

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5995977号
(P5995977)

(45) 発行日 平成28年9月21日 (2016. 9. 21)

(24) 登録日 平成28年9月2日 (2016. 9. 2)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 495/04 1 O 5 Z

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

C O 7 D 495/04 1 1 1

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 C S P

A 6 1 K 31/5386 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 37/02 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5386

請求項の数 18 (全 110 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-533911 (P2014-533911)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月5日 (2012. 10. 5)
 (65) 公表番号 特表2014-528436 (P2014-528436A)
 (43) 公表日 平成26年10月27日 (2014. 10. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/069676
 (87) 国際公開番号 W02013/050508
 (87) 国際公開日 平成25年4月11日 (2013. 4. 11)
 審査請求日 平成27年9月29日 (2015. 9. 29)
 (31) 優先権主張番号 11184358.7
 (32) 優先日 平成23年10月7日 (2011. 10. 7)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 61/649, 995
 (32) 優先日 平成24年5月22日 (2012. 5. 22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514012258
 セルゾーム リミテッド
 イギリス国 ミドルセックス ティーダブ
 リュ8 9ジーエス, プレントフォード,
 グレート ウェスト ロード 980
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100122389
 弁理士 新井 栄一
 (74) 代理人 100111741
 弁理士 田中 夏夫
 (74) 代理人 100169971
 弁理士 菊田 尚子

最終頁に続く

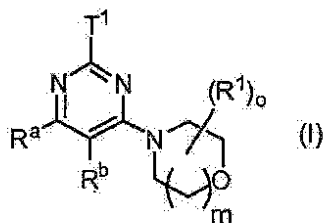
(54) 【発明の名称】 MTOR阻害剤としてのモルホリノ置換二環式ピリミジン尿素またはカルバメート誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I):

【化 1】



(式中、

mは1または2であり；

oは1、2、3または4であり；

各R¹は、H；ハロゲン；CN；C(O)OR²；OR^{2a}；オキソ(=O)；C(O)R²；C(O)N(R^{2a}R^{2b})；S(O)₂N(R^{2a}R^{2b})；S(O)N(R^{2a}R^{2b})；S(O)₂R²；S(O)R²；N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b})；N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b})；SR²；N(R^{2a}R^{2b})；NO₂；OC(O)R²；N(R²)C(O)R^{2a}；N(R²)S(O)₂R^{2a}；N(R²)S(O)R^{2a}；N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b})；N(R²)C(O)OR^{2a}；OC(O)N(R^{2a}R^{2b})；およびC₁ - 6アルキルからなる群から独立に選択され、C₁ - 6アルキルは同じかまたは異なっている1つ以上のR³で任意選択で置換

されており；

任意選択で、2つの R^1 は、それらが結合している環と一緒に結合して8～11員ヘテロピサイクルを形成しており；

R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} は、H； $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^3 は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^4$ ； OR^4 ； $C(O)R^4$ ； $C(O)N(R^4R^{4a})$ ； $S(O)_2N(R^4R^{4a})$ ； $S(O)N(R^4R^{4a})$ ； $S(O)_2R^4$ ； $S(O)R^4$ ； $N(R^4)S(O)_2N(R^{4a}R^{4b})$ ； $N(R^4)S(O)N(R^{4a}R^{4b})$ ； SR^4 ； $N(R^4R^{4a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^4$ ； $N(R^4)C(O)R^{4a}$ ； $N(R^4)S(O)_2R^{4a}$ ； $N(R^4)S(O)R^{4a}$ ； $N(R^4)C(O)N(R^{4a}R^{4b})$ ； $N(R^4)C(O)OR^{4a}$ ；または $OC(O)N(R^4R^{4a})$ ；であり、

R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} は、H；および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

T^1 は、フェニルであって、 T^1 は、フェニル環のパラ位において $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^5)$ または $N(R^{5a})C(O)OR^5$ で置換されており、同じかまたは異なっている1つ以上の R^6 で任意選択でさらに置換されており；

R^6 は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^7$ ； OR^7 ； $C(O)R^7$ ； $C(O)N(R^7R^{7a})$ ； $S(O)_2N(R^7R^{7a})$ ； $S(O)N(R^7R^{7a})$ ； $S(O)_2R^7$ ； $S(O)R^7$ ； $N(R^7)S(O)_2N(R^{7a}R^{7b})$ ； $N(R^7)S(O)N(R^{7a}R^{7b})$ ； SR^7 ； $N(R^7R^{7a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^7$ ； $N(R^7)C(O)R^{7a}$ ； $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$ ； $N(R^7)S(O)R^{7a}$ ； $N(R^7)C(O)N(R^{7a}R^{7b})$ ； $N(R^7)C(O)OR^{7a}$ ； $OC(O)N(R^7R^{7a})$ ；または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} は、H； $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^5 は、H； T^2 ；および $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上の R^8 で任意選択で置換されており；

R^8 は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^9$ ； OR^9 ； $C(O)R^9$ ； $C(O)N(R^9R^{9a})$ ； $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ ； $S(O)N(R^9R^{9a})$ ； $S(O)_2R^9$ ； $S(O)R^9$ ； $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$ ； $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$ ； SR^9 ； $N(R^9R^{9a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^9$ ； $N(R^9)C(O)R^{9a}$ ； $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$ ； $N(R^9)S(O)R^{9a}$ ； $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ ； $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ ； $OC(O)N(R^9R^{9a})$ ；または T^2 ；であり；

R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} は、H；および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

任意選択で、 R^5 、 R^{5b} は結合して、それらが結合している窒素原子と一緒に、環ヘテロ原子として少なくとも窒素原子を含有する4～7員ヘテロシクリル環；または8～11員ヘテロピシクリル環を形成しており、4～7員ヘテロシクリル環；および8～11員ヘテロピシクリル環は、同じかまたは異なっている1つ以上の R^{10} で任意選択で置換されており；

T^2 は、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル；4～7員ヘテロシクリル；8～11員ヘテロピシクリル；フェニル；ナフチル；インデニル；またはインダニルであり、 T^2 は、同じかまたは異なっている1つ以上の R^{10} で任意選択で置換されており；

R^{10} は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^{11}$ ； OR^{11} ；オキソ(=O)(この場合、その環は少なくとも部分的に飽和している)； $C(O)R^{11}$ ； $C(O)N(R^{11}R^{11a})$ ； $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$ ； $S(O)N(R^{11}R^{11a})$ ； $S(O)_2R^{11}$ ； $S(O)R^{11}$ ； $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$ ； $N(R^{11})S(O)N(R^{11a}R^{11b})$ ； SR^{11} ； $N(R^{11}R^{11a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{11}$ ； $N(R^{11})C(O)R^{11a}$ ； $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$ ； $N(R^{11})S(O)R^{11a}$ ； $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ ； $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$ ； $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$ ；または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上の R^{12} で任意選択で置換されており；

R^{11} 、 R^{11a} 、 R^{11b} は、H； $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^{12} は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^{13}$ ； OR^{13} ； $C(O)R^{13}$ ； $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)_2R^{13}$ ； $S(O)R^{13}$ ； $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ ； $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$ ； SR^{13} ； $N(R^{13}R^{13a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{13}$ ； $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ ； $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$ ； $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ ； $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ ； $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ ；または $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ ；であり、

R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} は、H；および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ ア

10

20

30

40

50

ルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^a 、 R^b は結合して $-(CR^{14}R^{14a})_p-S(O)_r-(CR^{14b}R^{14c})_q-$ を形成しており；

r は0、1または2であり；

p 、 q は0、1、2または3であり、但し $p+q$ は2、3または4であり；

R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} は、H；ハロゲン；CN；C(O)OR¹⁵；OR¹⁵；C(O)R¹⁵；C(O)N(R¹⁵R^{15a})；S(O)₂N(R¹⁵R^{15a})；S(O)N(R¹⁵R^{15a})；S(O)₂R¹⁵；S(O)R¹⁵；N(R¹⁵)S(O)₂N(R^{15a}R^{15b})；N(R¹⁵)S(O)N(R^{15a}R^{15b})；SR¹⁵；N(R¹⁵R^{15a})；NO₂；OC(O)R¹⁵；N(R¹⁵)C(O)R^{15a}；N(R¹⁵)S(O)₂R^{15a}；N(R¹⁵)S(O)R^{15a}；N(R¹⁵)C(O)N(R^{15a}R^{15b})；N(R¹⁵)C(O)OR^{15a}；OC(O)N(R¹⁵R^{15a})；またはC₁~₆アルキルからなる群から独立に選択され、C₁~₆アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のR¹⁶で任意選択で置換されており；

10

任意選択で、対R¹⁴、R^{14a}およびR^{14b}、R^{14c}の一方またはそれらの両方の対はオキソ基(=O)を形成しており；

任意選択で、R¹⁴、R^{14a}；R¹⁴、R^{14b}； $p>1$ の場合の2つの隣接するR¹⁴；および $q>1$ の場合の2つの隣接するR^{14b}からなる群から選択される対の1つは、結合して、それらが結合している環と一緒に、6~11員ヘテロビサイクルを形成しており；

R¹⁵、R^{15a}、R^{15b}は、H；C₁~₆アルキルからなる群から独立に選択され、C₁~₆アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R¹⁶は、ハロゲン；CN；C(O)OR¹⁷；OR¹⁷；C(O)R¹⁷；C(O)N(R¹⁷R^{17a})；S(O)₂N(R¹⁷R^{17a})；S(O)N(R¹⁷R^{17a})；S(O)₂R¹⁷；S(O)R¹⁷；N(R¹⁷)S(O)₂N(R^{17a}R^{17b})；N(R¹⁷)S(O)N(R^{17a}R^{17b})；SR¹⁷；N(R¹⁷R^{17a})；NO₂；OC(O)R¹⁷；N(R¹⁷)C(O)R^{17a}；N(R¹⁷)S(O)₂R^{17a}；N(R¹⁷)S(O)R^{17a}；N(R¹⁷)C(O)N(R^{17a}R^{17b})；N(R¹⁷)C(O)OR^{17a}；またはOC(O)N(R¹⁷R^{17a})；であり、

20

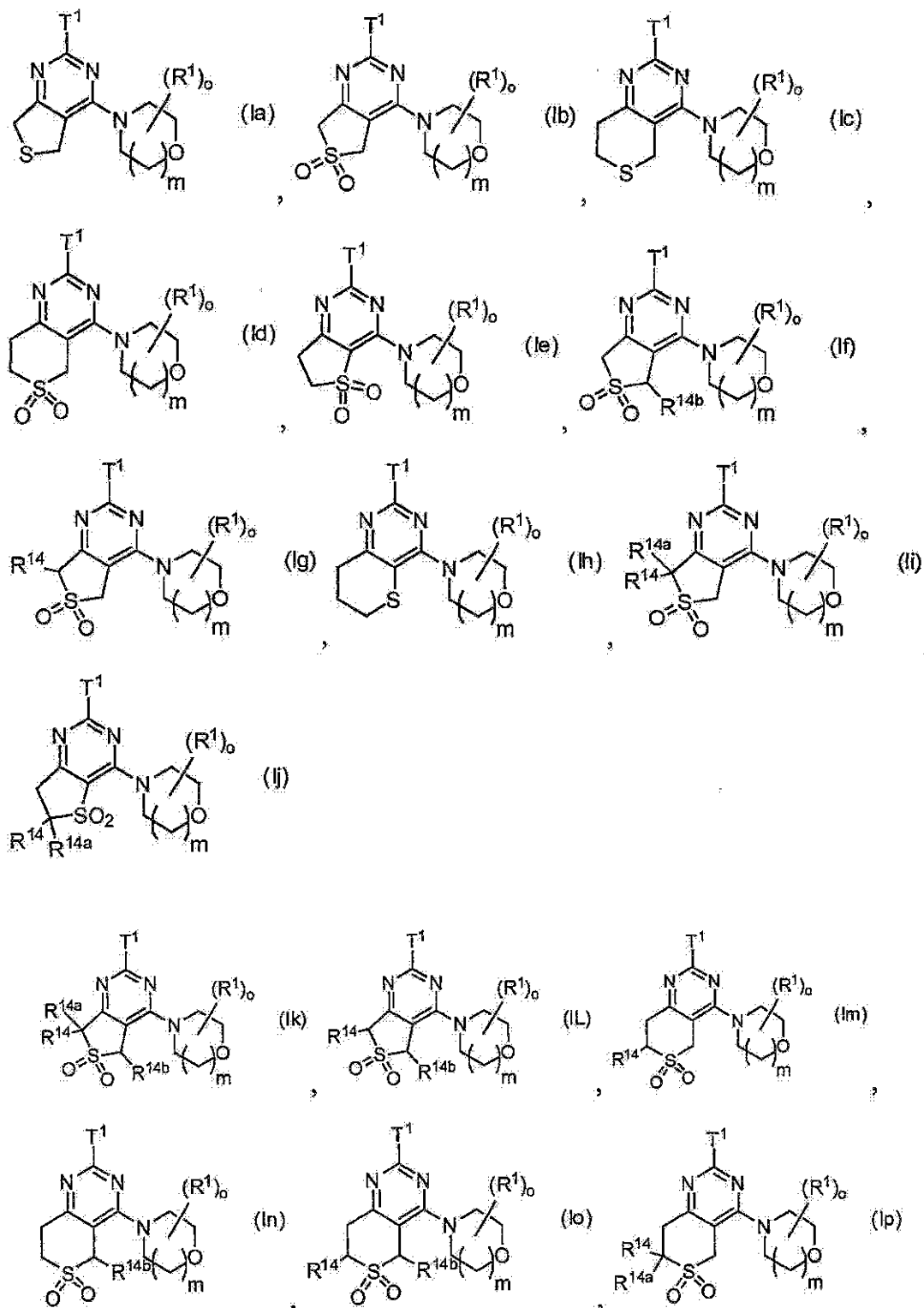
R¹⁷、R^{17a}、R^{17b}は、H；C₁~₆アルキルからなる群から独立に選択され、C₁~₆アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されている)

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式(I)においてR^aおよびR^bが式(Ia)~(Ip)：

【化 2】

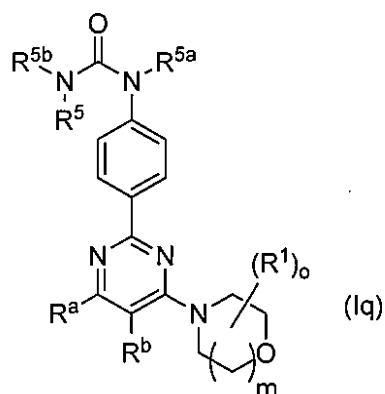


[式中、 T^1 、 R^1 、 o 、 m 、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} は請求項 1 に記載される意味を有する]のうちの 1 つを与えるように選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式(I)において T^1 が式(Iq):

