(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2025-500787
(P2025-500787A)
(43)公表日　令和7年1月15日(2025.1.15)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	4C086
C07D 403/04	*(2006.01)*	C07D	403/04	CSP 4H050
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	
C07D 403/10	*(2006.01)*	C07D	403/10	
C07D 403/14	*(2006.01)*	C07D	403/14	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全177頁）　最終頁に続く

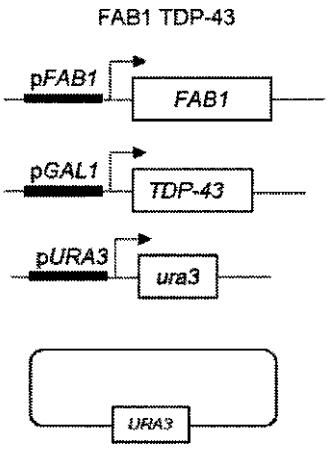
(21)出願番号　特願2024-534233(P2024-534233)
(86)(22)出願日　令和4年12月8日(2022.12.8)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月6日(2024.8.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/052224
(87)国際公開番号　WO2023/107603
(87)国際公開日　令和5年6月15日(2023.6.15)
(31)優先権主張番号　63/287,479
(32)優先日　令和3年12月8日(2021.12.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　516017086
キネタ・インコーポレイテッド
ＫＩＮＥＴＡ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 ワシントン ９８１０９，シアトル，テリー アベニュー ノース ２１９，スイート ３００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
最終頁に続く

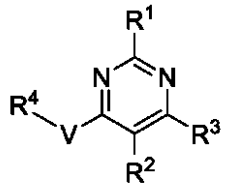
(54)【発明の名称】　ピリミジンおよびその使用方法

(57)【要約】
神経障害の処置に有用なピリミジニルコアを含む化合物および医薬組成物が開示される。本明細書において記載されている化合物は、単独でまたは他の薬学的活性剤と組み合わせて、ＦＴＬＤ－ＴＤＰ、慢性外傷性脳症、ＡＬＳ、アルツハイマー病、ＬＡＴＥまたは前頭側頭葉変性症を含む神経系疾患を処置または予防するために使用することができる。本発明は、ヘテロアレーン、およびヒト患者などの患者における神経障害の治療的処置のためのその使用に関する。

FIG. 1



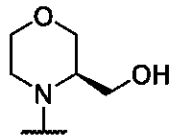
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物：
【化９２】



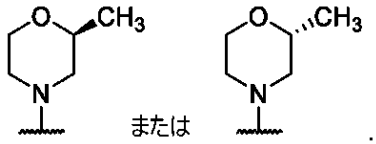
式Ｉ

または薬学的に許容されるその塩
［式中、
Ｖは、－ＮＨ－、－ＮＲ^{5}－、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ－、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{5}－、－Ｏ－、－ＣＯ－または－ＣＨＯＨ－であり、
Ｒ^{1}は、必要に応じて置換されているモルホリン－４－イル、ピリジン－４－イル、ピリジン－３－イル、必要に応じて置換されている２－オキソ－ピロリジン－１－イル、必要に応じて置換されているピペリジン－１－イルまたは必要に応じて置換されているピリダジン－４－イルであり、
Ｒ^{2}は、ハロゲン、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＯＨ、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ、必要に応じて置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{9}$ヘテロアリール、必要に応じて置換されている２－オキソ－ピロリジン－１－イル、－（ＣＯ）ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{7c}Ｒ^{7d}または－Ｓ（Ｏ）$_{k}$Ｒ^{7e}であり、Ｒ^{3}は、必要に応じて置換されているピリジン－２－イル、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－１－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリミジン－４－イルまたは必要に応じて置換されているＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールであるか、あるいはＲ^{2}とＲ^{3}は、それらが結合している環と一緒になって、必要に応じて置換されているＣ$_{4}$～Ｃ$_{12}$ヘテロアリールを形成し、
ｎは、１、２、３、４、５または６であり、
ｋは、０、１または２であり、
Ｒ^{4}は、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されている１－メチルピリジン－１－イウム－４－イル、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されている１－メチルピペリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イルまたは－ＮＨＲ^{8}であり、
Ｒ^{5}は、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{6}は、Ｈまたは必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{7a}およびＲ^{7b}はそれぞれ、独立して、Ｈまたは必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであるか、あるいはＲ^{7a}とＲ^{7b}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリルを形成し、
Ｒ^{7c}、Ｒ^{7d}およびＲ^{7e}はそれぞれ、独立して、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルコキシまたはヒドロキシルであり、
Ｒ^{8}は、必要に応じて置換されているフェニルまたは必要に応じて置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルである］。
【請求項２】
Ｒ^{1}が、必要に応じて置換されているモルホリン－４－イルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{1}が、必要に応じて置換されているピリジン－４－イルである、請求項１に記載の化

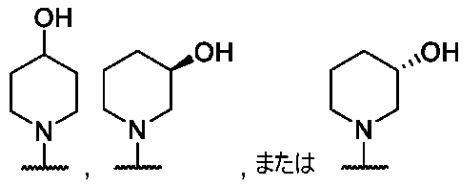
合物。
【請求項４】
Ｒ^{1}が、必要に応じて置換されているピリジン－３－イルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{1}が
【化９３】



である、請求項１に記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ^{1}が、
【化９４】



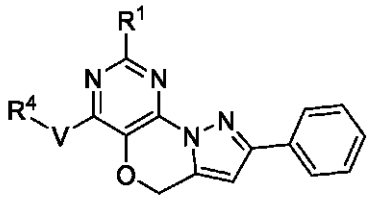
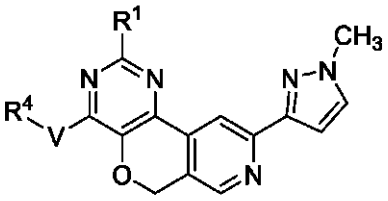
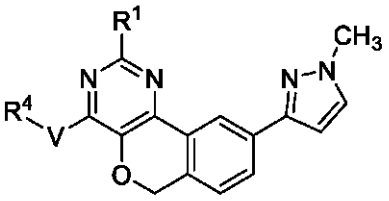
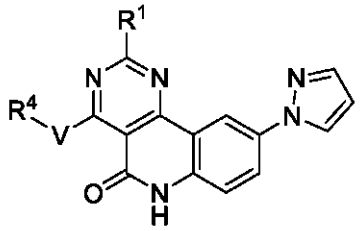
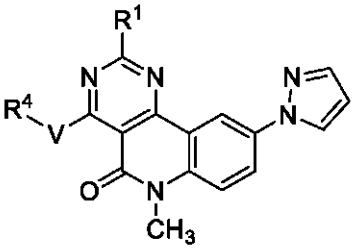
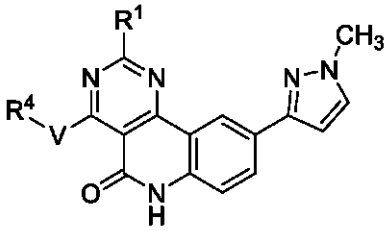
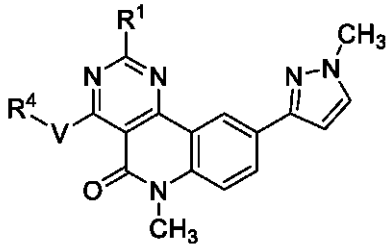
である、請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
Ｒ^{1}が、モルホリン－４－イルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項８】
Ｒ^{1}が、必要に応じて置換されているピペリジン－１－イルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項９】
Ｒ^{1}が、
【化９５】



である、請求項１に記載の化合物。
【請求項１０】
Ｖが－ＮＨ－である、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
Ｖが－ＣＨ$_{2}$ＮＨ－である、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
Ｖが－Ｏ－である、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
Ｖが－ＣＯ－である、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
Ｖが－ＣＨＯＨ－である、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
Ｖが－ＮＲ^{5}－である、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】

Ｖが－ＣＨ$_2$ＮＲ^5－である、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
Ｒ^{4}が－ＮＨＲ^{8}である、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１８】
Ｒ^{8}が、必要に応じて置換されているＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルである、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１９】
Ｒ^{8}がシクロプロピルである、請求項１２に記載の化合物。
【請求項２０】
Ｒ^{8}が必要に応じて置換されているフェニルである、請求項１１に記載の化合物。
【請求項２１】
Ｒ^{8}がフェニルである、請求項１４に記載の化合物。
【請求項２２】
Ｒ^{4}が、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されている１－メチルピリジン－１－イウム－４－イル、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されている１－メチルピペリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イルである、請求項２０または２１に記載の化合物。
【請求項２３】
Ｒ^{4}が、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されている１－メチルピペリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イルである、請求項２２に記載の化合物。
【請求項２４】
Ｒ^{4}が、必要に応じて置換されているピリジン－４－イルまたは必要に応じて置換されているピリジン－３－イルである、請求項２３に記載の化合物。
【請求項２５】
Ｒ^{4}が、ピリジン－４－イルまたはピリジン－３－イルである、請求項２４に記載の化合物。
【請求項２６】
Ｒ^{2}とＲ^{3}が、それらが結合している環と一緒になって、必要に応じて置換されているＣ$_4$～Ｃ$_{12}$ヘテロアリールを形成する、請求項１から２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２７】
Ｒ^{2}とＲ^{3}が、それらが結合している環と一緒になって、必要に応じて置換されているＣ$_4$～Ｃ$_9$ヘテロアリールを形成する、請求項２６に記載の化合物。
【請求項２８】
前記化合物が、以下の構造：

【化９６】


,

,

,

,

,

,または

.

の化合物である、請求項２７に記載の化合物。

【請求項２９】

R^2が、ハロゲン、－（CH_2）$_n$OH、必要に応じて置換されている$C_{1～6}$アルコキシ、必要に応じて置換されている$C_{2～9}$ヘテロアリール、必要に応じて置換されている２－オキソ－ピロリジン－１－イル、－（CO）$NR^{7a}R^{7b}$、－P（O）$R^{7c}R^{7d}$または－S（O）$_k$$R^{7e}$である、請求項１から２５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３０】

R^2が、必要に応じて置換されている$C_{1～6}$アルコキシ、必要に応じて置換されている$C_{2～9}$ヘテロアリール、必要に応じて置換されている２－オキソ－ピロリジン－１－イル、－（CO）$NR^{7a}R^{7b}$、－P（O）$R^{7c}R^{7d}$または－S（O）$_k$$R^{7e}$である、請求項２９に記載の化合物。

【請求項３１】

R^2が、必要に応じて置換されている$C_{1～6}$アルコキシである、請求項３０に記載の化合物。

【請求項３２】

R^2が－OCH_3である、請求項３１に記載の化合物。

【請求項３３】

R^2が－（CO）$NR^{7a}R^{7b}$である、請求項３０に記載の化合物。

【請求項３４】

R^{7a}およびR^{7b}がそれぞれ、独立して、必要に応じて置換されている$C_{1～6}$アルキルである、請求項２９に記載の化合物。

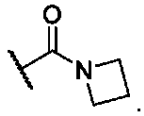
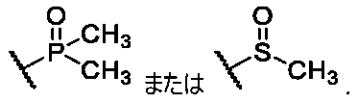
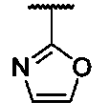
【請求項３５】

R^{7a}およびR^{7b}がそれぞれ、メチルである、請求項３０に記載の化合物。

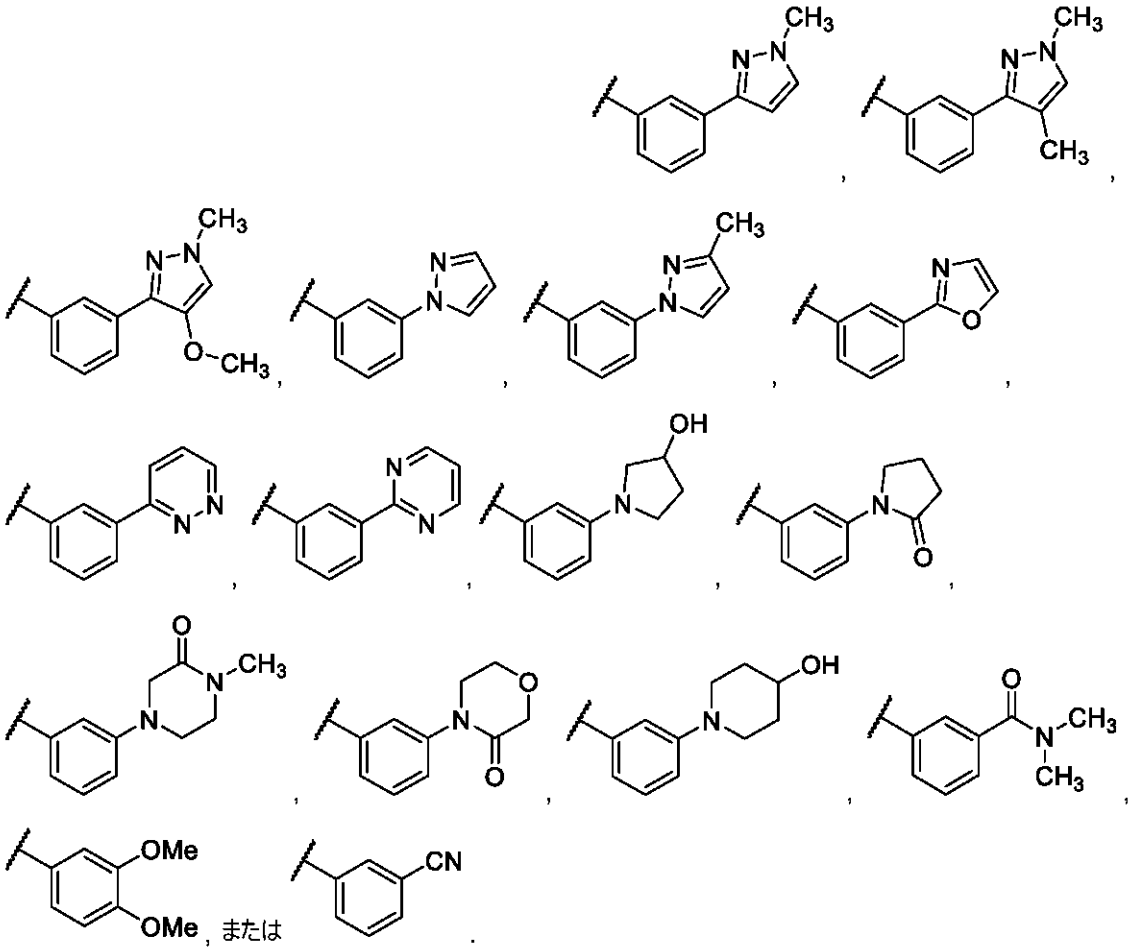
【請求項３６】

R^{7a}とR^{7b}が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されている$C_{2～9}$ヘテロシクリルを形成する、請求項２９に記載の化合物。

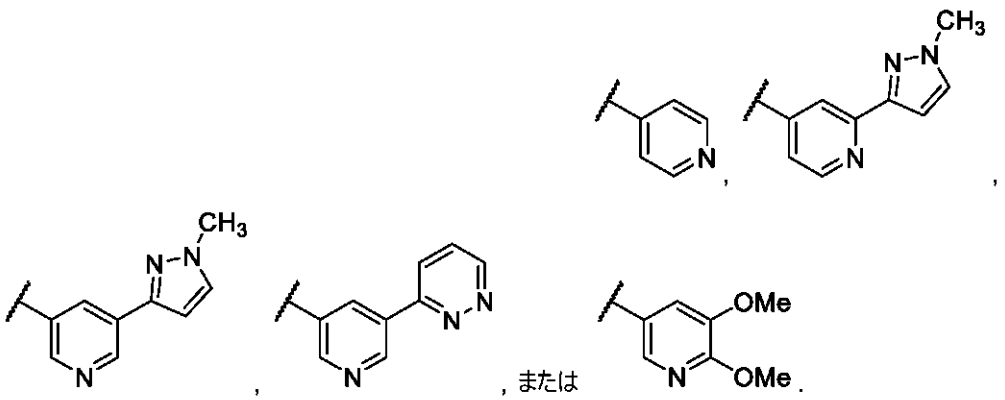
【請求項３７】

－（ＣＯ）ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}が、
【化９７】

である、請求項３６に記載の化合物。
【請求項３８】
Ｒ^{2}が、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{7c}Ｒ^{7d}または－Ｓ（Ｏ）$_{k}$Ｒ^{7e}である、請求項３０に記載の化合物。
【請求項３９】
Ｒ^{2}が、
【化９８】

である、請求項３８に記載の化合物。
【請求項４０】
Ｒ^{2}が、必要に応じて置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{9}$ヘテロアリールである、請求項３０に記載の化合物。
【請求項４１】
Ｒ^{2}が
【化９９】

である、請求項４０に記載の化合物。
【請求項４２】
Ｒ^{2}がハロゲンである、請求項２９に記載の化合物。
【請求項４３】
Ｒ^{2}が、Ｃｌである、請求項３６に記載の化合物。
【請求項４４】
Ｒ^{2}が、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＯＨである、請求項２９に記載の化合物。
【請求項４５】
ｎが１である、請求項４４に記載の化合物。
【請求項４６】
Ｒ^{3}が、必要に応じて置換されているピリジン－２－イル、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－１－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリミジン－４－イルまたは必要に応じて置換されているＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールである、請求項２９から４５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４７】
Ｒ^{3}が、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリジン－４－イルまたは必要に応じて置換されているＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールである、請求項４６に記載の化合物。
【請求項４８】
Ｒ^{3}が、必要に応じて置換されているＣ$_{6}$アリールである、請求項４７に記載の化合物

。
【請求項４９】
Ｒ^{3}が、
【化１００】

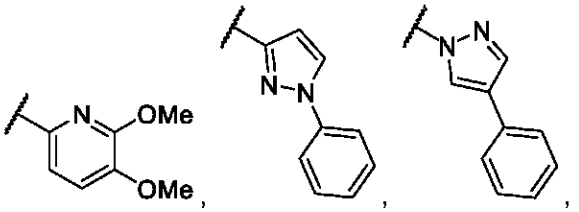


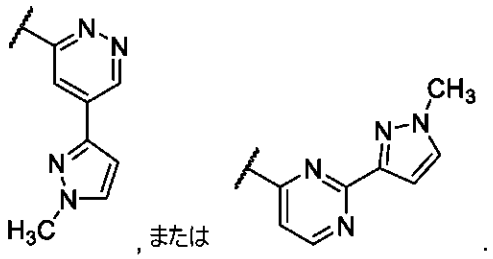
である、請求項４８に記載の化合物。
【請求項５０】
Ｒ^{3}が、必要に応じて置換されているピリジン－３－イルまたは必要に応じて置換されているピリジン－４－イルである、請求項４７に記載の化合物。
【請求項５１】
Ｒ^{3}が、
【化１０１】



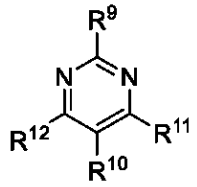
である、請求項５０に記載の化合物。

【請求項５２】
Ｒ^{3}が、必要に応じて置換されているピリジン－２－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－１－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イルまたは必要に応じて置換されているピリミジン－４－イルである、請求項４６に記載の化合物。
【請求項５３】
Ｒ^{3}が、
【化１０２】





である、請求項５２に記載の化合物。
【請求項５４】
式ＩＩの化合物：
【化１０３】



式II

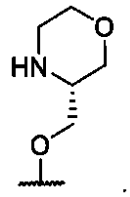
または薬学的に許容されるその塩
［式中、
Ｒ^{9}は、必要に応じて置換されているモルホリン－４－イル、必要に応じて置換されているモルホリン－３－イルアルコキシ、必要に応じて置換されている２－（ピリジン－２－イル）アルコキシ、必要に応じて置換されている１－メチルピペラジン－２－イルまたは必要に応じて置換されているＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールであり、
Ｒ^{10}は、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ、－（ＣＯ）ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{7c}Ｒ^{7d}または－Ｓ（Ｏ）$_{k}$Ｒ^{7e}であり、
Ｒ^{7a}およびＲ^{7b}はそれぞれ、独立して、Ｈまたは必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであるか、あるいはＲ^{7a}とＲ^{7b}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリルを形成し、
Ｒ^{7c}、Ｒ^{7d}およびＲ^{7e}はそれぞれ、独立して、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルコキシまたはヒドロキシルであり、
ｋは、０、１または２であり、
Ｒ^{11}は、必要に応じて置換されているモルホリン－４－イル、必要に応じて置換され

ているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－４－イル、必要に応じて置換されている１Ｈ－イミダゾール－２－イル、必要に応じて置換されているキノリン－６－イルまたは必要に応じて置換されているＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールであり、
Ｒ^{12}は、必要に応じて置換されている１－メチルピペラジン－２－オニル、必要に応じて置換されている２－（ピリジン－２－イル）アルコキシ、必要に応じて置換されているＮ－（ピリジン－３－イルメチル）アミン、必要に応じて置換されているＮ－（ピリジン－４－イル）アミンまたは必要に応じて置換されているＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールである］。

【請求項５５】
Ｒ^{9}が、モルホリン－４－イルである、請求項５４に記載の化合物。

【請求項５６】
Ｒ^{9}が、必要に応じて置換されているモルホリン－３－イルアルコキシである、請求項５４に記載の化合物。

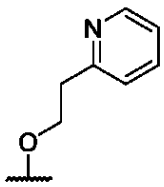
【請求項５７】
Ｒ^{9}が
【化１０４】



である、請求項５６に記載の化合物。

【請求項５８】
Ｒ^{9}が、必要に応じて置換されている２－（ピリジン－２－イル）アルコキシである、請求項５４に記載の化合物。

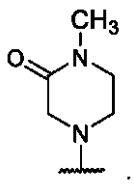
【請求項５９】
Ｒ^{9}が
【化１０５】



である、請求項５８に記載の化合物。

【請求項６０】
Ｒ^{9}が、必要に応じて置換されている１－メチルピペラジン－２－イルである、請求項５４に記載の化合物。

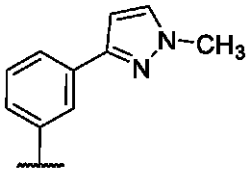
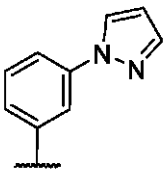
【請求項６１】
Ｒ^{9}が
【化１０６】



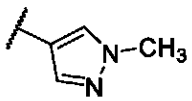
である、請求項６０に記載の化合物。

【請求項６２】

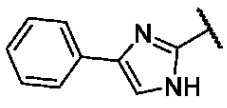
Ｒ^{9}が、必要に応じて置換されているＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールである、請求項５４に記載の化合物。
【請求項６３】
Ｒ^{9}が、
【化１０７】


, または 
.

である、請求項６２に記載の化合物。
【請求項６４】
Ｒ^{10}が、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルコキシである、請求項５４から６３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６５】
Ｒ^{11}が、モルホリン－４－イルである、請求項５４から６４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６６】
Ｒ^{11}が、ピリジン－４－イルである、請求項５４から６４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６７】
Ｒ^{11}が、必要に応じて置換されているピラゾール－４－イルである、請求項５４から６４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６８】
Ｒ^{11}が、
【化１０８】

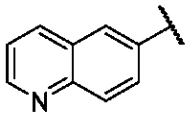

.

である、請求項６７に記載の化合物。
【請求項６９】
Ｒ^{11}が、必要に応じて置換されている１Ｈ－イミダゾール－２－イルである、請求項５４から６４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７０】
Ｒ^{11}が、
【化１０９】

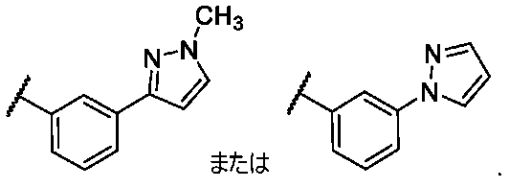

.

である、請求項６９に記載の化合物。
【請求項７１】
Ｒ^{11}が、必要に応じて置換されているキノリン－６－イルである、請求項５４から６４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７２】
Ｒ^{11}が

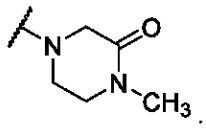
【化１１０】



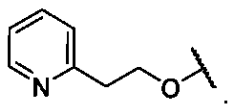
である、請求項７１に記載の化合物。
【請求項７３】
Ｒ^{11}が、必要に応じて置換されているＣ$_6$～Ｃ$_{10}$アリールである、請求項５４から６４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７４】
Ｒ^{11}が、
【化１１１】



である、請求項７３に記載の化合物。
【請求項７５】
Ｒ^{12}が、必要に応じて置換されている１－メチルピペラジン－２－オニルである、請求項５４から７４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７６】
Ｒ^{12}が
【化１１２】

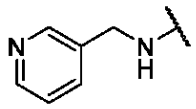


である、請求項７５に記載の化合物。
【請求項７７】
Ｒ^{12}が、必要に応じて置換されている２－（ピリジン－２－イル）アルコキシである、請求項５４から７４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７８】
Ｒ^{12}が
【化１１３】



である、請求項７７に記載の化合物。
【請求項７９】
Ｒ^{12}が、必要に応じて置換されているＮ－（ピリジン－３－イルメチル）アミンである、請求項５４から７４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８０】
Ｒ^{12}が

【化１１４】



である、請求項７９に記載の化合物。

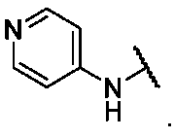
【請求項８１】

Ｒ１２が、必要に応じて置換されているＮ－（ピリジン－４－イル）アミンである、請求項５４から７４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８２】

Ｒ１２が

【化１１５】



である、請求項８１に記載の化合物。

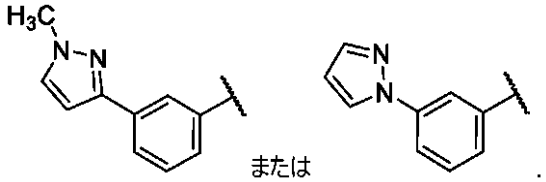
【請求項８３】

Ｒ１２が、必要に応じて置換されているＣ６～Ｃ１０アリールである、請求項５４から７４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８４】

Ｒ１２が、

【化１１６】



である、請求項８３に記載の化合物。

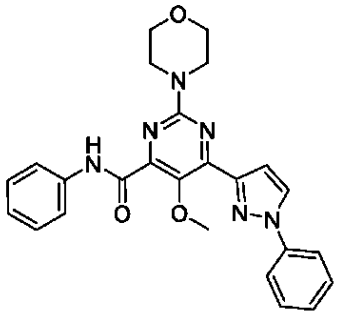
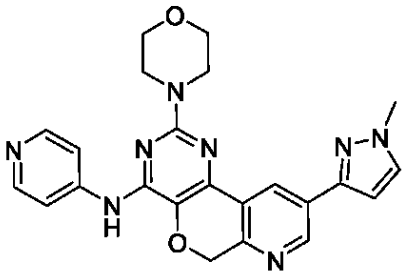
【請求項８５】

表１中の化合物１～７８のいずれか１つの構造を有する化合物。

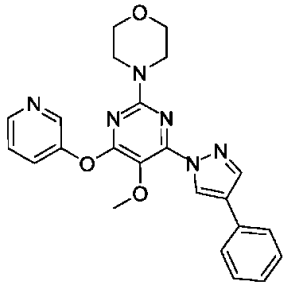
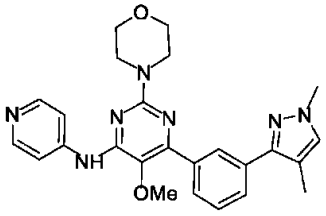
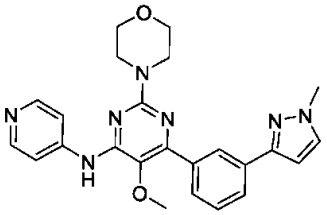
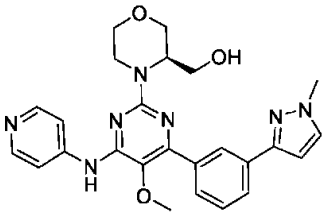
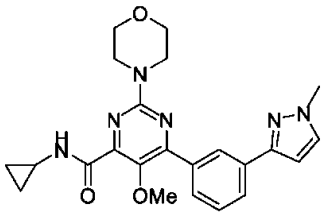
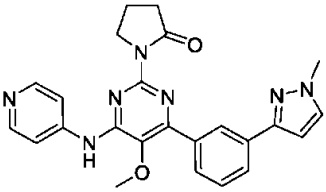
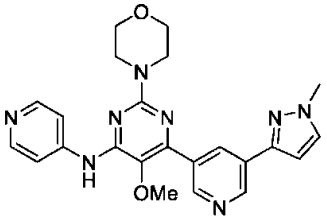
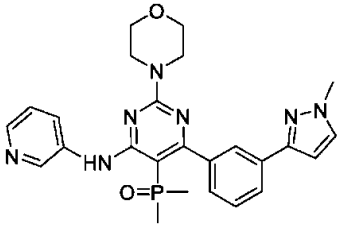
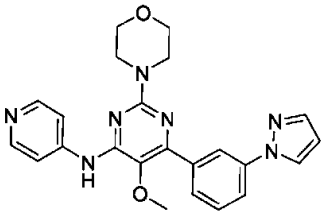
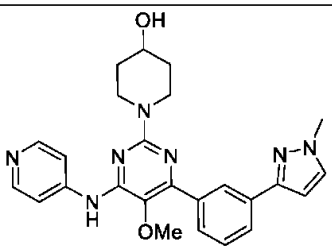
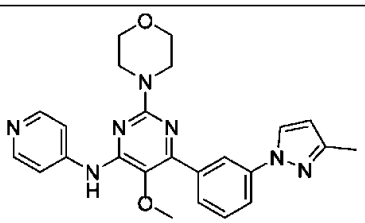
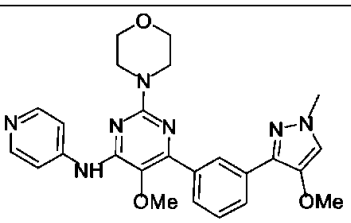
【請求項８６】

以下の構造：

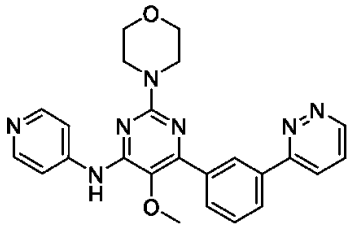
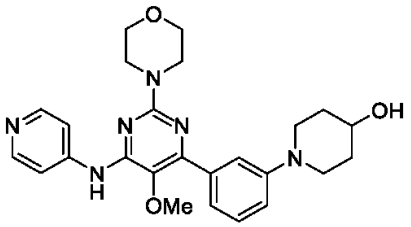
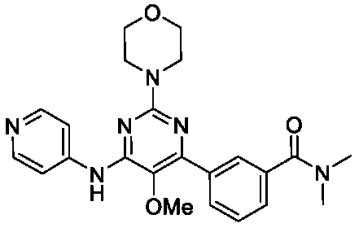
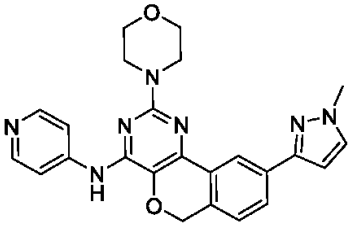
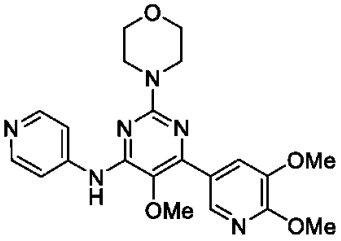
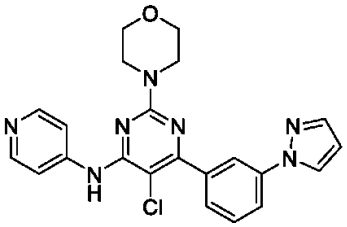
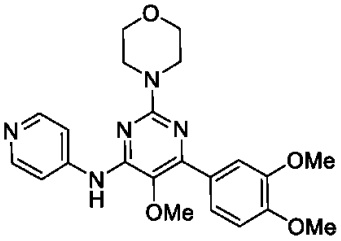
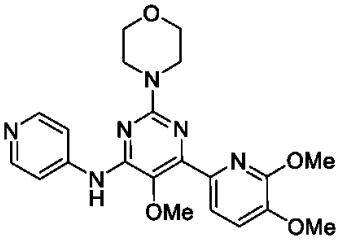
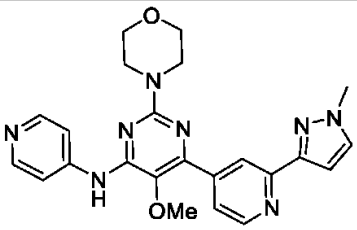
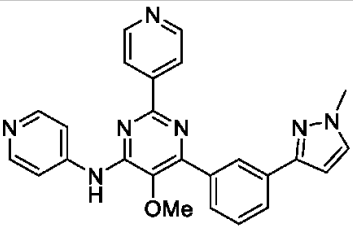
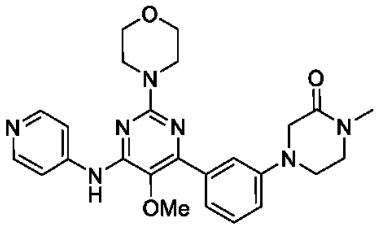
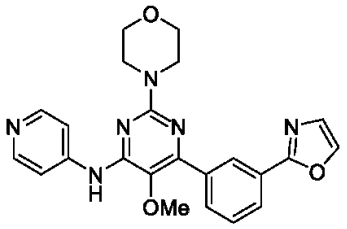
【化１１７】

1		40	

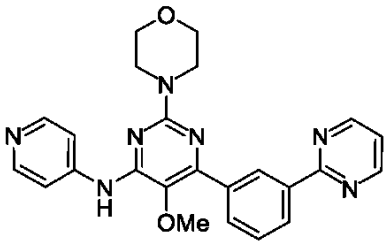
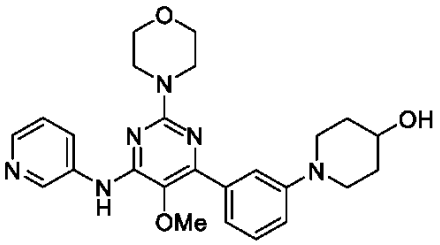
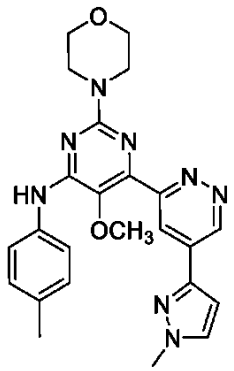
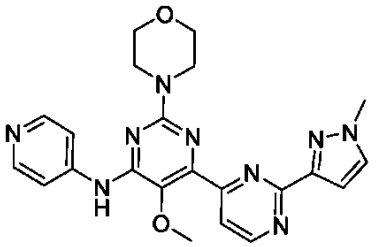
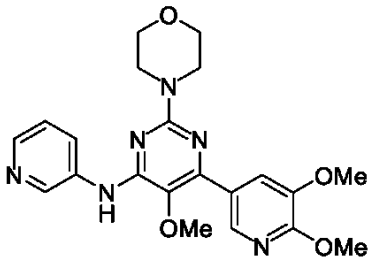
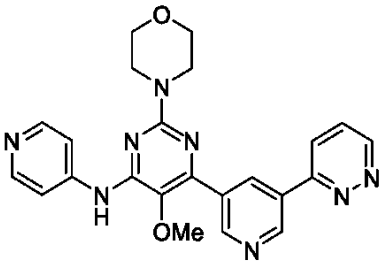
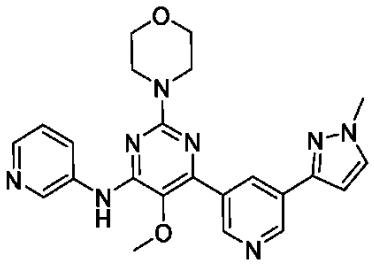
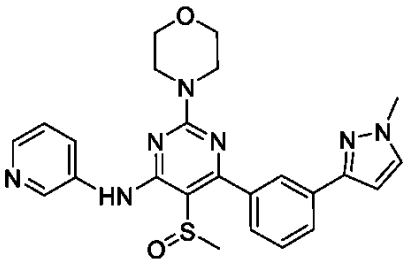
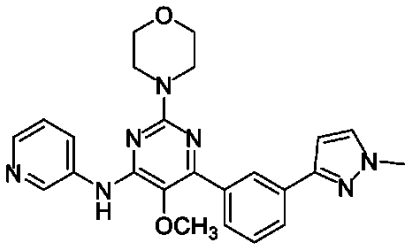
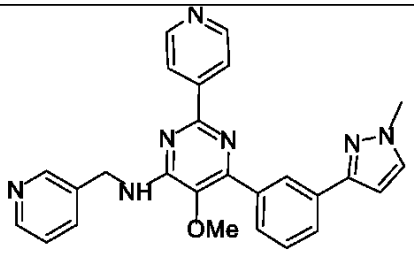
【化１１８】

2		41	
3		43	
6		44	
7		45	
8		46	
9		47	

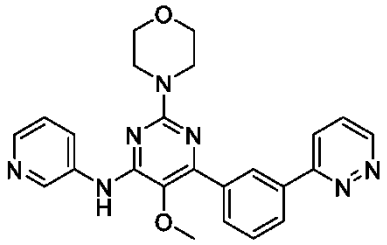
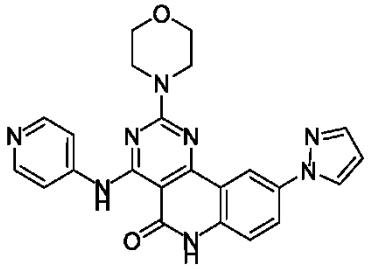
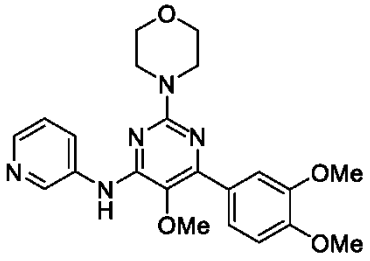
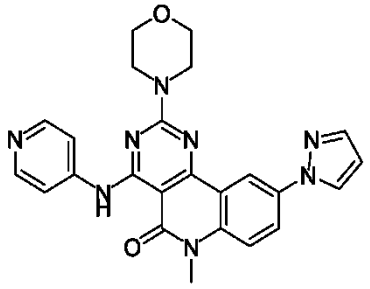
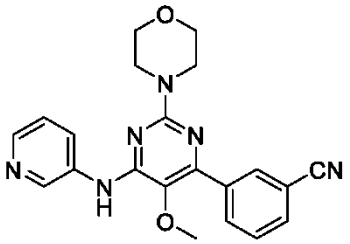
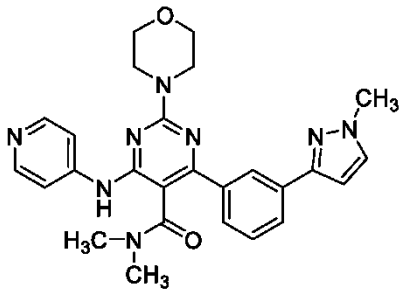
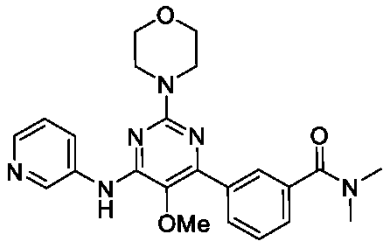
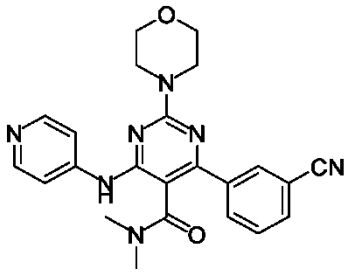
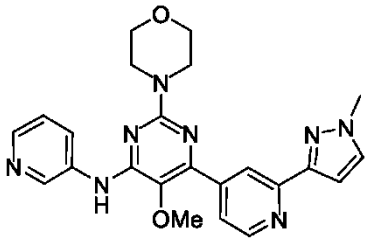
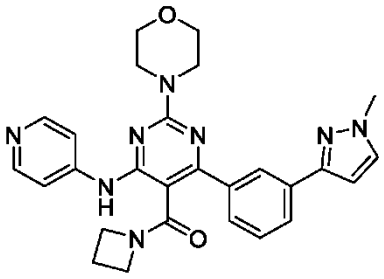
【化１１９】

10		48	
11		49	
12		50	
13		51	
14		53	
15		54	

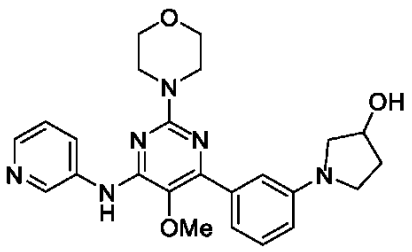
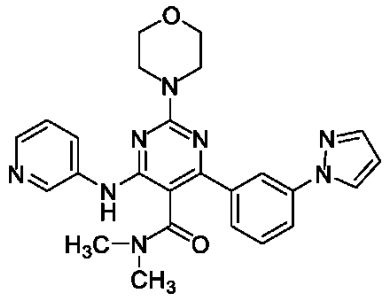
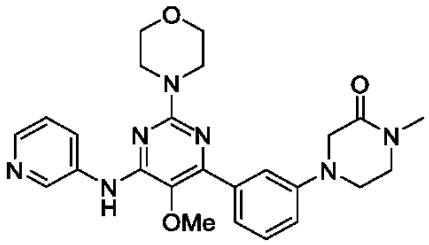
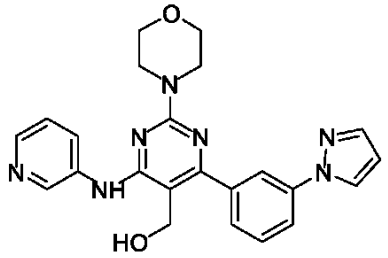
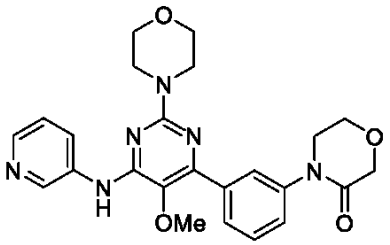
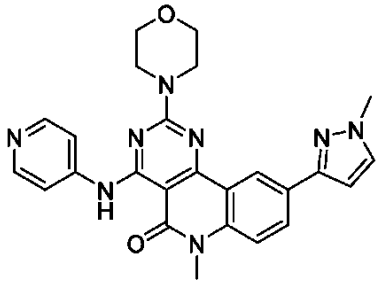
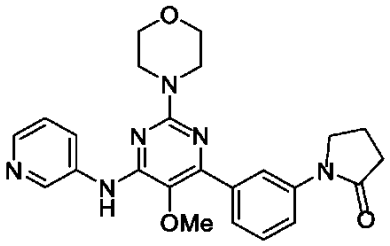
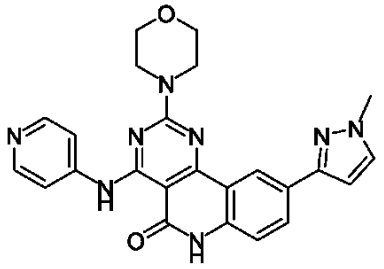
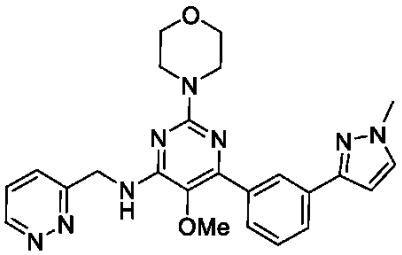
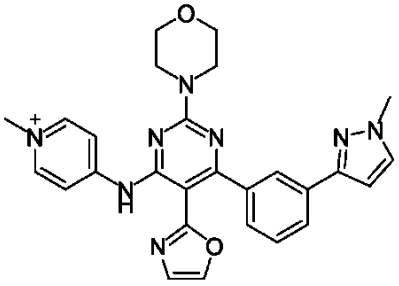
【化１２０】

16		55	
17		56	
18		57	
19		59	
20		62	

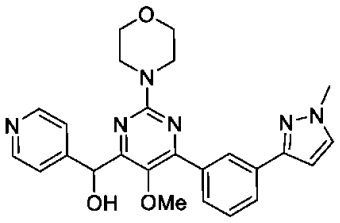
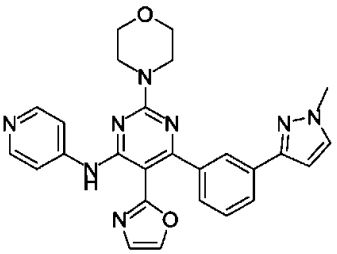
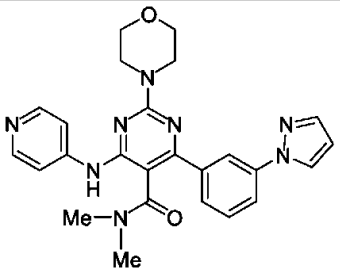
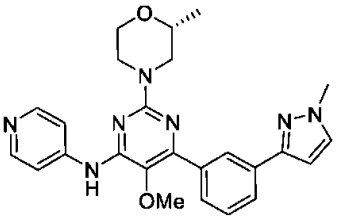
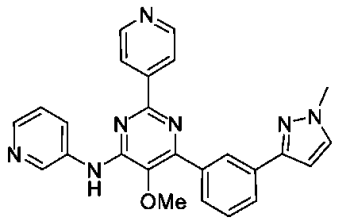
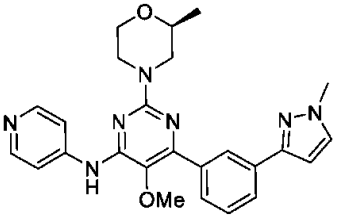
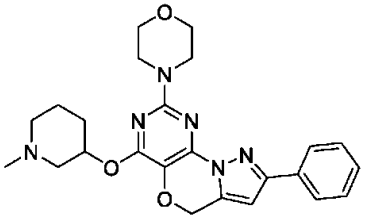
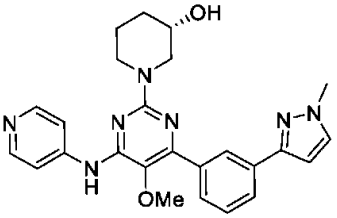
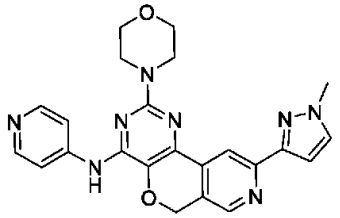
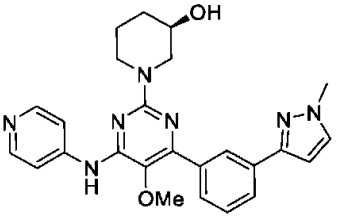
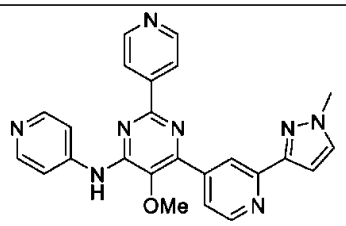
【化１２１】

21		64	
22		65	
23		66	
24		67	
25		68	

【化１２２】

26		69	
27		70	
28		71	
29		72	
31		73	

【化１２３】

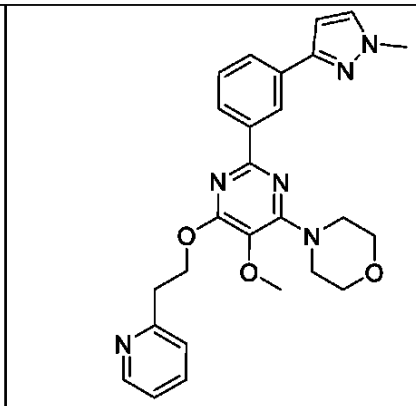
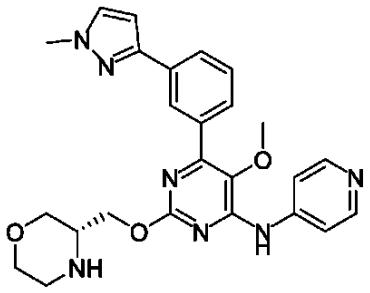
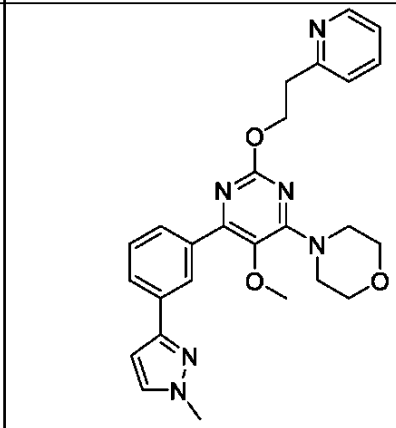
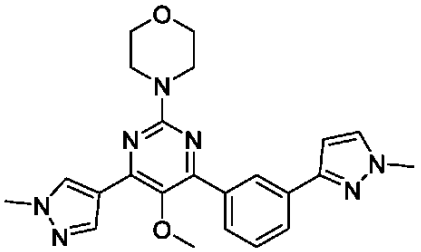
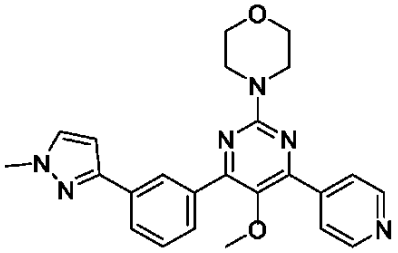
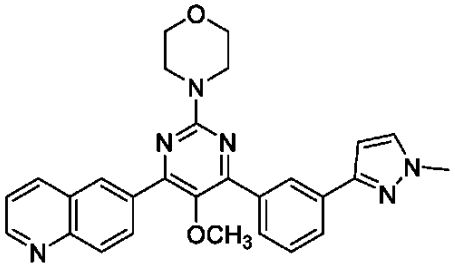
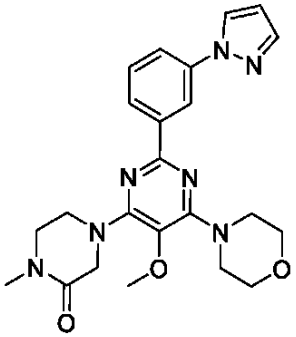
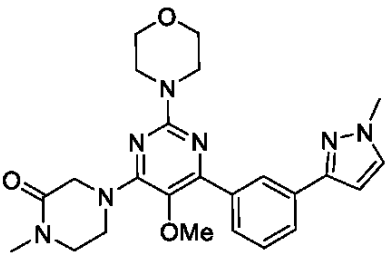
32		74	
33		75	
34		76	
35		77	
38		78	
39			

の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

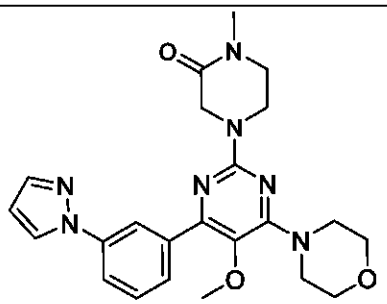
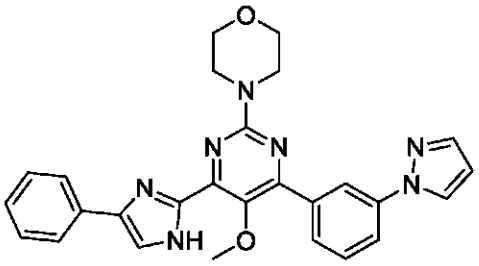
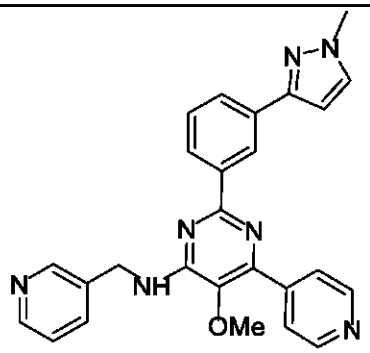
【請求項８７】

以下の構造：

【化１２４】

4		42	
5		52	
30		58	
36		60	

【化１２５】

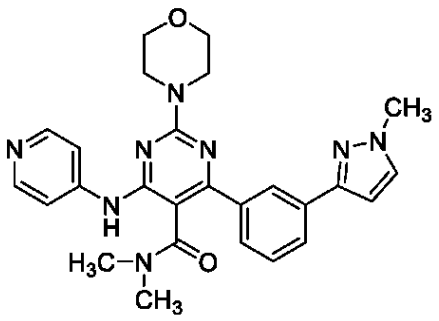
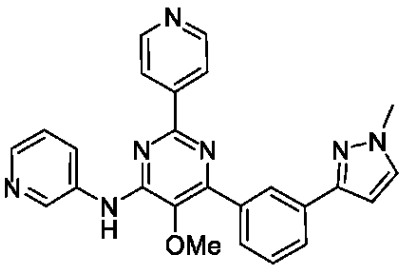
37		61	
		63	

の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項８８】

以下の構造

【化１２６】

66		34	

の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項８９】

請求項１から８７のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される添加物を含む医薬組成物。

【請求項９０】

神経障害を処置することを必要とする対象における、神経障害を処置する方法であって、前記対象に有効量の請求項１から８８のいずれか一項に記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項８９に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項９１】

前記神経障害が、ＦＴＬＤ－ＴＤＰ、慢性外傷性脳症、ＡＬＳ、アルツハイマー病、ＬＡＴＥまたは前頭側頭葉変性症である、請求項９０に記載の方法。

【請求項９２】

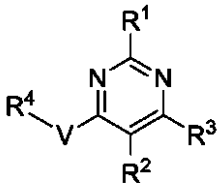
前記神経障害がＡＬＳである、請求項９０に記載の方法。

【請求項９３】

タンパク質に関連する細胞における毒性を阻害する方法であって、前記細胞に請求項１

から８８のいずれか一項に記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項８９に記載の医薬組成物を接触させるステップを含む、方法。
【請求項９４】
前記毒性がＴＤＰ－４３関連毒性である、請求項９３に記載の方法。
【請求項９５】
前記毒性がＣ９ｏｒｆ７２関連毒性である、請求項９３に記載の方法。
【請求項９６】
ＰＩＫｆｙｖｅタンパク質を発現する細胞における、ＰＩＫｆｙｖｅを阻害する方法であって、前記細胞に請求項１から８８のいずれか一項に記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、または請求項８９に記載の医薬組成物を接触させるステップを含む、方法。
【請求項９７】
前記細胞が哺乳動物の神経細胞である、請求項９３から９６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９８】
前記細胞が対象におけるものである、請求項９３から９７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９９】
前記対象が神経障害に罹患している、請求項９８に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
本発明は、ヘテロアレーン、およびヒト患者などの患者における神経障害の治療的処置のためのその使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
背景
疾患を引き起こす分子摂動の理解が不十分であること、および確固たるモデルシステムの利用可能な選択肢に限りがあることが、ＡＬＳおよびＦＴＤなどの一般的な進行性神経障害に対する首尾よい疾患修飾療法を生成できない一因となってきた。これらの障害の進行を阻止することができる薬剤を見つけ出すために、多数の最前線分野において進歩がなされている。しかし、すべてではないが、これらの疾患のほとんどの現行の治療法は、非常にわずかな軽減しかもたらさない。したがって、神経変性疾患の経過を改変することができる治療法の開発が必要とされている。より一般的には、このような疾患に罹患しているヒトのクオリティオブライフを改善するため、神経変性疾患を処置するための、一層優れた方法および組成物が必要とされている。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００３】
要旨
ＴＤＰ－４３は、ＲＮＡスプライシングに関与する核ＤＮＡ／ＲＮＡ結合タンパク質である。病理的な細胞ストレス下では、ＴＤＰ－４３は細胞質に移行して、ストレス顆粒および関連タンパク質封入体に凝集する。これらの表現型は、変性運動ニューロンの顕著な特徴であり、全ＡＬＳ症例の９７％に認められる。この病理の高度な浸透性は、ＴＤＰ－４３が、家族性ＡＬＳと散発性ＡＬＳの両方に幅広く関与することを示している。さらに、凝集を促進するＴＤＰ－４３突然変異は、ＡＬＳを発症するリスクが一層高いことにリンクしており、タンパク質のミスフォールディングおよび凝集が毒性の駆動因子として働くことを示唆している。ＴＤＰ－４３毒性は、酵母モデルにおいて再現することができ、この場合、タンパク質は、生存能力の不足を引き起こし、ストレス顆粒に局在する。

【０００４】
態様では、本開示は、式Ｉの化合物：
【化１】

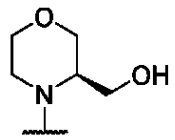


式Ｉ

または薬学的に許容されるその塩を提供する
（式中、
Ｖは、－ＮＨ－、－ＮＲ^{5}－、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ－、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{5}－、－Ｏ－、－ＣＯ－または－ＣＨＯＨ－であり、
Ｒ^{1}は、必要に応じて置換されているモルホリン－４－イル、ピリジン－４－イル、ピリジン－３－イル、必要に応じて置換されている２－オキソ－ピロリジン－１－イル、必要に応じて置換されているピペリジン－１－イルまたは必要に応じて置換されているピリジアジン－４－イル（pyridiazin-4-yl）であり、
Ｒ^{2}は、ハロゲン、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＯＨ、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ、必要に応じて置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{9}$ヘテロアリール、必要に応じて置換されている２－オキソ－ピロリジン－１－イル、－（ＣＯ）ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{7c}Ｒ^{7d}または－Ｓ（Ｏ）$_{k}$Ｒ^{7e}であり、Ｒ^{3}は、必要に応じて置換されているピリジン－２－イル、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－１－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリミジン－４－イルまたは必要に応じて置換されているＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールであるか、あるいはＲ^{2}とＲ^{3}は、それらが結合している環と一緒になって、必要に応じて置換されているＣ$_{4}$～Ｃ$_{12}$ヘテロアリールを形成し、
ｎは、１、２、３、４、５または６であり、
ｋは、０、１または２であり、
Ｒ^{4}は、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されている１－メチルピリジン－１－イウム－４－イル、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されている１－メチルピペリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イルまたは－ＮＨＲ^{8}であり、
Ｒ^{5}は、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{6}は、Ｈまたは必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{7a}およびＲ^{7b}はそれぞれ、独立して、Ｈまたは必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであるか、あるいはＲ^{7a}とＲ^{7b}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリルを形成し、
Ｒ^{7c}、Ｒ^{7d}およびＲ^{7e}はそれぞれ、独立して、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルコキシまたはヒドロキシルであり、
Ｒ^{8}は、必要に応じて置換されているフェニルまたは必要に応じて置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルである）。
【０００５】
一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、必要に応じて置換されているモルホリン－４－イルである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、必要に応じて置換されているピリジン－４－イルである。一部の実施形態では、Ｒ^{1}は、必要に応じて置換されているピリジン－３－イルである。
【０００６】

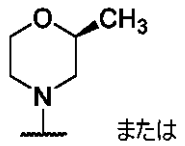
一部の実施形態では、R^1は、

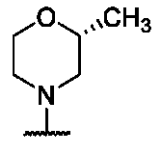
【化２】



である。一部の実施形態では、R^1は、

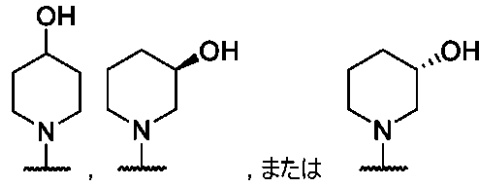
【化３】


または



である。一部の実施形態では、R^1は、モルホリン－４－イルである。一部の実施形態では、R^1は、必要に応じて置換されているピペリジン－１－イルである。一部の実施形態では、R^1は、

【化４】


, , または .

