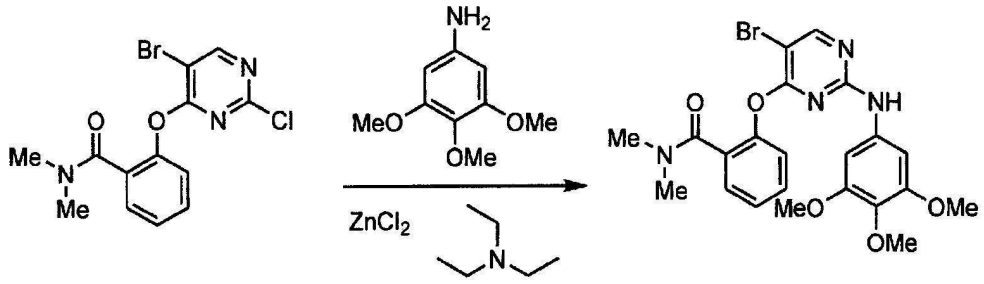


【０９６８】
６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７２ｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）、１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３，５－ジアミン（０．０２１ｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０３７ｍｌ、０．２１０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で２０分間マイクロ波照射した。銅（６．６８ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）および更に塩基を加え、混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物７ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中３％ＤＭＦ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１４Ｆ３Ｎ９Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４０６．１４、実測値４０６．１０。
【０９６９】
（実施例２４４）
２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミドの調製
【０９７０】
【化２５６】



【０９７１】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（０．１０９ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１１５ｍｌ、０．６５８ｍｍｏｌ）および銅（４．１８ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）中で混合した。混合物を６０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１３Ｈ１１ＢｒＣｌＮ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３５５．９８、実測値３５５．７０。
【０９７２】
（実施例２４５）
２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミドの調製
【０９７３】

【化２５７】



【０９７４】

２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（０．２０３ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０７８ｇ、０．５７０ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（２ｍｌ）およびｔ－ブタノール（２．０００ｍｌ）中で混合した。１５分間撹拌し、次いで３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１０４ｇ、０．５７０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０７９ｍｌ、０．５７０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物２９ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２３ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：５０３．１０、実測値５０３．００。

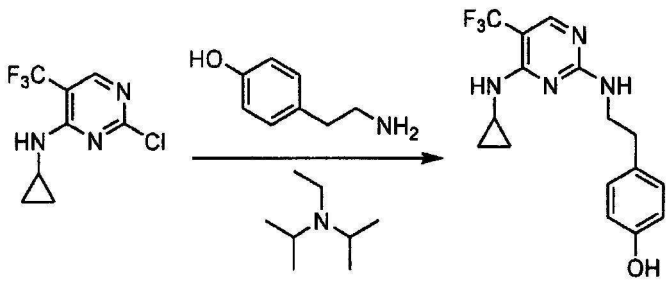
【０９７５】

（実施例２４６）

４－（２－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）エチル）フェノールの調製

【０９７６】

【化２５８】



【０９７７】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０５５ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）、４－（２－アミノエチル）フェノール（０．０３２ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０４０ｍｌ、０．２３１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、セライトに通して濾過した。濾液を濃縮して、生成物６０ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３３９．１５、実測値３３９．２０。

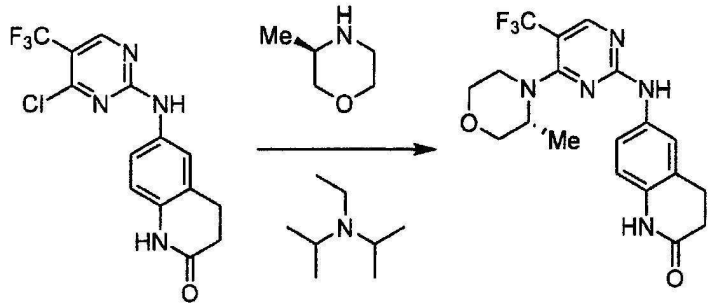
【０９７８】

（実施例２４７）

（Ｒ）－６－（（４－（３－メチルモルホリノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

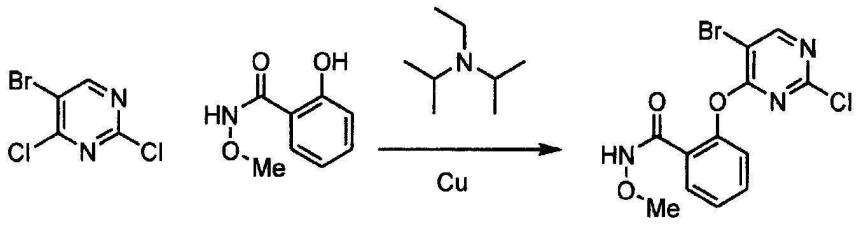
【０９７９】

【化２５９】



【０９８０】
６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０５５ｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－３－メチルモルホリン（０．０１６ｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０２８ｍｌ、０．１６０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物６ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＯＨ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ２０Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４０８．１７、実測値４０８．３５。

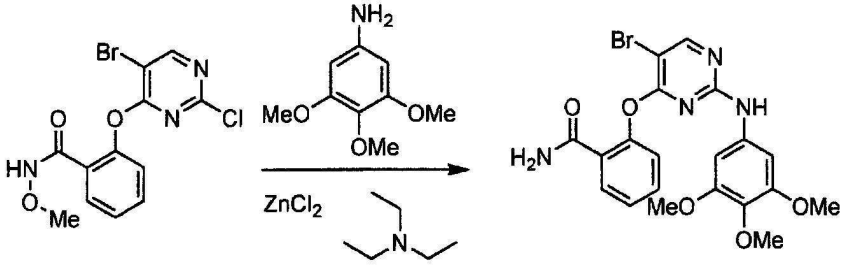
【０９８１】
（実施例２４８）
２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メトキシベンズアミドの調製
【０９８２】
【化２６０】



【０９８３】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ－Ｎ－メトキシベンズアミド（０．１１０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１１５ｍｌ、０．６５８ｍｍｏｌ）および銅（４．１８ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）中で混合した。混合物を６０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ９ＢｒＣｌＮ３Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３５７．９６、実測値３５７．７０。

【０９８４】
（実施例２４９）
２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）ベンズアミドの調製
【０９８５】

【化２６１】



【０９８６】

２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メトキシベンズアミド（０．１７９ｇ、０．５００ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０７５ｇ、０．５５０ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（１ｍｌ）およびｔ－ブタノール（１．０００ｍｌ）中で混合した。１時間後、３，４，５－トリメトキシアニリン（０．０９２ｇ、０．５００ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０７０ｍｌ、０．５００ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。副生成物１９ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１９ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：４７５．０６、実測値４７４．９０。

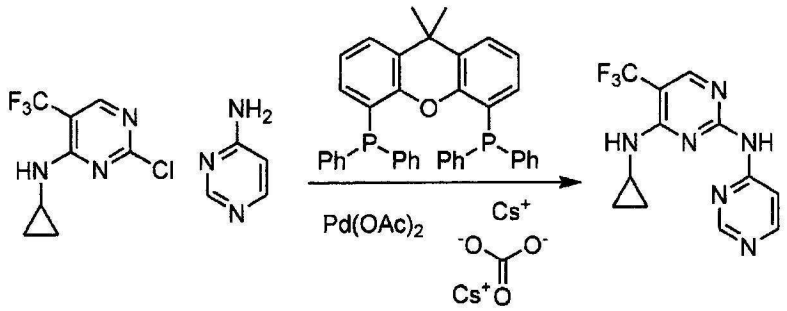
【０９８７】

（実施例２５０）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（ピリミジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【０９８８】

【化２６２】



【０９８９】

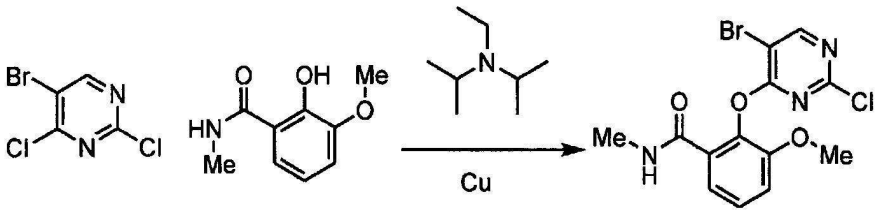
フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込んだ。２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０７０ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）、ピリミジン－４－アミン（０．０２８ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）、（９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（０．０１７ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（３．３１ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１４４ｇ、０．４４２ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射した。ＭｅＯＨと共にセライトに通して濾過し、次いで濃縮した。生成物１３ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＯＨ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ１１Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：２９７．１１、実測値２９７．０５。

【０９９０】

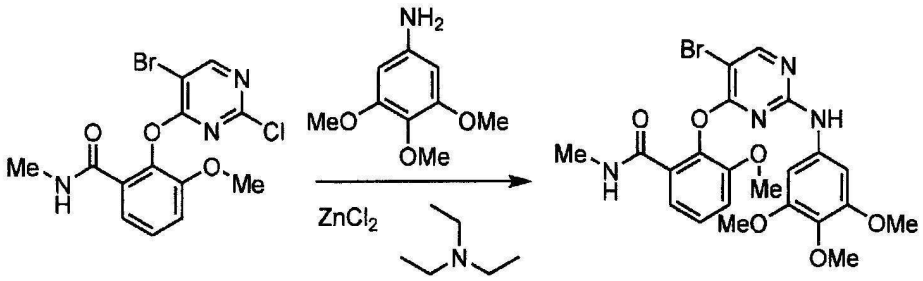
（実施例２５１）

２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【０９９１】
【化２６３】

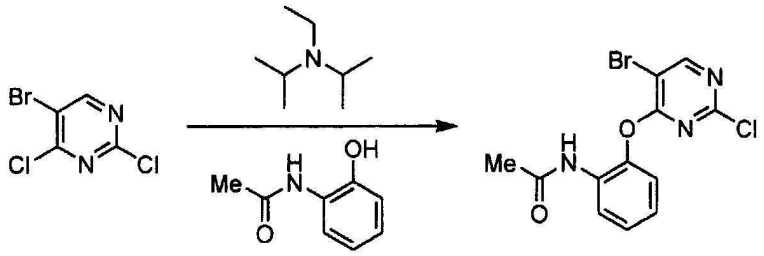


【０９９２】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、２－ヒドロキシ－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１１９ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１１５ｍｌ、０．６５８ｍｍｏｌ）および銅（４．１８ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）中で混合した。混合物を６０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１３Ｈ１１ＢｒＣｌＮ３Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３７１．９８、実測値３７１．７０。
【０９９３】
（実施例２５２）
２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【０９９４】
【化２６４】



【０９９５】
２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．２２０ｇ、０．５９０ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０８０ｇ、０．５９０ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（２ｍｌ）およびｔ－ブタノール（２．０００ｍｌ）中で混合した。９０分後、３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１０８ｇ、０．５９０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０８２ｍｌ、０．５９０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物５７ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２３ＢｒＮ４Ｏ６＋Ｈ］＋の計算値：５１９．０９、実測値５１９．０５。
【０９９６】
（実施例２５３）
Ｎ－（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）アセトアミドの調製
【０９９７】

【化２６５】



【０９９８】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１１７ｍｌ、０．６５８ｍｍｏｌ）およびＮ－（２－ヒドロキシフェニル）アセトアミド（０．１００ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ９ＢｒＣｌＮ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３４１．９７、実測値３４１．６０。

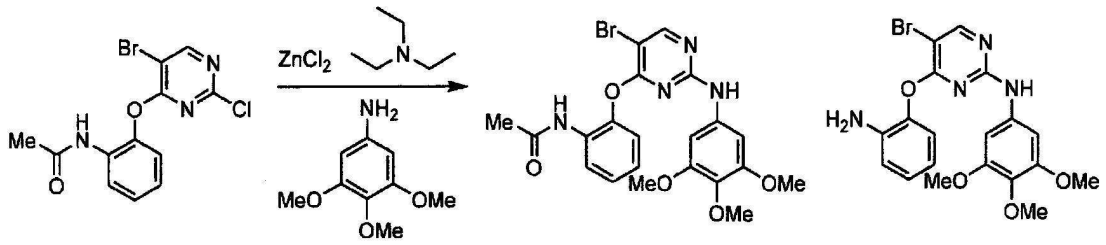
【０９９９】

（実施例２５４）

Ｎ－（２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）アセトアミドおよび４－（２－アミノフェノキシ）－５－ブロモ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンの調製

【１０００】

【化２６６】



【１００１】

Ｎ－（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）アセトアミド（０．２２０ｇ、０．６４２ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０８８ｇ、０．６４２ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（２ｍｌ）およびｔ－ブタノール（２．０００ｍｌ）中で混合した。１時間撹拌した。トリエチルアミン（０．０９０ｍｌ、０．６４２ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１１８ｇ、０．６４２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、最初にシリカゲル上での順相クロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ）により、次いで自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ溶出液）により精製して、Ｎ－（２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）アセトアミド４３ｍｇおよび４－（２－アミノフェノキシ）－５－ブロモ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン３９ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ２１ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：４８９．０８、実測値４８８．９５。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１９ＢｒＮ４Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４４７．０７、実測値４４６．９０。

【１００２】

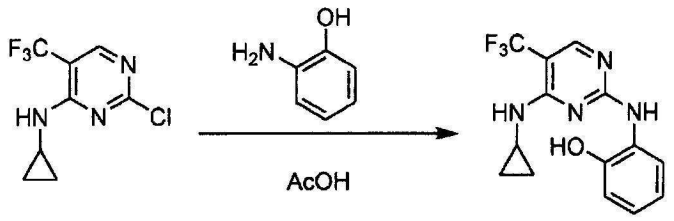
（実施例２５５）

２－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－

イル）アミノ）フェノールの調製

【１００３】

【化２６７】



【１００４】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）および２－アミノフェノール（０．０２８ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。ＥｔＯＡｃを加え、固体を濾過して、生成物５７ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１３Ｆ３Ｎ４Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３１１．１１、実測値３１１．１５。

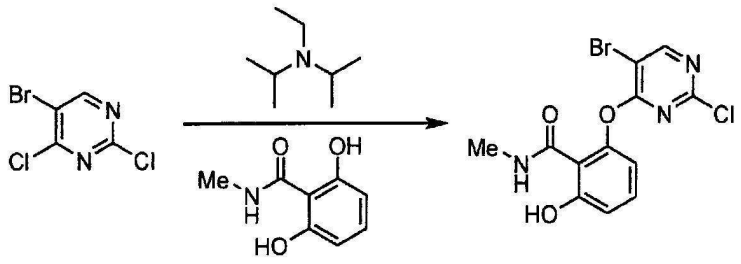
【１００５】

（実施例２５６）

２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－６－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【１００６】

【化２６８】



【１００７】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１１５ｍｌ、０．６５８ｍｍｏｌ）および２，６－ジヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１１０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ９ＢｒＣｌＮ３Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３５７．９６、実測値３５７．７０。

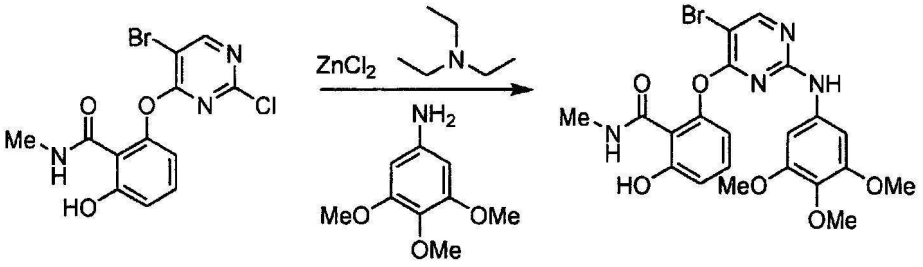
【１００８】

（実施例２５７）

２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－６－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【１００９】

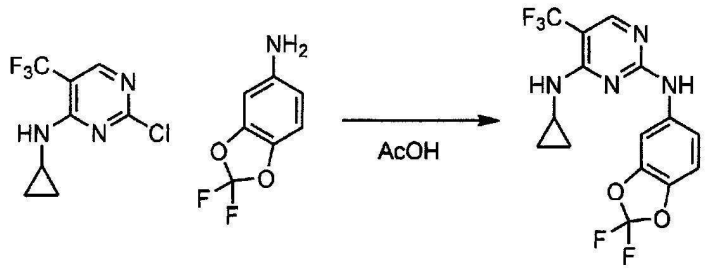
【化２６９】



【１０１０】
２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－６－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１４３ｇ、０．４００ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０５５ｇ、０．４００ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（１ｍｌ）およびｔ－ブタノール（１．０００ｍｌ）中で混合した。１時間後、トリエチルアミン（０．０５６ｍｌ、０．４００ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．０７３ｇ、０．４００ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、最初にシリカゲル上での順相クロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ）により、次いで自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）により精製して、生成物４１ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ２１ＢｒＮ４Ｏ６＋Ｈ］＋の計算値：５０５．０７、実測値５０４．９５。

【１０１１】
（実施例２５８）
Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【１０１２】
【化２７０】

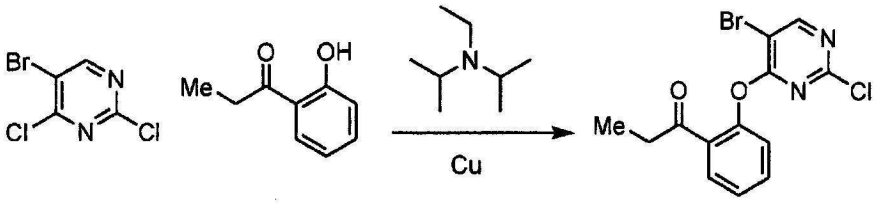


【１０１３】
２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０５０ｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）および２，２－ジフルオロベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（０．０３６ｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物３５ｍｇをシリカゲル上での順相クロマトグラフィー（ＤＣＭ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１１Ｆ４Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３７５．０９、実測値３７５．２０。

【１０１４】
（実施例２５９）
１－（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパン－１－オンの調製

【１０１５】

【化２７１】



【１０１６】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、１－（２－ヒドロキシフェニル）プロパン－１－オン（０．０９９ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１１５ｍｌ、０．６５８ｍｍｏｌ）および銅（４．１８ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）中で混合した。混合物を８０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１３Ｈ１０ＢｒＣｌＮ２Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３４０．９７、実測値３４０．６５。

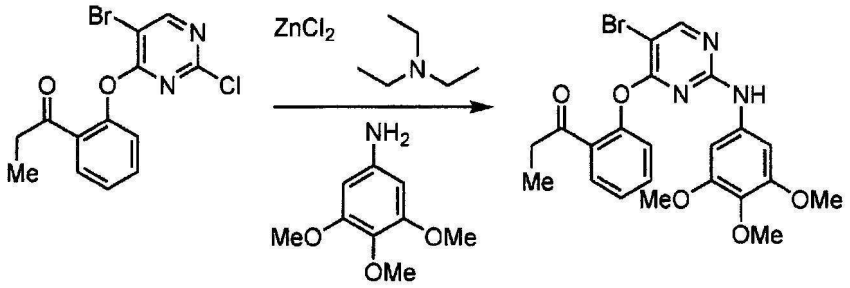
【１０１７】

（実施例２６０）

１－（２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパン－１－オンの調製

【１０１８】

【化２７２】



【１０１９】

１－（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパン－１－オン（０．２００ｇ、０．５８５ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０８０ｇ、０．５８５ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（２ｍｌ）およびｔ－ブタノール（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射した。生成物３４ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－１０％ＴＨＦ／ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２２ＢｒＮ３Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：４８８．０８　実測値４８７．９０。

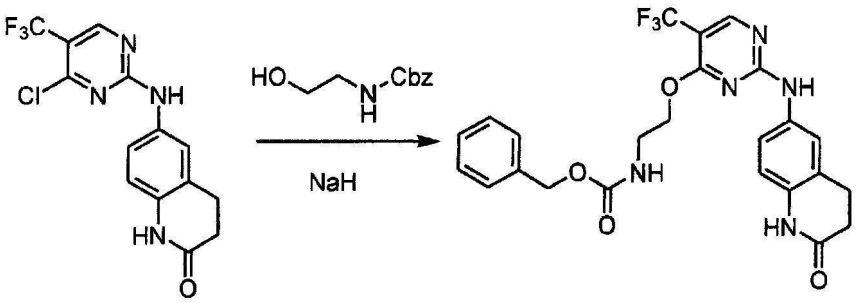
【１０２０】

（実施例２６１）

ベンジル（２－（（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）エチル）カルバメートの調製

【１０２１】

【化２７３】



【１０２２】

６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．１２０ｇ、０．３５０ｍｍｏｌ）、ベンジル（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（０．０６８ｇ、０．３５０ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０１７ｇ、０．４２０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物４ｍｇを逆相ＨＰＬＣ（水－ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２４Ｈ２２Ｆ３Ｎ５Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：５０２．１７　実測値５０２．３０。

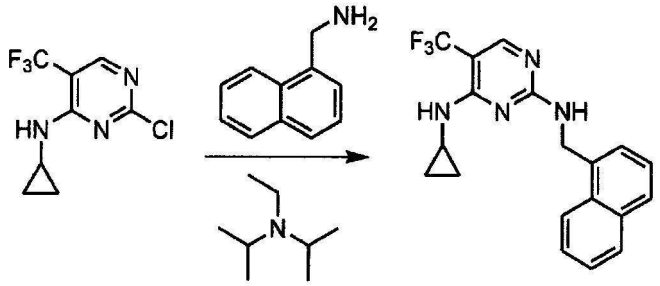
【１０２３】

（実施例２６２）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（ナフタレン－１－イルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【１０２４】

【化２７４】



【１０２５】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０５５ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）、ナフタレン－１－イルメタンアミン（０．０３６ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０４４ｍｌ、０．２５５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。水中５０％ＭｅＣＮを加え、固体を濾過して、生成物３２ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１７Ｆ３Ｎ４＋Ｈ］＋の計算値：３５９．１５　実測値３５９．４０。

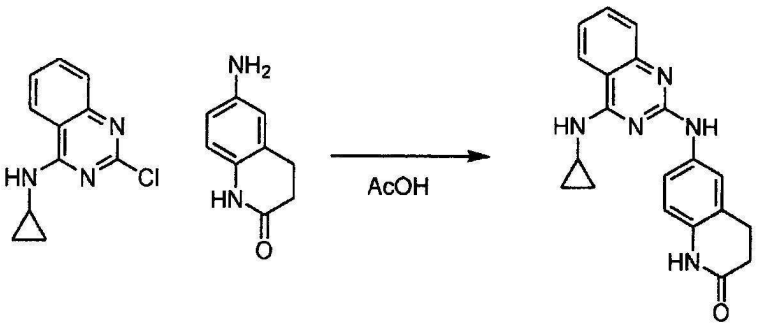
【１０２６】

（実施例２６３）

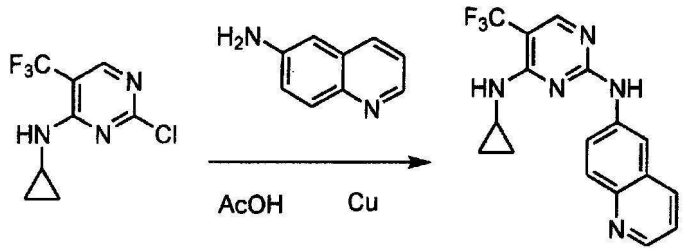
６－（（４－（シクロプロピルアミノ）キナゾリン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【１０２７】

【化２７５】

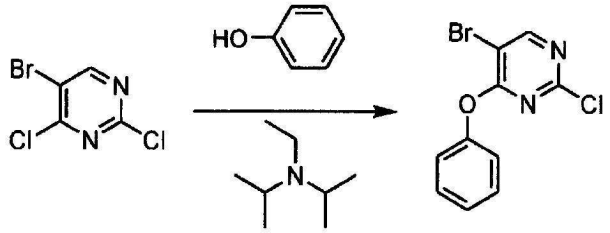


【１０２８】
２－クロロ－Ｎ－シクロプロピルキナゾリン－４－アミン（０．０５５ｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）および６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０４１ｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過して、生成物８０ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１９Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３４６．１７　実測値３４６．３０。
【１０２９】
（実施例２６４）
Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（キノリン－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【１０３０】
【化２７６】

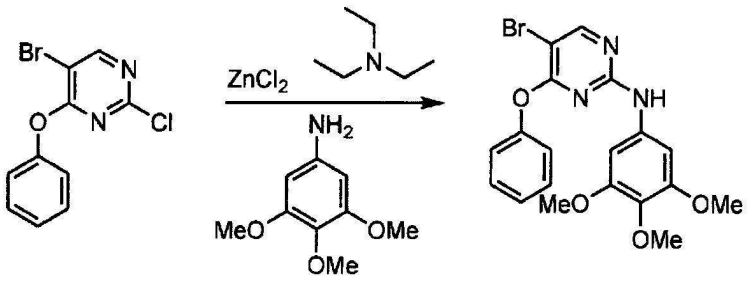


【１０３１】
２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）、銅（１．６０５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）およびキノリン－６－アミン（０．０３６ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）を酢酸（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過した。生成物７ｍｇを濾液の自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１４Ｆ３Ｎ５＋Ｈ］＋の計算値：３４６．１３　実測値３４５．９５。
【１０３２】
（実施例２６５）
５－ブロモ－２－クロロ－４－フェノキシピリミジンの調製
【１０３３】

【化２７７】

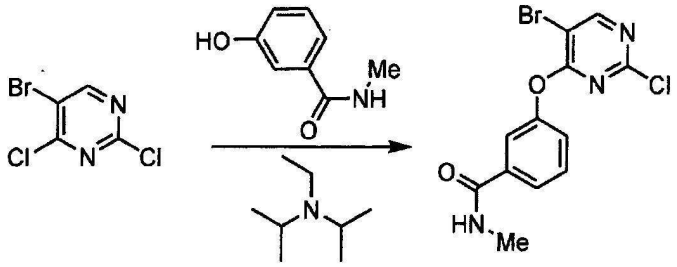


【１０３４】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、フェノール（０．０６２ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１２６ｍｌ、０．７２４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１０Ｈ６ＢｒＣｌＮ２Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：２８４．９５　実測値２８４．５０。
【１０３５】
（実施例２６６）
５－ブロモ－４－フェノキシ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンの調製。
【１０３６】
【化２７８】



【１０３７】
５－ブロモ－２－クロロ－４－フェノキシピリミジン（０．１８０ｇ、０．６３０ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０８６ｇ、０．６３０ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（２ｍｌ）およびｔ－ブタノール（１ｍｌ）中で混合した。４０分後、トリエチルアミン（０．０９７ｍｌ、０．６９３ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１１５ｇ、０．６３０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物７８ｍｇをシリカゲル上での順相クロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ－ＤＣＭ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１８ＢｒＮ３Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４３２．０６、実測値４３１．９０。
【１０３８】
（実施例２６７）
３－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【１０３９】

【化２７９】



【１０４０】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、３－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１００ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１２６ｍｌ、０．７２４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ９ＢｒＣｌＮ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３４１．９７、実測値３４１．７０。

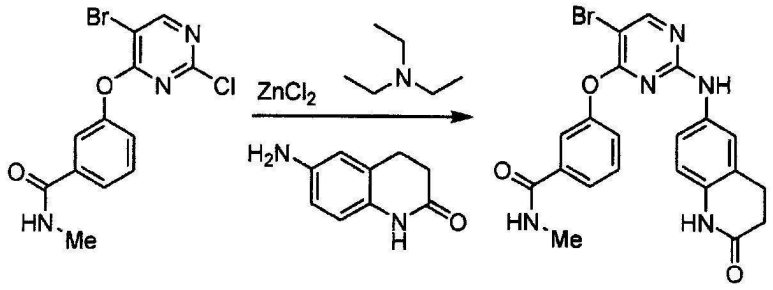
【１０４１】

（実施例２６８）

３－（（５－ブロモ－２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【１０４２】

【化２８０】



【１０４３】

３－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．０７５ｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０３０ｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（４ｍｌ）およびｔ－ブタノール（１ｍｌ）中で混合した。３０分後、トリエチルアミン（０．０３４ｍｌ、０．２４１ｍｍｏｌ）および６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０３６ｇ、０．２１９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物１１ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１８ＢｒＮ５Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４６８．０７　実測値４６７．９０。

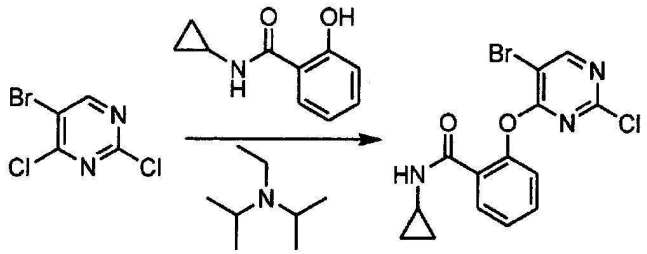
【１０４４】

（実施例２６９）

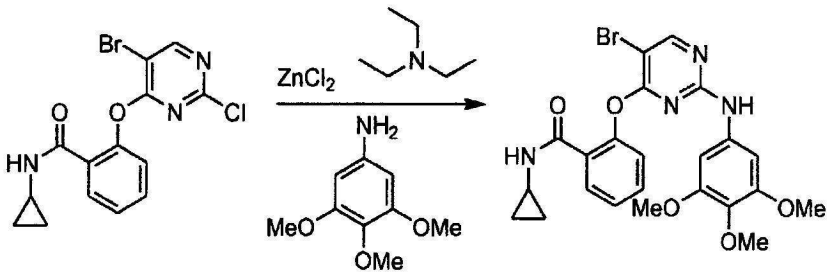
２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－シクロプロピルベンズアミドの調製

【１０４５】

【化２８１】

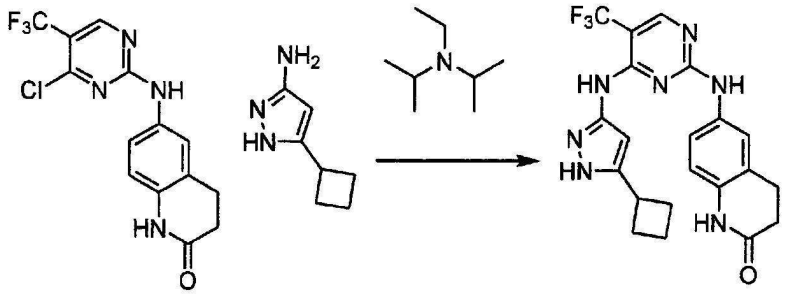


【１０４６】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、Ｎ－シクロプロピル－２－ヒドロキシベンズアミド（０．１１７ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１２６ｍｌ、０．７２４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１１ＢｒＣｌＮ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３６７．９８　実測値３６７．７０。
【１０４７】
（実施例２７０）
２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－シクロプロピルベンズアミドの調製
【１０４８】
【化２８２】