【化 3】



10

[式中、 o 、 m 、 R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} は請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載される意味を有する]

を与えるように定義される、請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

R^{5a} 、 R^{5b} がHであり、 R^5 が、同じかまたは異なっている、F； OR^9 ；および $\text{N}(\text{R}^9\text{R}^{9a})$ からなる群から選択される1つ以上の R^8 で任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 5】

R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} がH；F；エチル；およびメチルからなる群から独立に選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が非置換 C_{1-6} アルキル；または1つの R^3 で置換された C_{1-6} アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

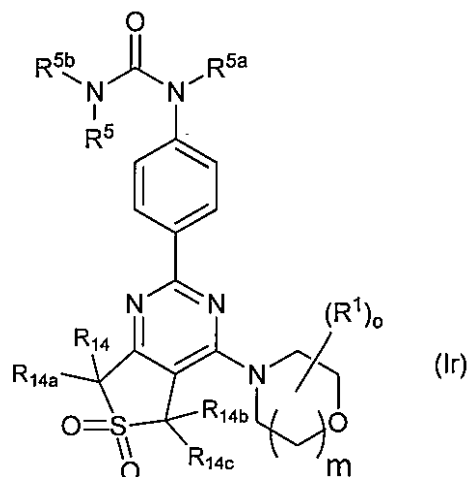
2つの R^1 が、それらが結合している環と一緒に結合して8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルまたは3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル環を形成している、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 8】

式(I)において R^a 、 R^b 、 T^1 が式(Ir)：

【化 4】



40

[式中、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} 、 R^1 、 o 、 m は請求項 1 ~ 7 のいずれか1項に記載されるとおりに定義される]

を与えるように定義される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 9】

R^{5b}およびR^{5a}がHであり、R⁵が、同じかまたは異なっている1つ以上のR⁸で任意選択で置換されたC₁ - C₆アルキルである、あるいは、R⁵が、同じかまたは異なっている1つ以上のR¹⁰で任意選択で置換されたC₃ - C₇シクロアルキルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁵がシクロプロピル、メチル、エチル、フルオロエチル、ヒドロキシエチル、ジフルオロエチル、イソプロピル、フルオロプロピル、ピリジニルまたはオキセタニルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

(R¹)₃が3位で結合している、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

化合物が以下：

1-シクロプロピル-3-(4-(4-モルホリノ-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-エチル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-メチル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-(2-フルオロエチル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素；

(R)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-フルオロエチル)尿素；

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)尿素；

(S)-1-イソプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチ

10

20

30

40

50

エノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-(3-フルオロプロピル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(3-フルオロプロピル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

10

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-5,5-ジオキシド-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-7,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-モルホリノ-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

20

1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素;

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素;

(S)-1-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(ピリジン-4-イル)尿素;

(S)-1-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素;

30

1-シクロプロピル-3-(4-((R)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-((S)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(6,6-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-5,5-ジオキシド-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-((R)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

40

1-エチル-3-(4-((S)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ)-7-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(7-フルオロ-7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(5,7-ジメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-

50

5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

1-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-プロピル尿素 ;

1-(シクロプロピルメチル)-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

1-シクロプロピル-3-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-((R)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

1-シクロプロピル-3-(4-(5-エチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

1-エチル-3-(2-フルオロ-4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

1-エチル-3-(4-((R)-4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

1-エチル-3-(4-((S)-4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

(R)-1-シクロプロピル-3-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

(R)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素 ;

(S)-1-エチル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素 ;

1-メチル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素 ;

1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素 ;

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-フルオロエチル)尿素 ;

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素 ;

1-シクロプロピル-3-(4-((S)-5-メチル-4-((R)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

(S)-1-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-3-メチル尿素 ;

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-3-メチル尿素 ;

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-3-メチル尿素 ;

1-エチル-3-(4-(5-エチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素 ;

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(オキセタン-3-イル)尿素 ;

10

20

30

40

50

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-3-エチル尿素；

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(5,7-ジメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(2-フルオロエチル)-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(4-(7,7-ジメチル-4-モルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素；

1-メチル-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(3-フルオロ-4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素；

1-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ))-5,7,7-トリメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-3-メチル尿素；

1-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ))-5,7,7-トリメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素；

1-(2-フルオロエチル)-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-モルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；および

1-シクロプロピル-3-(4-((R)-5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

薬学的に許容される担体と一緒に、任意選択で1つ以上の他の医薬組成物と組み合わせて、請求項 1 ~ 12 のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 14】

医薬として使用するための請求項 1 ~ 12 のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

免疫学的、炎症性または自己免疫性疾患、アレルギー性の障害または疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、増殖性疾患、心臓血管疾患、代謝性疾患または神経変性疾患、自己食食関連疾患またはウイルス感染症から選択されるmTORに関連する疾患または障害を治療または防止する方法において使用するための請求項 1 ~ 12 のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

増殖性疾患が癌である、請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

免疫学的、炎症性または自己免疫性疾患、アレルギー性の障害または疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、増殖性疾患、心臓血管疾患、代謝性疾患または神経変性疾患、自己食食関連疾患またはウイルス感染症から選択されるmTORに関連する疾患または障害を治療または防止する方法において使用するための医薬の製造のための請求項 1 ~ 12 のいずれ

10

20

30

40

50

か1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項18】

増殖性疾患が癌である、請求項17に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、シグナル伝達、増殖およびサイトカイン分泌などの細胞活性を調節するためのタンパク質キナーゼ活性を調節するのに有用な、薬学的に許容される塩、プロドラッグおよび代謝産物を含めた新規な種類のキナーゼ阻害剤に関する。より詳細には、本発明は、キナーゼ活性、特にmTOR活性、および上記した細胞活性に関するシグナル伝達経路を、阻害、制御および/または調節する化合物を提供するものである。さらに本発明は、例えば、免疫学的、炎症性、自己免疫性、アレルギー性の障害、または癌などの増殖性疾患などの疾患の治療のための前記化合物を含む医薬組成物に関する。

10

【背景技術】

【0002】

キナーゼは、タンパク質、脂質、糖類、ヌクレオシドおよび他の細胞代謝産物のリン酸化に触媒作用を及ぼし、真核細胞生理学のすべての側面において重要な役割を果たす。特に、タンパク質キナーゼおよび脂質キナーゼは、成長因子、サイトカインまたはケモカインなどの細胞外のメディエーターまたは刺激に応答した細胞の活性化、成長、分化および生存を制御するシグナル伝達事象に関与する。一般に、タンパク質キナーゼは、2つのグループ、すなわち、チロシン残基を優先的にリン酸化するものと、セリンおよび/またはトレオニン残基を優先的にリン酸化するものとに分類される。

20

【0003】

不適切に高いタンパク質キナーゼ活性は、癌、代謝性疾患および自己免疫性/炎症性障害を含む多くの疾患に関与する。これは、酵素の変異、過剰発現または不適切な活性化に起因する機序の制御の失敗によって、直接的または間接的に引き起こされ得る。こうした場合のすべてにおいて、キナーゼの選択的阻害は有益な効果をもつと期待される。

【0004】

mTOR(FRAPまたはRAFT1としても知られている「ラパマイシンの哺乳動物標的」)は、最近の薬物発見の試みの中心となってきた(Tsangら、2007年、Drug Discovery Today 12、112~124頁)。mTORタンパク質は、移植拒絶反応を防止するのに用いられる薬物であるラパマイシンの免疫抑制効果のための薬物標的であることが発見された。ラパマイシンは、細胞内タンパク質「12kDAのFK-506結合タンパク質」(FKBP12)と結合し、次にmTORと結合してそれを阻害する薬物-受容体複合体を生成することによる機能獲得機序によって機能する。したがって、ラパマイシンは、ラパマイシンと2つのタンパク質FKBP12およびmTORからなる三重複合体の生成を誘発する。

30

【0005】

mTORタンパク質は、これまでに配列決定がなされているすべての真核生物において存在する289kDAの大きなキナーゼである(Schmelzle and Hall、2000年、Cell 103、253~262頁)。カルボキシ末端「ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)関連キナーゼ」(PIKK)ドメインの配列は、種の間で高度に保存されており、セリンおよびトレオニンキナーゼ活性を示すが、脂質キナーゼ活性は検出不可能である。無傷のPIKKドメインが、mTORのすべての公知の機能のために必要である。FKBP12-ラパマイシン結合(FRB)ドメインは、PIKKドメインと近接して位置しており、FKBP12と結合したラパマイシンと結合する疎水性ポケットを形成する。FRBドメインは、キナーゼドメインの酵素活性を直接阻害することはないようである。1つの説明は、FKBP12-ラパマイシンが、立体障害のため、mTORとその基質の相互作用を防止するということである。mTORのN末端は、HEATリピートと称される37~43個のアミノ酸のおおよそ20のタンデムリピートからなる。このHEATリピートは、Raptorなどのタンパク質結合パートナーと相互に作用する。

40

【0006】

50

mTORは、少なくとも2つの異なるタンパク質複合体、mTORC1とmTORC2を形成することができる。mTORC1タンパク質複合体において、mTORは、タンパク質RaptorおよびmLST8/G Lと相互に作用し、p70S6Kおよび4E-BP1などのエフェクターをリン酸化してmRNA翻訳およびタンパク質合成を促進することによって細胞成長を制御する。mTORC1複合体は、インスリンシグナル伝達と併せて、栄養シグナル(例えばアミノ酸の利用可能性)を感知することに関与している。mTORC1におけるmTORの活性は、ラパマイシンによって阻害することができる。

【0007】

第2のタンパク質複合体mTORC2は、タンパク質mTOR、Rictor、mLST8/G LおよびSin1からなり、アクチンの組織化に関係している。mTORC2は当初ラパマイシン非感受性と説明されていた。最近の出版物によれば、ラパマイシンは、mTORC2タンパク質複合体の構築の妨害による間接的機序を介した長期間の処理後、mTORC2の機能に影響を及ぼすことが実証されている(Sarbassovら、2006年、Molecular Cell 22、159~168頁)。

10

【0008】

mTORの生物学的機能は、成長因子、栄養素、エネルギーおよびストレスを含む様々な細胞外および細胞内シグナルの中心的制御因子の機能である。成長因子およびホルモン(例えば、インスリン)誘発mTOR活性化は、PI3キナーゼ、Aktおよび結節硬化タンパク質複合体(TSC)によって媒介される。例えば、mTORは、細胞増殖、血管形成および細胞代謝の中心的制御因子として作用する(Tsangら、2007年、Drug Discovery Today 12、112~124頁)。その免疫抑制効果に加えて、ラパマイシン(シロリムス)は、血管平滑筋細胞の増殖の効

20

能ある阻害剤であり、冠動脈ステントで使用される抗再狭窄薬としてFDAにより承認されている。さらに、ラパマイシンは、いくつかのインビトロおよび動物モデルで抗腫瘍活性を示すことが観察されている(Faivreら、2006年、Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8):671~688頁)。

【0009】

ラパマイシンの治療可能性のため、いくつかの製薬会社が、その分子の薬物速度論的特性を改善するラパマイシン類似体の開発を開始した(Tsangら、2007年、Drug Discovery Today 12、112~124頁)。例えば、CCI-779(テムシロリムス)は、静脈内および経口処方物のための、ラパマイシンのより水溶性のエステル誘導体の代表である。CCI-779は、細胞系において単独かまたは細胞毒性剤と組み合わせて抗腫瘍活性を有する。RAD-001(エベロリムス)は、経口投与用に開発された、ラパマイシンのヒドロキシエチルエーテル誘導体である。AP23573(デフェロリムス(deferolimus))は、経口かまたは静脈内投与のために開発されている。

30

【0010】

一般に、ラパマイシン誘導体は、同じ分子機序、三重のラパマイシン-FKBP12-mTOR複合体の誘発によって作用する。mTORの機能は、キナーゼ機能の阻害剤によって同等にまたはより効果的に阻害される可能性があると考えられる。例えば、これは、mTORキナーゼドメインのATP結合ポケットと相互に作用する化合物を特定することによって達成可能である。例えば、Torin1は、両方のmTOR複合体と直接結合し、ラパマイシンより効率的に細胞成長および増殖を弱める、可能性のある選択的なATP競合的mTOR阻害剤である(Thoreenら、2009年、J Biol. Chem. 284(12):8023~32頁; Feldmanら、2009年、PLOS Biology 7(2):e38)。

40

【0011】

mTORに関連した疾患および障害はさらに、例えばWO-A2008/116129、WO-A2008/115974、WO-A2008/023159、WO-A2009/007748、WO-A2009/007749、WO-A2009/007750、WO-A2009/007751、WO-A2011/011716に記載されている。

【0012】

例えば抗癌剤のような、医療分野で有用である可能性のあるいくつかのmTOR阻害剤が、文献に報告されている(Faivreら、2006、Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8):671~688頁)。WO-A2008/116129では、イミダゾロピリミジン類似体が、混合されたmTORおよびPI3Kキナー

50

ゼ阻害剤として記載されている。WO-A2008/115974に、ピラゾロピリミジン類似体が、混合されたmTORおよびPI3Kキナーゼ阻害剤として記載されている。mTORキナーゼおよび/またはPI3K酵素活性化化合物としての他のピリミジン誘導体は、WO-A2008/023159、WO-A2009/007748、WO-A2009/007749、WO-A2009/007750、WO-A2009/007751、WO-A2010/103094、WO-A2010/120994およびWO-A2010/120998に開示されている。

【 0 0 1 3 】

PI3KキナーゼおよびmTOR阻害剤としてトリアジン化合物が、WO2009/143313A1、WO2009/143317A1およびWO2010/096619A1に記載されている。

【 0 0 1 4 】

さらに、mTOR阻害剤が、出願番号PCT/EP2012/055953およびPCT/EP2012/068590ならびにWO2011/107585A1の国際特許出願に記載されている。

【 0 0 1 5 】

非置換の配座固定された環状スルホンが、効能のある選択的なmTORキナーゼ阻害剤として、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters、2012年、22(15)、5114～5117頁に記載されている。

【 0 0 1 6 】

他のキナーゼの阻害は望ましくない副作用を引き起こす可能性があるため、他のキナーゼより高い効能でmTORを阻害する選択的mTOR阻害剤は、有利な治療特性をもつ可能性がある。と期待される(Richardら、2011年、Current Opinion Drug Discovery and Development 13(4):428～440頁)。特に、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ(PI3K)ファミリー(例えばPI3K、PI3K、PI3KおよびPI3K)のメンバーおよびPI3K関連キナーゼ(例えば、DMA-PK、ATMおよびATR)に対する選択性が重要である可能性がある。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 7 】