である。

【０００７】

一部の実施形態では、Ｖは、－ＮＨ－である。一部の実施形態では、Ｖは、－CH_2ＮＨ－である。一部の実施形態では、Ｖは、－Ｏ－である。一部の実施形態では、Ｖは、－ＣＯ－である。一部の実施形態では、Ｖは、－ＣＨＯＨ－である。一部の実施形態では、Ｖは、－NR^5－である。一部の実施形態では、Ｖは、－CH_2NR^5－である。

【０００８】

一部の実施形態では、R^4は、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されている１－メチルピリジン－１－イウム－４－イル、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されている１－メチルピペリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イルである。一部の実施形態では、R^4は、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されている１－メチルピペリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イルである。一部の実施形態では、R^4は、必要に応じて置換されているピリジン－４－イルまたは必要に応じて置換されているピリジン－３－イルである。一部の実施形態では、R^4は、ピリジン－４－イルまたはピリジン－３－イルである。

【０００９】

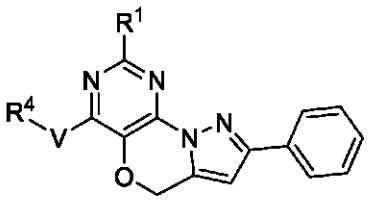
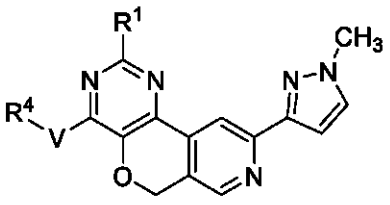
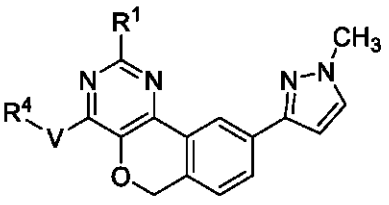
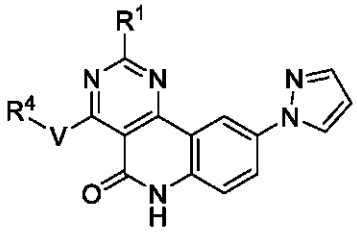
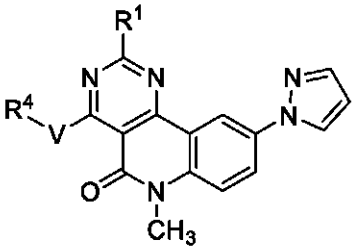
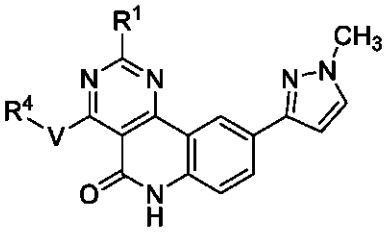
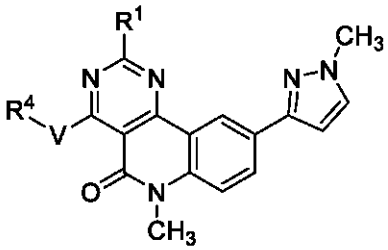
一部の実施形態では、R^2とR^3は、それらが結合している環と一緒になって、必要に応じて置換されているC_4～C_{12}ヘテロアリールを形成する。一部の実施形態では、R^2とR^3は、それらが結合している環と一緒になって、必要に応じて置換されているC_4

～Ｃ９ヘテロアリールを形成する。

【００１０】

一部の実施形態では、本化合物は、以下の構造：

【化５】


,

,

,

,

,

, または

,

の化合物、あるいは薬学的に許容されるその塩である。

【００１１】

一部の実施形態では、Ｒ２は、ハロゲン、－（ＣＨ２）ｎＯＨ、必要に応じて置換されているＣ１～６アルコキシ、必要に応じて置換されているＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、必要に応じて置換されている２－オキソ－ピロリジン－１－イル、－（ＣＯ）ＮＲ７ａＲ７ｂ、－Ｐ（Ｏ）Ｒ７ｃＲ７ｄまたは－Ｓ（Ｏ）ｋＲ７ｅである。一部の実施形態では、Ｒ２は、必要に応じて置換されているＣ１～６アルコキシ、必要に応じて置換されているＣ２～Ｃ９ヘテロアリール、必要に応じて置換されている２－オキソ－ピロリジン－１－イル、－（ＣＯ）ＮＲ７ａＲ７ｂ、－Ｐ（Ｏ）Ｒ７ｃＲ７ｄまたは－Ｓ（Ｏ）ｋＲ７ｅである。

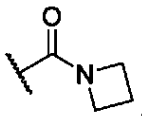
【００１２】

一部の実施形態では、Ｒ２は、必要に応じて置換されているＣ１～６アルコキシである。一部の実施形態では、Ｒ２は、－ＯＣＨ３である。

【００１３】

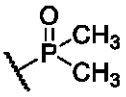
一部の実施形態では、Ｒ２は、－（ＣＯ）ＮＲ７ａＲ７ｂである。一部の実施形態では、Ｒ７ａおよび Ｒ７ｂはそれぞれ、独立して、必要に応じて置換されているＣ１～Ｃ６アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ７ａおよびＲ７ｂはそれぞれ、メチルである。一部の実施形態では、Ｒ７ａとＲ７ｂは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されているＣ２～Ｃ９ヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、－（ＣＯ）ＮＲ７ａＲ７ｂは、

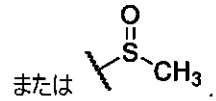
【化６】


.

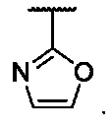
である。

【００１４】
一部の実施形態では、R^2は、－Ｐ（Ｏ）$R^{7c}R^{7d}$または－Ｓ（Ｏ）$_k$$R^{7e}$である。一部の実施形態では、$R^2$は、
【化７】



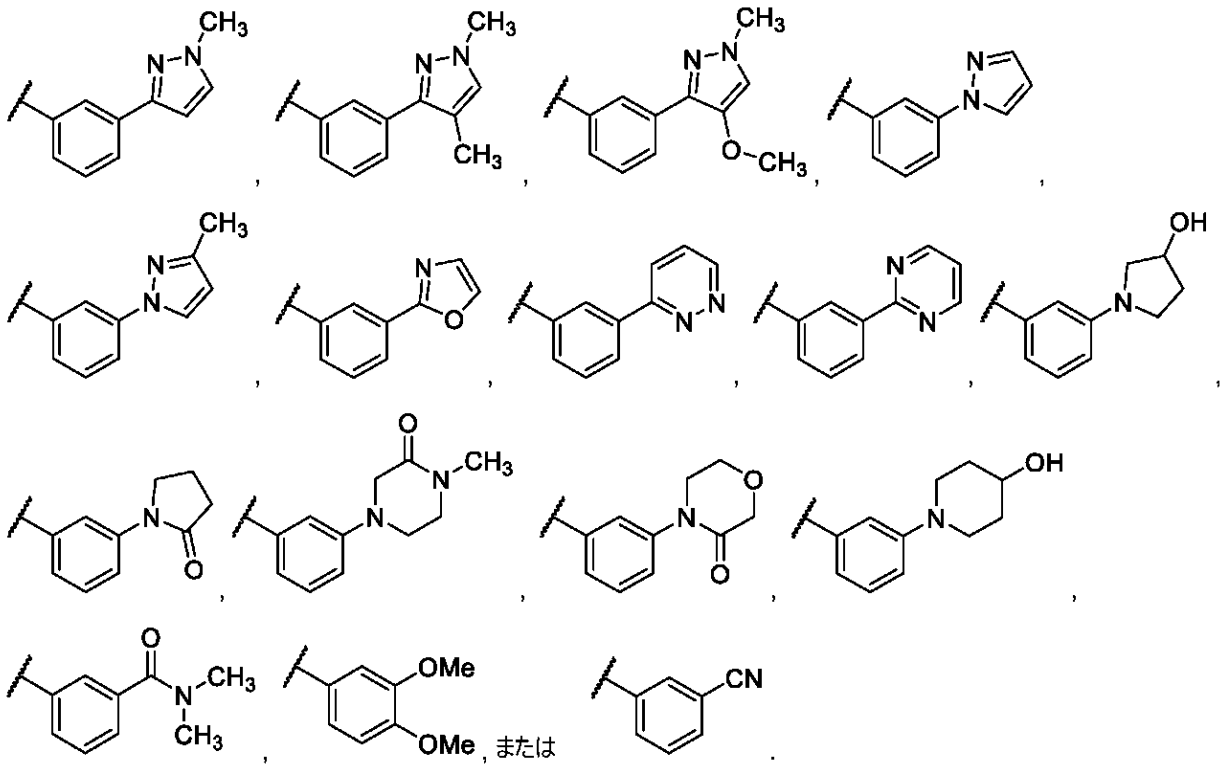


である。
【００１５】
一部の実施形態では、R^2は、必要に応じて置換されているC_2～C_9ヘテロアリールである。一部の実施形態では、R^2は、
【化８】



である。
【００１６】
一部の実施形態では、R^2は、ハロゲンである。一部の実施形態では、R^2は、Ｃｌである。
【００１７】
一部の実施形態では、R^2は、－（CH_2）$_n$ＯＨである。一部の実施形態では、ｎは、１、２または３である。一部の実施形態では、ｎは１である。
【００１８】
一部の実施形態では、R^3は、必要に応じて置換されているピリジン－２－イル、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－１－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリミジン－４－イルまたは必要に応じて置換されているC_6～C_{10}アリールである。
【００１９】
一部の実施形態では、R^3は、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリジン－４－イルまたは必要に応じて置換されているC_6～C_{10}アリールである。
【００２０】
一部の実施形態では、R^3は、必要に応じて置換されているC_6アリールである。一部の実施形態では、R^3は、

【化９】

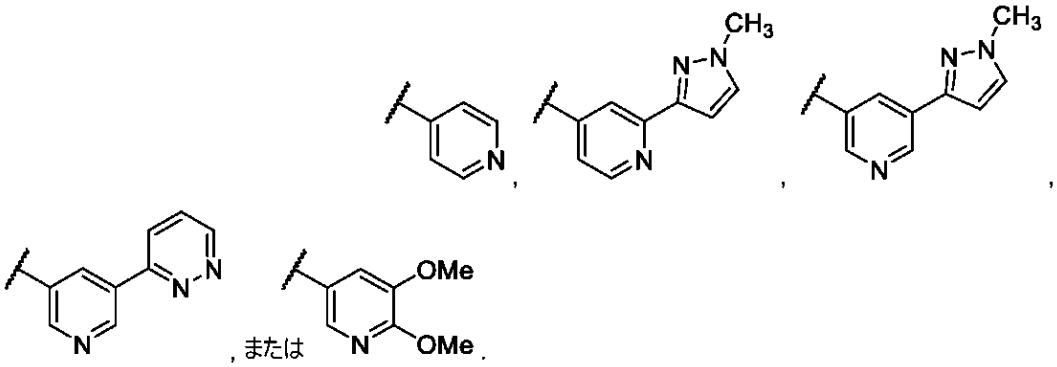


である。

【００２１】

一部の実施形態では、R^3は、必要に応じて置換されているピリジン－３－イルまたは必要に応じて置換されているピリジン－４－イルである。一部の実施形態では、R^3は、

【化１０】

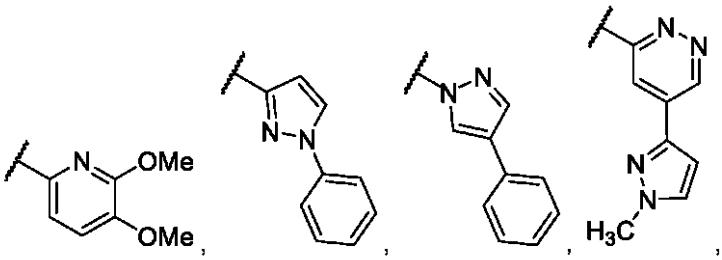


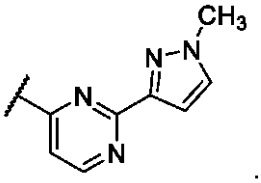
である。

【００２２】

一部の実施形態では、R^3は、必要に応じて置換されているピリジン－２－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－１－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イルまたは必要に応じて置換されているピリミジン－４－イルである。一部の実施形態では、R^3は、

【化１１】


, または

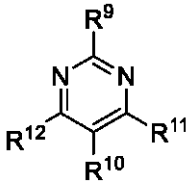

.

である。

【００２３】

態様では、本開示は、式ＩＩの化合物：

【化１２】


式II

または薬学的に許容されるその塩を提供する

（式中、

R^9は、必要に応じて置換されているモルホリン－４－イル、必要に応じて置換されているモルホリン－３－イルアルコキシ、必要に応じて置換されている２－（ピリジン－２－イル）アルコキシ、必要に応じて置換されている１－メチルピペラジン－２－イルまたは必要に応じて置換されているC_{6}～C_{10}アリールであり、

R^{10}は、必要に応じて置換されているC_{1}～$_{6}$アルコキシ、－（ＣＯ）$NR^{7a}R^{7b}$、－Ｐ（Ｏ）$R^{7c}R^{7d}$または－Ｓ（Ｏ）$_{k}R^{7e}$であり、

R^{7a}およびR^{7b}はそれぞれ、独立して、Ｈまたは必要に応じて置換されているC_{1}～C_{6}アルキルであるか、あるいはR^{7a}とR^{7b}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されているC_{2}～C_{9}ヘテロシクリルを形成し、

R^{7c}、R^{7d}およびR^{7e}はそれぞれ、独立して、必要に応じて置換されているC_{1}～$_{6}$アルキル、必要に応じて置換されているC_{1}～$_{6}$アルコキシまたはヒドロキシルであり、

ｋは、０、１または２であり、

R^{11}は、必要に応じて置換されているモルホリン－４－イル、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－４－イル、必要に応じて置換されている１Ｈ－イミダゾール－２－イル、必要に応じて置換されているキノリン－６－イルまたは必要に応じて置換されているC_{6}～C_{10}アリールであり、

R^{12}は、必要に応じて置換されている１－メチルピペラジン－２－オニル、必要に応じて置換されている２－（ピリジン－２－イル）アルコキシ、必要に応じて置換されているＮ－（ピリジン－３－イルメチル）アミン、必要に応じて置換されているＮ－（ピリジン－４－イル）アミンまたは必要に応じて置換されているC_{6}～C_{10}アリールである）。

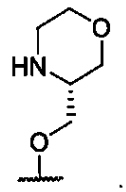
【００２４】

一部の実施形態では、R^9は、モルホリン－４－イルである。

【００２５】

一部の実施形態では、R^9は、必要に応じて置換されているモルホリン－３－イルアルコキシである。一部の実施形態では、R^9は、

【化１３】

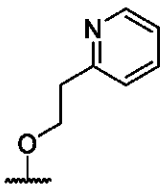


である。

【００２６】

一部の実施形態では、R^9は、必要に応じて置換されている２－（ピリジン－２－イル）アルコキシである。一部の実施形態では、R^9は、

【化１４】

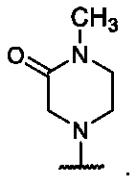


である。

【００２７】

一部の実施形態では、R^9は、必要に応じて置換されている１－メチルピペラジン－２－イルである。一部の実施形態では、R^9は、

【化１５】

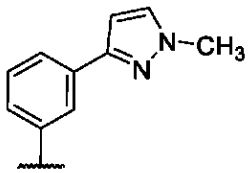
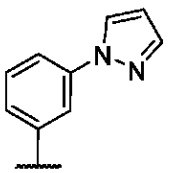


である。

【００２８】

一部の実施形態では、R^9は、必要に応じて置換されているC_{6}～C_{10}アリールである。一部の実施形態では、R^9は、

【化１６】


, または


である。

【００２９】

一部の実施形態では、R^{10}は、必要に応じて置換されているC_{1}～$_{6}$アルコキシである。一部の実施形態では、R^{10}は、メトキシである。

【００３０】

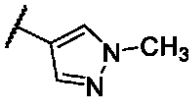
一部の実施形態では、R^{11}は、必要に応じて置換されているモルホリン－４－イルで

ある。一部の実施形態では、R^{11}は、モルホリン－４－イルである。一部の実施形態では、R^{11}は、必要に応じて置換されているピリジン－４－イルである。一部の実施形態では、R^{11}は、ピリジン－４－イルである。

【００３１】

一部の実施形態では、R^{11}は、必要に応じて置換されているピラゾール－４－イルである。一部の実施形態では、R^{11}は、

【化１７】

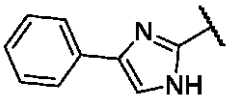


である。

【００３２】

一部の実施形態では、R^{11}は、必要に応じて置換されている１Ｈ－イミダゾール－２－イルである。一部の実施形態では、R^{11}は、

【化１８】

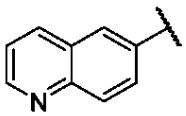


である。

【００３３】

一部の実施形態では、R^{11}は、必要に応じて置換されているキノリン－６－イルである。一部の実施形態では、R^{11}は、

【化１９】

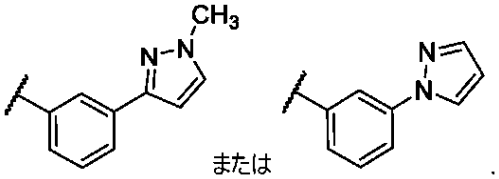


である。

【００３４】

一部の実施形態では、R^{11}は、必要に応じて置換されているC_6～C_{10}アリールである。一部の実施形態では、R^{11}は、

【化２０】

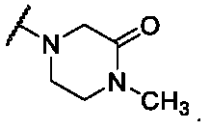


である。

【００３５】

一部の実施形態では、R^{12}は、必要に応じて置換されている１－メチルピペラジン－２－オニル（only）である。一部の実施形態では、R^{12}は、

【化２１】

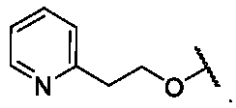


である。

【００３６】

一部の実施形態では、Ｒ１２は、必要に応じて置換されている２－（ピリジン－２－イル）アルコキシである。一部の実施形態では、Ｒ１２は、

【化２２】

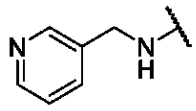


である。

【００３７】

一部の実施形態では、Ｒ１２は、必要に応じて置換されているＮ－（ピリジン－３－イルメチル）アミンである。一部の実施形態では、Ｒ１２は、

【化２３】

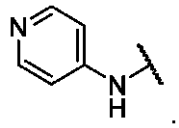


である。

【００３８】

一部の実施形態では、Ｒ１２は、必要に応じて置換されているＮ－（ピリジン－４－イル）アミンである。一部の実施形態では、Ｒ１２は、

【化２４】

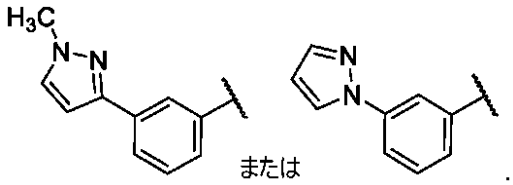


である。

【００３９】

一部の実施形態では、Ｒ１２は、必要に応じて置換されているＣ６～Ｃ１０アリールである。一部の実施形態では、Ｒ１２は、

【化２５】



である。

【００４０】

一部の実施形態では、本化合物は、表１中の化合物１～７８のいずれか１つまたは薬学的に許容されるその塩の構造を有する。一部の実施形態では、本化合物は、表１中の化合物１～３、６～２９、３１～３６、３８～４１、４３～５１、５３～５７、５９、６２および６４～７８のいずれか１つまたは薬学的に許容されるその塩の構造を有する。一部の実施形態では、本化合物は、表１中の化合物４、５、３０、３７、４２、５２、５８、６０、６１および６３のいずれか１つまたは薬学的に許容されるその塩の構造を有する。

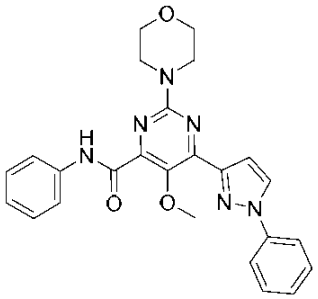
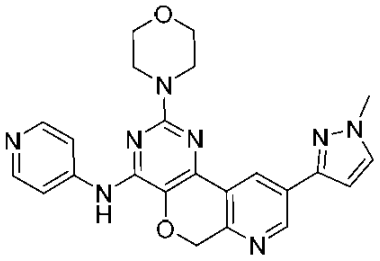
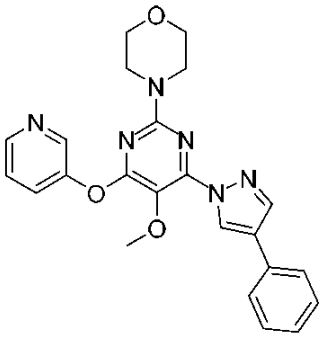
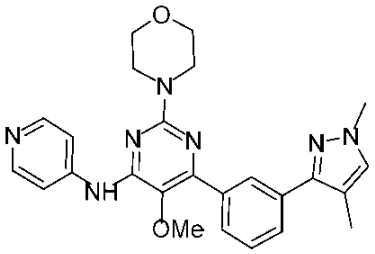
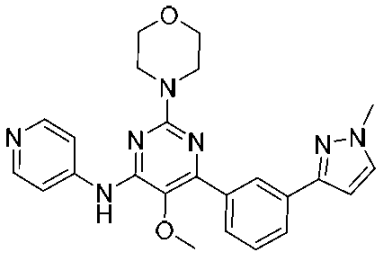
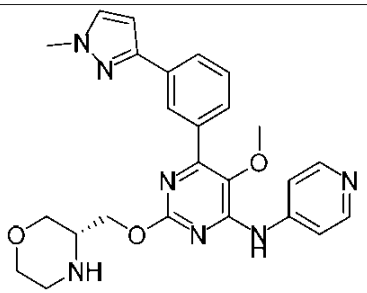
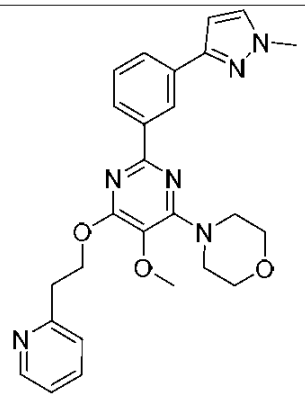
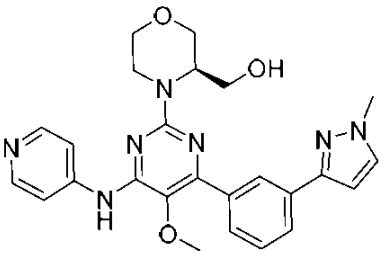
【００４１】

態様では、本化合物は、表１中の化合物１～７８のいずれか１つまたは薬学的に許容されるその塩の構造を有する。

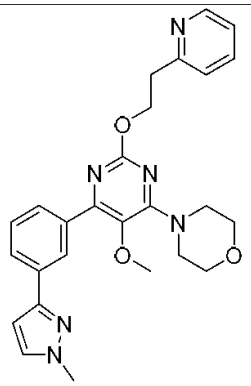
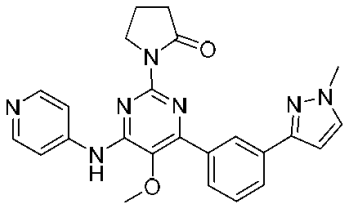
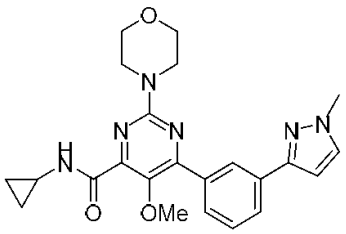
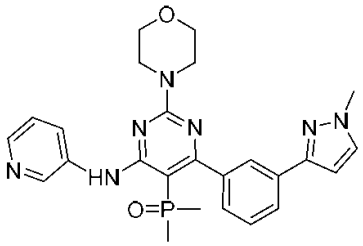
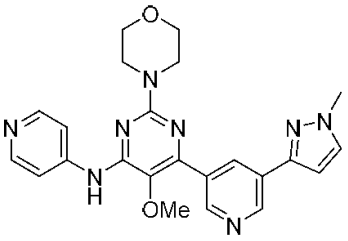
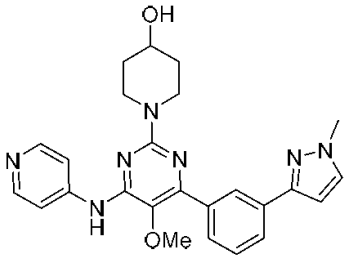
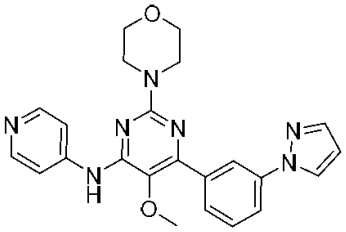
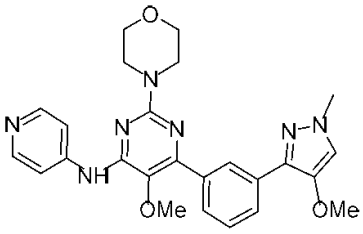
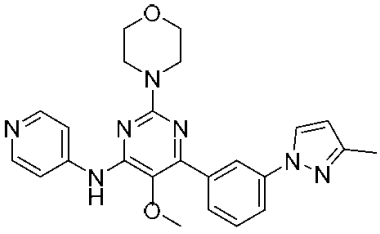
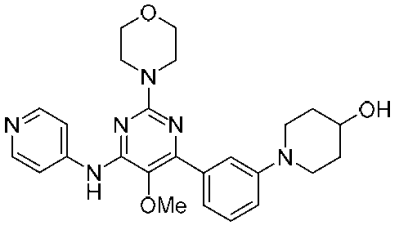
【００４２】
態様では、本化合物は、表１中の化合物１～３、６～２９、３１～３６、３８～４１、４３～５１、５３～５７、５９、６２および６４～７８のいずれか１つまたは薬学的に許容されるその塩の構造を有する。
【００４３】
態様では、本化合物は、表１中の化合物４、５、３０、３７、４２、５２、５８、６０、６１および６３のいずれか１つまたは薬学的に許容されるその塩の構造を有する。
【００４４】
態様では、本化合物は、表１中の化合物６６および３４のいずれか１つまたは薬学的に許容されるその塩の構造を有する。

【表１－１】

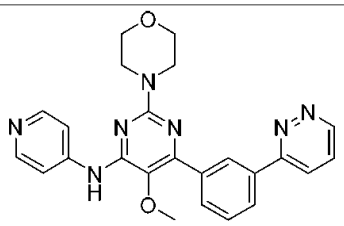
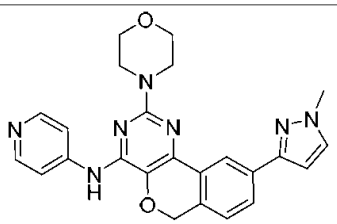
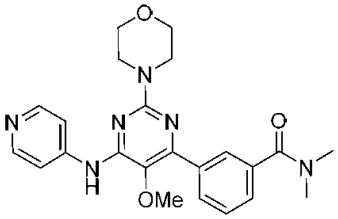
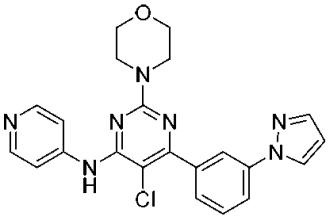
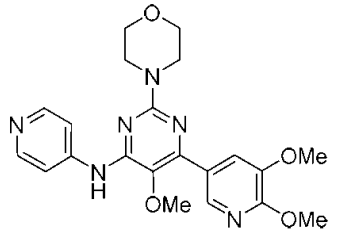
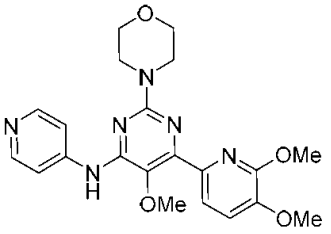
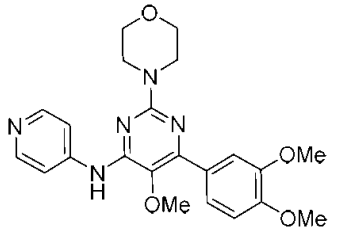
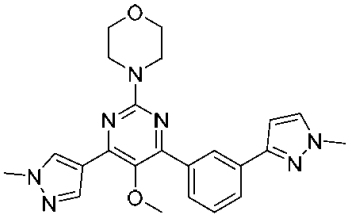
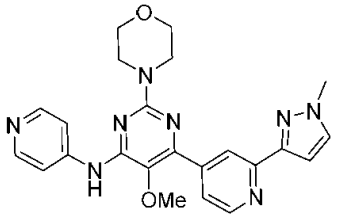
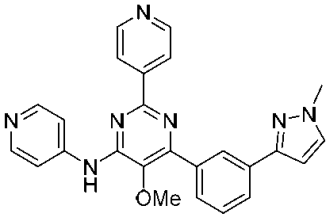
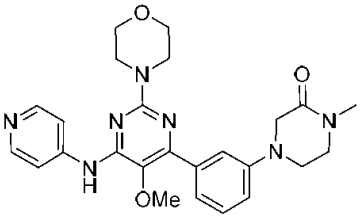
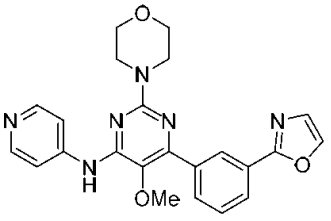
表 1. 本発明の化合物

番号	構造	番号	構造
1		40	
2		41	
3		42	
4		43	

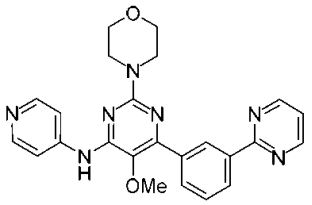
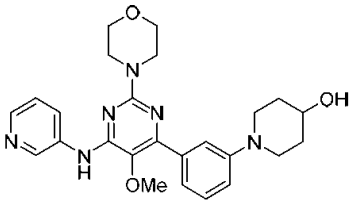
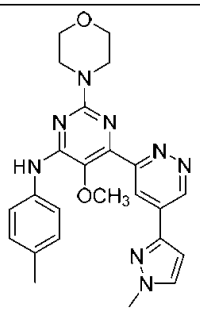
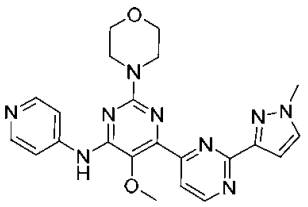
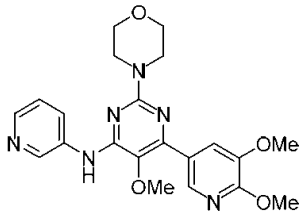
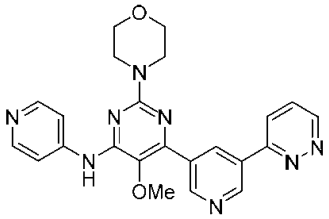
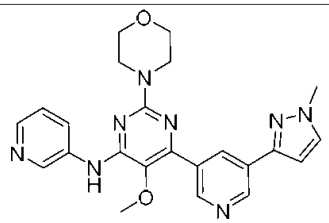
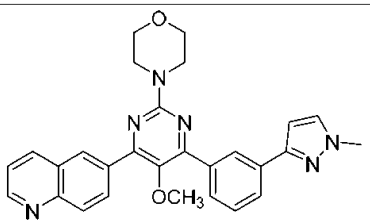
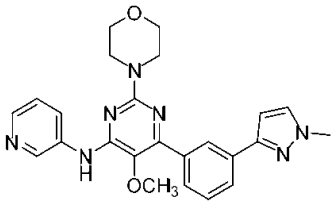
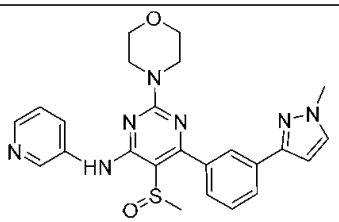
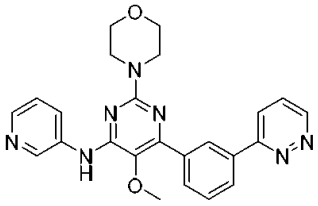
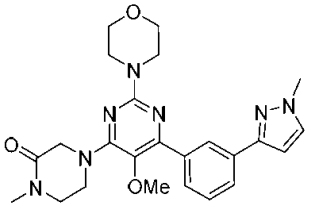
【表１－２】

番号	構造	番号	構造
5		44	
6		45	
7		46	
8		47	
9		48	

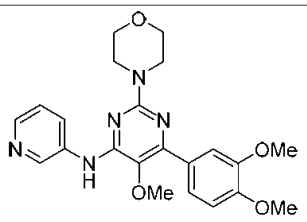
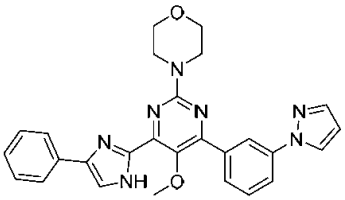
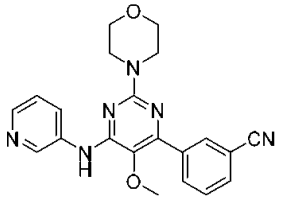
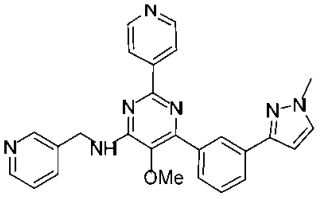
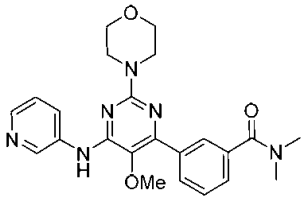
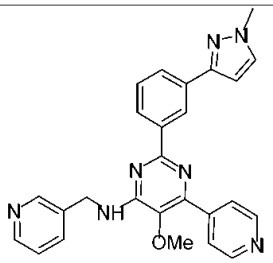
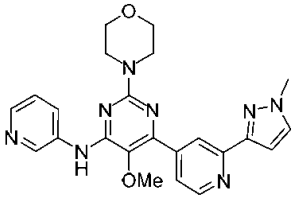
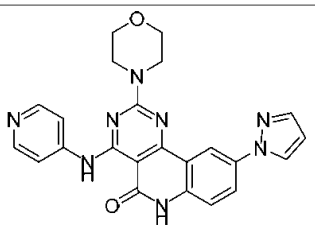
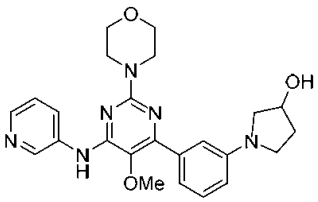
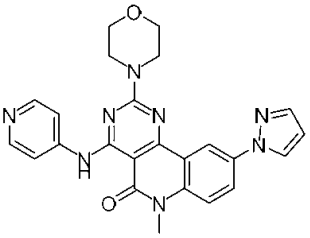
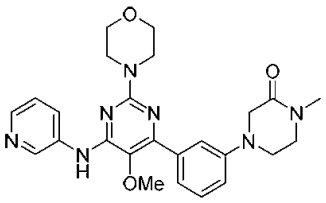
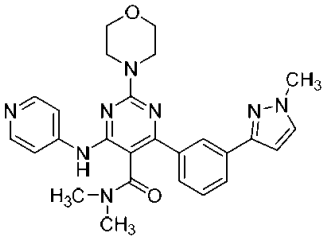
【表１－３】

番号	構造	番号	構造
10		49	
11		50	
12		51	
13		52	
14		53	
15		54	

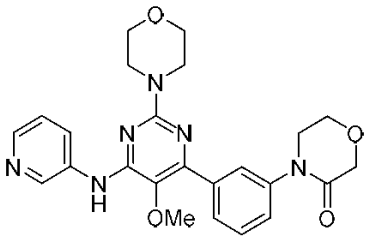
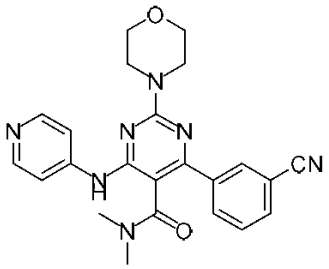
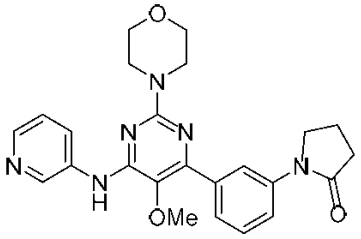
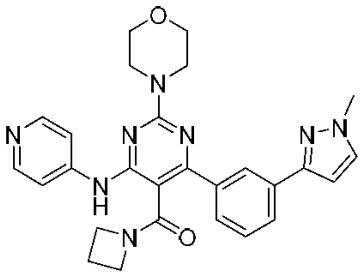
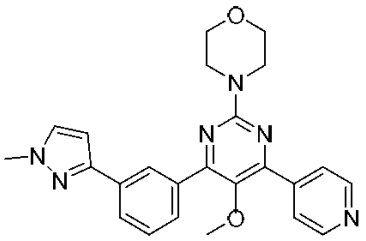
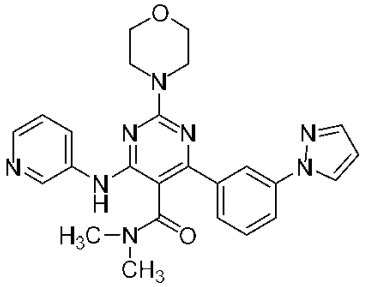
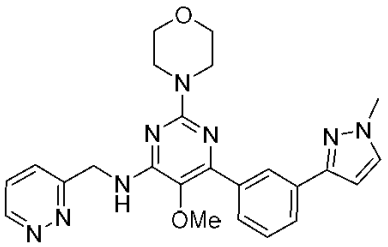
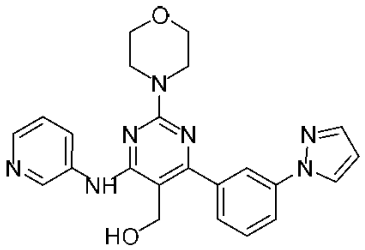
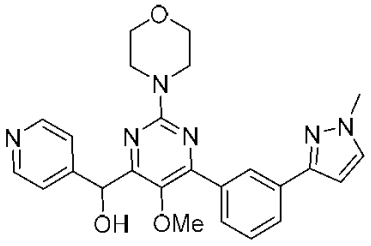
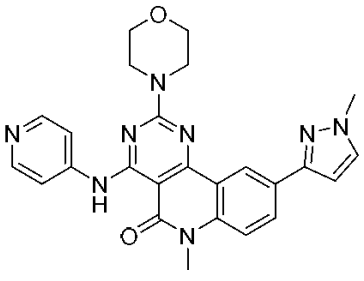
【表１－４】

番号	構造	番号	構造
16		55	
17		56	
18		57	
19		58	
20		59	
21		60	

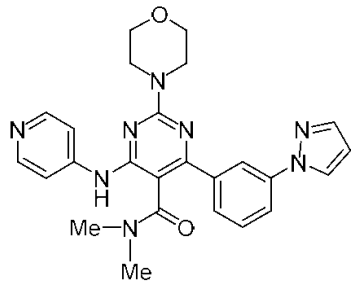
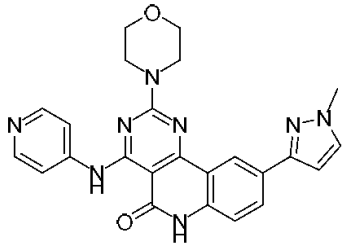
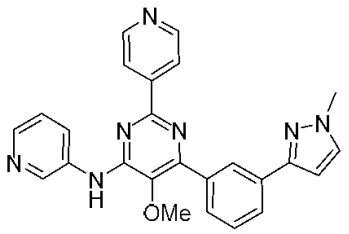
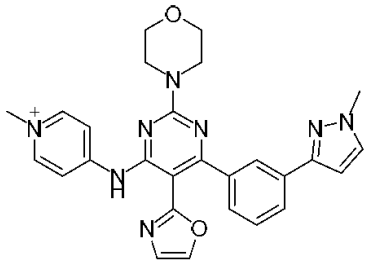
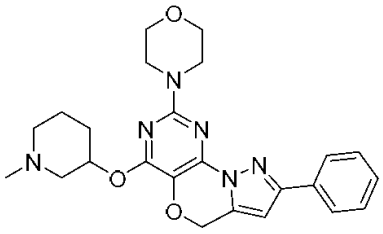
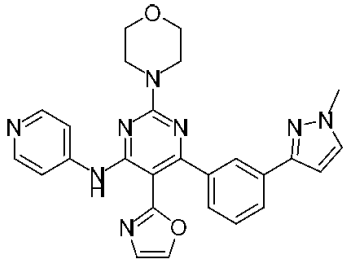
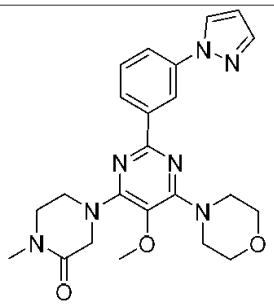
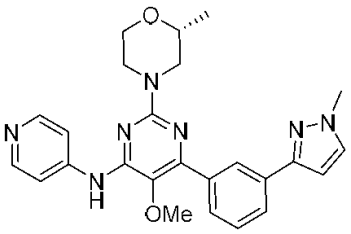
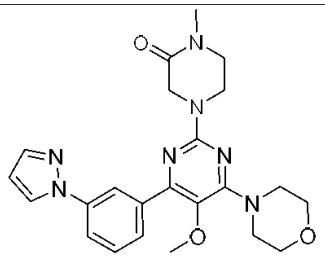
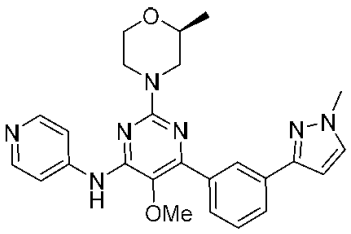
【表１－５】

番号	構造	番号	構造
22		61	
23		62	
24		63	
25		64	
26		65	
27		66	

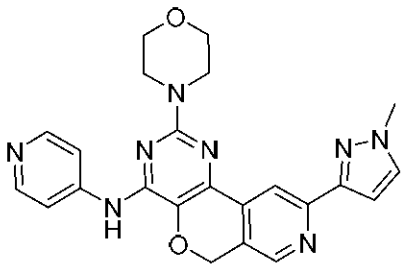
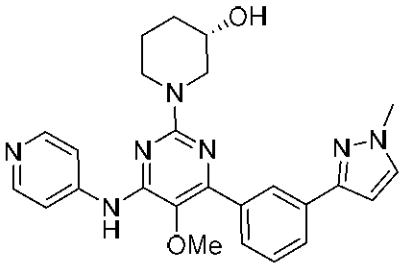
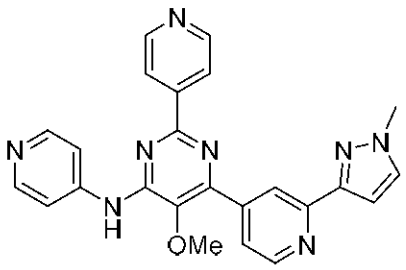
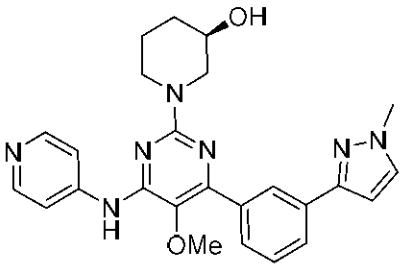
【表１－６】

番号	構造	番号	構造
28		67	
29		68	
30		69	
31		70	
32		71	

【表１－７】

番号	構造	番号	構造
33		72	
34		73	
35		74	
36		75	
37		76	

【表１－８】

番号	構造	番号	構造
38		77	
39		78	

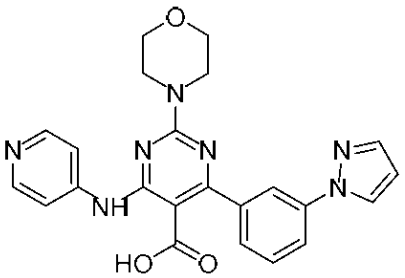
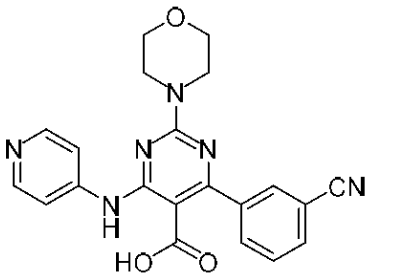
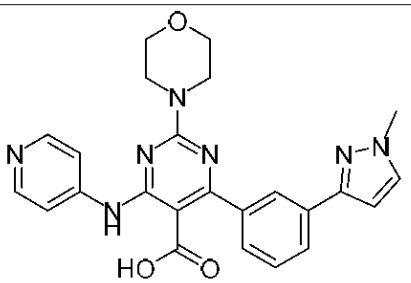
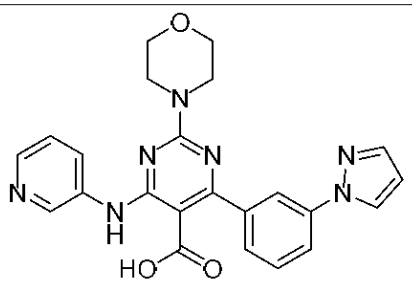
【００４５】

態様では、本発明は、本発明のいくつかの化合物の合成における中間体を提供する。中間体の非限定例は、表２中の化合物ｉ－１～ｉ－４を含む。

【００４６】

【表２】

表 2.

番号	構造	番号	構造
i-1		i-3	
i-2		i-4	

【００４７】

態様では、本発明は、上述の化合物のいずれかおよび薬学的に許容される添加物を含む医薬組成物を特徴とする。

【００４８】

態様では、本発明は、神経障害（例えば、前頭側頭型認知症（ＦＴＬＤ－ＴＤＰ）、慢性外傷性脳症、ＡＬＳ、アルツハイマー病、辺縁系優位型加齢性ＴＤＰ－４３脳症（ＬＡ

ＴＥ）または前頭側頭葉変性症）を処置することを必要とする対象における、神経障害を処置する方法を特徴とする。この方法は、有効量の、上述の化合物または医薬組成物のいずれかを投与するステップを含む。

【００４９】

態様では、本発明は、タンパク質（例えば、ＴＤＰ－４３またはＣ９ｏｒｆ７２）に関連する細胞（例えば、哺乳動物神経細胞）における、毒性を阻害する方法を特徴とする。この方法は、有効量の、上述の化合物または医薬組成物のいずれかを投与するステップを含む。

【００５０】

態様では、本発明は、ＴＤＰ－４３関連障害またはＣ９ｏｒｆ７２関連障害（例えば、ＦＴＬＤ－ＴＤＰ、慢性外傷性脳症、ＡＬＳ、アルツハイマー病、ＬＡＴＥまたは前頭側頭葉変性症）を処置することを必要とする対象における、ＴＤＰ－４３関連障害またはＣ９ｏｒｆ７２関連障害を処置する方法を特徴とする。この方法は、対象に、有効量の本明細書に記載されている化合物または本明細書に記載されている１種または複数の化合物を含有する医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に、有効量の式Ｉの化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、表１中の化合物１～３、６～２９、３１～３６、３８～４１、４３～５１、５３～５７、５９、６２および６４～７８のいずれか１つ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。一部の実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に、有効量の式ＩＩの化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、表１中の化合物４、５、３０、３７、４２、５２、５８、６０、６１および６３のいずれか１つ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。一部の実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に、有効量の表１中の化合物１～７８のいずれか１つ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。

【００５１】

態様では、本発明は、ＰＩＫｆｙｖｅを阻害する方法を特徴とする。この方法は、細胞に有効量の、上述の化合物または医薬組成物のいずれかを接触させるステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に、有効量の式Ｉの化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、表１中の化合物１～３、６～２９、３１～３６、３８～４１、４３～５１、５３～５７、５９、６２および６４～７８のいずれか１つ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。一部の実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に、有効量の式ＩＩの化合物または薬学的に許容されるその塩（例えば、表１中の化合物４、５、３０、３７、４２、５２、５８、６０、６１および６３のいずれか１つ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。一部の実施形態では、本方法は、それを必要とする対象に、有効量の表１中の化合物１～７８のいずれか１つ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。

【００５２】

別の態様では、本発明は、ＴＤＰ－４３毒性に基づいて、本発明の化合物による処置から利益を受ける可能性が高いと特定されるヒト患者などの患者において、神経障害を処置する方法を特徴とする。この態様では、本方法は、（ｉ）患者がＴＤＰ－４３毒性を示す、またはこれを発症する傾向があることを決定するステップ、および（ｉｉ）患者に治療有効量の本発明の化合物を供給するステップを含むことができる。一部の実施形態では、患者は、ＴＤＰ－４３毒性を示す、またはこれを発症する傾向があるとこれまでに決定されたことがあり、本方法は、患者に治療有効量の本発明の化合物を供給するステップを含む。ＴＤＰ－４３凝集を発症する患者の感受性は、例えば、該患者が、Ｑ３３１Ｋ、Ｍ３３７Ｖ、Ｑ３４３Ｒ、Ｎ３４５Ｋ、Ｒ３６１ＳおよびＮ３９０Ｄから選択される突然変異などのＴＤＰ－４３凝集および毒性に関連する突然変異を含む、ＴＤＰ－４３の変異体アイソフォームを発現するかどうかを決定することによって決定され得る。これは、例えば

、患者から得られた試料から分離されたＴＤＰ－４３アイソフォームのアミノ酸配列を決定することによって、または患者から得られた試料から分離されたＴＤＰ－４３遺伝子の核酸配列を決定することによって行われ得る。一部の実施形態では、本方法は、患者から試料を得るステップを含む。

【００５３】

追加的な態様では、本発明は、ＴＤＰ－４３発現に基づいて、本発明の化合物による処置から利益を受ける可能性が高いと特定されたヒト患者などの患者において、神経障害を処置する方法を特徴とする。この態様では、本方法は、（ｉ）患者が、ＴＤＰ－４３凝集に関連する突然変異（例えば、Ｑ３３１Ｋ、Ｍ３３７Ｖ、Ｑ３４３Ｒ、Ｎ３４５Ｋ、Ｒ３６１ＳおよびＮ３９０Ｄから選択される突然変異）を有するＴＤＰ－４３の変異体形態を発現することを決定するステップ、および（ｉｉ）患者に治療有効量の本発明の化合物を供給するステップを含む。一部の実施形態では、患者が、Ｑ３３１Ｋ、Ｍ３３７Ｖ、Ｑ３４３Ｒ、Ｎ３４５Ｋ、Ｒ３６１ＳまたはＮ３９０Ｄ突然変異などのＴＤＰ－４３凝集に関連する突然変異を有するＴＤＰ－４３の変異体形態を発現するとこれまでに決定されたことがあり、本方法は、患者に治療有効量の本発明の化合物を供給するステップを含む。

【００５４】

別の態様では、本発明は、神経障害を有する患者（例えば、ヒト患者）が、（ｉ）該患者が、ＴＤＰ－４３凝集を示す、またはこれを発症する傾向があるかどうかを決定すること、および（ｉｉ）患者がＴＤＰ－４３凝集を示す、またはこれを発症する傾向がある場合に、該患者を本発明の化合物による処置から利益を受ける可能性が高いと特定することによって、本発明の化合物による処置から利益を受ける可能性が高いかどうかを決定する方法を特徴とする。一部の実施形態では、本方法は、（ｉｉｉ）患者に、該患者が本発明の化合物による処置から利益を受ける可能性が高いかどうかを通知するステップをさらに含む。ＴＤＰ－４３凝集を発症する患者の感受性は、例えば、該患者が、Ｑ３３１Ｋ、Ｍ３３７Ｖ、Ｑ３４３Ｒ、Ｎ３４５Ｋ、Ｒ３６１ＳおよびＮ３９０Ｄから選択される突然変異などのＴＤＰ－４３凝集および毒性に関連する突然変異を含む、ＴＤＰ－４３の変異体アイソフォームを発現するかどうかを決定することによって決定され得る。これは、例えば、患者から得られた試料から分離されたＴＤＰ－４３アイソフォームのアミノ酸配列を決定することによって、または患者から得られた試料から分離されたＴＤＰ－４３遺伝子の核酸配列を決定することによって行われ得る。一部の実施形態では、本方法は、患者から試料を得るステップを含む。

【００５５】

別の態様では、本発明は、神経障害を有する患者（例えば、ヒト患者）が、（ｉ）該患者がＴＤＰ－４３凝集に関連する突然変異（例えば、Ｑ３３１Ｋ、Ｍ３３７Ｖ、Ｑ３４３Ｒ、Ｎ３４５Ｋ、Ｒ３６１ＳおよびＮ３９０Ｄから選択される突然変異）を有するＴＤＰ－４３変異体を発現するかどうかを決定すること、ならびに（ｉｉ）患者がＴＤＰ－４３変異体を発現する場合に、該患者を本発明の化合物による処置から利益を受ける可能性が高いと特定することにより、本発明の化合物による処置から利益を受ける可能性が高いかどうかを決定する方法を特徴とする。一部の実施形態では、本方法は、（ｉｉｉ）患者に、該患者が本発明の化合物による処置から利益を受ける可能性が高いかどうかを通知するステップをさらに含む。患者によって発現されるＴＤＰ－４３アイソフォームは、例えば、患者から得られる試料から分離されたＴＤＰ－４３タンパク質、および本明細書に記載されている、または当分野で公知の分子生物学技法を使用してタンパク質の配列を決定することによって評価され得る。一部の実施形態では、患者によって発現されるＴＤＰ－４３アイソフォームは、ＴＤＰ－４３座における患者の遺伝子型を解析することによって、例えば、患者から得られた試料中のＴＤＰ－４３遺伝子の配列を決定することによって決定される。一部の実施形態では、本方法は、患者から試料を得るステップを含む。

【００５６】

上記の態様のいずれかの一部の実施形態では、本発明の化合物は、本発明の化合物を患者に投与することによって、患者に供給される。一部の実施形態では、本発明の化合物は

、本発明の化合物にｉｎ　ｖｉｖｏで変換されるプロドラッグの投与によって患者に供給される。

【００５７】

上記の態様のいずれかの一部の実施形態では、神経障害は、筋萎縮性側索硬化症、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、有痛性攣縮・線維束性収縮症候群（cramp fasciculation syndrome）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ＩＩ型糖原病、遺伝性痙性対麻痺、封入体筋炎、アイザックス症候群、カーンズ－セイヤー症候群、ランバート－イートン筋無力症候群、ミトコンドリアミオパチー、筋ジストロフィー、重症筋無力症、筋強直性ジストロフィー、末梢神経障害、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、スティッフパーソン症候群、トロイヤー症候群およびギラン－バレー症候群から選択される、神経筋障害などの神経筋障害である。一部の実施形態では、神経障害は、筋萎縮性側索硬化症である。

【００５８】

上記の態様のいずれかの一部の実施形態では、神経障害は、前頭側頭型変性症（前頭側頭葉変性症および前頭側頭型認知症とも称される）、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、グアムの認知症パーキンソニズムＡＬＳ複合、ハンチントン病、早期発症パジェット病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー（ＩＢＭＰＦＤ）、散発性封入体筋炎、筋原線維性ミオパチー、拳闘家認知症、慢性外傷性脳症、アレクサンダー病および遺伝性封入体ミオパチーから選択される。

【００５９】

一部の実施形態では、神経障害は、筋萎縮性側索硬化症であり、本発明の化合物の患者への投与後に、患者は、以下の応答のうちの１つもしくは複数、またはすべてを示す：

（ｉ）本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内の、患者の筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール（ＡＬＳＦＲＳ）または改訂ＡＬＳＦＲＳ（ＡＬＳＦＲＳ－Ｒ）スコアの改善などの、ＡＬＳＦＲＳまたはＡＬＳＦＲＳ－Ｒを使用して評価される状態の改善（例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内の、例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内の患者のＡＬＳＦＲＳまたはＡＬＳＦＲＳ－Ｒスコアの改善）、

（ｉｉ）本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内の患者の通常の肺活量（slow vital capacity）の向上などの通常の肺活量の向上（例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内の、例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内の患者の通常の肺活量の向上）、

（ｉｉｉ）反復神経刺激時に、本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内に観察される低下などの、患者によって示される減少応答の低下（例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内に、例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内に観察される低下）、

（ｉｖ）本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内に観察される改善などの、例えば、英国医学研究会議筋肉試験スケール（神経系疾患の処置に対する患者応答の測定に関係する、その開示が参照により本明細書に援用される、例えば、Jagtap et al., Ann. Indian. Acad. Neurol. 17:336-339 (2014)において記載されている）によって評価される筋力の改善（例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内に、例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内に観察される改善）、

（ｖ）本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内に観察される、患者のクオリティオブライフの改善などの、例えば、筋萎縮性側索硬化症特異的クオリティオブライフ（ＡＬＳ特異的ＱＯＬ）質問票を使用して評価されるクオリティオブライフの改善（例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内に、例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内に観察される対象のクオリティオブライフの改善）、

（ｖｉ）本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内の痙攣頻度および／または重症度の低下などの、筋肉痙攣の頻度および／または重症度の低下（例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内の、例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週

間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内の痙攣頻度および／または重症度の低下）、ならびに／あるいは

（ｖｉｉ）本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内のＴＤＰ－４３凝集の低減などの、ＴＤＰ－４３凝集の低減（例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内の、例えば、患者への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内のＴＤＰ－４３凝集の低減）。