【１０４９】
２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－シクロプロピルベンズアミド（０．２３０ｇ、０．６２４ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０８５ｇ、０．６２４ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ）およびｔ－ブタノール（０．５ｍｌ）中で混合した。トリエチルアミン（０．０９６ｍｌ、０．６８６ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１１４ｇ、０．６２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物６７ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２３Ｈ２３ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：５１５．１０　実測値５１５．０５。
【１０５０】
（実施例２７１）
６－（（４－（（５－シクロブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製。
【１０５１】

【化２８３】



【１０５２】

６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０６０ｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）、５－シクロブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（０．０２４ｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０３４ｍｌ、０．１９３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で３０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物１４ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ２０Ｆ３Ｎ７Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４４４．１８　実測値４４４．１５。

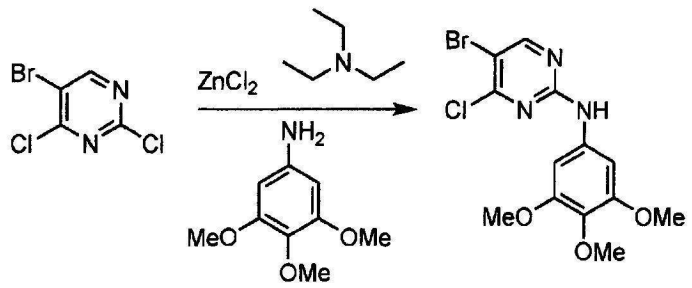
【１０５３】

（実施例２７２）

５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンの調製

【１０５４】

【化２８４】



【１０５５】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（１．５ｇ、６．５８ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．８９７ｇ、６．５８ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（８ｍｌ）およびｔ－ブタノール（２ｍｌ）中で混合した。３０分後、トリエチルアミン（１．００９ｍｌ、７．２４ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（１．２０６ｇ、６．５８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１３Ｈ１３ＢｒＣｌＮ３Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３７３．９９、実測値３７３．７５。

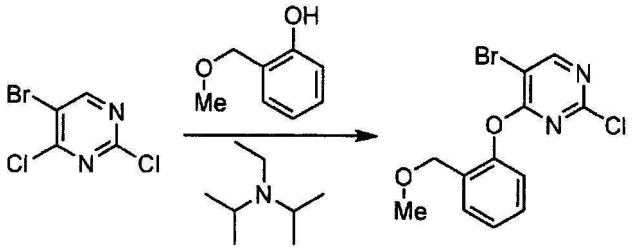
【１０５６】

（実施例２７３）

５－ブロモ－２－クロロ－４－（２－（メトキシメチル）フェノキシ）ピリミジンの調製

【１０５７】

【化２８５】



【１０５８】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、２－（メトキシメチル）フェノール（０．０９１ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１１５ｍｌ、０．６５８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３ｍｌ）中で混合した。混合物を８０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ１０ＢｒＣｌＮ２Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３２８．９７、実測値３２８．７０。

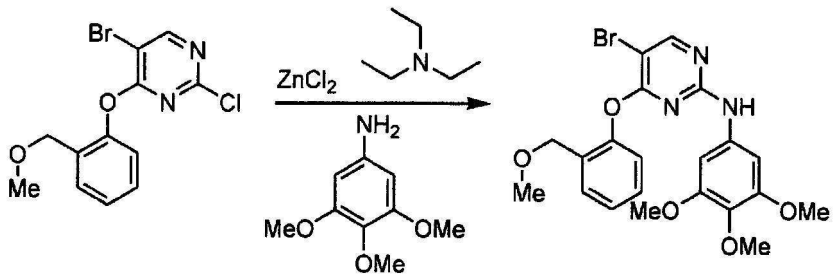
【１０５９】

（実施例２７４）

５－ブロモ－４－（２－（メトキシメチル）フェノキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンの調製

【１０６０】

【化２８６】



【１０６１】

５－ブロモ－２－クロロ－４－（２－（メトキシメチル）フェノキシ）ピリミジン（０．２００ｇ、０．６０７ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０８３ｇ、０．６０７ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ）およびｔ－ブタノール（１．００ｍｌ）中で混合した。１５分後、トリエチルアミン（０．０９３ｍｌ、０．６６８ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１１１ｇ、０．６０７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物２７ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ２２ＢｒＮ３Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：４７６．０８　実測値４７５．９５。

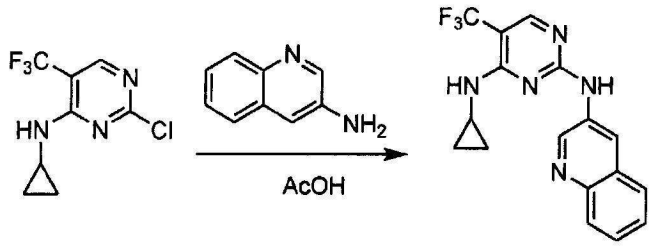
【１０６２】

（実施例２７５）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（キノリン－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【１０６３】

【化２８７】



【１０６４】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）およびキノリン－３－アミン（０．０３６ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体不純物を濾過した。生成物８ｍｇを濾液の自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１４ＦＮ５＋Ｈ］＋の計算値：３４６．１３　実測値３４５．８０。

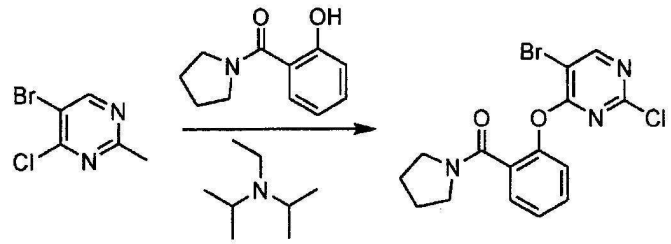
【１０６５】

（実施例２７６）

（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）（ピロリジン－１－イル）メタノンの調製

【１０６６】

【化２８８】



【１０６７】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、（２－ヒドロキシフェニル）（ピロリジン－１－イル）メタノン（０．１２６ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１２６ｍｌ、０．７２４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１３ＢｒＣｌＮ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３８２．００、実測値３８１．７０。

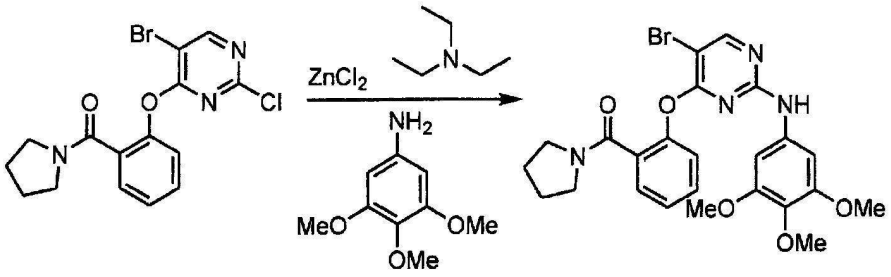
【１０６８】

（実施例２７７）

（２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）（ピロリジン－１－イル）メタノンの調製

【１０６９】

【化２８９】



【１０７０】

（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）（ピロリジン－１－イル）メタノン（０．２００ｇ、０．５２３ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０７１ｇ、０．５２３ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ）およびｔ－ブタノール（１ｍｌ）中で混合した。トリエチルアミン（０．０８０ｍｌ、０．５７５ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．０９６ｇ、０．５２３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物６６ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２４Ｈ２５ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：５２９．１１　実測値５２９．００。

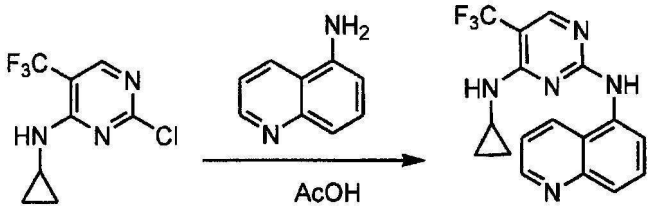
【１０７１】

（実施例２７８）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（キノリン－５－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【１０７２】

【化２９０】



【１０７３】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）、キノリン－５－アミン（０．０３６ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０１５ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過して、生成物４２ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１４Ｆ３Ｎ５＋Ｈ］＋の計算値：３４６．１３　実測値３４５．８０。

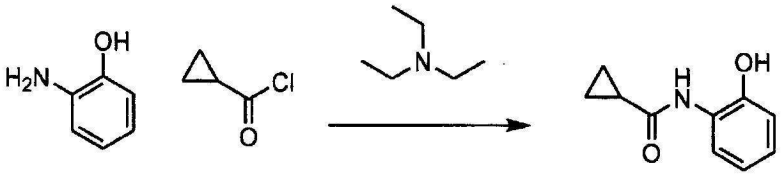
【１０７４】

（実施例２７９）

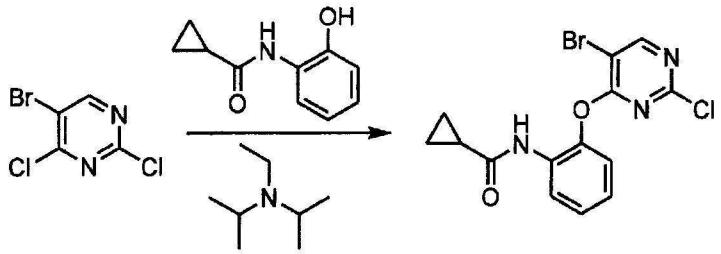
Ｎ－（２－ヒドロキシフェニル）シクロプロパンカルボキサミドの調製

【１０７５】

【化２９１】

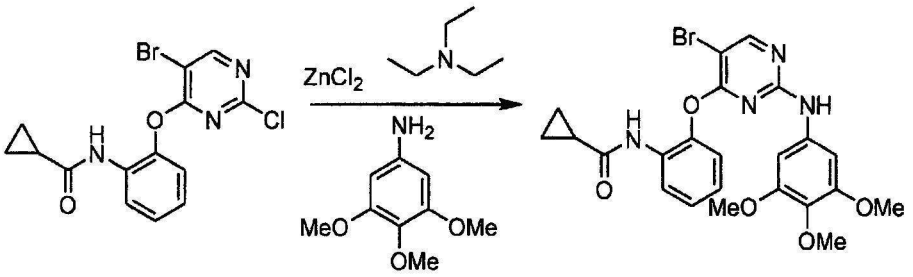


【１０７６】
２－アミノフェノール（３ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）、シクロプロパンカルボニルクロリド（２．８７ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（４．２１ｍｌ、３０．２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（３０ｍｌ）中で混合した。４０℃に８時間加熱し、次いで濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン－ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ）を使用して、物質を精製した。精製後二重にアシル化された化合物（２４５ａｍｕ）が所望の生成物に不純物として含まれていた。この不純物にも関わらず、物質を使用した。ＭＳ［Ｃ１０Ｈ１１ＮＯ２＋Ｈ］＋の計算値：１７８．０９　実測値１７７．８５。
【１０７７】
（実施例２８０）
Ｎ－（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）シクロプロパンカルボキサミドの調製
【１０７８】
【化２９２】



【１０７９】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、Ｎ－（２－ヒドロキシフェニル）シクロプロパンカルボキサミド（０．１１７ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１２６ｍｌ、０．７２４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１１ＢｒＣｌＮ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３６７．９８　実測値３６７．７０。
【１０８０】
（実施例２８１）
Ｎ－（２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）シクロプロパンカルボキサミドの調製
【１０８１】

【化２９３】



【１０８２】

Ｎ－（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）シクロプロパンカルボキサミド（０．２２０ｇ、０．５９７ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０８１ｇ、０．５９７ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ）およびｔ－ブタノール（１ｍｌ）中で混合した。２時間後、トリエチルアミン（０．０９２ｍｌ、０．６５７ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１０９ｇ、０．５９７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。ＭＳ［Ｃ２３Ｈ２３ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：５１５．１０　実測値５１５．００。

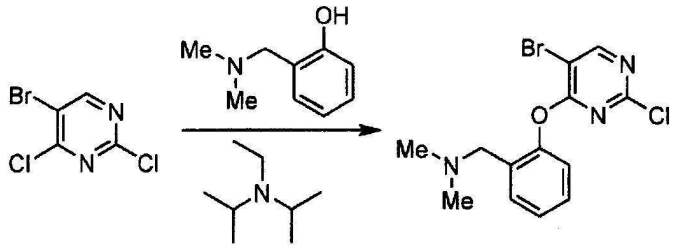
【１０８３】

（実施例２８２）

１－（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンの調製

【１０８４】

【化２９４】



【１０８５】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、２－（（ジメチルアミノ）メチル）フェノール（０．１００ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１２６ｍｌ、０．７２４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３ｍｌ）中で混合した。混合物を７０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１３Ｈ１３ＢｒＣｌＮ３Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３４２．００　実測値３４１．６５。

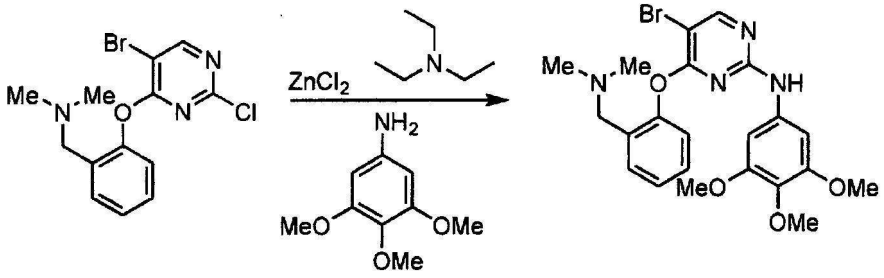
【１０８６】

（実施例２８３）

５－ブロモ－４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）フェノキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンの調製

【１０８７】

【化２９５】



【１０８８】

１－（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（０．１７０ｇ、０．４９６ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０６８ｇ、０．４９６ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ）およびｔ－ブタノール（１ｍｌ）中で混合した。２０分後、トリエチルアミン（０．０７６ｍｌ、０．５４６ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．０９１ｇ、０．４９６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ）を最初に使用して物質を部分的に精製し、次いでこの部分的に純粋な物質の自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に５ｍｇを回収した。ＭＳ［Ｃ２４Ｈ２５ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：５２９．１１　実測値５２９．００。

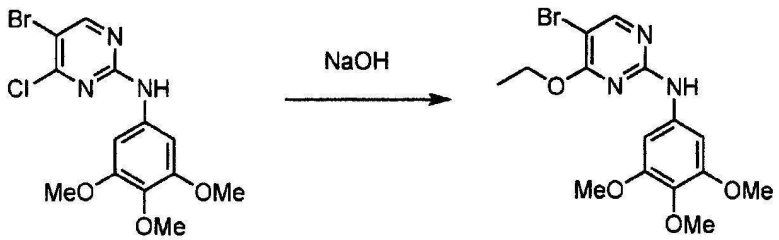
【１０８９】

（実施例２８４）

５－ブロモ－４－エトキシ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンの調製

【１０９０】

【化２９６】



【１０９１】

５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（２．３ｇ、６．１４ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム（１０．２３ｍＬ、３０．７ｍｍｏｌ）を水（１ｍＬ）およびエタノール（１０ｍｌ）中で混合した。１００℃に８時間加熱し、次いで２３℃で６日間維持した。塩化アンモニウム溶液を加えて中和し、次いで回転蒸発器により有機溶媒を除去した。固体を濾過し、水で洗浄した。固体６０ｍｇをシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物４１ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１５Ｈ１８ＢｒＮ３Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：３８４．０６　実測値３８３．９０。

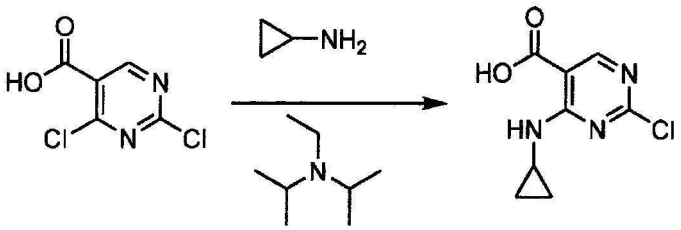
【１０９２】

（実施例２８５）

２－クロロ－４－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸の調製

【１０９３】

【化２９７】



【１０９４】

２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボン酸（０．１００ｇ、０．５１８ｍｍｏｌ）、シクロプロパンアミン（０．０３６ｍｌ、０．５１８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０９９ｍｌ、０．５７０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。混合物を７０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ８Ｈ８ＣｌＮ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：２１４．０４　実測値２１３．６５。

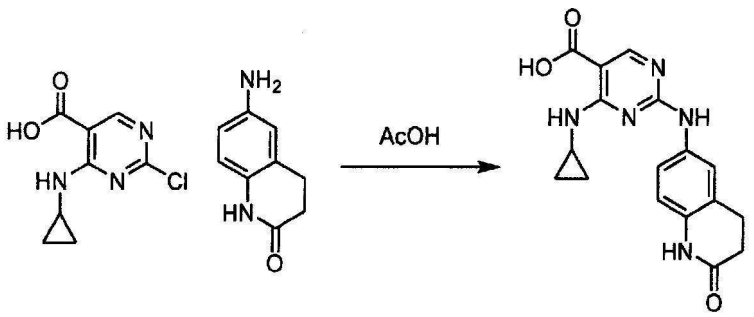
【１０９５】

（実施例２８６）

４－（シクロプロピルアミノ）－２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボン酸の調製

【１０９６】

【化２９８】



【１０９７】

２－クロロ－４－（シクロプロピルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（０．１００ｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）および６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０７６ｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過した。その固体にＭｅＯＨを加え、濾過して、最終生成物７４ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１７Ｎ５Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３４０．１４　実測値３４０．００。

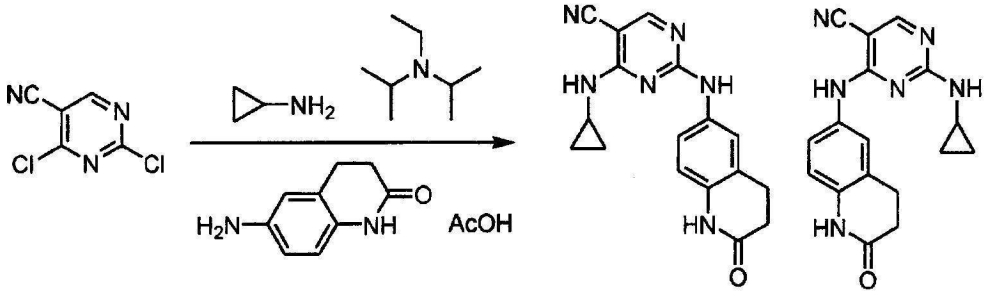
【１０９８】

（実施例２８７）

４－（シクロプロピルアミノ）－２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリルおよび２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリルの調製。

【１０９９】

【化２９９】



【１１００】

２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボニトリル（０．１００ｇ、０．５７５ｍｍｏｌ）、シクロプロパンアミン（０．０４０ｍｌ、０．５７５ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１１０ｍｌ、０．６３２ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を７０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０９３ｇ、０．５７５ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０３５ｇ、０．５７５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１１０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。４－（シクロプロピルアミノ）－２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル１４ｍｇおよび２－（シクロプロピルアミノ）－４－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル１４ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１６Ｎ６Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３２１．１５　実測値３２１．００。

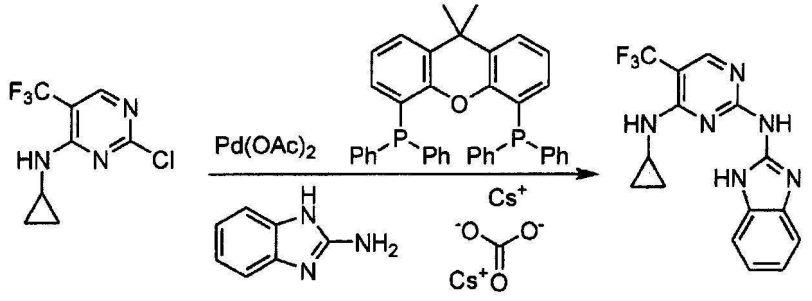
【１１０１】

（実施例２８８）

Ｎ２－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製。

【１１０２】

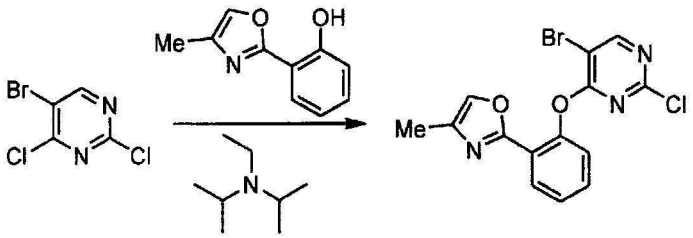
【化３００】



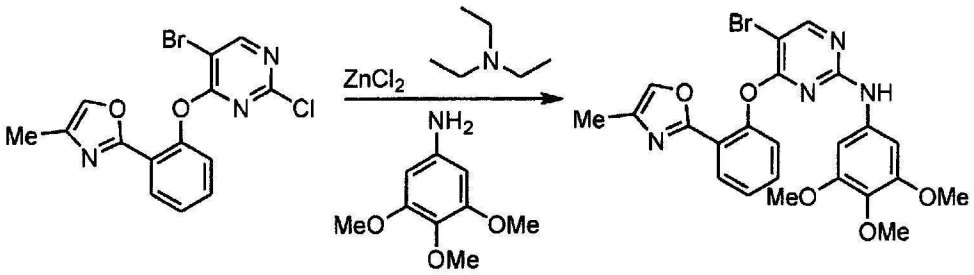
【１１０３】

フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込んだ。２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６５ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）、（９，９－ジメチル－９Ｈ－キサンテン－４，５－ジイル）ビス（ジフェニルホスファン）（０．０１６ｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（３．０７ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（０．０３６ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１０７ｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射した。ＭｅＯＨと共にセライトに通して濾過し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過して、生成物１３ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ

１５Ｈ１３ＦＮ６＋Ｈ］＋の計算値：３３５．１３　実測値３３５．１０。
【１１０４】
（実施例２８９）
２－（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－４－メチルオキサゾールの調製
【１１０５】
【化３０１】



【１１０６】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、２－（４－メチルオキサゾール－２－イル）フェノール（０．１１５ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１２６ｍｌ、０．７２４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ９ＢｒＣｌＮ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３６５．９７　実測値３６５．７０。
【１１０７】
（実施例２９０）
５－ブロモ－４－（２－（４－メチルオキサゾール－２－イル）フェノキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンの調製
【１１０８】
【化３０２】

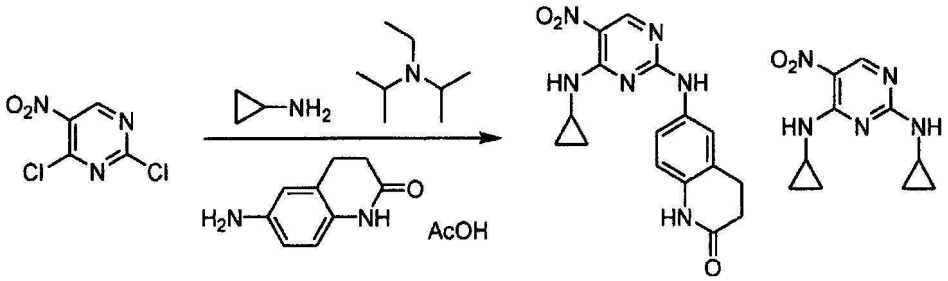


【１１０９】
２－（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－４－メチルオキサゾール（０．２３０ｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０９４ｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ）中で混合した。３０分後、トリエチルアミン（０．１０５ｍｌ、０．７５３ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１１５ｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ）を使用して、部分的に純粋な生成物を単離した。生成物１８ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２３Ｈ２１ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：５１３．０８　実測値５１２．９５。
【１１１０】
（実施例２９１）
６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－ニトロピリミジン－２－イル）アミノ）－

３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよびＮ２，Ｎ４－ジシクロプロピル－５－ニトロピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【１１１１】

【化３０３】



【１１１２】

アセトニトリル（２ｍｌ）中の２，４－ジクロロ－５－ニトロピリミジン（０．０７０ｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）に、０℃でシクロプロパンアミン（０．０２５ｍｌ、０．３６１ｍｍｏｌ）を加えた。５分後、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０６９ｍｌ、０．３９７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０５９ｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０２２ｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過して、６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－ニトロピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン１７ｍｇを、濃縮後にＮ２，Ｎ４－ジシクロプロピル－５－ニトロピリミジン－２，４－ジアミン２０ｍｇを含む濾液と共に得た。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１６Ｎ６Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３４１．１４　実測値３４１．００。ＭＳ［Ｃ１０Ｈ１３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：２３６．１２　実測値２３６．００。

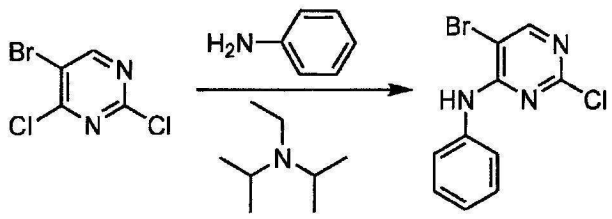
【１１１３】

（実施例２９２）

５－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－フェニルピリミジン－４－アミンの調製

【１１１４】

【化３０４】



【１１１５】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、アニリン（０．０６０ｍｌ、０．６５８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１２６ｍｌ、０．７２４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１０Ｈ７ＢｒＣｌＮ３＋Ｈ］＋の計算値：２８３．９６　実測値２８３．５５。

【１１１６】

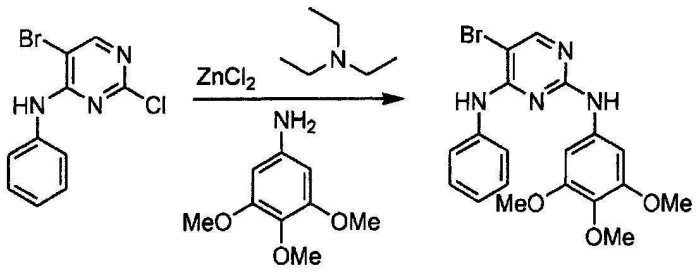
（実施例２９３）

５－ブロモ－Ｎ４－フェニル－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン

－２，４－ジアミンの調製

【１１１７】

【化３０５】



【１１１８】

５－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－フェニルピリミジン－４－アミン（０．１７５ｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．１０１ｇ、０．７３８ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ）中で混合した。３０分後、混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射した。メタノール中アンモニア（２００μＬ、７Ｍ）を加えた。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射して出発物を消費し、精製を容易にした。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ）を使用して部分的に純粋な物質を得、次いで生成物４０ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１９ＢｒＮ４Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４３１．０７　実測値４３０．９０。

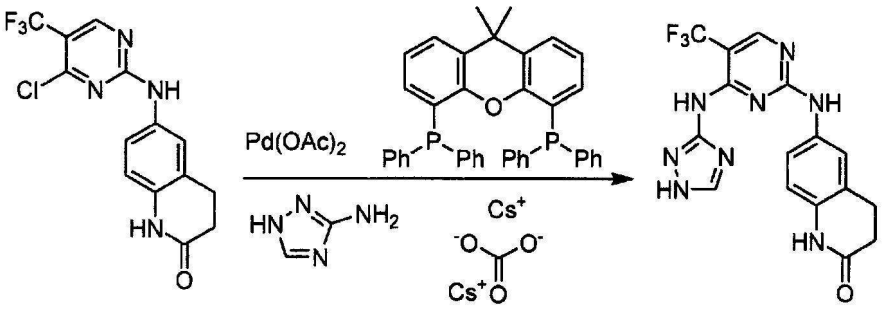
【１１１９】

（実施例２９４）

６－（（４－（（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【１１２０】

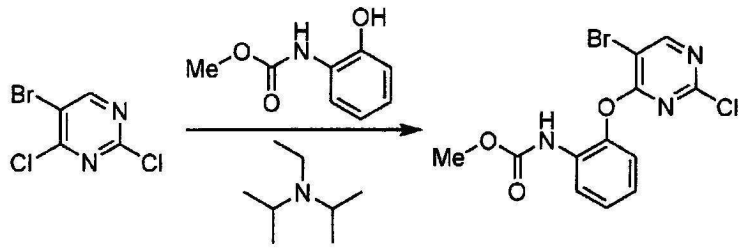
【化３０６】



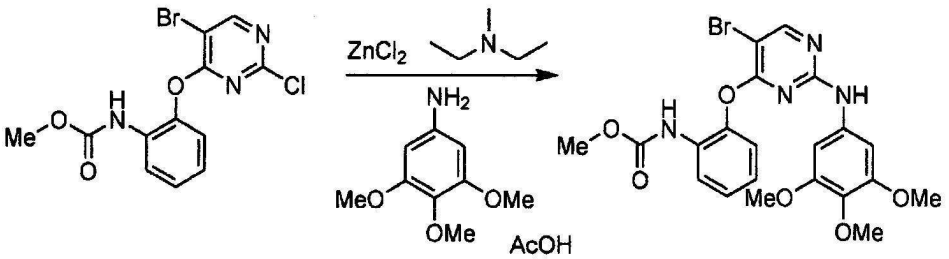
【１１２１】

フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込んだ。６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０８５ｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（１．６７１ｍｇ、７．４４μｍｏｌ）、１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－アミン（０．０２３ｇ、０．２７３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１０５ｇ、０．３２２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射した。ＭｅＯＨと共にセライトに通して濾過し、次いで濃縮した。ＭｅＯＨを加え、黄色固体を濾過した。アセトンおよびＤＣＭで洗浄して非極性不純物を除去し、生成物３５ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１３Ｆ３Ｎ８Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３９１．１３　実測値３９１．００。

【１１２２】
（実施例２９５）
メチル（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）カルバメートの調製
【１１２３】
【化３０７】

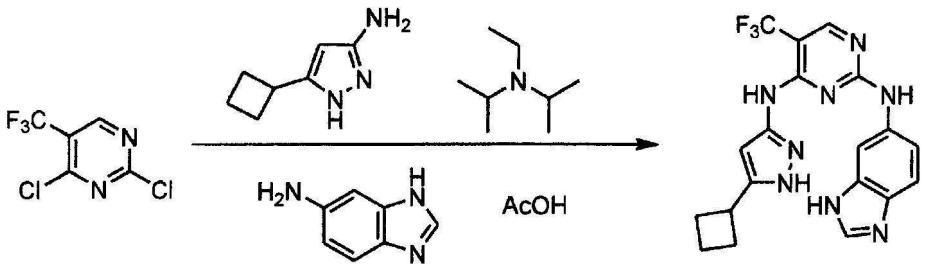


【１１２４】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、メチル（２－ヒドロキシフェニル）カルバメート（０．１１０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１２６ｍｌ、０．７２４ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ９ＢｒＣｌＮ３Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：３５７．９６　実測値３５７．７０。
【１１２５】
（実施例２９６）
メチル（２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）カルバメートの調製
【１１２６】
【化３０８】