【 特許文献 1 】 WO-A2008/116129

【 特許文献 2 】 WO-A2008/115974

【 特許文献 3 】 WO-A2008/023159

【 特許文献 4 】 WO-A2009/007748

【 特許文献 5 】 WO-A2009/007749

【 特許文献 6 】 WO-A2009/007750

【 特許文献 7 】 WO-A2009/007751

【 特許文献 8 】 WO-A2011/011716

【 特許文献 9 】 WO-A2010/103094

【 特許文献 1 0 】 WO-A2010/120998

【 特許文献 1 1 】 WO2009/143313A1

【 特許文献 1 2 】 WO2009/143317A1

【 特許文献 1 3 】 WO2010/096619A1

【 特許文献 1 4 】 PCT/EP2012/055953

【 特許文献 1 5 】 PCT/EP2012/068590

【 特許文献 1 6 】 WO2011/107585A1

【 非特許文献 】

【 0 0 1 8 】

【 非特許文献 1 】 Tsangら、2007年、Drug Discovery Today 12、112～124頁

【 非特許文献 2 】 Schmelzle and Hall、2000年、Cell 103、253～262頁

【 非特許文献 3 】 Sarbassovら、2006年、Molecular Cell 22、159～168頁

【 非特許文献 4 】 Faivreら、2006年、Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8):671～688頁

【 非特許文献 5 】 Thoreenら、2009年、J Biol. Chem. 284(12):8023～32頁

【 非特許文献 6 】 Feldmanら、2009年、PLOS Biology 7(2):e38

【 非特許文献 7 】 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters、2012年、22(15)、5114

10

20

30

40

50

~ 5117頁

【非特許文献 8】Richardら、2011年、Current Opinion Drug Discovery and Development 13(4):428 ~ 440頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

mTOR阻害剤は当業界で公知であるがそれでも、活性、選択性およびADME特性のような、少なくとも部分的により効果的な薬学関連特性を有する、さらなるmTOR阻害剤の提供に対するニーズがある。

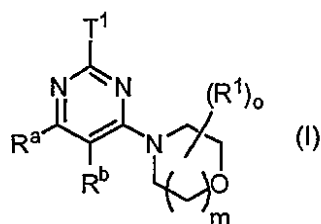
【課題を解決するための手段】

10

【0020】

したがって、本発明は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する：

【化1】



20

【0021】

(式中、

m は1または2であり；

o は1、2、3または4であり；

各 R^1 は、H；ハロゲン；CN；C(O)OR²；OR^{2a}；オキソ(=O)；C(O)R²；C(O)N(R²R^{2a})；S(O)₂N(R²R^{2a})；S(O)N(R²R^{2a})；S(O)₂R²；S(O)R²；N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b})；N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b})；SR²；N(R²R^{2a})；NO₂；OC(O)R²；N(R²)C(O)R^{2a}；N(R²)S(O)₂R^{2a}；N(R²)S(O)R^{2a}；N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b})；N(R²)C(O)OR^{2a}；OC(O)N(R²R^{2a})；およびC₁ ~ 6アルキルからなる群から独立に選択され、C₁ ~ 6アルキルは同じかまたは異なっている1つ以上のR³で任意選択で置換されており；

30

任意選択で、2つの R^1 は、それらが結合している環と一緒に結合して8 ~ 11員ヘテロビサイクル(heterobicycle)を形成しており；

R²、R^{2a}、R^{2b}は、H；C₁ ~ 6アルキルからなる群から独立に選択され、C₁ ~ 6アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R³は、ハロゲン；CN；C(O)OR⁴；OR⁴；C(O)R⁴；C(O)N(R⁴R^{4a})；S(O)₂N(R⁴R^{4a})；S(O)N(R⁴R^{4a})；S(O)₂R⁴；S(O)R⁴；N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a}R^{4b})；N(R⁴)S(O)N(R^{4a}R^{4b})；SR⁴；N(R⁴R^{4a})；NO₂；OC(O)R⁴；N(R⁴)C(O)R^{4a}；N(R⁴)S(O)₂R^{4a}；N(R⁴)S(O)R^{4a}；N(R⁴)C(O)N(R^{4a}R^{4b})；N(R⁴)C(O)OR^{4a}；またはOC(O)N(R⁴R^{4a})；であり、

R⁴、R^{4a}、R^{4b}は、H；およびC₁ ~ 6アルキルからなる群から独立に選択され、C₁ ~ 6アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

40

T¹は、フェニル；または5 ~ 6員芳香族複素環であり、T¹は、N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R⁵)またはN(R^{5a})C(O)OR⁵で置換されており、同じかまたは異なっている1つ以上のR⁶で任意選択でさらに置換されており；

R⁶は、ハロゲン；CN；C(O)OR⁷；OR⁷；C(O)R⁷；C(O)N(R⁷R^{7a})；S(O)₂N(R⁷R^{7a})；S(O)N(R⁷R^{7a})；S(O)₂R⁷；S(O)R⁷；N(R⁷)S(O)₂N(R^{7a}R^{7b})；N(R⁷)S(O)N(R^{7a}R^{7b})；SR⁷；N(R⁷R^{7a})；NO₂；OC(O)R⁷；N(R⁷)C(O)R^{7a}；N(R⁷)S(O)₂R^{7a}；N(R⁷)S(O)R^{7a}；N(R⁷)C(O)N(R^{7a}R^{7b})；N(R⁷)C(O)OR^{7a}；OC(O)N(R⁷R^{7a})；またはC₁ ~ 6アルキルであり、C₁ ~ 6アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^{5a}、R^{5b}、R⁷、R^{7a}、R^{7b}は、H；C₁ ~ 6アルキルからなる群から独立に選択され、C₁ ~ 6ア

50

ルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；
 R^5 は、H； T^2 ；および $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上の R^8 で任意選択で置換されており；

R^8 は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^9$ ； OR^9 ； $C(O)R^9$ ； $C(O)N(R^9R^{9a})$ ； $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ ； $S(O)N(R^9R^{9a})$ ； $S(O)_2R^9$ ； $S(O)R^9$ ； $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$ ； $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$ ； SR^9 ； $N(R^9R^{9a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^9$ ； $N(R^9)C(O)R^{9a}$ ； $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$ ； $N(R^9)S(O)R^{9a}$ ； $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ ； $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ ； $OC(O)N(R^9R^{9a})$ ；または T^2 ；であり；

R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} は、H；および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

任意選択で、 R^5 、 R^{5b} は結合して、それらが結合している窒素原子と一緒に、環ヘテロ原子として少なくとも窒素原子を含有する4～7員ヘテロシクリル環；または8～11員ヘテロビシクリル環を形成しており、4～7員ヘテロシクリル環；および8～11員ヘテロビシクリル環は、同じかまたは異なっている1つ以上の R^{10} で任意選択で置換されており；

T^2 は、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル；4～7員ヘテロシクリル；4～7員ヘテロアリアル；8～11員ヘテロビシクリル；フェニル；ナフチル；インデニル；またはインダニルであり、 T^2 は、同じかまたは異なっている1つ以上の R^{10} で任意選択で置換されており；

R^{10} は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^{11}$ ； OR^{11} ；オキソ(=O)(この場合、その環は少なくとも部分的に飽和している)； $C(O)R^{11}$ ； $C(O)N(R^{11}R^{11a})$ ； $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$ ； $S(O)N(R^{11}R^{11a})$ ； $S(O)_2R^{11}$ ； $S(O)R^{11}$ ； $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$ ； $N(R^{11})S(O)N(R^{11a}R^{11b})$ ； SR^{11} ； $N(R^{11}R^{11a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{11}$ ； $N(R^{11})C(O)R^{11a}$ ； $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$ ； $N(R^{11})S(O)R^{11a}$ ； $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ ； $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$ ； $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$ ；または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上の R^{12} で任意選択で置換されており；

R^{11} 、 R^{11a} 、 R^{11b} は、H； $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^{12} は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^{13}$ ； OR^{13} ； $C(O)R^{13}$ ； $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)_2R^{13}$ ； $S(O)R^{13}$ ； $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ ； $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$ ； SR^{13} ； $N(R^{13}R^{13a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{13}$ ； $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ ； $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$ ； $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ ； $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ ； $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ ；または $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ ；であり、

R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} は、H；および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^a 、 R^b は結合して $-(CR^{14}R^{14a})_p-S(O)_r-(CR^{14b}R^{14c})_q-$ を形成しており；

r は0、1または2であり；

p 、 q は0、1、2または3であり、但し $p+q$ は2、3または4であり；

R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} は、H；ハロゲン；CN； $C(O)OR^{15}$ ； OR^{15} ； $C(O)R^{15}$ ； $C(O)N(R^{15}R^{15a})$ ； $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$ ； $S(O)N(R^{15}R^{15a})$ ； $S(O)_2R^{15}$ ； $S(O)R^{15}$ ； $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$ ； $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$ ； SR^{15} ； $N(R^{15}R^{15a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{15}$ ； $N(R^{15})C(O)R^{15a}$ ； $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$ ； $N(R^{15})S(O)R^{15a}$ ； $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$ ； $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$ ； $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$ ；または $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上の R^{16} で任意選択で置換されており；

任意選択で、 R^{14} 、 R^{14a} および R^{14b} 、 R^{14c} の一方またはそれらの両方の対はオキソ基(=O)を形成しており；

任意選択で、 R^{14} 、 R^{14a} ； R^{14} 、 R^{14b} ； $p>1$ の場合の2つの隣接する R^{14} ；および $q>1$ の場合の2つの隣接する R^{14b} からなる群から選択される対の1つは、結合して、それらが結合している環と一緒に、6～11員ヘテロビサイクルを形成しており；

R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{15b} は、H； $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^{16} は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^{17}$ ； OR^{17} ； $C(O)R^{17}$ ； $C(O)N(R^{17}R^{17a})$ ； $S(O)_2N(R^{17}R^{17a})$ ； $S(O)N(R^{17}R^{17a})$ ； $S(O)_2R^{17}$ ； $S(O)R^{17}$ ； $N(R^{17})S(O)_2N(R^{17a}R^{17b})$ ； $N(R^{17})S(O)N(R^{17a}R^{17b})$ ； SR^{17} ； $N(R^{17}R^{17a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{17}$ ； $N(R^{17})C(O)R^{17a}$ ； $N(R^{17})S(O)_2R^{17a}$ ； $N(R^{17})S(O)R^{17a}$ ； $N(R^{17})C(O)N(R^{17a}R^{17b})$ ； $N(R^{17})C(O)OR^{17a}$ ；または $OC(O)N(R^{17}R^{17a})$ ；であり、

10

20

30

40

50

R^{17} 、 R^{17a} 、 R^{17b} は、H； $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されている)。

【発明を実施するための形態】

【0022】

変数または置換基を異なる変形体の群から選択することができ且つそうした変数または置換基が2回以上出現する場合、それぞれの変形体は同じであっても異なってもよい。

【0023】

本発明の意味内において、用語は以下の通り使用される：

「任意選択で置換された」という用語は、置換されていないかまたは置換されていることを意味する。これらに限定されるものではないが、一般に、「1つ以上の置換基」は、1つ、2つまたは3つ、好ましくは1つまたは2つ、より好ましくは1つの置換基を意味する。一般にこれらの置換基は同じであっても異なってもよい。

【0024】

「アルキル」は、直鎖または分枝炭素鎖を意味する。アルキル炭素の各水素は、本明細書でさらに規定されるような置換基で置き換えられていてよい。

【0025】

「 $C_1 \sim 4$ アルキル」は、1～4個の炭素原子を有するアルキル鎖、例えば分子の末端に存在する場合：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、または分子の2つの部分がアルキル基によって連結されている場合、例えば-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₂)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(C₂H₅)-、-C(CH₃)₂-を意味する。 $C_1 \sim 4$ アルキル炭素の各水素は、本明細書でさらに規定されるような置換基で置き換えられていてよい。

【0026】

「 $C_1 \sim 6$ アルキル」は1～6個の炭素原子を有するアルキル鎖、例えば分子の末端に存在する場合： $C_1 \sim 4$ アルキル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル；*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、または分子の2つの部分がアルキル基によって連結されている場合、例えば-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH(C₂H₅)-、-C(CH₃)₂-を意味する。 $C_1 \sim 6$ アルキル炭素の各水素は、本明細書でさらに規定されるような置換基で置き換えられていてよい。

【0027】

「 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル」または「 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環」は、3～7個の炭素原子を有する環状アルキル鎖、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルを意味する。シクロアルキル炭素の各水素は、本明細書でさらに規定されるような置換基で置き換えられていてよい。

【0028】

「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。一般に、ハロゲンはフルオロまたはクロロであることが好ましい。

【0029】

「4～7員ヘテロシクリル」または「4～7員複素環」は、少なくとも1個の環原子～最大で4個の環原子が硫黄(-S(O)-、-S(O)₂-を含む)、酸素および窒素(=N(O)-を含む)からなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられており、その環が炭素または窒素原子を介して分子の残りと連結されている、最大数までの二重結合(完全に、部分的に飽和しているまたは飽和していない芳香環または非芳香環)を含むことができる4、5、6または7個の環原子を有する環を意味する。4～7員複素環についての例は、アゼチジン、オキセタン、チエタン、フラン、チオフェン、ピロール、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾール、オキサゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、チアゾール、チアゾリン、イソチアゾール、イソチアゾリン、チアジアゾール、チアジアゾリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリ

10

20

30

40

50

ジン、チアジアゾリジン、スルホラン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、イミダゾリジン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ジアゼパン、アゼピンまたはホモピペラジンである。「5～6員ヘテロシクリル」または「5～6員複素環」という用語は、それに応じて定義される。

【0030】

「6～11員ヘテロビシクリル」または「6～11員ヘテロビサイクル」は、少なくとも1個の環原子が両方の環で共有されており、少なくとも1個の環原子から最大で6個の環原子(好ましくは最大で5個、より好ましくは最大で4個、より好ましくは最大で3個の環原子)が硫黄(-S(O)-、-S(O)₂-を含む)、酸素および窒素(=N(O)-を含む)からなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられており、その環が炭素または窒素原子を介して分子の残りと連結されている、最大数までの二重結合(完全に、部分的に飽和しているまたは飽和していない芳香環または非芳香環)を含むことができる6～11個の環原子を有する2つの環の複素環式系を意味する。6～11員ヘテロビサイクルについての例は、インドール、インドリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンズイミダゾリン、キノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、デカヒドロキノリン、イソキノリン、デカヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロイソキノリン、ベンズアゼピン、プリンまたはプテリジンである。6～11員ヘテロビサイクルという用語は、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンなどの2つの環のスピロ構造または8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタンなどの橋かけ型複素環も含む。「8～11員ヘテロビシクリル」または「8～11員ヘテロビサイクル」という用語は、それに応じて定義される。