化学用語

【００６０】

本明細書において使用される専門用語は、特定の実施形態を説明するためであり、限定することを意図するものでないことが理解されるべきである。

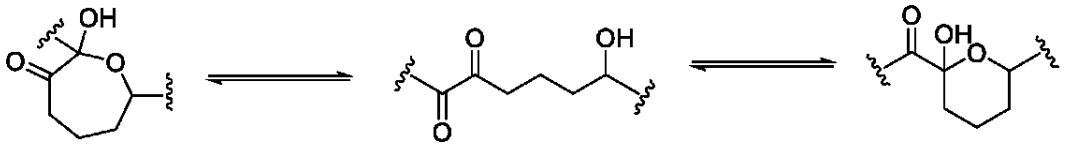
【００６１】

当業者は、本明細書に記載されているある特定の化合物が、１つまたは複数の異なる異性体（例えば、立体異性体、幾何異性体、互変異性体）、および／または同位体（例えば、水素が重水素に置換されるなどの、１個または複数の原子がその原子の異なる同位体により置換されている）形態で存在し得ることを認識している。特に示さない限り、または文脈から明白ではない限り、図示されている構造は、あらゆるこのような異性体または同位体の形態を個々に、または組合せで表すことが理解され得る。

【００６２】

一部の実施形態では、本明細書において図示されている１種または複数種の化合物は、異なる互変異性体の形態で存在することがある。文脈から明白である場合、明示的に除外されていない限り、このような化合物を述べる場合、このような互変異性体の形態のすべてを包含する。一部の実施形態では、互変異性体の形態は、単結合の隣接する二重結合との交換およびそれと同時のプロトンの移動から生じる。ある特定の実施形態では、互変異性体の形態は、プロトトロピックな互変異性体であってもよく、プロトトロピックな互変異性体とは、参照形態と同一の実験式および全電荷を有する、異性体のプロトン化状態である。プロトトロピックな互変異性体の形態を含む部分の例は、ケトン－エノールの対、アミド－イミド酸の対、ラクタム－ラクチムの対、アミド－イミド酸の対、エナミン－イミンの対、ならびに１Ｈ－および３Ｈ－イミダゾール、１Ｈ－、２Ｈ－および４Ｈ－１，２，４－トリアゾール、１Ｈ－および２Ｈ－イソインドール、ならびに１Ｈ－および２Ｈ－ピラゾールなどの、プロトンが複素環式系の２つまたはそれより多い位置を占有することができる環形態である。一部の実施形態では、互変異性体の形態は、平衡状態にあることができるか、または適切な置換により、１つの形態に立体的に固定され得る。ある特定の実施形態では、互変異性体の形態は、アセタール相互変換、例えば、以下のスキームに例示されている相互変換から生じる：

【化２６】



【００６３】

当業者は、一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物の同位体は、本発明により調製および／または利用され得ることを認識している。「同位体」とは、同一原子番号を有するが、核内の中性子の数の異なることに起因して異なる質量数を有する原子を指す。例えば、水素の同位体は、トリチウムおよび重水素を含む。一部の実施形態では、同位体置換（例えば、水素の重水素による置換）は、代謝および／またはキラル中心のラセミ化の速度などの、分子の物理化学的性質を改変することがある。

【００６４】

当分野で公知の通り、多数の化学実体（特に、多数の有機分子および／または多数の低分子）は、例えば、アモルファス形態および／または結晶形態（例えば、多形、水和物、溶媒和物など）などの様々な異なる固体形態をとることができる。一部の実施形態では、このような実体は、あらゆる固体形態を含めた、任意の形態で利用され得る。一部の実施形態では、このような実体は、特定の形態、例えば、特定の固体形態で利用される。

【００６５】

一部の実施形態では、本明細書において記載および／または図示されている化合物は、塩形態で供給および／または利用されてもよい。

【００６６】

ある特定の実施形態では、本明細書において記載および／または図示されている化合物は、水和物形態または溶媒和物形態で供給および／または利用されてもよい。

【００６７】

本開示の化合物の置換基は、本明細書において様々な位置において、群または範囲で開示されている。本開示は、このような群および範囲のメンバーのあらゆる個別の部分組合せを含むことが特に意図されている。例えば、用語「C_1～C_6アルキル」は、メチル、エチル、C_3アルキル、C_4アルキル、C_5アルキルおよびC_6アルキルを個々に開示することが特に意図されている。さらに、化合物が、群または範囲で置換基が開示されている複数の位置を含む場合、特に示さない限り、本開示は、各位置におけるメンバーのあらゆる個々の部分組合せを含む、個々の化合物および化合物の群（例えば、種類および部分種類）を包含することが意図されている。

【００６８】

本明細書において、「必要に応じて置換されているＸ」（例えば、必要に応じて置換されているアルキル）の形態の語句は、「Ｘであって、Ｘが必要に応じて置換されている、Ｘ」（例えば、「アルキルであって、前記アルキルが必要に応じて置換されている、アルキル」）と等価であることが意図される。特徴「Ｘ」（例えば、アルキル）は、それ自体、必要に応じたものであることを意味することを意図するものではない。

【００６９】

用語「アシル」は、本明細書において使用する場合、本明細書で定義されているカルボニル基を介して親分子の基に結合している、本明細書で定義されている水素またはアルキル基を表し、ホルミル（すなわち、カルボキシアルデヒド基）、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニルおよびブタノイルによって例示される。例示的な無置換アシル基は、１～６個、１～１１個または１～２１個の炭素を含む。

【００７０】

用語「アルキル」とは、本明細書において使用する場合、１～２０個の炭素原子（例えば、１～１６個の炭素原子、１～１０個の炭素原子または１～６個の炭素原子）の分岐または直鎖の一価飽和脂肪族炭化水素ラジカルを指す。アルキレンは、二価のアルキル基で

ある。

【００７１】

用語「アルケニル」とは、本明細書において使用する場合、単独でまたは他の基と組み合わせて、炭素－炭素二重結合を有し、かつ２～２０個の炭素原子（例えば、２～１６個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～６個または２個の炭素原子）を有する直鎖または分岐炭化水素残基を指す。

【００７２】

用語「アルキニル」とは、本明細書において使用する場合、単独でまたは他の基と組み合わせて、炭素－炭素三重結合を有し、かつ２～２０個の炭素原子（例えば、２～１６個の炭素原子、２～１０個の炭素原子、２～６個または２個の炭素原子）を有する直鎖または分岐炭化水素残基を指す。

【００７３】

用語「アミノ」とは、本明細書において使用する場合、－Ｎ（R^{N1}）$_2$を表し、R^{N1}はそれぞれ、独立して、Ｈ、ＯＨ、NO_2、Ｎ（R^{N2}）$_2$、SO_2OR^{N2}、SO_2R^{N2}、SOR^{N2}、Ｎ－保護基、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アシル（例えば、アセチル、トリフルオロアセチルまたは本明細書に記載されている他のもの）であり、これらの記載されているR^{N1}基はそれぞれ、必要に応じて置換され得るか、または２つのR^{N1}は一緒になって、アルキレンもしくはヘテロアルキレンを形成し、R^{N2}はそれぞれ、独立して、Ｈ、アルキルまたはアリールである。本発明のアミノ基は、無置換アミノ（すなわち、－NH_2）または置換アミノ（すなわち、－Ｎ（R^{N1}）$_2$）とすることができる。

【００７４】

用語「アリール」とは、本明細書において使用する場合、少なくとも１つの芳香環を有する、６～１２個の炭素原子の芳香族性の炭素単環式または多環式ラジカルを指す。このような基の例には、以下に限定されないが、フェニル、ナフチル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、１，２－ジヒドロナフチル、インダニルおよび１Ｈ－インデニルが含まれる。

【００７５】

用語「アリールアルキル」は、本明細書において使用する場合、アリール基により置換されているアルキル基を表す。例示的な無置換アリールアルキル基は、ベンジルおよびフェネチルなどの、７～３０個の炭素（例えば、C_1～C_6アルキル$C_{6～10}$アリール、C_1～C_{10}アルキル$C_{6～10}$アリールまたはC_1～C_{20}アルキル$C_{6～10}$アリールなどの７～１６個または７～２０個の炭素）である。一部の実施形態では、アルキル（akyl）およびアリールはそれぞれ、それぞれの基に関して本明細書で定義されている、１つ、２つ、３つまたは４つの置換基によりさらに置換され得る。

【００７６】

用語「アジド」は、本明細書において使用する場合、－N_3基を表す。

【００７７】

用語「シアノ」は、本明細書において使用する場合、ＣＮ基を表す。

【００７８】

用語「カルボシクリル」とは、本明細書において使用する場合、環が炭素原子によって形成されている、非芳香族C_3～C_{12}単環式、二環式または三環式構造を指す。カルボシクリル構造は、シクロアルキル基および不飽和カルボシクリルラジカルを含む。

【００７９】

用語「シクロアルキル」とは、本明細書において使用する場合、３～１０個、好ましくは３～６個の炭素原子の、飽和な非芳香族性の一価の炭素単環式または多環式ラジカルを指す。この用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニルおよびアダマンチルなどのラジカルによってさらに例示される。

【００８０】

用語「ハロ」とは、本明細書において使用する場合、フッ素（フルオロ）、塩素（クロロ）、臭素（ブロモ）またはヨウ素（ヨード）ラジカルを意味する。

【００８１】

用語「ヘテロアルキル」とは、本明細書において使用する場合、本明細書で定義されているアルキル基であって、１個または複数の構成炭素原子が、窒素、酸素または硫黄によって置き換えられている、アルキル基を指す。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基は、アルキル基に関して本明細書に記載されている、１つ、２つ、３つまたは４つの置換基によりさらに置換され得る。ヘテロアルキル基の例は、本明細書において使用する場合にアルキル－Ｏ－（例えば、メトキシおよびエトキシ）を指す、「アルコキシ」である。ヘテロアルキレンは、二価のヘテロアルキル基である。

【００８２】

用語「ヘテロアルケニル」とは、本明細書において使用する場合、本明細書で定義されているアルケニル基であって、１個または複数の構成炭素原子が、窒素、酸素または硫黄によって置き換えられている、アルケニル基を指す。一部の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、アルケニル基に関して本明細書に記載されている、１つ、２つ、３つまたは４つの置換基によりさらに置換され得る。ヘテロアルケニル基の例は、本明細書において使用する場合にアルケニル－Ｏ－を指す、「アルケノキシ」である。ヘテロアルケニレンは、二価のヘテロアルケニル基である。

【００８３】

用語「ヘテロアルキニル」とは、本明細書において使用する場合、本明細書で定義されているアルキニル基であって、１個または複数の構成炭素原子が、窒素、酸素または硫黄によって置き換えられている、アルキニル基を指す。一部の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、アルキニル基に関して本明細書に記載されている、１つ、２つ、３つまたは４つの置換基によりさらに置換され得る。ヘテロアルキニル基の例は、本明細書において使用する場合にアルキニル－Ｏ－を指す、「アルキノキシ」である。ヘテロアルキニレンは、二価のヘテロアルキニル基である。

【００８４】

用語「ヘテロアリール」とは、本明細書において使用する場合、少なくとも１つの芳香環を有しており、かつＮ、ＯおよびＳから選択される１個、２個、３個または４個の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子はＣである、５～１２個の原子の単環式または多環式ラジカルを指す。ヘテロアリール基の１個または２個の環炭素原子が、カルボニル基により置き換えられてもよい。ヘテロアリール基の例は、ピリジル（例えば、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イルおよびピリジン－４－イル）、ピラゾリル（例えば、ピラゾール－１－イルおよびピラゾール－３－イル）、ピリミジニル（例えば、ピリミジン－４－イル）、ピリダジニル（例えば、ピリダジン－３－イル）、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、オキサゾリルおよびチアゾリルである。

【００８５】

用語「ヘテロアリールアルキル」は、本明細書において使用する場合、ヘテロアリール基により置換されているアルキル基を表す。例示的な無置換ヘテロアリールアルキル基は、７～３０個の炭素（例えば、C_1～C_6アルキルC_2～C_9ヘテロアリール、C_1～C_{10}アルキルC_2～C_9ヘテロアリールまたはC_1～C_{20}アルキルC_2～C_9ヘテロアリールなどの７～１６個または７～２０個の炭素）である。一部の実施形態では、アルキル（akyl）およびヘテロアリールはそれぞれ、それぞれの基に関して本明細書で定義されている、１つ、２つ、３つまたは４つの置換基によりさらに置換され得る。

【００８６】

用語「ヘテロシクリル」は、本明細書において使用する場合、Ｎ、ＯまたはＳから選択される１個、２個、３個または４個の環ヘテロ原子を含有する少なくとも１つの環を有し、３～１２個の原子を有する、芳香環ではない単環式または多環式ラジカルを表す。ヘテロシクリル基の例には、以下に限定されないが、モルホリニル（例えば、モルホリン－４－イル）、チオモルホリニル、フリル、ピペラジニル、ピペリジニル（例えば、ピペリジ

ン－１－イル）、ピラニル、ピロリジニル（例えば、ピロリジン－１－イル）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルおよび１，３－ジオキサニルが挙げられる。ヘテロシクリル基は、芳香族であってもよく、または非芳香族であってもよい。芳香族ヘテロシクリルはまた、ヘテロアリールとも称される。

【００８７】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、本明細書において使用する場合、ヘテロシクリル基により置換されているアルキル基を表す。例示的な無置換ヘテロシクリルアルキル基は、７～３０個の炭素（例えば、C_1～C_6アルキルC_2～C_9ヘテロシクリル、C_1～C_{10}アルキルC_2～C_9ヘテロシクリルまたはC_1～C_{20}アルキルC_2～C_9ヘテロシクリルなどの７～１６個または７～２０個の炭素）である。一部の実施形態では、アルキルおよびヘテロシクリルはそれぞれ、それぞれの基に関して本明細書で定義されている、１つ、２つ、３つまたは４つの置換基によりさらに置換され得る。

【００８８】

用語「ヒドロキシル」は、本明細書において使用する場合、－ＯＨ基を表す。

【００８９】

用語「Ｎ－保護基」とは、本明細書において使用する場合、合成手順の間、望ましくない反応からアミノ基を保護することを意図する基を表す。一般に使用されるＮ－保護基は、Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)に開示されている。Ｎ－保護基には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、２－クロロアセチル、２－ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、ｏ－ニトロフェノキシアセチル、α－クロロブチリル、ベンゾイル、４－クロロベンゾイル、４－ブロモベンゾイル、４－ニトロベンゾイルなどのアシル、アリーロイルまたはカルバミル基、ならびにアラニン、ロイシンおよびフェニルアラニンなどの保護または無保護Ｄ－アミノ酸、Ｌ－アミノ酸またはＤ，Ｌ－アミノ酸などのキラル補助基；ベンゼンスルホニルおよびｐ－トルエンスルホニルなどのスルホニル含有基；ベンジルオキシカルボニル、ｐ－クロロベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル、２－ニトロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ブロモベンジルオキシカルボニル、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、２，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、２－ニトロ－４，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，４，５－トリメトキシベンジルオキシカルボニル、１－（ｐ－ビフェニリル）－１－メチルエトキシカルボニル、α，α－ジメチル－３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル－９－メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニルおよびフェニルチオカルボニルなどのカルバメート形成基；ベンジル、トリフェニルメチルおよびベンジルオキシメチルなどのアリールアルキル基、ならびにトリメチルシリルなどのシリル基が挙げられる。好ましいＮ－保護基は、ａｌｌｏｃ、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）およびベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）である。

【００９０】

用語「ニトロ」は、本明細書において使用する場合、NO_2基を表す。

【００９１】

用語「オキシヘテロアリール」は、本明細書において使用する場合、少なくとも１個の環内酸素原子を有するヘテロアリール基を表す。

【００９２】

用語「オキシヘテロシクリル」は、本明細書において使用する場合、少なくとも１個の環内酸素原子を有するヘテロシクリル基を表す。

【００９３】

用語「チオール」は、本明細書において使用する場合、－ＳＨ基を表す。

【００９４】

アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル（例えば、シクロアルキル）、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基は、置換されていてもよく、または置換されていなくてもよい。置換されている場合、別段の指定がない限り、１～４つの置換基が一般に存在する。置換基には、例えば：アリール（例えば、置換および無置換フェニル）、カルボシクリル（例えば、置換および無置換シクロアルキル）、ハロ（例えば、フルオロ）、ヒドロキシル、オキソ、ヘテロアルキル（例えば、置換および無置換メトキシ、エトキシまたはチオアルコキシ）、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アミノ（例えば、NH_2またはモノもしくはジアルキルアミノ）、アジド、シアノ、ニトロまたはチオールが挙げられる。アリール、カルボシクリル（例えば、シクロアルキル）、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基はまた、アルキルにより置換されていてもよい（無置換および置換アリールアルキル（例えば、置換および無置換ベンジル）など）。

【００９５】

本発明の化合物は、１個または複数の不斉炭素原子を有することができ、光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物の形態、例えばラセミ体など、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体またはジアステレオ異性体のラセミ体の混合物で存在することができる。光学活性体は、例えば、ラセミ体の分割によって、不斉合成または不斉クロマトグラフィー（キラル吸着剤または溶出液を用いるクロマトグラフィー）によって得ることができる。すなわち、ある特定の開示化合物は、様々な立体異性体の形態で存在することがある。立体異性体とは、その空間配列だけが異なる化合物のことである。鏡像異性体は、立体異性体の対であって、最も一般には、それらが、キラル中心として働く不斉置換されている炭素原子を含有するので、それらの鏡像を重ね合わせることができない、立体異性体の対である。「鏡像異性体」は、互いに鏡像であり、重ね合わせることができない、一対の分子の一方を意味する。ジアステレオマーは、最も一般には、それらは、２個またはそれより多い不斉置換されている炭素原子を含有し、１個または複数の不斉炭素原子の周りの置換基の立体配置を表すので、鏡像関係にない立体異性体である。化合物の鏡像異性体は、例えば、キラルクロマトグラフィーおよびそれに基づく分離方法などの、例えば、１つまたは複数の周知技法および方法を使用してラセミ体から１つの鏡像異性体を分離することによって調製することができる。ラセミ混合物から本明細書に記載されている化合物の１つの鏡像異性体を分離するための適切な技法および／または方法は、当業者によって容易に決めることができる。「ラセミ体」または「ラセミ混合物」は、２つの鏡像異性体を含む化合物であって、このような混合物が光学活性を示さない、すなわちそれらが偏光面を回転しない、化合物を意味する。「幾何異性体」は、炭素－炭素二重結合、シクロアルキル環または架橋二環式系に対する関係で、置換基原子の配向に違いのある異性体を意味する。炭素－炭素二重結合の各側の原子（Ｈ以外）は、Ｅ（置換基が炭素－炭素二重結合の反対側に存在する）立体配置にあってもよく、またはＺ（置換基が同じ側に向いている）立体配置にあってもよい。「Ｒ」、「Ｓ」、「Ｓ＊」、「Ｒ＊」、「Ｅ」、「Ｚ」、「シス」および「トランス」は、コア分子に対する立体配置を示す。ある特定の開示化合物は、アトロプ異性体の形態で存在することがある。アトロプ異性体は、単結合の周りの障害のある回転に起因する立体異性体であり、回転に対する立体的歪み障壁が十分に高いので、配座異性体の単離が可能である。本発明の化合物は、異性体特異的合成または異性体混合物からの分割のどちらか一方によって、個々の異性体として調製することができる。慣用的な分割技法には、光学活性な酸を使用して異性体対の各異性体の遊離塩基の塩を形成すること（次いで、分別結晶化および遊離塩基の再生成）、光学活性なアミンを使用して異性体対の各異性体の酸形

態の塩を形成すること（次いで、分別結晶化および遊離酸の再生成）、光学的に純粋な酸、アミンまたはアルコールを使用して異性体対の各異性体のエステルまたはアミドを形成すること（次いで、クロマトグラフィー分離およびキラル補助剤の除去）、あるいは様々な周知のクロマトグラフィー法を使用して出発原料または最終生成物のどちらかの異性体混合物を分割することが含まれる。開示化合物の立体化学が命名または構造により図示される場合、命名されたまたは図示された立体異性体は、他の立体異性体に対して、重量基準で少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％または９９．９％である。単一の鏡像異性体が、命名または構造により図示される場合、図示されたまたは命名された鏡像異性体は、重量基準で少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％または９９．９％、光学的に純粋である。単一のジアステレオマーが、命名または構造により図示される場合、命名されたまたは図示されたジアステレオマーは、重量基準で少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％または９９．９％純粋である。パーセント光学純度とは、鏡像異性体の重量、または鏡像異性体の重量とその光学異性体の重量の合計に対する比である。重量基準でのジアステレオマー純度は、１つのジアステレオマーの重量、または全ジアステレオマーの重量に対する比である。開示化合物の立体化学が命名または構造により図示される場合、命名されたまたは図示された立体異性体は、他の立体異性体に対して、モル分率基準で少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％または９９．９％純粋である。単一鏡像異性体が、命名または構造により図示される場合、図示されたまたは命名された鏡像異性体は、モル分率基準で少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％または９９．９％純粋である。単一ジアステレオマーが、命名または構造により図示される場合、図示されたまたは命名されたジアステレオマーは、モル分率基準で、少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％または９９．９％純粋である。モル分率基準でのパーセント純度とは、鏡像異性体のモル数、または鏡像異性体のモル数とその光学異性体のモル数の合計に対する比である。同様に、モル分率基準でのパーセント純度とは、ジアステレオマーのモル数、またはジアステレオマーのモル数とその異性体のモル数の合計に対する比である。開示化合物が、立体化学を示すことなく、命名または構造により図示され、かつ化合物が、少なくとも１個のキラル中心を有する場合、この名称または構造は、対応する光学異性体を含まない化合物の鏡像異性体、化合物のラセミ混合物、またはその対応する光学異性体に対して１種の鏡像異性体に富む混合物のいずれかを包含することを理解すべきである。開示化合物が、立体化学を示すことなく、命名または構造により図示され、かつ２個またはそれより多いキラル中心を有する場合、この名称または構造は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まないいくつかのジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、１つのジアステレオマーが他のジアステレオマー（複数可）に比べて富むジアステレオマーの混合物、または１つもしくは複数のジアステレオマーが他のジアステレオマーに比べて富むジアステレオマーの混合物を包含することが理解されるべきである。本発明は、これらの形態のすべてを包含する。

定義

【００９６】

本出願では、文脈から特に明白ではない限り、（ｉ）用語「ａ（１つの）」は、「少なくとも１つ」を意味すると理解され得る。（ｉｉ）用語「または」は、「および／または」を意味することが理解され得る。（ｉｉｉ）用語「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」および「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」は、単独で提示されるか、１つまたは複数の追加の構成成分またはステップと一緒に提示されるかにかかわらず、箇条書きされた構成成分またはステップを包含することが理解され得る。（ｉｖ）用語「約」および「ほぼ」は、当業者によって理解される、標準偏差を許容することが理解され得る。（ｖ）範囲が提示されている場合、端点が含まれる。

【００９７】

本明細書において使用する場合、用語「投与」とは、対象または系への、組成物（例えば、化合物、複合体、または本明細書に記載されている化合物もしくは複合体を含む調製

物）の投与を指す。動物対象（例えば、ヒト）への投与は、任意の適切な経路によるものとすることができる。例えば、一部の実施形態では、投与は、気管支（気管支滴注によるものを含む）、口内、腸内、皮膚間、動脈内、皮内、胃内、髄内、筋肉内、鼻内、腹腔内、髄腔内、静脈内、心室内、粘膜内、鼻腔、経口、直腸、皮下、舌下、局所、気管内（気管内滴注によるものを含む）、経皮、膣内および硝子体内とすることができる。

【００９８】

本明細書において使用する場合、用語「動物」とは、動物界の任意のメンバーを指す。一部の実施形態では、「動物」とは、発達のあらゆる段階にあるヒトを指す。一部の実施形態では、「動物」とは、発達のあらゆる段階にある非ヒト動物を指す。一部の実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類および／またはブタ）である。一部の実施形態では、動物は、以下に限定されないが、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生動物、魚類および／または蠕虫を含む。一部の実施形態では、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子操作された動物および／またはクローンであってもよい。

【００９９】

本明細書において使用する場合、用語「ほぼ」および「約」は、それぞれ、関連する文脈に適切な場合、当業者によって理解されると思われる、通常の統計学的ばらつきを包含することが意図されている。ある特定の実施形態では、用語「ほぼ」または「約」とは、特に明記しない限り、または特に文脈から明白（例えば、このような数が、可能な値の１００％を超える場合）ではない限り、明記した値のいずれかの方向（これより大きいまたはこれより小さい）の、２５％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％またはそれ未満の範囲内に収まる値の範囲をそれぞれ指す。

【０１００】

関連するという用語が本明細書において使用される場合、２つの事象または実体は、一方の存在、レベルおよび／または形態が、もう一方のそれらと相関がある場合、それらは互いに「関連する」。例えば、具体的な実体（例えば、ポリペプチド）は、その存在、レベルおよび／または形態が、特定の疾患、障害または状態の出現率および／または感受性と相関している場合（例えば、関連集団にわたり）、この疾患、障害または状態に関連していると見なされる。

【０１０１】

本明細書において使用する場合、用語「利益」および「応答」は、神経障害、例えば、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型変性症（前頭側頭葉変性症および前頭側頭型認知症とも称される）、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、グアムの認知症パーキンソニズムＡＬＳ複合、ハンチントン病、早期発症パジェット病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー（ＩＢＭＰＦＤ）、散発性封入体筋炎、筋原線維性ミオパチー、拳闘家認知症、慢性外傷性脳症、アレクサンダー病および遺伝性封入体ミオパチーを処置する治療法を受けているヒト対象などの対象の文脈において、互換的に使用される。用語「利益」および「応答」は、対象の状態におけるあらゆる臨床的な改善を指す。本明細書に記載されている組成物および方法を使用する、神経障害の処置を受けている対象の文脈における（例えば、阻害性低分子、抗体、その抗原結合性断片または干渉ＲＮＡ分子などの、本明細書に記載されているＦＹＶＥ型ジンクフィンガー含有ホスホイノシチドキナーゼ（ＰＩＫｆｙｖｅ）阻害剤による、筋萎縮性側索硬化症などの本明細書に記載されている神経障害の処置を受けているヒト対象の文脈における）例示的な利益は、疾患進行の減速および停止、ならびに疾患に関連する１つまたは複数の症状の抑制を含む。特に、本発明の化合物による、筋萎縮性側索硬化症の処置を受けている患者（例えば、ヒト患者）の文脈における、臨床的な「利益」および「応答」の例は、（ｉ）本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内の、対象の筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール（ＡＬＳＦＲＳ）または改訂ＡＬＳＦＲＳ（ＡＬＳＦＲＳ－Ｒ）スコアの改善などの、本発明の化合物の投与後

にＡＬＳＦＲＳまたはＡＬＳＦＲＳ－Ｒを使用して評価される対象の状態の改善（例えば、対象への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内の、例えば、対象への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内の対象のＡＬＳＦＲＳまたはＡＬＳＦＲＳ－Ｒスコアの改善）、（ｉｉ）本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内の対象の通常の肺活量の向上などの、本発明の化合物の投与後の対象の通常の肺活量の向上（例えば、対象への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内の、例えば、対象への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内の対象の通常の肺活量の向上）、（ｉｉｉ）反復神経刺激時に、本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内に観察される低下などの、対象によって示される減少応答の低下（例えば、対象への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内に、例えば、対象への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内に観察される低下）、（ｉｖ）本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内に観察される改善などの、例えば、英国医学研究会議筋肉試験スケール（神経系疾患の処置に対する患者応答の測定に関係する、その開示が参照により本明細書に援用される、例えば、Jagtap et al., Ann. Indian. Acad. Neurol. 17:336-339 (2014)において記載されている）によって評価される対象の筋力の改善（例えば、対象への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内に、例えば、対象への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間

、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内に観察される改善）、（ｖ）本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内に観察される、対象のクオリティオブライフの改善などの、例えば、筋萎縮性側索硬化症特異的クオリティオブライフ（ＡＬＳ特異的ＱＯＬ）質問票を使用して評価される対象のクオリティオブライフの改善（例えば、対象への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内に、例えば、対象への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内の観察される対象のクオリティオブライフの改善）、ならびに（ｖｉ）本発明の化合物の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内の対象によって示される痙攣頻度および／または重症度の低下などの、筋肉痙攣の頻度および／または重症度の低下（例えば、対象への本発明の化合物の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内の、例えば、対象への本発明の化合物の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内の痙攣頻度および／または重症度の低下）である。

【０１０２】

本明細書において使用する場合、用語「剤形」とは、対象に投与するための、活性化合物（例えば、治療剤または診断剤）の物理的に個別の単位を指す。単位はそれぞれ、所定量の活性剤を含有する。一部の実施形態では、このような量は、関連集団に投与されると、所望の転帰または有益な転帰と相関するよう決定された投与レジメン（すなわち、治療投与レジメン）に従って投与するのに適した、単位投与量（または、その全体の画分）である。当業者は、特定の対象に投与される治療組成物または化合物の総量が、１名または複数名の主治医により決定され、複数の剤形の投与を含んでもよいことを認識している。

【０１０３】

本明細書において使用する場合、用語「投与レジメン」は、対象に個々に投与される一組の単位用量（通常、１つ超）であって、通常、ある期間によって隔たりが設けられた、一組の単位用量を指す。一部の実施形態では、所与の治療用化合物は、１つまたは複数の用量を含むことができる、推奨される投与レジメンを有する。一部の実施形態では、投与レジメンは、複数の用量を含み、これらの各々は、同じ長さの期間によって互いに隔たりが設けられる。一部の実施形態では、投与レジメンは、複数の用量、および個々の用量に隔たりを設ける少なくとも２つの異なる期間を含む。一部の実施形態では、投与レジメン内の用量はすべて、同じ単位用量の量である。一部の実施形態では、投与レジメン内の異なる用量は、異なる量である。一部の実施形態では、投与レジメンは、第１の投与量での第１の投与、次いで、第１の投与量とは異なる第２の投与量での１つまたは複数の追加の投与を含む。一部の実施形態では、投与レジメンは、第１の投与量での第１の投与、次いで、第１の投与量と同じ第２の投与量での１つまたは複数の追加の投与を含む。一部の実施形態では、投与レジメンは、関連集団全体に投与されると、所望の転帰または有益な転

帰と相関する（すなわち、治療的投与レジメンである）。

【０１０４】

本発明の方法の実施において、本発明の化合物のいずれか１つ、または本発明の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩のいずれかの組合せ物の「有効量」は、単独または組合せ物のどちらかで、当分野において公知の通常のおよび許容される方法のいずれかにより投与される。

【０１０５】

用語「医薬組成物」は、本明細書において使用する場合、本明細書に記載されている化合物を含有する組成物であって、薬学的に許容される添加物と共に製剤化されて、哺乳動物において疾患を処置するための治療レジメンの一部として政府規制機関の承認を受けて製造または販売される、組成物を表す。医薬組成物は、例えば、単位剤形での経口投与向け（例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、ゲルキャップ剤またはシロップ剤）、局所投与向け（例えば、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤または軟膏剤として）、静脈内投与向け（例えば、微粒子の閉塞物のない、静脈内使用に好適な溶媒系中の滅菌溶液として）に、または任意の他の薬学的に許容される製剤で製剤化され得る。

【０１０６】

「薬学的に許容される添加物」とは、本明細書において使用する場合、本明細書において記載されている化合物以外の任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁または溶解させることが可能なビヒクル）であって、患者において、実質的に非毒性および非炎症性である特性を有する、任意の成分を指す。添加物は、例えば、付着防止剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング剤、圧縮助剤、崩壊剤、色素（着色剤）、エモリエント剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、フィルム形成剤またはコーティング剤、風味剤、フレグランス、流動促進剤（流動性増強剤）、滑沢剤、保存剤、印刷用インク、収着剤、懸濁化剤または分散剤、甘味剤および湿潤水を含むことができる。例示的な添加物は、以下に限定されないが：ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカロメロース、架橋化ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、マイクロクリスタリンセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣおよびキシリトールを含み得る。

【０１０７】

本明細書において使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」は、式（Ｉ）の化合物の薬学的に許容される任意の塩を意味する。例えば、本明細書において記載されている化合物のいずれかの薬学的に許容される塩は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応がなく、ヒトおよび動物の組織に接触させて使用するのに好適な、妥当な医療的判断の範囲内にあり、かつ妥当な利益／リスク比に見合う塩を含む。薬学的に許容される塩は、当分野において周知である。例えば、薬学的に許容される塩は、Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977およびPharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008に記載されている。塩は、本明細書において記載されている化合物の最終単離および精製の間に別に、または遊離塩基の基を好適な有機酸と反応させることによりｉｎｓｉｔｕで、調製することができる。

【０１０８】

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩として調製することが可能となるよう、イオン化可能な基を有することができる。これらの塩は、無機酸または有機酸を含む酸付加塩

であってもよいか、あるいは塩は、本発明の化合物が酸性形態の場合、無機塩基または有機塩基から調製されてもよい。多くの場合、本化合物は、薬学的に許容される酸または塩基の付加生成物として調製される薬学的に許容される塩として調製されるか、または使用される。好適な薬学的に許容される酸および塩基、ならびに適切な塩の調製のための方法は、当分野において周知である。塩は、無機酸および有機酸、ならびに無機塩基および有機塩基を含めた、薬学的に許容される非毒性酸および塩基から調製することができる。

【０１０９】

用語「ＰＩＫｆｙｖｅ」および「ＦＹＶＥ型ジンクフィンガー含有ホスホイノシチドキナーゼ」は、本明細書において互換的に使用され、例えば、ヒト対象において、ホスファチジルイノシトール３－リン酸のリン酸化を触媒して、ホスファチジルイノシトール３，５－ニリン酸を産生する酵素を指す。用語「ＰＩＫｆｙｖｅ」および「ＦＹＶＥ型ジンクフィンガー含有ホスホイノシチドキナーゼ」とは、ＰＩＫｆｙｖｅの野生型形態だけではなく、野生型ＰＩＫｆｙｖｅタンパク質のバリアントおよびこれをコードする核酸も指す。ＰＩＫｆｙｖｅをコードする遺伝子は、ＮＣＢＩ基準配列番号ＮＧ＿０２１１８８．１で入手することができる。ヒトＰＩＫｆｙｖｅの野生型形態の例示的な転写配列は、ＮＣＢＩ基準配列番号ＮＭ＿０１５０４０．４、ＮＭ＿１５２６７１．３およびＮＭ＿００１１７８０００．１で入手することができる。ヒトＰＩＫｆｙｖｅの野生型形態の例示的なタンパク質配列は、ＮＣＢＩ基準配列番号ＮＰ＿０５５８５５．２、ＮＰ＿６８９８８４．１およびＮＰ＿００１１７１４７１．１で入手することができる。

【０１１０】

本明細書において使用する場合、用語「ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤」とは、式Ｉの化合物などの物質を指す。このタイプの阻害剤は、例えば、ＰＩＫｆｙｖｅ酵素に特異的に結合することによって（例えば、ＰＩＫｆｙｖｅ活性部位に対して阻害剤に親和性があるため）、ＰＩＫｆｙｖｅ活性を競合的に阻害することができ、これによって、ＰＩＫｆｙｖｅの１つまたは複数の内在性基質の酵素活性部位への侵入を不可能にする、妨害するまたは停止させることができる。ＰＩＫｆｙｖｅ酵素の活性を抑制するＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の追加例は、活性部位から遠位の部位においてＰＩＫｆｙｖｅに結合することができ、阻害剤の結合による酵素の空間的な立体構造の変化によって、ＰＩＫｆｙｖｅ活性部位への内在性基質の結合を弱めることができる物質を含む。用語「ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤」とは、ＰＩＫｆｙｖｅ活性をモジュレートする物質を含むことに加え、ｉｎ　ｖｉｖｏで、ＰＩＫｆｙｖｅのｍＲＮＡ転写物の濃度および／または安定性を低下させる物質、ならびに機能的ＰＩＫｆｙｖｅ酵素の翻訳を抑制する物質を指す。

【０１１１】

用語「純粋な」は、実質的に純粋であるか、あるいは望ましくない構成成分（例えば、他の化合物および／または細胞溶解物の他の構成成分）、汚染物質、混合物または不完全物を含まないことを意味する。

【０１１２】

代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩（ｐｅｃｔｉｎａｔｅ）、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩および吉草酸塩が含まれる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム、ならびに以下に

限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミンおよびエチルアミンを含む、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミン陽イオンが含まれる。

【０１１３】

患者を特定の神経系疾患を発症する「リスクがある」と特定するために、様々な臨床的な指標を使用することができる。筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型変性症、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、グアムの認知症パーキンソニズムＡＬＳ複合、ハンチントン病、早期発症パジェット病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー（ＩＢＭＰＦＤ）、散発性封入体筋炎、筋原線維性ミオパチー、拳闘家認知症、慢性外傷性脳症、アレクサンダー病および遺伝性封入体ミオパチーなどの神経系疾患を発症する「リスクがある」患者（例えば、ヒト患者）の例は、（ｉ）ＴＡＲ－ＤＮＡ結合タンパク質（ＴＤＰ）－４３の凝集を示す対象または示す傾向がある対象、ならびに（ｉｉ）Ｑ３３１Ｋ、Ｍ３３７Ｖ、Ｑ３４３Ｒ、Ｎ３４５Ｋ、Ｒ３６１ＳおよびＮ３９０Ｄから選択される突然変異などのＴＤＰ－４３凝集ならびに毒性に関連する突然変異を含むＴＤＰ－４３の変異体形態を発現する対象を含む。筋萎縮性側索硬化症を発症する「リスクがある」対象は、例えば、本明細書に記載されている組成物および方法によるＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の最初の投与前に、これらの特徴の一方または両方を示すことがある。

【０１１４】

本明細書において使用する場合、用語「ＴＡＲ－ＤＮＡ結合タンパク質－４３」および「ＴＤＰ－４３」は、互換的に使用され、例えばヒト対象における、ＨＩＶ－１転写および嚢胞性線維症膜コンダクタンス調節因子（ＣＦＴＲ）のプレｍＲＮＡ転写物の選択的スプライシングのモジュレートに関与する転写リプレッサータンパク質を指す。用語「ＴＡＲ－ＤＮＡ結合タンパク質－４３」および「ＴＤＰ－４３」とは、ＴＤＰ－４３の野生型形態だけではなく、野生型ＴＤＰ－４３タンパク質のバリアントおよびこれをコードする核酸も指す。ヒトＴＤＰ－４３の野生型形態のアミノ酸配列および対応するｍＲＮＡ配列は、それぞれ、ＮＣＢＩ基準配列番号ＮＭ＿００７３７５．３およびＮＰ＿０３１４０１．１に提供されている。

【０１１５】

用語「ＴＡＲ－ＤＮＡ結合タンパク質－４３」および「ＴＤＰ－４３」は、本明細書において使用する場合、例えば、ＮＣＢＩ基準配列番号ＮＰ＿０３１４０１．１のアミノ酸配列に少なくとも８５％同一（例えば、ＮＣＢＩ基準配列番号ＮＰ＿０３１４０１．１のアミノ酸配列に８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．９％または１００％同一）のアミノ酸配列を有するヒトＴＤＰ－４３タンパク質の形態、ならびに／あるいは野生型ＴＤＰ－４３タンパク質に比べて、１つまたは複数の置換、挿入および／または欠失（例えば、最大で５、１０、１５、２０、２５またはそれより多い保存的または非保存的アミノ酸置換などの、１つまたは複数の保存的および／または非保存的アミノ酸置換）を含むヒトＴＤＰ－４３タンパク質の形態を含む。例えば、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型変性症、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、グアムの認知症パーキンソニズムＡＬＳ複合、ハンチントン病、早期発症パジェット病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー（ＩＢＭＰＦＤ）、散発性封入体筋炎、筋原線維性ミオパチー、拳闘家認知症、慢性外傷性脳症、アレクサンダー病および遺伝性封入体ミオパチーなどの本明細書に記載されている神経障害の処置を受けることができる患者は、Ｑ３３１Ｋ、Ｍ３３７Ｖ、Ｑ３４３Ｒ、Ｎ３４５Ｋ、Ｒ３６１ＳおよびＮ３９０Ｄから選択される突然変異などの、ＴＤＰ－４３凝集および毒性の増大に関連する突然変異を有するＴＤＰ－４３の形態を発現するヒト患者を含む。同様に、用語「ＴＡＲ－ＤＮＡ結合タンパク質－４３」および「ＴＤＰ－４３」は、本明細書において使用する場合、例えば、ＮＣＢＩ基準配列番号ＮＭ＿００７３７５．３の核酸配列

と少なくとも８５％同一（例えば、ＮＣＢＩ基準配列番号ＮＭ＿００７３７５．３のアミノ酸配列と８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．９％または１００％同一）の核酸配列を有するｍＲＮＡ転写をコードするヒトＴＤＰ－４３遺伝子の形態を含む。

【０１１６】

本明細書において使用する場合、用語「対象」とは、本発明による組成物が、例えば、実験、診断、予防および／または治療目的のために投与されてよい、任意の生物を指す。典型的な対象は、任意の動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類およびヒトなどの哺乳動物）を含む。対象は、処置を求めることがあるまたは処置を必要とすることがある、処置を要求することがある、処置を現在受けていてもよい、処置を将来受けるかもしれないヒトまたは動物、あるいは特定の疾患または状態に関する訓練を受けた専門家による監督下にあるヒトまたは動物であってもよい。

【０１１７】

「治療レジメン」は、投与レジメンであって、関連集団全体へのその投与が、所望のまたは有益な治療的転帰に相関する、投与レジメンを指す。

【０１１８】

用語「治療有効量」は、疾患、障害および／または状態に罹っているまたはこれらに感受性が高い集団に、治療投与レジメンに従い投与される場合に、この疾患、障害および／または状態を処置するのに十分である量を意味する。一部の実施形態では、治療有効量は、疾患、障害および／もしくは状態の出現率および／または重症度を低下させる、ならびに／あるいはそれらの１つもしくは複数の症状の発生を遅延させる量である。当業者は、用語「治療有効量」は、実際には、特定の個体において処置の成功が実現されることを必要とするものではないことを理解している。むしろ、治療有効量は、このような処置を必要とする患者に投与されると、かなり多数の対象において、特定の所望の薬理学的応答をもたらす量であり得る。特定の対象とは、実際には、「治療有効量」に対して「不応性」であり得ることが具体的に理解される。一例であるがそれを示すと、不応性対象は、臨床的な効能を得ることができないような、低い生体利用率を有することがある。一部の実施形態では、治療有効量との言及は、１つまたは複数の特定の組織（例えば、疾患、障害または状態により罹患している組織）または流体（例えば、血液、唾液、血清、汗、涙液、尿など）において測定される量への言及であり得る。当業者は、一部の実施形態では、治療有効量は、単回用量で製剤化および／または投与されてもよいことを理解していよう。一部の実施形態では、治療有効量は、例えば、投与レジメンの一部として、多回用量で製剤化および／または投与されてもよい。

【図面の簡単な説明】

【０１１９】

【図１】図１は、対照ＴＤＰ－４３酵母モデル（ＦＡＢ１　ＴＤＰ－４３）を生成するための手法を示すスキームである。対照酵母ＴＤＰ－４３モデルを、ヒトＴＤＰ－４３遺伝子とＧＡＬ１プロモータとを酵母ゲノムに統合することによって生成した。ヒトＰＩＫＦＹＶＥの酵母オルソログは、ＦＡＢ１である。

【０１２０】

【図２】図２は、ヒト化ＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３酵母モデル（ＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３）を生成するための手法を示すスキームである。Ｇ４１８抵抗性カセットを用いる相同組換えによるＦＡＢ１遺伝子（ｆａｂ１：：Ｇ４１８^{R}）（図２）。ＰＩＫＦＹＶＥを、ＵＲＡ３含有プラスミドに内胞されるＧＰＤプロモータの下流でクローニングし、ｆａｂ１：：Ｇ４１８Ｒ　ｕｒａ３株に導入した。次に、ｐＧＡＬ１－ＴＤＰ－４３構築物を「ヒト化」酵母株に導入して、細胞毒性を評価した。

【０１２１】

【図３】図３は、ＦＡＢ１　ＴＤＰ－４３のフローサイトメトリーベースの生存率アッセイから生成したヒストグラムである。

【０１２２】

【図４】図４は、ＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３のフローサイトメトリーベースの生存率アッセイから生成したヒストグラムである。ＴＤＰ－４３の誘発時に、生存不能細胞の顕著な増加（最も右側の集団）があり、ＦＡＢ１　ＴＤＰ－４３株（図３を参照されたい）よりもＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３の方が、顕著な効果があった。

【０１２３】

【図５】図５は、ＡＰＹ０２０１の存在下での、ＦＡＢ１　ＴＤＰ－４３のフローサイトメトリーベースの生存率アッセイから生成したヒストグラムの重ね合わせである。

【０１２４】

【図６】図６は、ＡＰＹ０２０１の存在下での、ＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３のフローサイトメトリーベースの生存率アッセイから生成したヒストグラムの重ね合わせである。

【０１２５】

【図７】図７は、試験化合物のＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３の細胞保護効能とＰＩＫｆｙｖｅ阻害活性とを比較した散布プロットである。

【発明を実施するための形態】

【０１２６】

詳細な説明

本発明は、とりわけ、筋萎縮性側索硬化症および他の神経筋障害、ならびに前頭側頭型変性症、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、グアムの認知症パーキンソニズムＡＬＳ複合、ハンチントン病、早期発症パジェット病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー（ＩＢＭＰＦＤ）、散発性封入体筋炎、筋原線維性ミオパチー、拳闘家認知症、慢性外傷性脳症、アレクサンダー病および遺伝性封入体ミオパチーなどの神経障害を処置するための組成物および方法を特徴とする。特に、本発明は、１つまたは複数の上述の状態などの神経障害を処置または予防するよう、患者（例えば、ヒト患者）に投与することができる、ＦＹＶＥ型ジンクフィンガー含有ホスホイノシチドキナーゼ（ＰＩＫｆｙｖｅ）の阻害剤を提供する。治療的処置の文脈において、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤は、ＴＡＲ－ＤＮＡ結合タンパク質（ＴＤＰ）－４３の凝集を抑制または阻止するためなどの、障害の１つもしくは複数の症状を軽減するため、および／または疾患に関連する根底にある分子病理を治療するために、患者に投与することができる。

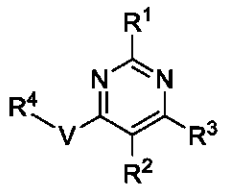
【０１２７】

本明細書における開示は、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害が細胞におけるＴＤＰ－４３凝集をモジュレートするという発見に一部、基づく。ＴＤＰ－４３凝集の抑制により、神経障害に罹患している患者において、有益な効果が発揮される。多数の病的状態は、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型変性症、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、グアムの認知症パーキンソニズムＡＬＳ複合、ハンチントン病、ＩＢＭＰＦＤ、散発性封入体筋炎、筋原線維性ミオパチー、拳闘家認知症、慢性外傷性脳症、アレクサンダー病および遺伝性封入体ミオパチーなどの、ＴＤＰ－４３が促進する凝集および毒性と相関している。機構によって限定されないが、ＰＩＫｆｙｖｅの阻害剤を投与することによって、例えば、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤によって誘導されるＴＤＰ－４３凝集が抑制されるので、ＴＤＰ－４３凝集および毒性に関連する疾患に罹患している患者が処置され得る。

【０１２８】

本明細書に記載されているＰＩＫｆｙｖｅ阻害に応答する可能性が高い患者は、ｉｎｖｉｖｏでＴＤＰ－４３凝集および毒性に関連するＴＤＰ－４３の変異体形態を発現する患者などの、ＴＤＰ－４３凝集を発症した、またはそのリスクがある患者を含む。ＴＤＰ－４３凝集および毒性の増大と相関するＴＤＰ－４３におけるこのような突然変異の例は、とりわけ、Ｑ３３１Ｋ、Ｍ３３７Ｖ、Ｑ３４３Ｒ、Ｎ３４５Ｋ、Ｒ３６１ＳおよびＮ３９０Ｄを含む。したがって、本明細書に記載されている組成物および方法は、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤治療法に応答する可能性が高い患者の特定を可能にするというさらなる臨床的利益、およびしたがって、これらの患者を処置するためのプロセスを提供する。

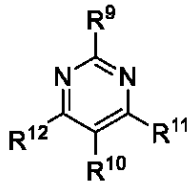
【０１２９】
以下に続く節は、本明細書において開示されている組成物および方法と関連して使用され得る、例示的なＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の説明を提示する。以下の節は、神経障害を処置するための、これらの物質を送達するために使用することができる、様々な例示的な投与経路および医薬組成物の説明をさらに提示する。
【０１３０】
ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤
本明細書に記載されている例示的なＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤は、式Ｉの化合物：
【化２７】



式Ｉ

または薬学的に許容されるその塩を含む
（式中、
Ｖは、－ＮＨ－、－ＮＲ^{5}－、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ－、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{5}－、－Ｏ－、－ＣＯ－または－ＣＨＯＨ－であり、
Ｒ^{1}は、必要に応じて置換されているモルホリン－４－イル、ピリジン－４－イル、ピリジン－３－イル、必要に応じて置換されている２－オキソ－ピロリジン－１－イル、必要に応じて置換されているピペリジン－１－イルまたは必要に応じて置換されているピリジアジン－４－イルであり、
Ｒ^{2}は、ハロゲン、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＯＨ、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ、必要に応じて置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{9}$ヘテロアリール、必要に応じて置換されている２－オキソ－ピロリジン－１－イル、－（ＣＯ）ＮＲ^{7a}Ｒ^{7b}、－Ｐ（Ｏ）Ｒ^{7c}Ｒ^{7d}または－Ｓ（Ｏ）$_{k}$Ｒ^{7e}であり、Ｒ^{3}は、必要に応じて置換されているピリジン－２－イル、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－１－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリミジン－４－イルまたは必要に応じて置換されているＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールであるか、あるいはＲ^{2}とＲ^{3}は、それらが結合している環と一緒になって、必要に応じて置換されているＣ$_{4}$～Ｃ$_{12}$ヘテロアリールを形成し、
ｎは、１、２、３、４、５または６であり、
ｋは、０、１または２であり、
Ｒ^{4}は、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されている１－メチルピリジン－１－イウム－４－イル、必要に応じて置換されているピリジン－３－イル、必要に応じて置換されている１－メチルピペリジン－３－イル、必要に応じて置換されているピリダジン－３－イルまたは－ＮＨＲ^{8}であり、
Ｒ^{5}は、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{6}は、Ｈまたは必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{7a}およびＲ^{7b}はそれぞれ、独立して、Ｈまたは必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであるか、あるいはＲ^{7a}とＲ^{7b}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{9}$ヘテロシクリルを形成し、
Ｒ^{7c}、Ｒ^{7d}およびＲ^{7e}はそれぞれ、独立して、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～$_{6}$アルコキシまたはヒドロキシルであり、
Ｒ^{8}は、必要に応じて置換されているフェニルまたは必要に応じて置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルである）。

【０１３１】
本明細書に記載されている例示的なＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤はまた、式ＩＩの化合物：
【化２８】



式II

または薬学的に許容されるその塩を含む
（式中、
R^9は、必要に応じて置換されているモルホリン－４－イル、必要に応じて置換されているモルホリン－３－イルアルコキシ、必要に応じて置換されている２－（ピリジン－２－イル）アルコキシ、必要に応じて置換されている１－メチルピペラジン－２－イルまたは必要に応じて置換されているC_{6}～C_{10}アリールであり、
R^{10}は、必要に応じて置換されているC_{1}～$_{6}$アルコキシ、－（ＣＯ）$NR^{7a}R^{7b}$、－Ｐ（Ｏ）$R^{7c}R^{7d}$または－Ｓ（Ｏ）$_{k}R^{7e}$であり、
R^{7a}およびR^{7b}はそれぞれ、独立して、Ｈまたは必要に応じて置換されているC_{1}～C_{6}アルキルであるか、あるいはR^{7a}とR^{7b}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されているC_{2}～C_{9}ヘテロシクリルを形成し、
R^{7c}、R^{7d}およびR^{7e}はそれぞれ、独立して、必要に応じて置換されているC_{1}～$_{6}$アルキル、必要に応じて置換されているC_{1}～$_{6}$アルコキシまたはヒドロキシルであり、
ｋは、０、１または２であり、
R^{11}は、必要に応じて置換されているモルホリン－４－イル、必要に応じて置換されているピリジン－４－イル、必要に応じて置換されているピラゾール－４－イル、必要に応じて置換されている１Ｈ－イミダゾール－２－イル、必要に応じて置換されているキノリン－６－イルまたは必要に応じて置換されているC_{6}～C_{10}アリールであり、
R^{12}は、必要に応じて置換されている１－メチルピペラジン－２－オニル、必要に応じて置換されている２－（ピリジン－２－イル）アルコキシ、必要に応じて置換されているＮ－（ピリジン－３－イルメチル）アミン、必要に応じて置換されているＮ－（ピリジン－４－イル）アミンまたは必要に応じて置換されているC_{6}～C_{10}アリールである）。
処置方法
神経障害を処置するためのＰＩＫｆｙｖｅ活性およびＴＤＰ－４３凝集の抑制
【０１３２】
本明細書に記載されている組成物および方法を使用して、神経障害に罹っている患者に、障害を処置するよう、および／または障害に関連する１つもしくは複数の症状を抑制するよう、本明細書に記載されている低分子などのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤が投与され得る。本明細書に記載されている組成物および方法を使用して処置され得る例示的な神経障害は、非限定的に、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型変性症、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上麻痺、グアムの認知症パーキンソニズムＡＬＳ複合、ハンチントン病、ＩＢＭＰＦＤ、散発性封入体筋炎、筋原線維性ミオパチー、拳闘家認知症、慢性外傷性脳症、アレクサンダー病および遺伝性封入体ミオパチー、ならびに先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、有痛性攣縮・線維束性収縮症候群、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ＩＩ型糖原病、遺伝性痙性対麻痺、封入体筋炎、アイザックス症候群、カーンズ－セイヤー症候群、ランバート－イートン筋無力症候群、ミトコンドリアミオパチー、筋ジストロフィー、重症筋無力症、筋強直性ジストロフィー、末梢神経障害、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、スティッフパーソン症候群

、トロイヤー症候群およびギラン－バレー症候群などの神経筋疾患である。

【０１３３】

本開示は、本明細書に記載されている薬剤などのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤が、ＴＤＰ－４３毒性を弱めることができるという発見に一部、基づいている。ＴＤＰ－４３により促進される毒性は、様々な神経系疾患に関連する。ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤がＴＤＰ－４３凝集をモジュレートするという発見は、重要な治療利益をもたらす。本明細書に記載されているＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤などのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤を使用して、神経障害に罹っている、またはこのような状態を発症するリスクがある患者は、疾患の根底にある分子病因を治療する方法で処置され得る。機構によって限定されないが、本明細書に記載されている組成物および方法は、例えば、病理を促進するＴＤＰ－４３凝集を抑制することによって、このような神経学的状態を処置または予防するために使用することができる。

【０１３４】

さらに、本明細書に記載されている組成物および方法は、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤治療法に応答する可能性が高い、患者の特定および処置を可能にするという有益な特徴を提供する。例えば、一部の実施形態では、患者（例えば、筋萎縮性側索硬化症などの本明細書に記載されている神経系疾患に罹っているか、またはそれを発症するリスクのあるヒト患者）は、該患者が、このような形態の処置に応答する可能性が高いと特定された場合に、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤を投与される。したがって、患者は、例えば、ＴＤＰ－４３凝集に対する感受性に基づいて特定され得る。一部の実施形態では、患者は、患者によって発現されるＴＤＰ－４３のアイソフォームに基づいて、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤処置に応答する可能性が高いと特定される。例えば、とりわけ、Ｑ３３１Ｋ、Ｍ３３７Ｖ、Ｑ３４３Ｒ、Ｎ３４５Ｋ、Ｒ３６１ＳおよびＮ３９０Ｄから選択される突然変異を有するＴＤＰ－４３アイソフォームを発現する患者は、ＴＤＰ－４３のこのようなアイソフォームを発現しない患者に比べて、ＴＤＰ－４３が促進する凝集および毒性を発症する可能性がより高い。本明細書に記載されている組成物および方法を使用して、患者は、ＴＤＰ－４３のこのようなアイソフォームの発現に基づいて、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤治療法に応答する可能性が高いと特定され得、続いて、本明細書に記載されている１つまたは複数の神経障害などの１つまたは複数の神経障害を処置または予防するよう、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤を投与され得る。

患者応答の評価

【０１３５】

当分野において公知の、および本明細書に記載されている、様々な方法を使用して、神経障害を有する患者（例えば、ＴＤＰ－４３凝集および毒性の増大に関連する突然変異、例えばＱ３３１Ｋ、Ｍ３３７Ｖ、Ｑ３４３Ｒ、Ｎ３４５Ｋ、Ｒ３６１ＳおよびＮ３９０Ｄから選択される突然変異を有するＴＤＰ－４３の変異体形態を発現する患者などの、ＴＤＰ－４３凝集を発症するリスクがある患者）が、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害に有利に応答するかどうかを決定することができる。例えば、筋萎縮性側索硬化症などの神経系疾患を有する患者の、本明細書に記載されているＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤による処置の成功は、以下が前兆となり得る：

（ｉ）ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内の、患者の筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール（ＡＬＳＦＲＳ）または改訂ＡＬＳＦＲＳ（ＡＬＳＦＲＳ－Ｒ）スコアの改善などの、ＡＬＳＦＲＳまたはＡＬＳＦＲＳ－Ｒを使用して評価される状態の改善（例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内の、例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間

、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内の患者のＡＬＳＦＲＳまたはＡＬＳＦＲＳ－Ｒスコアの改善）、

（ｉｉ）ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内の患者の通常の肺活量の向上などの通常の肺活量の向上（例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内の、例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内の患者の通常の肺活量の向上）、

（ｉｉｉ）反復神経刺激時に、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内に観察される低下などの、患者によって示される減少応答の低下（例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内に、例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内に観察される低下）、

（ｉｖ）ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内に観察される改善などの、例えば、英国医学研究会議筋肉試験スケール（神経系疾患の処置に対する患者応答の測定に関係する、その開示が参照により本明細書に援用される、例えば、Jagtap et al., Ann. Indian. Acad. Neurol. 17:336-339 (2014)において記載されている）によって評価される筋力の改善（例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内に、例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内に観察される改善）、

（ｖ）ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内に観察される、患者のクオリティオブライフの改善などの、例えば、筋萎縮性側索硬化症特異的クオリティオブライフ（ＡＬＳ特異的ＱＯＬ）質問票を使用して評価されるクオリティオブライフの改善（例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の

、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内に、例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内に観察される対象のクオリティオブライフの改善）、

（ｖｉ）ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内の痙攣頻度および／または重症度の低下などの、筋肉痙攣の頻度および／または重症度の低下（例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内の、例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内の痙攣頻度および／または重症度の低下）、ならびに／あるいは