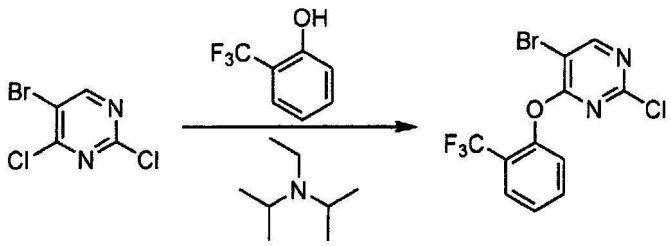


【１１２７】
メチル（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）カルバメート（０．２２０ｇ、０．６１４ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．１００ｇ、０．７３６ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ）中で混合した。１時間後、トリエチルアミン（０．１０３ｍｌ、０．７３６ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１１２ｇ、０．６１４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射した。酢酸（０．０３７ｇ、０．６１４ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１１２ｇ、０．６１４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１３０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ）を使用して部分的に純粋な物質を得、次いで生成物３６ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ２１ＢｒＮ４Ｏ６＋Ｈ］＋の計算値：５０５．０７、実測値５０４．９５。
【１１２８】

（実施例２９７）
Ｎ２－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－Ｎ４－（５－シクロブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【１１２９】
【化３０９】



【１１３０】
２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．０８７ｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）、５－シクロブチル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（０．０５５ｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０７７ｍｌ、０．４４１ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を８０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－アミン（０．０５３ｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０２４ｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１１０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物１４ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１７Ｆ３Ｎ８＋Ｈ］＋の計算値：４１５．１６、実測値４１５．２０。
【１１３１】
（実施例２９８）
５－ブロモ－２－クロロ－４－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピリミジンの調製
【１１３２】
【化３１０】

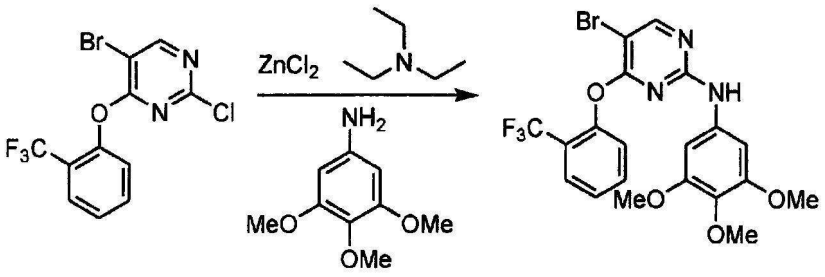


【１１３３】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１５０ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、２－（トリフルオロメチル）フェノール（０．１１７ｇ、０．７２４ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１３８ｍｌ、０．７９０ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１１Ｈ５ＢｒＣｌＦ３Ｎ２Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３５２．９３、実測値３５２．６０。
【１１３４】
（実施例２９９）
５－ブロモ－４－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリ

メトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンの調製

【１１３５】

【化３１１】



【１１３６】

５－ブロモ－２－クロロ－４－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピリミジン（０．２２０ｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．１１０ｇ、０．８０９ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ）中で混合した。３０分後、トリエチルアミン（０．１２１ｍｌ、０．８７１ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１１４ｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物４５ｍｇをシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１７ＢｒＦ３Ｎ３Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：５００．０５、実測値５００．００。

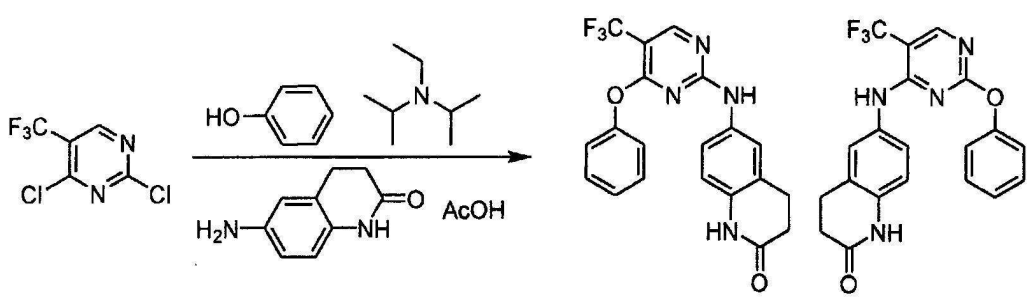
【１１３７】

（実施例３００）

６－（（４－フェノキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンおよび６－（（２－フェノキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【１１３８】

【化３１２】



【１１３９】

２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．０８０ｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）、フェノール（０．０３５ｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０７１ｍｌ、０．４０６ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０６０ｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０２２ｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１１０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。５０：５０ＭｅＣＮ－水混合物を加え、固体を濾過した。この固体にアセトンを加え、この固体を濾過して、６－（（４－フェノキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン２３ｍｇを得た。上記からのＭｅＣＮ－水濾液を自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）を使用して精製して、６－（（２－フ

ェノキシ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン８ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ１５Ｆ３Ｎ４Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４０１．１２、実測値４０１．２０。

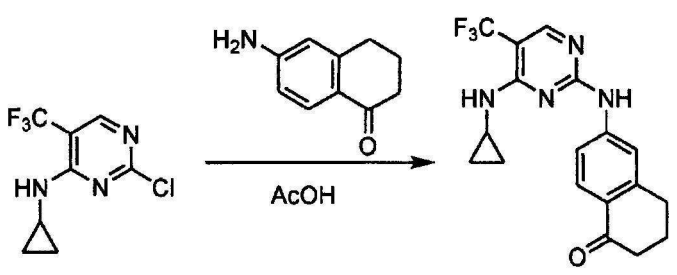
【１１４０】

（実施例３０１）

６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロナフタレン－１（２Ｈ）－オンの調製

【１１４１】

【化３１３】



【１１４２】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）および６－アミノ－３，４－ジヒドロナフタレン－１（２Ｈ）－オン（０．０４１ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃを加え、固体を濾過して、生成物６１ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１７Ｆ３Ｎ４Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３６３．１５、実測値３６３．１５。

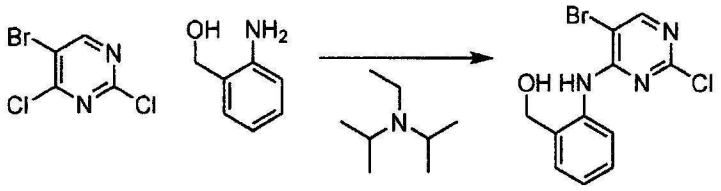
【１１４３】

（実施例３０２）

（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）アミノ）フェニル）メタノールの調製

【１１４４】

【化３１４】



【１１４５】

５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．１００ｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）、（２－アミノフェニル）メタノール（０．０５４ｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０８４ｍｌ、０．４８３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１１Ｈ９ＢｒＣｌＮ３Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３１３．９７、実測値３１３．６０。

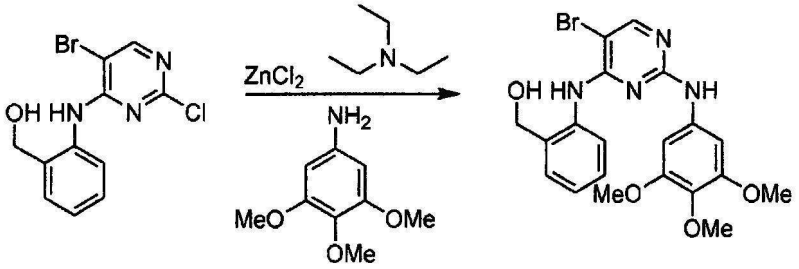
【１１４６】

（実施例３０３）

（２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）フェニル）メタノールの調製

【１１４７】

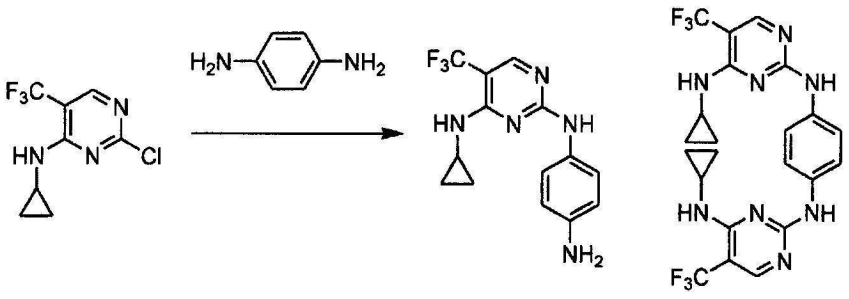
【化３１５】



【１１４８】
（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）アミノ）フェニル）メタノール（０．１２５ｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０６５ｇ、０．４７７ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（２ｍｌ）中で混合した。３０分後、トリエチルアミン（０．０７２ｍｌ、０．５１７ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．０７３ｇ、０．３９７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１４０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。物質を自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）を使用して精製して、部分的に純粋な物質を得た。これをシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ）により更に精製して、生成物２２ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ２０Ｈ２１ＢｒＮ４Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４６１．０８、実測値４６０．９０。

【１１４９】
（実施例３０４）
Ｎ２－（４－アミノフェニル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンおよびＮ２，Ｎ２’－（１，４－フェニレン）ビス（Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン）の調製

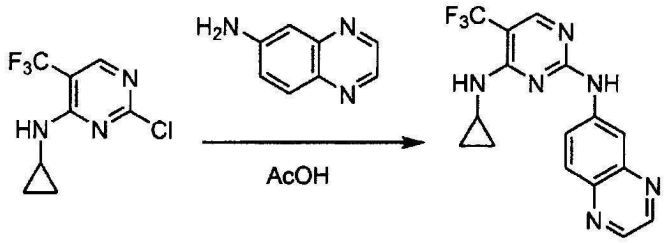
【１１５０】
【化３１６】



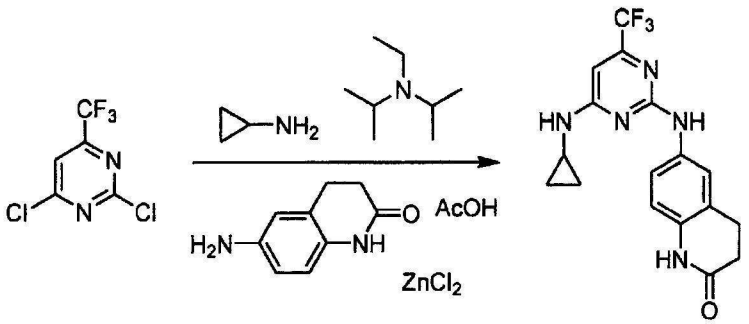
【１１５１】
２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）およびベンゼン－１，４－ジアミン（０．０５５ｇ、０．５０５ｍｍｏｌ）をブタン－１－オール（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過して、Ｎ２，Ｎ２’－（１，４－フェニレン）ビス（Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン）３６ｍｇを得た。濾液を濃縮して、Ｎ２－（４－アミノフェニル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン９２ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１４Ｈ１４Ｆ３Ｎ５＋Ｈ］＋の計算値：３１０．１３、実測値３１０．００。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２０Ｆ６Ｎ８＋Ｈ］＋の計算値：５１１．１８、実測値５１１．３０。

【１１５２】

（実施例３０５）
Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（キノキサリン－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【１１５３】
【化３１７】

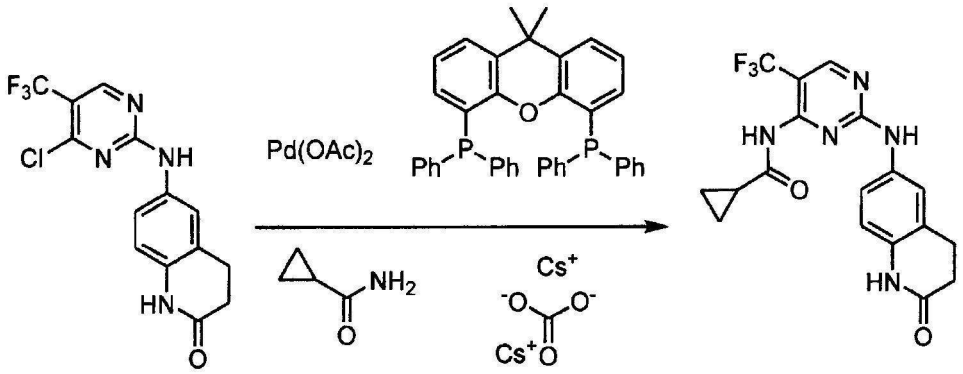


【１１５４】
２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）およびキノキサリン－６－アミン（０．０３７ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物１７ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１３Ｆ３Ｎ６＋Ｈ］＋の計算値：３４７．１３、実測値３４７．１０。
【１１５５】
（実施例３０６）
６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製
【１１５６】
【化３１８】

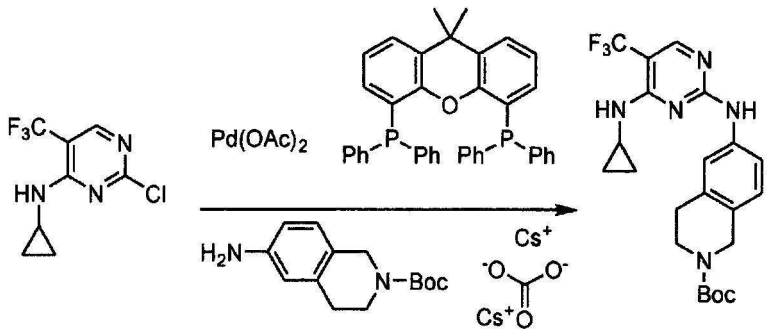


【１１５７】
２，４－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．１１０ｇ、０．５０７ｍｍｏｌ）、シクロプロパンアミン（０．０３５ｍｌ、０．５０７ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０８８ｍｌ、０．５０７ｍｍｏｌ）をエタノール（３ｍｌ）中で混合した。２３℃で３時間撹拌し、次いで濃縮した。６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０８２ｇ、０．５０７ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０３０ｇ、０．５０７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射した。中間体はまだ存在していた。反応混合物を濃縮し、１，２－ジクロロエタン（４ｍＬ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０６９ｇ、０．５０７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１１０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物２０ｍｇをシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ）後に単離した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３６４．１４、実測値３６４．２０。
【１１５８】

（実施例３０７）
Ｎ－（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）シクロプロパンカルボキサミドの調製
【１１５９】
【化３１９】



【１１６０】
フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込んだ。６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０８０ｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（１．５７２ｍｇ、７．００μｍｏｌ）、シクロプロパンカルボキサミド（０．０２２ｇ、０．２５７ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．０９９ｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射した。ＭｅＯＨと共にセライトに通して濾過し、次いで濃縮した。生成物４ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に単離した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１６Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３９２．１４、実測値３９２．０５。
【１１６１】
（実施例３０８）
ｔｅｒｔ－ブチル６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレートの調製
【１１６２】
【化３２０】



【１１６３】
フラスコおよび撹拌子をフレーム乾燥した。加熱前、試薬および溶媒に窒素を吹き込んだ。２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．１００ｇ、０．４２１ｍｍｏｌ）、ジアセトキシパラジウム（２．８３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－アミノ－３，４－ジヒドロイソキノリン－

２（１Ｈ）－カルボキシレート（０．１１５ｇ、０．４６３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１７８ｇ、０．５４７ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射した。ＭｅＯＨと共にセライトに通して濾過し、次いで濃縮した。アセトンを加え、固体を濾過すると、生成物は濾液中であり、これを濃縮した。生成物１６６ｍｇをシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ）後に単離した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２６Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４５０．２１、実測値４５０．５５。

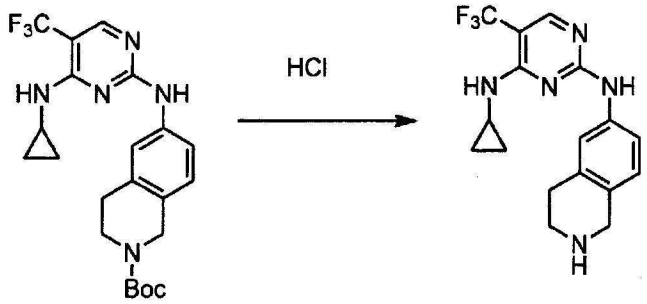
【１１６４】

（実施例３０９）

Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン・ＨＣｌの調製

【１１６５】

【化３２１】



【１１６６】

ｔｅｒｔ－ブチル６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（０．１３２ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）および水中塩化水素（０．４８９ｍｌ、１．４６８ｍｍｏｌ、水中３Ｍ）をメタノール（１ｍｌ）中で混合した。６０℃に１６時間加熱し、次いで濃縮した。固体をＤＣＭで洗浄して、生成物１０９ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１８Ｆ３Ｎ５＋Ｈ］＋の計算値：３５０．１６、実測値３５０．０５。

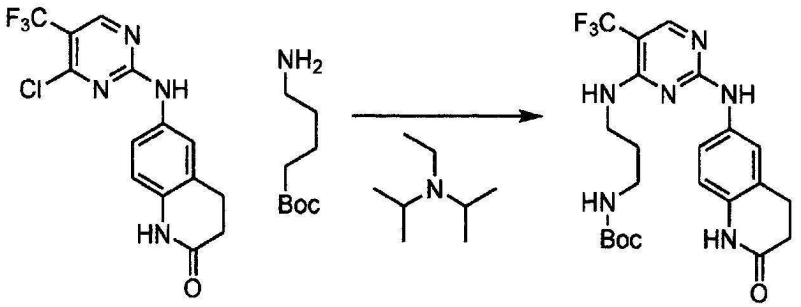
【１１６７】

（実施例３１０）

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）カルバメートの調製

【１１６８】

【化３２２】



【１１６９】

６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．２００ｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル５－アミノペンタノエート（０．１０１ｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）およ

びＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１０２ｍｌ、０．５８４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物２４２ｍｇをシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＭｅＯＨ）後に単離した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２７Ｆ３Ｎ６Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４８１．２２、実測値４８１．５５。

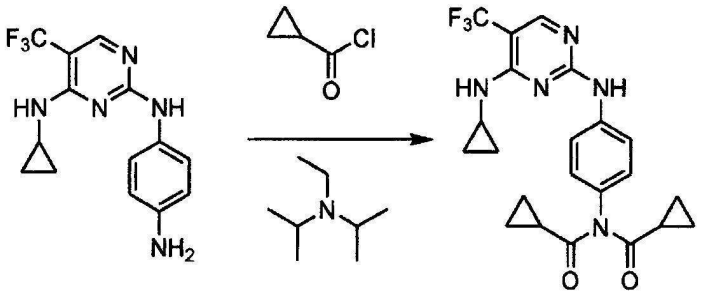
【１１７０】

（実施例３１１）

Ｎ－（シクロプロパンカルボニル）－Ｎ－（４－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）シクロプロパンカルボキサミドの調製

【１１７１】

【化３２３】



【１１７２】

Ｎ２－（４－アミノフェニル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン（０．０４３ｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）、シクロプロパンカルボニルクロリド（０．０１６ｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０２９ｍｌ、０．１６７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を６０℃で１０分間マイクロ波照射した。更にシクロプロパンカルボニルクロリド（０．０１６ｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で１０分間マイクロ波照射した。生成物１０ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に単離した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２２Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４４６．１８、実測値４４６．３５。

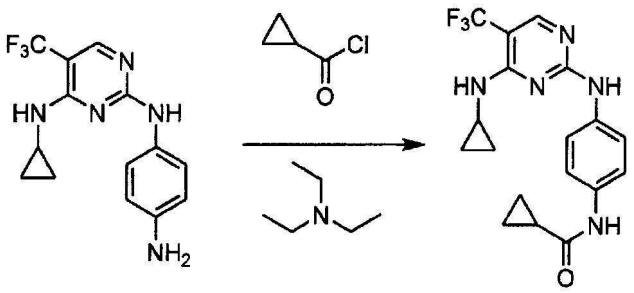
【１１７３】

（実施例３１２）

Ｎ－（４－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）シクロプロパンカルボキサミドの調製

【１１７４】

【化３２４】



【１１７５】

Ｎ２－（４－アミノフェニル）－Ｎ４－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン（０．０２０ｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、シクロプロパンカルボニルクロリド（６．１６μｌ、０．０６８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０

．０１２ｍｌ、０．０８４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を６０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物３ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に単離した。ＭＳ［Ｃ１８Ｈ１８Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３７８．１６、実測値３７８．００。

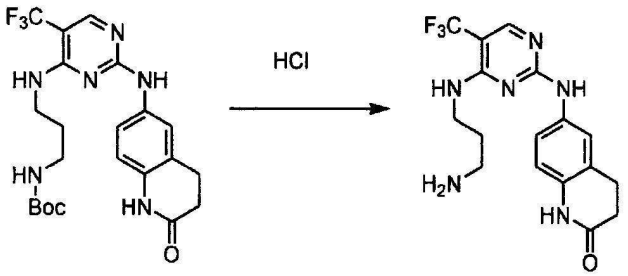
【１１７６】

（実施例３１３）

６－（（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン・ＨＣｌの調製

【１１７７】

【化３２５】



【１１７８】

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）カルバメート（０．２３２ｇ、０．４８３ｍｍｏｌ）および塩化水素、Ｈ２Ｏ（０．６４４ｍｌ、１．９３１ｍｍｏｌ）をメタノール（２ｍｌ）中で混合した。濃縮して、生成物１９５ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１９Ｆ３Ｎ６Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３８１．１７、実測値３８１．１０。

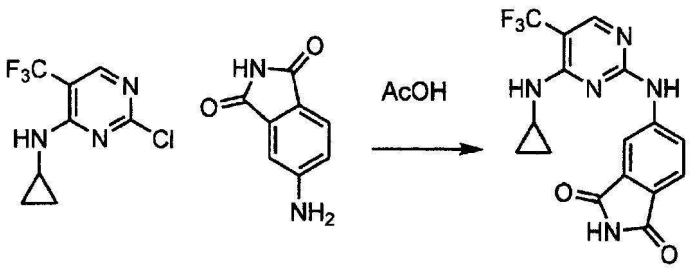
【１１７９】

（実施例３１４）

５－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオンの調製

【１１８０】

【化３２６】



【１１８１】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．０６０ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）および５－アミノイソインドリン－１，３－ジオン（０．０４１ｇ、０．２５３ｍｍｏｌ）を酢酸（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物１ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中３％ＤＭＦ）後に単離した。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１２Ｆ３Ｎ５Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３６４．１０、実測値３６４．００。

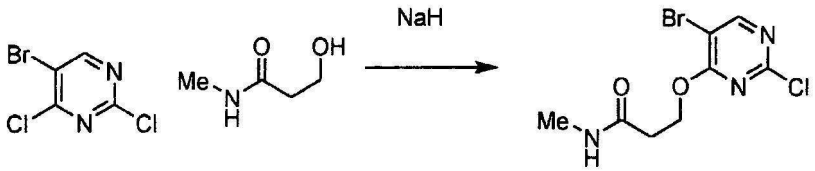
【１１８２】

（実施例３１５）

３－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルプロパンアミドの調製

【１１８３】

【化３２７】



【１１８４】

３－ヒドロキシ－Ｎ－メチルプロパンアミド（０．０６８ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０２６ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を８０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ８Ｈ９ＢｒＣｌＮ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：２９３．９７、実測値２９３．６０。

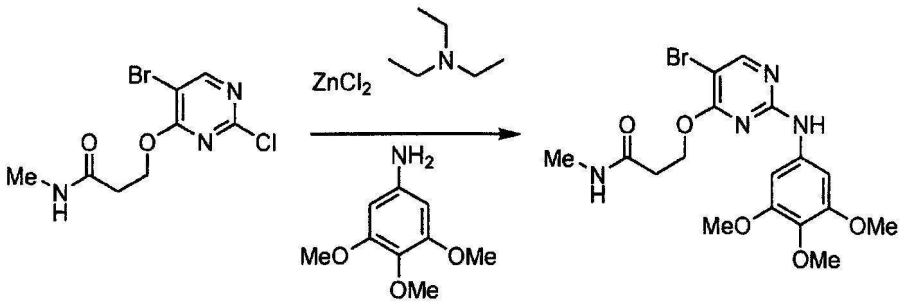
【１１８５】

（実施例３１６）

３－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルプロパンアミドの調製

【１１８６】

【化３２８】



【１１８７】

３－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルプロパンアミド（０．１７５ｇ、０．５９４ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．１０５ｇ、０．７７２ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ）中で混合した。３０分後、トリエチルアミン（０．０８３ｍｌ、０．５９４ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１０９ｇ、０．５９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物３１ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に単離した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ２１ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：４４１．０８、実測値４４０．８５。

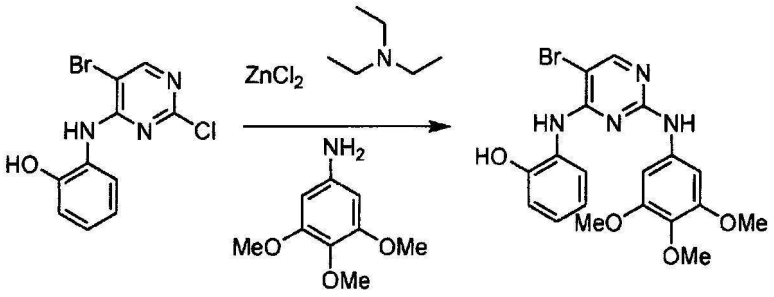
【１１８８】

（実施例３１７）

２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）フェノールの調製

【１１８９】

【化３２９】



【１１９０】

２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）アミノ）フェノール（０．１８０ｇ、０．５９９ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０９８ｇ、０．７１９ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（４ｍｌ）中で混合した。トリエチルアミン（０．１００ｍｌ、０．７１９ｍｍｏｌ）および３，４，５－トリメトキシアニリン（０．１１０ｇ、０．５９９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１３０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ）を使用して部分的に純粋な物質を得、次いで生成物１９ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１９ＢｒＮ４Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４４７．０７、実測値４４６．８５。

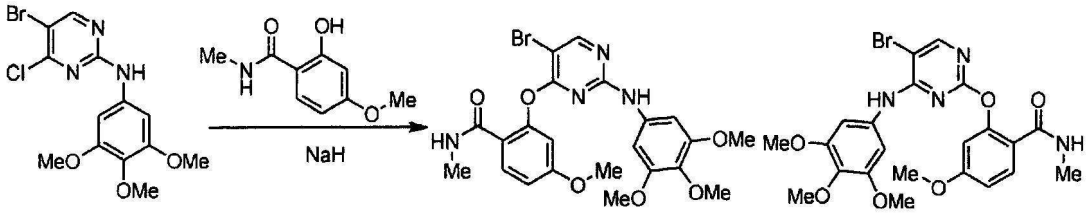
【１１９１】

（実施例３１８）

２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－４－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミドおよび２－（（５－ブロモ－４－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）オキシ）－４－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【１１９２】

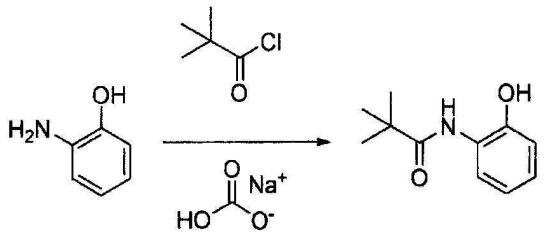
【化３３０】



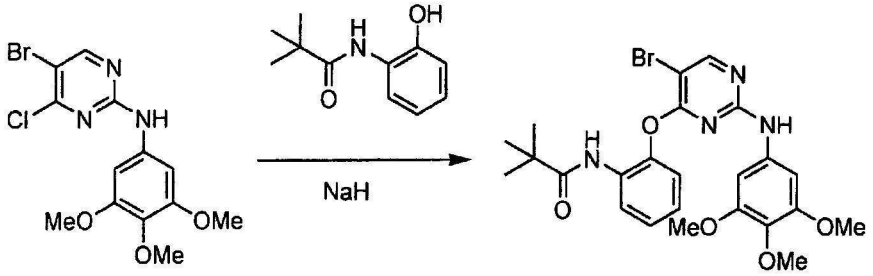
【１１９３】

２－ヒドロキシ－４－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．０４８ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０１４ｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）中で混合した。次いで５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃塩化アンモニウム溶液を加えた。有機物をＤＣＭで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－４－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド１２ｍｇおよび２－（（５－ブロモ－４－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）オキシ）－４－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド６ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２３ＢｒＮ４Ｏ６＋Ｈ］＋の計算値：５１９．０９、実測値５１９．０５。

【１１９４】
（実施例３１９）
Ｎ－（２－ヒドロキシフェニル）ピバルアミドの調製
【１１９５】
【化３３１】

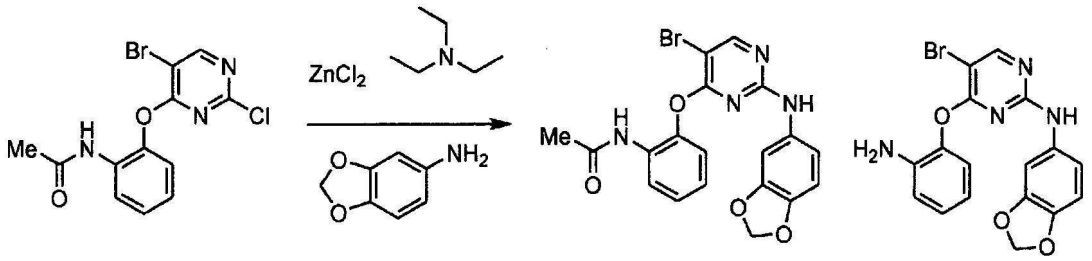


【１１９６】
２－アミノフェノール（２ｇ、１８．３３ｍｍｏｌ）、塩化ピバロイル（２．４８３ｍｌ、２０．１６ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（４．６２ｇ、５５．０ｍｍｏｌ）を水（６０ｍｌ）および酢酸エチル（５０ｍｌ）中で混合した。１Ｍ　ＨＣｌを加え、ＥｔＯＡｃで１回およびＤＣＭで１回抽出した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。二重にアシル化された生成物も生成した。ヘキサンで洗浄して不純物を除去し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１１Ｈ１５ＮＯ２＋Ｈ］＋の計算値：１９４．１２、実測値１９４．００。
【１１９７】
（実施例３２０）
Ｎ－（２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）ピバルアミドの調製
【１１９８】
【化３３２】



【１１９９】
Ｎ－（２－ヒドロキシフェニル）ピバルアミド（０．０６２ｇ、０．３２０ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（９．９９ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）中で混合した。次いで５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１２０ｇ、０．３２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物１６ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２４Ｈ２７ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：５３１．１３、実測値５３１．０５。
【１２００】
（実施例３２１）
Ｎ－（２－（（２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルアミノ）－５－ブロモピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）アセトアミドおよび４－（２－アミノフェノキシ）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－ブロモピリミジン－２－アミンの調製