【0031】

「5～6員芳香族ヘテロシクリル」または「5～6員芳香族複素環」は、少なくとも1個の炭素原子が硫黄(-S(O)-、-S(O)₂-を含む)、酸素および窒素(=N(O)-を含む)からなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられている、シクロペンタジエニルまたはベンゼンから誘導される複素環を意味する。そうした複素環についての例は、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ピラニウム、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアゾール、テトラゾールである。

【0032】

好ましい式(I)の化合物は、その中に含まれる残基の1つ以上が以下に示す意味を有する化合物であり、好ましい置換基定義のすべての組合せが本発明の対象である。式(I)のすべての好ましい化合物に関して、本発明は、すべての互変異性および立体異性の形態およびすべての比でのその混合物ならびにそれらの薬学的に許容される塩も含む。

【0033】

本発明の好ましい実施形態では、以下で挙げる置換基は独立に以下の意味を有する。したがって、これらの置換基の1つ以上は以下で示す好ましいまたはより好ましい意味をもつことができる。

【0034】

好ましくは、式(I)において、R^aおよびR^bは、式(Ia)～(Ij):

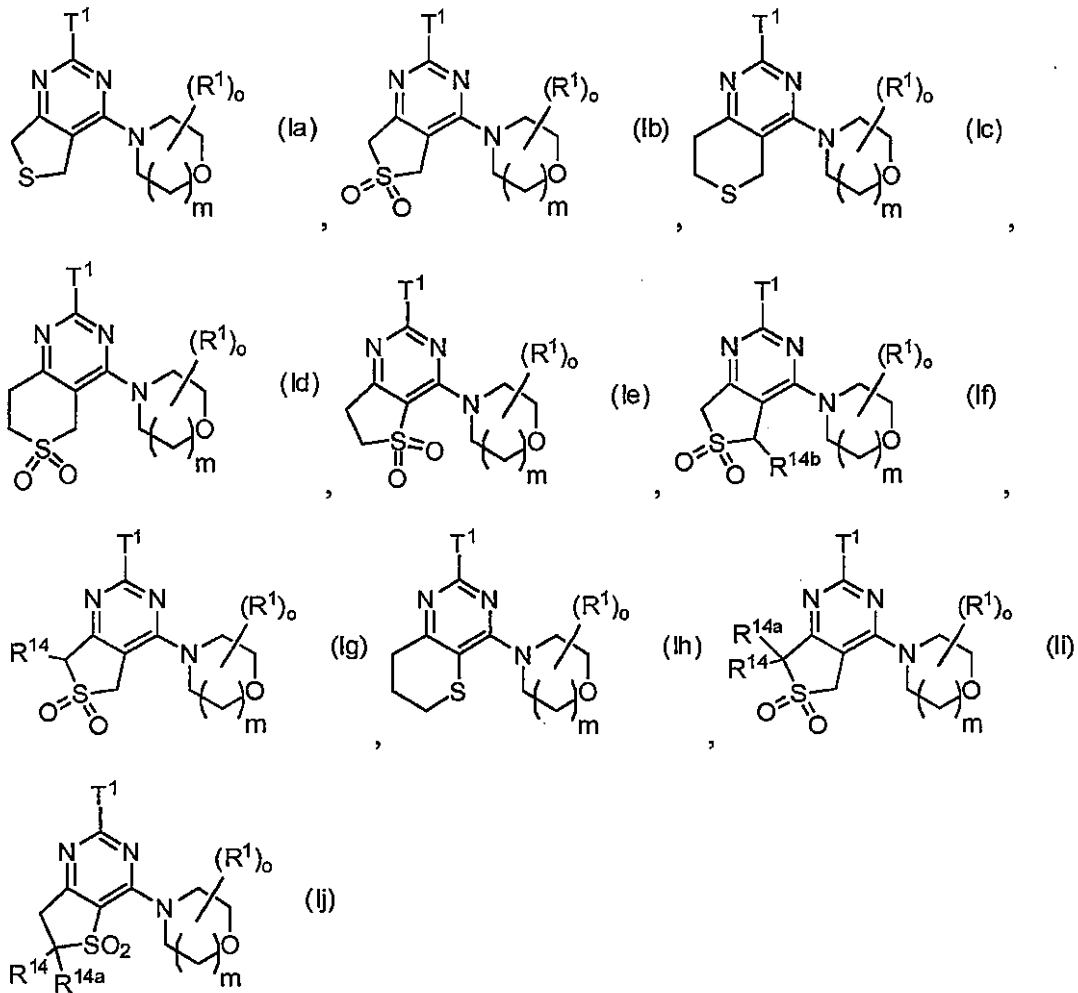
10

20

30

40

【化2】



10

20

【0035】

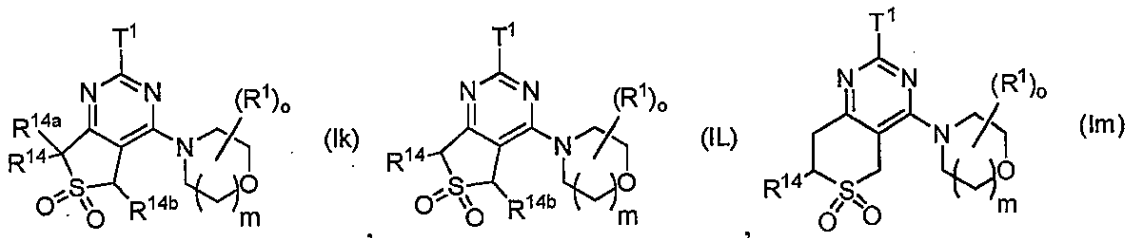
(式中、 T^1 、 R^1 、 o 、 m 、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} は上記で示した意味を有する)
 の1つがもたらされるように選択される。より好ましいのは、(Ib)、(If)および(Ii)、特に(Ii)である。

30

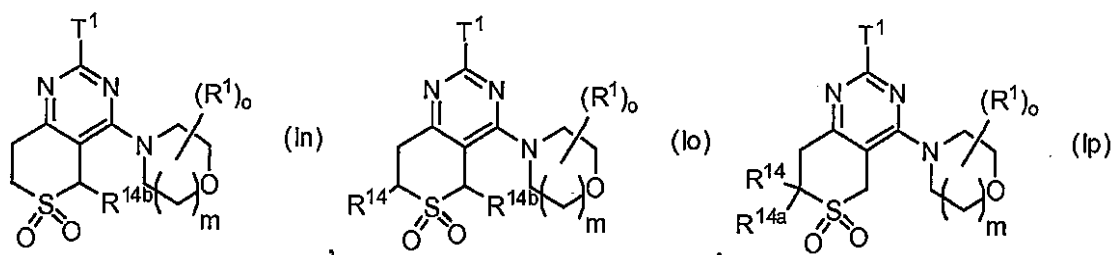
【0036】

好ましくは、式(I)において、 R^a および R^b は、式(Ik)~(Ip):

【化3】



40



【 0 0 3 7 】

(式中、 T^1 、 R^1 、 o 、 m 、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} は上記で示した意味を有する)
の1つがもたらされるように選択される。最も好ましいのは、(Ik)である。

10

【 0 0 3 8 】

好ましくは、 T^1 はフェニルであり、 T^1 は $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^5)$ または $N(R^{5a})C(O)OR^5$ で置換されており、同じかまたは異なっている1つ以上の R^6 で任意選択でさらに置換されている。

【 0 0 3 9 】

好ましくは、 T^1 は $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^5)$ で置換されており、同じかまたは異なっている1つ以上の R^6 で任意選択でさらに置換されている。

【 0 0 4 0 】

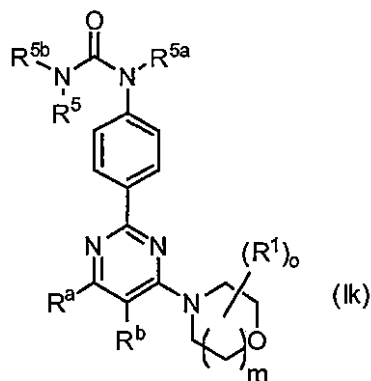
好ましくは、 T^1 は1つ以上の R^6 でさらに置換されていない。

20

【 0 0 4 1 】

好ましくは、式(I)において、 T^1 は式(Ik)

【 化 4 】



30

【 0 0 4 2 】

(式中、 o 、 m 、 R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} は上記で示した意味を有する)
がもたらされるように定義される。

【 0 0 4 3 】

好ましくは、 R^{5a} 、 R^{5b} はHである。

【 0 0 4 4 】

好ましくは、 R^5 は T^2 であり、 T^2 は、置換されていないかまたは同じかもしくは異なっている1つ以上の R^{10} で置換されており、 T^2 はフェニル；ピリジル；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；オキセタニル；またはテトラヒドロフラニルである。より好ましくは、 T^2 はシクロプロピルである。より好ましくは、 T^2 は置換されていない。

40

【 0 0 4 5 】

好ましくは、 R^5 は非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【 0 0 4 6 】

好ましくは、 R^5 は、同じかまたは異なっており、F； OR^9 ；および $N(R^9R^{9a})$ からなる群から選択される1つ以上の R^8 で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

50

【0047】

好ましくは、 r は0または2である。好ましくは、 r は1または2である。さらにより好ましくは、 r は2である。

【0048】

好ましくは、 p 、 q は1、2または3である。したがって、 p と q はどちらも0でないことが好ましい。

【0049】

好ましくは、 $p+q$ は2または3である。

【0050】

より好ましくは、 p と q はどちらも1である。

10

【0051】

さらにより好ましくは、 p と q はどちらも1であり、 r は2である。

【0052】

好ましくは、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} のうちの多くて2つはH以外のものである。したがって、一実施形態では、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} のどれもH以外のものではない。他の実施形態では、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} のうちの1つがH以外のものであり；第3の実施形態では、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} のうちの2つがH以外のものである。 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} および R^{14c} の少なくとも1つがH以外のものであることが好ましい。

【0053】

R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} のうちの3つがH以外のものであることが好ましい。

20

【0054】

好ましくは、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} はH；F；エチル；およびメチルからなる群から独立に選択される。より好ましくは、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} はH；およびメチルからなる群から独立に選択される。一実施形態では、 R^{14} はメチルであり、 R^{14a} は水素であり、 R^{14b} は水素であり、 R^{14c} は水素である。他の実施形態では、 R^{14} はメチルであり、 R^{14a} はメチルであり、 R^{14b} は水素であり、 R^{14c} は水素である。他の実施形態では、 R^{14} はメチルであり、 R^{14a} はメチルであり、 R^{14b} はメチルであり、 R^{14c} は水素である。他の実施形態では、 R^{14} はメチルであり、 R^{14a} はFであり、 R^{14b} は水素であり、 R^{14c} は水素である。他の実施形態では、 R^{14} はメチルであり、 R^{14a} はFであり、 R^{14b} はメチルであり、 R^{14c} は水素である。他の実施形態では、 R^{14} はメチルであり、 R^{14a} はメチルであり、 R^{14b} はFであり、 R^{14c} は水素である。他の実施形態では、 R^{14} はFであり、 R^{14a} はFであり、 R^{14b} は水素であり、 R^{14c} は水素である。

30

【0055】

好ましくは、 m は1である。

【0056】

好ましくは、 o は1または2である。

【0057】

好ましくは、各 R^1 はH；ハロゲン；CN；オキソ(=O)または $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上の R^3 で任意選択で置換されている。

40

【0058】

好ましくは、 R^1 は非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル(より好ましくはメチルまたはエチル、さらにより好ましくはメチル)；または1つの R^3 で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0059】

好ましくは、2つの R^1 は、それらが結合している環と一緒に結合して8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルまたは3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル環を形成している。

【0060】

本発明の化合物の1つの下位分類は、式(Iq)の化合物：

Chemical structure (Iq) is a pyrimidine derivative. It features a pyrimidine ring substituted at the 2-position with a sulfonamide group $-N(R^{14a})SO_2R^{14b}$ and at the 4-position with a morpholine ring $-N(R^{14c})O(R^{14d})_m$. The morpholine ring is further substituted with a sulfonamide group $-N(R^{14e})SO_2R^{14f}$. The pyrimidine ring is also substituted with a sulfonamide group $-N(R^{14g})SO_2R^{14h}$. The structure is labeled (Iq).