（ｖｉｉ）ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の投与後の１日間もしくはそれより長い日数、週数または月数以内のＴＤＰ－４３凝集の低減などの、ＴＤＰ－４３凝集の低減（例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、約１日間～約４８週間以内（例えば、約２日間～約３６週間、約４週間～約２４週間、約８週間～約２０週間または約１２週間～約１６週間以内）またはそれより多い週数以内の、例えば、患者へのＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の初回投与後の、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、１４週間、１５週間、１６週間、１７週間、１８週間、１９週間、２０週間、２１週間、２２週間、２３週間、２４週間、２５週間、２６週間、２７週間、２８週間、２９週間、３０週間、３１週間、３２週間、３３週間、３４週間、３５週間、３６週間、３７週間、３８週間、３９週間、４０週間、４１週間、４２週間、４３週間、４４週間、４５週間、４６週間、４７週間、４８週間以内またはそれより多い週数以内のＴＤＰ－４３凝集の低減）。

併用製剤およびその使用

【０１３６】

本発明の化合物は、１種または複数種の治療剤と組み合わせることができる。特に、治療剤は、本明細書に記載されている神経障害のいずれかを処置または予防的に処置するものとすることができる。

併用療法

【０１３７】

本発明の化合物は、単独で、または神経障害もしくは神経障害に関連する症状を処置する他の薬剤と組み合わせて、あるいは任意の神経障害を処置する、予防するおよび／またはそのリスクを低減する他のタイプの処置と組み合わせて使用することができる。併用処置では、１種または複数種の治療用化合物の投与量は、単独で投与される場合の標準投与量から減量されることがある。例えば、用量は、薬物の組み合わせおよび順序変更から経験的に決定されてもよく、またはアイソボログラフィック解析（例えば、Black et al

., Neurology 65:S3-S6, 2005）によって推定されてもよい。この場合、組み合わされた場合の化合物の投与量は、治療作用をもたらすべきである。

医薬組成物

【０１３８】

本発明の化合物は、ｉｎ ｖｉｖｏでの投与に好適な生物学的に適合可能な形態で、ヒト対象に投与するための医薬組成物に好ましくは製剤化される。したがって、別の態様では、本発明は、好適な希釈剤、担体または添加物との混合物中の本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【０１３９】

本発明の化合物は、遊離塩基の形態で、塩、溶媒和物の形態で、およびプロドラッグとして使用されてもよい。すべての形態が、本発明の範囲内にある。本発明の方法によれば、記載されている化合物もしくは塩、溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、当業者によって理解される通り、選択された投与経路に応じて、様々な形態で患者に投与されてもよい。本発明の化合物は、例えば、経口、非経口、口内、舌下、鼻腔、直腸、パッチ剤、ポンプ剤、または経皮投与によって、およびそれに従って製剤化された医薬組成物によって投与され得る。非経口投与は、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、鼻腔、肺内、髄腔内、直腸、および局所の投与様式を含む。非経口投与は、選択された期間にわたり連続注入によるものとすることができる。

【０１４０】

本発明の化合物は、例えば、不活性希釈剤もしくは吸収可能な可食性担体と共に経口投与されてもよく、または本発明の化合物は、硬質または軟質シェルのゼラチンカプセルに包まれていてもよく、または本発明の化合物は、錠剤に圧縮されてもよく、または本発明の化合物は、食事の食物に直接、組み込まれてもよい。経口治療的投与の場合、本発明の化合物は、添加物に組み込まれて、摂取可能な錠剤、口内錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤およびウエハー剤の形態で使用されてもよい。

【０１４１】

本発明の化合物はまた、非経口投与されてもよい。本発明の化合物の溶液剤は、界面活性剤と好適に混合された水中で調製され得る。分散剤もまた、アルコールと共にまたはこれを使用しないで、グリセロール、液状ポリエチレングリコール、ＤＭＳＯおよびそれらの混合物中で、ならびに油中で調製され得る。保管および使用の通常の条件下では、これらの調製物は、微生物の成長を防止するための保存剤を含んでもよい。好適な製剤の選択および調製に関する慣用的な手順および成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20th ed.)、および１９９９年に公開された米国薬局方：The National Formulary (USP 24 NF19)に記載されている。

【０１４２】

注射可能な使用に好適な医薬品形態には、滅菌水溶液剤または分散液剤、および注射用滅菌溶液剤または分散液剤を即時調製する滅菌粉末剤が含まれる。すべての場合において、形態は滅菌でなければならず、シリンジにより容易に投与することができる程度の流体でなければならない。

【０１４３】

鼻腔投与向け組成物は、エアロゾル剤、液滴剤、ゲル剤および散剤として都合よく製剤化され得る。エアロゾル製剤は、通常、生理的に許容される水性溶媒または非水性溶媒中の活性物質の溶液剤または微細懸濁液剤を含み、通常、噴霧用デバイスで使用するための、カートリッジまたはリフィルの形態をとることができる、密封容器中の滅菌形態の単回用量または多回用量の量で供給される。代替的に、密封容器は、単回用量向け鼻腔吸入器、または使用後に廃棄するよう意図されている計量弁を装備したエアロゾルディスペンサなどの、一体式分注デバイスであってもよい。剤形が、エアロゾルディスペンサを含む場合、このディスペンサは、圧縮空気またはフルオロクロロ炭化水素などの有機噴射剤などの圧縮ガスであり得る、噴射剤を含む。エアロゾル剤形はまた、ポンプ式噴霧器の形態をとることもできる。

【０１４４】
口内投与または舌下投与に好適な組成物は、錠剤、ロゼンジ剤およびパステル剤を含み、この場合、活性成分は、糖、アカシア、トラガカント、ゼラチンおよびグリセリンなどの担体と共に製剤化される。直腸投与向け組成物は、カカオ脂などの慣用的な坐剤用基剤を含む坐剤の形態であるのが好都合である。
【０１４５】
本発明の化合物は、単独で、または本明細書に記載の薬学的に許容される担体と組み合わせて、動物、例えばヒトに投与することができ、それらの割合は、化合物の溶解度および化学的性質、選択される投与経路、ならびに標準医薬実務によって決まる。
投与量
【０１４６】
本発明の化合物および／または本発明の化合物を含む組成物の投与量は、化合物の薬力学的特性、投与様式、レシピエントの年齢、健康状態および体重、症状の性質および程度、処置の頻度および同時処置のタイプ（存在する場合）、ならびに処置される動物における化合物のクリアランス速度などの多数の要因に応じて様々になり得る。当業者は、上記の要因に基づいて、適切な投与量を決定することができる。本発明の化合物は、最初に好適な投与量で投与されてよく、臨床応答に応じて、必要な場合には調節することができる。一般に、本発明の化合物が、例えば、０．０５ｍｇ～３０００ｍｇの間（固体形態として測定）の１日あたりの投与量でヒトに投与されると、満足な結果を得ることができる。用量範囲は、例えば、１０～１０００ｍｇの間を含む。
【０１４７】
代替的に、投与量は、患者の体重を使用して計算することができる。例えば、患者に投与される化合物またはその医薬組成物の用量は、０．１～５０ｍｇ／ｋｇの範囲であり得る。
【０１４８】
以下の実施例は、本発明を例示することを意図する。それらは、本発明を決して限定することを意図するものではない。
【実施例】
【０１４９】

【表４－１】

略称	
BINAP	(2,2′-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1′-ビナフチル)
CO	一酸化炭素
DCM	ジクロロメタン
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMAc	N,N-ジメチルアセトアミド
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DPPF	1,1′-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
HATU	(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
LAH	水素化アルミニウムリチウム
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
mW	マイクロ波
NCS	N-クロロスクシンイミド
NIS	N-ヨードスクシンイミド
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
NMR	s-シングレット, d-ダブレット, t-トリプレット, dd-ダブレットのダブレット, td-ダブレットのトリプレット, bs-ブロードなシングレット, m-マルチプレット, q-カルテット。
PCy3	トリシクロヘキシルホスフィン
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
$Pd(dppf)Cl_2$:DCM	[1,1′-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体
$Pd(Pt\text{-}bu3)_2$	ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)
Pd_2dba_3	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
Pin_2B_2/B_2Pin_2	ビス(ピナコラト)ジボロン
分取 HPLC	分取スケール高速液体クロマトグラフィー
分取 TLC	分取薄層クロマトグラフィー
RT	室温
Ru-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′,6′-ジイソプロポキシビフェニル
TEA	トリエチルアミン
THF	テトラヒドロフラン
TrixiePhos	rac-2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1′-ビナフチル
XantPhos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン
X-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′,4′,6′-トリイソプロピルビフェニル

【表４－２】

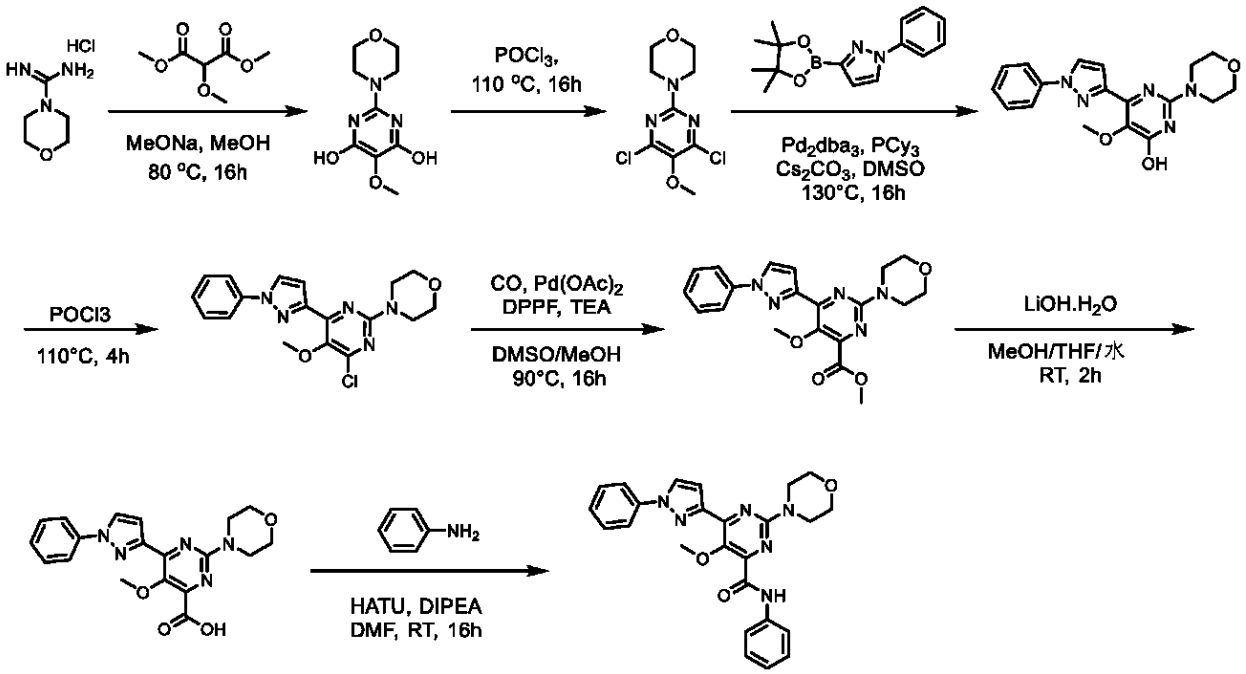
略称	
XPhos-Pd G2	クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2′,4′,6′-トリイソプロピル-1,1′-ビフェニル)[2-(2′-アミノ-1,1′-ビフェニル)]パラジウム(II)

（実施例１）

５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－フェニル－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール

－３－イル）ピリミジン－４－カルボキサミド（化合物１）の合成：

【化２９】



【０１５０】

ステップ１：５－メトキシ－２－モルホリノピリミジン－４，６－ジオールの合成。

【０１５１】

モルホリン－４－カルボキシミドアミド塩酸塩（２ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）およびジメチル２－メトキシマロネート（１．９５ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３５ｍＬ）中溶液に、ＭｅＯＮａ（ＭｅＯＨ中３０％溶液、６．８ｍＬ、３６．３ｍｍｏｌ）を加えた。添加した後、反応混合物を８０℃で１７時間撹拌し、次いで濃縮して、５－メトキシ－２－モルホリノピリミジン－４，６－ジオール（２．５ｇ、９１％）を茶褐色固体として得、これをさらには精製せずに次のステップに直接使用した。

【０１５２】

ステップ２：４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０１５３】

５－メトキシ－２－モルホリノピリミジン－４，６－ジオール（２．５ｇ、１１ｍｍｏｌ）およびオキシ塩化リン（２５ｍＬ）の混合物を、１１０℃で１６時間撹拌し、次いで濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、石油エーテル中酢酸エチル２０％から４０％で溶出）により精製して、４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（１．５ｇ、５１．６％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５４】

ステップ３：５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－オールの合成。

【０１５５】

４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（０．１４ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１－フェニル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．１６ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（４９ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ

）、トリシクロヘキシルホスフィン（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．３４ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（２０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１３０℃で１６時間撹拌した。反応物を冷却し、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を水（４０ｍＬ）で抽出し、水相を凍結乾燥させて、５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－オール（０．１５ｇ、８０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５６】

ステップ４：４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０１５７】

５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－オール（０．１５ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）およびオキシ塩化リン（８ｍＬ）の混合物を、１１０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、石油エーテル中酢酸エチル２０％から４０％で溶出）により精製して、４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（０．１１ｇ、７０．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１５８】

ステップ５：メチル５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－カルボキシレートの合成。

【０１５９】

４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（８２ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のメタノール（４ｍＬ）およびジメチルスルホキシド（６ｍＬ）中溶液を、一酸化炭素雰囲気下８０℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物をセライトに通して濾過した。濾液を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ×３）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－カルボキシレート（２５ｍｇ、２３．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

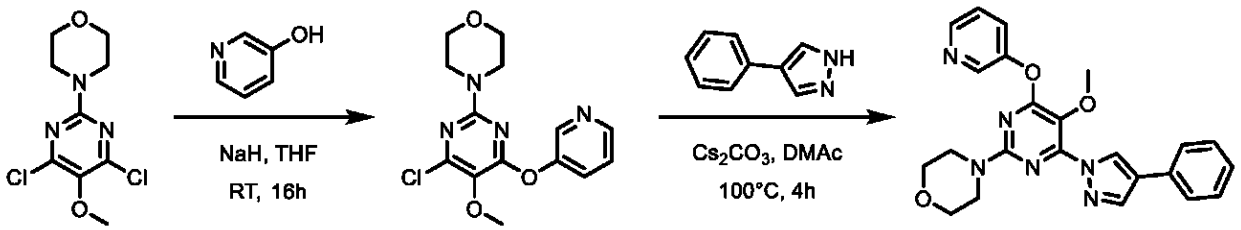
【０１６０】

ステップ６：５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－カルボン酸の合成。

【０１６１】

メチル５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－カルボキシレート（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン／メタノール／水（４ｍＬ／１ｍＬ／１ｍＬ）中溶液に、水酸化リチウム一水和物（４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。これを濃縮し、残渣を水（５ｍＬ）で希釈し、２Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨを３～４に調整し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－カルボン酸（１５ｍｇ、７８．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１６２】
ステップ７：５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－フェニル－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－カルボキサミドの合成。
【０１６３】
５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－カルボン酸（１５ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）およびアニリン（４ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（１５ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣにより精製して、５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－フェニル－６－（１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－カルボキサミド（４．３ｍｇ、２４．２％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.8 Hz, 3H), 7.22 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (d, J= 5 Hz, 4H), 3.71(d, J=4.9 Hz, 4H); LCMS (ESI) m/z: 457.1 $[M+H]^+$.
（実施例２）
４－（５－メトキシ－４－（４－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－６－（ピリジン－３－イルオキシ）ピリミジン－２－イル）モルホリン（化合物２）の合成：
【化３０】



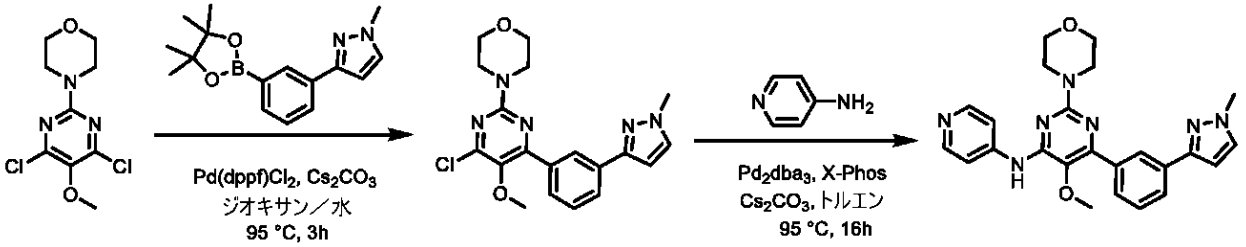
【０１６４】
ステップ１：４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（ピリジン－３－イルオキシ）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。
【０１６５】
ピリジン－３－オール（０．１８ｇ、１．９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中溶液に、０℃で水素化ナトリウム（鉱油中６０％、０．１１ｇ、２．８５ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。添加した後、混合物を加温し、室温で２０分間撹拌した。次いで４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（０．５ｇ、１．９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中溶液を加えた。得られた混合物を撹拌しながら還流状態に１６時間加熱した。これを冷却し、酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、石油エーテル中酢酸エチル５０％から７０％で溶出）により精製して、４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（ピリジン－３－イルオキシ）ピリミジン－２－イル）モルホリン（０．４６ｇ、７５．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１６６】
ステップ２：４－（５－メトキシ－４－（４－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－６－（ピリジン－３－イルオキシ）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。
【０１６７】
４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（ピリジン－３－イルオキシ）ピリミジン－２

－イル）モルホリン（４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、４－フェニル－１Ｈ－ピラゾール（１８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（８０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（６ｍＬ）中混合物を、１００℃で４時間撹拌した。得られた混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣに供して、４－（５－メトキシ－４－（４－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－６－（ピリジン－３－イルオキシ）ピリミジン－２－イル）モルホリン（１２．５ｍｇ、２３．６％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.60 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.50 (dd, J=4.7, 1.3Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.85-7.73 (m, 3H), 7.54 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (d, J = 4Hz, 4H), 3.49 (bs, 4H),ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

（実施例３）

５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物３）の合成：

【化３１】



【０１６８】

ステップ１：４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの調製。

【０１６９】

４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（０．２ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（０．２１ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（６２ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．６２ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（２０ｍＬ／４ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下９５℃で３時間撹拌した。これを濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、酢酸エチル中石油エーテル２０％から４０％で溶出）により精製して、４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（０．１５ｇ、５１．３％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８５．８／３８７．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７０】

ステップ２：５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０１７１】

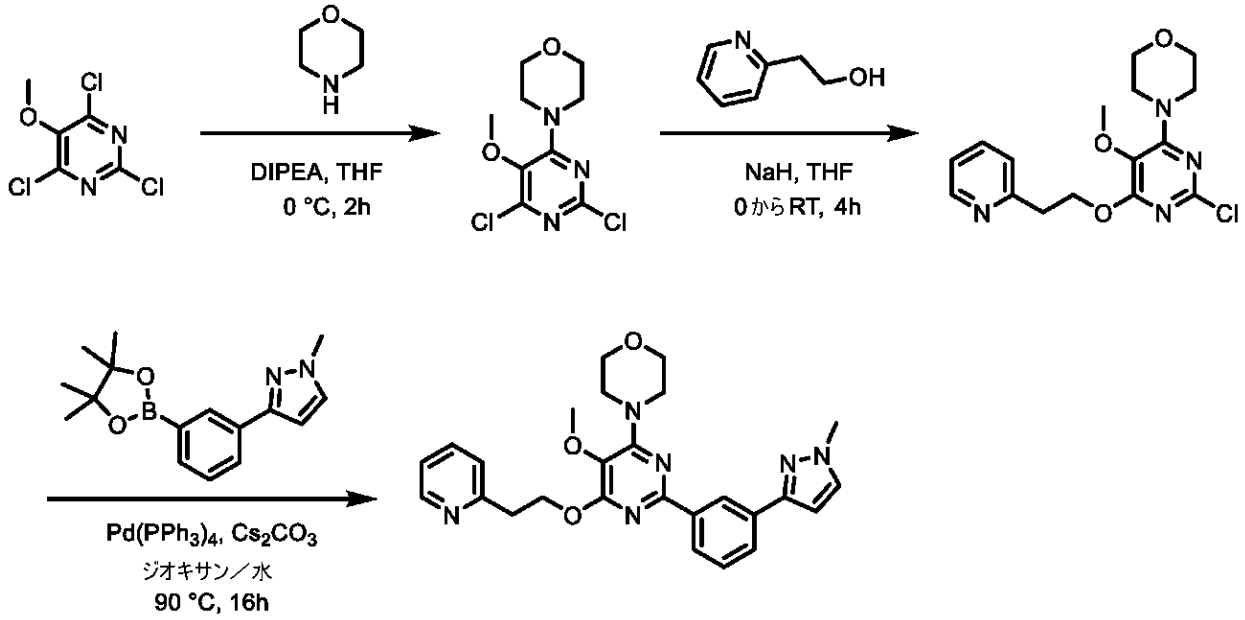
４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（８０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ピリジン－４－アミン（２０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセト

ン）ジパラジウム（１９ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１７ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）のトルエン（１５ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下９５℃で１６時間撹拌した。これを濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣに供して、５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１７．８ｍｇ、１９％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.44-8.42 (m, 3H), 7.91-7.86 (m, 4H), 7.77 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.2Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 8H), 3.45 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 443.9 $[M]^+$.

（実施例４）

４－（５－メトキシ－２－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（２－（ピリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）モルホリン（化合物４）の合成：

【化３２】



【０１７２】

ステップ１：４－（２，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－４－イル）モルホリンの合成。

【０１７３】

２，４，６－トリクロロ－５－メトキシピリミジン（０．４ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）およびモルホリン（０．１６ｇ、１．８８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４８ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）を加えた。そして反応混合物を室温で２時間撹拌した。これを濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）により精製して、４－（２，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－４－イル）モルホリン（０．４９ｇ、９８％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７４】

ステップ２：４－（２－クロロ－５－メトキシ－６－（２－（ピリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）モルホリンの合成。

【０１７５】

２－（ピリジン－２－イル）エタン－１－オール（０．１９ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中溶液に、０℃で水素化ナトリウム（６０％、９１ｍｇ

、２．２８ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。添加した後、混合物を０℃で３０分間撹拌し、続いて同一温度でテトラヒドロフラン（４ｍＬ）中の４－（２，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－４－イル）モルホリン（０．４ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を滴下添加した。得られた混合物を加温し、室温で４時間撹拌し、次いで酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、ＤＣＭ中７Ｎアンモニアメタノール２０％から４０％で溶出）により精製して、４－（２－クロロ－５－メトキシ－６－（２－（ピリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）モルホリン（０．２６ｇ、４８．９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。（Ｒｔ：１．８１分）

【０１７６】

位置異性体４－（６－クロロ－５－メトキシ－２－（２－（ピリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）モルホリン（０．１４ｇ、２６．３％）も白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；（Ｒｔ＝１．６８分）。２種の異性体をＮＯＥＳＹにより確認した。

【０１７７】

ステップ３：４－（５－メトキシ－２－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（２－（ピリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）モルホリンの合成。

【０１７８】

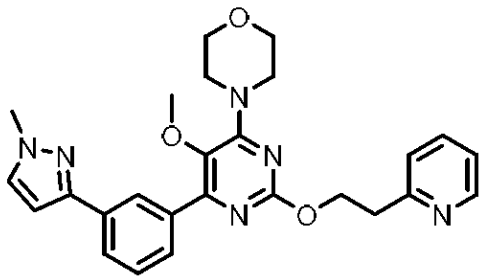
４－（２－クロロ－５－メトキシ－６－（２－（ピリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）モルホリン（０．１ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（８１ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．２３ｇ、０．７１ｍｍｏｌ）のジオキサン／水（２０ｍＬ／４ｍＬ）中混合物を、９０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣに供して、４－（５－メトキシ－２－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（２－（ピリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）モルホリン（２８．７ｍｇ、２１．７％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (dt, J = 4.0, 1.6Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 4.0, 1.6Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.0, 5.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 8H), 3.59 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.6 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 473.3 $[M+H]^{+}$.

（実施例５）

４－（５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（２－（ピリジン－２－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）モルホリン（化合物５）の合成：

実施例４にて上記したプロトコールに従って、以下の化合物を合成した：

【表５】

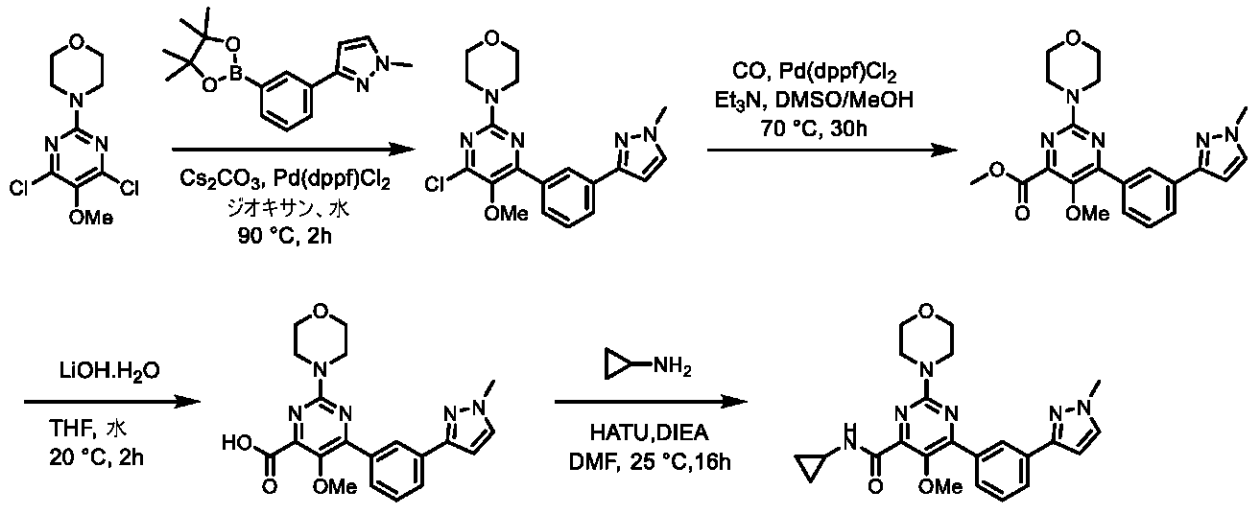
番号	構造	NMR, MS
5		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 12.0, 4.0Hz, 2H), 7.59 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 6.6, 5.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (d, J = 3.6 Hz, 8H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 472.8 $[M]^+$.

【０１７９】

（実施例６）

Ｎ－シクロプロピル－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミド（化合物６）の合成：

【化３３】



【０１８０】

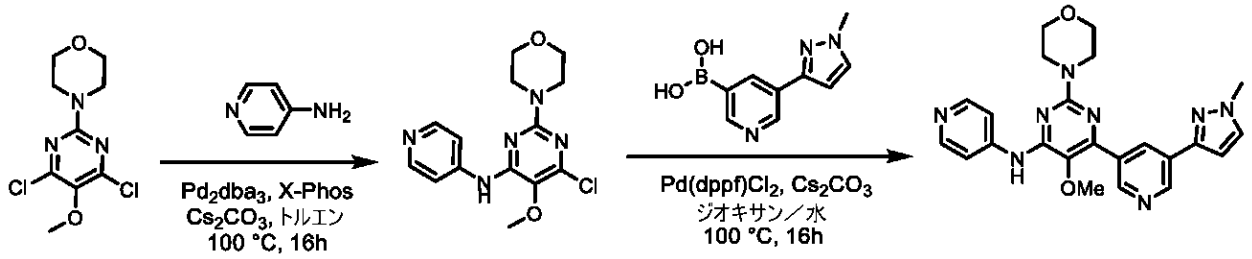
ステップ１：４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０１８１】

４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（０．２６ｇ、０．９８４ｍｍｏｌ）および１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（０．２８ｇ、０．９８４ｍｍｏｌ）のジオキサン／水（１０ｍＬ／２ｍＬ）中溶液に、炭酸セシウム（０．６４ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０７３ｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を９０℃で２時間撹拌し、次いで氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた粗生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０：１）にかけて、標的生成物（２００ｍｇ、５３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８５．８／３８７．８［Ｍ］＋。

【０１８２】
ステップ２：メチル５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキシレートの合成。
【０１８３】
４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（０．２ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１６ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０４ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のメタノール／ジメチルスルホキシド（１０ｍＬ／５ｍＬ）中混合物を、一酸化炭素下７５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２：１を使用するシリカゲル）により精製して、標的生成物を黄色固体として得た（０．１２ｇ、５６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１８４】
ステップ３：５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボン酸の合成。
【０１８５】
メチル５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキシレート（０．１２ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム水和物（０．０２５ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）／テトラヒドロフラン（４ｍＬ）中混合物を、２５℃で５時間撹拌した。これを濃縮して、標的生成物（０．１ｇ、８６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０１８６】
ステップ４：Ｎ－シクロプロピル－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキサミドの合成。
【０１８７】
５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノピリミジン－４－カルボン酸（１２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、シクロプロパンアミン（５２ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）および１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（１７１ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中溶液を、２５℃で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、４．６×５０ｍｍ、３．５ｕｍカラム　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３．５μｍ　４．６×５０ｍｍカラム。移動相はアセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウム水溶液であった）に供して、標的生成物を白色固体として得た（４２．６ｍｇ、３２％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (d, J = 4.5Hz, 1H), 8.41 (t, J = 1.5Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (d, J = 3.6Hz, 8H), 3.48 (d, J = 6.2Hz, 3H), 2.83 (pent, J = 4.1Hz, 1H), 0.76 - 0.69 (m, 2H), 0.59 - 0.49 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 435.1 [M+H]$^{+}$.
（実施例７）
５－メトキシ－６－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物７）の合成：

【化３４】



【０１８８】

ステップ１：６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０１８９】

４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（０．５ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、ピリジン－４－アミン（０．１６ｇ、１．７ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０．１７ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（０．１８ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１．５４ｇ、４．７３ｍｍｏｌ）のトルエン（２５ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル中石油エーテル３０％から６０％で溶出）により精製して、６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．２ｇ、３６．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２１．８［Ｍ］$^{+}$。

【０１９０】

ステップ２：５－メトキシ－６－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

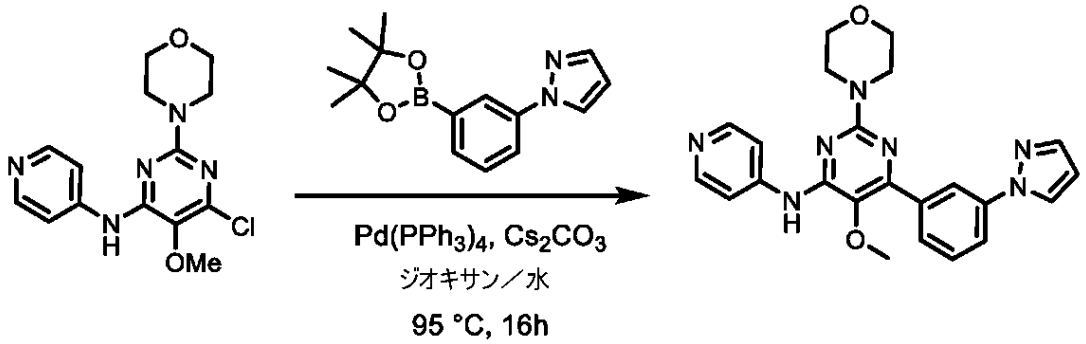
【０１９１】

６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）ボロン酸（６０．７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２０ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．２ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（１５ｍＬ／３ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、続いて水（２０ｍＬ）を加え、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣに供して、５－メトキシ－６－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（４５ｍｇ、４０．５％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.44 (s, 1H), 9.07 - 9.06 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (s, 8H), 3.49 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 444.8 [M]$^{+}$.

（実施例８）

６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物８）の合成：

【化３５】



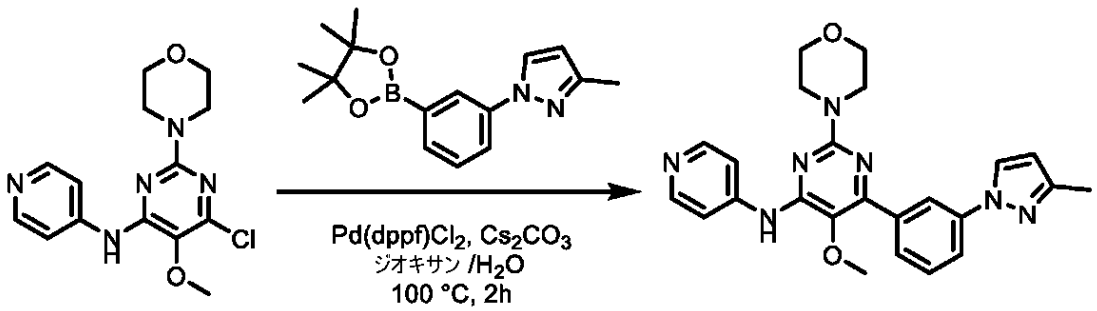
【０１９２】

６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（３３．６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１４ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（５ｍＬ／１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下９５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１７．８ｍｇ、３３．３％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.99 - 7.86 (m, 4H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 3.71 (s, 8H), 3.48 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 430.2 $[M+H]^+$.

（実施例９）

５－メトキシ－６－（３－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物９）の合成：

【化３６】



【０１９３】

６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、３－メチル－１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（４８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２０ｍｇ、０．００２８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２０９ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下１００℃で２時間撹拌した。次いで水（２０ｍＬ）を加え

、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。次いでこれを分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル５０：１から１０：１）により精製して、４－（３－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）モルホリン（２３．４ｍｇ、３４％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 4.6, 2.8Hz, 4H), 7.94 - 7.85 (m, 4H), 7.59 (t, J = 7.9Hz, 1H), 3.71 (s, 8H), 3.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 443.9 $[M]^+$.

【０１９４】

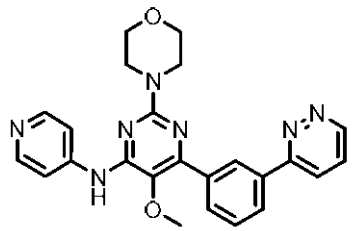
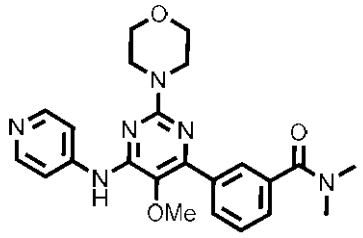
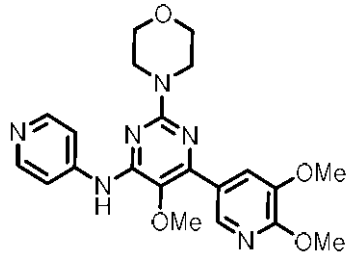
（実施例１０）

５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（３－（ピリダジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物１０）、３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（化合物１１）および６－（５，６－ジメトキシピリジン－３－イル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物１２）の合成：

【０１９５】

実施例９における上記プロトコールに従って、以下の化合物を合成した。

【表６】

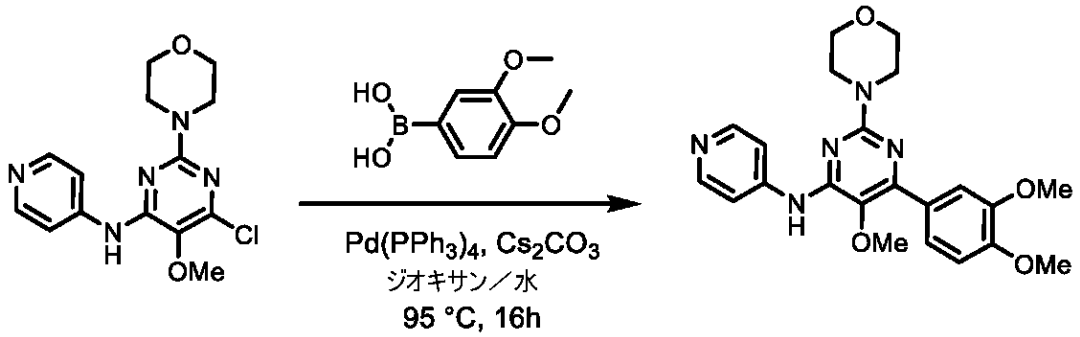
番号	構造	NMR, MS
10		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.26 (dd, J = 16.9, 8.5 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 8H), 3.49 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 441.8 $[M]^+$.
11		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.63 - 7.46 (m, 2H), 3.69 (s, 8H), 3.45 (s, 3H), 2.99 (d, J = 20.3 Hz, 6H). LCMS (ESI) m/z: 435.4 $[M+H]^+$.
12		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 5.9, 4.2 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (s, 8H), 3.52 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 424.8$[M+H]^+$.

【０１９６】

（実施例１１）

６－（３，４－ジメトキシフェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物１３）の合成：

【化３７】



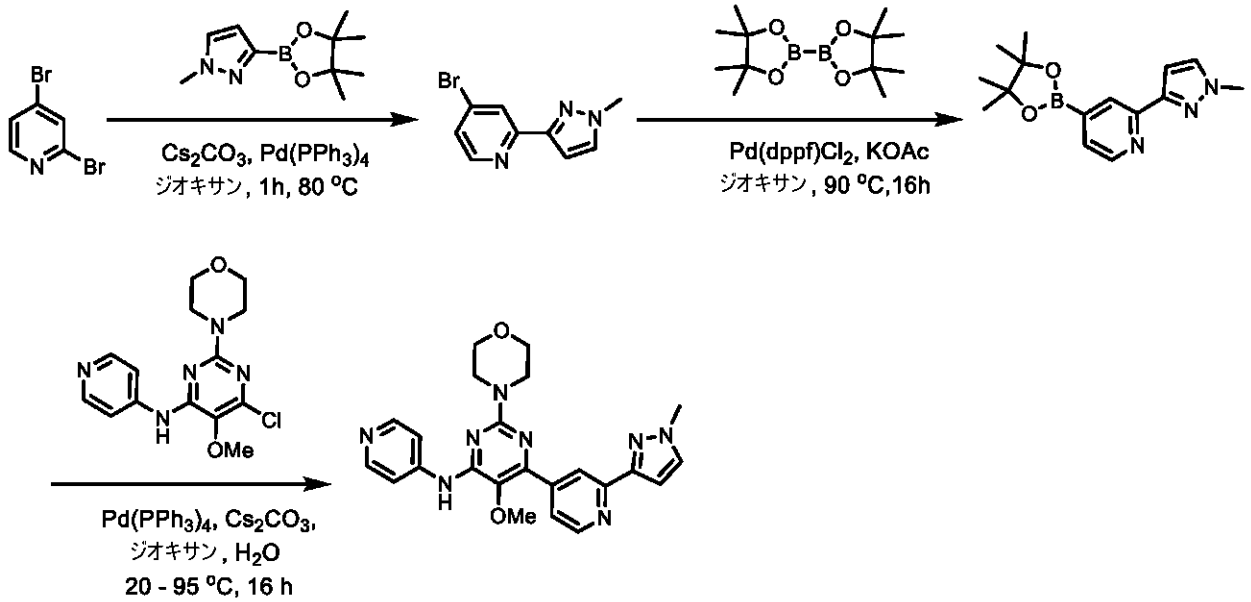
【０１９７】

６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（５５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、（３，４－ジメトキシフェニル）ボロン酸（３７．６ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１４ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（１０ｍＬ／２ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下９５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（６３．９ｍｇ、８８．９％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 4.9, 1.4Hz, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.09 (d, J = 9.1Hz, 1H), 3.82 (d, J = 6.7Hz, 6H), 3.70 (d, J = 3.0Hz, 8H), 3.49 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 424.6 $[M+H]^+$.

（実施例１２）

５－メトキシ－６－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物１４）の合成：

【化３８】

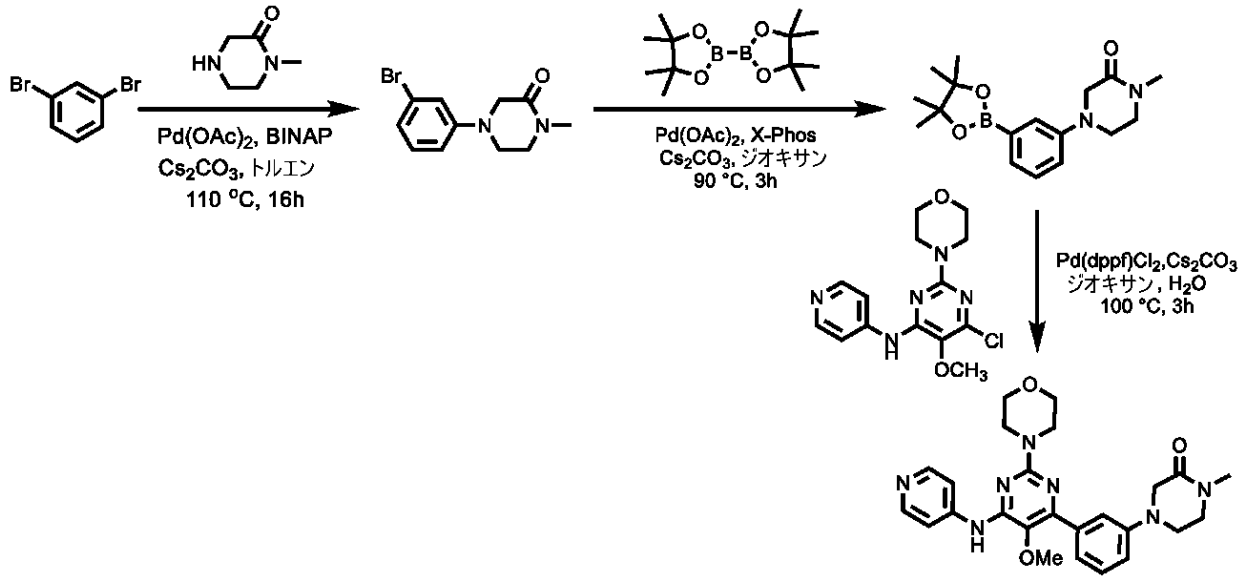


【０１９８】

ステップ１：４－ブロモ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジンの

合成。
【０１９９】
２，４－ジブロモピリジン（４７２ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４１６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３４７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１．９５６ｇ、６ｍｍｏｌ）の水（３ｍＬ）およびジオキサン（３０ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝０％～３％）により精製して、４－ブロモ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン（４５０ｍｇ、６１％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２００】
ステップ２：２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンの合成。
【０２０１】
４－ブロモ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン（９５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１２２ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（３３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（１１８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中混合物を、９０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２０２】
ステップ３：５－メトキシ－６－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。
【０２０３】
６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１２８ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（４６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３９１ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）および水（０．５ｍＬ）の混合物を、上記ステップからの反応混合物に加え、得られた混合物をアルゴン下９５℃で１６時間撹拌した。これを濃縮し、分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ ｐＨｌｅｘ ＯＤＳ １０ｕｍ ２１．２×２５０ｍｍ １２０Ａ。移動相はアセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムであった）により精製して、５－メトキシ－６－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（７６．１ｍｇ、３４％）を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (bs, 1H), 8.70 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.87 (d, J = 6.4Hz, 1H) 7.80 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 2H), 6.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (s, 8H), 3.50 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 445.2 [M+H]$^{+}$.
（実施例１３）
４－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）－１－メチルピペラジン－２－オン（化合物１５）の合成：

【化３９】



【０２０４】

ステップ１：４－（３－ブロモフェニル）－１－メチルピペラジン－２－オンの合成。

【０２０５】

１－メチルピペラジン－２－オン（１ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）、１，３－ジブロモベンゼン（６．２ｇ、２６．２８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１１．４２ｇ、３５．０４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．３９ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）および１．１’－ビナフチル－２．２’－ジフェニルホスフィン（１．６４ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）のトルエン（２５ｍＬ）中混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）に供して、４－（３－ブロモフェニル）－１－メチルピペラジン－２－オン（１．５ｇ、６４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０６】

ステップ２：１－メチル－４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－２－オンの合成。

【０２０７】

４－（３－ブロモフェニル）－１－メチルピペラジン－２－オン（０．４ｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（０．５７ｇ、２．２３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．３７ｇ、３．７２ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．１４ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）および２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（０．１１ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中混合物を、８５℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、このように得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により精製して、１－メチル－４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－２－オン（０．３ｇ、６４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０８】

ステップ３：４－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）－１－メチルピペラジン－２－オンの合成。

【０２０９】

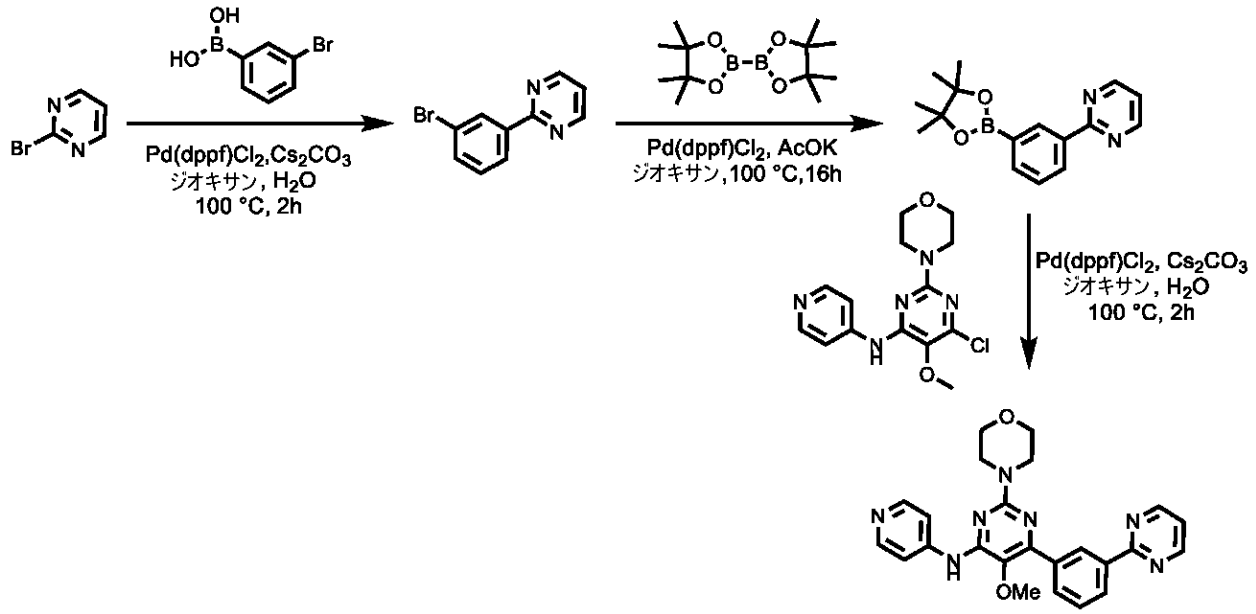
６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．１ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）および１－メチル－４－（３－（４，４，

５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－２－オン（０．１４ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のジオキサン／水（５ｍＬ／１ｍＬ）中溶液に、炭酸セシウム（０．２ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０２２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を９０℃で２時間撹拌し、氷水中に注ぎ入れた。水性媒体を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を分取ＨＰＬＣ（ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、４．６×５０ｍｍ、３．５ｕｍカラム。使用した溶出システムは２ｍｌ／分にて１．５分かけて５％～９５％の濃度勾配であり、溶媒はアセトニトリル／０．０１％重炭酸アンモニウム水溶液であった）により精製して、４－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）－１－メチルピペラジン－２－オン（５１．３ｍｇ、３５％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.2Hz, 2H), 7.88 (d, J = 6.4Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.69 (d, J = 3.3Hz, 8H), 3.54 (t, J = 8Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.91 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 475.8 [M]$^{+}$.

（実施例１４）

５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－６－（３－（ピリミジン－２－イル）フェニル）ピリミジン－４－アミン（化合物１６）の合成：

【化４０】



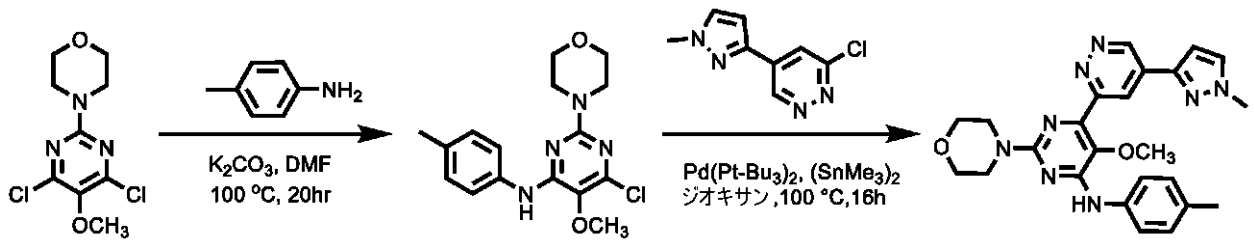
【０２１０】

ステップ１：２－（３－ブロモフェニル）ピリミジンの合成。

【０２１１】

２－ブロモピリミジン（３００ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、（３－ブロモフェニル）ボロン酸（４００ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２４０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１９６０ｍｇ、６．０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下１００℃で２時間撹拌した。次いで水（２０ｍＬ）を加え、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。このように得られた粗生成物を分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル５０：１から１０：１）により精製して、２－（３－ブロモフェニル）ピリミジン（２１０ｍｇ、４７％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３４．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２１２】
ステップ２：２－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピリミジンの合成。
【０２１３】
２－（３－ブロモフェニル）ピリミジン（２００ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）中溶液に、２５℃でビス（ピナコラト）ジボロン（３００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、［１’１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（８７７ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中２％メタノール）に供して、２－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピリミジン（１８０ｍｇ、７１．０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２１４】
ステップ３：５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－６－（３－（ピリミジン－２－イル）フェニル）ピリミジン－４－アミンの合成。
【０２１５】
６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、２－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピリミジン（４８ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２０ｍｇ、０．００２８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２０９ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下１００℃で２時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を混合物に加え、これを酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮し、得られた粗生成物を分取ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル５０：１から１０：１）により精製して、５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－６－（３－（ピリミジン－２－イル）フェニル）ピリミジン－４－アミン（１３．４ｍｇ、１１％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.95 (d, J = 4.8Hz, 2H), 8.52-8.42 (m, 3H), 8.16 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.1Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.49 (t, J = 4.8Hz, 1H), 3.72 (s, 8H), 3.47 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 441.8 [M]$^{+}$.
（実施例１５）
５－メトキシ－６－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリダジン－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ｐ－トリル）ピリミジン－４－アミン（化合物１７）の合成：
【化４１】



【０２１６】
ステップ１：６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ｐ－トリル）ピリミジン－４－アミンの合成。
【０２１７】
４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（５３０ｍ

ｇ、２．０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中溶液に、ｐ－トルイジン（２１４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（５５６ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で２０時間撹拌し、次いで水（１５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝７５：２５）により精製して、６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ｐ－トリル）ピリミジン－４－アミンを黄色固体として得た。（３４０ｍｇ、５０．５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１８】

ステップ２：５－メトキシ－６－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリダジン－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ｐ－トリル）ピリミジン－４－アミンの合成。

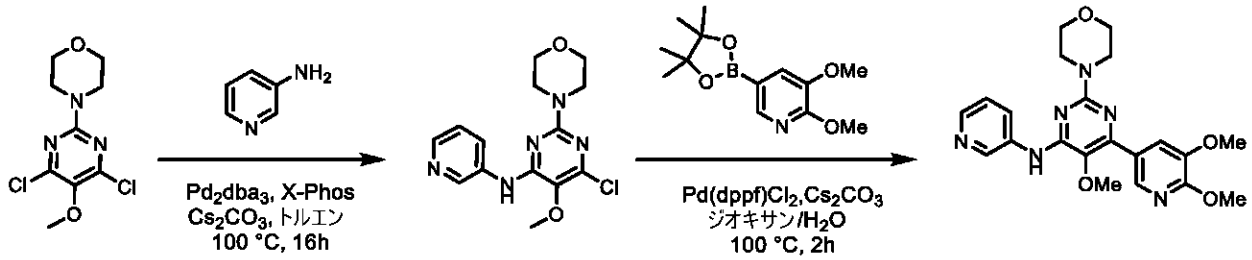
【０２１９】

６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ｐ－トリル）ピリミジン－４－アミン（０．１ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、３－クロロ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリダジン（０．１ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、ヘキサメチルジスタンナン（０．１７ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）およびビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（０．０３ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、４．６×５０ｍｍ、３．５ｕｍカラム。使用した溶出システムは２ｍｌ／分にて１．５分かけて５％～９５％の濃度勾配であり、溶媒はアセトニトリル／０．０１％重炭酸アンモニウム水溶液であった）に供して、５－メトキシ－６－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリダジン－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ｐ－トリル）ピリミジン－４－アミンを黄色固体として得た（３．４ｍｇ、２．５％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.64 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.01 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.75 (s, 8H), 3.63 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 459.1 [M+H]$^{+}$.

（実施例１６）

６－（５，６－ジメトキシピリジン－３－イル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物１８）の合成：

【化４２】



【０２２０】

ステップ１：６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０２２１】

４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（０．５ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、ピリジン－３－アミン（０．１６ｇ、１．７ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０．１７ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（０．１８

ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１．５４ｇ、４．７３ｍｍｏｌ）のトルエン（２５ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル中石油エーテル３０％から６０％で溶出）に供して、６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（０．２ｇ、３６．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２１．８［Ｍ］$^{+}$。

【０２２２】

ステップ２：６－（５，６－ジメトキシピリジン－３－イル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０２２３】

６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、２，３－ジメトキシ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（７９．５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２０ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．２ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（１５ｍＬ／３ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣに供して、６－（５，６－ジメトキシピリジン－３－イル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（２７．６ｍｇ、２６％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.7Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 4.6Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (d, J = 5.8Hz, 8H), 3.54 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 424.8 [M]$^{+}$.