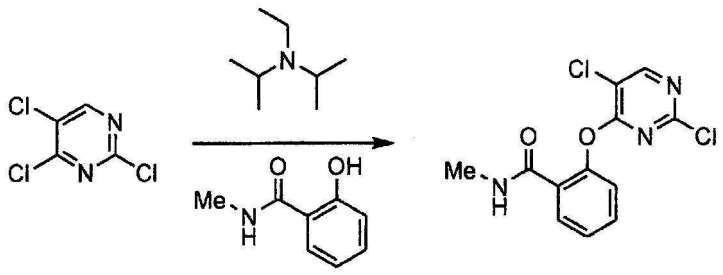
【１２０１】
【化３３３】



【１２０２】
Ｎ－（２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）アセトアミド（０．１７０ｇ、０．４９６ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０８１ｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ）中で混合した。１５分後、トリエチルアミン（０．０６９ｍｌ、０．４９６ｍｍｏｌ）およびベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－アミン（０．０６８ｇ、０．４９６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。Ｎ－（２－（（２－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルアミノ）－５－ブロモピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）アセトアミド８ｍｇおよび４－（２－アミノフェノキシ）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－５－ブロモピリミジン－２－アミン２６ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１５ＢｒＮ４Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４４３．０４、実測値４４２．８５。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１３ＢｒＮ４Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４０１．０３、実測値４００．８０。

【１２０３】
（実施例３２２）
２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【１２０４】
【化３３４】



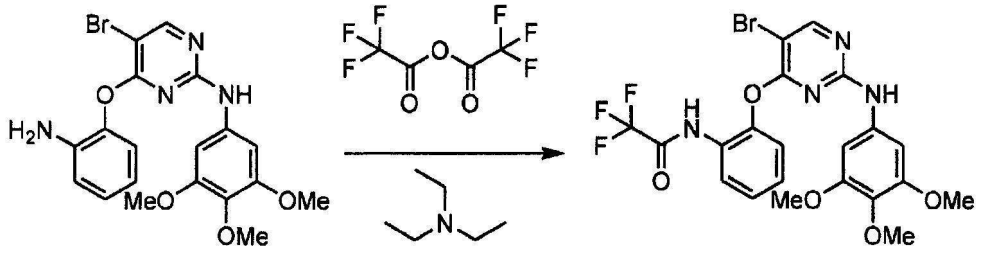
【１２０５】
２，４，５－トリクロロピリミジン（０．１７０ｇ、０．９２７ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．１６１ｍｌ、０．９２７ｍｍｏｌ）および２－ヒドロキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１４０ｇ、０．９２７ｍｍｏｌ）をｎ－ブタノール（５ｍｌ）中で混合した。６０℃に１６時間加熱し、次いで濃縮し、そのまま使用した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ９Ｃｌ２Ｎ３Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：２９８．０２、実測値２９７．６５。

【１２０６】
（実施例３２３）
Ｎ－（２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリ

ミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－２，２，２－トリフルオロアセトアミドの調製

【１２０７】

【化３３５】



【１２０８】

４－（２－アミノフェノキシ）－５－ブロモ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１９０ｇ、０．４２５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．０６５ｍｌ、０．４６７ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロ酢酸無水物（０．０５９ｍｌ、０．４２５ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（４．００ｍｌ）中で混合した。混合物を１３０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物１０ｍｇをシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１５ＢｒＮ４Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４４３．０４、実測値４４２．８５。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１８ＢｒＦ３Ｎ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：５４３．０５、実測値５４３．００。

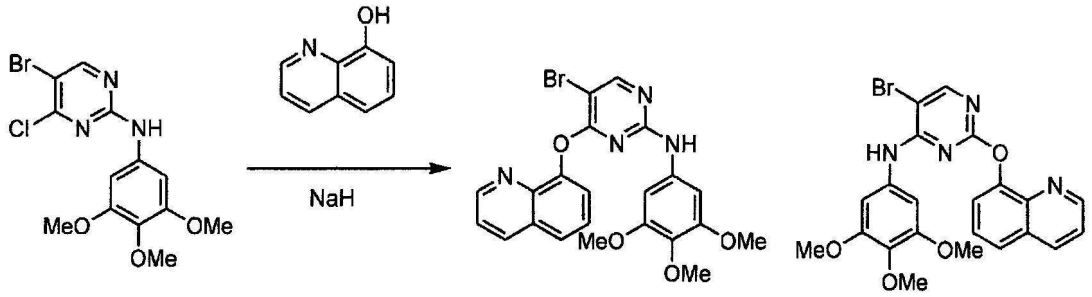
【１２０９】

（実施例３２４）

５－ブロモ－４－（キノリン－８－イルオキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンおよび５－ブロモ－２－（キノリン－８－イルオキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－４－アミンの調製

【１２１０】

【化３３６】



【１２１１】

キノリン－８－オール（０．０４６ｇ、０．３２０ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０１７ｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。次いで５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１２０ｇ、０．３２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。５－ブロモ－４－（キノリン－８－イルオキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン２８ｍｇおよび５－ブロモ－２－（キノリン－８－イルオキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－４－アミン２４ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ１９ＢｒＮ４Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４８３．０７、実測値４８２．９０。

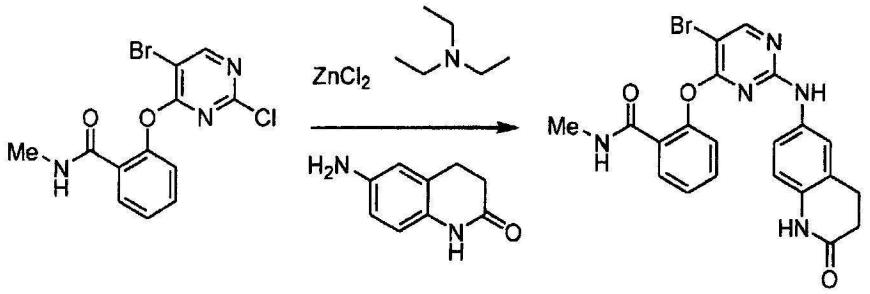
【１２１２】

（実施例３２５）

２－（（５－ブロモ－２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製

【１２１３】

【化３３７】



【１２１４】

上記の通りに調製した２－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．１４０ｇ、０．４０９ｍｍｏｌ）および塩化亜鉛（ＩＩ）（０．０６７ｇ、０．４９０ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ）中で混合した。３０分後、トリエチルアミン（０．０６３ｍｌ、０．４５０ｍｍｏｌ）および６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０６６ｇ、０．４０９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１３０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物３２ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１８ＢｒＮ５Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：４６８．０７、実測値４６７．９５。

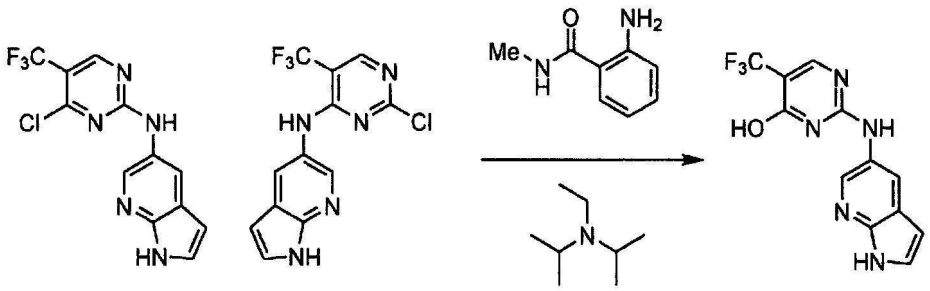
【１２１５】

（実施例３２６）

２－（（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－オールの調製

【１２１６】

【化３３８】



【１２１７】

Ｎ－（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－アミン（０．１０２ｇ、０．３２５ｍｍｏｌ）、２－アミノ－Ｎ－メチルベンズアミド（０．０２９ｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０５７ｍｌ、０．３２５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。２：１水／ＭｅＣＮを加えて固体が沈殿し、これを濾過した。濾液を濃縮し、副生成物２０ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１２Ｈ８Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：２９６．０８、実測値２９５．８５。

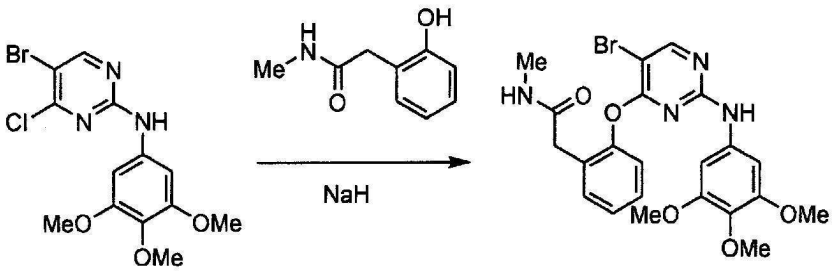
【１２１８】

（実施例３２７）

２－（２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ－メチルアセトアミドの調製

【１２１９】

【化３３９】



【１２２０】

２－（２－ヒドロキシフェニル）－Ｎ－メチルアセトアミド（０．０４４ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（８．３３ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。５分後、５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物５０ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２３ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：５０３．１０、実測値５０３．００。

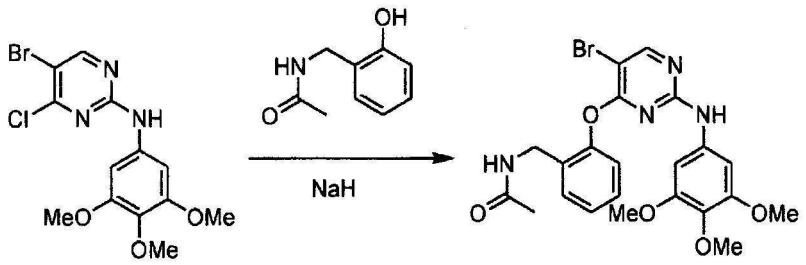
【１２２１】

（実施例３２８）

Ｎ－（２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）ベンジル）アセトアミドの調製

【１２２２】

【化３４０】



【１２２３】

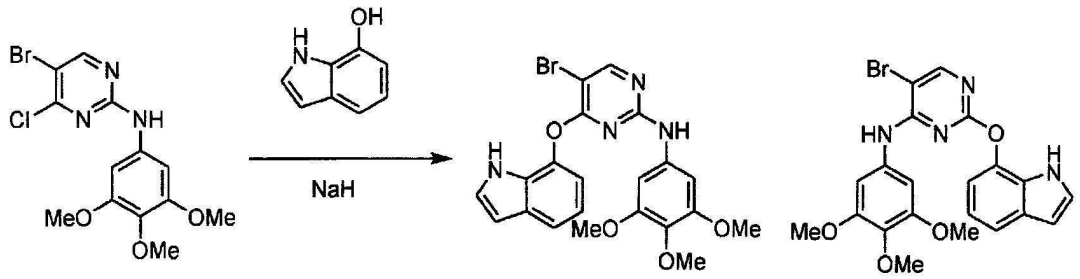
５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１１０ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）、Ｎ－（２－ヒドロキシベンジル）アセトアミド（０．０４９ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０１５ｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物３１ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２３ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：５０３．１０、実測値５０３．０５。

【１２２４】

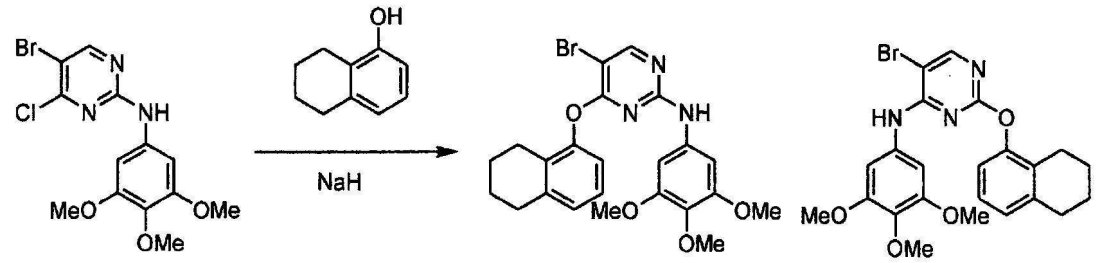
（実施例３２９）

４－（（１Ｈ－インドール－７－イル）オキシ）－５－ブロモ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンおよび２－（（１Ｈ－インドール－７－イル）オキシ）－５－ブロモ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－４－アミンの調製

【１２２５】
【化３４１】

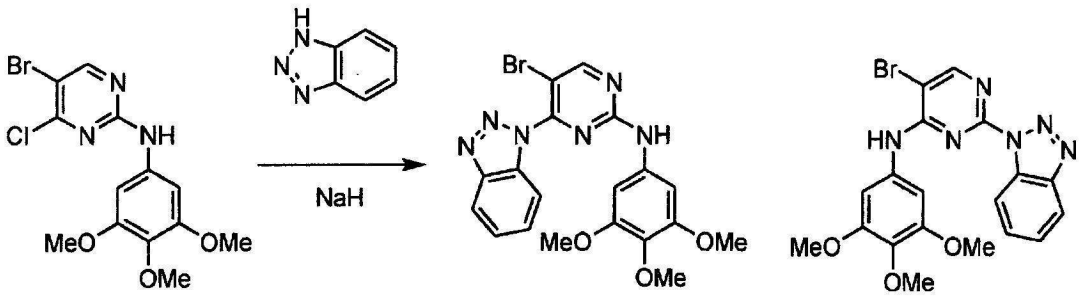


【１２２６】
１Ｈ－インドール－７－オール（０．０３９ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０１５ｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）中で混合した。次いで５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１１０ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。４－（（１Ｈ－インドール－７－イル）オキシ）－５－ブロモ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン４４ｍｇおよび２－（（１Ｈ－インドール－７－イル）オキシ）－５－ブロモ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－４－アミン６ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ１９ＢｒＮ４Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４７１．０７、実測値４７０．９５。
【１２２７】
（実施例３３０）
５－ブロモ－４－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）オキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンおよび５－ブロモ－２－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）オキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－４－アミンの調製
【１２２８】
【化３４２】

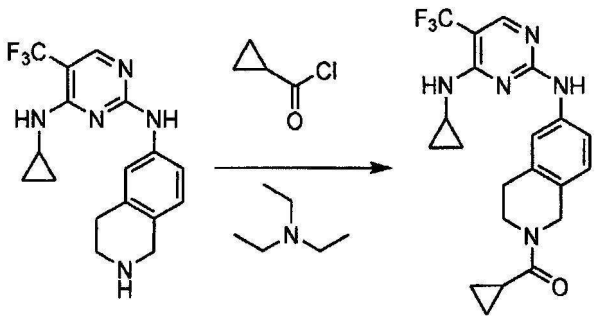


【１２２９】
５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－オール（０．０４４ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０１５ｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）中で混合した。５分後、５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１１０ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。５－ブロモ－４－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）オキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン６６ｍｇおよび５－ブロモ－２－（（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル）オキシ）－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－４－アミン１４ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２３Ｈ２４ＢｒＮ３Ｏ４＋Ｈ］＋の計

算値：４８６．１１、実測値４８６．０５。
【１２３０】
（実施例３３１）
４－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）－５－ブロモ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミンおよび２－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）－５－ブロモ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－４－アミンの調製
【１２３１】
【化３４３】



【１２３２】
１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール（０．０３５ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０１５ｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）中で混合した。５分後、５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１１０ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。４－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）－５－ブロモ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン７０ｍｇおよび２－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）－５－ブロモ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－４－アミン２８ｍｇを、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２３Ｈ２４ＢｒＮ３Ｏ４＋Ｈ］＋の計算値：４８６．１１、実測値４８６．０５。
【１２３３】
（実施例３３２）
シクロプロピル（６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）メタノンの調製
【１２３４】
【化３４４】



【１２３５】
Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イ

ル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン・ＨＣｌ（０．０１８ｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、シクロプロパンカルボニルクロリド（４．２３μｌ、０．０４７ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０２６ｍｌ、０．１８７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）中で混合した。６０℃に８時間加熱した。ＭｅＯＨを加え、濃縮した。生成物８ｍｇをシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ２２Ｆ３Ｎ５Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：４１８．１９、実測値４１８．００。

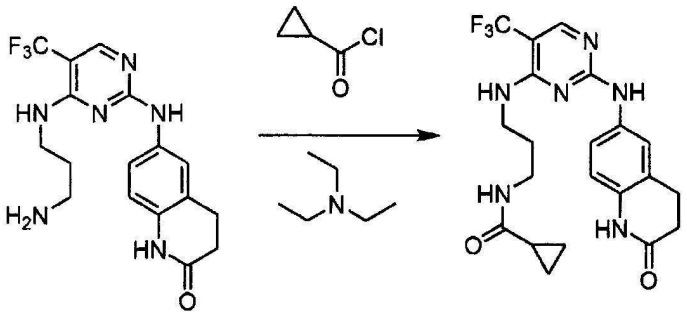
【１２３６】

（実施例３３３）

Ｎ－（３－（（２－（（２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）シクロプロパンカルボキサミドの調製

【１２３７】

【化３４５】



【１２３８】

６－（（４－（（３－アミノプロピル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン・ＨＣｌ（０．０２４ｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、シクロプロパンカルボニルクロリド（５．２２μｌ、０．０５８ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０２０ｍｌ、０．１４４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）中で混合した。ＭｅＯＨを加え、１時間撹拌し、次いで濃縮した。生成物１９ｍｇをシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＭｅＯＨ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２１Ｈ２３Ｆ３Ｎ６Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４４９．１９、実測値４４９．００。

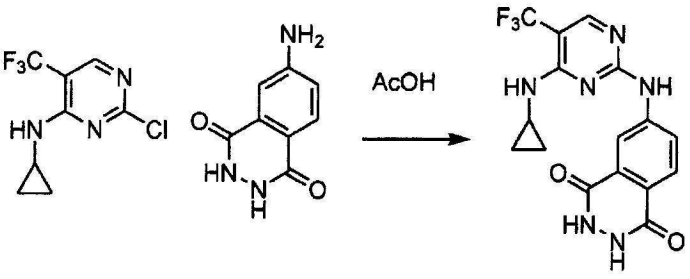
【１２３９】

（実施例３３４）

６－（（４－（シクロプロピルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２，３－ジヒドロフタラジン－１，４－ジオンの調製

【１２４０】

【化３４６】



【１２４１】

２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミ

ン（０．０５５ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）および６－アミノ－２，３－ジヒドロフタラジン－１，４－ジオン（０．０４１ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）を酢酸（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。ＭｅＯＨおよび５％ＤＭＦを加え、固体を濾過して、生成物３５ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ１６Ｈ１３Ｆ３Ｎ６Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：３７９．１２、実測値３７９．００。

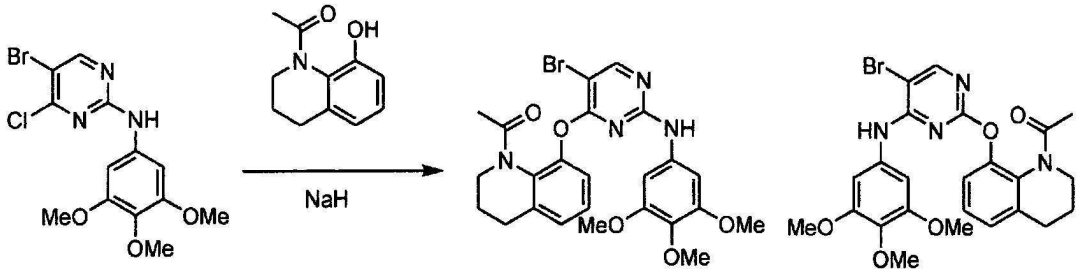
【１２４２】

（実施例３３５）

１－（８－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オンおよび１－（８－（（５－ブロモ－４－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）オキシ）－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オンの調製

【１２４３】

【化３４７】



【１２４４】

５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）、１－（８－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン（０．０５１ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０１４ｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。１－（８－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン５２ｍｇおよび１－（８－（（５－ブロモ－４－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）オキシ）－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イル）エタン－１－オン３６ｍｇを、自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２４Ｈ２５ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：５２９．１１、実測値５２９．１０。

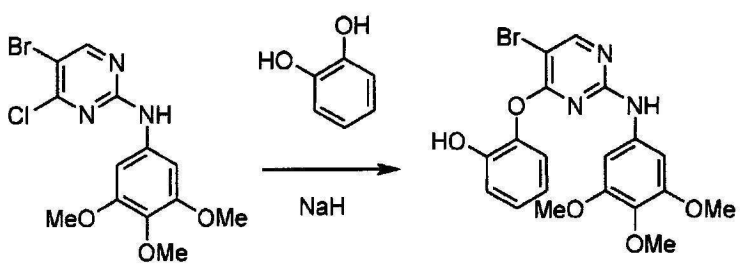
【１２４５】

（実施例３３６）

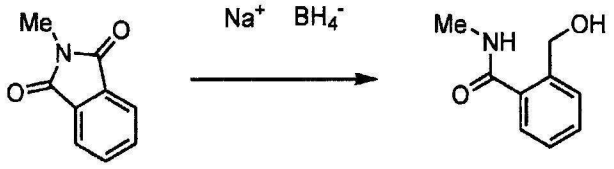
２－（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェノールの調製

【１２４６】

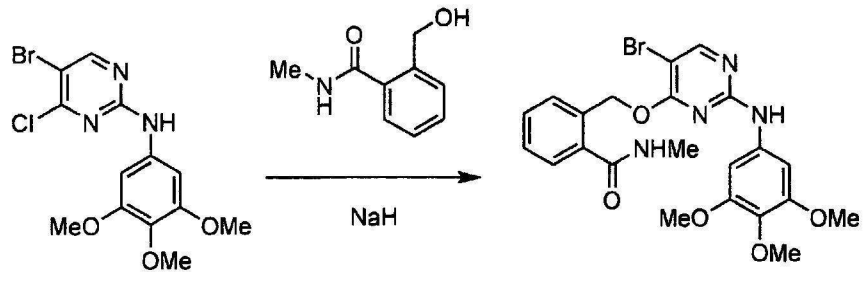
【化３４８】



【１２４７】
ピロカテコール（０．０３２ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０１５ｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２ｍｌ）中で混合した。次いで５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１１０ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１２０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物３１ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ中１０％ＴＨＦ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１９Ｈ１８ＢｒＮ３Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：４４８．０５、実測値４４７．９５。
【１２４８】
（実施例３３７）
２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【１２４９】
【化３４９】



【１２５０】
２－メチルイソインドリン－１，３－ジオン（１．０８ｇ、６．７０ｍｍｏｌ）および水素化ホウ素ナトリウム（０．７６１ｇ、２０．１０ｍｍｏｌ）を２－プロパノール（１５ｍｌ）、トルエン（２．５００ｍｌ）および水（２．５００ｍｌ）中で混合した。１ＭＨＣｌを加えて試薬をクエンチし、次いで濃縮して、２－プロパノールを除去した。ＥｔＯＡｃで２回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、生成物をそのまま使用した。データはTetrahedron Letters 39、(1998)、5017-5018に報告されているデータと一致した。
【１２５１】
（実施例３３８）
２－（（（５－ブロモ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）メチル）－Ｎ－メチルベンズアミドの調製
【１２５２】
【化３５０】



【１２５３】
２－（ヒドロキシメチル）－Ｎ－メチルベンズアミド（０．０４４ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０１４ｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３ｍｌ）中で混合した。次いで５－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。物質をシリカゲル上でのフラ

ッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＭｅＯＨ）に供して部分的に純粋な固体を得、次いでこれをアセトンで洗浄して、生成物１８ｍｇを得た。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２３ＢｒＮ４Ｏ５＋Ｈ］＋の計算値：５０３．１０、実測値５０３．００。

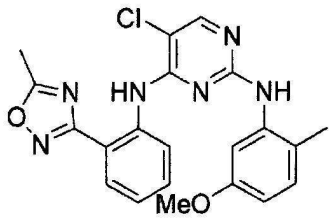
【１２５４】

（実施例３３９）

５－クロロ－Ｎ２－（５－メトキシ－２－メチルフェニル）－Ｎ４－（２－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製

【１２５５】

【化３５１】



【１２５６】

２，５－ジクロロ－Ｎ－（２－（５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－４－アミン（０．１６１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）および５－メトキシ－２－メチルアニリン（０．１３７ｇ、１ｍｍｏｌ）をｎＢｕＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、一般方法１ｂに従って処理した。淡黄色固体（０．１２２ｇ、５８％）。ＬＣＭＳ Ｃ２１Ｈ１９ＣｌＮ６Ｏ２［Ｍ＋Ｈ］＋の計算値：４２３．１３。実測値：４２３．００。

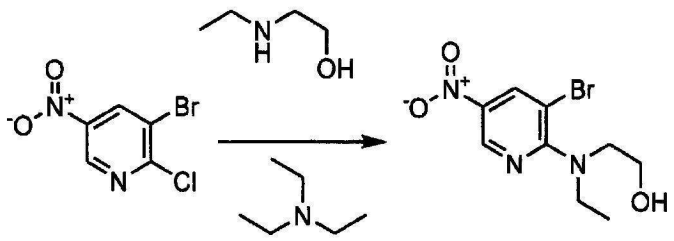
【１２５７】

（実施例３４０）

２－（（３－ブロモ－５－ニトロピリジン－２－イル）（エチル）アミノ）エタン－１－オールの調製

【１２５８】

【化３５２】



【１２５９】

３－ブロモ－２－クロロ－５－ニトロピリジン（２ｇ、８．４２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１．１７４ｍｌ、８．４２ｍｍｏｌ）および２－（エチルアミノ）エタン－１－オール（０．７５１ｇ、８．４２ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（３０ｍｌ）中で混合した。８０℃に１４時間加熱し、次いで濃縮した。生成物１．７６ｇをシリカゲル上での自動クロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ）後に回収した。

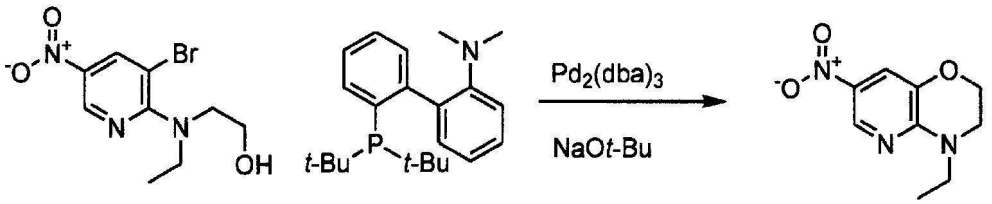
【１２６０】

（実施例３４１）

４－エチル－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジンの調製

【１２６１】

【化３５３】



【１２６２】

２－（（３－ブロモ－５－ニトロピリジン－２－イル）（エチル）アミノ）エタン－１－オール（０．１８２ｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）、２’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスファニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－２－アミン（０．０１３ｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ２（ｄｂａ）３（０．０１７ｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）およびナトリウム２－メチルプロパン－２－オレート（０．０９０ｇ、０．９４１ｍｍｏｌ）をトルエン（５ｍｌ）中で混合した。１００℃に１６時間加熱し、次いで濃縮した。水を加え、ＤＣＭで３回およびＥｔＯＡｃで１回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。物質をアルミナ上でのフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ）に供して、生成物５１ｍｇを得た。ＬＣＭＳ［Ｃ９Ｈ１１Ｎ３Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：２１０．０９、実測値：２１０．２１。

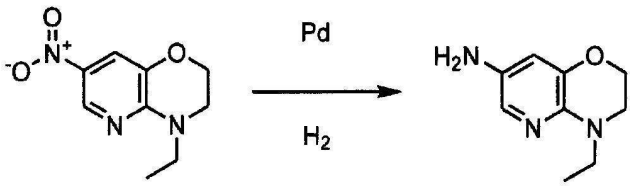
【１２６３】

（実施例３４２）

４－エチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－アミンの調製

【１２６４】

【化３５４】



【１２６５】

４－エチル－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン（０．０５１ｇ、０．２４４ｍｍｏｌ）およびパラジウム（２．５９ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）をメタノール（３ｍｌ）中で混合した。水素風船を加え、２日間撹拌し、次いでＤＣＭおよびＭｅＯＨと共にセライトに通して濾過し、濃縮して生成物４７ｍｇを得、これをそのまま使用した。ＬＣＭＳ［Ｃ９Ｈ１１Ｎ３Ｏ３＋Ｈ］＋の計算値：２１０．０９、実測値：２１０．２１。

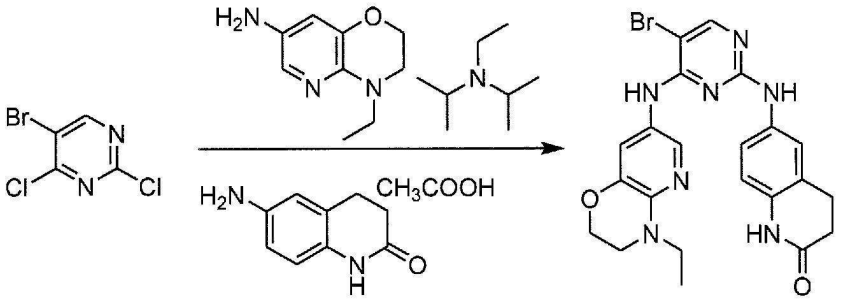
【１２６６】

（実施例３４３）

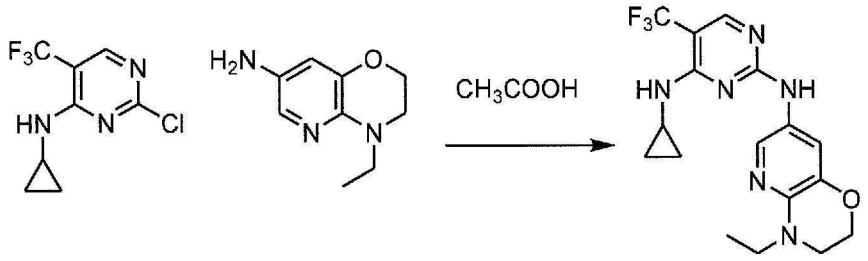
６－（（５－ブロモ－４－（（４－エチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オンの調製

【１２６７】

【化３５５】

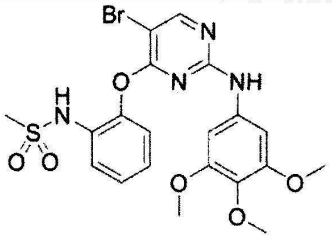
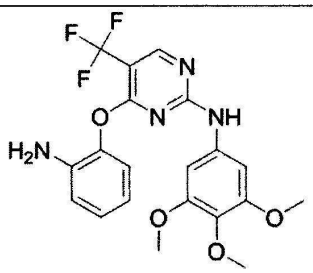
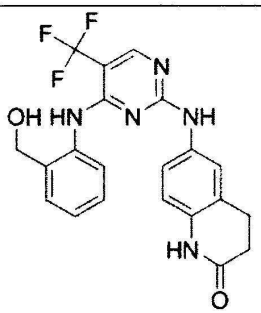
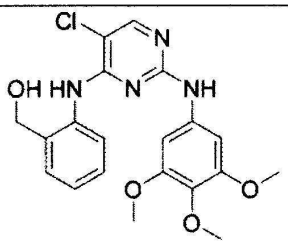
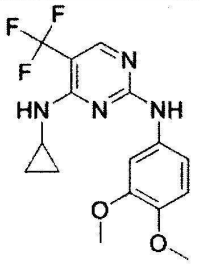