【 0 0 6 9 】

一実施形態では、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} および R^{14c} は $C_1 \sim 6$ アルキルまたはHから選択される。
一実施形態では、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} および R^{14c} は $C_1 \sim 6$ アルキル；FまたはHから選択される。

【0070】

一実施形態では、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} および R^{14c} のうちの3つはH以外のものである。

【0071】

他の実施形態では、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} および R^{14c} のうちの3つは $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば、メチル、エチルまたはプロピル)から選択される。他の実施形態では、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} および R^{14c} のうちの3つは $C_1 \sim 6$ アルキル(例えば、メチル、エチルまたはプロピル)またはFから選択される。

10

【0072】

他の実施形態では、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} および R^{14c} のうちの3つはメチルから選択される。他の実施形態では、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} および R^{14c} のうちの3つはメチルまたはFから選択される。

【0073】

他の実施形態では、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} はメチルであり、 R^{14c} はHである。

【0074】

上記の基の一部またはすべてが好ましい意味を有する式(I)の化合物も本発明の対象である。

【0075】

さらに好ましい本発明の化合物は、以下：

20

1-シクロプロピル-3-(4-(4-モルホリノ-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-エチル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

30

(S)-1-メチル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-(2-フルオロエチル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素；

40

(R)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-フルオロエチル)尿素；

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-

50

5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)尿素;

(S)-1-イソプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-(3-フルオロプロピル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(3-フルオロプロピル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-5,5-ジオキシド-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-7,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-モルホリノ-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素;

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素;

(S)-1-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(ピリジン-4-イル)尿素;

(S)-1-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-((R)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-((S)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(6,6-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-5,5-ジオキシド-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-((R)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-((S)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒ

10

20

30

40

50

ドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ)-7-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(7-フルオロ-7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(5,7-ジメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-プロピル尿素;

1-(シクロプロピルメチル)-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-((R)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(5-エチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(2-フルオロ-4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-((R)-4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-((S)-4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(R)-1-シクロプロピル-3-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(R)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素;

(S)-1-エチル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素;

1-メチル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素;

1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素;

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-フルオロエチル)尿素;

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-((S)-5-メチル-4-((R)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-3-メチル尿素;

10

20

30

40

50

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-3-メチル尿素；

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-3-メチル尿素；

1-エチル-3-(4-(5-エチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(オキセタン-3-イル)尿素；

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-3-エチル尿素；

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(5,7-ジメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(2-フルオロエチル)-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(4-(7,7-ジメチル-4-モルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素；

1-メチル-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(3-フルオロ-4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素；

1-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ))-5,7,7-トリメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-3-メチル尿素；

1-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ))-5,7,7-トリメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素；

1-(2-フルオロエチル)-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-モルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；および

1-シクロプロピル-3-(4-((R)-5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

からなる群から選択される。

【0076】

一般式(1)の化合物の例えばケト-エノール互変異性のような互変異性が発現し得る場合、例えばケト型およびエノール型のような、個々の形態は、別個に構成され、また一緒になって任意の比の混合物として構成される。例えば鏡像異性体、cis/trans異性体、配座異性体などのような立体異性体にも同様である。

【0077】

特に、モルホリノ環が3位の1つのR¹(H以外)および/または異なる置換基R¹⁴/R^{14a}、R^{14b}/R^{14c}で置換されている式(1)の化合物は、それぞれのキラル炭素中心(複数可)に関する異性体、鏡像異性体、ジアステレオマーまたはその混合物として本発明に包含される。

【0078】

所望により、異性体は、当業界で周知の方法で、例えば液体クロマトグラフィーで分離することができる。同じことは、例えばキラル固定相を使用することによって鏡像異性体に適用される。同様に、ジアステレオマーは、慣用的液体クロマトグラフィーによってま

10

20

30

40

50

たはキラル固定相を使用することによって分離することができる。さらに、鏡像異性体は、それらをジアステレオマーに転換させる、すなわち、鏡像異性体的に純粋な補助化合物とカップリングし、続いて、得られたジアステレオマーを分離し、補助残基を切断することによって単離することができる。あるいは式(1)の化合物の任意の鏡像異性体またはジアステレオマーを、光学的に純粋な出発原料を用いた立体選択的合成によって得ることができる。

【0079】

式(1)の化合物は、結晶形態または非晶質形態で存在することができる。さらに、式(1)の化合物の結晶形態の一部は多形体として存在することができ、これらは本発明の範囲内に含まれる。式(1)の化合物の多形形態は、これらに限定されないが、粉末X線回折(XRPD)パターン、赤外(IR)スペクトル、ラマンスペクトル、示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)および固体核磁気共鳴(ssNMR)を含むいくつかの慣用的な分析技術を用いて特性評価し、識別することができる。

【0080】

式(1)による化合物が1つ以上の酸性または塩基性基を含む場合、本発明は、それらの対応する薬学的にまたは毒物学的に許容される塩、特にそれらの薬学的に有用な塩も含む。したがって、酸性基を含む式(1)の化合物を、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩としてまたはアンモニウム塩として、本発明にしたがって使用することができる。そうした塩のより正確な例には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩あるいはアンモニアまたは有機アミン、例えばエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミンもしくはアミノ酸などとの塩が含まれる。1つ以上の塩基性基、すなわちプロトン化することができる基を含む式(1)の化合物が存在することができ、これらの化合物は、無機または有機酸とのそれらの付加塩の形態で本発明にしたがって使用することができる。適切な酸の例には、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸および当業者に公知の他の酸が含まれる。式(1)の化合物が、分子中に酸性基と塩基性基を同時に含む場合、本発明は、上記の塩形態に加えて、内塩またはベタイン(両性イオン)も含む。式(1)によるそれぞれの塩は、例えば、これらを溶媒または分散剤中の有機または無機の酸または塩基と接触させることによる、あるいは他の塩とのアニオン交換またはカチオン交換によるなどのような当業者に公知の慣用的な方法によって得ることができる。本発明は、生理学的適合性が低いため薬剤で使用するのに直接的には適していないが、例えば化学反応のためまたは薬学的に許容される塩の調製のための中間体として使用できる式(1)の化合物のすべての塩も含む。

【0081】

本発明を通して、「薬学的に許容される」という用語は、対応する化合物、担体または分子がヒトへの投与に適していることを意味する。好ましくは、この用語は、動物において、好ましくはヒトにおいて使用するために、EMEA(欧州)および/またはFDA(米国)および/または他の任意の国家監督官庁などの監督官庁によって承認されていることを意味する。

【0082】

本発明はさらに、本発明の化合物のすべての溶媒和物を含む。

【0083】

所望により、mTOR活性について特許請求される化合物の効果は、例えば、エピトープ標識を対象としたモノクローナル抗体で免疫沈降したHEK293などの哺乳動物の細胞系において、一時的に発現されたエピトープ標識mTORを用いてテストすることができる(Knightら、2004年、Bioorganic and Medicinal Chemistry 12、4749~4759頁)。他のアッセイは、慣用的なタンパク質精製法を用いて細胞または組織の溶解物から濃縮されたmTORタンパク質を使用する。このアッセイでは、P70S6キナーゼのGST融合タンパク質を基質として使用

する。P70S6のリン酸化は、ELISAアッセイにおいて、一次ホスホ特異抗体(リン酸化トレオニン389を対象としている)および酵素結合二次抗体を使用することによって検出される(米国特許出願公開第2004/0191836号)。

【0084】

本発明において、「mTOR」または「mTORキナーゼ」という表現は、mTORタンパク質を意味する(Tsangら、2007年、Drug Discovery Today 12、112~124頁)。mTORをコード化する遺伝子は、ヒト染色体マップ遺伝子座(human chromosome map locus)1p36.2上に位置しており、これはヒト組織において広範に発現される。

【0085】

実施例で示すように、本発明の化合物を、他のキナーゼに優るmTORに対するそれらの選択性についてテストした。示されているように、テストした化合物は、キナーゼPI3K またはDNA-PKより選択的にmTORと結合する(以下の表9および表10を参照されたい)。したがって、本発明の化合物は、mTORに関連した疾患および障害、例えば免疫学的、炎症性、自己免疫性もしくはアレルギー性の障害または増殖性疾患、移植拒絶反応、移植片対宿主病、心臓血管疾患、代謝性疾患または神経変性疾患の防止または治療に有用であると考えられる。

【0086】

したがって、本発明は、薬学的に許容される担体と一緒に、任意選択で1つ以上の他の医薬組成物と組み合わせ、活性成分として式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物を提供する。

【0087】

「医薬組成物」は、1つ以上の活性成分および担体を作り上げる1つ以上の不活性成分のほか、成分の任意の2つ以上の組合せ、複合化または寄せ集めによって、または1つ以上の成分の解離によって、または1つ以上の成分の他のタイプの反応または相互作用によって、直接的または間接的にもたらされる任意の生成物を意味する。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と薬学的に許容される担体を混合することによって作製される任意の組成物を包含する。

【0088】

「担体」という用語は、治療剤がそれと一緒に投与される希釈剤、補助剤、賦形剤またはビヒクルを指す。そうした薬剤用担体は滅菌性液体、例えば水、および、これらに限定されないがピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などを含む石油、動物、植物または合成由来のものを含む油であってよい。水は、医薬組成物を経口で投与する場合に好ましい担体である。生理食塩水およびブドウ糖液は、医薬組成物を静脈内で投与する場合に好ましい担体である。生理食塩水、ブドウ糖液およびグリセロール溶液は、好ましくは注射剤用の液体担体として使用される。適切な薬剤用賦形剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、モルト、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどが含まれる。所望により、組成物は、少量の湿潤剤もしくは乳化剤またはpH緩衝剤を含むこともできる。これらの組成物は、液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出处方物などの形態をとることができる。組成物は、トリグリセリドなどの従来の結合剤および担体で坐剤として処方することができる。経口処方物は、標準的な担体、例えば医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム等を含むことができる。適切な薬剤用担体の例は、E.W.Martinによる"Remington's Pharmaceutical Sciences"に記載されている。そうした組成物は、患者への適切な投与のための形態を提供するように適切な量の担体と一緒に、好ましくは精製された形態で治療有効量の治療剤を含むことになる。処方物は、投与方法に適合する必要がある。

【0089】

本発明の医薬組成物は、その組成物中の第1の化合物またはmTOR阻害剤ではない1つ以上

10

20

30

40

50

の式(1)の化合物のような1つ以上の追加の化合物を活性成分として含むことができる。他の生物活性化合物は、ステロイド、ロイコトリエンアンタゴニスト、シクロスポリンまたはラパマイシンであってよい。

【0090】

本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩(複数可)および他の薬学的に活性な薬剤(複数可)は、一緒にまたは別個に投与することができ、別個に投与する場合、別個かまたは任意の順序で逐次的に投与することができる。同じ処方物中に混ぜる場合、これらの2つの化合物は安定で、互いに且つ処方物の他の成分と適合しなければならないことは明らかである。別個に処方する場合、これらは、好都合には、当業界においてそうした化合物について公知の方法などで、好都合な任意の処方物で提供することができる。

10

【0091】

式(1)の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または式(1)の化合物を含む医薬組成物を、他の薬物または薬学的に活性な薬剤と一緒に投与すること、および/または本発明の医薬組成物がそうした薬物または薬学的に活性な薬剤をさらに含むことを、本発明の範囲内にさらに含む。

【0092】

この点に関し、「薬物または薬学的に活性な薬剤」という用語は、例えば研究者または臨床医によって探究されている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物または医薬品を含む。

【0093】

「一緒にされた(Combined)」、または「組み合わせて(in combination)」または「組合せ(combination)」は機能的同時投与と理解されるべきであり、一部またはすべての化合物は、異なる処方物、異なる投与方法(例えば、皮下、静脈内または経口)および異なる投与時間で別個に投与することができる。そうした組合せの個々の化合物は、別個の医薬組成物で逐次的に投与することも、また一緒にした医薬組成物で同時に投与することもできる。

20

【0094】

例えば、関節リウマチ治療において、他の化学療剤または抗体薬剤との併用が想定される。関節リウマチ治療のために、本発明の化合物およびその塩と併用できる薬学的に活性な薬剤の適切な例には:アムトルメチングアシル、ミゾリピンおよびリメキシロンなどの免疫抑制剤;エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、アナキンラ、アパタセプト、リツキシマブなどの抗TNF 剤;レフルノミドなどのチロシンキナーゼ阻害剤;スプレウム(subreum)などのカリクレインアンタゴニスト;オブレルベキンなどのインターロイキン11アゴニスト;インターフェロン 1アゴニスト;NRD-101(Aventis)などのヒアルロン酸アゴニスト;アナキンラなどのインターロイキン1受容体アンタゴニスト;アミプリロズ塩酸塩などのCD8アンタゴニスト;ロイマコン(reumacon)などの アミロイド前駆体タンパク質アンタゴニスト;シペマスタット(cipemastat)などのマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤ならびにメトトレキサート、スルファサラジン、シクロスポリンA、ヒドロキシクロロキン、オーラノフィン、アウロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウムおよびペニシラミンなどの他の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)が含まれる。

30

40

【0095】

特に、本明細書で定義される治療は、単独の治療として適用することができる、あるいは、本発明の化合物に加えて、慣用的な外科処置または放射線治療もしくは化学治療を含むことができる。したがって、本発明の化合物は、癌などの増殖性疾患の治療のための既存の治療剤と併用することもできる。併用するのに適切な薬剤には:

(i)腫瘍内科学で用いられるような、抗増殖/抗新生物薬およびその組合せ、例えばアルキル化剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンおよびニトロソ尿素);代謝拮抗剤(例えば、5-フルオロウラシルおよびテガフルのようなフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素およびゲ

50

ムシタピンなどの抗葉酸剤)；抗腫瘍抗生物質(例えば、アドリマイシンのようなアントラサイクリン、ブレオマイシン、ドキソルピシン、ダウノマイシン、エピルピシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシンおよびミトラマイシン)；抗分裂剤(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルピンのようなビンカルカロイド、ならびにパクリタキセルおよびタキソテルのようなタキソイド)；ならびにトポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシドおよびテニポシドのようなエポドフィロトキシ、アムサクリン、トポテカンならびにカンプトセシン)；

(ii)細胞増殖抑制剤、例えば抗エストロゲン(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェンおよびヨードキシフェン(iodoxyfene))、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター(例えば、フルベストラント)、抗アンドロゲン(例えば、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト(例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン)、プロゲステロン(例えば、酢酸メゲストロール)、アロマトラーゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール(vorazole)およびエキセメスタンとして)および5-レダクターゼの阻害剤、例えばフィナステライド；

(iii)抗侵襲剤(例えば、4-(6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシ-キナゾリン(AZD0530)およびN-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ}チアゾール-5-カルボキサミド(ダサチニブ、BMS-354825)のようなc-Srcキナーゼファミリー阻害剤、ならびにマリマスタットおよびウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤のようなメタロプロテイナーゼ阻害剤)；

(iv)成長因子機能の阻害剤：例えばそうした阻害剤には、成長因子抗体および成長因子受容体抗体(例えば、抗erbB2抗体トラスツズマブ[Herceptin(商標)]および抗erbB1抗体セツキシマブ(cetuximab)[C225])が含まれ；そうした阻害剤にはまた、例えばチロシンキナーゼ阻害剤、例えば表皮成長因子ファミリーの阻害剤(例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-ホルホルノプロボキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、ZD1839)、N-(3-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-ホルホルノプロボキシ)-キナゾリン-4-アミン(CI1033)などのEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ならびにラパチニブなどのerbB2チロシンキナーゼ阻害剤)、肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤、イマチニブなどの血小板由来の成長因子ファミリーの阻害剤、セリン/トレオニンキナーゼの阻害剤(例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤などのRas/Rafシグナル伝達阻害剤、例えばソラフェニブ(BAY43-9006))ならびにMEKおよび/またはAktキナーゼを介した細胞シグナル伝達の阻害剤も含まれる；

(v)血管内皮成長因子の影響を阻害するものなどの血管新生阻害剤、例えば抗血管内皮細胞成長因子抗体ババズマブ(Avastin(商標))およびVEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば4-(4-プロモ-2-フルオロアニリノ)-6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)キナゾリン(ZD6474；WO01/32651中の実施例2)、4-(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロボキシ)キナゾリン(AZD2171；WO00/47212中の実施例240)、パタラニブ(PTK787；WO98/35985)およびSUI 1248(スニチニブ；WO01/60814)ならびに他の機序で機能する化合物(例えば、リノミド、インテグリン v 3機能の阻害剤およびアンギオスタチン)；