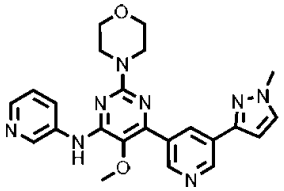
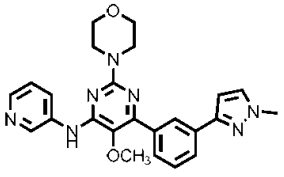
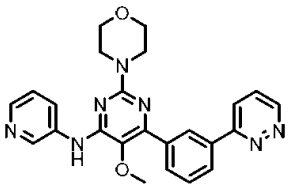
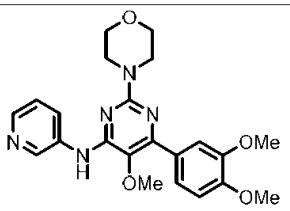
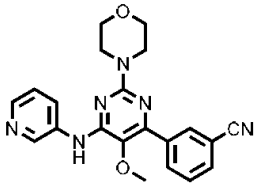
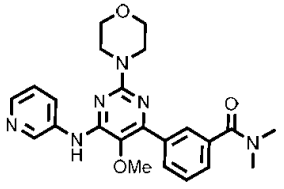
（実施例１７）

化合物１９～２４の合成

【０２２４】

実施例１６にて上記したプロトコールに従って、以下の化合物を合成した：５－メトキシ－６－（５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物１９）、５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物２０）、５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（３－（ピリダジン－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物２１）、６－（３，４－ジメトキシフェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物２２）、３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）ベンゾニトリル（化合物２３）および３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（化合物２４）。

【表７】

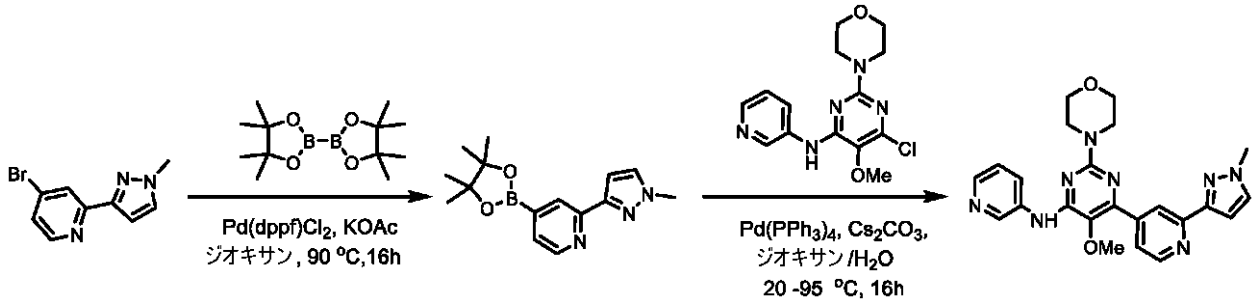
番号	構造	NMR, MS
19		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 9.06 (d, J= 1.6 Hz, 2H), 8.99 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 8.69 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 8.30 – 8.22 (m, 1H), 8.21 – 8.16 (m, 1H), 7.83 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J= 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (d, J= 4Hz, 8H), 3.51 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 445.2 [M+H]$^+$.
20		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 9.00 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 7.94–7.82 (m, 2H), 7.77 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J= 8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (d, J= 6.1 Hz, 8H), 3.47 (s, 3H).). LCMS (ESI) m/z: 443.8 [M]$^+$.
21		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (dd, J= 4.9, 1.4 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.00 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.27 (dd, J= 8.7, 1.4 Hz, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 4H), 7.83 (dd, J= 8.6, 4.9 Hz, 1H), 7.70 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J= 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J= 2.7 Hz, 8H), 3.51 (s, 3H).LCMS (ESI) m/z: 441.8 [M]$^+$.
22		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.99 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.26 – 8.17 (m, 2H), 7.73 (dd, J= 4.3, 2.5 Hz, 2H), 7.37 (dd, J= 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (d, J= 8.1 Hz, 8H), 3.50 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 423.8 [M]$^+$.
23		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.98 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J= 11.1 Hz, 2H), 8.24 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.73 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J= 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 4.3 Hz, 8H), 3.49 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 389.1 [M+H]$^+$.
24		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.98 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 4.0Hz, 1H), 8.02 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.50 (dt, J= 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J= 7.5 Hz, 8H), 3.47 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 434.9 [M]$^+$

【０２２５】

（実施例１８）

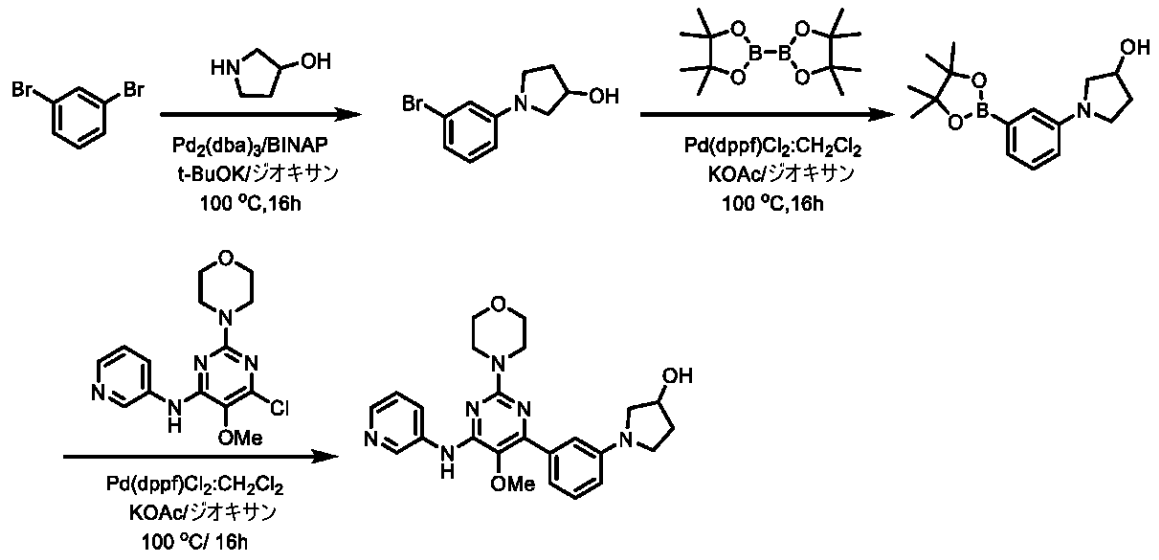
５－メトキシ－６－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物２５）の合成：

【化４３】



【０２２６】
ステップ１：２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンの合成。
【０２２７】
４－ブロモ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン（７１ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン（９１ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（２４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（８８ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中混合物を、９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を冷却し、次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７９．１［Ｍ－４］$^{+}$。
【０２２８】
ステップ２：５－メトキシ－６－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。
【０２２９】
ステップ１からの混合物に、６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（９６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２９３ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）および水（１ｍＬ）を加え、得られた混合物をアルゴン雰囲気下９５℃で１６時間撹拌した。次いでこれを濃縮し、分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ ｐＨｌｅｘ ＯＤＳ １０ｕｍ ２１．２×２５０ｍｍ １２０Ａ。移動相はアセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムであった）に供して、５－メトキシ－６－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（３４．６ｍｇ、１９％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.69 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 4.6, 1.3Hz, 1H), 8.20 (ddd, J = 8.4, 2.3, 1.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.2, 1.6Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67 (d, J = 4.5Hz, 8H), 3.52 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 444.8 [M]$^{+}$.
（実施例１９）
１－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）ピロリジン－３－オール（化合物２６）の合成：

【化４４】



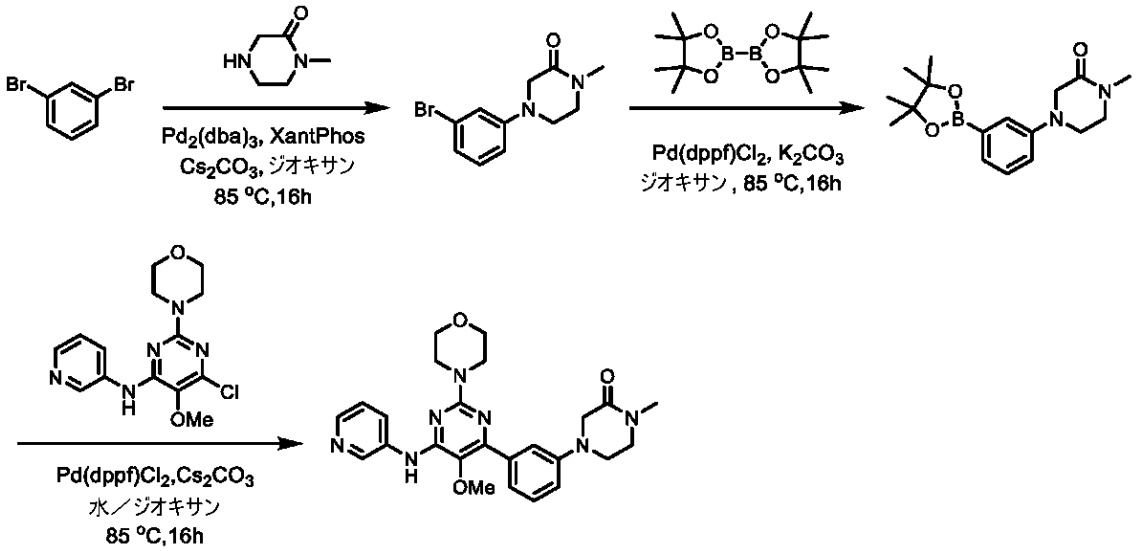
【０２３０】
ステップ１：１－（３－ブロモフェニル）ピロリジン－３－オールの合成。
【０２３１】
１，３－ジブロモベンゼン（２．３４ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、ピロリジン－３－オール（８７０ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）－ジパラジウム（０）（４５８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、１，１’－ビナフチル－２，２’－ジフェミルホスフィン（６２２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．２４ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の１．４－ジオキサン（４０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。次いで混合物を水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％酢酸エチル）に供して、１－（３－ブロモフェニル）ピロリジン－３－オール（１．３ｇ、４６％）を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４１．６／２４３．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２３２】
ステップ２：１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピロリジン－３－オールの合成。
【０２３３】
１－（３－ブロモフェニル）ピロリジン－３－オール（１．２ｇ、５．０ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（２．５４ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（４０８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（９８０ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％酢酸エチル）に供して、１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピロリジン－３－オール（１．４ｇ、９７％）を茶褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８９．９［Ｍ］$^{+}$。
【０２３４】
ステップ３：１－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）ピロリジン－３－オールの合成。
【０２３５】
６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン

－４－アミン（１００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピロリジン－３－オール（１３６ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２０１ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。次いで混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中１５％メタノール）に、次いで分取ＨＰＬＣ（カラムＸｂｒｉｄｇｅ　２１．２×２５０ｍｍ　Ｃ１８、１０ｕｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ重炭酸アンモニウム）Ｂ：アセトニトリル）に供して、１－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）ピロリジン－３－オール（６０．３ｍｇ、４２％）を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.60 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.65 (d, J = 9.8 Hz, 8H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 3.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.93 (d, J = 3.5 Hz, 1H); LCMS (ESI) m/z: 448.8 [M]$^{+}$.

（実施例２０）

４－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）－１－メチルピペラジン－２－オン（化合物２７）の合成：

【化４５】



【０２３６】

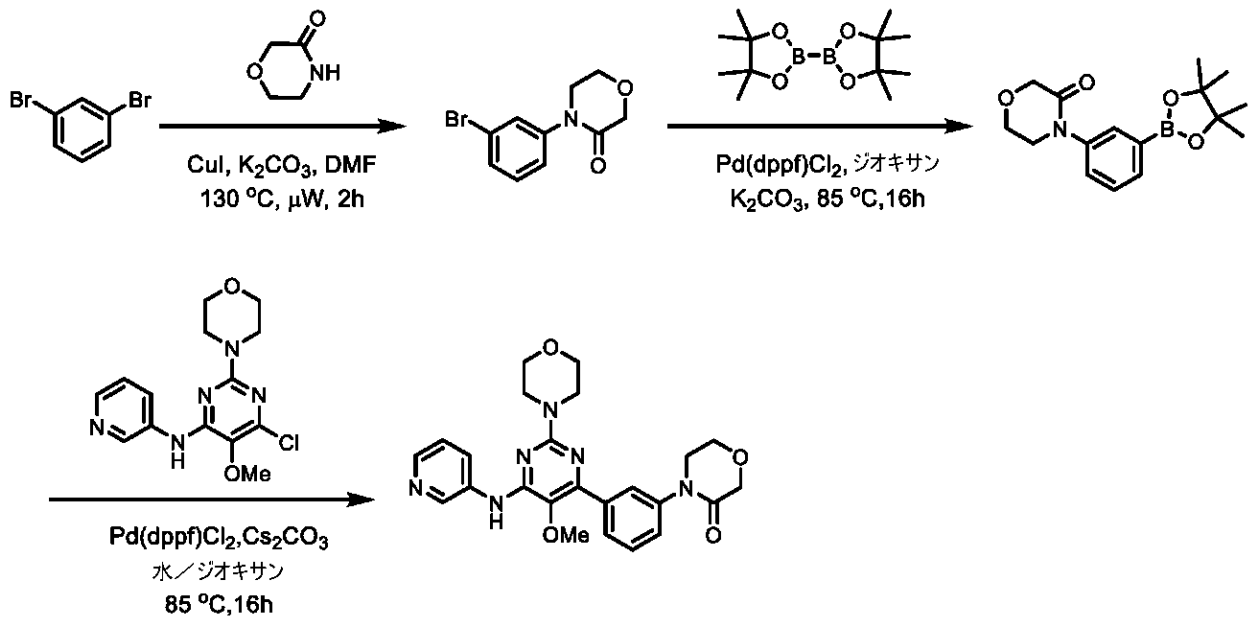
ステップ１：４－（３－ブロモフェニル）－１－メチルピペラジン－２－オンの合成。

【０２３７】

１，３－ジブロモベンゼン（１０００ｍｇ、４．２４ｍｍｏｌ）、１－メチルピペラジン－２－オン（３２０．２ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（２５０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル（２６０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２７００ｍｇ、８．４６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下８５℃で１６時間撹拌した。次いで混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）に供して、４－（３－ブロモフェニル）－１－メチルピペラジン－２－オン（５５０ｍｇ、５０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３８】
ステップ２：１－メチル－４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－２－オンの合成。
【０２３９】
４－（３－ブロモフェニル）－１－メチルピペラジン－２－オン（２３０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（３２４ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（５８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（３５１ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下８５℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）に供して、１－メチル－４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－２－オン（１５０ｍｇ、５５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２４０】
ステップ３：４－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）－１－メチルピペラジン－２－オンの合成。
【０２４１】
１－メチル－４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペラジン－２－オン（９５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１９５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下８５℃で１６時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を反応混合物に加え、これを酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣに供して、４－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）－１－メチルピペラジン－２－オン（１８ｍｇ、１３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.4Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.8Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.8Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.65 (d, J = 8.9Hz, 8H), 3.53 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.46 (s, 5H), 2.91 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 475.8 [M]$^{+}$.
（実施例２１）
４－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）モルホリン－３－オン（化合物２８）の合成：

【化４６】



【０２４２】

ステップ１：４－（３－ブロモフェニル）モルホリン－３－オンの合成。

【０２４３】

１，３－ジブロモベンゼン（１．４ｇ、５．９４ｍｍｏｌ）、モルホリン－３－オン（５００ｍｇ、４．９５ｍｍｏｌ）、ヨウ化第一銅（９５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．４ｇ、９．９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中混合物を、マイクロ波照射下１３０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。次いで残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）に供して、４－（３－ブロモフェニル）モルホリン－３－オン（８００ｍｇ、５３％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４４】

ステップ２：４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）モルホリン－３－オンの合成。

【０２４５】

４－（３－ブロモフェニル）モルホリン－３－オン（３３０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（４８９ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（５２９ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下８５℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１）に供して、４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）モルホリン－３－オン（２５０ｍｇ、６４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４６】

ステップ３：４－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）モルホリン－３－オンの合成。

【０２４７】

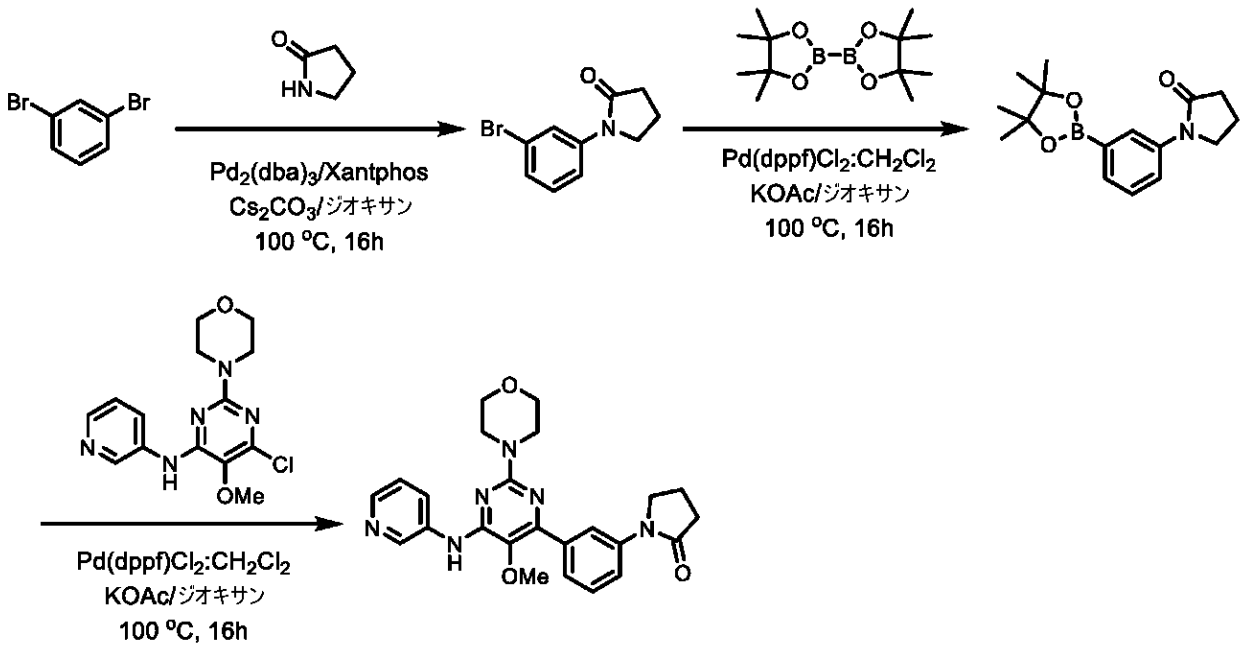
４－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）モルホリン－３－オン（９１ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジ

クロロパラジウム（ＩＩ）（２１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１９５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下８５℃で１６時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を反応混合物に加え、これを酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。このように得られた粗生成物を分取ＨＰＬＣにより精製して、４－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）モルホリン－３－オン（３２ｍｇ、２３％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 14.7, 6.9Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.3, 4.6Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.83 - 3.78 (m, 2H), 3.65 (d, J = 7.6Hz, 8H), 3.50 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 462.8 [M]$^+$.

（実施例２２）

１－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン（化合物２９）の合成：

【化４７】



【０２４８】

ステップ１：１－（３－ブロモフェニル）ピロリジン－２－オンの合成。

【０２４９】

１，３－ジブロモベンゼン（２．３４ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、ピロリジン－２－オン（８５０ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１１２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（５７８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（６．５ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）のジオキサン（４０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％酢酸エチル）に供して、１－（３－ブロモフェニル）ピロリジン－２－オン（１．１ｇ、４６％）を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４０．８／２４２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５０】

ステップ２：１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピロリジン－２－オンの合成。

【０２５１】

１－（３－ブロモフェニル）ピロリジン－２－オン（１．０ｇ、４．１ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（２．０ｇ、８．２ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（３３４ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（８０４ｍｇ、８．２ｍｍｏｌ）のジオキサン（４０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％酢酸エチル）に供して、１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン（１．２ｇ）を薄黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８７．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５２】

ステップ３：１－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）ピロリジン－２－オンの合成。

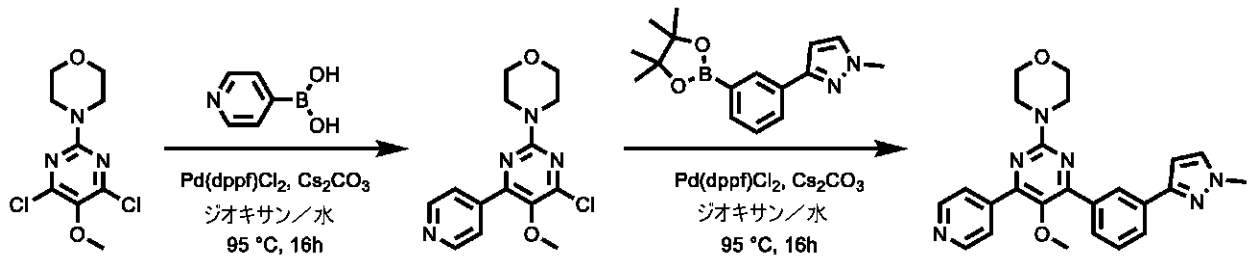
【０２５３】

６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン（１３５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）ならびに炭酸セシウム（２０１ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、ジオキサン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）の混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣を最初にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中１５％メタノール）に、次いで分取ＨＰＬＣ（カラムＸｂｒｉｄｇｅ　２１．２×２５０ｍｍ　Ｃ１８、１０ｕｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ重炭酸アンモニウム）Ｂ：アセトニトリル）に供して、１－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン（３６．４ｍｇ、２６．１％）を灰色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 4.7Hz, 1H), 3.89 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.65 (d, J = 7.8Hz, 8H), 3.49 (s, 3H), 2.54 (d, J = 8.0Hz, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 446.9 [M+H]$^{+}$.

（実施例２３）

４－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（化合物３０）の合成：

【化４８】



【０２５４】

ステップ１：４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

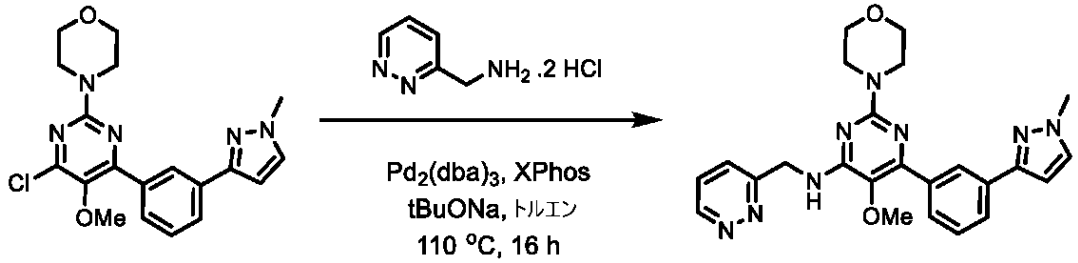
【０２５５】
４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（０．４５ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、ピリジン－４－イルボロン酸（０．２１ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．１４ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１．３９ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（２０ｍＬ／３ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下９５℃で１６時間撹拌した。これを濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル中石油エーテル３０％から６０％で溶出）により精製して、４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（０．２ｇ、３８．４％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２５６】
ステップ２：４－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０２５７】
４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（９２．８ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２７ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．２７ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（８ｍＬ／１ｍＬ）中混合物を、９５℃で１６時間撹拌した。これを濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基）により精製して、４－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（４０．８ｍｇ、２８．９％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ-d_6）δ 8.76 (d, J = 5.8Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.0Hz, 2H), 7.92 (dd, J = 7.8, 1.6Hz, 2H), 7.77 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (d, J = 5.0Hz, 4H), 3.72 (d, J = 4.8Hz, 4H), 3.28 (s, 3H).LCMS (ESI) m/z: 429.3 [M+H]$^{+}$.

（実施例２４）
５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリダジン－３－イルメチル）ピリミジン－４－アミン（化合物３１）の合成：

【化４９】



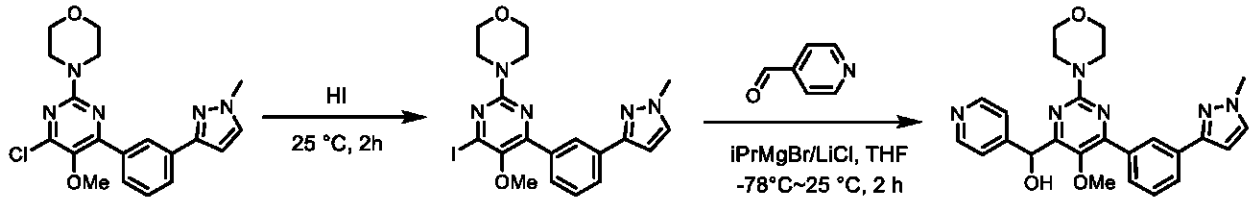
【０２５８】
４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－

イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（１５０ｍｇ、０．３９０ｍｍｏｌ）、ピリダジン－３－イルメタンアミン・２ＨＣｌ（７１ｍｇ、０．３９０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（３０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、Ｘ－Ｐｈｏｓ（５６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７５ｍｇ、０．７８０ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１１０℃で１６時間撹拌した。次いで反応を水（１５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣに供して、５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリダジン－３－イルメチル）ピリミジン－４－アミン（２５．３ｍｇ、１４．２％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88-7.74 (m, 4H), 7.62 (ddd, J = 10.1, 8.5, 3.2 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.53 (d, J = 4Hz, 4H), 3.49 (d, J = 4Hz, 4H), 3.45 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 459.0 [M+H]+.

（実施例２５）

（５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノピリミジン－４－イル）（ピリジン－４－イル）メタノール（化合物３２）の合成：

【化５０】



【０２５９】

ステップ１：４－（４－ヨード－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０２６０】

４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（０．３ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）のヨウ化水素（５ｍＬ）中溶液を、アルゴン雰囲気下２５℃で２時間撹拌した。反応を水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）により精製して、４－（４－ヨード－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－ピリミジン－２－イル）モルホリン（０．３ｇ、５４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６１】

ステップ２：（５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノピリミジン－４－イル）（ピリジン－４－イル）メタノールの合成。

【０２６２】

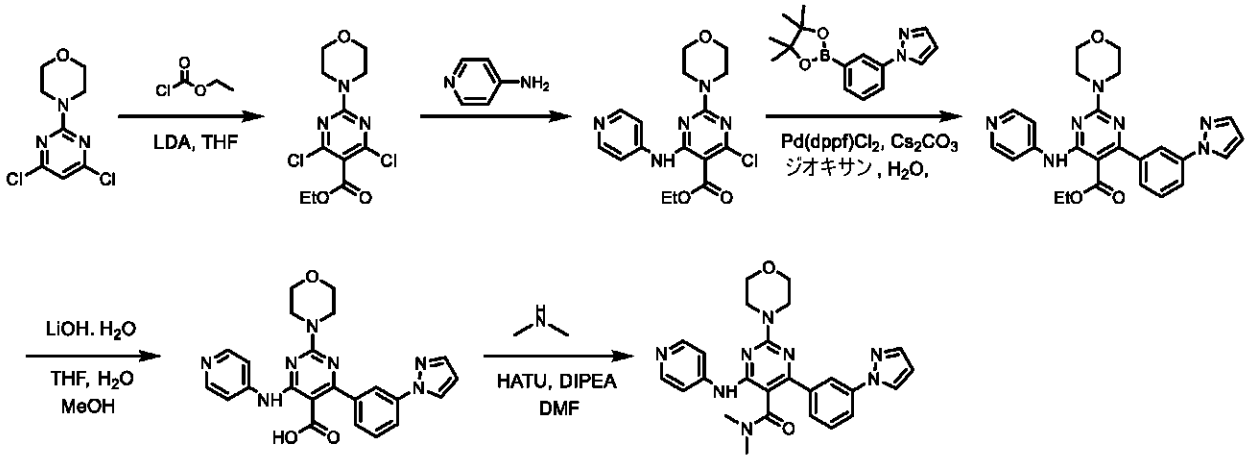
イソプロピルマグネシウムクロリド（テトラヒドロフラン中１．３Ｍ、０．６５ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下－７８℃で４－（４－ヨード－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（３ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、続いて同一温度でテトラヒドロフ

ラン（１．０ｍＬ）中のイソニコチンアルデヒド（９０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を加温し、室温で２時間撹拌した。次いでこれを塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。次いでこれを分取ＨＰＬＣ（ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、４．６×５０ｍｍ、３．５ｕｍカラム　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　３．５μｍ　４．６×５０ｍｍカラム。使用した溶出システムは２ｍｌ／分にて１．５分かけて５％～９５％の濃度勾配であり、溶媒はアセトニトリル／０．０１％重炭酸アンモニウム水溶液であった）により精製して、（５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノピリミジン－４－イル）（ピリジン－４－イル）メタノール（３４．３ｍｇ、３６％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.11 (bs, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.89 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 8H), 3.36 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 458.5 $[M]^{+}$.

（実施例２６）

Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物３３）の合成：

【化５１】



【０２６３】

ステップ１：エチル４，６－ジクロロ－２－モルホリノ－ピリミジン－５－カルボキシレートの合成。

【０２６４】

ＬＤＡの溶液（ＴＨＦ中２．０Ｍ、１．９２ｍＬ）を、－７０℃で４－（４，６－ジクロロピリミジン－２－イル）モルホリン（７５０ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に滴下添加し、得られた混合物を窒素雰囲気下１時間撹拌した。次いでカルボノクロリド酸エチル（６７０ｍｇ、６．１７ｍｍｏｌ）を注射器により加え、混合物を－７０℃でさらに２時間および２０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を氷水（１５ｍＬ）中に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。これをフラッシュカラム（ＩＳＣＯ　２０ｇシリカ、石油エーテル中０～２０％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）により精製して、エチル４，６－ジクロロ－２－モルホリノ－ピリミジン－５－カルボキシレート（９００ｍｇ、９２％）を白色固体として得た。

【０２６５】

ステップ２：エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジ

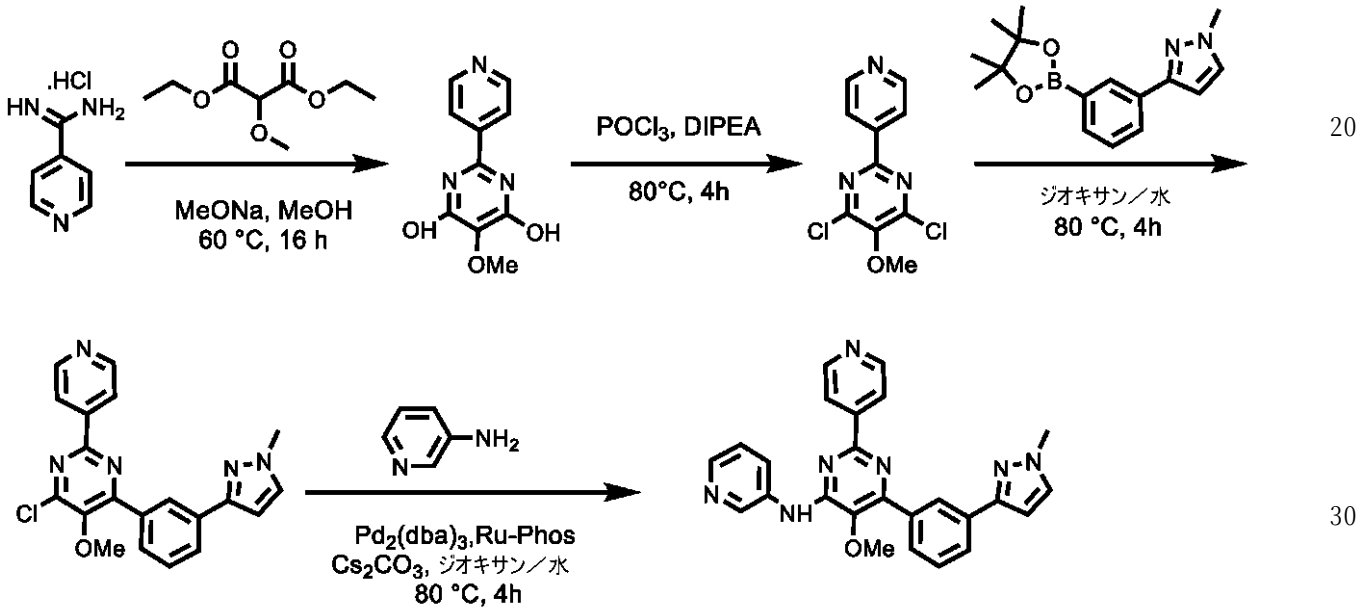
ン－５－カルボキシレートの合成。
【０２６６】
ピリジン－４－アミン（１２０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（１３１ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を加温し、２０℃で０．５時間撹拌し、０℃に再度冷却した。エチル４，６－ジクロロ－２－モルホリノ－ピリミジン－５－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中溶液を加え、混合物を加温し、２０℃で２時間撹拌した。次いで混合物を飽和NH_4Cl水溶液（１５ｍＬ）中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５００ｍｇ、８４％）を黄色固体として得た。
【０２６７】
ステップ３：エチル２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレートの合成。
【０２６８】
エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）のジオキサン（８ｍＬ）およびH_2O（１．４ｍＬ）中溶液に、窒素雰囲気下１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピラゾール（２９７ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．０７ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８０ｍｇ、１１０ｕｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃で２時間撹拌し、次いで１５℃に冷却し、氷水（１０ｍＬ）中に注ぎ入れた。水相を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。次いでこれをフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　４０ｇシリカ、石油エーテル中０～８０％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）により精製して、エチル２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（３００ｍｇ、５８％）を黄色固体として得た。
【０２６９】
ステップ４：２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸の合成。
【０２７０】
エチル２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（２５０ｍｇ、５３０ｕｍｏｌ）のＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）およびＴＨＦ（１ｍＬ）ならびにH_2O（０．５ｍＬ）中溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（６７ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１２時間撹拌し、濃縮した。次いでこれを水（１ｍＬ）で希釈し、水相を酢酸エチル（１ｍＬ×３）で抽出した。次いで水相のｐＨを飽和クエン酸で約５にし、生じた沈殿物を濾取し、乾燥させて、２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（１３０ｍｇ、５５％）を淡黄色固体として得た。
【０２７１】
ステップ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの合成。
【０２７２】
２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（８０ｍｇ、１８０ｕｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液に、Ｎ－メチルメタンアミン（２．０Ｍ、９０ｕＬ）、ＨＡＴＵ（６９ｍｇ、１８０ｕｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７０ｍｇ、５４１ｕｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２０℃で２時間撹拌した。ＤＭＦからの粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒ

ｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ×１０ｕｍカラム；水中０．０５％アンモニア溶液および１０ｍＭ重炭酸アンモニウム溶液中の１０～５０％アセトニトリル、８分濃度勾配）にこれを供することにより単離して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（３１ｍｇ、３６％）を淡黄色固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 9.15 (bs, 1H), 8.49 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (bs, 2H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 6.52 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.84 (t, J = 4.8Hz, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). LCMS (C25H26N8O2についてのESI) [M+H]$^{+}$: 471.1.

（実施例２７）

５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物３４）の合成：

【化５２】



【０２７３】

ステップ１：５－メトキシ－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４，６－ジオールの合成。

【０２７４】

イソニコチンイミドアミド塩酸塩（２ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）、メタノール（１０ｍＬ）およびメタノール中ナトリウムメトキシド（２５重量％、４．６ｍｌ、２５．４ｍｍｏｌ）の混合物を、還流状態に３０分間加熱し、続いてジエチル２－メトキシマロネート（２．４ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をさらに５時間還流させた。次いで反応混合物を冷却し、氷／水（約５０ｍｌ）上に注ぎ入れ、２Ｎ ＨＣｌを使用して酸性化して、沈殿物を得た。これを濾取し、空気乾燥させて、５－メトキシ－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４，６－ジオール（１．５ｇ、５４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７５】

ステップ２：４，６－ジクロロ－５－メトキシ－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジンの合成。

【０２７６】

５－メトキシ－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４，６－ジオール（１ｇ、４

．５６ｍｍｏｌ）のオキシ塩化リン（３０ｍＬ）中混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．０ｍＬ）を加えた。得られた混合物を９０℃で５時間撹拌した。揮発物を蒸発させ、トルエン（２×１００ｍＬ）とさらに共沸させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２：１）に供して、４，６－ジクロロ－５－メトキシ－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン（０．２ｇ、１７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７７】

ステップ３：４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジンの合成。

【０２７８】

４，６－ジクロロ－５－メトキシ－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン（０．２ｇ、０．７８ｍｍｏｌ）および１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（０．２ｇ、０．７ｍｍｏｌ）のジオキサン／水（５ｍＬ／１．５ｍＬ）中溶液に、炭酸セシウム（０．５１ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０５８ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を９０℃で２時間撹拌した。次いで混合物を氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１）により精製して、４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン（１００ｍｇ、３４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７９】

ステップ４：５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンホルメートの合成。

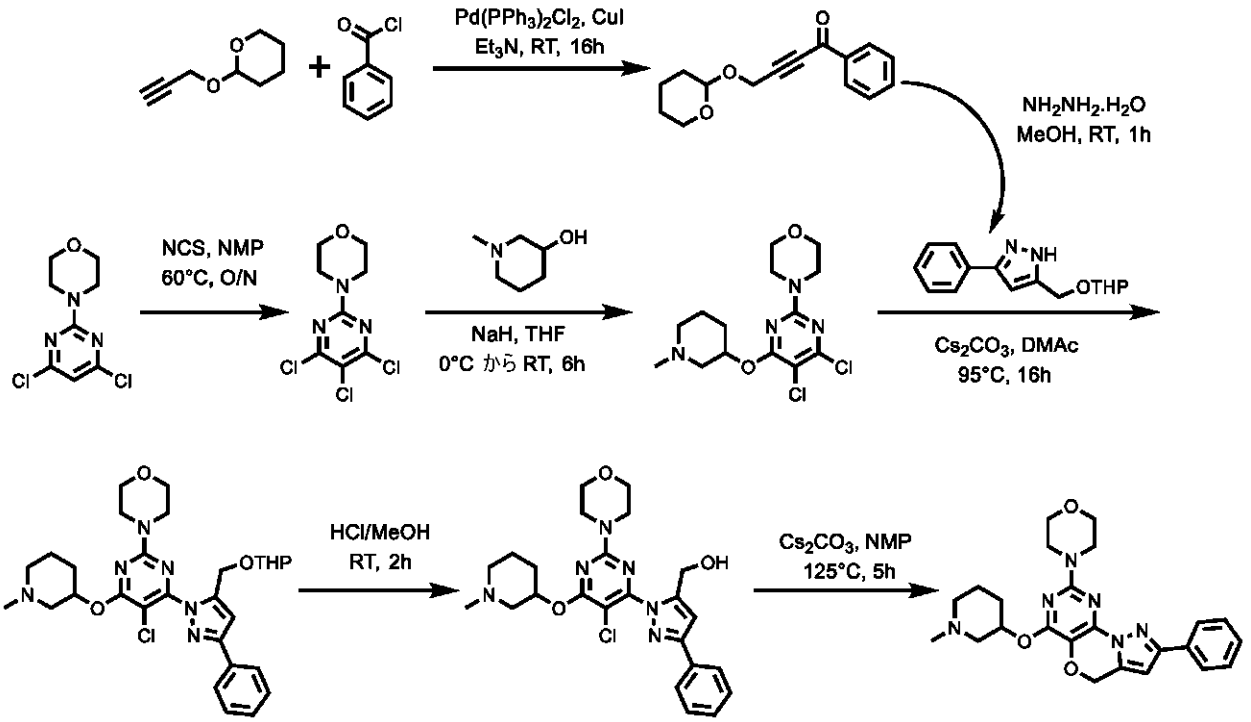
【０２８０】

４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン（０．０８ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、ピリジン－３－アミン（０．０４ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．２１ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．０２ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）および２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－ｉ－プロポキシ－１，１’－ビフェニル（０．０１５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のトルエン（４ｍＬ）中混合物を、１００℃で４時間撹拌した。これを濃縮し、粗生成物をＤＭＦに溶解し、分取ＨＰＬＣ（ＳｕｎＦｉｒｅ　Ｃ１８、４．６×５０ｍｍ、３．５ｕｍカラム。使用した溶出システムは２ｍｌ／分にて１．５分かけて５％～９５％の濃度勾配であり、溶媒はアセトニトリル／０．０１％重炭酸アンモニウム水溶液であった）に供して、５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンを黄色固体として得た（３８．６ｍｇ、４２％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 9.11 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.5, 1.5Hz, 2H), 8.54 (t, J = 1.5Hz, 1H), 8.36-8.33 (m, 3H), 8.20 (dd, J = 4.5, 1.6Hz, 2H), 8.04 - 8.02 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.79 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 4.7Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.93 (d, J = 6.6Hz, 3H), 3.63 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 435.8 $[M+H]^{+}$.

（実施例２８）

４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－２－モルホリノ－８－フェニル－６Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］ピリミド［５，４－ｂ］［１，４］オキサジン（化合物３

５）の合成：
【化５３】



【０２８１】
ステップ１ａ：１－フェニル－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ブタ－２－イン－１－オンの合成。
【０２８２】
２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（１．０ｇ、７．１３ｍｍｏｌ）、塩化ベンゾイル（１．０ｇ、７．１３ｍｍｏｌ）、ヨウ化第一銅（６７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（５０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のトリエチルアミン（１５ｍＬ）中混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物（１．２ｇ、６９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４５．０［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０２８３】
ステップ１ｂ：３－フェニル－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾールの合成。
【０２８４】
１－フェニル－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ブタ－２－イン－１－オン（１ｇ、４．１ｍｍｏｌ）およびヒドラジン水和物（１ｍＬ）のメタノール（１５ｍＬ）中混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）により精製して、表題化合物（０．６ｇ、５７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５９．０［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０２８５】
ステップ１：４－（４，５，６－トリクロロピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。
【０２８６】
４－（４，６－ジクロロピリミジン－２－イル）モルホリン（５ｇ、２１．３ｍｍｏｌ）の１－メチル－２－ピロリジノン（１００ｍＬ）中溶液に、室温でＮ－クロロスクシンイミド（５．７ｇ、４２．７ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。これを冷却し、混合物を酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈

し、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、石油エーテル中酢酸エチル２０％から３０％で溶出）に供して、４－（４，５，６－トリクロロピリミジン－２－イル）モルホリン（５．１ｇ、８９．７％）を灰白色固体として得た。

【０２８７】

ステップ２：４－（４，５－ジクロロ－６－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０２８８】

１－メチルピペリジン－３－オール（０．４５ｇ、３．９１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中溶液に、０℃で水素化ナトリウム（６０％、０．２３ｇ、５．８７ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。添加した後、反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、続いて４－（４，５，６－トリクロロピリミジン－２－イル）モルホリン（１ｇ、３．９１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中溶液を滴下添加した。得られた混合物を加温し、室温で１６時間撹拌した。次いでこれを酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。このように得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、石油エーテル中酢酸エチル２０％から４０％で溶出）により精製して、４－（４，５－ジクロロ－６－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－２－イル）モルホリン（１．２ｇ、８８．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８９】

ステップ３：４－（５－クロロ－４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－６－（３－フェニル－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０２９０】

４－（４，５－ジクロロ－６－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－２－イル）モルホリン（０．５ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）、３－フェニル－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール（０．３７ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．９４ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（２５ｍＬ）中混合物を、９５℃で１６時間撹拌した。反応物を冷却し、混合物を酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、ジクロロメタン中メタノール：ジクロロメタン＝１：１０　１５％から３０％で溶出）に供して、４－（５－クロロ－４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－６－（３－フェニル－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（０．４ｇ、４８．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９１】

ステップ４：（１－（５－クロロ－６－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－２－モルホリノピリミジン－４－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メタノールの合成。

【０２９２】

４－（５－クロロ－４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－６－（３－フェニル－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（０．４ｇ、０．７ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍＬ）中溶液に、塩酸（メタノール中３．０Ｍ、２ｍＬ）を加え

、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタン（１０ｍＬ）で希釈し、媒体のｐＨを、重炭酸ナトリウム溶液を使用して７より上に増加させた。有機層を分離し、水層をジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、（１－（５－クロロ－６－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－２－モルホリノピリミジン－４－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メタノール（０．２８ｇ、８２．６％）を白色泡状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９３】

ステップ５：４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－２－モルホリノ－８－フェニル－６Ｈ－ピラゾロ［１，５－ｄ］ピリミド［５，４－ｂ］［１，４］オキサジンの合成。

【０２９４】

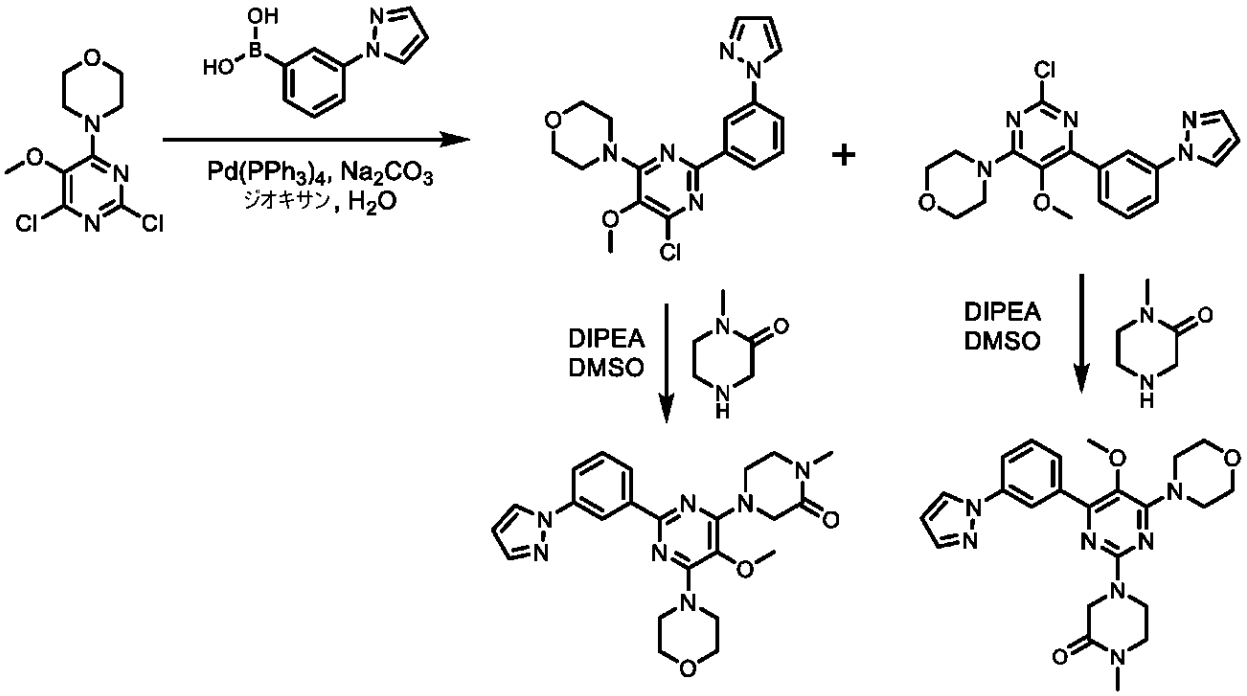
（１－（５－クロロ－６－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－２－モルホリノピリミジン－４－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）メタノール（０．１１ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１５ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（３ｍＬ）中混合物を、１２５℃で５時間撹拌した。得られた反応混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ ｐＨｌｅｘ ＯＤＳ １０ｕｍ ２１．２×２５０ｍｍ １２０Ａ。移動相はアセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムであった）に供して、標的化合物（１．１ｍｇ、１％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.47 (bs, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.76 (s, 8H), 3.33 (bs, 1H), 2.94 (bs, 1H), 2.69 (bs, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.53 - 2.44 (m, 2H), 2.29 (bs, 1H), 1.86 (bs, 2H); LCMS (ESI) m/z: 448.8 $[M]^{+}$.

【０２９５】

（実施例２９）

４－［５－メトキシ－６－モルホリノ－２－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－ピペラジン－２－オン（化合物３６）および４－［５－メトキシ－４－モルホリノ－６－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）ピリミジン－２－イル］－１－メチル－ピペラジン－２－オン（化合物３７）の合成：

【化５４】



【０２９６】
ステップ１：４－［２－クロロ－５－メトキシ－６－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）ピリミジン－４－イル］モルホリンおよび４－［６－クロロ－５－メトキシ－２－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）ピリミジン－４－イル］モルホリンの合成。
【０２９７】
４－（２，６－ジクロロ－５－メトキシ－ピリミジン－４－イル）モルホリン（５００ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）およびH_2O（０．１ｍＬ）中溶液に、窒素雰囲気下１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピラゾール（５１１ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２Ｍ、２．８４ｍＬ）および$Pd(PPh_3)_4$（２１９ｍｇ、１８９ｕｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１００℃で２４時間撹拌した。次いで混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０ｕｍカラム；水中０．０４％アンモニア溶液中の３０～７０％アセトニトリル、８分濃度勾配）に供して、４－［２－クロロ－５－メトキシ－６－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）ピリミジン－４－イル］モルホリン（１７０ｍｇ）および４－［６－クロロ－５－メトキシ－２－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）ピリミジン－４－イル］モルホリン（４０ｍｇ）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（両方の異性体）。
【０２９８】
ステップ２：４－［５－メトキシ－６－モルホリノ－２－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－ピペラジン－２－オン（化合物３７）の合成。
【０２９９】
４－［６－クロロ－５－メトキシ－２－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）ピリミジン－４－イル］モルホリン（１７０ｍｇ、４５７ｕｍｏｌ）のＤＭＳＯ（３ｍＬ）中溶液に、１－メチルピペラジン－２－オン（１５７ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１７７ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１１０℃で１２時間撹拌した。次いで水（５ｍＬ）を反応混合物に加え、これを酢酸エチル（３ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。濃縮し、続いて残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８

１００×２５ｍｍ×５ｕｍカラム；水中１０ｍＭ重炭酸アンモニウム溶液中の４０～７５％アセトニトリル、１０分濃度勾配）に供して、４－［５－メトキシ－６－モルホリノ－２－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）ピリミジン－４－イル］－１－メチル－ピペラジン－２－オン（８６ｍｇ、４２％）を薄黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.57 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8Hz, 1H), 6.51 (t, J = 2.1Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (t, J = 5.3Hz, 2H), 3.89 - 3.72 (m, 8H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (t, J = 5.4Hz, 2H), 3.04 (s, 3H). (C23H27N7O3)についてのLCMS(ESI) [M+H]$^{+}$: 450.1

ステップ３：４－［５－メトキシ－４－モルホリノ－６－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）ピリミジン－２－イル］－１－メチル－ピペラジン－２－オン（化合物３８）の合成：

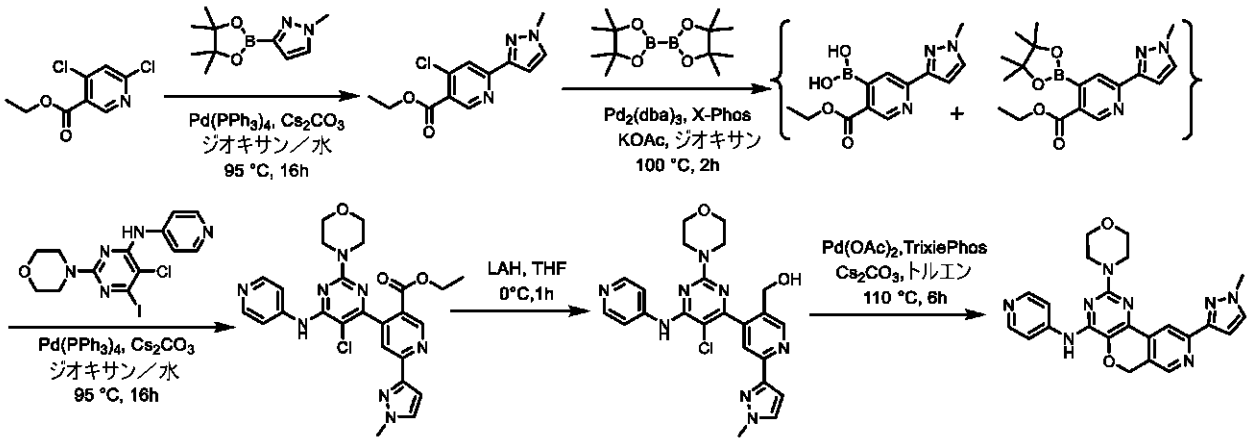
【０３００】

化合物３７にて記載したプロトコールに従って、化合物３８を合成し、白色固体として単離した。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.31 (t, J = 2.0Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.52 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.49 (t, J = 2.1Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (bs, 2H), 3.82 (m, 8H), 3.46 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.05 (s, 3H). (C23H27N7O3)についてのLCMS(ESI) [M+H]$^{+}$: 450.2.

（実施例３０）

９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－６Ｈ－ピリド［４’，３’：４，５］ピラノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（化合物３８）の合成：

【化５５】



【０３０１】

ステップ１：エチル４－クロロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ニコチネートの合成。

【０３０２】

エチル４，６－ジクロロニコチネート（３ｇ、１３．６３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（５０ｍＬ／１０ｍＬ）中混合物に、１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２．８４ｇ、１３．６３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（８．８８ｇ、２７．２７ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．９５ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下１００℃で４時間撹拌した。次いでこれを濾過し、水で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、シリカゲルカラム（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）に供して、エチル４－クロロ－６－（１

－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ニコチネート（２ｇ、５５％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０３】

ステップ２：（５－（エトキシカルボニル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）ボロン酸およびエチル６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ニコチネートの合成。

【０３０４】

エチル４－クロロ－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ニコチネート（１．２８ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’－ヘプタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（６．１２ｇ、２４．０９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．２８ｇ、１３．０１ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．４４ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）および２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（０．３４ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中混合物を、１００℃で４時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）に供して、（５－（エトキシカルボニル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）ボロン酸およびエチル６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ニコチネートの混合物（０．９ｇ、６８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、３５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０５】

ステップ３：エチル４－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ニコチネートの合成。

【０３０６】

５－クロロ－６－ヨード－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．３ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）ならびにステップ２からの混合物［（５－（エトキシカルボニル）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）ボロン酸およびエチル６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ニコチネート］（０．６９ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中溶液に、リン酸カリウム三塩基酸（０．５６ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．０５ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）に供して、エチル４－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ニコチネートを黄色固体として得た。（０．１３ｇ、３５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０７】

ステップ４：（４－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）メタノールの合成。

【０３０８】

水素化アルミニウムリチウム（ＴＨＦ中１．０Ｍ、２．５６ｍＬ、２．５６ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下０℃でエチル４－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イ

ル）ニコチネート（１３０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中溶液に加えた。次いで混合物を加温し、２５℃で１．５時間撹拌した。次いで反応を氷浴で冷却しながら硫酸ナトリウム十水和物を注意深く加えることによりクエンチした。テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）を反応混合物に加え、１５分間撹拌し、生じた固体を濾別した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）に供して、（４－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）メタノール（５０ｍｇ、８０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０９】

ステップ５：９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－６Ｈ－ピリド［４’，３’：４，５］ピラノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミンの合成。

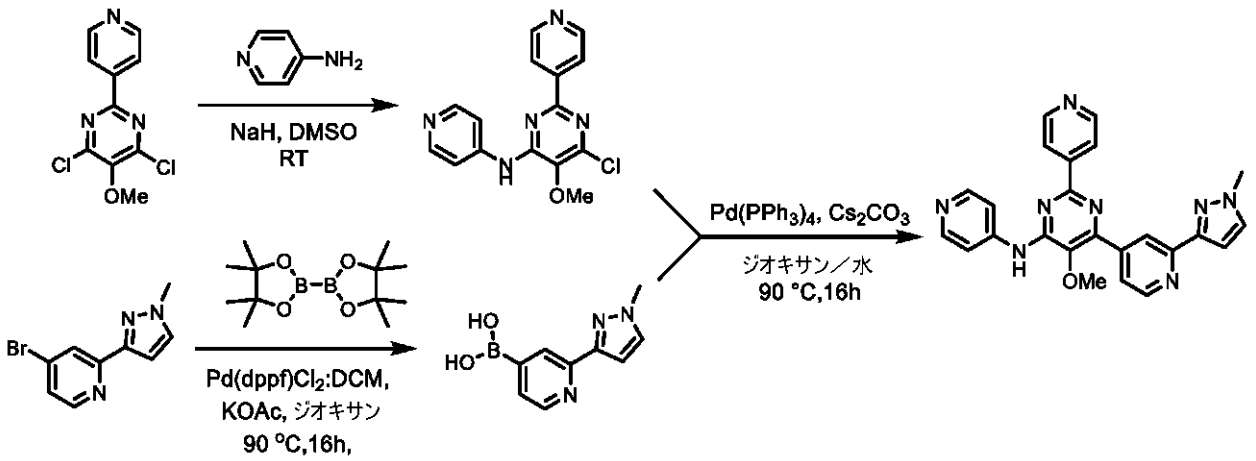
【０３１０】

（（４－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）メタノール（０．０６ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）のトルエン（２．５ｍＬ）中混合物に、炭酸セシウム（０．０８ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．００６ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびラセミ体－２－ジ－ｔ－ブチルホスフィノ－１，１’－ビナフチル（０．０２６ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下１１０℃で５時間撹拌した。得られた混合物を濾過して固体を除去し、濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ ｐＨｌｅｘ ＯＤＳ １０ｕｍ ２１．２×２５０ｍｍ １２０Ａ、移動相アセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムを用いて）に供して、９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－６Ｈ－ピリド［４’，３’：４，５］ピラノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミンを灰白色固体として得た（４．０ｍｇ、７％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（400 MHz, DMSO-d_6）δ 9.45 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.1Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.2Hz, 2H), 7.80 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.1Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (d, J = 8.5Hz, 8H). ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）m/z: 443.3 [M+H]$^{+}$.

（実施例３１）

５－メトキシ－６－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）－Ｎ，２－ジ（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物３９）の合成：

【化５６】

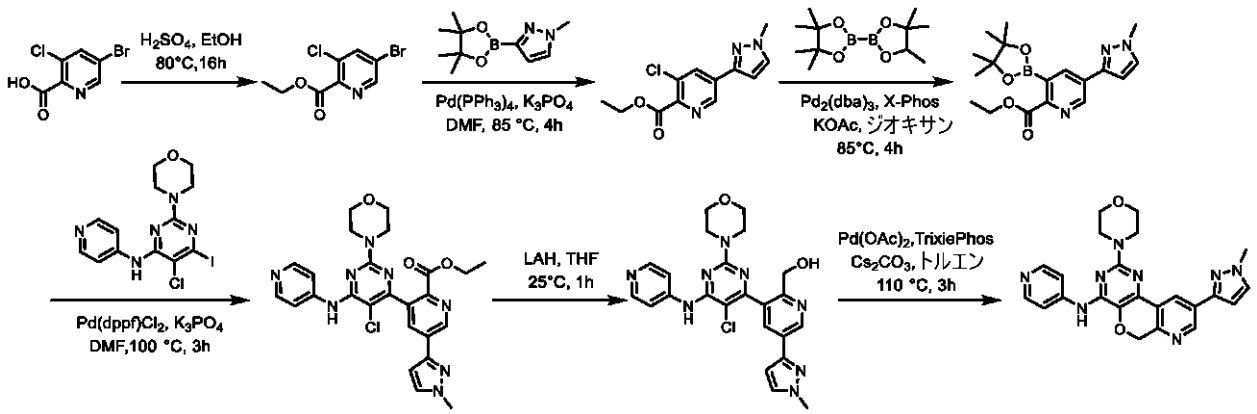


【０３１１】

ステップ１：６－クロロ－５－メトキシ－Ｎ，２－ジ（ピリジン－４－イル）ピリミジン

－４－アミンの合成。
【０３１２】
ピリジン－４－アミン（０．１１ｇ、１．２ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．０６ｇ、２．４ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド中混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。混合物に４，６－ジクロロ－５－メトキシ－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン（０．３１ｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を２５℃で追加の２時間撹拌した。次いで混合物を氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）により精製して、６－クロロ－５－メトキシ－Ｎ，２－ジ（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（７０ｍｇ、１８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０３１３】
ステップ２：（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）ボロン酸の合成。
【０３１４】
４－ブロモ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン（０．０８ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）および４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（０．１１ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（７ｍＬ）中溶液に、酢酸カリウム（０．０６７ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．０２５ｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を９０℃で１６時間撹拌し、冷却した。この反応混合物をさらには精製せずに次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０３１５】
ステップ３：５－メトキシ－６－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）－Ｎ，２－ジ（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。
【０３１６】
ステップ２からの混合物に、１，４－ジオキサン／水（４ｍＬ／１ｍＬ）５ｍＬ、続いて６－クロロ－５－メトキシ－Ｎ，２－ジ（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．０８ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．１６ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．０３ｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物をアルゴン雰囲気下９０℃で１６時間撹拌し、濃縮した。次いで残渣を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ ｐＨｌｅｘ ＯＤＳ １０ｕｍ ２１．２×２５０ｍｍ １２０Ａ、移動相アセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムを用いて）に供して、５－メトキシ－６－（２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－４－イル）－Ｎ，２－ジ（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンを灰白色固体として得た（３．７ｍｇ、３％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 8.3, 3.7Hz, 3H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6.3Hz, 2H), 8.26 (dd, J = 4.5, 1.5Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 4.9, 1.5Hz, 2H), 7.96 (dd, J = 5.1, 1.7Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 437.3 [M+H]$^{+}$.
（実施例３２）
９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－６Ｈ－ピリド［３’，２’：４，５］ピラノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミン（化合物４０）の合成：

【化５７】



【０３１７】

ステップ１：エチル５－ブロモ－３－クロロピコリネートの合成。

【０３１８】

５－ブロモ－３－クロロピコリン酸（５ｇ、２１．２ｍｍｏｌ）のエタノール（５０ｍＬ）中溶液に、硫酸（０．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌し、濃縮した。残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）で溶解し、濾過し、濃縮して、エチル５－ブロモ－３－クロロピコリネートを黄色油状物として得た（３．５ｇ、６３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３１９】

ステップ２：エチル３－クロロ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピコリネートの合成。

【０３２０】

エチル５－ブロモ－３－クロロピコリネート（１．５ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２５ｍＬ）中混合物に、１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１．０６ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム三塩基酸（０．６６ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．６６ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を窒素雰囲気下８５℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を水で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）に供して、エチル３－クロロ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピコリネートを黄色固体として得た（１ｇ、６６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２１】

ステップ３：エチル５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネートの合成。

【０３２２】

エチル３－クロロ－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピコリネート（１．２８ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’－ヘプタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（６．１２ｇ、２４．０９ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．２８ｇ、１３．０１ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．４４ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）および２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（０．３４ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中混合物を、８５℃で４時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）に供して、エチル５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール

－３－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネートを黄色固体として得た（０．９ｇ、６８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２３】

ステップ４：エチル３－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピコリネートの合成。

【０３２４】

５－クロロ－６－ヨード－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．３ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）およびエチル５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（０．９ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中溶液に、リン酸カリウム三塩基酸（０．５３ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．０５ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃で３時間撹拌し、冷却した。これを濾過して固体を除去し、濾液を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）に供して、エチル３－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピコリネートを黄色固体として得た。（０．１１ｇ、２９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２５】

ステップ５：（３－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）メタノールの合成。

【０３２６】

水素化アルミニウムリチウムの溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、２．５６ｍＬ、２．５６ｍｍｏｌ）を、０℃でエチル３－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピコリネート（１３０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中溶液に加え、混合物を窒素雰囲気下２５℃で１．５時間撹拌した。次いで反応混合物を氷浴で冷却しながら硫酸ナトリウム十水和物を注意深く加えることによりクエンチした。これをＴＨＦ（５０ｍＬ）でさらに希釈し、１５分間撹拌し、濾過し、濾液を集めた。濃縮し、続いて残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）に供して、（３－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）メタノール（６０ｍｇ、５０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２７】

ステップ６：９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－６Ｈ－ピリド［３’，２’：４，５］ピラノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミンの合成。

【０３２８】

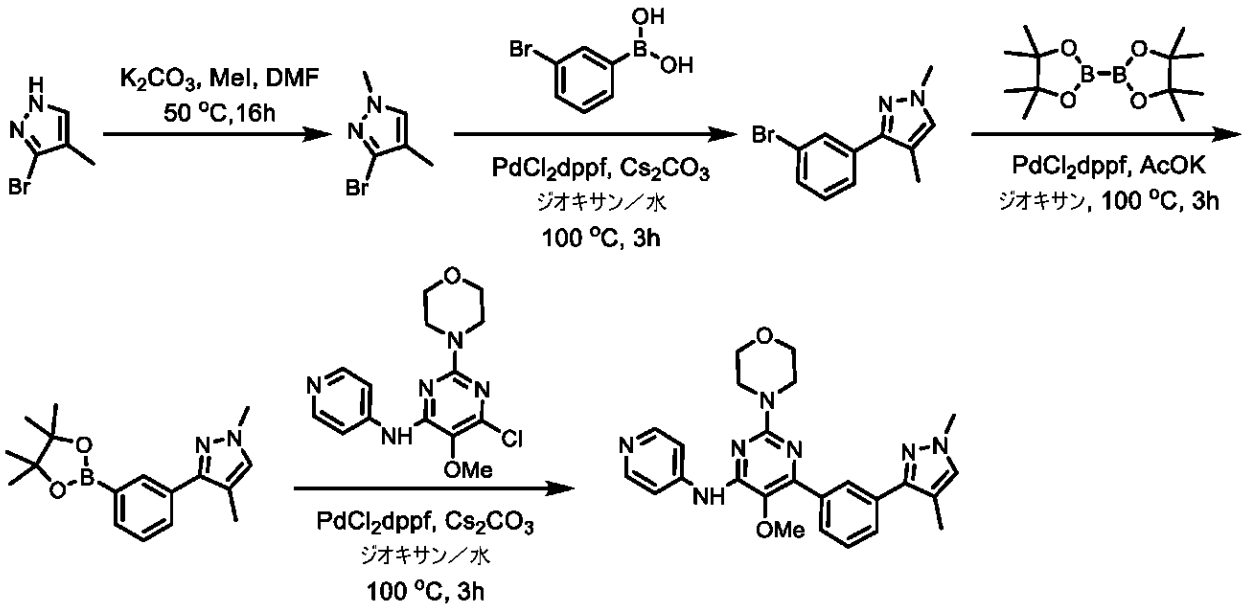
（３－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）メタノール（０．０４５ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）のトルエン（２．５ｍＬ）中混合物に、炭酸セシウム（０．０６ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．００４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびラセミ体－２－ジ－ｔ－ブチルホスフィノ－１，１’－ビナフチル（０．０１９ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をアルゴン雰囲気下１１

０℃で５時間撹拌した。次いで混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ ｐＨｌｅｘ ＯＤＳ １０ｕｍ ２１．２×２５０ｍｍ １２０Ａ、移動相アセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムを用いて）に供して、９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－６Ｈ－ピリド［３’，２’：４，５］ピラノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－アミンを灰白色固体として得た（１０．０ｍｇ、２４％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 9.01 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.40 (d, J = 6.2Hz, 2H), 7.87 (d, J = 6.4Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.3Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (d, J = 4.0Hz, 8H). LCMS (ESI) m/z: 443.3 $[M+H]^+$.