【１２６８】
５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（０．０５１ｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）、４－エチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－アミン（０．０４ｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．０３９ｍｌ、０．２２３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１００℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。６－アミノ－３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン（０．０３２ｇ、０．２００ｍｍｏｌ）を酢酸（１ｍｌ）と共に加えた。混合物を１２０℃で２０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物５ｍｇを逆相ＨＰＬＣ（水－ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ２２Ｈ２２ＢｒＮ７Ｏ２＋Ｈ］＋の計算値：４９６．１１、実測値４９６．３２。
【１２６９】
（実施例３４４）
Ｎ４－シクロプロピル－Ｎ２－（４－エチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミンの調製
【１２７０】
【化３５６】



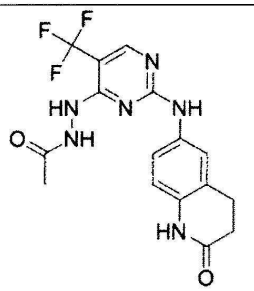
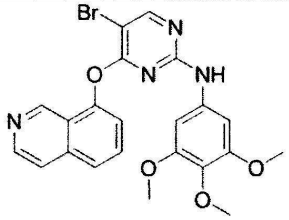
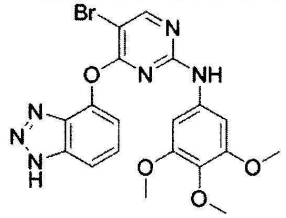
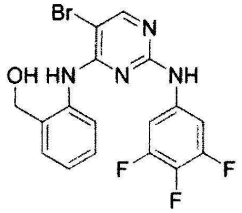
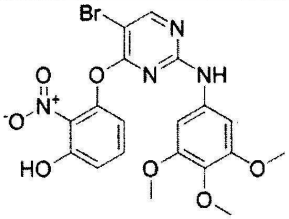
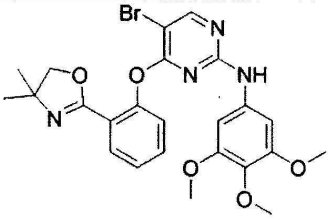
【１２７１】
２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン（０．１２０ｇ、０．５０５ｍｍｏｌ）および４－エチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－７－アミン（０．０９１ｇ、０．５０５ｍｍｏｌ）を酢酸（２ｍｌ）中で混合した。混合物を１１０℃で１０分間マイクロ波照射し、次いで濃縮した。生成物７６ｍｇを自動逆相クロマトグラフィー（水－ＭｅＣＮ）後に回収した。ＭＳ［Ｃ１７Ｈ１９Ｆ３Ｎ６Ｏ＋Ｈ］＋の計算値：３８１．１７、実測値３８１．３３。
【１２７２】
更なる実施例を以下に提供する：
【１２７３】

【表２－１】

実施例	構造	化学式
345		$C_{20}H_{21}BrN_4O_6S$
346		$C_{20}H_{19}F_3N_4O_4$
347		$C_{21}H_{18}F_3N_5O_2$
348		$C_{20}H_{21}ClN_4O_4$
349		$C_{16}H_{17}F_3N_4O_2$

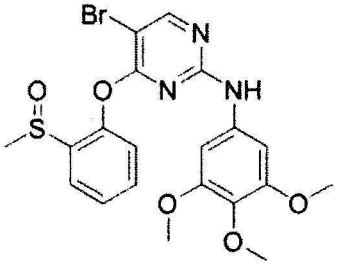
【１２７４】

【表２－２】

350		$C_{16}H_{15}F_3N_6O_2$
351		$C_{22}H_{19}BrN_4O_4$
352		$C_{19}H_{17}BrN_6O_4$
353		$C_{17}H_{12}BrF_3N_4O$
354		$C_{19}H_{17}BrN_4O_7$
355		$C_{24}H_{25}BrN_4O_5$

【１２７５】

【表２－３】

356		$C_{20}H_{20}BrN_3O_5S$

【１２７６】
（実施例３５７）
（方法）
（プラスミド）
ヒトＡｔｇ１３をコードするｃＤＮＡ（ＫＩＡＡ０６５２／ＡＢ０１４，５５２）は、日本のかずさＤＮＡ研究所から入手した。ヒトＦＩＰ２００、マウスＵＬＫ１、およびマウスＵＬＫ２構築物のｃＤＮＡは、Ｏｐｅｎ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓから入手した（それぞれ、クローン３，９０８，１３４、６，８３４，５３４、および５，７０９，５５９）。ヒトＡｔｇ１０１、ヒトＶＰＳ３４、ヒトアンブラ１およびヒトベクリン－１は、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎから入手した。マウスシンテニン－１のｃＤＮＡは、マウス胚線維芽細胞（ＭＥＦ）から調製したｃＤＮＡライブラリーからクローニングし、マウスシンテニン－１の転写変異体１（ＮＭ＿００１，０９８，２２７．１）の配列と合致するように配列を検証した。
【１２７７】
ＦｌａｇタグおよびａｔｔＬ１部位（ＢＰ反応のため）を、標準的な手順を使用してＰＣＲ増幅した。ｃＤＮＡをＢＰ　ｃｌｏｎａｓｅ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）でｐＤＯＮＲ２２１中にサブクローニングし、ＱｕｉｋＣｈａｎｇｅ　ＩＩ　ＸＬ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）を使用して部位特異的突然変異誘発法を実施した。キナーゼデッドＵＬＫ１は、Ｋ４６Ｉ突然変異によって実現した。キナーゼデッドＶＰＳ３４は、Ｄ７４７Ｎ／Ｎ７４８Ｋ二重突然変異によって実現した。ｐＤＯＮＲ２２１における野生型および突然変異対立遺伝子の全体を配列決定して、ＰＣＲまたは突然変異誘発ステップ中にさらなる突然変異が導入されなかったことを検証し、次いで、ＬＲ反応（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）によって、ｐｃＤＮＡ３　ＭｙｃもしくはＦｌａｇ哺乳動物発現ベクター、またはｐｃＤＮＡ６．２　Ｖ５　ｄｅｓｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）、またはｐＱＣＸＩＮレトロウイルスデスティネーションベクター（Ａｄｄｇｅｎｅ　１７，３９９）のいずれかに入れた。ｐＭＸｓｐｕｒｏ－ＧＦＰ－ＤＦＣＰ１はＮｏｂｏｒｕ　Ｍｉｚｕｓｈｉｍａから寄贈されたものであり、ｐＥＧＦＰ－ｐ４０ＰＸはＳｅｔｈ　Ｆｉｅｌｄ（ＵＣＳＤ）から寄贈されたものであった。
【１２７８】
（抗体および試薬）
使用した細胞シグナル伝達抗体：総４ＥＢＰ－１（９４５２番）、総ベクリン（３４９５番）、Ｐａｒｐ（９５４２番）、総Ａｔｇ１３（６９４０番）、ｐＡＭＰＫ　Ｔｈｒ１７２（２５３５番）、総ＡＭＰＫアルファ１（２５３２番）、ｐＡＣＣ　Ｓｅｒ７９（３６６１番）、総ＡＣＣ（４１９０番）、ｐＡｕｒｏｒａ（２９１４番）、ｐＲａｐｔｏｒ　Ｓｅｒ７９２（２０８３番）、総ｒａｐｔｏｒ（４９７８番）、ホスホＵＬＫ１　ｓｅｒ５５５（５８６９番）、ｐＳ６（４８５８番）、Ｍｙｃ（２２７８番）、ＬＣ３Ｂ（３８６８番）、総ＶＰＳ３４（４２６３番）、ｐＪａｋ２（４４０６番）。ホスホＶＰＳ３４　ｓｅｒ２４９抗体は、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　ＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙのＧａｒｙ　Ｋａｓｏｆと共同で開発した。

【１２７９】
使用したＡｂｇｅｎｔ抗体：ｇａｂａｒａｐ（ＰＭ０３７）。Ａｂｃａｍ製ｐＦＡＫＹ３９７（ａｂ４８０３）。Ｅｐｉｔｏｍｉｃｓ製総ＦＡＫ（２１４６－１）。使用したＳｉｇｍａ抗体：総ＵＬＫ１（Ａ７４８１）チューブリン（Ｔ５１６８）、およびＦｌａｇポリクローナル（Ｆ７４２５）。Ｐｒｏｇｅｎ、Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ Ｇｅｒｍａｎｙ製モルモット抗ｐ６２セクエストソーム抗体（０３－ＧＰＰ６２－Ｃ）。Ａｂｂｉｏｔｅｃ製ｐベクリン－１　ｓｅｒ１５（２５４，５１５）。
【１２８０】
Ｇｉｂｃｏ／Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ製ＥＢＳＳ（１４，１５５－０６３）および無グルコース培地（１１，９６６－０２５）。Ｓｉｇｍａ製クロロキン。Ａｃｔｉｖｅ　Ｂｉｏｃｈｅｍ製ＡＺＤ－８０５５（Ａ－１００８）。ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ製Ａｎｎｅｘｉｎ　Ｖ－ＰＥアポトーシス検出キット。ＮＡＲＤ製Ｐｈｏｓ－ｔａｇ（商標）ＡＡＬ－１０７（３０４－９３，５２１番）。Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｉｏｗａ　ａｄｅｎｏｖｉｒａｌ　ｃｏｒｅから購入したＡｄ５－ＣＭＶ－Ｃｒｅ。
【１２８１】
（細胞培養、一過性トランスフェクション、細胞溶解およびＰｈｏｓ－ｔａｇ（商標）移動度シフト分析）
ＨＥＫ２９３Ｔ、Ｕ８７ＭＧ、ＰＣ３、Ａ５４９およびＳＶ４０不死化野生型マウス胚線維芽細胞（ＭＥＦ）細胞を、１０％ウシ胎仔血清（Ｈｙｃｌｏｎｅ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）およびペニシリン／ストレプトマイシンを含有するＤＭＥＭ（Ｍｅｄｉａｔｅｃｈ、Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡ）中、３７℃、１０％CO_2中で培養した。ＦＡＫ　ＭＥはＤａｖｉｄ　Ｓｃｈｌａｅｐｆｅｒ（ＵＣＳＤ）から、ＵＬＫ１　ＫＯおよびＵＬＫ１／２　ＤＫＯ　ＭＥＦはＣｒａｉｇ　Ｔｈｏｍｐｓｏｎ（ＭＳＫＣＣ）から、ＶＰＳ３４ｆｌｏｘ／ｆｌｏｘＭＥＦはＷｅｉ－Ｘｉｎｇ　Ｚｏｎｇ（ＳＵＮＹＳＢ）から、Ａｔｇ５　ＭＥＦはＪａｙ　Ｄｅｂｎａｔｈ（ＵＣＳＦ）から、寄贈されたものである。
【１２８２】
ＨＥＫ２９３Ｔ細胞における一過性発現のために、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　２０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用し、製造業者のプロトコールに準拠して、６ｃｍの培養皿当たり２ｕｇずつのＤＮＡプラスミドをトランスフェクトした。細胞をトランスフェクション２４時間後に収穫し、氷冷ＰＢＳで１回すすぎ、沸騰しているＳＤＳ溶解緩衝剤（１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ７．５、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、１％ＳＤＳ）中で溶解させた。粉砕後、ＢＣＡ方法（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して溶解物をタンパク質レベルに対して平衡化し、製造業者の指示に従って、８から１５％ＳＤＳ－ＰＡＧＥ　Ｐｈｏｓ－ｔａｇ（商標）ゲルで分割した。簡潔に述べると、Ｐｈｏｓ－ｔａｇ（商標）ＡＡＬ－１０７（ＮＡＲＤ　３０４－９３，５２１番）を、ＳＤＳ－ＰＡＧＥアクリアミド混合物に、５０μＭの最終濃度で、１００μＭの最終濃度の$MnCl_2$とともに添加した。移動前に、ゲルを、１ｍｍｏｌ／Ｌ　ＥＤＴＡを含有する移動緩衝剤に３０分間にわたって穏やかにかき混ぜながら浸漬して、ゲルからマンガンイオンを排除する。ゲルをＰＶＤＦ膜に移し、製造業者の指示に従って、指示されている抗体でプローブする。
【１２８３】
（レンチおよびレトロウイルス調製ならびにウイルス感染症）
レンチウイルスｓｈＲＮＡ形質導入およびレトロウイルス遺伝子発現は、前述した通りに実施した。簡潔に述べると、ｐＱＣＸＩＮ　Ｆｌａｇ　ＵＬＫ１構築物を、アンホパッケージングプラスミドとともに、増殖している２９３Ｔ中にトランスフェクトした。ウイルス含有上清をトランスフェクション４８時間後に収集し、濾過して細胞を排除し、標的ＵＬＫ１－／－ＭＥＦまたはＡ５４９を、ポリブレンの存在下で感染させた。２４時間後、細胞をネオマイシンで選択した。ｓｈＲＮＡをコードするｐＬＫＯ　ｓｈＲＮＡベクターを、レンチウイルスパッケージングプラスミドｖｓｖｇ、ＧＡＧ／ｐｏｌ、およびＲＥＶとともに、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　２０００を使用してＨＥＫ２９３Ｔ細胞中に

トランスフェクトした。トランスフェクション４８時間後にウイルスを収集し、ＭｙｃＵＬＫ１を既に安定的に発現しているＭＥＦ（ｍＵＬＫ２に対するｓｈＲＮＡ　９３番）およびＵ２ＯＳ（それぞれｈＵＬＫ１およびｈＵＬＫ２に対するｓｈＲＮＡ　８番および９１番）に、ポリブレンの存在下、４時間にわたって、収集したウイルスを感染させて、マウスであるＭｙｃ　ＵＬＫ１ではなく、内因性ヒトタンパク質をノックダウンした。

【１２８４】

（ＵＬＫ１キナーゼアッセイ）

ＵＬＫ１キナーゼ活性を測定するためのガンマ－３２Ｐアッセイは、前述した通りに実施した。簡潔に述べると、Ｆｌａｇ　ＵＬＫ１をＨＥＫ２９３Ｔ細胞中にトランスフェクトし、２０時間後、示されている通りに処理した。免疫沈降物をＩＰ緩衝剤で３回洗浄し、キナーゼ緩衝剤（２５ｍＭ　ＭＯＰＳ、ｐＨ７．５、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、０．１ｍＭ　Na_3VO_4、１５ｍＭ　$MgCl_2$）中で洗浄した。熱および冷ＡＴＰを、１００μＭの最終濃度で添加した。基質として、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）から精製されたＧＳＴまたは組換えタンパク質ＧＳＴ－Ａｔｇ１０１を、各反応につき１μｇで使用した。反応物を沸騰させ、ＳＤＳ　ｐａｇｅゲル上で泳動させた。ゲルを乾燥させ、ＰｈｏｓｐｈｏＩｍａｇｅｒソフトウェアを使用して撮像した。ＵＬＫ１を評価するための冷アッセイでは、Ｆｌａｇ　ＵＬＫ１を一時的に過剰発現させ、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞から免疫沈降させた。次いで、反応物をＳＤＳ　ｐａｇｅゲル上で泳動させ、ＰＶＤＦ膜に移し、総レベルについてブロットした。

【１２８５】

（蛍光顕微鏡検査法）

Ｖｐｓ３４ｆｌｏｘ／ｆｌｏｘＭＥＦを、Ｆｌａｇ－ＶＰＳ３４およびｐ４０ＦＸまたはＧＦＰ－ＤＦＣＰ１のいずれかで再構成させた。Ｃｒｅリコンビナーゼを発現しているアデノウイルス（１００のＭＯＩ）の感染４８時間後、細胞を、ガラスカバースリップ上、６ウェル組織培養プレート中ウェル当たり3×10^5細胞の密度で平板培養した。１８時間後、細胞をＰＢＳ中４％ＰＦＡ中で１０分間にわたって固定し、ＰＢＳ中０．２％Ｔｒｉｔｏｎ中で１０分間にわたって透過化した。下記の一次抗体を使用した：マウス抗ＭｙｃエピトープおよびＬＣ３Ｂ　ＸＰ抗体（それぞれ２２７６および３８６８、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）。二次抗体は、抗ウサギＡｌｅｘａ４８８および抗マウスＡｌｅｘａ５９４（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓ、１：１０００）であった。次いで、細胞を固定し、ＤＡＰＩで対比染色した。カバースリップをＦｌｕｏｒｏｍｏｕｎｔＧ（ＳｏｕｔｈｅｒｎＢｉｏｔｅｃｈ）に載置した。Ｏｐｅｎｌａｂソフトウェアと連結されたＺｅｉｓｓ　Ａｘｉｏｐｌａｎ２落射蛍光顕微鏡で画像を獲得した。ｍｉｔｏｔｒａｃｋｅｒの共焦点像を、Ｚｅｉｓｓ　ＬＳＭ　７１０レーザー走査型共焦点顕微鏡で撮影した。１００倍対物レンズおよび示されている代表的な画像を使用して、条件当たり１０ランダムフィールドを獲得した。ガラスカバースリップをＦｌｕｏｒｏｍｏｕｎｔＧとともにプレート上に直接載置し、Ｚｅｉｓｓ　Ａｘｉｏｐｌａｎ２落射蛍光顕微鏡で画像を撮影した。

【１２８６】

（ペプチドライブラリースクリーニング）

ペプチド混合物（５０ｍＭ）を、マルチウェルプレート中、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、２５ｍＭ　$MgCl_2$、０．２５ｍＭ　ＤＴＴ、１２．５ｍＭ　ｂ－グリセロリン酸塩、５ｍＭ　ＥＧＴＡ、２ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．１％Ｔｗｅｅｎ２０、および５０ｍＭ　ＡＴＰ（０．０３ｍＣｉ／ｍｌ）中の示されているキナーゼの存在下、３０℃で２時間にわたってインキュベートした。各反応物のアリコートを、ストレプトアビジンでコーティングされた膜（Ｐｒｏｍｅｇａ）に移し、これを、前述した通りに、クエンチし、洗浄し、乾燥させた。膜をホスホイメージャースクリーンに曝露して、放射性標識の組込みを定量化した。Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌを使用して、ヒートマップを生成した。

【１２８７】

（質量分析）
２９３Ｔ細胞において過剰発現されているＭｙｃ　ＵＬＫ１を、抗Ｍｙｃ抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）とともに腹腔内注射した、ビヒクル、Ａ７６９，６６２、またはフェンホルミンのいずれかで処理し、ＳＤＳ　ｐａｇｅゲル上で泳動させ、クマシー染色した。ＵＬＫ１に対応するゲル上のバンドを切り取り、ジチオスレイトールによる還元、ヨードアセトアミドによるアルキル化、およびトリプシンまたはキモトリプシンによるｐＨ８．３で終夜のゲル内消化、続いて、逆相マイクロキャピラリー／タンデム質量分析（ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ）に供した。ＬＣ／ＭＳ／ＭＳは、Ｅａｓｙ－ｎＬＣ　ｎａｎｏｆｌｏｗ　ＨＰＬＣ（Ｐｒｏｘｅｏｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を、ＬＴＱ－Ｏｒｂｉｔｒａｐ　ＸＬ質量分析計と連結された自己充填内径７５μｍ×１５ｃｍのＣ１８カラム（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）とともに使用して、データ依存性獲得および陽イオンモードにて、３００ｎＬ／分で実施した。ＡＭＰＫ予測リン酸化部位からのペプチドイオンは、定量的分析のためのＭＳ／ＭＳモードにおいても標的となった。イオントラップにおける衝突誘起解離を介して収集されたＭＳ／ＭＳスペクトルは、Ｓｅｑｕｅｓｔ（Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ　Ｂｒｏｗｓｅｒ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を、Ｓｅｒ／Ｔｈｒ／Ｔｙｒリン酸化（＋７９．９７）および試料処理アーチファクトＭｅｔ酸化（＋１５．９９）、ＡｓｎおよびＧｌｎの脱アミド（＋０．９８４）ならびにＣｙｓアルキル化（＋５７．０２）のための差示的な修飾とともに使用して、連接した標的およびデコイ（逆）単一のエントリＵＬＫ１および完全なＳｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔタンパク質データベースに対して探索した。リン酸化および非リン酸化ペプチド配列は、下記のＳｅｑｕｅｓｔスコアリング閾値を最初に渡した場合に同定した：標的データベースに対して、１＋イオン、Ｘｃｏｒｒ≧２．０Ｓｆ≧０．４、Ｐ≧５；２＋イオン、Ｘｃｏｒｒ≧２．０、Ｓｆ≧０．４、Ｐ≧５；標的タンパク質データベースに対して、３＋イオン、Ｘｃｏｒｒ≧２．６０、Ｓｆ≧０．４、Ｐ≧５。通過するＭＳ／ＭＳスペクトルを手動で検査して、すべてのｂ－およびｙ－断片イオンが、割り当てられた配列および修飾部位とアラインしていることを確かめた。リン酸化の正確な部位の決定は、ＦｕｚｚｙＩｏｎｓおよびＧｒａｐｈＭｏｄを使用して補助し、リン酸化部位マップは、ＰｒｏｔｅｉｎＲｅｐｏｒｔソフトウェア（Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ　Ｂｒｏｗｓｅｒ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ一式、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して作成した。ペプチドヒット（リン酸化および非リン酸化）の偽発見率（ＦＤＲ）は、逆データベースヒットに基づき、１．５％未満であると推測された。

【１２８８】
（アポトーシス分析－ウエスタンブロットおよびフローサイトメトリー）
Ａ５４９細胞（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ１８５番）およびＭＥＦを、２．５×10^5細胞／ｍＬ（すなわち、６ｃｍの培養皿当たり７５０，０００個の細胞）の濃度で播種し、終夜増殖させ（１８時間）、図の説明文において示されている通りに処理した。別段の指示がない限り、「飢餓」はＥＢＳＳであり、「対照」は示された時点に完全血清を加えたＤＭＥＭである。ウエスタンブロットのための試料を、１×氷冷ＰＢＳで１回洗浄し、沸騰しているＳＤＳ溶解緩衝剤（１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ７．５、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、１％ＳＤＳ）中で溶解させた。粉砕後、ＢＣＡ方法（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して溶解物をタンパク質レベルに対して平衡化し、タンパク質の大きさに応じて、８から１５％ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルで分割した。ＰＶＤＦ膜を、製造業者の指示に従って、示されている抗体で終夜プローブした。

【１２８９】
フローサイトメトリー分析のために、細胞を適切な時点で収集し、ＰＢＳ中で１回洗浄し、トリプシン処理し、ペレット化した。Ａｎｎｅｘｉｎ　Ｖ染色のために、細胞を、１×Ａｎｎｅｘｉｎ　Ｖ緩衝剤中で洗浄し、Ａｎｎｅｘｉｎ　Ｖ染色プロトコール（ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）によって記載した通りに処理した。簡潔に述べると、細胞をＡｎｎｅｘｉｎ　Ｖ緩衝剤に１ｍＬ当たり１００万の濃度になるまで再懸濁し、次いで、１００，０００個の細胞を、５μＬのフィコエリトリン（ＰＥ）

がコンジュゲートされたＡｎｎｅｘｉｎ　Ｖ抗体（ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）および５μＬの７－アミノ－アクチノマイシンＤ（７ＡＡＤ）で染色し、次いで、室温で１５分間にわたってインキュベートした。次いで、４００μＬのＡｎｎｅｘｉｎ　Ｖ緩衝剤を、穏やかに混合しながら各試料に添加した。染色した細胞を、ＦＡＣＳｃａｎフローサイトメーター（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ、Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ、ＣＡ）を使用して分析した。フローサイトメトリーデータを、ＦｌｏｗＪｏ　８．６ソフトウェア（Ｔｒｅｅ　Ｓｔａｒ　Ｉｎｃ．、Ａｓｈｌａｎｄ、ＯＲ）を使用して分析した。

【１２９０】

（選択性プロファイリング）

キナーゼ阻害剤特異性プロファイリングアッセイは、最初に、１μＭの化合物１４を使用する４５６キナーゼのパネル（ｗｗｗ　ｄｏｔ　ｄｉｓｃｏｖｅｒｘ　ｄｏｔ　ｃｏｍ）に対するＤｉｓｃｏｖｅＲｘ　ＫＩＮＯＭＥｓｃａｎ競合結合アッセイを使用して行った。次いで、化合物１４と潜在的に相互作用するキナーゼ（１０％未満ＤＭＳＯ対照まで阻害した）を、化合物１４の用量曲線を用いる伝統的なｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイにおいて試験して、酵素活性をモニターし、Ｒｅａｃｔｉｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｙを使用してＩＣ５０曲線を決定した。

【１２９１】

（考察）

（ＵＬＫ１キナーゼコンセンサスリン酸化部位の決定）

その機能に重要となり得るＵＬＫ１の新規基質を同定するために、本発明者らは、ＡＭＰＫについて以前に行った通り、配置された縮退ペプチドライブラリーを使用して最適なＵＬＫ１リン酸化部位コンセンサスモチーフを同定した。これらの実験のための活性ＵＬＫ１を生成するために、エピトープタグ付きＵＬＫ１を、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞および親和性樹脂から溶離したペプチド中、そのサブユニットＦＩＰ２００およびＡｔｇ１３と共発現させた。過去の研究は、適正なＵＬＫ１活性にはＦＩＰ２００およびＡｔｇ１３の会合が必要とされることを実証した。本発明者らの免疫沈降したＵＬＫ１／ＦＩＰ２００／Ａｔｇ１３複合体のｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼ活性を検査するために、本発明者らは、進化を越えて保存されたＵＬＫ１基質であることからｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼ基質としてＡｔｇ１３を、および哺乳動物細胞において報告されている最古のＵＬＫ１基質の１つを利用した。精製されたＵＬＫ１複合体は、用量応答方式でＡｔｇ１３に対して強固なキナーゼ活性を呈した。精製されたＵＬＫ１複合体のこの供給源を、配置された縮退ペプチドライブラリー上でのｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイに供して、その基質に対するＵＬＫ１の配列優先性を反映している特異的なペプチドライブラリーへの$^{32}\gamma$－ＡＴＰの選択的移動を明らかにした。

【１２９２】

本発明者らが決定したＵＬＫ１基質モチーフ配列特異性（図４Ａ）は、ＵＬＫ１の酵母オルソログであるＡｔｇ１についての最近のデータと極めてよく合致したが、これまでに研究されたほとんどのキナーゼと比較して非常に独特である。特に、ＵＬＫ１は、－３位の疎水性残基、特にメチオニンおよびロイシンを好む。加えて、疎水性残基、とりわけフェニルアラニンおよびチロシンのようなバルキーな残基は、＋１位が富化されており、Ａｔｇ１最適モチーフとよく相関している（図４Ｂ）。本発明者らは、最適なＵＬＫ１基質コンセンサス配列に基づいて、最適なペプチド、Ｕｌｋｔｉｄｅを生成し、その効率的な使用を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのＵＬＫ１キナーゼ活性のための代理として検証した（図４Ｂ）。このペプチドから出発して、－３および＋１位を含むキー残基における置換を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイにおける基質としての活性について試験して、両方の位置が最適な配列特異性に重要であることを明らかにした（図４Ｄ）。

【１２９３】

（新規ＵＬＫ１基質の同定）

ＵＬＫ１の位置特異的選択性のマトリックス（図４Ｂ）を使用して、ＵＬＫ１基質コン

センサスと密接に合致している部位についてヒトプロテオームをバイオインフォマティクス的に探索した。本発明者らは、オートファジーにおいてよく確立された高度に保存された役割を有するこれらの候補基質に最初に焦点を合わせることを選択した。ＵＬＫ１リン酸化部位をｉｎ　ｖｉｖｏで定義するために、本発明者らは、野生型ＵＬＫ１が過剰発現された場合に構成的に活性であるという事実を活用し、故に、本発明者らは、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞において野生型またはキナーゼデッドＵＬＫ１と共発現させた場合のエピトープタグ付き候補標的について、グローバルなリン酸化事象を比較した。これらの条件下で候補タンパク質におけるすべてのホスホ－ペプチドを決定するための質量分析を使用することにより、複数のＵＬＫ１コンセンサス部位を有する数個の候補タンパク質が、キナーゼデッドではなく野生型ＵＬＫ１の存在下で高度にリン酸化されたペプチドを含有していることを明らかにした。コンセンサス候補ＵＬＫ１リン酸化部位を有するコアオートファジータンパク質に焦点を合わせると、下流ＡＴＧ構成要素のいずれもこのコンセンサスを含有していなかった（例えば、ＡＴＧ５、ＡＴＧ７、ＡＴＧ３、ＡＴＧ１２）が、上流構成要素の多く（ＦＩＰ２００、ＡＴＧ１３、ＡＴＧ１４、ベクリン）がそのような配列を有していたことは、注目すべきことであった。本発明者らは、ＦＩＰ２００、ＡＴＧ１３およびＡＴＧ１０１を含むＵＬＫ１キナーゼ複合体自体の構成要素に最初に焦点を合わせた。

【１２９４】

Ａｔｇ１０１は、ＵＬＫ１に対する質量分析によって最初に同定され、哺乳動物細胞免疫沈降において、ＵＬＫ１－ＡＴ１３－ＦＩＰ２００複合体の高度に保存された不可欠な構成要素をコードすることが分かった。ＡＴＧ１０１は、Ａｔｇ１３と直接結合していることが分かり、ＵＬＫ１キナーゼ活性のＡｔｇ１３安定化およびその結果として得られる刺激のために重要である。Ａｔｇ１０１における潜在的なＵＬＫ１依存性リン酸化事象をマッピングするために、本発明者らは、ＦＬＡＧタグ付きＡＴＧ１０１を野生型またはキナーゼデッドＵＬＫ１と共発現させ、ＦＬＡＧ－Ａｔｇ１０１免疫沈降物における総ペプチドのＭＳ／ＭＳ分析を実施して、２つの条件下でＡｔｇ１０１における総リン酸化部位をマッピングした。本発明者らは、ヒトＡｔｇ１０１内の２つの特異的セリン部位（Ｓｅｒ１１、Ｓｅｒ２０３）が、キナーゼデッドＵＬＫ１を共発現している細胞中ではなく野生型ＵＬＫ１を有する細胞中において、化学量論的にリン酸化されていることを観察した（図５Ａ）。顕著には、これらの２つのＵＬＫ１依存性リン酸化部位は、最適なＵＬＫ１基質モチーフによく適合しており、これらがｉｎ　ｖｉｖｏでの直接的なＵＬＫ１基質であってよいことを示唆している。ｉｎ　ｖｉｖｏでのＵＬＫ１リン酸化をさらに探究するために、本発明者らは、Ｐｈｏｓ－ｔａｇ　ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上におけるそのマイグレーションを検査し、これにより、リン酸結合複核金属複合体を使用して、リン酸化事象を含有するタンパク質上での移動度シフトを強調した。ＨＥＫ２９３細胞において過剰発現された場合のＰｈｏｓｔａｇ含有ゲル上でのＡＴＧ１０１のパターンを、野生型もしくはキナーゼデッドＵＬＫ１またはベクター対照と比較することにより、リン酸化を示す強固な移動度変化が明らかになった（図５Ａ、下パネル）。ＡＴＧ１０１　Ｓｅｒ１１の突然変異は、移動度変化の大部分を消失させ、これがＳｅｒ１１／Ｓｅｒ２０３二重突然変異体においてさらに増強され、故に、質量分析によって潜在的なＵＬＫ１依存性部位としてのそれらの同定を裏付けた。本発明者らは、次に、ＦＩＰ２００およびＡＴＧ１３リン酸化事象の同様の分析を実施して、そのリン酸化が過剰発現されたＵＬＫ１によってｉｎ　ｖｉｖｏで誘発された、ＵＬＫ１基質コンセンサスを有するＦＩＰ２００およびＡｔｇ１３において、複数のセリン部位を発見した（図１０Ａ～図１０Ｃ）。