(vi)コンプレタスタチンA4および国際特許出願WO99/02166に開示されている化合物などの血管損傷剤(vascular damaging agent)；

(vii)アンチセンス療法、例えばISIS2503、抗rasアンチセンス剤などの上記の標的を対象とするもの；

(viii)異常遺伝子を置き換えるためのアプローチを含む遺伝子治療アプローチ、例えば異常p53または異常BRCA1もしくはBRCA2、GDEPT(遺伝子指向性酵素プロドラッグ治療)アプローチ、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌のニトロレダクター

10

20

30

40

50

ゼ酵素を用いたもの、および化学治療または放射線治療に対する患者の耐性を増進させるためのアプローチ、例えば多剤耐性遺伝子治療；ならびに(ix)患者の腫瘍細胞の免疫原性を増進させるためのエキスピボおよびインピボでのアプローチを含む免疫治療アプローチ、例えばインターロイキン2、インターロイキン4などのサイトカインまたは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子での形質移入、T細胞アネルギーを低減させるためのアプローチ、サイトカイン形質移入樹枝状細胞などの形質移入免疫細胞を用いたアプローチ、サイトカイン形質移入腫瘍細胞系を用いたアプローチならびに抗イディオタイプの抗体を用いたアプローチが含まれる。

【0096】

他の併用治療はWO-A2009/008992に記載されている。これを参照により本明細書に組み込む。

【0097】

したがって、そうした組合せの個々の化合物は、別個の医薬組成物で逐次的に投与することも、また一緒にした医薬組成物で同時に投与することもできる。

【0098】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、非経口(皮下、筋肉内および静脈内を含む)、眼内(眼科用)、肺内(経鼻または頬側吸入)または経鼻投与に適した組成物を含むが、任意の所与の場合、最も適切な経路は、治療を受ける状態の特徴および重症度ならびに活性成分の特性に依存することになる。これらは単位剤形で好都合に存在することができ、製薬技術分野で周知の方法のいずれかによって調製される。

【0099】

実際の使用において、式(1)の化合物は、慣用的薬剤配合技術にしたがって薬剤用担体との密な混合物中の活性成分として一緒にすることができる。担体は、例えば経口または非経口(静脈内を含む)での投与に望ましい製剤の形態に応じた多種多様の形態をとることができる。経口剤形のための組成物の調製において、経口液体製剤、例えば懸濁剤、エリキシル剤および液剤などの場合、例えば水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、着色剤；または経口固体製剤、例えば散剤、硬質および軟質カプセル剤ならびに錠剤などの場合、デンプン、糖類、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの担体などの通常の薬剤用媒体のいずれかを使用することができる。液体製剤より固体経口製剤の方が好ましい。

【0100】

その投与のし易さのため、錠剤およびカプセル剤が、最も有利な経口投薬単位形態を代表する。この場合、固体薬剤用担体が当然使用される。所望により、錠剤を、標準的な水性または非水性技術によりコーティングすることができる。そうした組成物および製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含有すべきである。これらの組成物中での活性化合物の割合はもちろん変化してよく、好都合にはその単位の重量の約2%~約60%であってよい。そうした治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、効果的な投薬量が得られるような量である。活性化合物は、例えば液体点滴剤または噴霧剤として鼻腔内投与することもできる。

【0101】

錠剤、丸剤、カプセル剤などは、トラガカントゴム、アカシア、トウモロコシデンプンまたはゼラチンなどの結合剤；第二リン酸カルシウムなどの賦形剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；およびスクロース、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味剤も含むことができる。投薬単位形態がカプセルである場合、上記タイプの材料に加えて脂肪油などの液体担体を含むことができる。

【0102】

他の種々の材料が、コーティングとして、または投薬単位の物理的形狀を改変するために存在してよい。例えば、錠剤を、セラック、糖またはその両方でコーティングすることができる。シロップ剤またはエリキシル剤は、活性成分に加えて、甘味剤としてのス

10

20

30

40

50

クローズ、防腐剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、染料ならびにサクランボまたはオレンジ風味などの香味剤を含むことができる。

【0103】

式(1)の化合物は非経口で投与することもできる。これらの活性化合物の液剤または懸濁剤は、水で、ヒドロキシプロピル-セルロースなどの界面活性剤と適切に混合して調製することができる。懸濁剤は、油中のグリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびその混合物で調製することもできる。通常の貯蔵および使用条件下で、これらの製剤は、微生物の増殖を防止するために防腐剤を含む。

【0104】

注射用途に適した薬剤形態には、滅菌した水性液剤または分散剤および滅菌した注射可能な液剤または分散剤の即時調製のための滅菌散剤が含まれる。すべての場合において、その形態は殺菌されておかなければならず、また、容易に注射可能な程度に流動性でなければならない。これは、製造および貯蔵条件下で安定でなければならない。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール)、その適切な混合物および植物油を含む溶媒または分散媒体であってよい。

【0105】

哺乳動物、特にヒトに有効用量の本発明の化合物を提供するために適切な任意の投与経路を用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、非経口、眼内、肺内、経鼻などを用いることができる。その剤形には、錠剤、トローチ剤、分散剤、懸濁剤、液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、エアゾール剤などが含まれる。好ましくは、式(1)の化合物を経口で投与する。

【0106】

使用する活性成分の有効投薬量は、用いる具体的な化合物、投与方法、治療を受ける状態および治療を受ける状態の重症度に応じて変化してよい。そうした投薬量を、当業者は容易に確認することができる。

【0107】

治療有効量の本発明の化合物は通常、例えば、その動物の年齢および体重、治療を必要とする正確な状態およびその重症度、処方物の特性および投与経路を含むいくつかの因子に依存することになる。しかし、炎症性疾患、例えば関節リウマチ(RA)の治療のための式(1)の化合物の有効量は、一般に1日当たり0.1~100mg/kgレシピエント(哺乳動物)体重の範囲、より一般的には1日当たり1~10mg/kg体重の範囲となる。したがって、70kgの成体哺乳動物に対して、1日当たりの実際量は通常70~700mgとなり、この量を、1日当たり単一用量で、またはより一般的には合計1日量が同じになるような1日当たりいくつか(例えば2つ、3つ、4つ、5つまたは6つ)の下位用量で与えることができる。薬学的に許容されるその塩、プロドラッグまたは代謝産物の有効量は、式(1)の化合物それ自体の有効量の割合に応じて決定することができる。同様の投薬量が、上記の他の状態の治療に適していることが予想される。

【0108】

本明細書で用いる「有効量」という用語は、例えば研究者または臨床医によって探究されている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物または医薬品の量を意味する。

【0109】

さらに、「治療有効量」という用語は、そうした量を受け入れていない対応する対象と比較して、疾患、障害または副作用の向上した治療、治癒、防止または改善あるいは疾患または障害の進行速度の低下をもたらす任意の量を意味する。この用語は、正常な生理学的機能を増進させるのに効果的な量もその範囲内に含む。

【0110】

本発明の他の態様は、医薬品として使用するための本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

10

20

30

40

50

【0111】

本発明の他の態様は、mTORに関連する疾患または障害を治療または防止する方法において使用するための本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0112】

本発明の関連で、mTORに関連する疾患または障害は、mTORが関与する疾患または障害と定義される。

【0113】

mTORキナーゼと免疫学的疾患の関係性は、1997年にFDAがmTOR阻害剤ラパマイシン(Sirolimus(登録商標))を、腎臓移植の拒絶反応を防止するための薬物として承認したという事実によって実証されている(Tsangら、2007年、Drug Discovery Today 12、112~124頁)。ラパマイシンは、インターロイキン2(IL-2)媒介によるT-細胞の増殖および活性化を阻止する。したがって、mTOR阻害剤は、T細胞が役割を果たす他の免疫学的、炎症性、自己免疫性およびアレルギー性疾患、例えば関節リウマチ(RA)、炎症性腸疾患(IBD；クローン病および潰瘍性大腸炎)、乾癬、全身性紅斑性狼瘡(SLE)および多発性硬化症(MS)を治療するのに有用である可能性がある。

10

【0114】

さらに、ラパマイシンが血管平滑筋細胞の増殖の効能のある阻害剤であるので、FDAは2003年にラパマイシンを、冠動脈ステントにおいて使用される抗再狭窄薬として承認した(Tsangら、2007年、Drug Discovery Today 12、112~124頁)。したがってmTOR阻害剤は、過剰な細胞増殖が役割を果たす他の疾患の治療に有用である可能性がある。

20

【0115】

ラパマイシン類似体(ラパログ)のテムシロリムスおよびエベロリムスは進行性腎細胞癌腫に使用することが承認されており、これは、癌治療におけるmTOR経路の阻害の有用性を実証している(Richardら、2011年、Current Opinion Drug Discovery and Development 13(4):428~440頁)。

【0116】

本発明の化合物はmTORキナーゼ阻害剤として作用し、ラパマイシンと同じ作用機構をもってはいないが、この種類のmTOR阻害剤が、ラパマイシンと同じ適応症および以下で説明する追加の適応症において有用性を有すると期待することができる。

【0117】

好ましい実施形態では、mTORに関連する疾患または障害は、免疫学的、炎症性、自己免疫性もしくはアレルギー性の障害または疾患あるいは移植拒絶反応または移植片対宿主病である。

30

【0118】

したがって、本発明の他の態様は、免疫学的、炎症性、自己免疫性もしくはアレルギー性の障害または疾患あるいは移植拒絶反応または移植片対宿主病を治療または防止する方法において使用するための、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0119】

本発明によれば、自己免疫性疾患は、自身の構成要素、例えばタンパク質、脂質またはDNAに対する身体の免疫反応によって少なくとも部分的に引き起こされる疾患である。

40

【0120】

好ましい実施形態では、自己免疫性疾患は、関節リウマチ(RA)、炎症性腸疾患(IBD；クローン病および潰瘍性大腸炎)、乾癬、全身性紅斑性狼瘡(SLE)および多発性硬化症(MS)からなる群から選択される。

【0121】

関節リウマチ(RA)は、世界の人口のおおよそ1%の人に影響を及ぼしている慢性進行性で消耗性の炎症性疾患である。RAは、手や足の小さな関節に主に影響を及ぼす対称性多関節関節炎である。滑膜における炎症に加えて、パンヌスと称される組織の悪性前線(aggressive front)である関節表層(joint lining)は局所関節構造を浸潤し、破壊する(Firestein 2003年、Nature 423:356~361頁)。

50

【0122】

炎症性腸疾患(IBD)は慢性の再発性腸炎を特徴とする。IBDは、クローン病と潰瘍性大腸炎表現型に細分される。クローン病は回腸終端部および結腸に最もしばしば関与し、これは貫壁性で非持続的である。対照的に、潰瘍性大腸炎では、炎症は持続的であり、直腸および結腸の粘膜層に限定される。直腸および結腸に限定されたケースのおよそ10%において、クローン病または潰瘍性大腸炎の確定的な分類を行うことはできず、これは「未定大腸炎」と指定される。両方の疾患は、皮膚、眼または関節の腸管外炎症を含む。好中球誘発性損傷は、好中球遊走阻害剤を使用することによって防止することができる(Asakuraら、2007年、World J Gastroenterol. 13(15):2145~9頁)。

【0123】

乾癬は、人口のおおよそ2%に影響を及ぼす慢性の炎症性皮膚病である。これは、頭皮、ひじおよびひざにおいて通常見られる赤い鱗状の皮膚斑点を特徴とし、重篤な関節炎と関連している可能性がある。その病変は、異常なケラチノサイト増殖および真皮や表皮中への炎症細胞の浸潤によって引き起こされる(Schonら、2005年、New Engl. J. Med. 352:1899~1912頁)。

【0124】

全身性紅斑性狼瘡(SLE)は、T細胞媒介によるB細胞活性化によって起こる慢性の炎症性疾患であり、これは糸球体腎炎や腎不全をもたらす。ヒトSLEは、初期段階で、持続性のある自己反応性CD4+メモリー細胞の拡大を特徴とする(D'Cruzら、2007年、Lancet 369(9561):587~596頁)。

【0125】

多発性硬化症(MS)は炎症性で脱髄性の神経疾患である。これは、CD4+型1Tヘルパー細胞によって媒介される自己免疫性障害と考えられてきたが、最近の研究によれば、他の免疫細胞の役割が示唆されている(Hemmerら、2002年、Nat. Rev. Neuroscience 3、291~301頁)。

【0126】

移植片対宿主病(GVDH)は同種骨髄移植における主要な合併症である。GVDHは、組織適合性複合系におけるレシピエント差を認識してそれに反応するドナーのT細胞によって引き起こされる。これは、有意な罹患率および死亡率をもたらす。

【0127】

移植拒絶反応(同種移植拒絶反応)には、これらに限定されないが、例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜の移植に続く急性および慢性の同種移植拒絶反応が含まれる。同種移植拒絶反応の特異的免疫応答においてT細胞が中心的な役割を果たしていることは公知である。

【0128】

他の好ましい実施形態では、mTORに関連する疾患または障害は増殖性疾患、特に癌である。

【0129】

特にmTORに関連する疾患および障害は、増殖性の障害または疾患、特に癌である。

【0130】

したがって、本発明の他の態様は、増殖性疾患、特に癌を治療または防止する方法において使用するための本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0131】

癌は、抑制されない成長および異常細胞の広がりを特徴とする一群の疾患を含む。すべてのタイプの癌は一般に、細胞の成長、分裂および生存の制御における何らかの異常性を伴い、結果として細胞の悪性成長をもたらされる。前記細胞の悪性成長に関与する鍵となる要因は、成長シグナルからの独立、抗成長シグナルに対する非感受性、アポトーシスの回避、際限ない複製能、持続的な血管形成、組織浸潤および転移ならびにゲノム不安定性である(Hanahan and Weinberg、2000年、The Hallmarks of Cancer. Cell 100、57~70頁)。

10

20

30

40

50

【0132】

一般に癌は、血液癌(例えば、白血病およびリンパ腫)と、肉腫および癌腫などの固形癌(例えば、脳、胸部、肺、結腸、胃、肝臓、脾臓、前立腺、卵巣の癌)に分類される。

【0133】

特に、例えば、腫瘍抑制因子PTENの不活性化またはPIK3Aにおける活性化変異に起因して、PI3K/Aktシグナル伝達経路が活性化される癌では、触媒的なホスホイノシチド-3キナーゼサブユニットp110 (p110alpha)をコード化する遺伝子が、mTOR阻害剤での治療にตอบสนองすることが期待されている(Garcia-Echeverria and Sellers、2008年、Oncogene 27、5511~5526頁)。PI3K/AktのPTEN変異および/または活性化の多発を伴う癌の例は、子宮内膜癌腫、神経膠芽腫、頭頸部癌、結腸癌、脾臓癌、胃癌、肝細胞癌腫、卵巣癌、甲状腺癌腫、腎細胞癌、乳癌、前立腺癌および消化管間葉性腫瘍(GIST)である。mTOR阻害剤での最も期待できる結果は腎細胞癌腫(RCC)、マンツル細胞リンパ腫および子宮内膜癌で得られている(Faivreら、2006年、Nat. Rev. Drug. Discov. 5(8):671~688頁)。さらに、mTOR阻害剤は、ALLおよびCML、多発性の骨髄腫およびリンパ腫を含む白血病の治療に有用である可能性がある。