（実施例３３）

６－（３－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物４１）の合成：

【化５８】



【０３２９】

ステップ１：３－ブロモ－１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾールの合成。

【０３３０】

３－ブロモ－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール（８００ｍｇ、５ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．３ｇ、１０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）中溶液に、０℃でヨードメタン（７１０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を滴下添加し、得られた反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次いでこれを濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エステル＝１：４）に供して、３－ブロモ－１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール（７００ｍｇ、８０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３３１】

ステップ２：３－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾールの合成。

【０３３２】

３－ブロモ－１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール（１９４ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、（３－ブロモフェニル）ボロン酸（１６５ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（６６ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（６６８ｍｇ、２．０５ｍｍｏ

ｌ）の１，４－ジオキサン／水（５ｍＬ／１ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下９０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エステル＝１０：１）に供して、３－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾールを白色固体として得た。（１４０ｍｇ、６４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３３３】

ステップ３：１，４－ジメチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾールの合成。

【０３３４】

３－（３－ブロモフェニル）－１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール（１４０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２１ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１５３ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）およびビス（ピナコラト）ジボロン（１７２ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中混合物を、１１０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エステル＝４：１）に供して、１，４－ジメチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾールを灰黄色油状物として得た（１００ｍｇ、６１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３３５】

ステップ４：６－（３－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

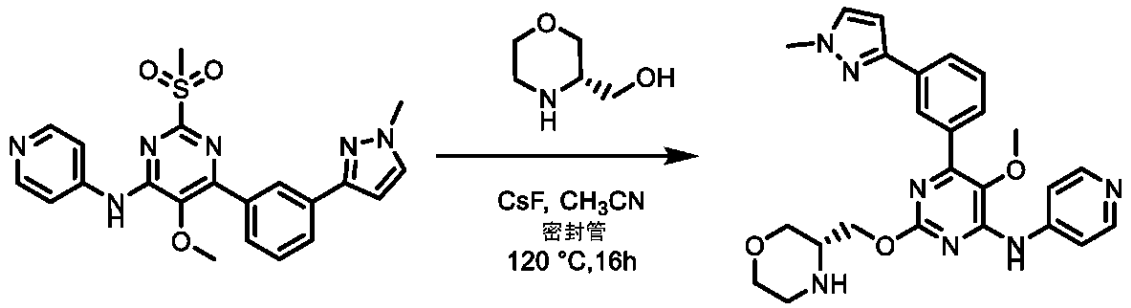
【０３３６】

１，４－ジメチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２４５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の、水（１ｍＬ）を含む１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ［Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　２１．２×２５０ｍｍ、１０ｕｍ、移動相アセトニトリル／水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および$NH_3 \cdot H_2O$）を用いて］に供して、６－（３－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（２０．０ｍｇ、１４％）を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.77 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 8H), 3.48 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 458.1 $[M+H]^+$.

（実施例３４）

（Ｒ）－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（モルホリン－３－イルメトキシ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物４２）の合成：

【化５９】



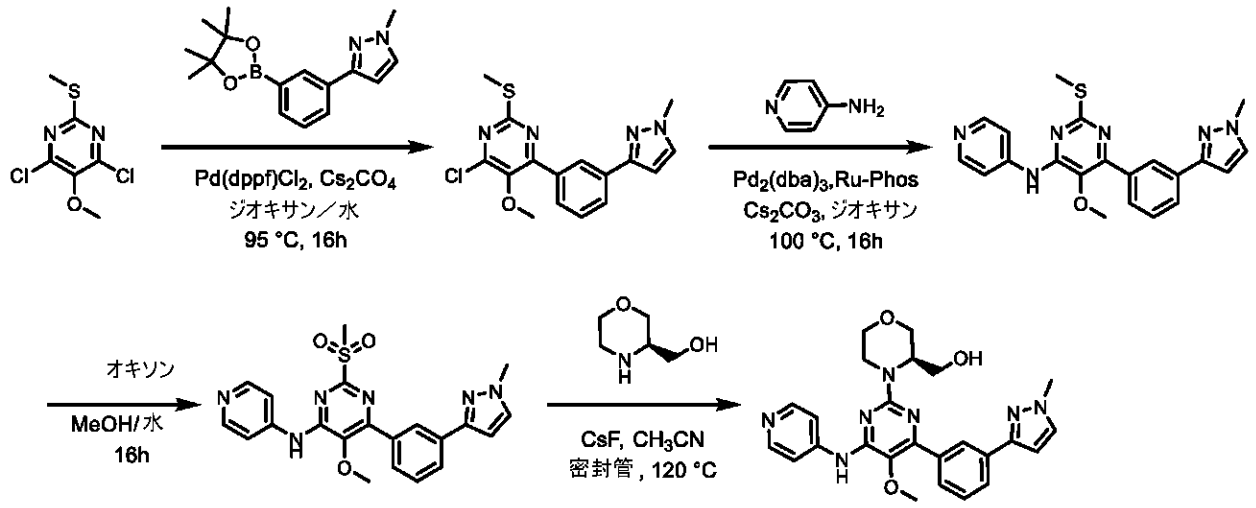
【０３３７】

２－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（６０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－モルホリン－３－イルメタノール（９７ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、フッ化セシウム（６３ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の乾燥アセトニトリル（４ｍｌ）中混合物を、密封管中１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ ｐＨｌｅｘ ＯＤＳ １０ｕｍ ２１．２×２５０ｍｍ １２０Ａ。移動相はアセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムであった）により精製して、（Ｒ）－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（モルホリン－３－イルメトキシ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１７．２ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ、収率：２６％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.52-8.40 (m, 3H), 7.98-7.87 (m, 4H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 14.0, 6.7 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.79 (d, J = 13.1 Hz, 2H). LCMS (ESI) m/z: 474.1 $[M+H]^+$.

（実施例３５）

（Ｒ）－（４－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－２－イル）モルホリン－３－イル）メタノール（化合物４３）の合成：

【化６０】



【０３３８】

ステップ１：４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－

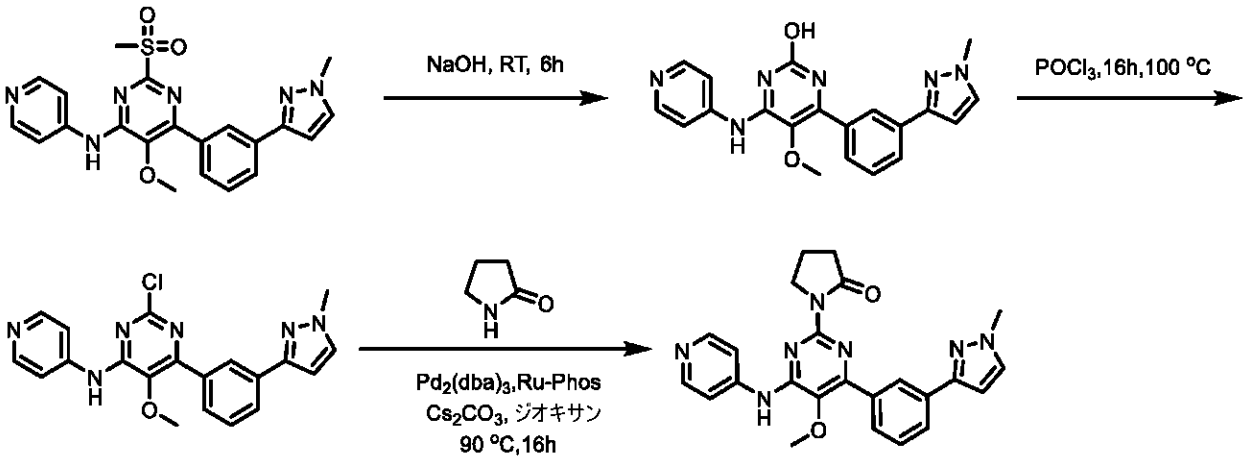
３－イル）フェニル）－２－（メチルチオ）ピリミジンの合成。
【０３３９】
４，６－ジクロロ－５－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリミジン（１ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（１．２６ｇ、４．４４ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．３６ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３．６ｇ、１１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（４０ｍＬ／４ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下９５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル２０％から４０％で溶出）に供して、４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルチオ）ピリミジン（０．７５ｇ、４８．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０３４０】
ステップ２：５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルチオ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。
【０３４１】
４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルチオ）ピリミジン（０．６６ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）、ピリジン－４－アミン（０．１８ｇ、１．９１ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０．１７ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル（０．１８ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１．５５ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）の乾燥１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中７Ｎアンモニアメタノール２０％から４０％で溶出）に供して、５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルチオ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．６ｇ、７８．２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０３４２】
ステップ３：５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルスルホニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。
【０３４３】
５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルチオ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．５３ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）中溶液に、０℃でオキソン（１．６１ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）の水（７．５ｍＬ）中溶液を滴下添加した。添加した後、反応混合物を室温で３時間撹拌し、生じた沈殿物を濾取した。固体を重炭酸ナトリウム水溶液中でさらに分散させ、室温で２０分間撹拌した。生じた固体を再度濾取し、水で洗浄し、真空乾燥させて、５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルスルホニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．４ｇ、７０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０３４４】
ステップ４：（Ｒ）－（４－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－２－イル）モルホリン－３－イル）メタノールの合成。
【０３４５】

２－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－モルホリン－３－イルメタノール（８０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、フッ化セシウム（５２ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の乾燥アセトニトリル（２ｍＬ）中混合物を、密封管中１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過して固体を除去し、濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ ｐＨｌｅｘ ＯＤＳ １０ｕｍ ２１．２×２５０ｍｍ １２０Ａ。移動相はアセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムであった）に供して、（Ｒ）－（４－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－２－イル）モルホリン－３－イル）メタノール（４ｍｇ、７．７％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38(d, J = 6.2Hz, 2H), 7.93-7.81 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.2Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.1Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.26 (d, J = 13.8Hz, 1H), 4.11 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 4H), 3.79 (d, J = 5.7Hz, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 6H), 3.16 (t, J = 16.3Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z: 474.2 [M+H]$^+$.

（実施例３６）

１－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－２－イル）ピロリジン－２－オン（化合物４４）の合成：

【化６１】



【０３４６】

ステップ１：５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－２－オールの合成。

【０３４７】

５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルスルホニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１８０ｍｇ、０．４１３ｍｍｏｌ）の２．０Ｍ水酸化ナトリウム（５ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下室温で６時間撹拌した。混合物を水で摩砕し、生じた沈殿物を濾取し、真空乾燥させて、５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－２－オール（１５２ｍｇ、８８．６４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４８】

ステップ２：２－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０３４９】

５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－２－オール（１３２ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ）のオキシ塩化リン（４ｍｌ）中溶液を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。混合物を冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加により中和した。相を分離し、水相をジクロロメタン２０ｍＬで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル中０％から６３％酢酸エチルの直線濃度勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーに供して、２－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（４０ｍｇ、２５．９５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５０】

ステップ３：１－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－２－イル）ピロリジン－２－オンの合成。

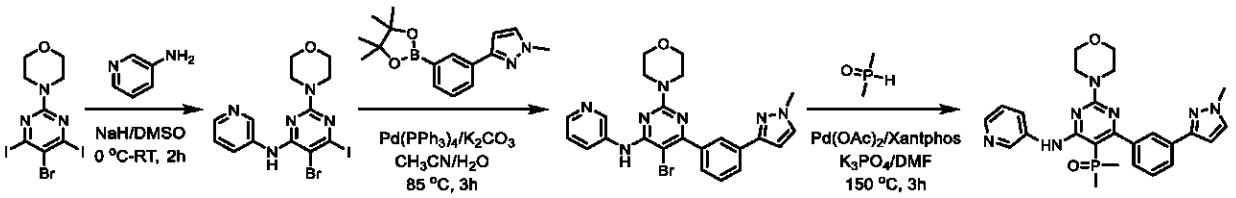
【０３５１】

２－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（４０ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）、ピロリジン－２－オン（１３ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル（９ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（８４ｍｇ、０．２５５ｍｍｏｌ）の乾燥１，４－ジオキサン（６ｍｌ）中混合物を、窒素雰囲気下９０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過して固体を除去し、濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ　ｐＨｌｅｘ　ＯＤＳ　１０ｕｍ　２１．２×２５０ｍｍ　１２０Ａ。移動相はアセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムであった）に供して、１－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－２－イル）ピロリジン－２－オン（８．１ｍｇ、１８．０４％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.54 (d, J = 6.4Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 15.3, 7.8Hz, 2H), 7.78 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.2Hz, 1H), 4.08 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.61 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H) . LCMS (ESI) m/z: 442.0 [M+H]$^{+}$.

（実施例３７）

ジメチル（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－イル）ホスフィンオキシド（化合物４５）の合成：

【化６２】



【０３５２】

ステップ１：５－ブロモ－６－ヨード－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０３５３】

ピリジン－３－アミン（３７６ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（１５

ｍＬ）中混合物に、０℃で水素化ナトリウム（３２０ｍｇ、８．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を加温し、２８℃で２０分間撹拌し、続いて４－（５－ブロモ－４，６－ジヨードピリミジン－２－イル）モルホリン（２．０ｇ、４．０ｍｍｏｌ）を加えた。２８℃でさらに３０分間撹拌を続け、次いで混合物を希塩酸（粉砕氷で冷却した）中に注ぎ入れた。形成された沈殿物を濾取し、真空乾燥させて、５－ブロモ－６－ヨード－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（５００ｍｇ、２４．２％）を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６１．９／４６４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５４】

ステップ２：５－ブロモ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０３５５】

１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（０．２８ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル／水（１５ｍＬ／３ｍＬ）中混合物に、５－ブロモ－６－ヨード－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（０．５ｇ、１．１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．３７ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．１３ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物をアルゴン雰囲気下８５℃で３時間撹拌し、冷却した。これを濾過して固体を除去し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１５：１）に供して、５－ブロモ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミンを黄色固体として得た（０．１２ｇ、２３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５６】

ステップ３：ジメチル（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－イル）ホスフィンオキシドの合成。

【０３５７】

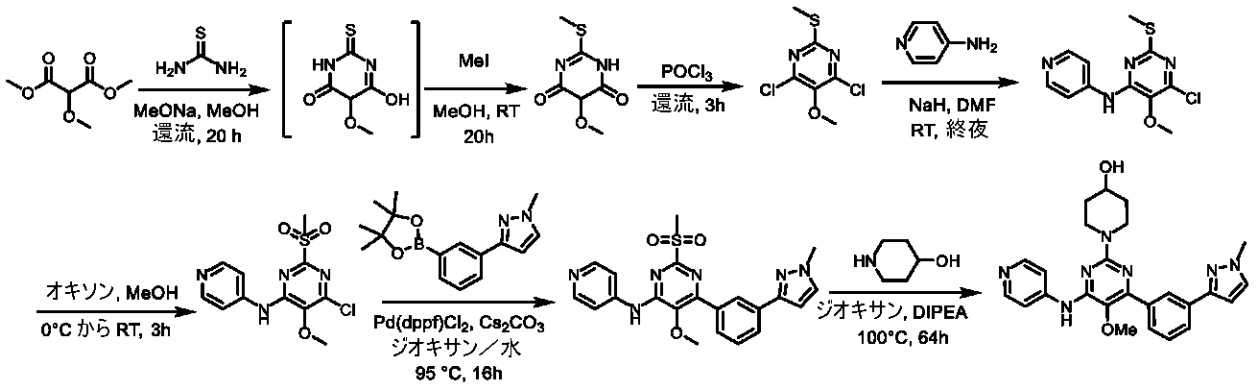
ジメチルホスフィンオキシド（０．０２３ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中混合物に、５－ブロモ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（０．１２ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム三塩基酸（０．０６２ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．００６ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）および４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（０．０２８ｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下１５０℃で３時間撹拌し、冷却した。混合物を濾過して固体を除去し、濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ ｐＨｌｅｘ ＯＤＳ １０ｕｍ ２１．２×２５０ｍｍ １２０Ａ、移動相アセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムを用いて）に供して、ジメチル（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－５－イル）ホスフィンオキシド（２．６ｍｇ、２％）を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.7Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.9Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 4.7Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (d, J = 4.7Hz, 4H), 3.64 (s, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 490.2 [M+H]$^{+}$.

（実施例３８）

１－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－オール

（化合物４６）の合成：

【化６３】



【０３５８】

ステップ１：６－ヒドロキシ－５－メトキシ－２－チオキソ－２，５－ジヒドロピリミジン－４（３Ｈ）－オンの合成。

【０３５９】

チオ尿素（４．７ｇ、６１．７ｍｍｏｌ）およびジメチル２－メトキシマロネート（１０ｇ、６１．７ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）中溶液に、ナトリウムメトキシド溶液（メタノール中３０％溶液、１１．６ｍＬ、６１．７ｍｍｏｌ）を加えた。添加した後、反応混合物を８０℃で２０時間撹拌した。これを冷却し、さらには精製せずに次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）１７４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６０】

ステップ２：５－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリミジン－４，６（１Ｈ，５Ｈ）－ジオンの合成。

【０３６１】

上記ステップからの反応混合物に、ヨードメタン（１０．５ｇ、７４ｍｍｏｌ）を滴下添加した。添加した後、反応混合物を室温で２０時間撹拌し、濃縮した。残渣を水（３０ｍＬ）で摩砕し、沈殿物を濾取し、固体を水（３０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥させて、５－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリミジン－４，６（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン（７．５ｇ、２ステップで６４．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）１８８．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６２】

ステップ３：４，６－ジクロロ－５－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリミジンの合成。

【０３６３】

５－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリミジン－４，６（１Ｈ，５Ｈ）－ジオン（７ｇ、３７．２ｍｍｏｌ）およびオキシ塩化リン（５０ｍＬ）の混合物を、１１０℃で３時間撹拌し、濃縮した。残渣を激しく撹拌しながら加温水（約４０℃）中にゆっくり注ぎ入れた。添加した後、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル２０％から４０％で溶出）に供して、４，６－ジクロロ－５－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリミジン（７ｇ、８４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６４】

ステップ４：６－クロロ－５－メトキシ－２－（メチルチオ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０３６５】

ピリジン－４－アミン（０．２８ｇ、３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中溶液に、０℃で水素化ナトリウム（６０％、０．１８ｇ、４．５ｍｍｏｌ）

を少しずつ加えた。添加した後、混合物を室温で３０分間撹拌し、０℃に再度冷却した。次いで４，６－ジクロロ－５－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリミジン（０．７ｇ、３．１３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中溶液を滴下添加した。反応混合物を室温にまで加温し、追加の１６時間撹拌した。これを酢酸エチルおよび水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中７Ｎアンモニアメタノール５％から１５％で溶出）に供して、６－クロロ－５－メトキシ－２－（メチルチオ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．４ｇ、４７．３％）を茶褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８２．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６６】

ステップ５：６－クロロ－５－メトキシ－２－（メチルスルホニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０３６７】

６－クロロ－５－メトキシ－２－（メチルチオ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．４ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）中溶液に、０℃でオキソン（１．７４ｇ、２．８ｍｍｏｌ）の水（８ｍＬ）中溶液を滴下添加した。添加した後、反応混合物を室温で３時間撹拌した。次いでこれを重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ＝７～８に中和し、生じた固体を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥させて、６－クロロ－５－メトキシ－２－（メチルスルホニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．２５ｇ、５６．３％）を茶褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６８】

ステップ６：５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルスルホニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０３６９】

６－クロロ－５－メトキシ－２－（メチルスルホニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．２５ｇ、０．８ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（０．２３ｇ、０．８ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（６５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．６５ｇ、２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（２５ｍＬ／４ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下９５℃で１６時間撹拌した。得られた反応混合物を濃縮し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中７Ｎアンモニアメタノール５％から１５％で溶出）に供して、５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルスルホニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．１８ｇ、５１．６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７０】

ステップ７：１－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－オールの合成。

【０３７１】

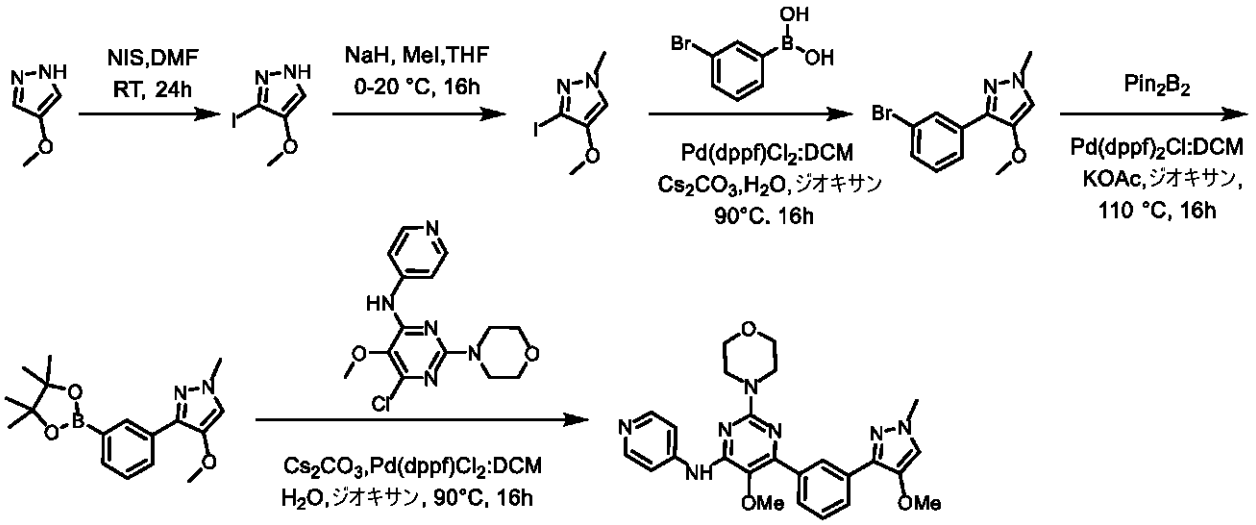
５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルスルホニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（８０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ピペリジン－４－オール（３７ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７１ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の１，４－ジ

オキサン（５ｍＬ）中混合物を、１００℃で６４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基）に供して、１－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－オール（６．５ｍｇ、８％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.47-8.35 (m, 3H), 7.87 (dt, J = 7.0, 5.0Hz, 4H), 7.77(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.2Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.3Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.6Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.26 (t, J = 10.2Hz, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.39 (d, J = 9.5Hz, 2H). LCMS (ESI) m/z: 458.3 $[M+H]^+$.

（実施例３９）

５－メトキシ－６－（３－（４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物４７）の合成：

【化６４】



【０３７２】

ステップ１：３－ヨード－４－メトキシ－１Ｈ－ピラゾールの合成。

【０３７３】

４－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール（６００ｍｇ、６．０ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヨードスクシンイミド（１．０８ｇ、４．８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下２５℃で２４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１２：７８）に供して、３－ヨード－４－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール（８００ｍｇ、６０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７４】

ステップ２：３－ヨード－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾールの合成。

【０３７５】

３－ヨード－４－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール（８００ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）中溶液に、０℃で水素化ナトリウム（６０％、１７１．３６ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。添加した後、混合物をさらに３０分間撹拌した。次いでこれを濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：４）に供して、３－ヨード－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（１９４ｍｇ、１９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７６】

ステップ３：３－（３－ブロモフェニル）－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾールの合成。

【０３７７】

３－ヨード－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（１９４ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、（３－ブロモフェニル）ボロン酸（１６５ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（６６ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（６６８ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（５ｍＬ／１ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下９０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）に供して、３－（３－ブロモフェニル）－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（１４０ｍｇ、６４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７８】

ステップ４：４－メトキシ－１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾールの合成。

【０３７９】

３－（３－ブロモフェニル）－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（１４０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２１ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１５３ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）およびビス（ピナコラト）ジボロン（１７２ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中混合物を、１１０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝４：１）に供して、４－メトキシ－１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾールを淡黄色油状物として得た（１００ｍｇ、６１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８０】

ステップ５：５－メトキシ－６－（３－（４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０３８１】

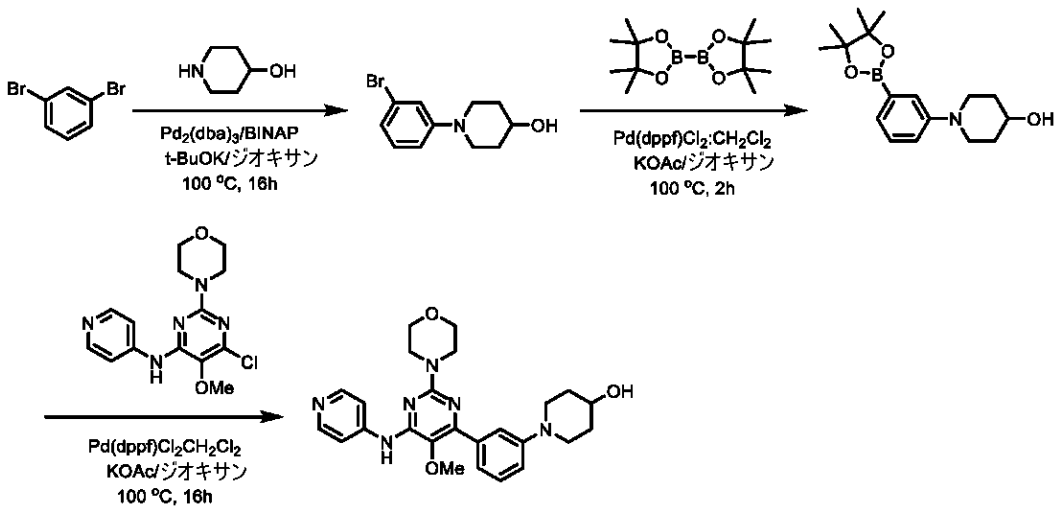
４－メトキシ－１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２４５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ［Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　２１．２×２５０ｍｍ、１０ｕｍ、移動相アセトニトリル／水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および$NH_3 \cdot H_2O$）を用いて］に供して、５－メトキシ－６－（３－（４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（５８．８ｍｇ、４０％）を黄色固体として得た。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.2Hz, 2H), 7.91 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.88 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.8Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (d, J = 1.8Hz, 8H), 3.47 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 474.2 $[M+H]^{+}$.

（実施例４０）

１－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミ

ジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－オール（化合物４８）の合成：

【化６５】



【０３８２】

ステップ１：１－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－４－オールの合成。

【０３８３】

１，３－ジブロモベンゼン（２．３４ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、ピペリジン－４－オール（８７０ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（４５８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、１，１’－ビナフチル－２，２’－ジフェミルホスフィン（６２２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．２４ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中１０％メタノール）に供して、１－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－４－オール（３００ｍｇ、１２％）を赤色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５５．９／２５７．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８４】

ステップ２：１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペリジン－４－オールの合成。

【０３８５】

１－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－４－オール（２７５ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（５５９ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（９０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（２１６ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で４時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中５％メタノール）に供して、１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペリジン－４－オール（２５０ｍｇ、７４．５％）を茶褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８６】

ステップ３：１－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－オールの合成。

【０３８７】

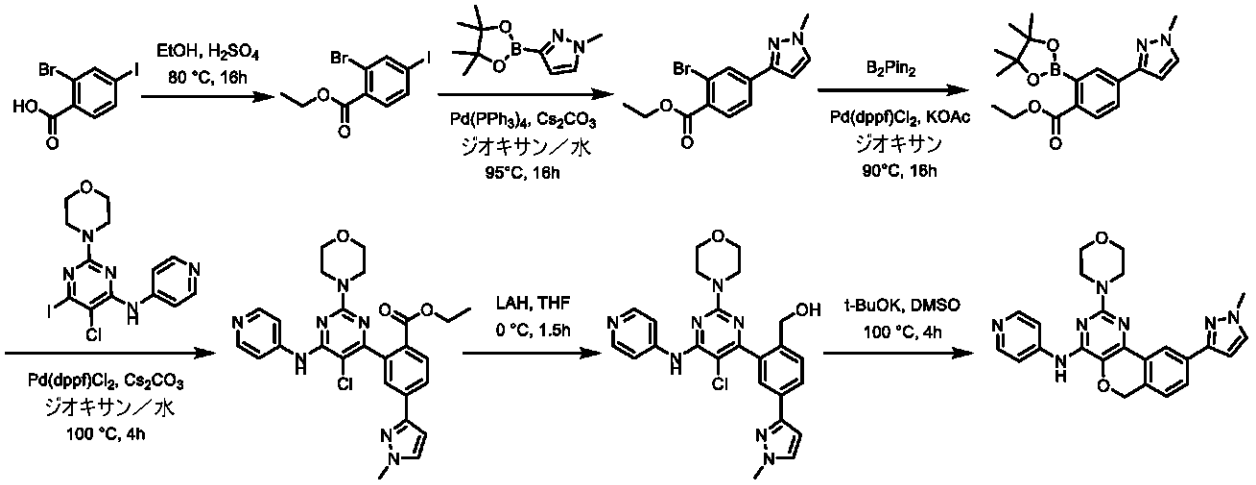
６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（１６０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、１－（３－（４，４，５，５－テトラメ

チル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペリジン－４－オール（２２７ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（４１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３２５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のジオキサン（６ｍＬ）および水（０．６ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で２時間撹拌した。混合物を水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中１５％メタノール）および分取ＨＰＬＣ［Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　２１．２×２５０ｍｍ、１０ｕｍ、移動相アセトニトリル／水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および$NH_3・H_2O$）を用いて］に供して、１－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－オール（４５．５ｍｇ、１９．６％）を薄黄色固体として得た。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.87 (d, J = 6.4Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H), 4.69 (d, J = 4.3Hz, 1H), 3.70-3.67 (m, 9H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 463.2 $[M+H]^+$.

（実施例４１）

９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－６Ｈ－イソクロメノ［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（化合物４９）の合成：

【化６６】



【０３８８】

ステップ１：エチル２－ブロモ－４－ヨードベンゾエートの合成。

【０３８９】

２－ブロモ－４－ヨード安息香酸（５ｇ、１５．３ｍｍｏｌ）のエタノール（１００ｍＬ）中溶液に硫酸（５ｍＬ）を加え、反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５％から１０％酢酸エチル）に供して、エチル２－ブロモ－４－ヨードベンゾエート（５．３ｇ、９７．８％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．０、３５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９０】

ステップ２：エチル２－ブロモ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾエートの合成。

【０３９１】

エチル２－ブロモ－４－ヨードベンゾエート（２ｇ、５．６３ｍｍｏｌ）、１－メチル

－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１ｇ、４．８ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．４６ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（４．６ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（５０ｍＬ／５ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下８５℃で１６時間撹拌した。これを濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル３０％から６０％で溶出）に供して、エチル２－ブロモ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾエート（１．４５ｇ、８３．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１０．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９２】

ステップ３：エチル４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾエートの合成。

【０３９３】

エチル２－ブロモ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾエート（１．１ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１．３６ｇ、５．３６ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．２９ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（０．８７ｇ、８．９２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）中混合物を、９０℃で１６時間撹拌した。次いで混合物を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル３０％から６０％で溶出）に供して、エチル４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾエート（１ｇ、７８．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９４】

ステップ４：エチル２－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾエートの合成。

【０３９５】

５－クロロ－６－ヨード－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．２６ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）およびエチル４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾエート（０．２７ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（７ｍＬ／２ｍＬ）中溶液に、炭酸セシウム（０．４１ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．０４４ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をアルゴン雰囲気下９０℃で２時間撹拌し、冷却した。これを氷水中に注ぎ入れ、混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）に供して、エチル２－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾエート（０．１９ｇ、５９％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９６】

ステップ５：（２－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）メタノールの合成。

【０３９７】

水素化アルミニウムリチウムの溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、２．５６ｍＬ、２．５６ｍｍｏｌ）を、０℃でエチル２－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾエート（１９０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（８ｍＬ）中溶液に加え、得られた混合物を加温し、窒素下２５℃で１．５時間撹拌した。次いで反応を氷浴で冷却しながら硫酸ナトリウム十水和物を注意深く加えることによりクエンチした。テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）を反応混合物に加え、１５分間撹拌し、濾過し、固体をテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液を集めた。合わせた濾液を濃縮して、（２－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）メタノール（１４０ｍｇ、８０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９８】

ステップ６：９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－６Ｈ－イソクロメノ［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンの合成。

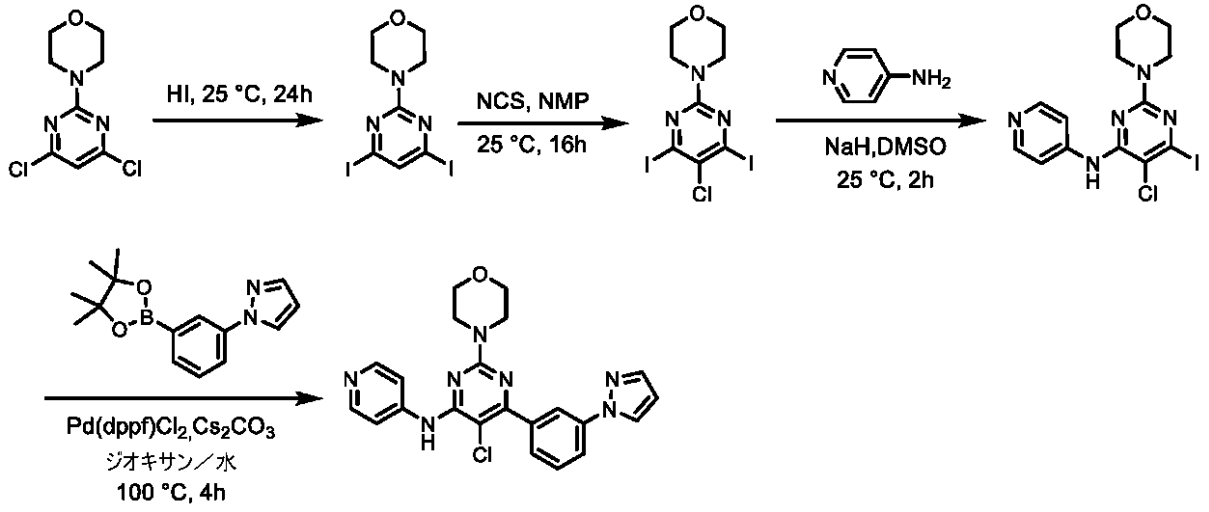
【０３９９】

（２－（５－クロロ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）メタノール（０．１１ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．９２ｍＬ、０．９２ｍｍｏｌ、テトラヒドロフラン中）のジメチルスルホキシド（６ｍＬ）中混合物を、１００℃で４時間撹拌した。次いで混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ ｐＨｌｅｘ ＯＤＳ １０ｕｍ ２１．２×２５０ｍｍ １２０Ａ、移動相アセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムを用いて）に供して、９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－６Ｈ－イソクロメノ［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１２．７ｍｇ、１３％）を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.1Hz, 3H), 7.88 (dd, J = 9.1, 3.2Hz, 3H), 7.77 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (d, J = 4.6Hz, 4H), 3.72 (d, J = 4.7Hz, 4H). LCMS (ESI) m/z: 442.3 [M+H]$^{+}$.

（実施例４２）

６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－クロロ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物５０）の合成：

【化６７】



【０４００】

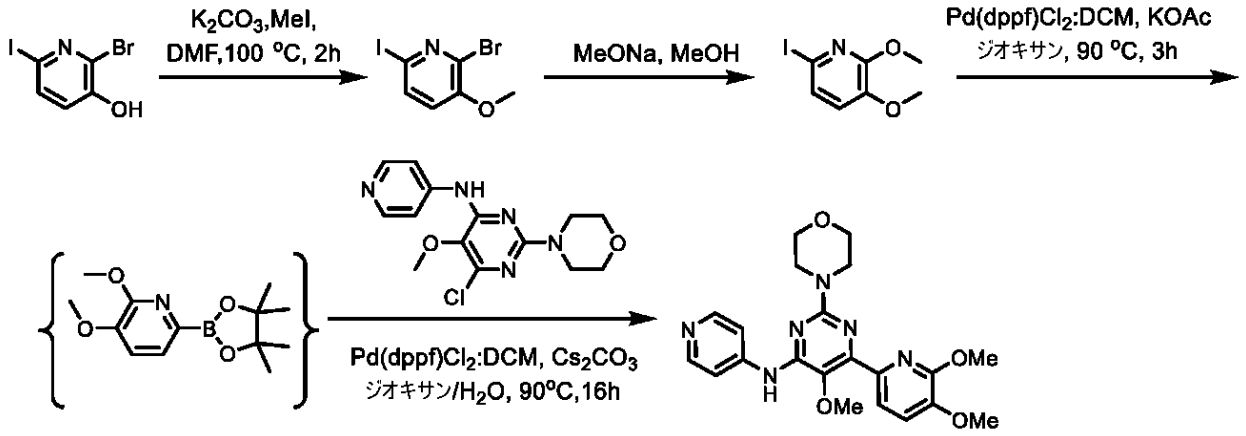
ステップ１：４－（４，６－ジヨードピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。
【０４０１】
４－（４，６－ジクロロピリミジン－２－イル）モルホリン（３ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）およびヨウ化水素酸（３０ｍＬ）の混合物を、２５℃で２４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、固体をジクロロメタンおよび酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１で溶出）に供して、４－（４，６－ジヨードピリミジン－２－イル）モルホリンを黄色固体として得た（２．５ｇ、４７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４０２】
ステップ２：４－（５－クロロ－４，６－ジヨードピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。
【０４０３】
４－（４，６－ジヨードピリミジン－２－イル）モルホリン（２．５ｇ、６ｍｍｏｌ）の１－メチル－２－ピロリジノン（４０ｍＬ）中溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（１．６ｇ、１２ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。添加した後、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。これを酢酸エチル／水（２０ｍＬ／２０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２０ｍＬ）で２回抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、石油エーテル中酢酸エチル２０％から３０％で溶出）に供して、４－（５－クロロ－４，６－ジヨードピリミジン－２－イル）モルホリン（１．８ｇ、６７％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４０４】
ステップ３：５－クロロ－６－ヨード－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。
【０４０５】
ピリジン－４－アミン（０．２１ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（０．１７７ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（５ｍＬ）中混合物を、２５℃で０．５時間撹拌した。得られた混合物に４－（５－クロロ－４，６－ジヨードピリミジン－２－イル）モルホリン（１ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）を加え、さらに２時間撹拌を続けた。次いで混合物を氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）に供して、５－クロロ－６－ヨード－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（４００ｍｇ、４３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４０６】
ステップ４：６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－クロロ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。
【０４０７】
５－クロロ－６－ヨード－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．０５ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（０．０３５ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（１．５ｍＬ／０．４ｍＬ）中溶液に、室温で炭酸セシウム（０．０７８ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．００７ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を加熱し、９０℃で２時間撹拌した。これを濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ　ｐＨｌｅｘ　ＯＤＳ　１０ｕｍ　２１．２×２５０ｍｍ　１２０Ａ、移動相アセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムを用いて）に供して、６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェ

ニル）－５－クロロ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンを黄色固体として得た（２８．３ｍｇ、５４％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.46 (d, J = 6.3Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (dt, J = 7.3, 2.1Hz, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 6.59 - 6.56 (m, 1H), 3.68 (s, 8H). LCMS (ESI) m/z: 434.3 [M+H]$^+$.

（実施例４３）

６－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物５１）の合成：

【化６８】



【０４０８】

ステップ１：２－ブロモ－６－ヨード－３－メトキシピリジンの合成。

【０４０９】

２－ブロモ－６－ヨードピリジン－３－オール（１ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（９５５ｍｇ、６．７２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４６４ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下１００℃で２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水（３０ｍＬ）で処理し、０．５時間撹拌した。生じた沈殿物を濾過により単離し、乾燥させて、２－ブロモ－６－ヨード－３－メトキシピリジン（０．９２ｇ、８７．５％）を茶褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１３．９［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４１０】

ステップ２：６－ヨード－２，３－ジメトキシピリジンの合成。

【０４１１】

２－ブロモ－６－ヨード－３－メトキシピリジン（０．９２ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）、ナトリウムメタノラート（３２０ｍｇ、５．９ｍｍｏｌ）の乾燥メタノール（３０ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下１００℃で２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液とジクロロメタンとの間で分配した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を石油エーテル中０％から１０％酢酸エチルの直線濃度勾配で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して、６－ヨード－２，３－ジメトキシピリジン（６６４ｍｇ、８５．１％）を茶褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６６．０［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４１２】

ステップ３：３－ジメトキシ－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジンの合成。

【０４１３】

６－ヨード－２，３－ジメトキシピリジン（２００ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロ

ラン）（２３０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（６１ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（１８０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の乾燥１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をさらには精製せずに次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１４】

ステップ４：６－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

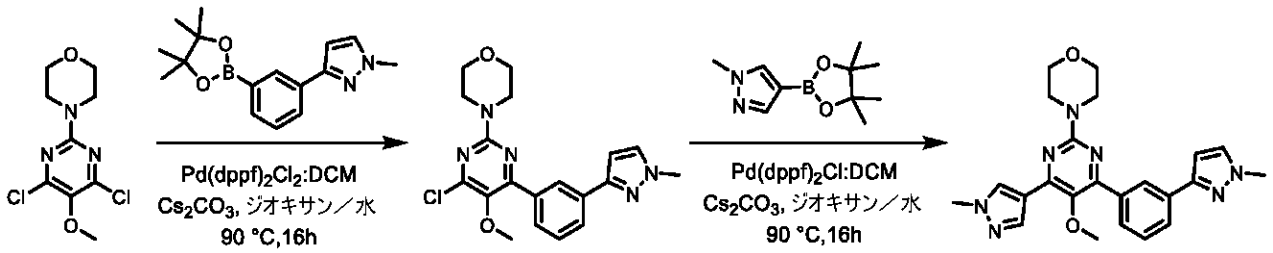
【０４１５】

上記ステップからの反応混合物に、６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（５０ｍｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド：ジクロロメタン錯体（１２ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１４６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）および水（１ｍＬ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下９０℃で１６時間撹拌した。次いでこれを濾過して固体を除去し、濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ ｐＨｌｅｘ ＯＤＳ １０ｕｍ ２１．２×２５０ｍｍ １２０Ａ。移動相はアセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムであった）に供して、６－（５，６－ジメトキシピリジン－２－イル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（２０．６ｍｇ、３１．２％）を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.88 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (d, J = 6.4 Hz, 8H), 3.65 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 425.2 [M+H]$^{+}$.

（実施例４４）

４－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（化合物５２）の合成：

【化６９】



【０４１６】

ステップ１：４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０４１７】

４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（９０ｍｇ、０．３４１ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（８８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２４５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（５ｍＬ／１ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下９０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エステル＝３：１）に供して、４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール

－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（８０ｍｇ、６１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１８】

ステップ２：４－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

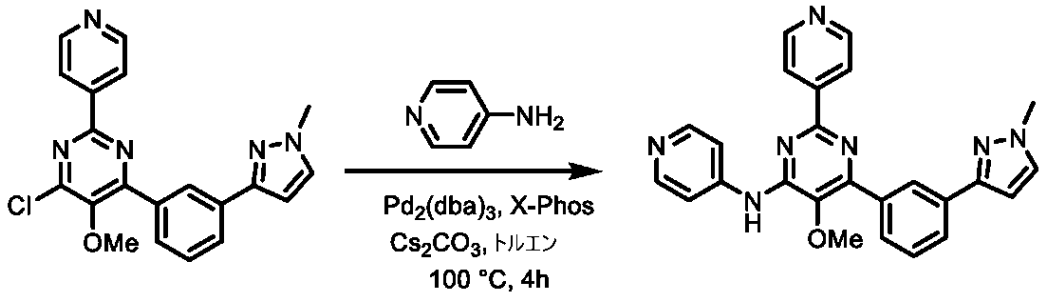
【０４１９】

４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（１１８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（６２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２４５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（５ｍＬ／１ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下９０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ［Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　２１．２×２５０ｍｍ、１０ｕｍ、移動相アセトニトリル／水（１０ｍＭNH_4HCO_3および$NH_3・H_2O$）を用いて］に供して、４－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（１５．３ｍｇ、１２％）を淡黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.77 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (d, J = 4.8Hz, 4H), 3.71 (d, J = 4.7Hz, 4H), 3.40 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 432.2 [M+H]$^{+}$.

（実施例４５）

５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ，２－ジ（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物５３）の合成：

【化７０】



【０４２０】

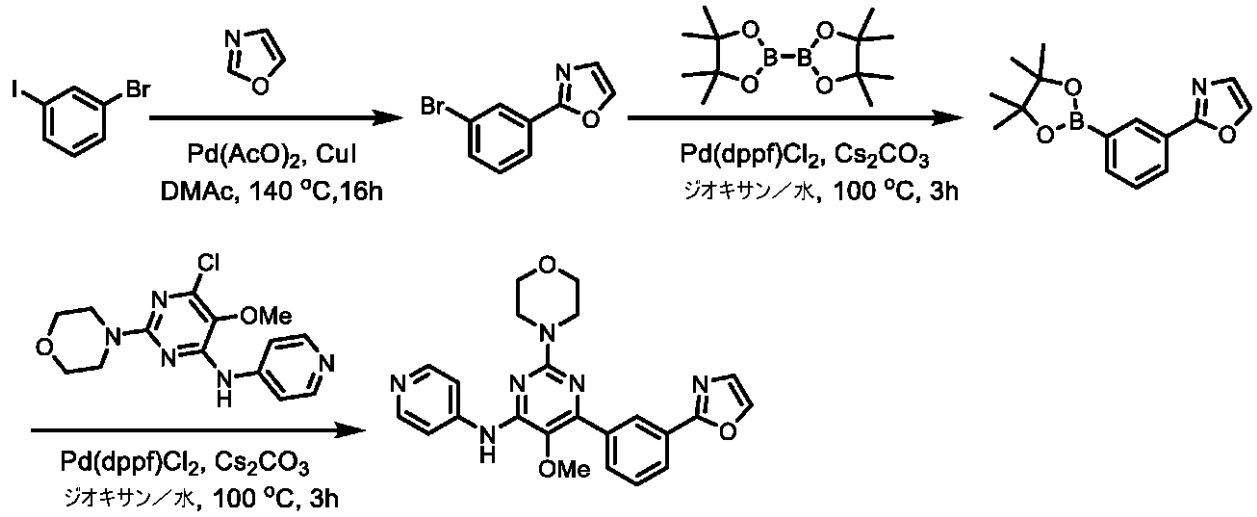
４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン（０．０８ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、ピリジン－４－アミン（０．０４ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．２１ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．０２ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）および２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－ｉ－プロポキシ－１，１’－ビフェニル（０．０１５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のトルエン（４ｍＬ）中混合物を、１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ　ｐＨｌｅｘ　ＯＤＳ　１０ｕｍ　２１．２×２５０ｍｍ　１２０Ａ、移動相アセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムを用いて）に供して、５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ，２－ジ（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンを黄色固体として得た（８．８ｍｇ、１０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2

H), 8.54 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 8.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 435.8 $[M+H]^+$.

（実施例４６）

５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（３－（オキサゾール－２－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物５４）の合成：

【化７１】



【０４２１】

ステップ１：２－（３－ブロモフェニル）オキサゾールの合成。

【０４２２】

１－ブロモ－３－ヨードベンゼン（０．５ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）、オキサゾール（０．１２ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（０．０４ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０６８ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（２５ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下１４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル中石油エーテル３０％から６０％で溶出）により精製して、２－（３－ブロモフェニル）オキサゾール（０．３ｇ、７６．７％）を油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２３．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２３】

ステップ２：２－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）オキサゾールの合成。

【０４２４】

２－（３－ブロモフェニル）オキサゾール（２５０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（３２０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（９２ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１．０８ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（１０ｍＬ／２ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下１００℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基）により精製して、２－（３－（４，４，５，５－テ

トラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）オキサゾール（１８０ｍｇ、５９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７１．９［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４２５】

ステップ３：５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（３－（オキサゾール－２－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

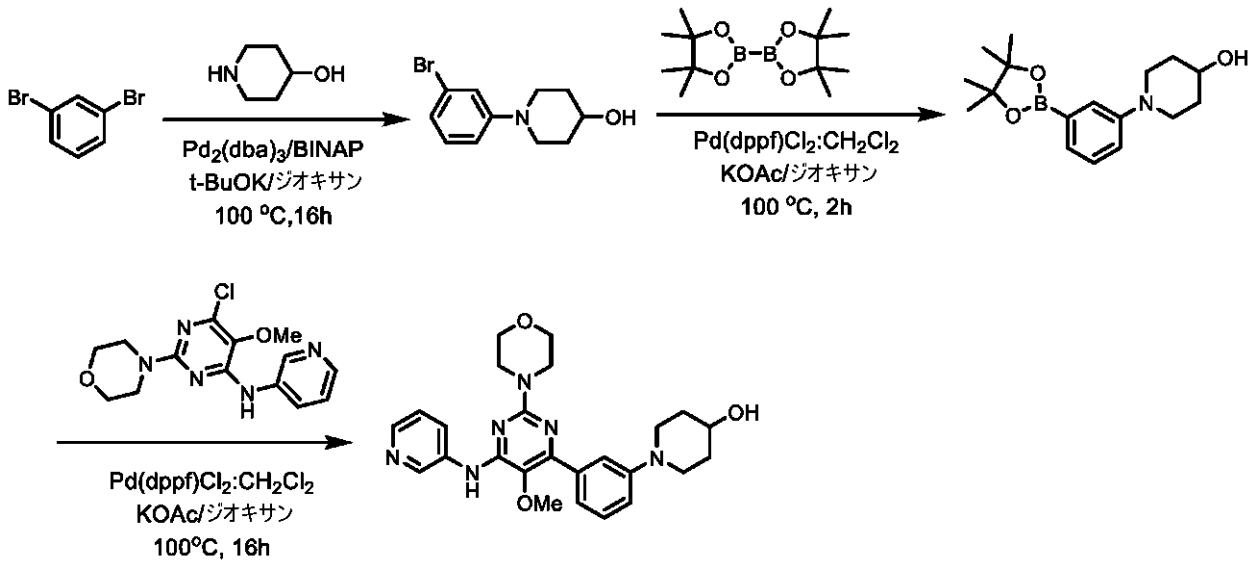
【０４２６】

６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、２－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）オキサゾール（８４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２５ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．３ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（１５ｍＬ／３ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下１００℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基）に供して、５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（３－（オキサゾール－２－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（２３．４ｍｇ、１７％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.7Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.69 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.71 (s, 8H), 3.48 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 430.8 [M+H]$^+$.

（実施例４７）

１－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－オール（化合物５５）の合成：

【化７２】



【０４２７】

ステップ１：１－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－４－オールの合成。

【０４２８】

１，３－ジブロモベンゼン（２．３４ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、ピペリジン－４－オール（８７０ｍｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（４５８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、１，１’－ビナフチル－２，２’－ジフェミルホスフィン（６２２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．２

４ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。次いで混合物を水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中１０％メタノール）に供して、１－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－４－オール（３００ｍｇ、１２％）を赤色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５５．９／２５７．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２９】

ステップ２：１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペリジン－４－オールの合成。

【０４３０】

１－（３－ブロモフェニル）ピペリジン－４－オール（２７５ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（５５９ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（９０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（２１６ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で４時間撹拌した。次いで混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中５％メタノール）に供して、１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペリジン－４－オール（２５０ｍｇ、７４．５％）を茶褐色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３１】

ステップ３：１－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－オールの合成。

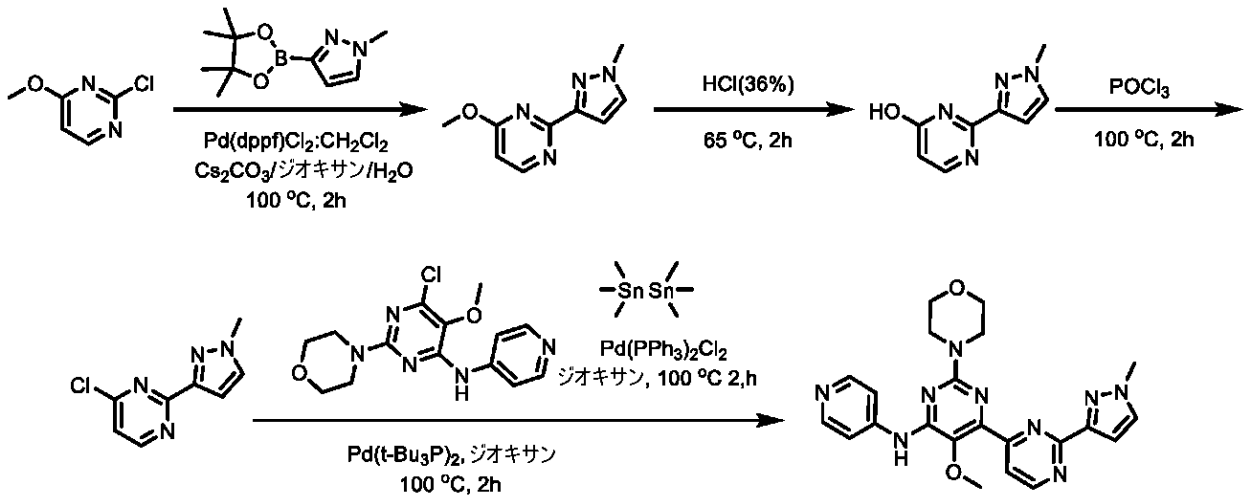
【０４３２】

６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、１－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピペリジン－４－オール（１３６ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２０１ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（５ｍＬ／０．５ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。次いで混合物を水中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中１５％メタノール）に供して不純物を含む生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ［Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　２１．２×２５０ｍｍ、１０ｕｍ、移動相アセトニトリル／水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および$NH_3・H_2O$）を用いて］にさらに供して、１－（３－（５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イルアミノ）ピリミジン－４－イル）フェニル）ピペリジン－４－オール（２３．５ｍｇ、１６％）を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.34 - 8.16 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.05 (d, J = 7.9Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.1Hz, 1H), 3.71 - 3.37 (m, 14H), 2.90 (t, J = 11.2Hz, 2H), 1.84 (d, J = 11.2Hz, 2H), 1.50 (d, J = 9.5Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 463.2 [M+H]$^{+}$.