【１２９５】

次に、本発明者らは、オートファジー開始時にＵＬＫ１複合体の下流にあるベクリン／Ｖｐｓ３４複合体の構成要素を検査した。ここで、本発明者らは、ベクリンにおいて、最適なＵｌｋ１コンセンサスに適合し、Ｐｈｏｓｔａｇゲル上でのベクリン移動度変化に寄与する、複数のセリンを同定した（図５Ｃ）。これらの部位の１つ、Ｓｅｒ１５は、最近発見され、オートファジー誘導において保存された役割を果たすことが報告された。Ｐｈ

ｏｓｔａｇゲル上でのベクリン移動度を検査する本発明者らのデータは、活性ＵＬＫ１と共発現させた際に、３つのセリン（Ｓｅｒ１５、Ｓｅｒ３０、Ｓｅｒ３３７）が消失した場合に限り、移動度を対照レベルまで低減させないことを示唆している。ベクリン複合体の別の構成要素、アンブラ１の検査は、ｉｎ　ｖｉｖｏでの複数のＵＬＫ１依存性リン酸化事象を明らかにし、ベクリン－Ｖｐｓ３４複合体の多くの構成要素がＵＬＫ１によって標的とされ得ることを示唆していた（図１０Ｃ）。最後に、本発明者らは、ＵＬＫ１基質として同じく最近報告された、既知のＵＬＫ１インタラクター、シンテニン－１を検査した。ここで、本発明者らは、以前に報告されたｉｎ　ｖｉｔｒｏリン酸化部位、Ｓｅｒ６が、第２の部位Ｓｅｒ６１とともに、ＵＬＫ１の存在下、ｉｎ　ｖｉｖｏでのシンテニン－１の変更された移動度の原因であることを見出す（図５Ｅ）。顕著には、これらの部位はいずれも、ペプチドライブラリーを使用して本発明者らが定義したＵＬＫ１コンセンサスと合致する。

【１２９６】

２および４ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の間に含有するこれらの基質のすべてとは対照的に、本発明者らは、調節された見かけの単一部位：Ｖｐｓ３４を有する単一タンパク質のみを見出した。Ｖｐｓ３４の高度に保存されたＳｅｒ２４９は、野生型と共発現させた場合にはＨＥＫ２９３細胞において化学量論的にリン酸化されたが、キナーゼデッドＵＬＫ１ではされなかった（図６Ａ～図６Ｂ）。キナーゼデッドＶｐｓ３４を基質として使用するＩｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイは、Ｓｅｒ２４９における単一のセリンのアラニンへの置換が、ＵＬＫ１によるＶｐｓ３４のｉｎ　ｖｉｔｒｏリン酸化を消失させることを明らかにし（図６Ｃ）、これは、ＵＬＫ１と共発現させた場合、通常のＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上であってもＳｅｒ２４９Ａｌａ突然変異体を有するＶｐｓ３４タンパク質の有意な移動度シフトの消失と並行していた（図６Ｄ）。

【１２９７】

本発明者らは、リン酸化不可能な（Ｓｅｒ２４９Ａｌａ）またはリン酸化模倣（Ｓｅｒ４９Ａｓｐ）突然変異体をコンディショナルＶｐｓ３４　ｆｌｏｘｅｄネズミ胚線維芽細胞に導入することによって、ＵＬＫ１によるＶｐｓ３４リン酸化の潜在的な機能を探究した。適正なオートファジーおよび最終的な細胞生存能力のためのＶｐｓ３４の要件を最初に裏付けた後、本発明者らは、オートファジーにおけるＶｐｓ３４機能の４つのアッセイにおいて、突然変異体の効果を試験した：飢餓後のＭＥＦにおけるＬＣ３およびｐ６２代謝回転、ｐ４０ＦＸ－ＧＦＰ免疫学的局在決定によって検出される場合のｉｎ　ｖｉｖｏでのＰＩ３Ｐ生成、ｉｎ　ｖｉｖｏでのＧＦＰ－ＤＦＣＰ１免疫学的局在決定によって検出される場合のオートファゴソーム形成、飢餓後の細胞生存能力、ならびにオートファジーと無関係な一般的Ｖｐｓ３４機能の測定としてのＥＧＦＲ代謝回転。Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９は、本発明者らが検査した条件下では、これらの活性のいずれも制御しないように思われた。ＵＬＫ１がＳｅｒ２４９を誘発すると同時にベクリンおよびアンブラ１における複数のリン酸化事象も調節していることを考慮すると、これは、異なるベクリン－Ｖｐｓ３４サブ複合体に対するＵｌｋ１の加算効果が、さらなる研究を必要とする高度に調節された一連の事象となると予想されることを示唆している。

【１２９８】

本発明者らは、次に、Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９に対するホスホ特異的抗体を開発し、そのシグナルは、ＵＬＫ３ではなくＵＬＫ１またはＵＬＫ２を、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＳｅｒ－２４９Ａｌａではなく野生型突然変異体と共発現させた場合に増大した（図６Ｅ）。このホスホ－Ｓｅｒ２４９　Ｖｐｓ３４抗体を使用して、本発明者らは、次に、その感受性を市販のホスホ－Ｓｅｒ１５ベクリン抗体と直接比較して、キナーゼではなく野生型ＵＬＫ１がＨＥＫ２９３Ｔ細胞において共発現された場合の各部位の並行誘導を実証した（図６Ｆ）。顕著には、ベクリンのＳｅｒ１５およびＶｐｓ３４のＳｅｒ２４９の側面に位置する残基は、－３および＋１におけるＵＬＫ１選択的部位を越えて、広範囲にわたる配列相同性を共有する（図６Ｆ）。

【１２９９】

（ＵＬＫ１の新規ＡＴＰ競合性阻害剤の開発）
ＵＬＫ１がオートファジーをどのようにして調節するかをさらに検査するために、本発明者らは、ＵＬＫ１の小分子ＡＴＰ競合性キナーゼ阻害剤を同定することを求めた。ｉｎｖｉｔｒｏでのＵＬＫ１キナーゼ活性の阻害剤用の化学化合物のライブラリーをスクリーニングして、本発明者らは、化合物１４を生成するための医薬品化学の努力を介してさらに精巧になるリード化合物を同定した。化合物１４の用量応答分析は、ＵＬＫ１については１０７ｎＭおよびＵＬＫ２キナーゼ活性については７１１ｎＭのｉｎ ｖｉｔｒｏ ＩＣ５０を明らかにした（図７Ａ）。細胞においてＵＬＫ１を阻害する化合物１４および関連誘導体の能力をさらに特徴付けるために、本発明者らは、エピトープタグ付きＶｐｓ３４をＨＥＫ２９３Ｔ細胞において野生型ＵＬＫ１ ｃＤＮＡと共発現させた場合に、Ｖｐｓ３４ Ｓｅｒ２４９のリン酸化を阻害するこれらの化合物の能力を試験した。４０の化合物をスクリーニングして、本発明者らは、約５μＭで使用した場合に過剰発現されたＶｐｓ３４上のＰ－Ｖｐｓ３４を阻害する化合物１４を見出した（図７Ｂ）。本発明者らは、次に、２つの構造的に異なったＵＬＫ１阻害剤に対する、それぞれを有するｃＤＮＡをＨＥＫ２９３Ｔ細胞に導入した場合の、Ｖｐｓ３４セリン２４９対ベクリンセリン１５のリン酸化の感受性を検査した。本発明者らは、ＨＥＫ２９３Ｔにおいて、化合物１４がベクリンＳｅｒ１５およびＶｐｓ３４ Ｓｅｒ２４９を匹敵する程度まで阻害したこと（図７Ｃ）、また、野生型ＵＬＫ１と共発現させた場合に過剰発現されたシンテニン－１およびＡｔｇ１３が受けるバンドシフトを崩壊させること（図１１Ａ）を見出した。

【１３００】
本発明者らは、次に、化合物１４が内因性ＵＬＫ１活性を阻害するか否かを検査した。内因性ＵＬＫ１を活性化するために、本発明者らは、ＭＥＦを、アミノ酸飢餓培地（アール平衡塩類溶液［ＥＢＳＳ］）またはｍＴＯＲ ＡＴＰ競合性阻害剤ＩＮＫ１２８もしくはＡＺＤ８０５５のいずれかで処理した。ＷＴ ＭＥＦにおいて、本発明者らは、ＥＢＳＳ飢餓培地またはｍＴＯＲ触媒阻害剤に応答した内因性ベクリン１およびＡｔｇ１３における移動度シフトを観察し、これは、Ｕｌｋ１／２欠損ＭＥＦにおいては消失した（図７Ｄ）。ＥＢＳＳおよびｍＴＯＲ阻害剤は、ベクリン１における移動度シフトを誘発し、Ａｔｇ１３は、ＷＴ ＭＥＦにおける６９６５共処理によって阻害された（図７Ｄ）。ベクリン１またはＡｔｇ１３のいずれも、Ｕｌｋ１／２欠損ＭＥＦにおけるＥＢＳＳまたはｍＴＯＲ触媒阻害剤いずれかによる処理時に移動度シフトを受けず、６９６５共処理で、それらの基本的な移動度におけるさらなる減少は観察されなかった。ある特定の実施形態では、ｍＴＯＲ阻害剤および飢餓培地によって誘発された、内因性ベクリン１およびＡｔｇ１３において観察された移動度シフトは、ＷＴにおいてのみ発生しＵｌｋ１／２欠損ＭＥＦにおいてはしないため、内因性ＵＬＫ１／２による内因性ベクリン１／Ａｔｇ１３のリン酸化を反映している。

【１３０１】
（化合物１４は高度に選択的なＵＬＫ１阻害剤である）
本発明者らは、次に、４５６の精製したヒトキナーゼのＤｉｓｃｏｖｅＲｘ ＫＩＮＯ ＭＥｓｃａｎパネルおよびその後の競合結合アッセイを使用して、化合物１４の特異性を検査した。図７Ｄに見られる通り、化合物１４は、非常に選択的であり、１０μＭで試験した場合、９５％超の８つのキナーゼおよび９０％超の１９のキナーゼのみを阻害した。対照の３５％未満を阻害したキノームの％によって測定した場合、化合物１４のＳ（３５）選択指数＝０．１２３であり、ここで、Ｓ（３５）＝（３５未満の％対照を有する非変異キナーゼの数）／（試験された非変異キナーゼの数）であり（図１１Ｂ）、これは、Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標）およびラパチニブを含む臨床腫瘍学における広範な使用でのいくつかのキナーゼ阻害剤に匹敵し、エルロチニブ、ソラフェニブ、およびダサチニブを含む、臨床腫瘍学の使用におけるいくつかの他のキナーゼ阻害剤よりも選択的である。顕著には、このＡＴＰ結合ポケット競合アッセイによって、化合物１４は、ＦＡＫ、Ｓｒｃ、Ａｂｌ、およびＪａｋ３を、Ｕｌｋ１と同様のＩＣ５０で阻害し（図７Ｄ）、これは、ＵＬＫ１以外として顕著であり、該化合物がヒットする他のキナーゼはすべて、チロシン残

基に対して作用する。
【１３０２】
その最上位の結合キナーゼに対する化合物１４の選択性のよりよく確立された測定を使用するために、本発明者らは、伝統的なｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイにおいてこれらのキナーゼのその阻害に関する用量応答曲線を検査した。ここで、本発明者らは、化合物１４によって最も抑制された１０のキナーゼをＡＴＰ結合アッセイによって試験した。この分析から、ＵＬＫ１、ＦＡＫ、ＪＡＫ２、およびＡｕｒｏｒａＡキナーゼが、化合物１４によって同等に阻害されたとして出現した。化合物１４が、これらの４つのキナーゼを、本発明者らが検査した異なるアッセイのすべてにわたってまったく同等に阻害したとしても、これは、臨床腫瘍学において今日広く使用されているＡＴＰ競合性キナーゼ阻害剤の一握りを除いてすべてよりもなお一層大きい選択性であることに留意することが重要である。本発明者らは、次に、培養中の細胞における種々のキナーゼの下流のシグナル伝達を抑制する化合物１４の能力を検査した。本発明者らは、１μＭにおいて、化合物１４が、ＨＥＫ２９３細胞においてＵｌｋ１の阻害に匹敵する程度までＦＡＫおよびＡｕｒｏｒａＡキナーゼシグナル伝達を低減させることを見出した。同様に、化合物１４は、ＭＥＦにおいてＵＬＫ１と匹敵するほどにＦＡＫおよびＡｕｒｏｒａＡも阻害した。
【１３０３】
（ＳＢＩ－０，２０６，９６５はｍＴＯＲ阻害によって誘発されたオートファジーを抑制し、これはＵＬＫ１　ｓｉＲＮＡによって表現型模写される）
オートファジーおよび細胞生存をブロックする化合物１４の能力を試験するために、最初の研究を、ｍＴＯＲ阻害に対して高度に感受性である、Ａ５４９肺がん細胞において実施した。本発明者らは、触媒ＡＴＰ競合性ｍＴＯＲキナーゼ阻害剤ＡＺＤ８０５５が、Ｃｙｔｏ－ＩＤオートファジー色素の蓄積によって可視化されている通りの強固なオートファジーを誘発し、この効果は５μＭの６９６５による処理によって強く抑制されたことを観察した（図９Ｅ）。次に、本発明者らは、ＵＬＫ１対化合物１４によって阻害された他のキナーゼについて要件を遺伝的に評価して、薬理学的なｍＴＯＲ阻害後にオートファジーを誘発した。ＧＦＰ－ＬＣ３斑点を定量化するための強固なハイスループット顕微鏡法は、ＧＦＰ－ＬＣ３構築物を安定的に発現しているＰＣ３前立腺がん細胞株を使用して確立された。このアッセイを使用して、本発明者らは、化合物１４との最良の結合としてＤｉｓｃｏｖＲｘスクリーニングにおいて同定された最上位２０のキナーゼの集中ＲＮＡｉ分析を実施した。対照ｓｉＲＮＡをトランスフェクトした細胞のウェルに対する定量的測定は、ｍＴＯＲ触媒阻害剤ＩＮＫ１２８またはＡＺＤ８０５５のいずれかによる処理後のＧＦＰ－ＬＣ３斑点形成における、一致する２倍の誘導を明らかにした（図９Ｄおよび図９Ｆ）。１８の試験されたキナーゼのうち、際立って、唯一のキナーゼｓｉＲＮＡ、ＵＬＫ１が、ｍＴＯＲ阻害剤によって誘発されたＬＣ３斑点をほぼ完全に消失させた（図９Ｄ）。ｍＴＯＲ阻害によって誘発されたオートファジー応答をほぼ完全に取り除くＵＬＫ１ｓｉＲＮＡの能力は、少なくともこの細胞株において、ＵＬＫ１が、ｍＴＯＲ抑制に応答してオートファジーを刺激するために必須であることを示唆している。
【１３０４】
（栄養枯渇後の化合物１４はＵＬＫ１依存性細胞生存を予防する）
オートファジーの最もよく確立された機能の１つは、栄養枯渇の条件下で細胞生存を促進することである。例えば、ＭＥＦにおけるＡＴＧ５の遺伝的除去は通常の培地条件では細胞の細胞生存に効果を有さないが、そのような細胞が飢餓培地に入れられると、対照細胞と比較して大幅に加速された速度でアポトーシスを受ける。同様に、本発明者らは、ＵＬＫ１およびＵＬＫ２に対するＲＮＡｉが、栄養枯渇条件下での細胞生存能力の損失において、ＡＴＧ５に対するＲＮＡｉを表現型模写することを以前に実証した。本発明者らの小分子ＵＬＫ１阻害剤が栄養枯渇条件下で細胞生存を同様に制御するか否かを検査するために、本発明者らは、通常の培地、アミノ酸枯渇培地、またはグルコース枯渇培地という状況において、ＭＥＦを化合物１４で処理した。アミノ酸枯渇後２４時間で、ビヒクル処理したＭＥＦの２０％が、伝統的なアポトーシスマーカーであるＡｎｎｅｘｉｎＶに対し

て陽性であった（図８Ａ）のに対し、化合物１４で処理した細胞の５０％がＡｎｎｅｘｉｎＶ陽性であった。同様の効果がグルコース枯渇ＭＥＦにおいても見られ、ここで、化合物１４は、細胞死も促進した。アミノ酸飢餓細胞のイムノブロット経時分析は、活性開裂カスパーゼ－３およびその標的ＰＡＲＰの開裂が、飢餓化合物１４で共処理された細胞においてのみかなり観察されたことを明らかにし（図８Ｂ）、これは、免疫細胞化学によるアポトーシスマーカーと並行していた（図８Ｃ）。興味深いことに、イムノブロット分析は、化合物１４処理が、ＵＬＫ１およびＡｔｇ１３タンパク質レベルの損失を誘発したが、栄養枯渇条件においてのみであり、栄養豊富条件ではしなかったことを明らかにした。おそらくＵＬＫ１が活性化されているこの状況においてのみ、化合物１４の直接結合がＵＬＫ１代謝回転を刺激する（図８Ｂ）。

【１３０５】

（小分子ＵＬＫ１阻害剤は触媒ｍＴＯＲ阻害剤に対する細胞増殖抑制応答を細胞毒性応答に変換する）

腫瘍細胞、特に、化学療法または標的治療薬からの代謝的ストレスに直面している腫瘍細胞の生存におけるオートファジーの役割には、大きな関心が寄せられてきた。本発明者らは、次に、化合物１４が、オートファジーが積極的に関わっている条件下で選択的に、腫瘍細胞においてＭＥＦと同様にアポトーシスを促進するか否かを検査した。Ｕ８７ＭＧ膠芽細胞腫細胞およびネズミＫｒａｓ　ｐ５３肺癌細胞において、化合物１４は、栄養飢餓状態で選択的にアポトーシス（ＡｎｎｅｘｉｎＶ＋細胞）を促進した（図９Ａ）。ｍＴＯＲ活性がＵＬＫ１活性の支配的調節因子であること、および本発明者らが以前にｍＴＯＲ触媒阻害剤による細胞の処理がＵＬＫ１活性を誘発するために十分であることに留意していたことを考慮して、本発明者らは、ｍＴＯＲ触媒阻害剤による治療の文脈において、ＵＬＫ１阻害剤に付加する効果を検査した。ｍＴＯＲＣ１阻害に対して感受性であるようによく確立された細胞株、Ａ５４９肺がん細胞を使用して、本発明者らは、一定の細胞増殖抑制成長の停止を誘発する１マイクロモル用量のｍＴＯＲ触媒阻害剤ＡＺＤ８０５５を保ちながら、漸増用量のＵＬＫ１阻害剤で処理した。本発明者らは、ＡＺＤ８０５５と組み合わせた５μＭの化合物１４が、５μＭの化合物１４単独の９％またはＡＺＤ８０５５単独で処理したそれらの細胞の６％と比較して、Ａ５４９細胞の２２％においてアポトーシスを引き起こしたことを観察した。Ａｎｎｅｘｉｎ－Ｖ＋アポトーシスＡ５４９細胞の誘導は、化合物１４の１０または２０μＭ投薬時にさらに一層劇的に高められた（図９Ｃ）。ＵＬＫ１阻害剤と組み合わせた栄養枯渇のあるＭＥＦにおいて観察された通り、イムノブロット分析は、細胞死のＦＡＣＳ分析と並行して、ＵＬＫ１およびｍＴＯＲ阻害剤の組合せのみが、Ａ５４９細胞においてカスパーゼ活性化を引き起こすことを明らかにした（図９Ｂ）。総ＵＬＫ１レベルおよびＡｔｇ１３レベルの分解は、オートファジー活性化刺激（ＡＺＤ８０５５）およびＵＬＫ１阻害剤の存在下でのみ、先の通りに観察された。

【１３０６】

ＵＬＫ１がｍＴＯＲ阻害後にその効果を媒介する化合物１４の重要な標的であることを実証するための別の検査として、ｍＴＯＲ阻害剤ＡＺＤ８０５５による処理後にＬＣ３斑点形成を調節する、化合物１４の最上位の５つのキナーゼ標的のそれぞれのＲＮＡｉ媒介性抑制の能力を検査した。図９Ｄに見られる通り、ＵＬＫ１に対するＲＮＡｉは、ＬＣ３斑点を誘発するＡＺＤ８０５５の能力を完全に取り除いたのに対し、ＦＡＫ、Ｓｒｃ、ＡｕｒｏｒａＡまたはＪＡＫ３に対するＲＮＡｉは、効果を有さなかった。これらの所見は、細胞増殖をｍＴＯＲに依存している腫瘍細胞が、ｍＴＯＲ阻害時にＵＬＫ１を誘発し、これが細胞生存機構の役割を果たすという、本発明者らの仮説を支持するものである。腫瘍細胞をＵＬＫ１阻害剤で前処理する場合、ＵＬＫ１のｍＴＯＲ依存性活性化および付随する生存有益性を予防する。本発明者らは、ＵＬＫ１小分子阻害剤が、高レベルのｍＴＯＲ活性に集中している腫瘍において最も有効であると期待している（図３）。

【１３０７】

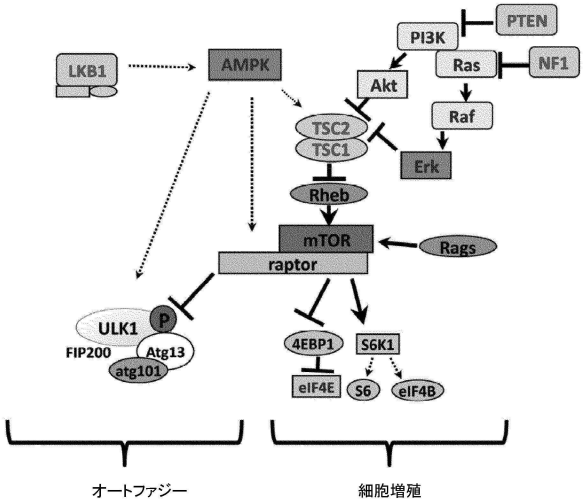
開示化合物、組成物および方法の原理が適用され得る多くの可能な実施形態を考慮して、例証されている実施形態は本発明の好ましい例に過ぎず、本発明の範囲を限定するもの