10

【0134】

さらに、活性化mTOR変異、例えばS2215YまたはR2505PなどのmTORの構成的活性化を付与する単一のアミノ酸の変化を抱える癌を、mTOR阻害剤で治療することができる(Satoら、2010年、Oncogene 29(18):2746~2752頁)。

【0135】

20

mTORは、血管形成、すなわち成長および分裂する細胞に酸素および栄養素を提供するための新たな血管の形成において重要な役割を果たす。この関連で、mTORは、その産物が血管形成、細胞増殖、運動性および生存において役割を果たす遺伝子の発現を制御する転写因子である低酸素誘導因子(HIF)のサブユニットであるHIF1- およびHIF1- タンパク質の産生を制御する。HIFによって誘発される2つの重要なタンパク質は、血管内皮成長因子(VEGF)およびアンジオポイエチン-2である。最近、小分子mTOR阻害剤は、腫瘍成長、腫瘍血管形成および血管透過性を低下させることができることが報告されている(Xueら、2008年、Cancer Research 68(22):9551~9557頁)。

【0136】

腫瘍形成に加えて、mTORは過誤腫症候群において役割を果たすという証拠がある。最近の研究によれば、TSC1、TSC2、PTENおよびLKB1などの腫瘍抑制因子タンパク質はmTORシグナル伝達を密に制御することが示されている。これらの腫瘍抑制因子タンパク質の損失は、増進したmTORシグナル伝達の結果として、ある範囲の過誤腫状態をもたらす(Rosnerら、2008年、Mutation Research 659(3):284~292頁)。mTORの異常調節との確立された分子リンクを有する症候群には、ポイツ・ジェガース症候群(PJS)、カウデン病、パナヤン・ライリー・ルバルカバ症候群(BRRS)、プロテウス症候群、レルミット・デューク口病および結節性硬化症(TSC)が含まれる。これらの症候群を有する患者は、複数の臓器において良性の過誤腫性腫瘍を特徴的に発症する。mTOR活性に対して影響を及ぼす他の腫瘍抑制因子タンパク質は、その損失が、それぞれフォンヒッペル・リンダウ病、神経線維腫症1型および多発性嚢胞腎疾患のきっかけを与える可能性があるVHL、NF1およびPKDである。

30

40

【0137】

増殖性の疾患または障害は、細胞増殖の増進を特徴とする一群の疾患である。1つの例は、ステントを用いた冠動脈血管形成術後の血管平滑筋(VSM)細胞の過成長によって引き起こされる再狭窄である。この問題を避けるために、VSM細胞の成長を阻害する薬剤溶出性ステントが開発されている。ラパマイシンコーティングしたステントは再狭窄を効率的に低減させる。これはFDAによって承認されている(Serruysら、2006年、N. Engl. J. Med. 354(5):483~95頁)。

【0138】

他の好ましい実施形態では、mTORに関連する疾患または障害は心臓血管疾患、代謝性疾患または神経変性疾患である。

50

【0139】

したがって、本発明の他の態様は、心臓血管疾患、代謝性疾患または神経変性疾患を治療または防止する方法において使用するための本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0140】

最近の研究は、心臓血管疾患におけるmTORの役割、例えば高いmTORキナーゼ活性が、心不全に対する主要な危険因子である心臓肥大(心拡大)に関連していることを明らかにしている。細胞レベルで、心臓肥大は、細胞サイズの増大およびタンパク質合成の増進を特徴とする。神経ホルモンおよびペプチド成長因子などの種々の肥大刺激があるが、いくつかのタンパク質キナーゼカスケードが心臓肥大に関与しており、すべての形態の肥大刺激は、mTOR依存的な仕方、一般タンパク質翻訳機構(general protein translational machinery)を活性化するようにである。注目すべきことに、ラパマイシンによるmTORの阻害は、多くのトランスジェニックマウスモデルにおいて心臓肥大を防止している。さらに、マウスにおいて、ストレス誘導による心臓肥大はmTORに依存している。これらの結果は、mTORが異常な心臓過成長に不可欠であり、mTOR阻害剤はヒト心臓肥大の治療に有用である可能性があることを示唆している(Tsangら、2007年、Drug Discovery Today 12、112~124頁)。

【0141】

mTOR阻害剤で治療できる代謝性疾患は、1型糖尿病、2型糖尿病および肥満を含む(Tsangら、2007年、Drug Discovery Today 12、112~124頁)。1型糖尿病は、膵臓β細胞の破壊に起因するインスリン産生の喪失によって引き起こされる。膵島移植の拒絶反応を防止するためのラパマイシンを含む免疫抑制レジメンを用いた臨床研究は、1型糖尿病患者において有意の可能性を示している。2型糖尿病は、膵臓β細胞からのインスリン分泌が、骨格筋、肝臓およびfat細胞における末梢インスリン耐性(またはインスリンに対する非感受性)を代償するのに失敗した場合に起こる。最近のデータによれば、mTORシグナル伝達の持続的な活性化は、インスリンに非応答性のインスリン-受容体基質(IRS)を付与する非常に重要な事象であることが示されている。さらに、ラパマイシンは、IRSのインスリンへの感受性を回復させることが実証されている(Shahら、2004年、Curr. Biol. 14(18):1650~1656頁)。したがって、mTOR阻害剤は、2型糖尿病への対応に潜在的に有用である。肥満は、世界的に着実に増大する健康リスクを有する代謝性疾患である。最近の証拠から、mTORは、脂質代謝において役割を果たすことが提案されている。脂質生成の際、mTORの発現は、前脂肪細胞においてわずかな検出可能性しかないところから、完全に分化した含脂肪細胞における高度な発現へと劇的に増大し、ラパマイシンは含脂肪細胞分化を阻害する(Yehら、1995年、Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 92(24):11086~90頁)。

【0142】

最近の報告によれば、mTOR阻害剤は、ハンチントン病、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの神経変性疾患を治療するのに有用である可能性があることが提案されている。ハンチントン病は、アミノ末端に異常に長いグルタミンリピートを有するタンパク質ハンチンチンの変異型によって引き起こされる神経変性障害である。その変異タンパク質は神経細胞中で凝集し、神経細胞損傷および毒性を引き起こす可能性がある。ラパマイシンは、ハンチントン病の動物モデルにおいて、ハンチンチンの蓄積および細胞死を減弱させ、神経変性から保護する(Ravikumarら、2004年、Nat Genet. 36(6):585~95頁)。さらに、ラパマイシンは、ハンチンチン凝集体の排除において役割を果たすことが指摘されている自己貪食応答を誘発する。

【0143】

細胞内タンパク質凝集は、他の神経変性疾患、例えばアルツハイマー病においても発生する。タウタンパク質は、アルツハイマー病患者の脳内でしばしば発見されており、神経原線維タングルの生成(例えば、前頭側頭型認知症などのタウオパチーにおいて)に関与していると考えられる。ハエのモデルにおいて、ラパマイシンは、タウタンパク質の濃度を低下させ、タウ蓄積によって引き起こされる毒性を低下させている(Bergerら、2006年、H

um Mol Genet. 2006年2月1日 ; 15(3):433~42頁)。したがって、mTOR阻害剤は、アルツハイマー病患者における毒性のあるタウタンパク質の蓄積を防止するのに有用である可能性がある。

【0144】

パーキンソン病(PD)は、ミスフォールドしたタンパク質の蓄積および凝集に関連する神経変性疾患である。凝集の防止またはミスフォールドしたタンパク質の脱凝集は、PDの進行を遅延させるまたは防止することによって治療利益を提供することができる。ユビキチン-プロテアソーム系(UPS)は、凝集したタンパク質に作用する重要な分解機序である。ラパマイシンは、プロテアソーム阻害剤ラクタシスチンによって誘発されるドーパミン作動性神経細胞死に対する神経防護作用を提供することが報告されている。ラパマイシン効果は、ミスフォールドしたタンパク質の分解の増進による自己貪食亢進によって部分的に媒介されることが示唆されている(Panら、2008年、Neurobiol. Dis. 32(1):16~25頁)。したがって、自己貪食を亢進させることができる化合物は、PD患者を治療するための有望な戦略を示す可能性がある。

10

【0145】

他の好ましい実施形態では、mTORに関連する疾患または障害は自己貪食関連疾患である。

【0146】

したがって、本発明の他の態様は、自己貪食関連疾患の治療または防止する方法において使用するための本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

20

【0147】

自己貪食は、それによって、細胞内のタンパク質または損傷を受けたオルガネラが分解するリソソーム依存性過程である(Mizushimaら、2008年、Nature 451(7182):1069~75頁)。この過程の間、二重膜を有するオートファゴソームは、分解される細胞の成分を囲い込む。次いでこのオートファゴソームはリソソームと融合し、これは、例えばタンパク質を分解させ、アミノ酸の再循環をもたらす。自己貪食は、長寿命タンパク質、タンパク質凝集体および細胞オルガネラならびに他の細胞成分の分解に主に関与している。その生理学的機能に加えて、自己貪食は、ミスフォールドしたタンパク質凝集体によって引き起こされる様々な疾患、例えばハンチントン病、アルツハイマー病またはパーキンソン病などの神経変性疾患の治療のために利用できる可能性がある。他の自己貪食関連疾患はWO-A2009/049242に記載されている。これを参照により本明細書に組み込む。

30

【0148】

自己貪食誘発性化合物は、細胞内で自己貪食を誘発する化合物を指す。自己貪食関連疾患は自己貪食の誘発によって治療できる疾患を指す。最近、ATP競合性mTORキナーゼ阻害剤は自己貪食を誘発できることが示されている(Thoreenら、2009年、J. Biol. Chem. 284(12):8023~32頁)。興味深いことに、ATP競合性mTORキナーゼ阻害剤は、哺乳動物細胞において、ラパマイシンより効率的に自己貪食を誘発するようである。総合すれば、本発明の化合物は、細胞において自己貪食を誘発させ、自己貪食関連疾患を治療するのに有用である可能性がある。

【0149】

他の好ましい実施形態では、その疾患または障害はウイルス感染症である。

40

【0150】

したがって、本発明の他の態様は、ウイルス感染症の治療または防止する方法において使用するための本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【0151】

すべてのウイルスは、それらのmRNAを翻訳するために細胞リボソームを必要とする。例えば、ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)感染症は、mTORC1シグナル伝達経路を活性化させることが示されている。mTORキナーゼの触媒部位を標的とするmTOR阻害剤であるTorin1による感染細胞の治療は、ウイルス子孫の産生を阻止する。さらに、Torin1は、 γ -ヘルペスウイルスファミリーの代表的なメンバーの複製を阻害することが示されて

50

おり、これは、広域の抗ウイルス剤としてのmTORキナーゼ阻害剤の可能性を実証している(Moorman and Shenk、2010年、J. Virol. 84(10):5260~9頁)。mTOR阻害剤で治療または防止できる他のウイルス感染症はWO-A2011/011716に記載されている。これを参照により本明細書に組み込む。

【0152】

本発明のさらに他の態様は、mTORに関連する疾患および障害の治療または予防用の医薬品の製造のための本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用である。

【0153】

本発明のさらに他の態様は、免疫学的、炎症性、自己免疫性もしくはアレルギー性の障害または疾患あるいは移植拒絶反応または移植片対宿主病の治療または防止用の医薬品の製造のための本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用である。

10

【0154】

本発明のさらに他の態様は、増殖性疾患、特に癌の治療または防止用の医薬品の製造のための本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用である。

【0155】

本発明のさらに他の態様は、心臓血管疾患、代謝性疾患または神経変性疾患の治療または防止用の医薬品の製造のための本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用である。

【0156】

本発明のさらに他の態様は、自己貪食関連疾患の治療または防止用の医薬品の製造のための本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用である。

20

【0157】

本発明のさらに他の態様は、ウイルス感染症の治療または防止用の医薬品の製造のための本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用である。

【0158】

本発明のこれらの使用の関連において、mTORに関連する疾患および障害は上記定義の通りである。

【0159】

本発明のさらに他の態様は、それを必要とする哺乳動物患者におけるmTORに関連する疾患および障害からなる群から選択される1つ以上の状態を治療する、制御する、遅延させるまたは防止するための方法であって、前記患者に治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法である。

30

【0160】

本発明のさらに他の態様は、それを必要とする哺乳動物患者における免疫学的、炎症性、自己免疫性もしくはアレルギー性の障害または疾患あるいは移植拒絶反応または移植片対宿主病からなる群から選択される1つ以上の状態を治療する、制御する、遅延させるまたは防止するための方法であって、前記患者に治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法である。

【0161】

本発明のさらに他の態様は、それを必要とする哺乳動物患者における増殖性疾患、特に癌を治療する、制御する、遅延させるまたは防止するための方法であって、前記患者に治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法である。

40

【0162】

本発明のさらに他の態様は、それを必要とする哺乳動物患者における心臓血管疾患、代謝性疾患または神経変性疾患からなる群から選択される1つ以上の状態を治療する、制御する、遅延させるまたは防止するための方法であって、前記患者に治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法である。

【0163】

本発明のさらに他の態様は、それを必要とする哺乳動物患者における自己貪食関連疾患

50

を治療する、制御する、遅延させるまたは防止するための方法であって、前記患者に治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法である。

【0164】

本発明のさらに他の態様は、それを必要とする哺乳動物患者におけるウイルス感染症を治療する、制御する、遅延させるまたは防止するための方法であって、前記患者に治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法である。

【0165】

本発明のこれらの方法の関連において、mTORに関連する疾患および障害は上記定義の通りである。

10

【0166】

本明細書で用いる「治療する(treating)」または「治療(treatment)」という用語は、疾患の進行を遅延させる、中断させる、止めるまたは停止させることがあってよいすべての過程を指すものとするが、必ずしも、すべての症状の完全な排除を表すものではない。

【0167】

本発明の医薬組成物に関して上記で論じたすべての実施形態は、上記した本発明の第1または第2の医学的使用または方法にも適用する。

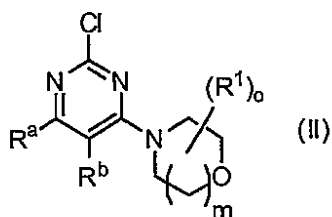
【0168】

本発明の化合物の調製のための経路の例を以下で説明する。特に、活性化するまたは保護する化学基の導入と併せて、そうした経路を組み合わせるまたは調節することは当業界の実務者に明らかである。