（実施例４８）

５－メトキシ－２’－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－４，４’－ビピリミジン－６－アミン（化合物５６）の合成：

【化７３】



【０４３３】

ステップ１：４－メトキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジンの合成。

【０４３４】

２－クロロ－４－メトキシピリミジン（１．４４ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２．０８ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１６３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（６．５ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）のジオキサン／水（５０ｍＬ／６．０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物を水中に注ぎ入れ、酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％酢酸エチル）に供して、４－メトキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン（１．２ｇ、６３％）を粘着性液体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３５】

ステップ２：２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－オールの合成。

【０４３６】

４－メトキシ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン（１ｇ、５．２ｍｍｏｌ）および濃塩酸（１０．０ｍＬ）の混合物を、６５℃で２時間撹拌した。混合物を粉砕氷中に注ぎ入れ、固体の重炭酸ナトリウムで塩基性化し、ジクロロメタン（１５０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中２０％メタノール）に供して、２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－オール（６５０ｍｇ、５４．７％）を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３７】

ステップ３：４－クロロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジンの合成。

【０４３８】

２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン－４－オール（６００ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）およびオキシ塩化リン（１０．０ｍＬ）の混合物を、１００℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を粉砕氷中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中５％メタノール）に供して、４－クロロ－２－（１－メチル－１

Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン（４５０ｍｇ、５８．１％）を灰色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９４．９／１９６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３９】

ステップ４：５－メトキシ－２’－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－４，４’－ビピリミジン－６－アミンの合成。

【０４４０】

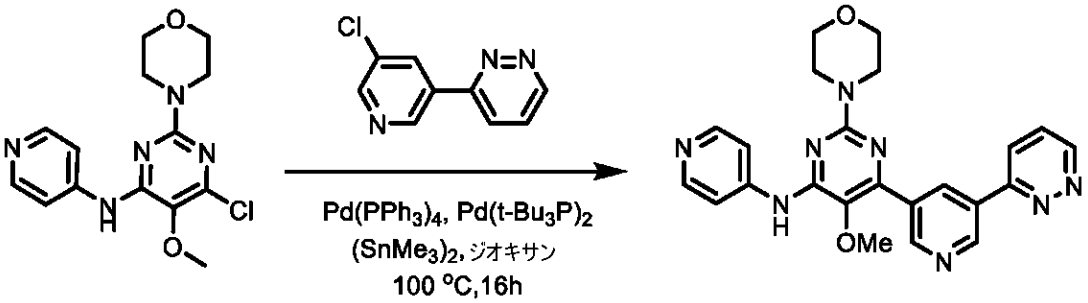
６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、１，１，１，２，２，２－ヘキサメチルジスタンナン（２２９ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（２８ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のジオキサン（６ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で２時間撹拌した。得られた混合物に、４－クロロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリミジン（９０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）およびビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を加え、１００℃でさらに２時間撹拌を続けた。これを濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中１０％メタノール）に、次いで分取ＨＰＬＣ［Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　２１．２×２５０ｍｍ、１０ｕｍ、移動相アセトニトリル／水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および$NH_3・H_2O$）を用いて］に供して、５－メトキシ－２’－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）－４，４’－ビピリミジン－６－アミン（９．５ｍｇ、４．５％）を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.44 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.92 - 7.88 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 8H); LCMS (ESI) m/z: 445.8 $[M+H]^{+}$.

【０４４１】

（実施例４９）

５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（５－（ピリダジン－３－イル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物５７）の合成。

【化７４】



【０４４２】

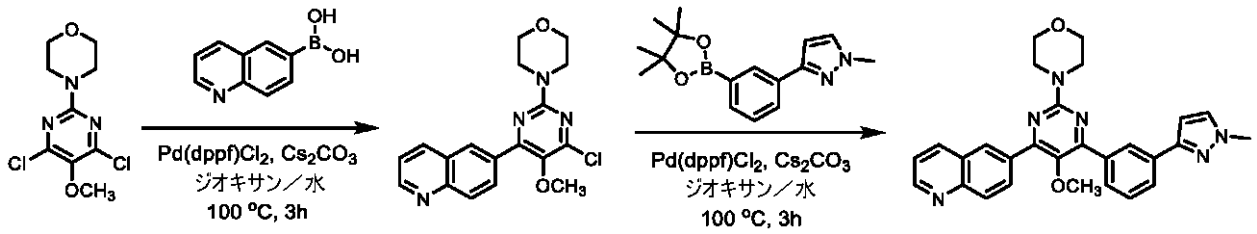
６－クロロ－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、３－（５－クロロピリジン－３－イル）ピリダジン（７０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（３０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびヘキサメチルジスタンナン（１５３ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の乾燥１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中溶液を、アルゴン雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ　ｐＨｌｅｘ　ＯＤＳ　１０ｕｍ　２１．２×２５０ｍｍ　１２０Ａ。移動相はアセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムであった）に供して、５－メトキシ－２－モルホリノ－６－（５－（ピリダジン－３－イル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１２．７ｍｇ、９．２６％）を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (s,

1H), 9.39 (d, J = 2.2Hz, 1H), 9.32 (dd, J = 4.0, 1.8Hz, 2H), 9.09 (t, J = 2.1Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 10.3, 3.2Hz, 3H), 7.89 (dd, J = 7.7, 5.8Hz, 3H), 3.72 (s, 8H), 3.53 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 443.1 $[M+H]^+$.

（実施例５０）

４－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（キノリン－６－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（化合物５８）の合成：

【化７５】



【０４４３】

ステップ１：４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（キノリン－６－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０４４４】

４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（０．４ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、キノリン－６－イルボロン酸（０．２９ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．１４ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１．３９ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（２０ｍＬ／３ｍＬ）中混合物を、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル中石油エーテル３０％から６０％で溶出）に供して、４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（キノリン－６－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（０．２ｇ、３３．１％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．８［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０４４５】

ステップ２：４－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（キノリン－６－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０４４６】

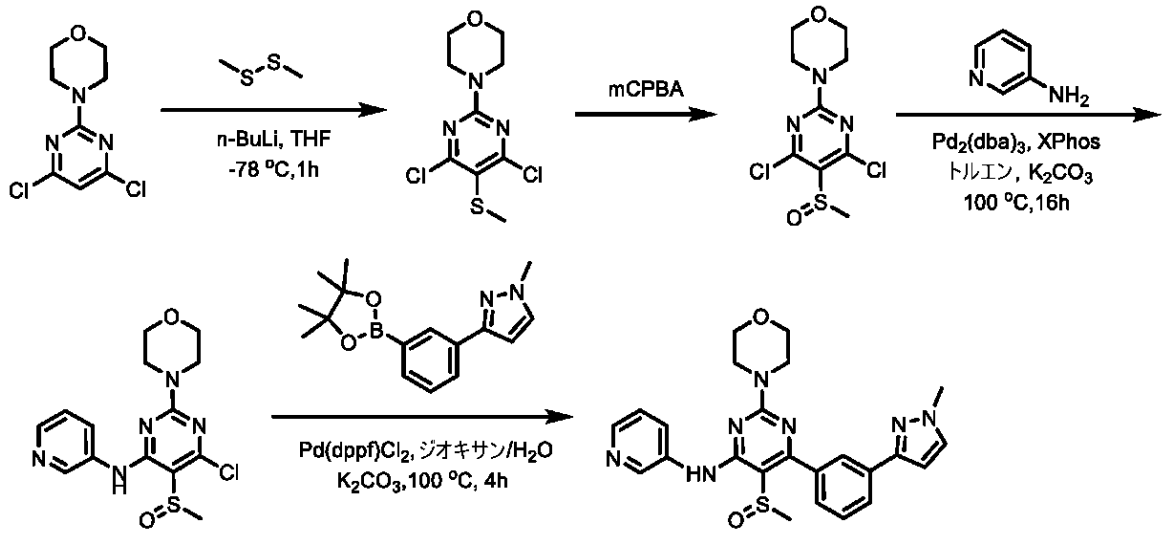
４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（キノリン－６－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（１６０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（４６ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．５４ｇ、１．６８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（１０ｍＬ／２ｍＬ）中混合物を、１００℃で３２時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基）に供して、４－（５－メトキシ－４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－６－（キノリン－６－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（５９．６ｍｇ、２２．３％）を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, J = 4.1Hz, 1H), 8.76 (s, 1H)

, 8.57 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.1Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (d, J = 4.1Hz, 4H), 3.75 (d, J = 4.0Hz, 4H), 3.27 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 478.6 $[M+H]^+$.

（実施例５１）

６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－５－（メチルスルフィニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物５９）の合成：

【化７６】



【０４４７】

ステップ１：４－（４，６－ジクロロ－５－（メチルチオ）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０４４８】

４－（４，６－ジクロロピリミジン－２－イル）モルホリン（２．４ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中溶液に、－７８℃でｎ－ブチルリチウム（８ｍＬ、２０．４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を－７８℃で１時間撹拌し、続いて１，２－ジメチルジスルファン（９６４ｍｇ、１０．２ｍｍｏｌ）を加え、これを－７８℃で追加の１時間撹拌した。次いで反応を水（１５ｍＬ）でクエンチし、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝７５：２５）に供して、４－（４，６－ジクロロ－５－（メチルチオ）ピリミジン－２－イル）モルホリンを黄色油状物として得た（１．２ｇ、４２．５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４９】

ステップ２：４－（４，６－ジクロロ－５－（メチルスルフィニル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０４５０】

４－（４，６－ジクロロ－５－（メチルチオ）ピリミジン－２－イル）モルホリン（２５０ｍｇ、０．８９６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中溶液に、３－クロロベンゾペルオキソ酸（3-chlorobenzoperoxoic acid）（１５４ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で８時間撹拌した。次いで反応を水（１５ｍＬ）でクエンチし、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝７５：２５）に供し

て、４－（４，６－ジクロロ－５－（メチルスルフィニル）ピリミジン－２－イル）モルホリンを黄色固体として得た。（２１５ｍｇ、８１．１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５１】

ステップ３：６－クロロ－５－（メチルスルフィニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０４５２】

４－（４，６－ジクロロ－５－（メチルスルフィニル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（２１５ｍｇ、０．７２６ｍｍｏｌ）、ピリジン－３－アミン（６８ｍｇ、０．７２６ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（３０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（５６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２０１ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）中混合物を、８５℃で１６時間撹拌した。次いで反応を水（１５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝７５：２５）に供して、６－クロロ－５－（メチルスルフィニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミンを黄色固体として得た（１８０ｍｇ、７０．３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５３】

ステップ４：６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－５－（メチルスルフィニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

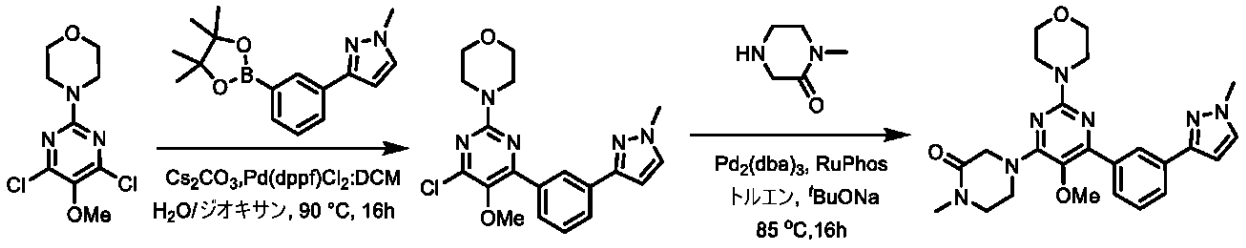
【０４５４】

６－クロロ－５－（メチルスルフィニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（１８０ｍｇ、０．５０８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（５ｍＬ）中溶液に、１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（２２４ｍｇ、０．７９２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１４７ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ．）およびジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（５０ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を９０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（０．０５％重炭酸アンモニウム：アセトニトリル＝５％～９５％）に供して、６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－５－（メチルスルフィニル）－２－モルホリノ－Ｎ－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－アミン（２６．６ｍｇ、２８．５％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 4.6, 1.2Hz, 1H), 8.04 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.5Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 3H), 6.76 (d, J = 2.3Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 4H), 3.67 (s, 4H), 2.98 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 475.6[M+H]$^{+}$.

（実施例５２）

４－（５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノピリミジン－４－イル）－１－メチルピペラジン－２－オン（化合物６０）の合成：

【化７７】



【０４５５】

ステップ１：４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

【０４５６】

４－（４，６－ジクロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（７８２ｍｇ、３ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（８５２ｍｇ、３ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（２４５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２４４５ｍｇ、７．５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（２０ｍＬ／４ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過して固体を除去し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エステル＝３：１）に供して、４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（５２３ｍｇ、４５％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５７】

ステップ２：４－（５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノピリミジン－４－イル）－１－メチルピペラジン－２－オンの合成。

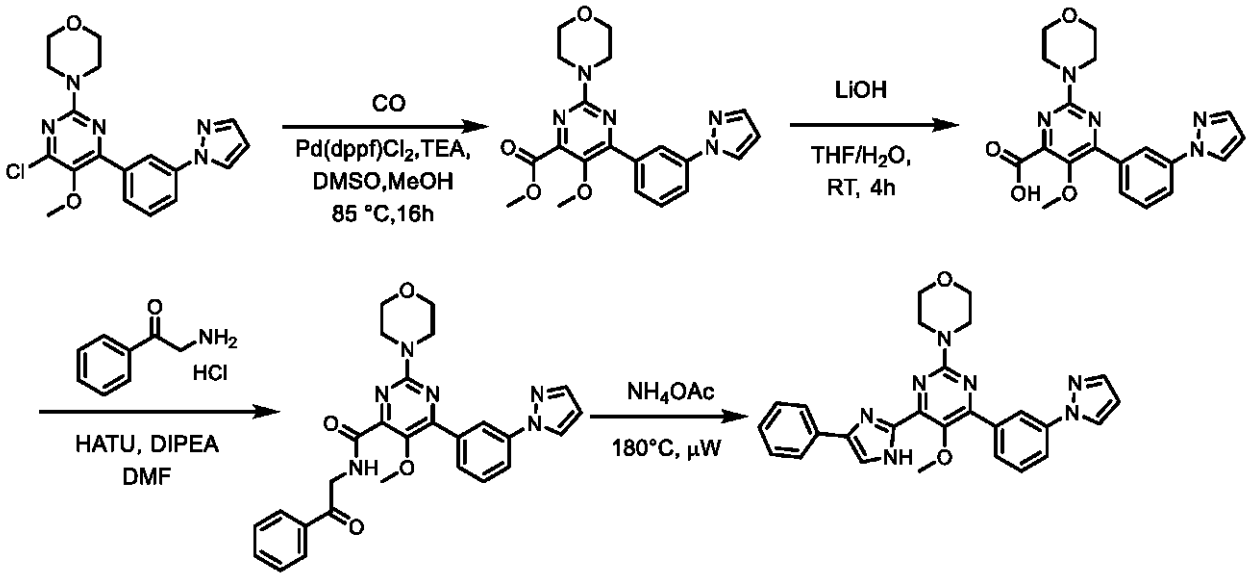
【０４５８】

４－（４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（１５３．５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、１－メチルピペラジン－２－オン（４５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（３７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジ－ｉ－プロポキシ－１，１’－ビフェニル（３７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１１５ｍｇ、４．１４ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下８５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過して固体を除去し、濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ［Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　２１．２×２５０ｍｍ、１０ｕｍ、移動相アセトニトリル／水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および$NH_3・H_2O$）を用いて］に供して、４－（５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノピリミジン－４－イル）－１－メチルピペラジン－２－オン（６４ｍｇ、３４．５％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (d, J = 2.3 Hz, 8H), 3.46 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.89 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 464.4 [M+H]+.

（実施例５３）

４－（４－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－６－（４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（化合物６１）の合成：

【化７８】



【０４５９】

ステップ１：メチル６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキシレートの合成。

【０４６０】

４－（４－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－６－クロロ－５－メトキシピリミジン－２－イル）モルホリン（４００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（８ｍＬ）およびメタノール（１０ｍＬ）中溶液に、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２０ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（２４４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２６６ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を一酸化炭素雰囲気下８５℃で１６時間撹拌した。混合物をジクロロメタン（２０ｍＬ×２）で抽出し、水（１０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。次いで残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中３％メタノール）に供して、メチル６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキシレート（１３０ｍｇ、３０％）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６１】

ステップ２：６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノピリミジン－４－カルボン酸の合成。

【０４６２】

メチル６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノピリミジン－４－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液に、０℃で水酸化リチウム一水和物（２５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで混合物を、水（１０ｍＬ）を加えることによりクエンチし、次いで混合物を濾過して固体を除去した。濾液をジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（メタノール：ジクロロメタン＝１：８）により精製して、６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノピリミジン－４－カルボン酸（１１０ｍｇ、９０％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８１．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６３】

ステップ３：６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－２

－モルホリノ－Ｎ－（２－オキソ－２－フェニルエチル）ピリミジン－４－カルボキサミドの合成。

【０４６４】

６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノピリミジン－４－カルボン酸（１１０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）および２－アミノ－１－フェニルエタン－１－オン（４０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラエチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（１５０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１３０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２０℃で１６時間撹拌し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝５０：１）に供して、６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（２－オキソ－２－フェニルエチル）ピリミジン－４－カルボキサミド（１２５ｍｇ、９０％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９８．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６５】

ステップ４：４－（４－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－６－（４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリンの合成。

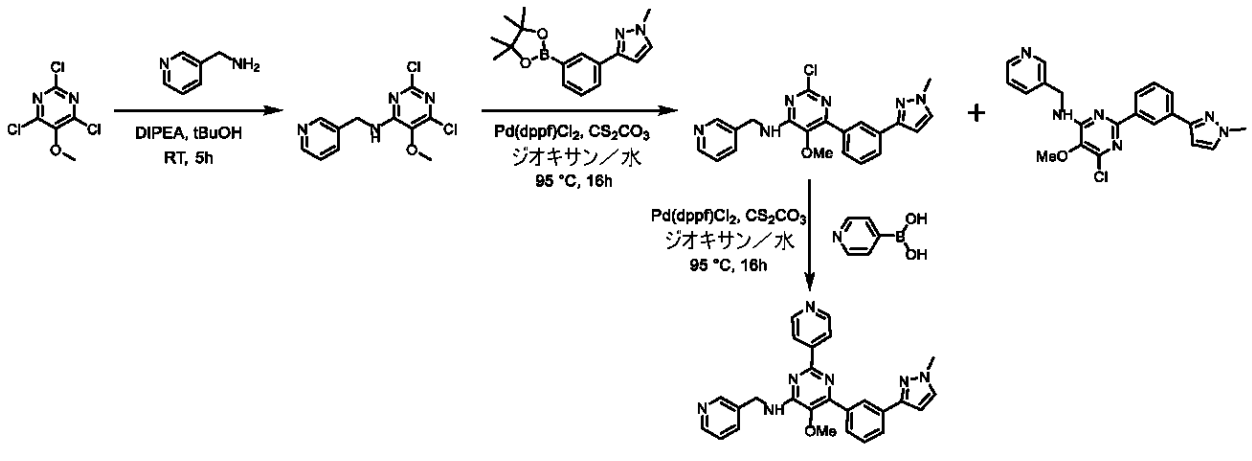
【０４６６】

６－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－２－モルホリノ－Ｎ－（２－オキソ－２－フェニルエチル）ピリミジン－４－カルボキサミド（１２５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）および酢酸アンモニウム（５００ｍｇ、５．５ｍｍｏｌ）の溶液を、アルゴン雰囲気下１８０℃で２時間撹拌した。これを冷却し、混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、水（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）に供して、４－（４－（３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）フェニル）－５－メトキシ－６－（４－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピリミジン－２－イル）モルホリン（４．３ｍｇ、４％）を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0Hz, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.74 (d, J = 4.6Hz, 4H), 3.70 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 479.7 [M+H]$^{+}$.

（実施例５３）

５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物６２）の合成：

【化７９】



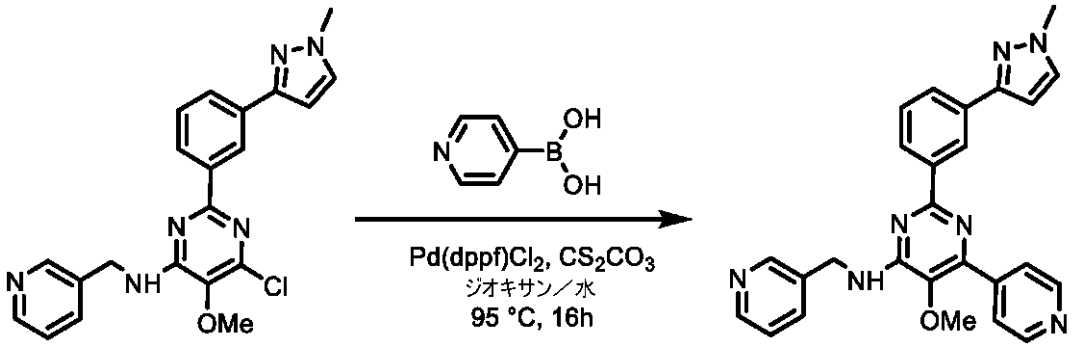
【０４６７】
ステップ１：２，６－ジクロロ－５－メトキシ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－４－アミンの合成。
【０４６８】
２，４，６－トリクロロ－５－メトキシピリミジン（０．４５ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）、ピリジン－３－イルメタンアミン（０．２３ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５５ｇ、４．２２ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール（１５ｍＬ）中混合物を、室温で５時間撹拌した。これを濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４０ｇシリカゲル、ジクロロメタン中７Ｎアンモニアメタノール５％から１５％で溶出）に供して、２，６－ジクロロ－５－メトキシ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－４－アミン（０．３９ｇ、６５％）を茶褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８４．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４６９】
ステップ２：２－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－４－アミンおよび６－クロロ－５－メトキシ－２－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－４－アミンの合成。
【０４７０】
２，６－ジクロロ－５－メトキシ－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－４－アミン（０．３５ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（３１４ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１００ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（２５ｍＬ／４ｍＬ）中混合物を、９５℃で１６時間撹拌した。これを濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基）に供して、２－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－４－アミン（５０ｍｇ、１１．２％）および６－クロロ－５－メトキシ－２－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、２２．４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４７１】
ステップ３：５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。
【０４７２】
２－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－４－アミン（４０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）、ピリジン－４－イルボロン酸（１５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１０ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．０８ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（５ｍＬ／１ｍＬ）中混合物を、９５℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基）に供して、５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－２－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（５．９ｍｇ、１３．４％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77-8.66 (m, 3H), 8.62-8.54 (m, 1H), 8.48 (t, J = 1.6Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 4.5, 1.6Hz, 2H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 7.8, 1.4

Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8, 1Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 4.8Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.3Hz, 1H), 5.95 (t, J = 6.0Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.0Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.57 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 450.1 $[M+H]^+$.

（実施例５４）

５－メトキシ－２－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（化合物６３）の合成：

【化８０】



【０４７３】

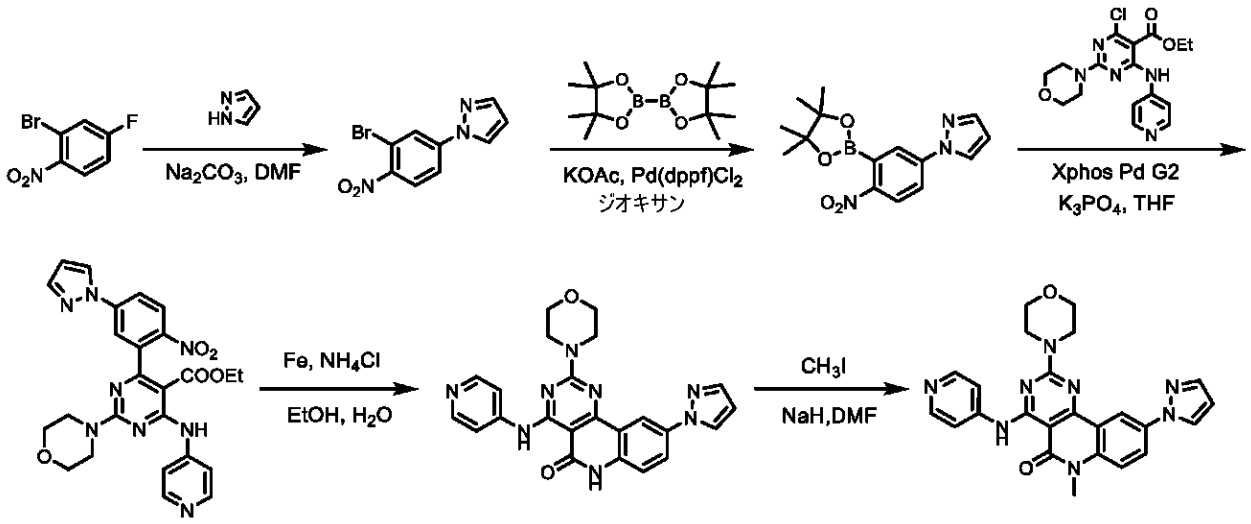
６－クロロ－５－メトキシ－２－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）ピリミジン－４－アミン（７０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ピリジン－４－イルボロン酸（２５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（０．１４ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（８ｍＬ／１ｍＬ）中混合物を、９５℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（塩基）に供して、５－メトキシ－２－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（２２．９ｍｇ、３０％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80-8.73 (m, 3H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 7.9, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 450.1 $[M+H]^+$.

【０４７４】

（実施例５５）

２－モルホリノ－９－ピラゾール－１－イル－４－（４－ピリジルアミノ）－６Ｈ－ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オン（化合物６４）および６－メチル－２－モルホリノ－９－ピラゾール－１－イル－４－（４－ピリジルアミノ）ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オン（化合物６５）の合成：

【化８１】



【０４７５】

ステップ１：１－（３－ブロモ－４－ニトロ－フェニル）ピラゾールの合成。

【０４７６】

２－ブロモ－４－フルオロ－１－ニトロベンゼン（２ｇ、９．０９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中溶液に、１Ｈ－ピラゾール（６１９ｍｇ、９．０９ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（２．４１ｇ、２２．７３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃で１２時間撹拌し、次いで１５℃に冷却し、氷水（５０ｍＬ）中に注ぎ入れた。水相を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　４０ｇシリカ、石油エーテル中０～３０％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、１－（３－ブロモ－４－ニトロ－フェニル）ピラゾール（１．３ｇ、５３％）を黄色固体として得た。

【０４７７】

ステップ２：１－［４－ニトロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピラゾールの合成。

【０４７８】

１－（３－ブロモ－４－ニトロ－フェニル）ピラゾール（１．１５ｇ、４．２９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．３１ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３１４ｍｇ、４２９ｕｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（１．２６ｇ、１２．８７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を８０℃で１２時間撹拌した。次いでこれを濾過して固体を除去し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　４０ｇシリカ、石油エーテル中０～５０％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）により精製して、１－［４－ニトロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピラゾール（１ｇ、７４％）を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.29 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.91 - 7.76 (m, 3H), 6.59 - 6.52 (m, 1H), 1.28 (s, 12H)

【０４７９】

ステップ３：エチル２－モルホリノ－４－（２－ニトロ－５－ピラゾール－１－イル－フェニル）－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレートの合成。

【０４８０】

エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カ

ルボキシレート（２００ｍｇ、５５０ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に、窒素雰囲気下１－［４－ニトロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピラゾール（２０８ｍｇ、６６０ｕｍｏｌ）、K_3PO_4（３５０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－クロロ－パラジウム；ジシクロヘキシル－［２－（２，６－ジメトキシフェニル）フェニル］ホスファン（４３ｍｇ、５５ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で４時間撹拌し、次いで１５℃に冷却し、次いで氷水（１５ｍＬ）中に注ぎ入れた。水相を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　１０ｇシリカ、石油エーテル中０～１００％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、エチル２－モルホリノ－４－（２－ニトロ－５－ピラゾール－１－イル－フェニル）－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（３４０ｍｇ、６０％）を黄色固体として得た。

【０４８１】

ステップ４：２－モルホリノ－９－ピラゾール－１－イル－４－（４－ピリジルアミノ）－６Ｈ－ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オンの合成。

【０４８２】

エチル２－モルホリノ－４－（２－ニトロ－５－ピラゾール－１－イル－フェニル）－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（２３０ｍｇ、４４５ｕｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中溶液に、Ｆｅ（２４９ｍｇ、４．４５ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（２３８ｍｇ、４．４５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で８時間撹拌し、鉄粉を濾過により除去した。次いで濾液を濃縮して、２－モルホリノ－９－ピラゾール－１－イル－４－（４－ピリジルアミノ）－６Ｈ－ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オン（粗製物１５０ｍｇ）を黒色固体として得た。粗生成物（３０ｍｇ）を分取ＨＰＬＣ［Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　２１．２×２５０ｍｍ、１０ｕｍ、移動相アセトニトリル／水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および$NH_3・H_2O$）を用いて］により精製して、２－モルホリノ－９－ピラゾール－１－イル－４－（４－ピリジルアミノ）－６Ｈ－ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オン（２ｍｇ、４．７５ｕｍｏｌ）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.4Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 8.9, 2.6Hz, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.80 - 3.79 (m, 4H), 3.78 (d, J = 4.4Hz, 4H). LCMS (C23H20N8O2についてのESI) [M+H]$^+$: 441.1.

【０４８３】

ステップ５：６－メチル－２－モルホリノ－９－ピラゾール－１－イル－４－（４－ピリジルアミノ）ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オンの合成。

【０４８４】

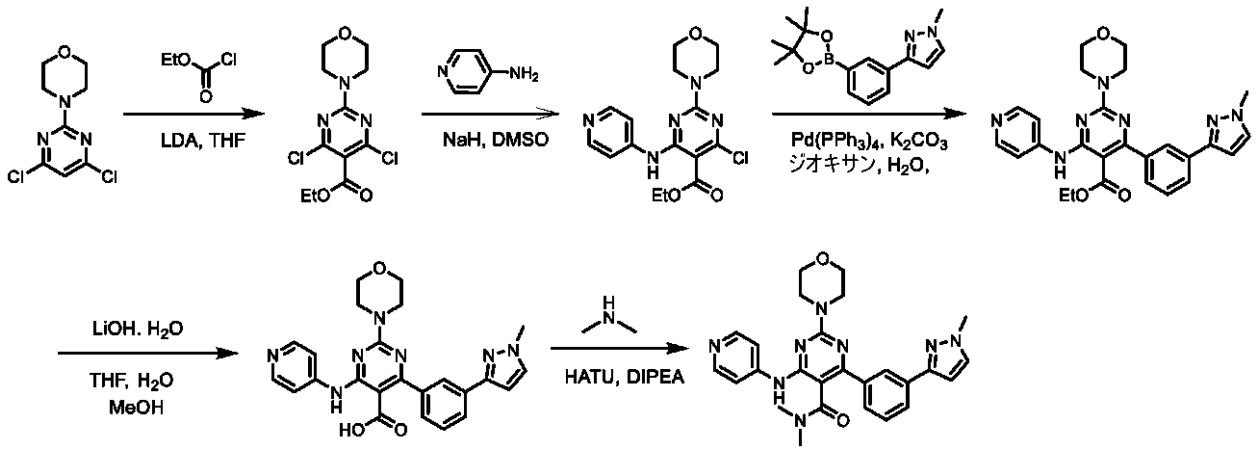
２－モルホリノ－９－ピラゾール－１－イル－４－（４－ピリジルアミノ）－６Ｈ－ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オン（１００ｍｇ、２２７ｕｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（１８ｍｇ、４５４ｕｍｏｌ、油中６０％懸濁液）を加えた。混合物を加温し、２５℃で０．５時間撹拌した。次いでヨードメタン（３２ｍｇ、２２７ｕｍｏｌ）を混合物に加え、これを２５℃でさらに２時間撹拌した。次いで混合物を０℃で氷水（２ｍＬ）中に注ぎ入れ、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。次いでこれをＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、これを１日間静置させ、次いで形成された固体を濾過により除去し、H_2O（１ｍＬ×２）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮して、６－メチル－２－モルホリノ－９－ピラゾール－１－イル－４－（４－ピリジルアミノ）ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オン（９ｍｇ、８％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (bs, 1H), 8.68 (bs, 1H), 8.56 - 8.33 (m, 3H), 8.09 - 7.95 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (bs, 2H), 7.48

(bs, 1H), 6.58 (bs, 1H), 4.08 - 3.38 (m, 11H). LCMS (C24H22N8O2についてのESI) [M+H]+: 455.1.

（実施例５６）

Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物６６）の合成：

【化８２】



【０４８５】

ステップ１：エチル４，６－ジクロロ－２－モルホリノ－ピリミジン－５－カルボキシレートの合成。

【０４８６】

ＬＤＡの溶液（ＴＨＦ中２Ｍ、１７．９４ｍＬ）を、窒素雰囲気下－７０～－６０℃で４－（４，６－ジクロロピリミジン－２－イル）モルホリン（７ｇ、２９．９０ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（７０ｍＬ）中溶液に滴下添加し、混合物を１時間撹拌した。次いでカルボノクロリド酸エチル（８．６８ｇ、７９．９８ｍｍｏｌ）を注射器により加え、混合物を－７０～－６０℃で追加の２時間撹拌した。内容物を２５℃にまで加温し、さらに０．５時間撹拌した。次いでこれを氷水（１００ｍＬ）中に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　４０ｇシリカ、石油エーテル中０～２０％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、エチル４，６－ジクロロ－２－モルホリノ－ピリミジン－５－カルボキシレート（８．４ｇ、９２％）を白色固体として得た。

【０４８７】

ステップ２：エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレートの合成。

【０４８８】

ピリジン－４－アミン（０．９６ｇ、１０．２０ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（３９２ｍｇ、９．８０ｍｍｏｌ、６０％懸濁液）を加えた。混合物を２０℃で０．５時間撹拌し、０℃に再度冷却し、続いてエチル４，６－ジクロロ－２－モルホリノ－ピリミジン－５－カルボキシレート（１．５ｇ、４．９０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で追加の２時間さらに撹拌し、次いで氷水（３０ｍＬ）中に注ぎ入れた。水相を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　２０ｇシリカ、石油エーテル中０～１００％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（８５０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

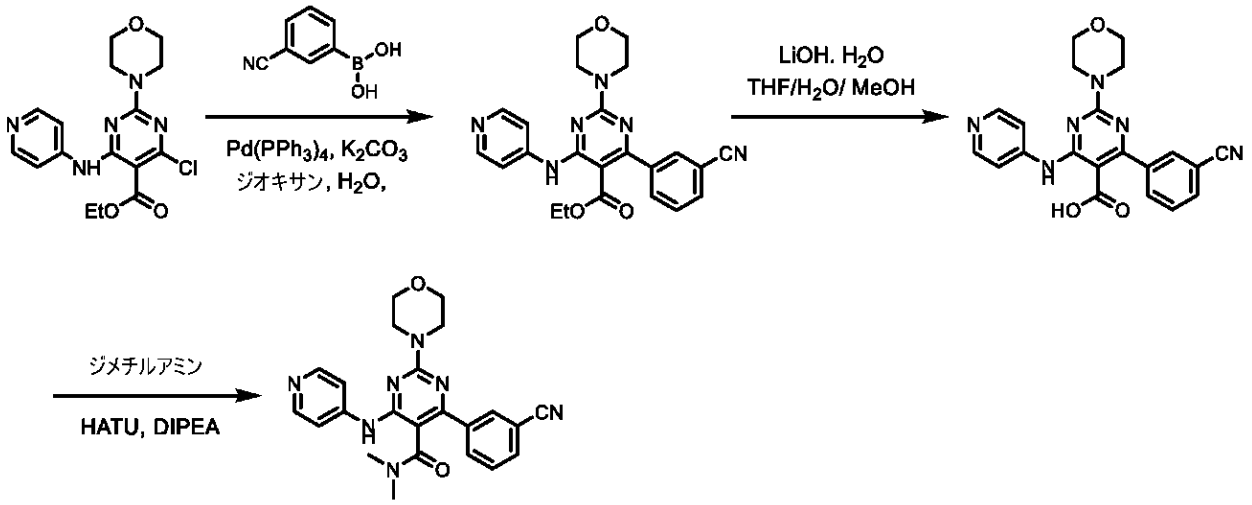
【０４８９】
ステップ３：エチル４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレートの合成。
【０４９０】
エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）のジオキサン（７ｍＬ）およびH_2O（０．７ｍＬ）中溶液に、１－メチル－３－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピラゾール（５８６ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５７０ｍｇ、４．１２ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（１５９ｍｇ、１３７ｕｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮した。残渣に水１０ｍＬを加え、水性混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　２０ｇシリカ、石油エーテル中０～８７％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、エチル４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５２０ｍｇ、７８％）を淡黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.51 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 6.56 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 9H), 3.80 (bs, 4H), 0.76 (t, J = 7.2Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 486.3 $[M+H]^+$.
【０４９１】
ステップ４：４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸の合成。
【０４９２】
エチル４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（１２９ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌し、濃縮した。残渣をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、飽和クエン酸水溶液を０℃でｐＨ＝３～４になるまで混合物に加えた。生じた沈殿物を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥させて、４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（４５０ｍｇ、９６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０４９３】
ステップ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの合成。
【０４９４】
４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（１２０ｍｇ、２６２ｕｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、１ｍＬ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１２０ｍｇ、３１５ｕｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０２ｍｇ、７８７ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で２時間撹拌し、続いて水１ｍＬを加えた。混合物を酢酸エチル（３ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　２１．２×２５０ｍｍ、１０ｕｍ、移動相アセトニトリル／水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および$NH_3 \cdot H_2O$）を用いて］に供して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（５１ｍｇ、４０％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz,

クロロホルム-d) δ 8.47 (d, J = 5.8Hz, 2H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.97 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.42 (d, J = 2.1Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 7H), 3.88 - 3.79 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). (C26H28N8O2)についてのLCMS(ESI) [M+H]+: 485.3.

（実施例５７）

４－（３－シアノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物６７）の合成：

【化８３】



【０４９５】

ステップ１：エチル４－（３－シアノフェニル）－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレートの合成。

【０４９６】

エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）中溶液に、（３－シアノフェニル）ボロン酸（２４２ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４５６ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（１２７ｍｇ、１１０ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素雰囲気下１００℃で３時間撹拌した。次いでこれを濾過し、濾液を濃縮し、残渣を水５ｍＬで希釈した。水相を酢酸エチル（５ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　２０ｇシリカ、石油エーテル中０～８０％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、エチル４－（３－シアノフェニル）－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（２５０ｍｇ、５３％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９７】

ステップ２：４－（３－シアノフェニル）－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸の合成。

【０４９８】

エチル４－（３－シアノフェニル）－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（２４０ｍｇ、５５８ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（７０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌し、濃縮した。残渣に０℃でｐＨ＝４になるまで水３ｍＬおよび飽和クエン酸水溶液を加えた。生じた沈殿物を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥させて、４－（３－シアノフェニル）－２－モルホリノ－６－（

４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（２２０ｍｇ、９８％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４９９】

ステップ３：４－（３－シアノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの合成。

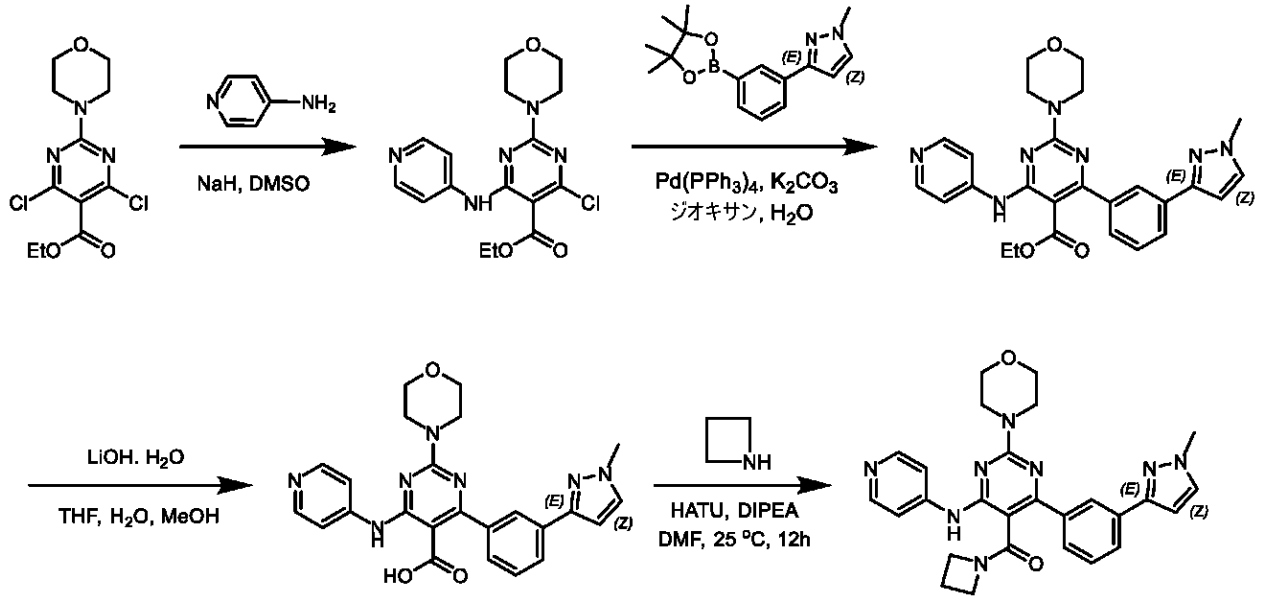
【０５００】

４－（３－シアノフェニル）－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（１１０ｍｇ、２７３ｕｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、１ｍＬ）の混合物に、ＨＡＴＵ（１２５ｍｇ、３２８ｕｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０６ｍｇ、８２０ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍカラム；水中１０ｍＭ水酸化アンモニウム溶液中１０～５５％アセトニトリル、８分濃度勾配）に供して、４－（３－シアノフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（８ｍｇ、７％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.77 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.8Hz, 2H), 8.11 (t, J = 1.5Hz, 1H), 7.87 (td, J = 8.2, 1.4Hz, 1H), 7.77 (td, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 3.93 (bs, 4H), 3.86 - 3.81 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). (C23H23N7O2)についてのLCMS(ESI) [M+H]+: 430.3.

（実施例５８）

アゼチジン－１－イル－［４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－イル］メタノン（化合物６８）の合成：

【化８４】



【０５０１】

ステップ１：エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレートの合成。

【０５０２】

ピリジン－４－アミン（１５４ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（１３１ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ、６０％懸濁液）を少しずつ加えた。次いで混合物を２５℃で０．５時間撹拌し、次いでエチル４，６－ジクロロ－２－モルホリノ－ピリミジン－５－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を、０℃で上記混合物に加えた。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いで０℃で飽和ＮＨ

$_4$Ｃｌ水溶液（３０ｍＬ）中に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　４０ｇシリカ、石油エーテル中０～５６％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（１．６６ｇ、２８％）を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.82 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.1Hz, 2H), 7.49 (d, J = 6.2Hz, 2H), 4.36 (q, J = 7.1Hz, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 8H), 1.39 (t, J = 7.2Hz, 3H)

【０５０３】

ステップ２：エチル４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレートの合成。

【０５０４】

エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（１ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５ｍＬ）およびH_2O（１．５ｍＬ）中溶液に、１－メチル－３－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピラゾール（８７９ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（８５５ｍｇ、６．１８ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（２３８ｍｇ、２０６ｕｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下１００℃で３時間撹拌した。次いで反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　２０ｇシリカ、石油エーテル中０～７７％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、エチル４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（６００ｍｇ、６０％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５０５】

ステップ３：４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸の合成。

【０５０６】

エチル４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（２００ｍｇ、ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（５２ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌し、濃縮した。残渣をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、飽和クエン酸水溶液を０℃でｐＨ＝５～６になるまで混合物に加えた。生じた沈殿物を濾過し、真空乾燥させて、粗生成物（３００ｍｇ）を得た。この生成物１５０ｍｇを分取ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０ｕｍ；水中１０ｍＭ重炭酸アンモニウム溶液中の５～４５％アセトニトリル、８分濃度勾配）により精製して、化合物４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（７８ｍｇ、４１％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.00 - 10.64 (m, 1H), 8.50 - 8.42 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (td, J = 1.5, 7.4Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 6.71 (d, J = 2.3Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.78 (m, 4H), 3.71 (d, J = 4.1Hz, 4H). ($C_{24}H_{23}N_7O_3$)についてのLCMS(ESI) $[M+H]^+$: 458.1

【０５０７】

ステップ４：アゼチジン－１－イル（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－イル）メタノンの合成。

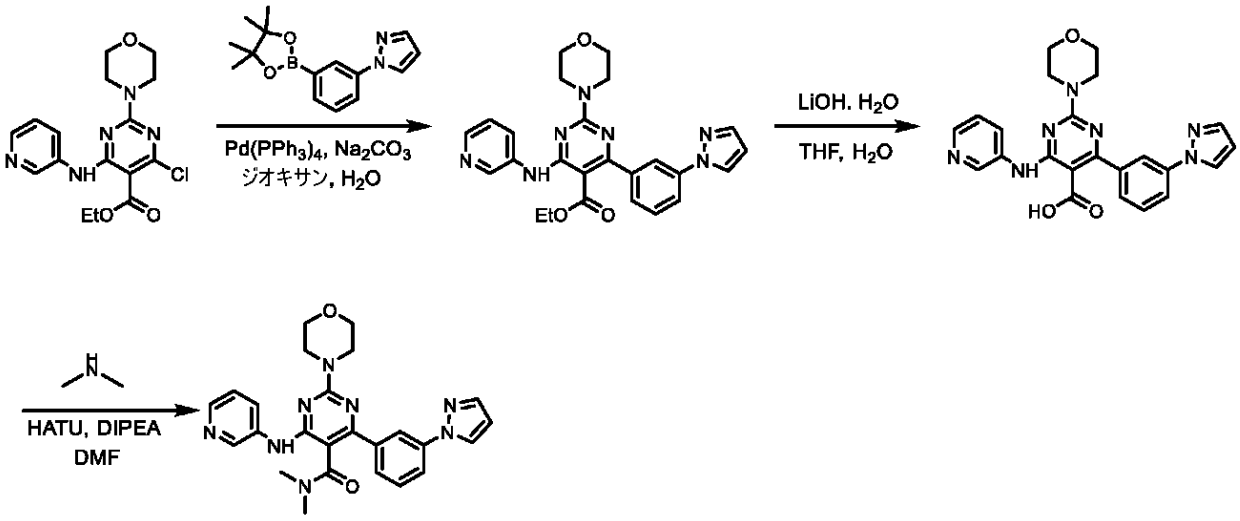
【０５０８】

４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（１５０ｍｇ、３２７．８８ｕｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、アゼチジン（４２３ｍｇ、７．４１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１５０ｍｇ、３９３ｕｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１２７ｍｇ、９８４ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌し、全混合物を分取ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０ｕｍカラム；水中１０ｍＭ水酸化アンモニウム溶液中の２５～５５％アセトニトリル、８分濃度勾配）に供して、アゼチジン－１－イル（４－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イルアミノ）ピリミジン－５－イル）メタノン（７８ｍｇ、４８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.79 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.3Hz, 2H), 8.18 (t, J = 1.6Hz, 1H), 7.99 (td, J = 7.8, 1.3Hz, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 3H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 8H), 3.90 - 3.73 (m, 5H), 3.42 - 3.27 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H). (C27H28N8O2)についてのＬＣＭＳ(ＥＳＩ) ［Ｍ+Ｈ］$^{+}$: ４９７.３

（実施例５９）

Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（３－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物６９）の合成：

【化８５】



【０５０９】

ステップ１：エチル２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（３－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレートの合成。

【０５１０】

エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（３－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）中溶液に、１－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピラゾール（３７１ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１５９ｍｇ、１３７ｕｍｏｌ）およびK_2CO_3（５７０ｍｇ、４．１２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素雰囲気下１００℃で３時間撹拌し、次いで水１０ｍＬで希釈し、水性混合物を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　１２ｇシリカ、石油エーテル中０～６０％酢酸エチル、３０分かけて濃度勾配）に供して、エチル２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（３－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５００ｍｇ、４６％）を黄色油

状物として得た。［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$としてのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：４７２．２

【０５１１】

ステップ２：２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（３－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸の合成。

【０５１２】

エチル２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（３－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５００ｍｇ、５３０ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）中溶液に、０℃でＬｉＯＨ・H_2O（６７ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）のH_2O（２ｍＬ）中溶液を加えた。次いで混合物を加温し、２０℃で３時間撹拌し、濃縮した。次いでこれを水８ｍＬで希釈し、混合物を酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を廃棄し、水相を氷浴条件下飽和クエン酸水溶液でｐＨ＝５になるまで処理した。形成された固体を濾取し、減圧下で乾燥させて、２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（３－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（１５０ｍｇ、６４％）を黄色固体として得た。［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$としてのＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：４４４．１

【０５１３】

ステップ３：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（３－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの合成。

【０５１４】

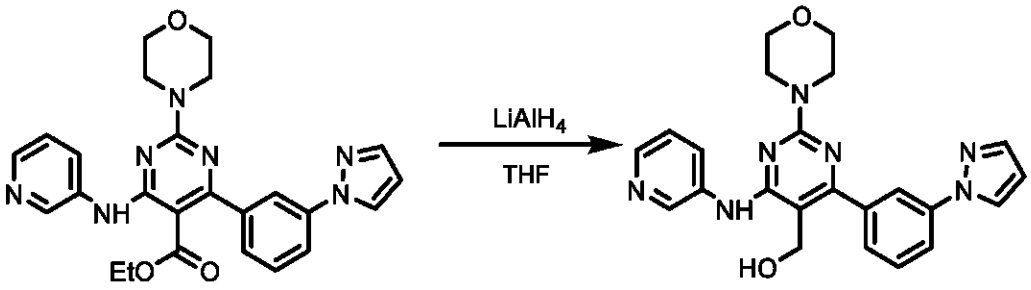
２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（３－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（１２０ｍｇ、２７１ｕｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、Ｎ－メチルメタンアミン（２Ｍ、４０６ｕＬ）、ＨＡＴＵ（１２３ｍｇ、３２５ｕｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０５ｍｇ、８１２ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を２０℃で１４時間撹拌し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［Ｗｅｌｃｈ　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８　２１．２×２５０ｍｍ、１０ｕｍ、移動相アセトニトリル／水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および$NH_3・H_2O$）を用いて］に供して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（３－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（８２ｍｇ、６５％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.95 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (q, J = 1.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.51 (m, 1H), 7.29 - 7.28 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.80 - 3.78 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). LCMS (C25H26N8O2についてのESI) [M+H]$^{+}$: 471.2

【０５１５】

（実施例６０）

［２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（３－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－イル］メタノール（化合物７０）の合成。

【化８６】



【０５１６】

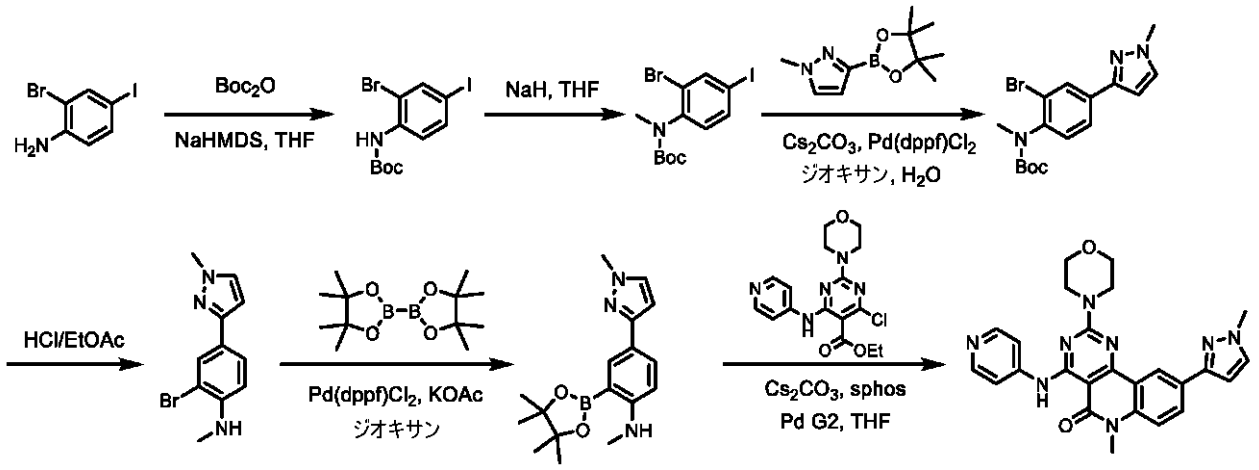
エチル２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（３－ピリ

ジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（２１０ｍｇ、４４５ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中溶液に、０℃でＬｉＡｌＨ$_4$（３４ｍｇ、８９１ｕｍｏｌ）を少しずつ加えた。得られた混合物を２０℃で１２時間撹拌した。次いで反応を０℃にてＮａ$_2$ＳＯ$_4$・１０Ｈ$_2$Ｏ（２当量）でクエンチし、混合物を加温し、２０℃で３０分間撹拌した。得られた不均一混合物を濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した。次いで残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ ８０×４０ｍｍ×３ｕｍカラム；水中０．０４％塩酸溶液中８～２８％アセトニトリル、７分濃度勾配）に、次いで再度追加の分取ＨＰＬＣ条件（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ ８０×４０ｍｍ×３ｕｍカラム；水中０．０４％塩酸溶液中１８～３３％アセトニトリル、６分濃度勾配）に供して、［２－モルホリノ－４－（３－ピラゾール－１－イルフェニル）－６－（３－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－イル］メタノール（１７ｍｇ、８％）を淡黄色粘着性液体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d) δ = 9.37 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 3H), 7.82 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 6.62 (t, J = 2.0Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 8H). LCMS (C23H23N7O2についてのESI) [M+H]$^+$: 430.0.

（実施例６１）

６－メチル－９－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－４－（４－ピリジルアミノ）ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オン（化合物７１）の合成：

【化８７】



【０５１７】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）カルバメートの合成。

【０５１８】

２－ブロモ－４－ヨード－アニリン（４ｇ、１３．４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨＭＤＳ（１Ｍ、２０．１４ｍＬ）を加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いでＢｏｃ$_2$Ｏ（３．２２ｇ、１４．７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液を０℃で滴下添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、ＮＨ$_4$Ｃｌの飽和水溶液（８０ｍＬ）をフラスコに注意深く加えた。得られた混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ ２０ｇシリカ、石油エーテル中０～３％酢酸エチル、１０分かけて濃度勾配）に供して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）カルバメート（３ｇ、５６％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１９】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）－Ｎ－メチル

カルバメートの合成。

【０５２０】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）カルバメート（３ｇ、７．５４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（３６１ｍｇ、９．０４ｍｍｏｌ、油中６０％懸濁液）を少しずつ加えた。得られた不均一混合物を０℃で３０分間撹拌し、続いてCH_3I（２．１４ｇ、１５．０７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を加温し、２５℃で２時間撹拌し、続いて飽和NH_4Cl水溶液５０ｍＬを加えた。次いで得られた混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）－Ｎ－メチルカルバメート（３ｇ、９６％）を黄色油状物として得た。^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.3Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

【０５２１】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－ブロモ－４－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ－メチルカルバメートの合成。

【０５２２】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）－Ｎ－メチルカルバメート（１．７ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中溶液に、１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（８５８ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２．６９ｇ、８．２５ｍｍｏｌ）および$Pd(dppf)Cl_2$（３０１ｍｇ、４１２ｕｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下８０℃で５時間撹拌した。次いでこれを水４０ｍＬで希釈し、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　２０ｇシリカ、石油エーテル中０～３０％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－ブロモ－４－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ－メチルカルバメート（９００ｍｇ、５９％）を黄色油状物として得た。^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.05 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.1, 1.6Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.0Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

【０５２３】

ステップ４：２－ブロモ－Ｎ－メチル－４－（１－メチルピラゾール－３－イル）アニリンの合成。

【０５２４】

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－ブロモ－４－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ－メチルカルバメート（８５０ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、５８０ｕＬ）中溶液を、２５℃で２時間撹拌し、濃縮した。残渣を水（５ｍＬ）に溶解し、次いで０℃にて飽和$NaHCO_3$水溶液で塩基性化した。得られた混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、２－ブロモ－Ｎ－メチル－４－（１－メチルピラゾール－３－イル）アニリン（６００ｍｇ、９７％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５２５】

ステップ５：Ｎ－メチル－４－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリンの合成。

【０５２６】

４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（６８７ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、２－ブロモ－Ｎ－メチル－４－（１－メチルピラゾール－３－イル）アニリン（６００ｍ

ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１６５ｍｇ、２２５ｕｍｏｌ）およびＡｃＯＫ（４４３ｍｇ、４．５１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下８０℃で５時間撹拌し、次いで水２０ｍＬで希釈した。次いでこれを酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。次いで残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　２０ｇシリカ、石油エーテル中３０～１００％酢酸エチル、３０分かけて濃度勾配）に供して、Ｎ－メチル－４－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（４００ｍｇ、５７％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５２７】

ステップ６：６－メチル－９－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－４－（４－ピリジルアミノ）ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オンの合成。

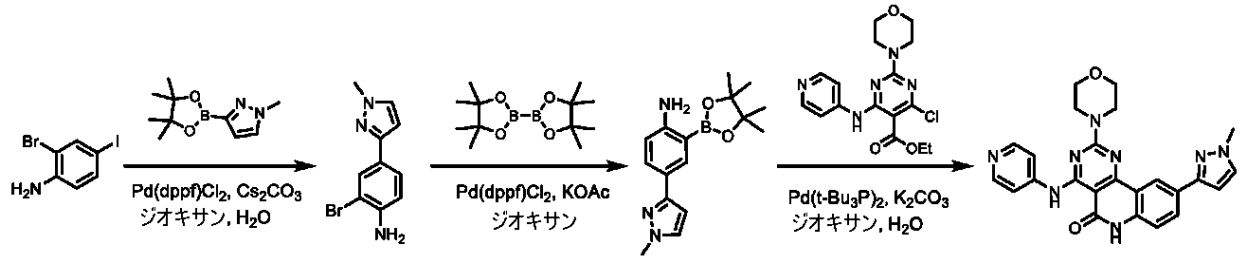
【０５２８】

エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（１４０ｍｇ、３８４ｕｍｏｌ）およびＮ－メチル－４－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１３２ｍｇ、４２３ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中溶液に、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－クロロ－パラジウム；ジシクロヘキシル－［２－（２，６－ジメトキシフェニル）フェニル］ホスファン（２７ｍｇ、３８ｕｍｏｌ）およびＫ$_3$ＰＯ$_4$（２４５ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物をアルゴン雰囲気下８０℃で４時間撹拌し、濃縮した。次いで残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍカラム；水中０．０５％ギ酸溶液中１０％～５０％アセトニトリル、８分濃度勾配）に供して、６－メチル－９－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－４－（４－ピリジルアミノ）ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オン（３ｍｇ、１．４０％）を淡黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ 8.96 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.1Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.8Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.03 - 4.01 (m, 6H), 3.85 - 3.83 (m, 5H), 3.68 (s, 3H). LC-MS: (C25H24N8O2についてのESI) m/z: 469.1 [M+H]$^+$.