として解釈されるべきではないことを認識すべきである。

【図面】

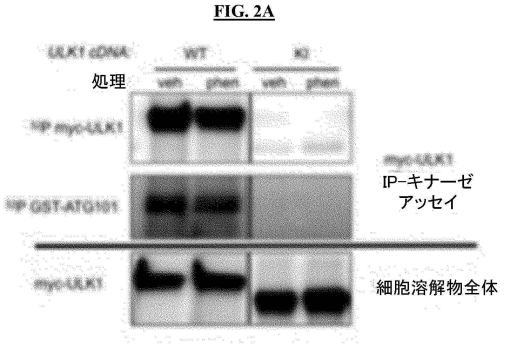
【図１】

FIG. 1



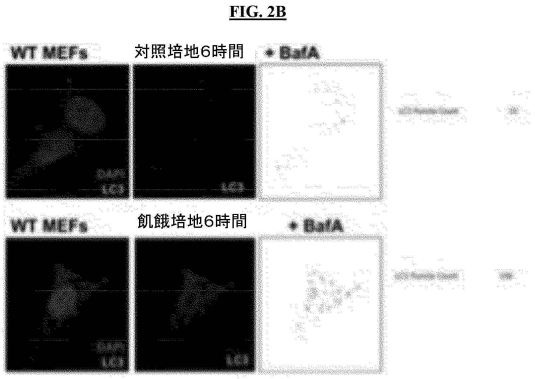
【図２Ａ】

FIG. 2A



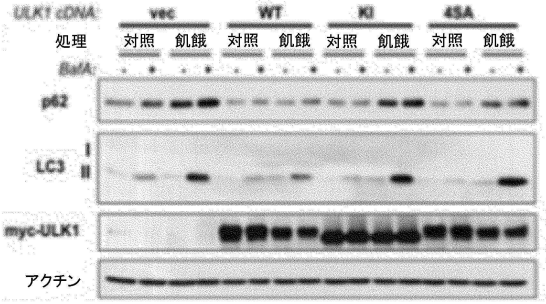
【図２Ｂ】

FIG. 2B



【図２Ｃ】

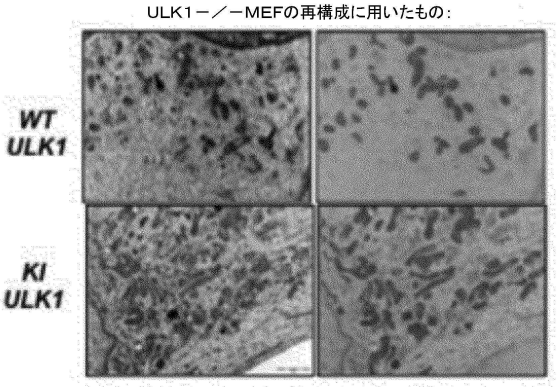
FIG. 2C



【図２Ｄ】

FIG. 2D

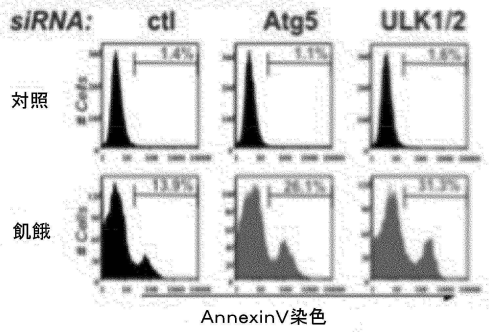
ULK1－／－MEFの再構成に用いたもの：



【図２Ｅ】

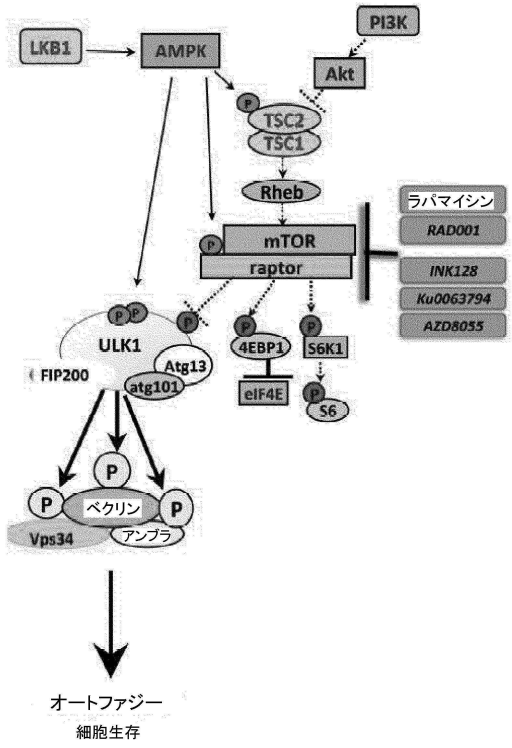
FIG. 2E

RNAiで処理したWT MEF：



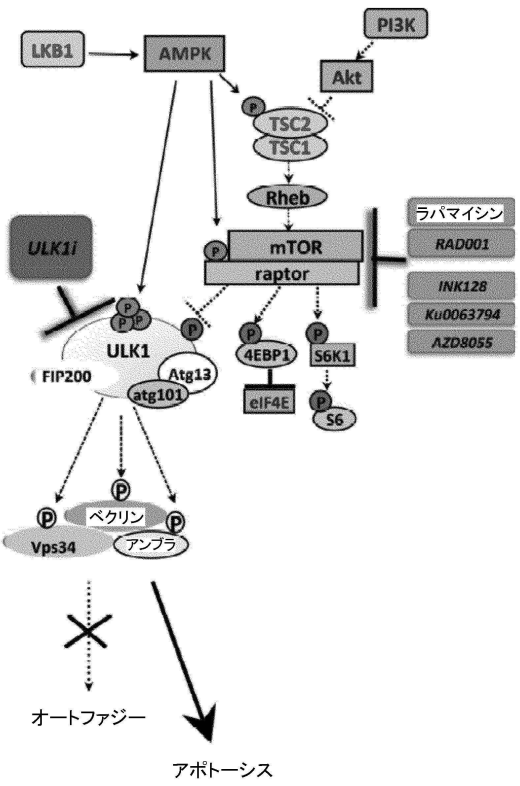
【図３Ａ】

FIG. 3A



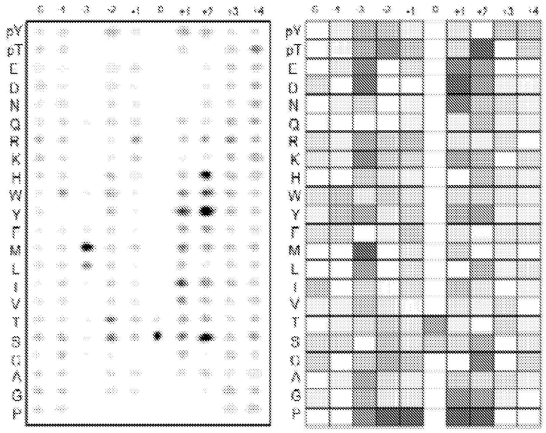
【図３Ｂ】

FIG. 3B



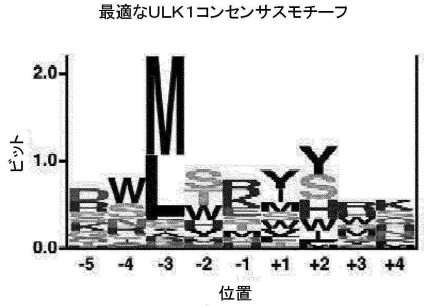
【図４Ａ】

FIG. 4A



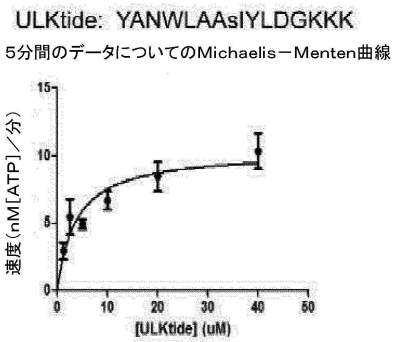
【図４Ｂ】

FIG. 4B



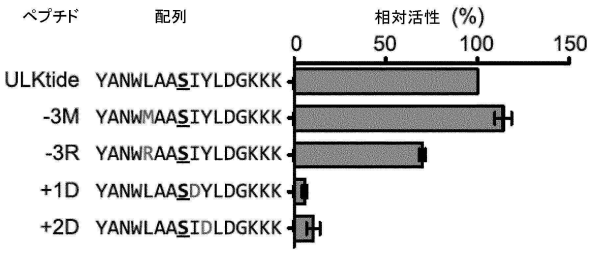
【図４Ｃ】

FIG. 4C



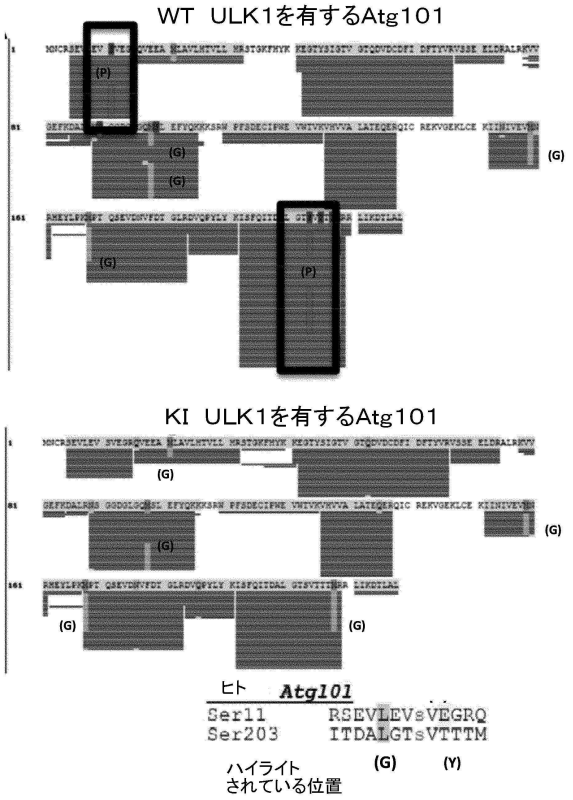
【図４Ｄ】

FIG. 4D



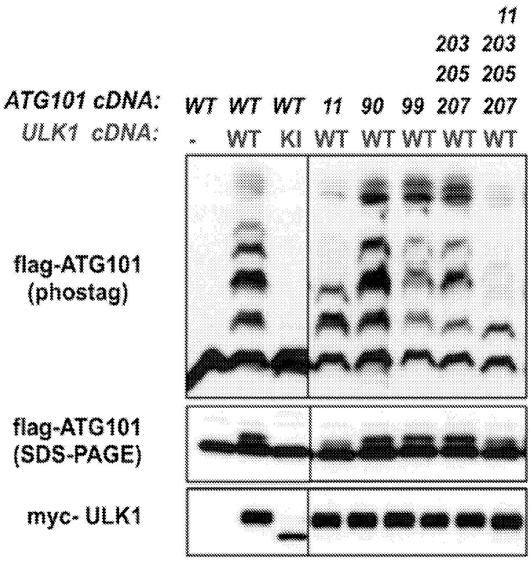
【図５Ａ】

FIG. 5A



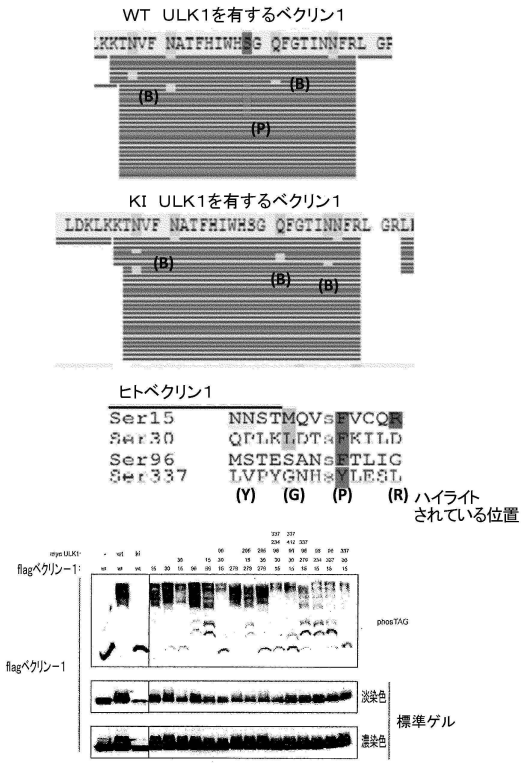
【図５Ｂ】

FIG. 5B



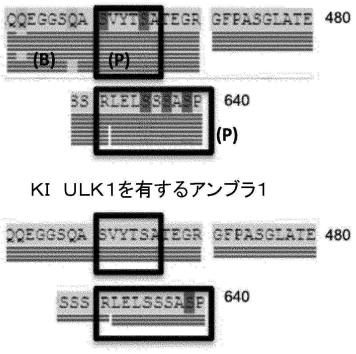
【図５Ｃ】

FIG. 5C



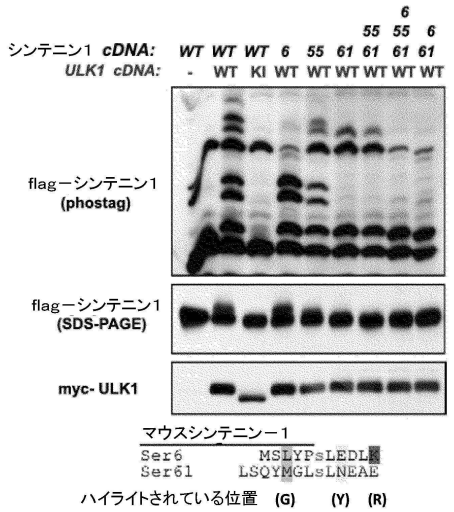
【図５Ｄ】

FIG. 5D



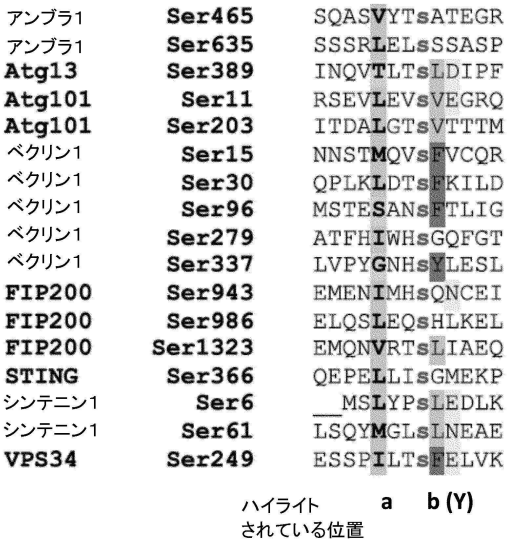
【図５Ｅ】

FIG. 5E



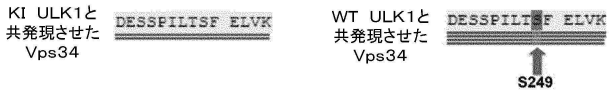
【図５Ｆ】

FIG. 5F



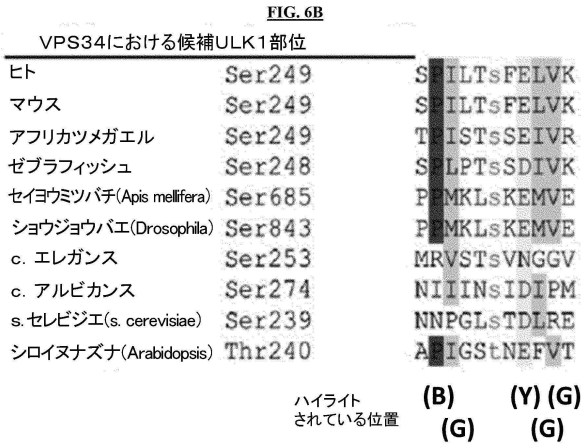
【図６Ａ】

FIG. 6A



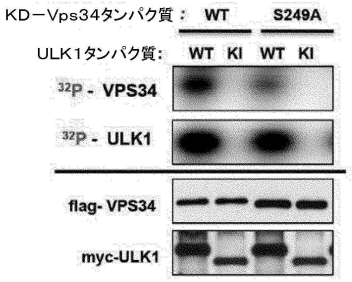
【図６Ｂ】

FIG. 6B



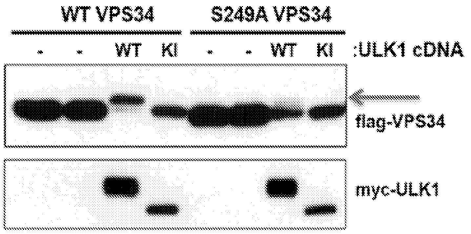
【図６Ｃ】

FIG. 6C



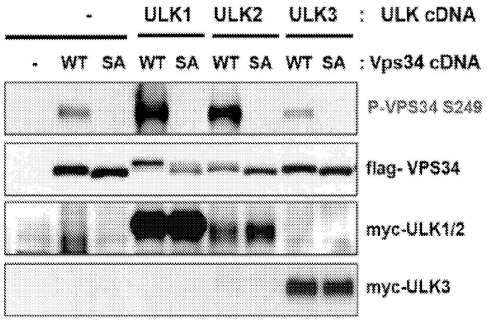
【図６Ｄ】

FIG. 6D



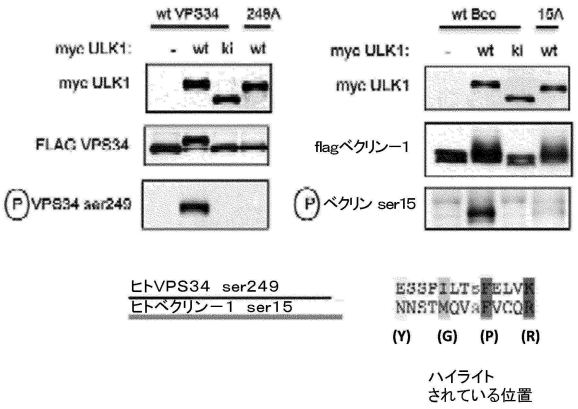
【図６Ｅ】

FIG. 6E



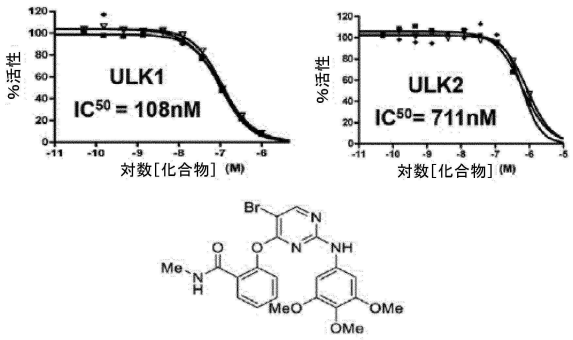
【図６Ｆ】

FIG. 6F



【図７Ａ】

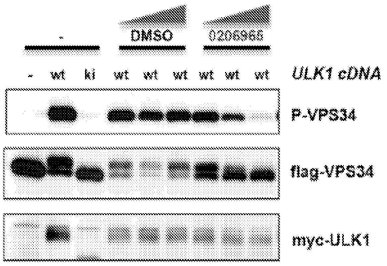
FIG. 7A



化合物14（「0296965」または「6965」とも称される）

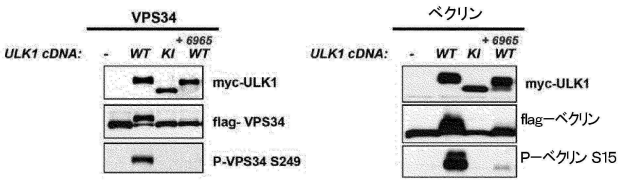
【図７Ｂ】

FIG. 7B



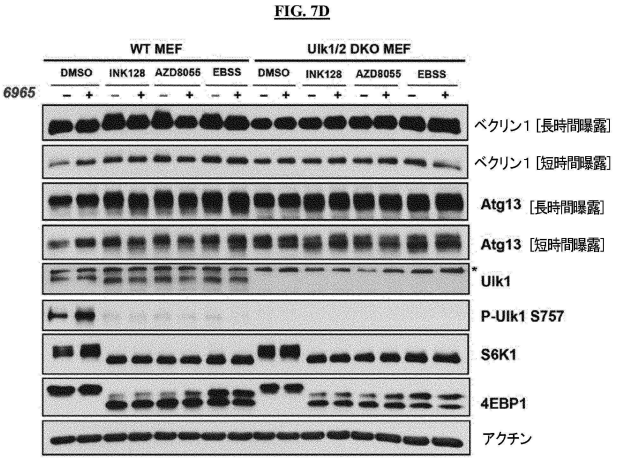
【図７Ｃ】

FIG. 7C



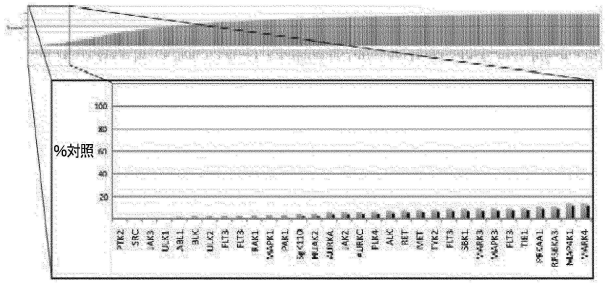
【図７Ｄ】

FIG. 7D



【図７Ｅ】

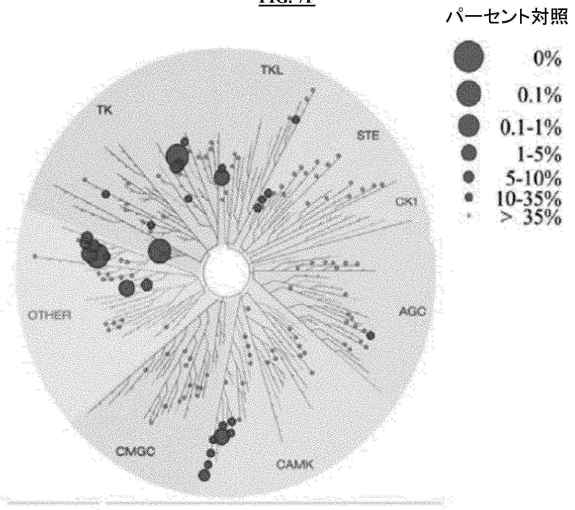
FIG. 7E



キナーゼ	相対的IC50	ULK1に対する倍率
FAK	4.122E-08	0.4
c-Src	5.674E-07	5.7
JAK3	5.954E-07	6.0
ULK1	1.08E-07	1.0
ABL1 (T315I)	2.352E-06	23.5
BLK	2.128E-06	21.3
ULK2	7.110E-07	6.6
FLT3	7.932E-08	0.8
IRAK1	9.313E-07	9.3
ERK2/MAPK1	8.338E-06	83.4

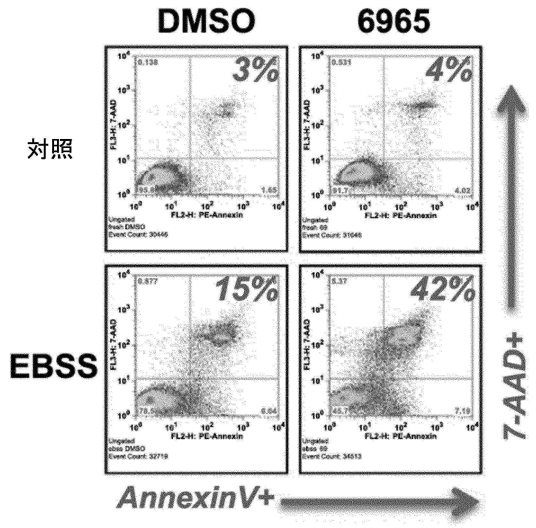
【図７Ｆ】

FIG. 7F



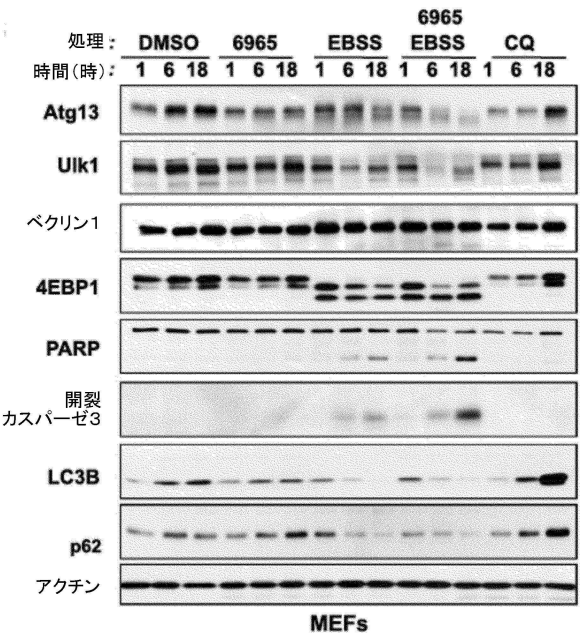
【図８Ａ】

FIG. 8A



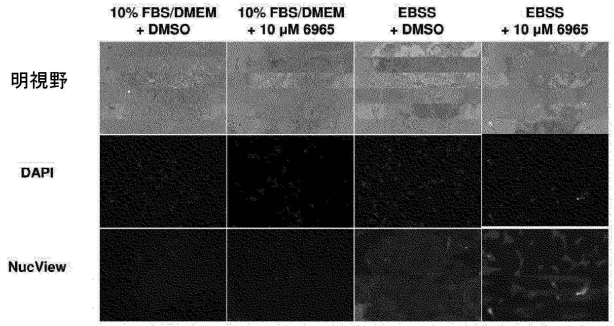
【図８Ｂ】

FIG. 8B



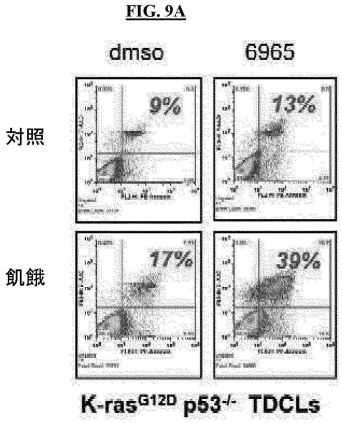
【図８Ｃ】

FIG. 8C



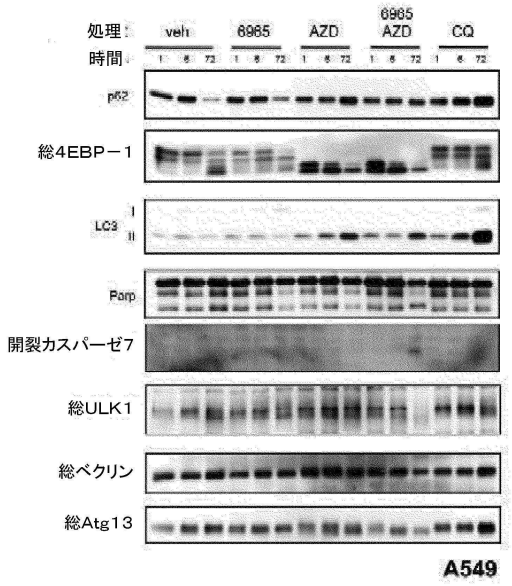
【図９Ａ】

FIG. 9A



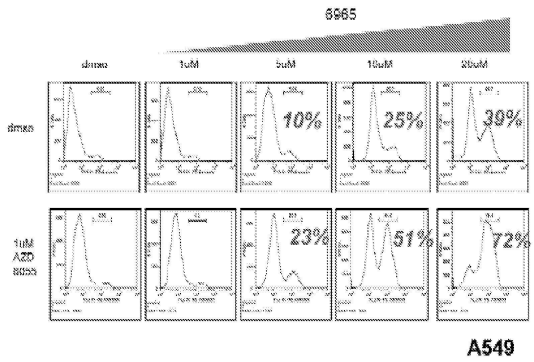
【図９Ｂ】

FIG. 9B



【図９Ｃ】

FIG. 9C



【図９Ｄ】

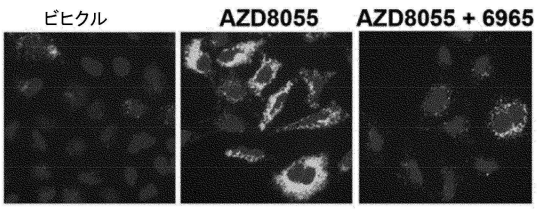
FIG. 9D

siRNAプール	遺伝子記号	DMSO AVG	DMSO STD	1uM AZD 8055 AVG	1uM AZD 8055 STD	1uM INK128 AVG	1uM INK128 STD
	siRNA対照	9.8	0.1	20.2	0.7	19.9	0.8
	ULK1	6.9	0.4	8.5	0.3	8.4	1.9
	ULK2	11.7	2.4	20.0	1.1	21.1	0.6
	PTK2 (FAK)	9.5	0.1	20.0	0.4	20.7	1.5
	SRC	11.6	0.2	22.8	0.0	22.6	1.0
	c-SRC	12.1	0.2	23.5	0.1	21.6	1.1
	JAK3	9.8	0.7	18.1	0.5	19.1	1.2
	JAK2	11.8	0.5	20.3	0.9	17.9	0.8
	ABL1	8.1	0.1	18.9	0.5	16.1	0.6
	BLK	10.1	0.6	18.3	0.5	20.0	0.9
	FLT3	9.7	0.1	15.3	0.0	17.2	1.5
	IRAK1	12.5	1.3	16.9	2.3	17.6	0.8
	AURKA (AuroraA)	13.1	0.8	16.2	3.7	17.1	0.9
	AURKC (AuroraC)	9.8	1.3	18.2	0.9	20.8	1.9
	SNARK (NUAK2)	13.8	0.7	16.4	1.2	14.8	0.1
	TYK2	8.8	1.3	16.5	3.2	13.0	1.9
	PAK1	9.5	0.8	16.6	0.1	17.8	1.0
	MAPK1 (ERK2)	9.5	0.3	16.3	0.1	18.7	1.1
	PLK4	9.6	0.1	19.9	1.6	19.8	2.8

細胞当たりの斑点

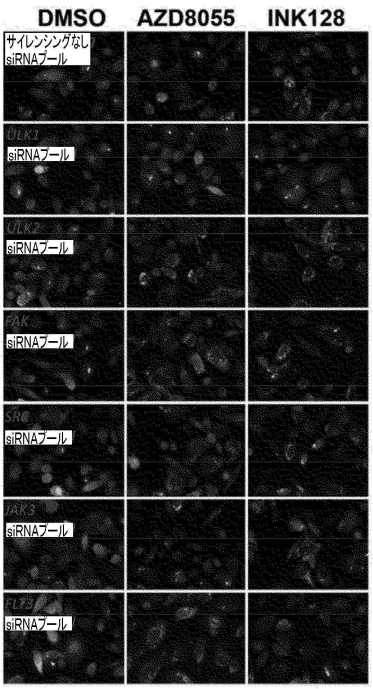
【図９Ｅ】

FIG. 9E



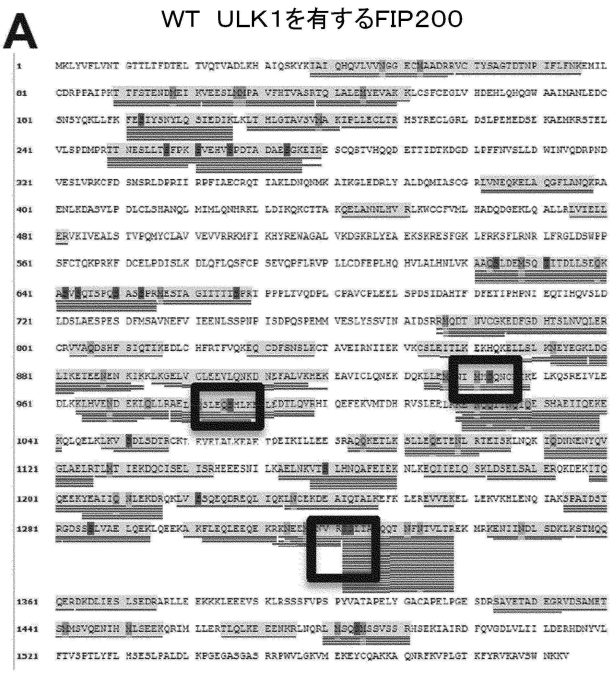
【図９Ｆ】

FIG. 9F



【図１０Ａ－１】

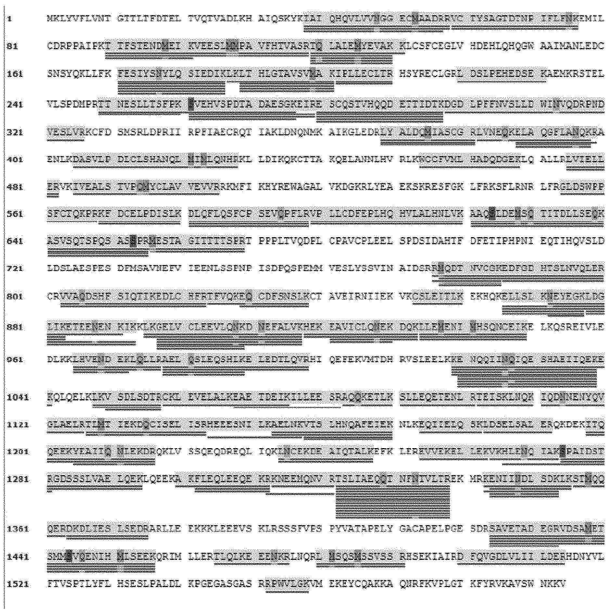
FIG. 10A



【図１０Ａ－２】

FIG. 10A continued

KI ULK1を有するFIP200

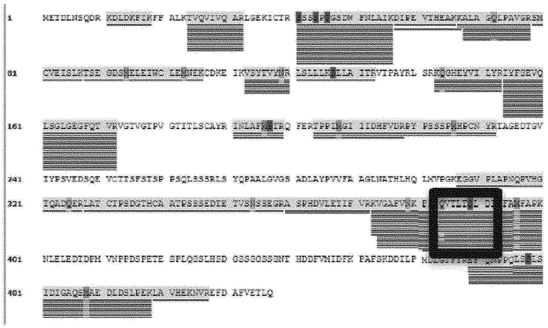


【図１０Ｂ】

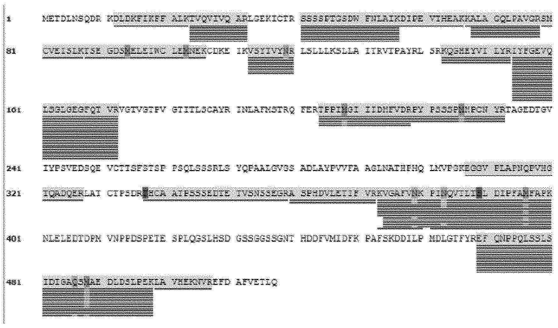
FIG. 10B

B

WT ULK1を有するATG13



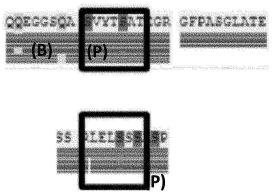
KI ULK1を有するATG13



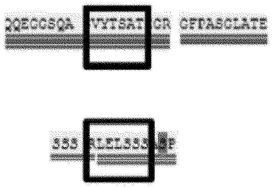
【図１０Ｃ】

FIG. 10C

WT ULK1を有するアンブラ1

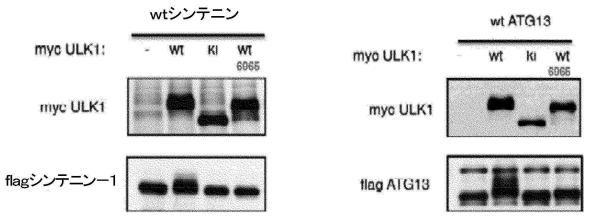


KI ULK1を有するアンブラ1



【図１１Ａ】

FIG.11A



【図１１Ｂ】

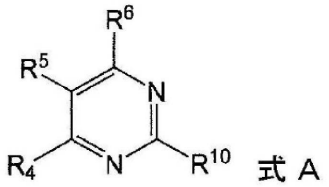
FIG. 11B

化合物名	選択性スコアタイプ	ヒットの数	非変異キナーゼの数	スクリーニング濃度(nM)	選択性スコア
SBI-0206965.0003	S(35)	49	397	1000	0.123
SBI-0206965.0003	S(10)	19	397	1000	0.048
SBI-0206965.0003	S(1)	4	397	1000	0.010

【配列表】

20220173840000001.app

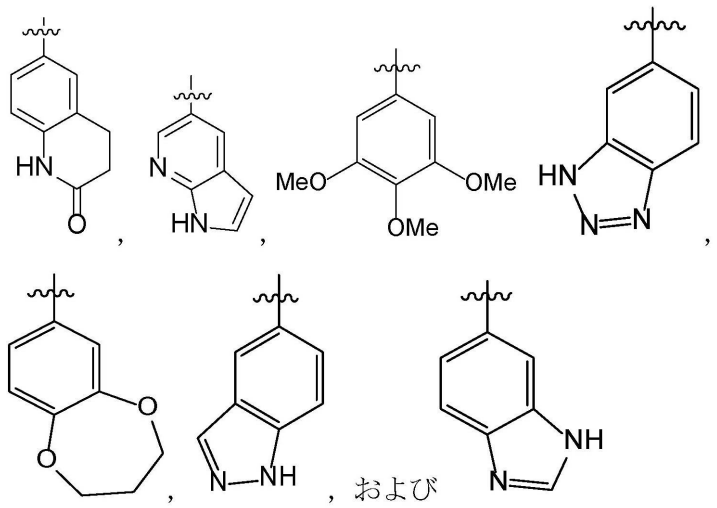
【手続補正書】
【提出日】令和3年11月8日(2021.11.8)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ａ：
【化１】



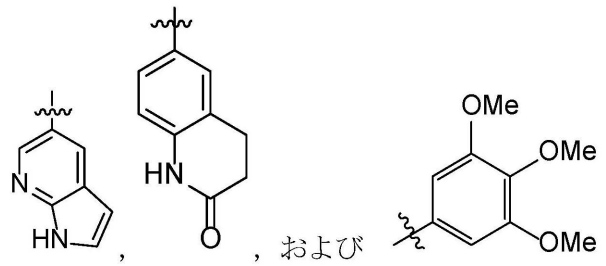
式Ａ

［式Ａ中、
Ｒ１０は、ハロゲン；－ＯＲ１１（ここで、Ｒ１１は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、または任意選択で置換されているヘテロアリールである）；および－ＮＲ１Ｒ２（ここで、Ｒ１は、Ｈ、またはアルキルであり、Ｒ２は、Ｈ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、および任意選択で置換されているアルキルからなる群から選択され、Ｒ２のアリールまたはヘテロアリールは、１つまたは複数の置換基で任意選択で置換され、Ｒ２のアリールまたはヘテロアリールの置換基はそれぞれ、アルキル、アルキニル、アルケニル、アリール、ハライド、ニトロ、アミノ、エステル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、カルボン酸、およびアルコキシからなる群から選択される）からなる群から選択され；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、Ｎ－ヘテロ環式、任意選択で置換されているチオール、任意選択で置換されているアルキル、またはヒドロキシルであり；
Ｒ５は、ヒドロキシル、置換されているアルキル、クロロ、ブロモ、置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているカルボキシル、シアノ、およびニトロからなる群から選択されるか、またはＲ５およびＲ６は、一緒になって、環式構造を形成し；
Ｒ５の置換されているアルキルの置換基はそれぞれ、ハロゲン、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシル、およびカルボキシルからなる群から選択され；
Ｒ６は、Ｈまたはハロアルキルである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項２】
Ｒ１０が、－ＮＲ１Ｒ２であり、
Ｒ１が、Ｈであり、
Ｒ２が、

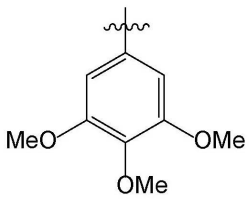
【化２】



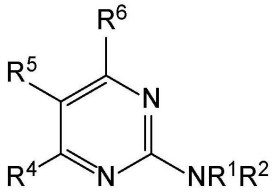
からなる群から選択され、
Ｒ６が、Ｈである、
請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項３】
Ｒ１０が、－ＮＲ１Ｒ２であり、
Ｒ１が、Ｈであり、
Ｒ２が、
【化３】



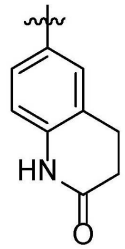
からなる群から選択され、
Ｒ６が、Ｈである、
請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項４】
Ｒ１０が、－ＮＲ１Ｒ２であり、
Ｒ２が、アルコキシ置換フェニルである、
請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項５】
Ｒ２が、
【化４】



である、
請求項４に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項６】
Ｒ５が、ハロアルキル、クロロ、およびブロモからなる群から選択される、請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項７】
Ｒ５が、ＣＦ３である、請求項６に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項８】
Ｒ４が、任意選択で置換されているアリールオキシである、請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項９】
Ｒ４が、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシである、請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１０】
Ｒ６が、Ｈである、請求項１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１１】
【化５】

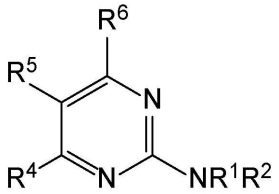


［式中、
Ｒ１は、Ｈまたはアルキルであり；
Ｒ２は、
【化６】

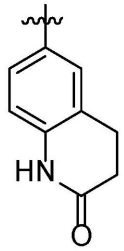


であり；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、またはＮＲ７Ｒ８（ここで、Ｒ７は、Ｈまたはアルキルであり、Ｒ８は、任意選択で置換されているアリール、シクロプロピル、または、Ｎ－アルキルベンズアミドである）であり、Ｒ４のアリールオキシまたはヘテロアリールオキシは、１つまたは複数の置換基で任意選択で置換されており、Ｒ４のアリールオキシまたはヘテロアリールオキシの置換基はそれぞれ、アルキル、アルキニル、アルケニル、アリール、ハライド、ニトロ、アミノ、エステル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、カルボン酸、およびアルコキシからなる群から選択され；
Ｒ５は、Ｈ、ヒドロキシル、任意選択で置換されているアルキル、ハロ、任意選択で置換されているアルコキシ、または任意選択で置換されているアリールであり、Ｒ５の置換されているアルキルの置換基はそれぞれ、ハロゲン、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシル、およびカルボキシルからなる群から選択され；
Ｒ６は、Ｈまたはハロアルキルである］

の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１２】
Ｒ４が、任意選択で置換されているアリールオキシ、または任意選択で置換されているヘテロアリールオキシである、請求項１１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１３】
Ｒ４が、ＮＲ７Ｒ８であり、ここで、Ｒ７が、Ｈであり、Ｒ８が、Ｎ－アルキルベンズアミドである、請求項１１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１４】
Ｒ５が、ハロアルキル、クロロ、またはブロモである、請求項１１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１５】
Ｒ６が、Ｈである、請求項１１に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１６】
【化７】



［式中、
Ｒ１は、Ｈまたはアルキルであり、
Ｒ２は、
【化８】



であり；
Ｒ４は、任意選択で置換されているアリールオキシ、任意選択で置換されているヘテロアリールオキシ、任意選択で置換されているアルコキシ、またはＮＲ７Ｒ８（ここで、Ｒ７は、Ｈまたはアルキルであり、Ｒ８は、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、シクロアルキル、Ｎ－アルキルベンズアミド、または、１つまたは複数の置換基で任意選択で置換されているアルキルであり、Ｒ８のアルキルの置換基はそれぞれ、ハロゲン、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、アルケニル、およびカルボキシルからなる群から選択される）であり、
Ｒ４のアリールオキシまたはヘテロアリールオキシは、１つまたは複数の置換基で任意選択で置換され、Ｒ４のアリール、ヘテロアリール、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシの置換基はそれぞれ、アルキル、アルキニル、アルケニル、アリール、ハライド、ニトロ、アミノ、エステル、ケトン、アルデヒド、ヒドロキシ、カルボン酸、およびアルコキシからなる群から選択され；
Ｒ５は、ハロアルキルであり；

Ｒ６は、Ｈまたはハロアルキルである］
の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１７】
Ｒ４が、ＮＲ７Ｒ８であり、ここで、Ｒ７は、Ｈであり、Ｒ８は、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、シクロアルキル、Ｎ－アルキルベンズアミド、または、１つまたは複数の置換基で任意選択で置換されているアルキルであり、Ｒ８のアルキルの置換基はそれぞれ、ハロゲン、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシル、アリール、アルケニル、およびカルボキシルからなる群から選択される、請求項１６に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１８】
Ｒ８が、ハロゲンで任意選択で置換されているアルキルである、請求項１７に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項１９】
Ｒ８が、シクロアルキルである、請求項１７に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。
【請求項２０】
Ｒ４が、任意選択で置換されているアリールオキシ、または任意選択で置換されているヘテロアリールオキシである、請求項１６に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【手続補正書】
【提出日】令和3年11月29日(2021.11.29)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００４２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００４２】
【図１】種々の腫瘍抑制因子および発癌遺伝子からのシグナルが、ＴＳＣ１－ＴＳＣ２複合体上でおよびｍＴＯＲ－ｒａｐｔｏｒ（ｍＴＯＲＣ１）複合体上に集合して、その中に示されている基質を介して細胞増殖およびオートファジーを制御することを例証する例示的なスキームである。
【図２Ａ】ＵＬＫ１機能を分析するために開発されたアッセイを例証する図である。ＧＳＴ－Ａｔｇ１０１を基質として使用するＩＰ－キナーゼアッセイを例証する一連の画像である。
【図２Ｂ】ＵＬＫ１機能を分析するために開発されたアッセイを例証する図である。内因性ＬＣ３斑点形成を例証する一連の画像である。
【図２Ｃ】ＵＬＫ１機能を分析するために開発されたアッセイを例証する図である。ｐ６２およびＬＣ３プロセシングのオートファジーの流れおよび調節を例証する一連の画像である。
【図２Ｄ】ＵＬＫ１機能を分析するために開発されたアッセイを例証する図である。ミトコンドリア含有量のＴＥＭ定量化を例証する一連の画像である。
【図２Ｅ】ＵＬＫ１機能を分析するために開発されたアッセイを例証する図である。ＡｎｎｅｘｉｎＶ　ＦＡＣＳによって検出されたアポトーシスに対する効果を例証する一連の画像である。ＵＬＫ１／２またはＡｔｇ５　ＲＮＡｉは、栄養枯渇の条件下で細胞死を増大させる。
【図３Ａ】ＵＬＫ１阻害剤の例示的な使用についてのカスケードを例証する図である。新たに同定されたＵＬＫ１基質部位が、ｍＴＯＲ阻害剤によるＴＳＣ細胞およびＴＳＣ患者の治療後に増大し、ｍＴＯＲ阻害の効能のマーカーとして試験され得るという仮説を例証するスキームである。
【図３Ｂ】ＵＬＫ１阻害剤の例示的な使用についてのカスケードを例証する図である。ｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせたＵＬＫ１阻害が、細胞増殖抑制応答を細胞毒性応答に変換するという仮説を例証するスキームである。
【図４Ａ】ＵＬＫ１基質モチーフ配列特異性を例証する画像のセットである。
【図４Ｂ】ＵＬＫ１に対する位置特異的選択性を例証するマトリックスである。
【図４Ｃ】ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのＵＬＫ１キナーゼ活性を例証するグラフである（ＵＬＫｔｉｄｅは配列番号１である）。
【図４Ｄ】残基置換を例証するグラフである（－７Ｅ、＋５Ｋ、－３Ｍ、－３Ｒ、＋１Ｄおよび＋２Ｄは、それぞれ、配列番号２～７である）。
【図５Ａ】ｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の同定を例証する図である。Ｍｙｃタグ付きＷＴ　ＵＬＫ１（ＷＴ　ＵＬＫ１；上）またはＭｙｃタグ付きキナーゼ不活性ＵＬＫ１（ＫＩ　ＵＬＫ１；下）を、ＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きＡｔｇ１０１（Ｆｌａｇ－Ａｔｇ１０１）とともにＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトし、Ｍ２アガロースで免疫沈降させた。免疫沈降物をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上で泳動させ、クマシーで染色し、Ｆｌａｇ－Ａｔｇ１０１に対応するバンドを切り取り、単離し、トリプシン消化およびＬＣ／ＭＳ／ＭＳ分析に供した。この分析によって同定された最適なＵＬＫ１リン酸化モチーフに適合する、リン酸化された部位が取り囲まれている。（Ｇ）として示される緑色のバーは、ペプチド被覆率を示し、（Ｐ）として示される紫色のハイライトは、リン酸化事象を示す。（Ｙ）＝黄色。
【図５Ｂ】ｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の同定を例証する図であ

る。ＷＴ　ＵＬＫ１またはＫＩ　ＵＬＫ１を、Ｆｌａｇ－Ａｔｇ１０１またはＦｌａｇ－Ａｔｇ１０１セリンからアラニンへの点突然変異体とともに、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトした。この分析において使用した特異的な突然変異体を、置換されているアミノ酸の位置によって示す（上）。細胞溶解物をトランスフェクションの２４時間後に単離し、Ｐｈｏｓ－Ｔａｇ試薬を含有するＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（中）またはＰｈｏｓ－Ｔａｇ試薬を欠く標準的なＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（下）上で泳動させ、ＰＶＤＦ膜に移し、これをその後、示されている抗体でイムノブロットした。

【図５Ｃ】ｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の同定を例証する図である。ＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きベクリン１を基質として使用したことを除き、図５Ａと同じである。（Ｙ）＝黄色；（Ｇ）＝緑色；（Ｐ）＝紫色；（Ｂ）＝青色；（Ｒ）＝赤色。

【図５Ｄ】ｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の同定を例証する図である。ＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きアンブラ１を基質として使用したことを除き、図５Ａと同じである。（Ｂ）＝青色；（Ｐ）＝紫色。

【図５Ｅ】ｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の同定を例証する図である。ＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きシンテニン－１（Ｆｌａｇ－シンテニン－１）またはＦｌａｇタグ付きシンテニン－１セリンからアラニンへの点突然変異体を使用したことを除き、図５Ｂと同じである。この分析において使用した特異的な突然変異体を、置換されているアミノ酸の位置によって示す（上）。細胞溶解物をトランスフェクションの２４時間後に単離し、Ｐｈｏｓ－Ｔａｇ試薬を含有するＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（中）またはＰｈｏｓ－Ｔａｇ試薬を欠く標準的なＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル（下）上で泳動させ、ＰＶＤＦ膜に移し、これをその後、示されている抗体でイムノブロットした。（Ｂ）＝青色；（Ｙ）＝黄色；（Ｇ）＝緑色；（Ｒ）＝赤色。

【図５Ｆ】ｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１依存性リン酸化部位の同定を例証する図である。ＵＬＫ１部位であるＳＴＩＮＧリン酸化部位と並んだ、この分析において同定されたすべての新規ＵＬＫ１リン酸化部位のアライメントである。－３（緑色）、＋１（緑色）、および＋２（黄色）位における最適なＵＬＫ１リン酸化モチーフに適合する残基を含有するリン酸化部位は、ハイライトされている。位置ａについて：（Ｂ）Ａｔｇ１３（Ｓｅｒ３８９）、ベクリン１（Ｓｅｒ９６）、ベクリン１（ｓｅｒ３３７）を除いてすべてのハイライトされた位置について（Ｇ）。位置ｂについて：Ａｔｇ１３（Ｓｅｒ３８９）、Ａｔｇ１０１（ｓｅｒ１１）、Ａｔｇ１０１（Ｓｅｒ２０３）、ＦＩＰ２００（Ｓｅｒ１３２３）、シンテニン１（ｓｅｒ６）、シンテニン１（Ｓｅｒ６１）について（Ｇ）、および残りのハイライトされた位置について（Ｐ）。（Ｇ）＝緑色；（Ｐ）＝紫色。

【図６Ａ】Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１リン酸化部位であるという所見を例証する図である。Ｍｙｃタグ付きＷＴ　ＵＬＫ１（ＷＴ　ＵＬＫ１；右）またはＭｙｃタグ付きキナーゼ不活性ＵＬＫ１（ＫＩ　ＵＬＫ１；左）のいずれかを、ＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きＶｐｓ３４（ＷＴ　Ｖｐｓ３４）とともにＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトし、Ｍ２アガロースで免疫沈降させた。免疫沈降物をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上で泳動させ、クマシーで染色し、ＷＴ　Ｖｐｓ３４に対応するバンドを切り取り、単離し、トリプシン消化およびＬＣ／ＭＳ／ＭＳ分析に供した。緑色のバーはペプチド被覆率を示し、紫色ハイライトはリン酸化事象を示す。矢印はセリン２４９を示す。

【図６Ｂ】Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１リン酸化部位であるという所見を例証する図である。生物種間のＶｐｓ３４セリン２４９のＣｌｕｓｔａｌアライメントは、それが進化を通して保存され、最適なＵＬＫ１リン酸化モチーフに適合することを示す。（Ｂ）＝青色；（Ｇ）＝緑色；（Ｙ）＝黄色。

【図６Ｃ】Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１リン酸化部位であるという所見を例証する図である。ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイは、Ｆｌａｇタグ付きＷＴ　Ｖｐｓ３４（Ｖｐｓ３４　ＷＴ）またはＦｌａｇタグ付きセリンからアラニンへの点突然変異体Ｖｐｓ３４（Ｖｐｓ３４　Ｓ２４９Ａ）を、ＷＴ　ＵＬＫ１またはＫＩ　ＵＬＫ１のいずれかのための基質として使用して実施した。ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイは、放射性標識されたγ－３２Ｐ－ＡＴＰの存在下で実施した（上）。Ｖｐｓ

３４　ＷＴ、Ｖｐｓ３４　Ｓ２４９Ａ、ＷＴ　ＵＬＫ１、およびＫＩ　ＵＬＫ１は、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞中で生成した（下）。
【図６Ｄ】Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１リン酸化部位であるという所見を例証する図である。Ｖｐｓ３４　ＷＴまたはＶｐｓ３４　Ｓ２４９AおよびＷＴ　ＵＬＫ１またはＫＩ　ＵＬＫ１を、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞にトランスフェクトした。細胞溶解物をトランスフェクションの２４時間後に単離し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル上で泳動させ、ＰＶＤＦ膜に移し、これをその後、示されている抗体でプローブした。矢印は、Ｖｐｓ３４　ＷＴおよびＷＴ　ＵＬＫ１組合せでのみ発生するリン酸化を代表する移動度シフトを示す。
【図６Ｅ】Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１リン酸化部位であるという所見を例証する図である。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に、Ｖｐｓ３４　ＷＴまたはＶｐｓ３４　Ｓ２４９AおよびＷＴ　ＵＬＫ１、ＷＴ　Ｍｙｃタグ付きＵＬＫ２（ＵＬＫ２）、またはＷＴ　Ｍｙｃタグ付きＵＬＫ３（ＵＬＫ３）をトランスフェクトした。細胞溶解物をトランスフェクションの２４時間後に単離し、示されている抗体でイムノブロットした。
【図６Ｆ】Ｖｐｓ３４　Ｓｅｒ２４９がｉｎ　ｖｉｖｏでの新規ＵＬＫ１リン酸化部位であるという所見を例証する図である。キナーゼではなく野生型ＵＬＫ１がＨＥＫ２９３Ｔ細胞において共発現された場合の各部位の並行誘導を実証する、ホスホ－Ｓｅｒ２４９　Ｖｐｓ３４抗体対市販のホスホ－Ｓｅｒ１５ベクリン抗体の比較を示す図である。（Ｐ）＝紫色；（Ｇ）＝緑色；（Ｙ）＝黄色；（Ｒ）＝赤色。
【図７Ａ】その下流基質リン酸化部位に対する強力なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤としての化合物１４のｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏスクリーニング同定を例証する図である。ＷＴ　ＵＬＫ１およびＵＬＫ２に対する化合物１４のＩＣ５０値は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイを使用して決定した（ＵＬＫ１については１０７ｎＭおよびＵＬＫ２については７１１ｎＭのＩＣ５０）。ＷＴ　ＵＬＫ１（左）およびＷＴ　ＵＬＫ２（右）は、３０μＭの放射性標識されたγ－３２Ｐ－ＡＴＰの存在下、１０μＭのＭＢＰを使用してアッセイした。化合物１４を、１０用量ＩＣ５０モードで、３倍連続希釈および１μＭの開始用量を用い、３連で試験した。
【図７Ｂ】その下流基質リン酸化部位に対する強力なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤としての化合物１４のｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏスクリーニング同定を例証する図である。ヒト胎児腎臓細胞（ＨＥＫ２９３Ｔ）に、ＷＴまたはキナーゼ不活性（ＫＩ）Ｍｙｃタグ付きＵＬＫ１およびＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きＶｐｓ３４（ＷＴ　Ｖｐｓ３４）をトランスフェクトした。トランスフェクション後２４時間で、細胞を、推定上のＵＬＫ１競合性阻害剤のパネルで、用量応答様式にて処理した（１、１０、５０μＭ）。細胞溶解物を処理の１時間後に単離し、示されている抗体でイムノブロットした。化合物１４についての代表的結果を示す。
【図７Ｃ】その下流基質リン酸化部位に対する強力なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤としての化合物１４のｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏスクリーニング同定を例証する図である。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞に、ＷＴまたはＫＩ　ＵＬＫ１およびＷＴ　Ｖｐｓ３４（左）またはＷＴ　Ｆｌａｇタグ付きベクリン１（ＷＴベクリン１；右）をトランスフェクトした。トランスフェクション後２４時間で、細胞を、化合物１４（１０μＭ）またはＤＭＳＯで処理した。細胞溶解物を処理の１時間後に単離し、示されている抗体でイムノブロットした。
【図７Ｄ】その下流基質リン酸化部位に対する強力なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤としての化合物１４のｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏスクリーニング同定を例証する図である。ＷＴまたはＵｌｋ１／Ｕｌｋ２ダブルノックアウトマウス胚線維芽細胞（ＭＥＦ）を、１０μＭの化合物１４の存在下および非存在下、１μＭのＩＮＫ１２８、１μＭのＡＺＤ８０５５、またはＤＭＳＯを含有する新鮮な培地（１０％ＦＢＳを含有するダルベッコ改変イーグル培地［ＤＭＥＭ］）で、または飢餓培地（ＥＢＳＳ）で処理した。細胞溶解物を処理の１時間後に単離し、示されている抗体でイムノブロットした。アスタリスクは、非特異的なバンドを表す。

【図７Ｅ】その下流基質リン酸化部位に対する強力なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤としての化合物１４のｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏスクリーニング同定を例証する図である。（上）化合物１４についてのキナーゼ選択性プロファイルは、ＤｉｓｃｏｖｅＲｘ　ＫＩＮＯＭＥｓｃａｎプロファイリングサービスを使用して決定した。簡潔に述べると、化合物１４を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ結合アッセイにおいて、１μＭの用量で、４５６キナーゼのパネルの基質との結合を弱めるその能力についてスクリーニングした。一次スクリーニングのヒットについてのスコアは、ＤＭＳＯ対照のパーセント（％対照）として報告されている。より低いスコアは、標的キナーゼに対する化合物１４のより強い阻害効果を反映している。化合物１４は、非常に選択的であり、１０μＭで試験した場合、９５％超の８つのキナーゼおよび９０％超の１９のキナーゼのみを阻害した。（下）Ｉｎ　ｖｉｔｒｏキナーゼアッセイを、選択されたキナーゼについて実施した。これらのアッセイを、化合物１４の存在下、用量応答様式にて実施して、これらの個々のキナーゼのそれぞれについて、化合物１４のＩＣ５０値を同定した。ＩＣ５０値がＵＬＫ１と１倍未満の差であるキナーゼは、黄色でハイライトされている。残りのキナーゼのうち、ＩＣ５０値がＵＬＫ２について同定されたもの未満であったキナーゼは、褐色でハイライトされている。

【図７Ｆ】その下流基質リン酸化部位に対する強力なＵＬＫ１キナーゼ阻害剤としての化合物１４のｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏスクリーニング同定を例証する図である。ＴＲＥＥｓｐｏｔ相互作用マップを生成して、５Ａにおいて試験したキナーゼのパネルに対し、化合物１４についての選択性プロファイルを視覚的に表した。その結合が化合物１４によって阻害されたキナーゼには赤色丸印が付けられており、より大きい丸印はより強い阻害効果を示す。この分析において試験したキナーゼを、ヒトキノームにおけるそれらの系統発生群分類に従って配置する。

【図８Ａ】アミノ酸枯渇後２４時間で、ビヒクル処理したＭＥＦの２０％が、伝統的なアポトーシスマーカーであるＡｎｎｅｘｉｎＶに対して陽性であったのに対し、化合物１４で処理した細胞の５０％がＡｎｎｅｘｉｎＶ陽性であったことを示す、画像のセットである。

【図８Ｂ】アミノ酸飢餓細胞のイムノブロット経時分析が、活性開裂カスパーゼ－３およびその標的ＰＡＲＰの開裂は、飢餓化合物１４で共処理された細胞においてのみかなり観察されたことを明らかにしたことを示す画像のセットであり、これは、免疫細胞化学によるアポトーシスマーカーと並行していた（図８Ｃ）。

【図８Ｃ】図８Ｂのアミノ酸飢餓細胞のイムノブロット経時分析は、免疫細胞化学によるアポトーシスマーカーと並行していた。

【図９Ａ】Ｕ８７ＭＧ膠芽細胞腫細胞およびネズミＫｒａｓ　ｐ５３肺癌細胞において、化合物１４が、栄養飢餓状態で選択的にアポトーシス（ＡｎｎｅｘｉｎＶ＋細胞）を促進したことを示す、画像のセットである。

【図９Ｂ】ＵＬＫ１阻害剤と組み合わせた栄養枯渇のあるＭＥＦにおいて観察された通り、イムノブロット分析は、細胞死のＦＡＣＳ分析と並行して、ＵＬＫ１およびｍＴＯＲ阻害剤の組合せのみが、Ａ５４９細胞においてカスパーゼ活性化を引き起こすことを明らかにしたことを示す、画像のセットである。

【図９Ｃ】Ａｎｎｅｘｉｎ－Ｖ＋アポトーシスＡ５４９細胞の誘導が、化合物１４の１０または２０μＭ投薬時にさらに一層劇的に高められたことを示す、画像のセットである。

【図９Ｄ】ＵＬＫ１に対するＲＮＡｉは、ＬＣ３斑点を誘発するＡＺＤ８０５５の能力を完全に取り除いたのに対し、ＦＡＫ、Ｓｒｃ、ＡｕｒｏｒａまたはＪＡＫ３に対するＲＮＡｉは、効果を有さなかったことを示す表である。緑色蛍光タンパク質と融合しているＬＣ３（ＧＦＰ－ＬＣ３）をコードする構築物を安定的に発現しているＰＣ３ヒト前立腺細胞に、その結合が化合物１４によって阻害されることが示された最上位の１８のキナーゼに対して、ｓｉＲＮＡをトランスフェクトした。ＲＮＡｉトランスフェクション後４８時間で、細胞を、１μＭの触媒ｍＴＯＲ阻害剤ＡＺＤ８０５５またはＩＮＫ１２８で４時間にわたって処理し、ＧＦＰ－ＬＣ３斑点の存在について評価した。各ｓｉＲＮＡについてＧＦＰＬＣ３斑点およびＳＤの平均数ならびに薬物処理を示す。ＳＲＣ、ｃ－Ｓｒｃ；

ｃ－Ｓｒｃキナーゼ、ＣＳＫ。
【図９Ｅ】５μＭの化合物１４の存在下または非存在下で２時間にわたって、続いて、４μＭのｍＴＯＲ触媒阻害剤ＡＺＤ８０５５の存在下または非存在下で２４時間にわたって処理した、Ａ５４９細胞の免疫蛍光撮像である。Ｃｙｔｏ－ＩＤオートファジー検出キットを使用してオートファジー液胞を検出し、緑色で可視化し、一方、ＤＡＰＩによって細胞核を対比染色し、青色で可視化している。
【図９Ｆ】図９Ｄに示されているデータについての代表的な免疫蛍光画像である。ＧＦＰ－ＬＣ３斑点を緑色で可視化し、ＤＡＰＩで対比染色した細胞核を青色で可視化している。
【図１０Ａ－１０Ｃ】そのリン酸化がｉｎ　ｖｉｖｏで過剰発現されたＵＬＫ１によって誘発されたＵＬＫ１基質コンセンサスを有するＦＩＰ２００およびＡｔｇ１３における複数のセリン部位の発見を例証する、一連の配列アライメントである。
【図１１Ａ】ＨＥＫ２９３Ｔにおいて、化合物１４が、野生型ＵＬＫ１と共発現させた場合に過剰発現されたシンテニン－１およびＡｔｇ１３が受けるバンドシフトを崩壊させることを示す図である。
【図１１Ｂ】対照の３５％未満を阻害したキノームの％によって測定した場合、化合物１４のＳ（３５）選択指数＝０．１２３であり、ここで、Ｓ（３５）＝（３５未満の％対照を有する非変異キナーゼの数）／（試験された非変異キナーゼの数）であることを例証する図である。
【外国語明細書】
20220173840004 96.pdf

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 417/14 (2006.01)	C07D	417/14	
C07D 239/47 (2006.01)	C07D	239/47	Z
C07D 405/14 (2006.01)	C07D	405/14	
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	104Z
C07D 498/04 (2006.01)	C07D	498/04	105
C07D 413/12 (2006.01)	C07D	413/12	
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	413/14	
C07D 239/50 (2006.01)	C07D	239/50	
A61K 31/5377(2006.01)	C07D	498/04	112T
A61K 31/505(2006.01)	A61K	31/5377	
A61K 31/506(2006.01)	A61K	31/505	
A61K 31/53 (2006.01)	A61K	31/506	
A61K 31/517(2006.01)	A61K	31/53	
A61K 31/5383(2006.01)	A61K	31/517	
C07D 239/42 (2006.01)	A61K	31/5383	
A61P 43/00 (2006.01)	C07D	239/42	Z
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	43/00	105
A61P 25/28 (2006.01)	A61P	35/00	
	A61P	25/28	
	A61P	43/00	121

1．TWEEN
2．TRITON
3．Miglyol

アメリカ合衆国 コネチカット ０６５１０， ニュー ヘイブン， ウィットニー アベニュー ２
(74)代理人 100083806
弁理士 三好 秀和
(74)代理人 100095500
弁理士 伊藤 正和
(74)代理人 100111235
弁理士 原 裕子
(72)発明者 ショー、 ルーベン ジェイ.
アメリカ合衆国 ９２０３７－１００２ カリフォルニア州 ラホーヤ ノース トリー パインズ ロード １００１０ ソーク インスティテュート フォー バイオロジカル スタディーズ 気付
(72)発明者 イーガン、 ダニエル エフ.
アメリカ合衆国 ９２０３７－１００２ カリフォルニア州 ラホーヤ ノース トリー パインズ ロード １００１０ ソーク インスティテュート フォー バイオロジカル スタディーズ 気付
(72)発明者 コスフォード、 ニコラス
アメリカ合衆国 ９２０３７ カリフォルニア州 ラホーヤ ノース トリー パインズ ロード １０９０１ サンフォード－バーナム メディカル リサーチ インスティテュート 気付
(72)発明者 タック、 ベンジャミン
アメリカ合衆国 ０６５１０ コネチカット州 ニューヘイブン ホイットニー アベニュー ２ イェール ユニバーシティー 気付
(72)発明者 バモス、 ミッチェル
アメリカ合衆国 ９２０３７ カリフォルニア州 ラホーヤ ノース トリー パインズ ロード １０９０１ サンフォード－バーナム メディカル リサーチ インスティテュート 気付
(72)発明者 パニッカー、 ダンニャ ラビーンドラ
アメリカ合衆国 ９２０３７ カリフォルニア州 ラホーヤ ノース トリー パインズ ロード １０９０１ サンフォード－バーナム メディカル リサーチ インスティテュート 気付
(72)発明者 チュン、 マシュー
アメリカ合衆国 ９２０３７－１００２ カリフォルニア州 ラホーヤ ノース トリー パインズ ロード １００１０ ソーク インスティテュート フォー バイオロジカル スタディーズ 気付

(72)発明者　シェフラー、 ダグ
アメリカ合衆国 ９２０３７ カリフォルニア州 ラホーヤ ノース トリー パインズ ロード １０９０１ サンフォード－バーナム メディカル リサーチ インスティテュート 気付

Ｆターム（参考）
4C063 AA01 AA03 AA05 BB02 BB08 BB09 CC29 CC31 CC34 CC41 CC42 CC43 CC51 CC52 CC54 CC58 CC62 CC72 CC81 CC82 CC83 DD02 DD03 DD04 DD06 DD07 DD12 DD14 DD15 DD22 DD26 DD28 DD29 EE01
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ07 KK01 LL01 PP03 PP04 PP07 PP14 PP18
4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE03 EE07 FF07 GG07 GG08 HH01 HH05 HH07 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC46 BC48 BC52 BC60 BC61 BC64 BC67 BC69 BC70 BC73 CB05 CB22 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA16 ZA33 ZB07 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41 ZC54 ZC75