（実施例６２）

Ｎ－［２－（４－オキソ－１－フェニル－１，３，８－トリアザスピロ［４．５］デカン－８－イル）エチル］ナフタレン－２－カルボキサミド（化合物７２）の合成

【化８８】



【０５２９】

ステップ１：２－ブロモ－４－（１－メチルピラゾール－３－イル）アニリンの合成。

【０５３０】

２－ブロモ－４－ヨード－アニリン（１．２ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中溶液に、１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（８３８ｍｇ、４．０３ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（２．６２ｇ、８．０６ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（２９５ｍｇ、４０３ｕｍｏｌ）を加えた。混合物をアルゴン雰囲気下８０℃で５時

間撹拌した。次いでこれを水２０ｍＬで希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　２０ｇシリカ、石油エーテル中０～３０％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、２－ブロモ－４－（１－メチルピラゾール－３－イル）アニリン（６２０ｍｇ、６１％）を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.87 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 1.8Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.1Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.1Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.94 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 253.9 $[M+H]^+$.

【０５３１】

ステップ２：４－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリンの合成。

【０５３２】

４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（７２５ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、２－ブロモ－４－（１－メチルピラゾール－３－イル）アニリン（６００ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１７４ｍｇ、２３８ｕｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（５８４ｍｇ、５．９５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をアルゴン雰囲気下９０℃で１５時間撹拌し、次いで水２０ｍＬで希釈した。これを酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　２０ｇシリカ、石油エーテル中０～１００％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、４－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（４００ｍｇ、５６％）を黄色油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３００．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５３３】

ステップ３：９－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－４－（４－ピリジルアミノ）－６Ｈ－ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オンの合成。

【０５３４】

エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（２００ｍｇ、５４９ｕｍｏｌ）および４－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１８１ｍｇ、６０５ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－クロロ－パラジウム；ジシクロヘキシル－［２－（２，６－ジメトキシフェニル）フェニル］ホスファン（４０ｍｇ、５５ｕｍｏｌ）およびK_3PO_4（３５０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下８０℃で４時間撹拌し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ×１０ｕｍカラム；水中０．０５％水酸化アンモニウムおよび１０ｍＭ重炭酸ナトリウム溶液中２５％～６５％アセトニトリル、８分濃度勾配）に供して、９－（１－メチルピラゾール－３－イル）－２－モルホリノ－４－（４－ピリジルアミノ）－６Ｈ－ピリミド［５，４－ｃ］キノリン－５－オン（７ｍｇ、３％）を淡黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.0Hz, 2H), 8.04 (dd, J = 8.6, 1.9Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.00 -3.76 (m, 7H), 3.79 (t, J = 4.4Hz, 4H). LC-MS: (C24H22N8O2についてのESI) m/z: 455.1 $[M+H]^+$.

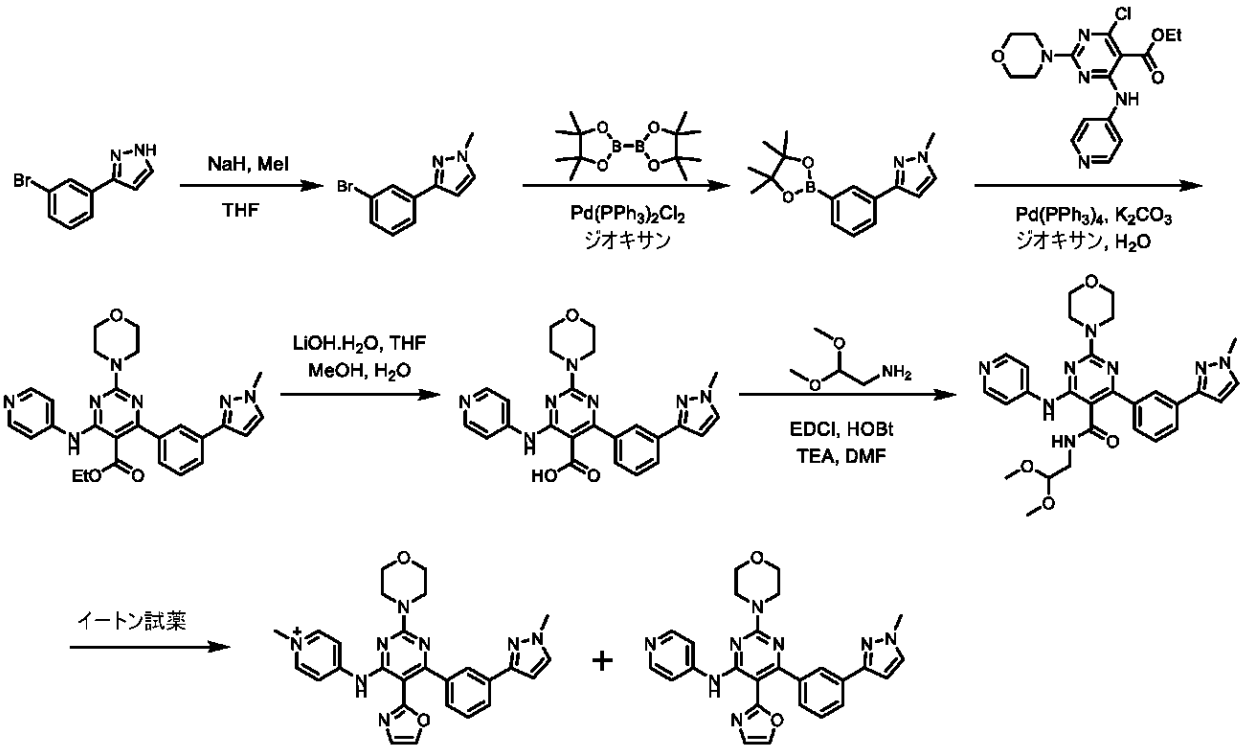
【０５３５】

（実施例６３）

６－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ－（１－メチルピリジン

－１－イウム－４－イル）－２－モルホリノ－５－オキサゾール－２－イル－ピリミジン－４－アミン（化合物７３）および６－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－５－オキサゾール－２－イル－Ｎ－（４－ピリジル）ピリミジン－４－アミン（化合物７４）の合成：

【化８９】



【０５３６】

ステップ１：３－（３－ブロモフェニル）－１－メチル－ピラゾールの合成。

【０５３７】

３－（３－ブロモフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（５ｇ、１９．５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３５ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（１．１７ｇ、２９．２５ｍｍｏｌ、油中６０％懸濁液）を少しずつ加え、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次いでＭｅＩ（４．１５ｇ、２９．２５ｍｍｏｌ）をアルゴン雰囲気下０℃で混合物に滴下添加し、２５℃で１２時間撹拌を続けた。反応を０℃にてH_2O（１０ｍＬ）でクエンチし、混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ２０ｇシリカ、石油エーテル中０～１７％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、３－（３－ブロモフェニル）－１－メチル－ピラゾール（１．６ｇ、３４％）を白色固体として得た。^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.99 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.9, 0.9Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 6.55 (d, J = 2.2Hz, 1H), 3.97 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 237.0 $[M+H]^+$.

【０５３８】

ステップ２：１－メチル－３－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピラゾールの合成。

【０５３９】

３－（３－ブロモフェニル）－１－メチル－ピラゾール（１．６ｇ、６．７５ｍｍｏｌ）のジオキサン（３０ｍＬ）中溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．５７ｇ、１０．１２ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１．９９ｇ、２０．２５

ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（４７４ｍｇ、６７５ｕｍｏｌ）を加えた。混合物をアルゴン雰囲気下８０℃で１２時間撹拌した。次いで混合物を濾過して固体を除去し、濾液を濃縮した。残渣を水３０ｍＬで希釈し、これを酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　２０ｇシリカ、石油エーテル中０～２７％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、１－メチル－３－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピラゾール（７３０ｍｇ、３０％）を無色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.12 (s, 1H), 7.85 (td, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.66 (td, J = 7.4, 1.1Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.1Hz, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 1H), 3.87 (d, J = 0.9Hz, 3H), 1.28 (s, 12H); LCMS (ESI) m/z: 285.1 [M+H]$^+$.

【０５４０】

ステップ３：エチル４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレートの合成。

【０５４１】

エチル４－クロロ－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）のジオキサン（７ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．７ｍＬ）中溶液に、１－メチル－３－［３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピラゾール（５８６ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（５７０ｍｇ、４．１２ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１５９ｍｇ、１３７ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素雰囲気下１００℃で３時間撹拌し、濃縮した。残渣を水１０ｍＬで希釈し、混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　２０ｇシリカ、石油エーテル中０～８７％酢酸エチル、２０分かけて濃度勾配）に供して、エチル４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５２０ｍｇ、７８％）を淡色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.51 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.93 - 7.80 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 6.56 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 9H), 3.80 (bs, 4H), 0.76 (t, J = 7.2Hz, 3H); LCMS (ESI) m/z: 486.3 [M+H]$^+$.

【０５４２】

ステップ４：４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸の合成。

【０５４３】

エチル４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１３０ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌し、濃縮した。残渣に０℃でｐＨ＝３～４に達するまで、Ｈ$_2$Ｏ（５ｍＬ）および飽和クエン酸水溶液を加えた。得られた沈殿物を濾取し、水で濯ぎ、真空乾燥させて、４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（４５０ｍｇ）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５４４】

ステップ５：Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキシサミドの合成。

【０５４５】

４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（２００ｍｇ、４３７ｕｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、２，２－ジメトキシエタンアミン（４６ｍｇ、４３７ｕｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１０９ｍｇ、５６８ｕｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（７７ｍｇ、５６８ｕｍｏｌ）およびＴＥＡ（１３３ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌し、次いで水３ｍＬで希釈した。次いでこれを（ジクロロメタン／メタノール：１０／１）（５ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ　１０ｇシリカ、ジクロロメタン中０～１５％メタノール、２０分かけて濃度勾配）に供して、Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（８０ｍｇ、３４％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５４６】

ステップ６：６－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ－（１－メチルピリジン－１－イウム－４－イル）－２－モルホリノ－５－オキサゾール－２－イル－ピリミジン－４－アミンおよび６－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－５－オキサゾール－２－イル－Ｎ－（４－ピリジル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０５４７】

Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－４－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－６－（４－ピリジルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（６０ｍｇ、１１０ｕｍｏｌ）およびイートン試薬（４．５６ｇ、１９．１６ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素雰囲気下８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物を０℃にて飽和$NaHCO_3$水溶液２５ｍＬで処理し、続いて水１５ｍＬを加えた。得られた混合物を（ジクロロメタン／メタノール：１０／１）（２０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×１０ｕｍカラム；水中１０ｍＭ重炭酸アンモニウム溶液中の４５～６５％アセトニトリル、８分濃度勾配）に供して、６－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－Ｎ－（１－メチルピリジン－１－イウム－４－イル）－２－モルホリノ－５－オキサゾール－２－イル－ピリミジン－４－アミン（１７ｍｇ、３０％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 3.3, 1.6Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.3Hz, 2H), 6.81 (d, J = 7.1Hz, 2H), 6.43 (d, J = 2.3Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 7H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.58 (s, 3H). (C27H27N8O2)についてのLCMS(ESI) [M+H]$^+$: 495.3.この生成物を２Ｄ　ＮＭＲ実験により確認した。

【０５４８】

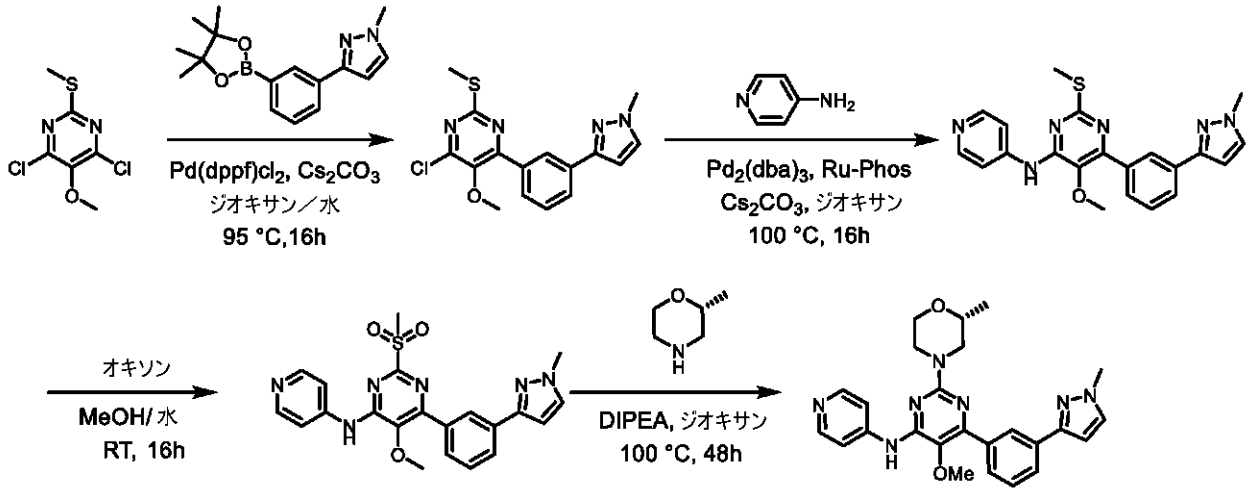
しかしながら、メタノールを避けた場合の後処理において、化合物６－［３－（１－メチルピラゾール－３－イル）フェニル］－２－モルホリノ－５－オキサゾール－２－イル－Ｎ－（４－ピリジル）ピリミジン－４－アミン（１１ｍｇ、１３％）を茶褐色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 11.23 (s, 1H), 8.60 - 8.23 (m, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 4H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 6.57 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 7H), 3.85 - 3.76 (m, 4H). (C26H24N8O2)についてのLCMS(ESI) [M+H]+: 481.3.

（実施例６４）

（Ｒ）－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（２－メチルモルホリノ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－ア

ミン（化合物７５）の合成：

【化９０】



【０５４９】

ステップ１：４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルチオ）ピリミジンの合成。

【０５５０】

４，６－ジクロロ－５－メトキシ－２－（メチルチオ）ピリミジン（１．８ｇ、８．０４ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール（２．２８ｇ、８．０４ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（０．３３ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（６．５ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（６０ｍＬ／８ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下９５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル２０％から４０％で溶出）に供して、４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルチオ）ピリミジン（１．８ｇ、６４．７％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５１】

ステップ２：５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルチオ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０５５２】

４－クロロ－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルチオ）ピリミジン（１．７ｇ、４．９１ｍｍｏｌ）、ピリジン－４－アミン（０．４６ｇ、４．９１ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０．４５ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニル（０．４６ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（４ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）の乾燥１，４－ジオキサン（７５ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中、０．５％７Ｎアンモニアメタノールを含むメタノール５％から１５％で溶出）に供して、５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルチオ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１．５ｇ、７５．６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５３】

ステップ３：５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フ

ェニル）－２－（メチルスルホニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０５５４】

５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルチオ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１．３ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）のメタノール（４０ｍＬ）中溶液に、０℃でオキソン（３．９５ｇ、６．４３ｍｍｏｌ）の水（２０ｍＬ）中溶液を滴下添加した。添加した後、反応混合物を室温で３時間撹拌した。生じた沈殿物を濾過し、得られた固体を重炭酸ナトリウム水溶液中で分散させ、室温で２０分間撹拌した。得られた固体を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥させて、５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルスルホニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（０．９３ｇ、６６．２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５５】

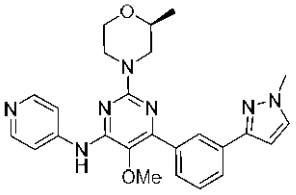
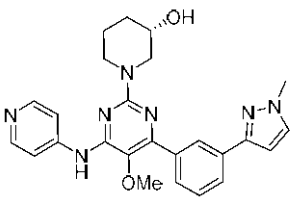
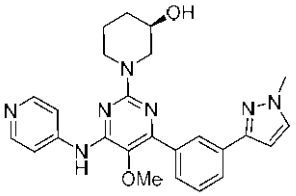
ステップ４：（Ｒ）－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（２－メチルモルホリノ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミンの合成。

【０５５６】

５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（メチルスルホニル）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－メチルモルホリン（６９．６ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１３ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）の乾燥１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１００℃で４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＢＯＳＴＯＮ ｐＨｌｅｘ ＯＤＳ １０ｕｍ ２１．２×２５０ｍｍ １２０Ａ。移動相はアセトニトリル／０．１％重炭酸アンモニウムであった）に供して、（Ｒ）－５－メトキシ－６－（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）－２－（２－メチルモルホリノ）－Ｎ－（ピリジン－４－イル）ピリミジン－４－アミン（１２．７ｍｇ、８．２％）を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.47-8.38 (m, 3H), 7.91-7.73 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.2Hz, 1H), 4.46-4.30 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 4H), 3.55 (t, J = 10.3Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.99 (t, J = 10.7Hz, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.2Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z: 458.2 $[M+H]^{+}$

上記したプロトコールに従って、以下の化合物を合成した：

【表８】

化合物番号 名称	構造	NMR, MS
76 (S)-5-メトキシ-6-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-2-(2-メチルモルホリノ)-N-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-4-アミン		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.48-8.37 (m, 3H), 7.91-7.73 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.46-4.30 (m, 2H), 3.98-3.84 (m, 4H), 3.54 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.98 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LCMS (ESI) m/z: 458.2 [M+H]$^+$.
77 (S)-1-(5-メトキシ-4-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-6-(ピリジン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-オール		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.45-8.40 (m, 3H), 7.93-7.84 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z: 458.1 [M+H]$^+$.
78 (R)-1-(5-メトキシ-4-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-6-(ピリジン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-オール		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.46-8.40 (m, 3H), 7.94-7.82 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 2H). LCMS (ESI) m/z: 458.1 [M+H]$^+$.

【０５５７】

（実施例６５）

ＰＩＫｆｙｖｅ阻害活性

【０５５８】

ＰＩＫｆｙｖｅ生化学的アッセイ。生化学的ＰＩＫＦｙｖｅ阻害アッセイを、Ｐｒｏｍｅｇａ　ＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）キナーゼアッセイに基づいた独占的所有権のある方法論に準拠して、Ｃａｒｎａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓによって行った。完全長ヒトＰＩＫＦＹＶＥ［ＮＣＢＩ基準配列番号ＮＰ＿０５５８５５．２に記載されている配列を有するタンパク質の１～２０９８（末端）アミノ酸、ならびにＳ６９６Ｎ、Ｌ９３２Ｓ、Ｑ９９５Ｌ、Ｔ９９８Ｓ、Ｓ１０３３ＡおよびＱ１１８３Ｋ］を、バキュロウイルス発現系を使用して、Ｎ末端ＧＳＴ－融合タンパク質（２６５ｋＤａ）として発現させた。ＧＳＴ－ＰＩ

ＫＦＹＶＥを、グルタチオンセファロースクロマトグラフィーを使用することによって精製し、ＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）キナーゼアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）に使用した。反応を、試験化合物溶液、基質溶液、ＡＴＰ溶液およびキナーゼ溶液をそれぞれ、４×最終濃度で添加することによって設定した。反応物を、アッセイ用緩衝液（５０ｍＭ　ＭＯＰＳ、１ｍＭ　ＤＴＴ、ｐＨ７．２）で調製し、混合し、黒色３８４ウェルポリスチレン製プレート中で室温で１時間、インキュベートした。次に、ＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）試薬を４０分間、加え、次いで、さらに４０分間、キナーゼ検出試薬を加えた。キナーゼ活性を発光プレートリーダーで相対発光量を検出することによって評価した。試料を、１０μＭから３ｎＭまで、二連で行った。データを、対照ウェル（＋ＰＩＫｆｙｖｅ、化合物なし）を０％阻害に設定し、バックグラウンド（ＰＩＫｆｙｖｅなし）の読取り値を１００％阻害に設定することによって解析し、次に、各試験溶液の％阻害を計算した。４パラメータロジスティック曲線にあてはめることによって、ＩＣ５０値を濃度対パーセント阻害曲線から計算した。

【０５５９】

ＰＩＫｆｙｖｅ　ＥＥＡ１アッセイ。ＰＩＫｆｙｖｅ活性の遺伝的または薬理学的破壊により、エンドソーム小胞の増加がもたらされる。この増加を、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤の慣用的な選別に関するＰＩＫＦｙｖｅ阻害の代用読取り値として利用した。９６ウェルアッセイ用プレートにおいて成長させたＵ２ＯＳ細胞を、１０％ウシ胎児血清を含有するＤＭＥＭ培地に希釈した化合物により処理した。処理の３時間後、細胞をパラホルムアルデヒドで固定し、リン酸緩衝生理食塩水中の０．２％　Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）－Ｘで透過性にして、ＥＥＡ１に対して染色した。二次抗体の染色の間に、細胞をＣｅｌｌＭａｓｋ（商標）　Ｄｅｅｐ　ＲｅｄおよびＨｏｅｃｈｓｔによりやはり染色して、それぞれ細胞質および核を検出した。ハイコンテント画像化装置を使用して、エンドソーム構造を４０×の倍率で可視化した。強力な参照化合物ＡＰＹ０２０１により処理した細胞の画像に関して訓練を受けた、ＥＥＡ１スポットサイズ、強度およびテクスチャを統合する線形分類器アルゴリズムを使用して画像を解析した。化合物の活性を、ＤＭＳＯのシグナルを差し引き、最大ＡＰＹ０２０１活性に対する活性百分率を計算することによって計算した。次に、ロジスティック回帰により、濃度対パーセント阻害データからIC_{50}を計算した。

【０５６０】

ＰＩＫｆｙｖｅ阻害アッセイの結果を、以下の表３に要約する。

【表３－１】

表 3. PIKfyve 阻害

化合物番号	PIKfyve 生化学 IC_{50}（μM)*	PIKfyve EEA1 IC_{50}（μM)*
1	+++	+
2	+++	+
3	nt	+++
4	nt	+
5	nt	+
6	+++	+
7	++++	+++
8	++++	++
9	++++	+++
10	+++	++
11	+++	+
12	++++	++
13	++++	++
14	++++	+++
15	+++	++
16	++++	+++
17	++++	+++
18	nt	+
19	+++	++
20	nt	++
21	nt	+
22	nt	+
23	nt	+
24	nt	+
25	nt	++
26	nt	+
27	nt	+
28	nt	+
29	nt	+
30	+++	+
31	nt	+
32	++	+
33	+++	++
34	nt	+++

【表３－２】

化合物番号	PIKfyve 生化学 IC_{50}（μM）*	PIKfyve EEA1 IC_{50}（μM）*
35	nt	+
36	nt	+
37	nt	+
38	+++	++
39	++++	+++
40	+++	+++
41	+++	++
42	nt	+
43	nt	+
44	+	−
45	nt	+
46	++	−
47	+++	++
48	nt	++
49	+++	++
50	nt	++
51	nt	++
52	nt	+
53	nt	+++
54	nt	+++
55	nt	+
56	nt	++
57	++++	++
58	nt	++
59	nt	+
60	nt	+
61	nt	+
62	++++	++
63	nt	+
64	nt	+
65	+++	+
66	++++	++
67	nt	+
68	++++	+++
69	nt	+

【表３－３】

化合物番号	PIKfyve 生化学 IC_{50}（μM)*	PIKfyve EEA1 IC_{50}（μM)*
70	nt	+
71	nt	++
72	nt	+++
73	nt	+
74	+++	++

＊++++は、< 10 nM を表す; +++は、10～100 nM を表す; ++は、100～1000 nM を表す; +は、1～10 μM を表す; −は、>10 μM を表す; nt は、試験しなかったことを表す。

【０５６１】
（実施例６６）
ＦＡＢ１　ＴＤＰ－４３およびＰＩＫｆｙｖｅ　ＴＤＰ－４３酵母細胞におけるＴＤＰ－４３毒性を評価する生存率アッセイ。
【０５６２】
ヒトＰＩＫｆｙｖｅを発現するＴＤＰ－４３酵母モデルの生成。標準Ｇａｔｅｗａｙクローニングプロトコール（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）に準拠して、ヒトＰＩＫＦＹＶＥ（「エントリークローン」）をｐＡＧ４１６ＧＰＤｃｄＢ（「デスティネーションベクター」）にクローニングした。得られたｐＡＧ４１６ＧＰＤ－ＰＩＫＦＹＶＥプラスミドを、Ｅ．ｃｏｌｉにおいて増幅し、制限消化およびサンガー配列決定によってプラスミド同一性を確認した。酢酸リチウム／ポリエチレングリコールベースの変換を使用して、ｕｒａ３遺伝子に対して栄養要求性のＢＹ４７４１酵母株に上記のＰＩＫＦＹＶＥプラスミドを導入し、主要排出ポンプである生体異物排出ポンプおよびＰＩＫＦＹＶＥの酵母オルソログであるＦＡＢ１を調節する２つの転写因子（ＭＡＴａ、ｓｎｑ２：：ＫｌＬｅｕ２；ｐｄｒ３：：Ｋｌｕｒａ３；ｐｄｒ１：：ＮＡＴＭＸ；ｆａｂ１：：Ｇ４１８^{R}、ｈｉｓ３；ｌｅｕ２；ｕｒａ３；ｍｅｔ１５；ＬＹＳ２＋）を取り除いた（図２）。２％グルコースを含有する、ウラシルがない完全合成培地（ＣＳＭ－ｕｒａ）を含む固形の寒天プレート上で、形質転換後の酵母をプレート培養した。対照またはＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３プラスミドを内包する個々のコロニーを回収した。ＧＡＬ１プロモータの転写制御下で野生型ＴＤＰ－４３を含有し、かつ選択マーカーとしてハイグロマイシン耐性遺伝子を含有するプラスミドをｆａｂ１：：Ｇ４１８^{R}　ｐＡＧ４１６ＧＰＤ－ＰＩＫＦＹＶＥ酵母株に形質転換した（図１）。抗生物質のない培地中で、終夜、回復させた後に、２％グルコースおよび２００□ｇ／ｍＬのＧ４１８を含有するＣＳＭ－ｕｒａに形質転換後の酵母をプレート培養した。複数の独立した単離物を細胞毒性およびＴＤＰ－４３の発現レベルについてさらに評価した。
【０５６３】
生存率アッセイ。ヨウ化プロピジウム生存率アッセイを使用して、野生型酵母ＦＡＢ１遺伝子およびＴＤＰ－４３（「ＦＡＢ１　ＴＤＰ－４３」は、空のｐＡＧ４１６プラスミドを有する）を含む対照酵母株、および「ＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３」酵母株の毒性を評価した。３０℃で６～８時間、通気しながら、両方の酵母株を固体ＣＳＭ－ｕｒａ／２％グルコース寒天プレートから３ｍＬの液体ＣＳＭ－ｕｒａ／２％グルコース培地に移した。次に、酵母培養物を３ｍＬのＣＳＭ－ｕｒａ／２％ラフィノース中、６００ｎｍの波長における光学密度（OD_{600}）が０．００５になるまで希釈し、通気しながら、３０℃で終夜、０．３～０．８のOD_{600}まで成長させた。対数期の終夜の培養物を２％ラフィノースまたはガラクトースのどちらか一方を含有するＣＳＭ－ｕｒａ中、OD_{60}

$_0$が０．００５になるまで希釈し、フラットボトム９６ウェルプレートの各ウェルに１５０□Ｌを分注した。１００％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中で製剤化した化合物をＤＭＳＯ中で段階的に希釈し、マルチチャネルピペットを使用して、希釈した化合物１．５□Ｌを９６ウェルプレートに移した。ＤＭＳＯだけを含有するウェルもまた、化合物効果に対する対照として評価した。試験濃度を、１５□Ｍ～０．１１□Ｍの範囲とした。化合物の分布が確実になるよう、培養物を直ちに混合し、覆ったプレートを固定加湿インキュベータ中、３０℃で２４時間、インキュベートした。

【０５６４】

インキュベートが完了すると、死滅細胞／死にゆく細胞に染色するためにヨウ化プロピジウム（ＰＩ）を使用して培養物の生存率をアッセイした。ＰＩの作業溶液を作製し、各プレートに関し、１０ｍＭのＰＩ１□Ｌを１０ｍＬのＣＳＭ－ｕｒａ（ラフィノースまたはガラクトース）に加えた。最終ＰＩ溶液（５０□Ｌ／ウェル）を新しい丸底９６ウェルプレートの各ウェルに分注した。次に、終夜の９６ウェルアッセイ用プレートを、マルチチャネルピペットを用いて混合し、ＰＩ含有プレートに５０□Ｌを移した。次に、このプレートを暗所中、３０℃で３０分間、インキュベートした。次に、卓上フローサイトメータ（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　ＭＡＣＳｑｕａｎｔ）を使用して、赤色蛍光（Ｂ２チャネル）、前方散乱および側方散乱を評価した（以下の設定を使用：穏やかな混合、高流量、迅速測定、１０，０００事象）。次に、対照としてＤＭＳＯで処理したラフィノースおよびガラクトース培養物を使用して、強度ヒストグラムを「ＰＩポジティブ」または「ＰＩネガティブ」にゲーティングした。ラフィノースまたはガラクトース含有培養物に対するＤＭＳＯ対照を使用して、細胞死の増加枠を求め、この差異を１００に設定した。すべての化合物を同様にゲーティングし、次に、この最大枠と比較して、ＰＩポジティブ細胞の低下率を確立した。次に、ロジスティック回帰曲線をあてはめることによって、生存率の濃度依存性増加を実証した化合物に関するＩＣ５０値を計算した。

【０５６５】

両方の株におけるＴＤＰ－４３の誘発時に、ＦＡＢ１　ＴＤＰ－４３およびＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３のどちらの細胞の場合も、生存不能細胞が顕著に増加し（最も右側の集団）、ＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３において一層顕著な効果があった（図３および４）。

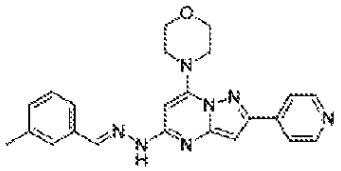
【０５６６】

ＰＩＫｆｙｖｅ　ＴＤＰ－４３モデルでは、ＰＩＫｆｙｖｅ阻害が毒性を抑制する。生化学的ＰＩＫＦｙｖｅ阻害アッセイを、Ｐｒｏｍｅｇａ　ＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）キナーゼアッセイに基づいた独占的所有権のある方法論に準拠して、Ｃａｒｎａ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓによって行った。完全長ヒトＰＩＫＦＹＶＥ［寄託番号ＮＰ＿０５５８５５．２の１～２０９８（末端）アミノ酸、ならびにＳ６９６Ｎ、Ｌ９３２Ｓ、Ｑ９９５Ｌ、Ｔ９９８Ｓ、Ｓ１０３３ＡおよびＱ１１８３Ｋ］を、バキュロウイルス発現系を使用して、Ｎ末端ＧＳＴ－融合タンパク質（２６５ｋＤａ）として発現させた。ＧＳＴ－ＰＩＫＦＹＶＥを、グルタチオンセファロースクロマトグラフィーを使用することによって精製し、ＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）キナーゼアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）に使用した。反応を、試験化合物溶液、基質溶液、ＡＴＰ溶液およびキナーゼ溶液をそれぞれ、４×最終濃度で添加することによって設定した。反応物を、アッセイ用緩衝液（５０ｍＭ　ＭＯＰＳ、１ｍＭＤＴＴ、ｐＨ７．２）で調製し、混合し、黒色３８４ウェルポリスチレン製プレート中で室温で１時間、インキュベートした。次に、ＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標）試薬を４０分間、加え、次いで、さらに４０分間、キナーゼ検出試薬を加えた。キナーゼ活性を発光プレートリーダーで相対発光量を検出することによって評価した。試料を、１０ｕＭ～３ｎＭで、二連で行った。データを、対照ウェル（＋ＰＩＫｆｙｖｅ、化合物なし）を０％阻害に設定し、バックグラウンド（ＰＩＫｆｙｖｅなし）の読取り値を１００％阻害に設定することによって解析し、次に、各試験溶液の％阻害を計算した。４パラメータロジスティック曲線にあてはめることによって、ＩＣ５０値を濃度対％阻害曲線から計算した。

【０５６７】

ＦＡＢ１　ＴＤＰ－４３（図５）およびＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３（図６）における、公知のＰＩＫＦＹＶＥ阻害剤であるＡＰＹ０２０１の活性。ヨウ化プロピジウムポジティブ細胞の最も右側の集団の低下がないことによって立証されるように、ＦＡＢ１　ＴＤＰ－４３では、化合物濃度の範囲全体にわたり、生存細胞は増加しなかった（０．２３μＭしか示されていない）。ＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３モデルでは、０．２３μＭは、ヨウ化プロピジウムポジティブ死滅細胞の集団を低下させ、ＰＩＫＦＹＶＥ阻害は、ＴＤＰ－４３毒性を改善したことを示した。０．５ｍＭから１００ｎＭ未満までの範囲の濃度は、生存率の向上をもたらした。

【化９１】

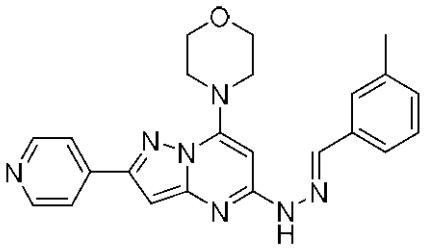
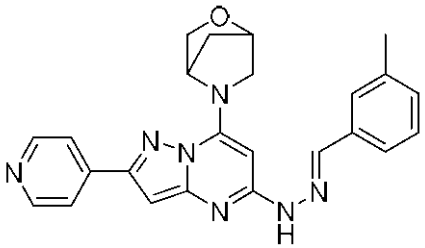
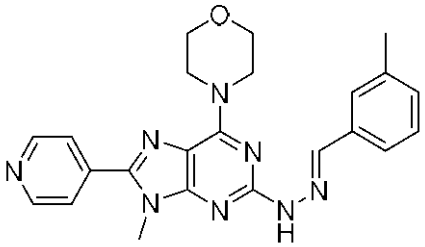
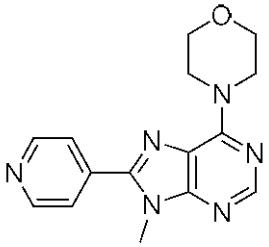
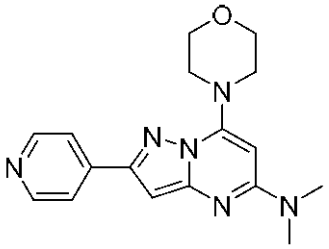


APY201

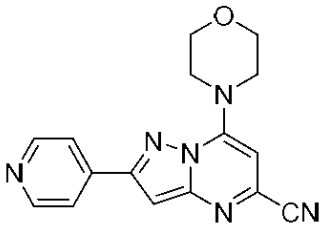
【０５６８】

生化学的ＰＩＫＦＹＶＥアッセイ（完全長ＰＩＫｆｙｖｅを用いるＡＤＰ－Ｇｌｏ（商標））において、化合物のパネルを試験し、ＩＣ５０を求めた（ｎＭ）（以下の表を参照されたい）。ＦＡＢ１およびＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３酵母モデルの両方でも、同じ化合物を試験した。それらの活性は、ここでは、「活性」または「不活性」として報告する。生化学的アッセイにおいて、低いナノモル濃度で効力を有する化合物は、ＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３酵母モデルにおいて活性であった。生化学的アッセイにおいてそれほど効力がない、または不活性な化合物は、ＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３モデルにおいて不活性であった。生化学的アッセイまたはＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３アッセイにおいて不活性な化合物を、そのアッセイで試験した最高濃度でプロットした。

【表９－１】

構造	PIKfyve IC_{50} (nM)	FAB1 TDP-43 (活性/不活性)	PIKfyve TDP-43 (活性/不活性)
	7.5	不活性	活性
	12	不活性	活性
	4.9	不活性	活性
	640	不活性	不活性
	2007	不活性	不活性

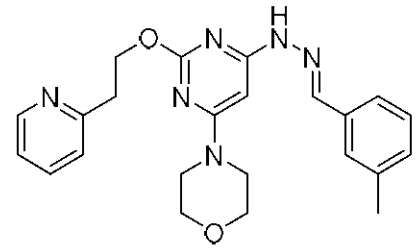
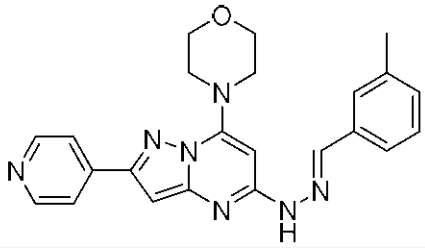
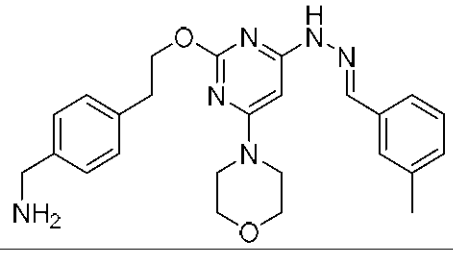
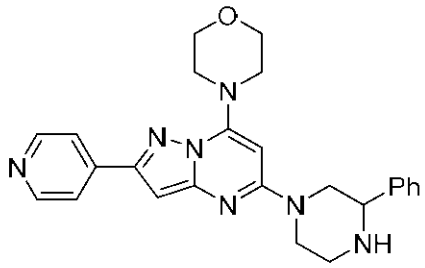
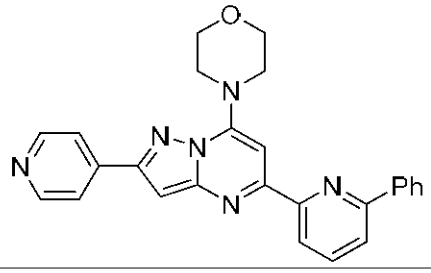
【表９－２】

構造	PIKfyve IC_{50} (nM)	FAB1 TDP-43 (活性/不活性)	PIKfyve TDP-43 (活性/不活性)
	>10000	不活性	不活性

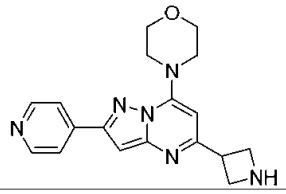
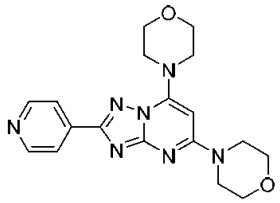
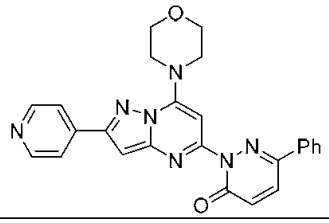
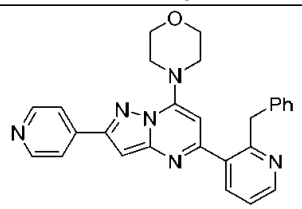
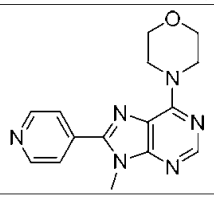
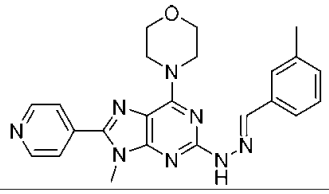
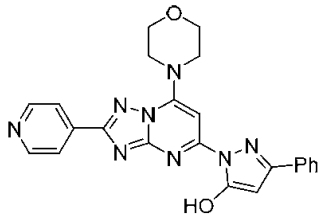
【０５６９】

生化学的アッセイおよび効能アッセイ。ＰＩＫｆｙｖｅキナーゼドメイン結合アッセイ（ｎａｎｏｂｒｅｔ）およびＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３酵母株の両方において、より多数の一連のＰＩＫｆｙｖｅ阻害剤を評価した。ＩＣ５０値（μＭ）をプロットした。データ点を凡例に表示されているように、ｎａｎｏｂｒｅｔアッセイからのビニングされた効力に基づいてフォーマットした（図７）。以下は、化合物、ならびに図７にプロットしているその生化学的およびＰＩＫＦＹＶＥ　ＴＤＰ－４３のＩＣ５０値の表である。

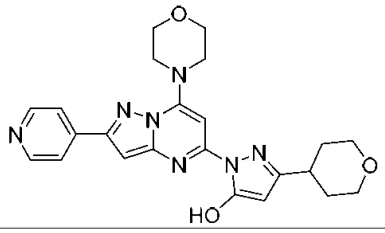
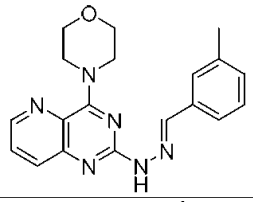
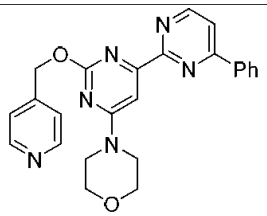
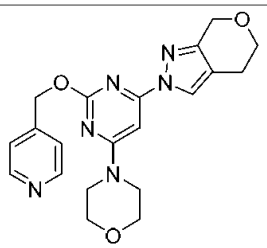
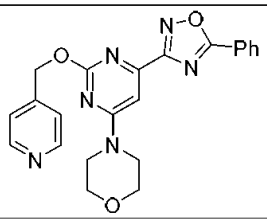
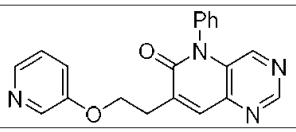
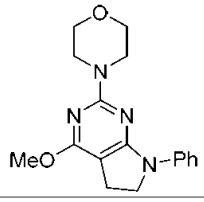
【表１０－１】

構造	PIKFYVE 生化学 (IC50, μM)	PIKFYVE TDP-43 (IC50, μM)
	0.003	0.450
	0.001	1.390
	0.007	1.120
	2.660	>15
	0.014	0.230

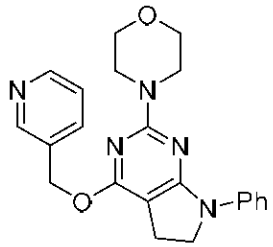
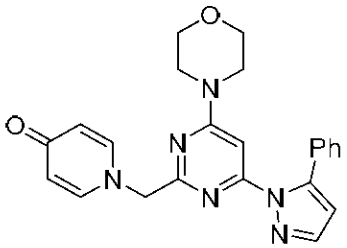
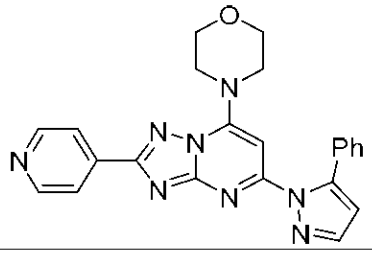
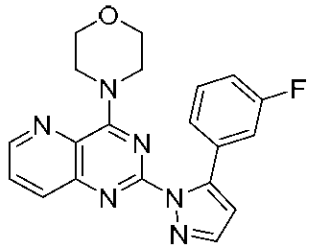
【表１０－２】

構造	PIKFYVE 生化学 (IC50, μM)	PIKFYVE TDP-43 (IC50, μM)
	8.020	>15
	9.200	>15
	0.295	>15
	1.090	>15
	0.640	>15
	0.005	4.720
	0.018	0.693

【表１０－３】

構造	PIKFYVE 生化学 (IC50, μM)	PIKFYVE TDP-43 (IC50, μM)
	0.253	9.105
	0.018	8.214
	0.032	1.447
	1.343	>15
	>10	>15
	>10	>15
	0.085	4.273

【表１０－４】

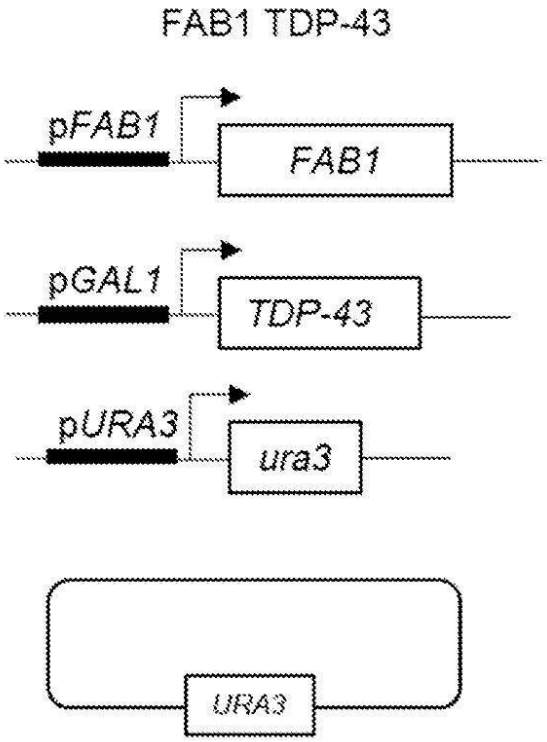
構造	PIKFYVE 生化学 (IC50, μM)	PIKFYVE TDP-43 (IC50, μM)
	0.042	2.685
	>10	>15
	0.767	>15
	>10	5.754

【０５７０】
他の実施形態
【０５７１】
本発明の範囲および趣旨から逸脱することなく、記載されている発明の様々な修正および変形が、当業者には明白である。本発明を、特定の実施形態と関連付けて説明してきたが、特許請求される本発明は、そのような特定の実施形態に過度に限定されるべきではないことを理解すべきである。実際、当業者に明白な本発明を実施するために記載されている様式の様々な修正が、本発明の範囲内にあることが意図される。
【０５７２】
他の実施形態は、特許請求の範囲にある。

【図面】

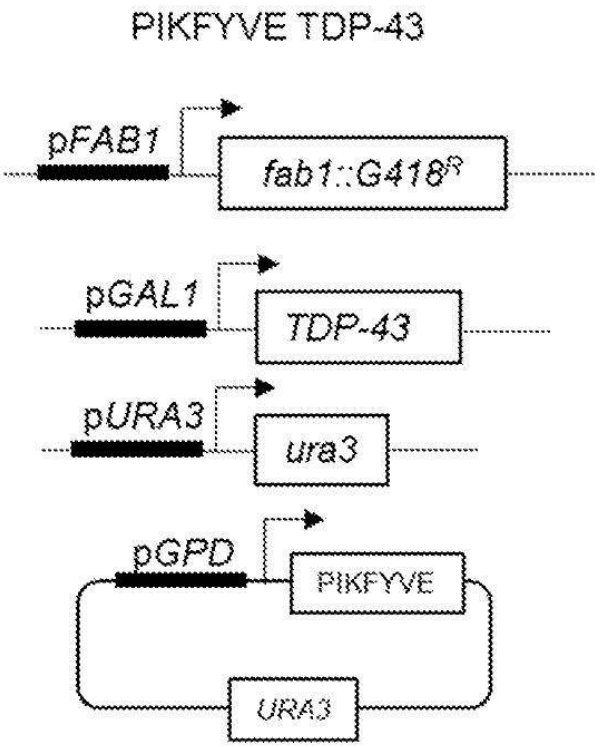
【図１】

FIG. 1



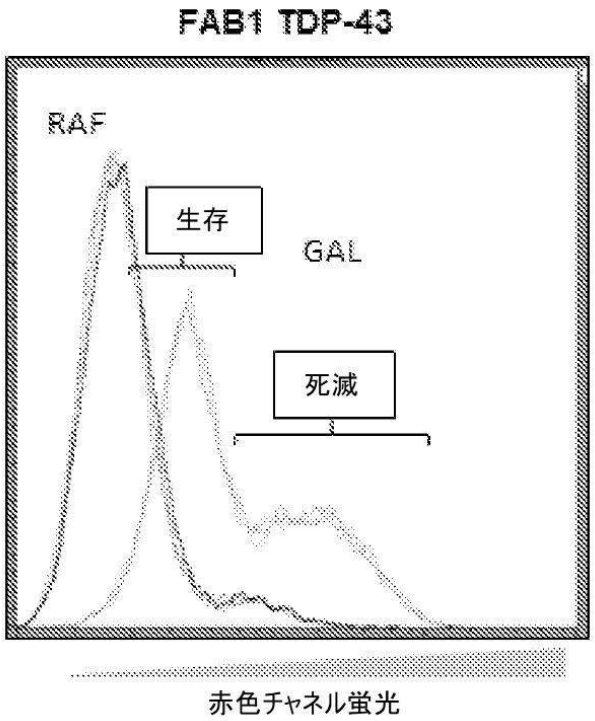
【図２】

FIG. 2



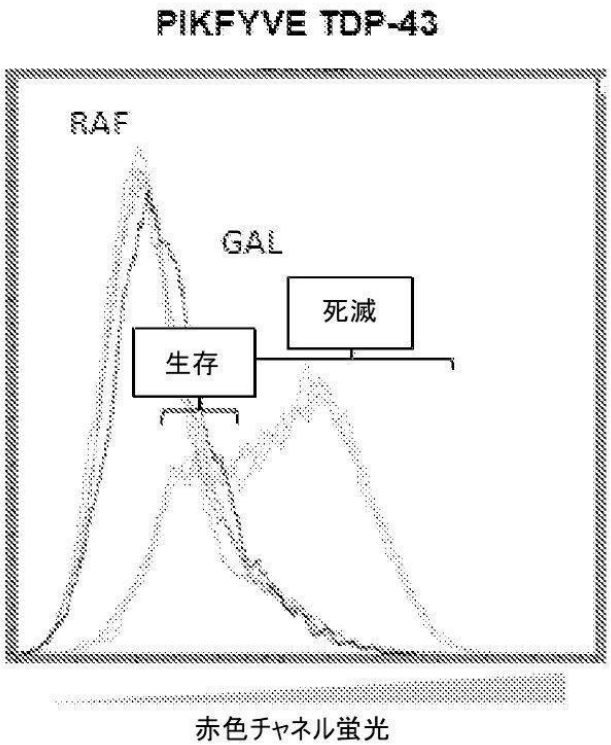
【図３】

FIG. 3



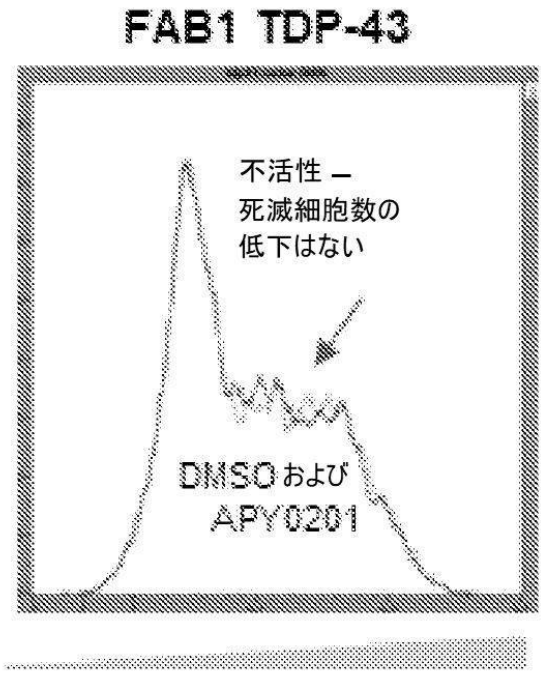
【図４】

FIG. 4



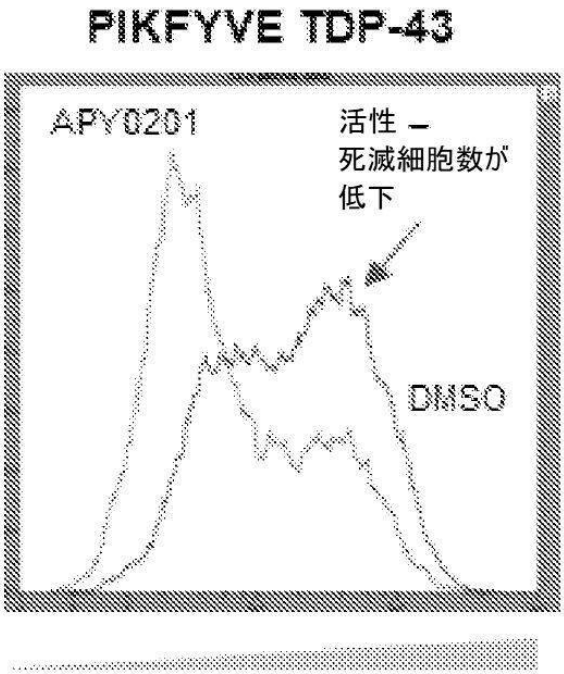
【図５】

FIG. 5



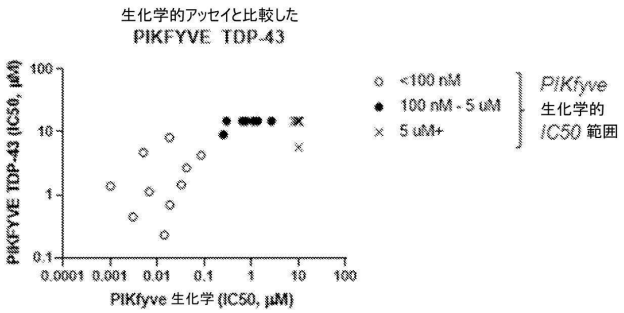
【図６】

FIG. 6



【図７】

FIG. 7



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/52224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 31/506; A61K 31/4402; A61K 31/4406; A61K 31/4409; A61K 31/444; A61K 31/445; A61K 31/505 (2023.01)
ADD. A61P 25/28 (2023.01)

CPC - INV. A61K 31/506; A61K 31/4402; A61K 31/4406; A61K 31/4409; A61K 31/444; A61K 31/445; A61K 31/505; A61K 31/5377; C07D 239/24
ADD. A61P 25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2012/0225859 A1 (BURGER, M et al.) 6 September 2012; abstract; paragraphs [0005], [1015]	1-2, 7, 10/1-2, 10/7
A	US 2010/0069629 A1 (SHIMMA, N et al.) 18 March 2010; paragraphs [1195]-[1196]	1-2, 7, 10/1-2, 10/7
A	US 2018/0134683 A1 (TELIGENE LTD.) 17 May 2018; paragraph [0030]	1-2, 7, 10/1-2, 10/7
A	WO 2010/052569 A2 (UNIVERSITY OF BASEL, et al.) 14 May 2010; page 140, table 1	1-2, 7, 10/1-2, 10/7
A	US 2007/0027155 A1 (BAKTHAVATCHALAM, R et al.) 1 February 2007; paragraph [0434]	1-2, 7, 10/1-2, 10/7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 February 2023 (17.02.2023)	MAY 02 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/52224

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 22-53, 65-85, 89-99
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-***-Please See Supplemental Page-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Group I+, Claims 1-21, 54-64 and 86-88 are directed toward the compounds of formula I or II, wherein for formula I, V is -NH-; R1 is morpholin-4-yl; R2 is halogen; R3 is pyridin-2-yl; R4 is pyridin-4-yl (first exemplary compound).

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US22/52224

-***-Continued From Box No. III: Observations where unity of invention is lacking-***-

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

Group I+, Claims 1-21, 54-64 and 86-88 are directed toward the compounds of formula I or II, wherein for formula I, V is -NH-; R1 is morpholin-4-yl; R2 is halogen; R3 is pyridin-2-yl; R4 is pyridin-4-yl (first exemplary compound).

The compounds of Claims 1-2, 7 and 10 (in part) are believed to encompass the first named invention of Groups I+ and are the claims that will be searched to the extent that they encompass the compounds of formula I or II, wherein for formula I, V is -NH-; R1 is morpholin-4-yl; R2 is halogen; R3 is pyridin-2-yl; R4 is pyridin-4-yl (first exemplary compound). This first named invention of Group I+ has been selected to encompass the first species of the genus found in claim 1 based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.

Applicant is invited to elect additional compounds, with specified substituents for each Rx, and where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected compound(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be the compound of Formula I, wherein: V is -NR5-, R5 is C1 alkyl; R1 is pyridin-4-yl; R2 is -(CH2)nOH, n is 1; R3 is pyridin-3-yl; R4 is 1-methylpyridin-1-ium-4-yl (second exemplary compound).

Groups I+ share the technical features including the compound of Formula I or II. However, these shared technical features are previously disclosed by US 2012/0225859 A1 to BURGER, et al. (hereinafter "BURGER"). BURGER discloses a compound of formula similar to the Formula I (formula, [6-(6-amino-pyridin-3-yl)-2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl]-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-amine; paragraphs [0920]-[0921]), wherein V is -NH- (the amino group connects the 6-methoxy-pyridin-3-yl moiety to the C4 carbon atom of the pyrimidinyl core; paragraphs [0920]-[0921]); R1 is morpholin-4-yl (the morpholin-4-yl moiety is attached to C2 carbonatom of the pyrimidinyl core; paragraphs [0920]-[0921]); R3 is substituted pyridin-3-yl (the pyridin-3-yl ring substituted with an amino group is attached to the C6 carbon atom of the pyrimidinyl core; paragraphs [0920]-[0921]); R4 is substituted pyridin-3-yl (the pyridin-3-yl ring substituted with methoxy group is attached to the C4 carbon atom of the pyrimidinyl core through the amino bridge; paragraphs [0920]-[0921]), and in a separate embodiment BURGER further discloses wherein R2 is halogen (the chlorine atom is attached to the C5 carbon atom of pyrimidinyl core in compound 312 in table 1 on page 143; paragraph [1015]). It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art, at the time of the invention, to have modified the compound, as previously disclosed by BURGER, in order to have provided for wherein R2 is halogen, as previously disclosed by BURGER in a separate embodiment (paragraph [1015]), for introducing electronegative group at the C5 carbon atom of pyrimidinyl core to improve the effectiveness of the compound as phosphatidylinositol PI 3-kinase inhibitors (abstract; paragraphs [0005], [1015]). Further, provided that in both embodiments BURGER discloses the derivatives of the general formula I having pyrimidinyl core (paragraphs [0006], [0920]-[0921], [1015]), where the compounds are designed as phosphatidylinositol PI 3-kinase inhibitors (abstract; paragraphs [0005], [1015]), the modification to BURGER's compound, of providing for wherein R2 is halogen, would provide the benefit of introducing electronegative group at the C5 carbon atom of pyrimidinyl core to improve the effectiveness of the compound as phosphatidylinositol PI 3-kinase inhibitors (abstract; paragraphs [0005], [1015]).

Since none of the special technical features of the Group I+ is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the BURGER reference, unity of invention is lacking.

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　413/14　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	413/14	
Ｃ０７Ｄ　498/14　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	498/14	
Ｃ０７Ｄ　491/147 (2006.01)	Ｃ０７Ｄ	491/147	
Ｃ０７Ｄ　491/052 (2006.01)	Ｃ０７Ｄ	491/052	
Ｃ０７Ｄ　471/04　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	471/04　１１６	
Ａ６１Ｋ　31/5377(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｋ　31/506(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ　31/675(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/675	
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ　25/28　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00　１０５	
Ｃ０７Ｆ　9/6558(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00　１１１	
	Ｃ０７Ｆ	9/6558	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士　山本 健策

(72)発明者　クマラヴェル， グナナサンバンダム
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４２０， レキシントン， アップルツリー レーン ２１

(72)発明者　マクドネル， マデリン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３５， ブライトン， ホーブソン ストリート ４２ ナンバー２

(72)発明者　ペン， ハイルオ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４９４， ニーダム， タワー アベニュー ６８

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 BC42 BC73 CB22 GA07 GA08 GA09 GA12
GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZB21 ZC20
4H050　AA01 AA03 AB20 BA17 BA48 WA12 WA26