20

【0169】

基本経路は、
-式(II)の化合物
【化6】



30

【0170】

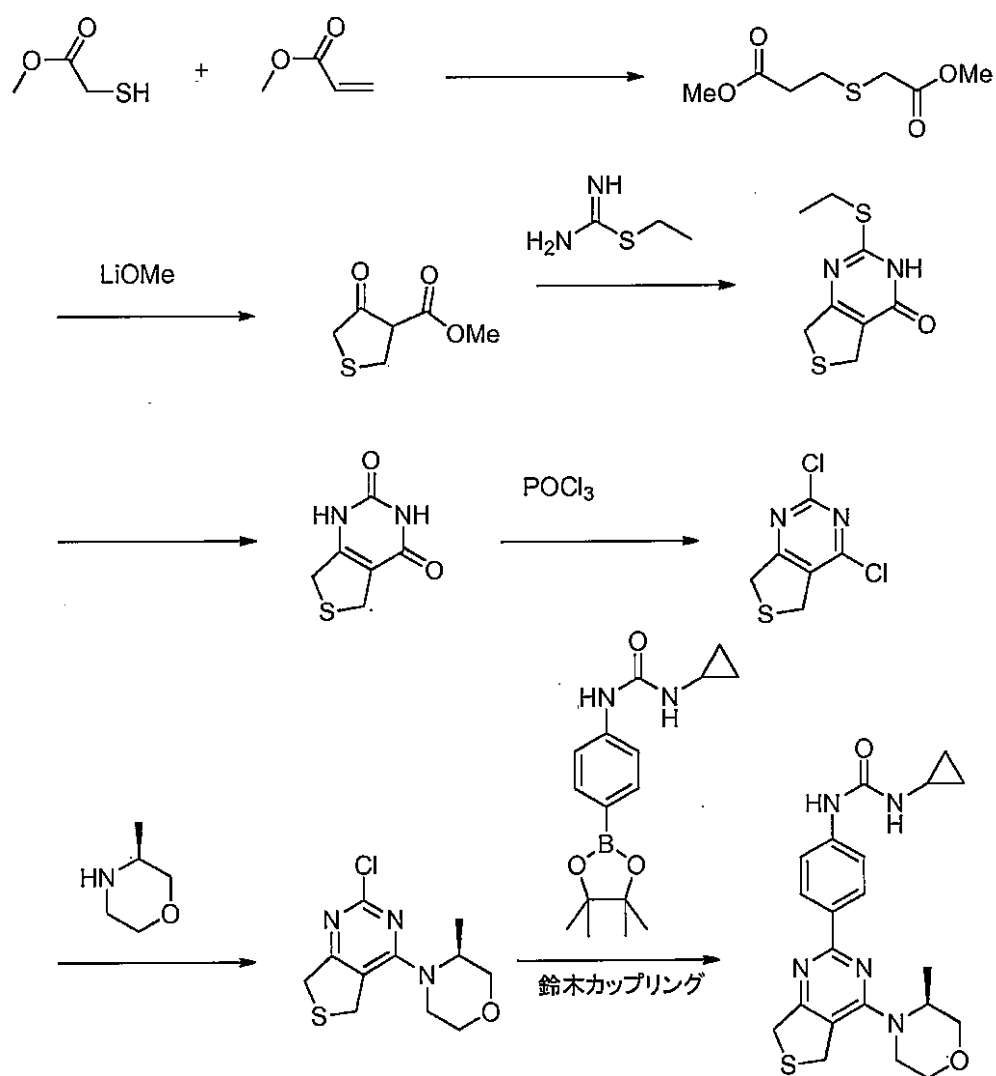
(式中、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 o 、 m は上記で示した意味を有する)
を式 T^1-X の化合物(T^1 は上記で示した意味を有し、 X は4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イルなどの鈴木反応に適した基である)
と反応させて式(I)の化合物を得るステップを含む、本発明の化合物を調製するための方法を参照する。

40

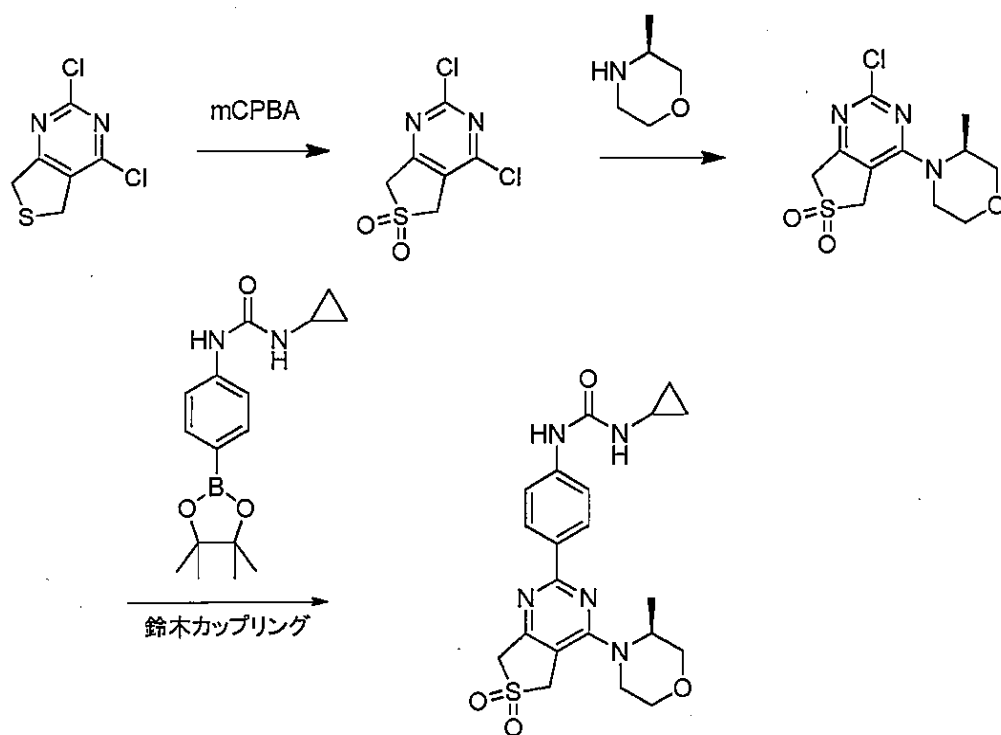
【0171】

例として、以下のスキームを提供する。適宜反応条件を変えること、特に官能基の活性化および/または官能基の保護のためのステップを導入することは当業界の実務者に明らかである。

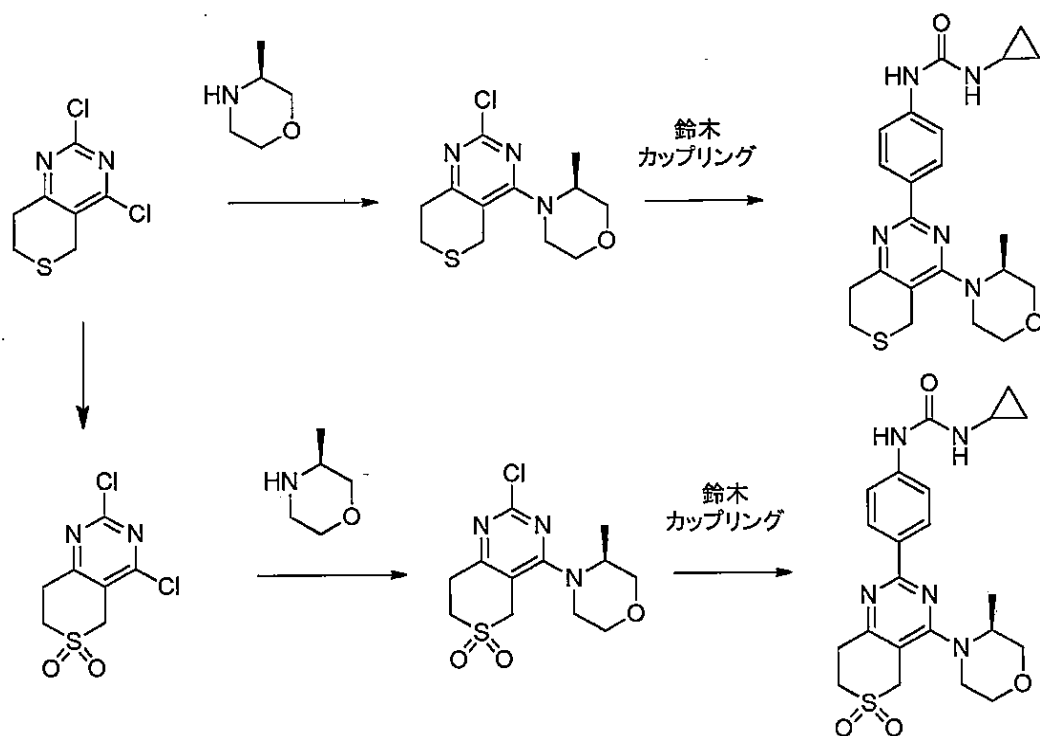
【化7】



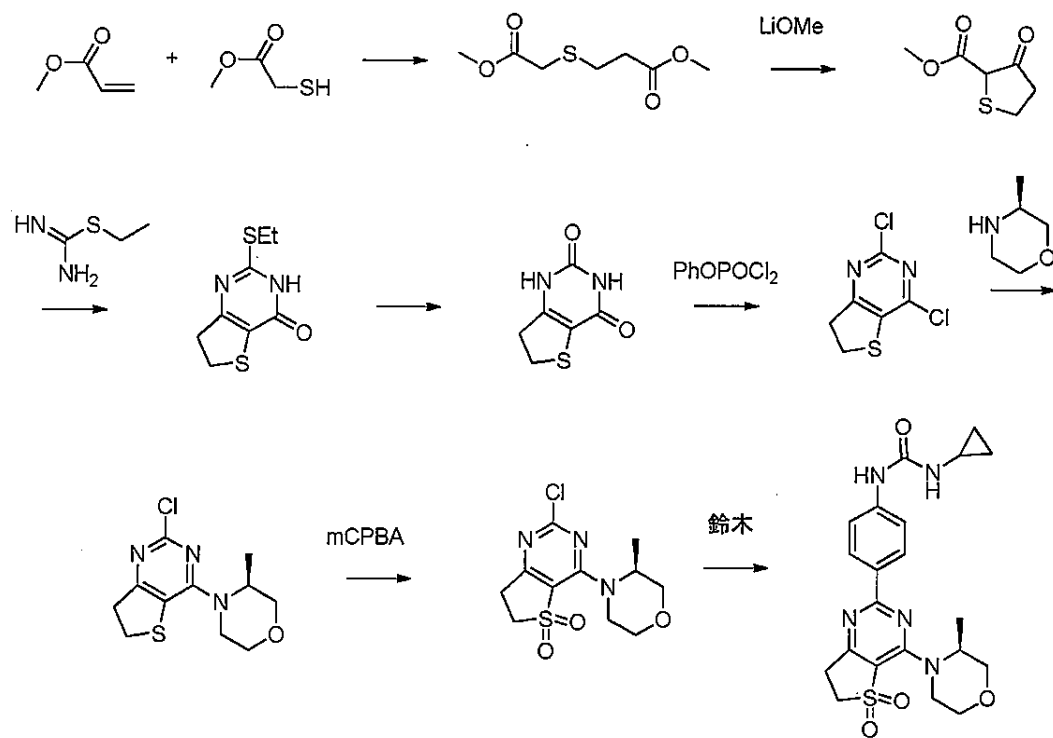
スキーム1



スキーム2



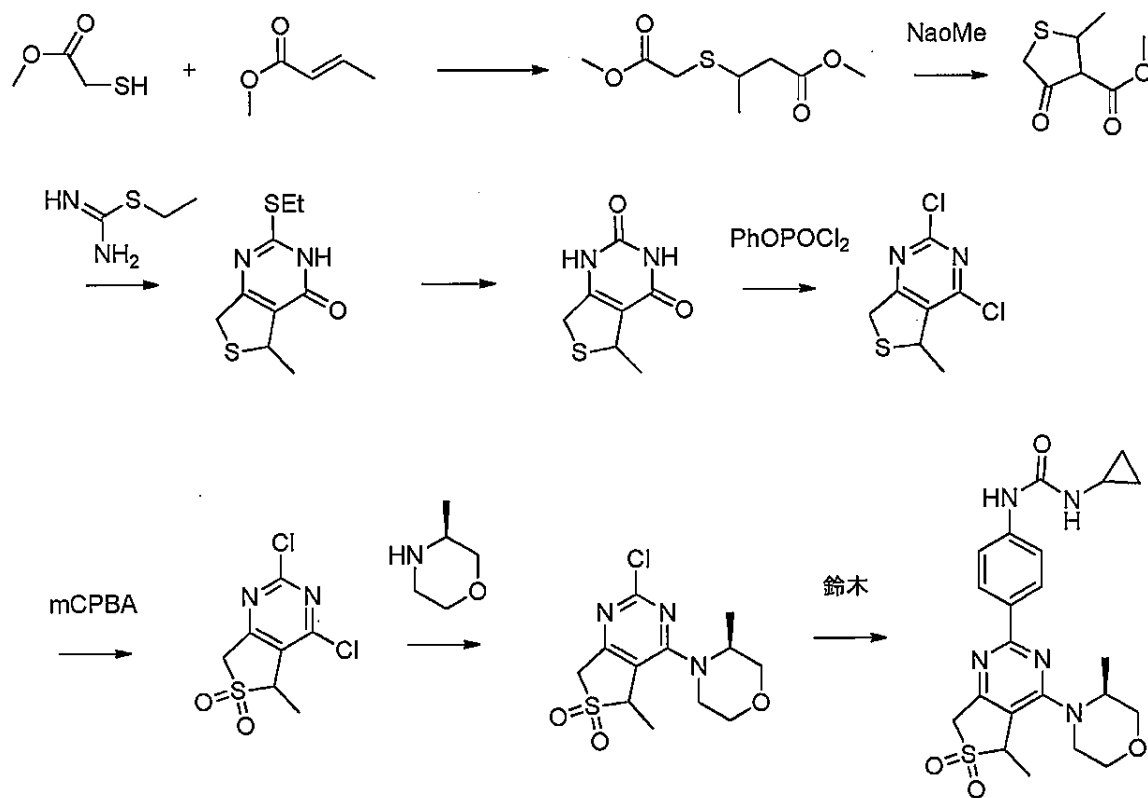
スキーム3



10

20

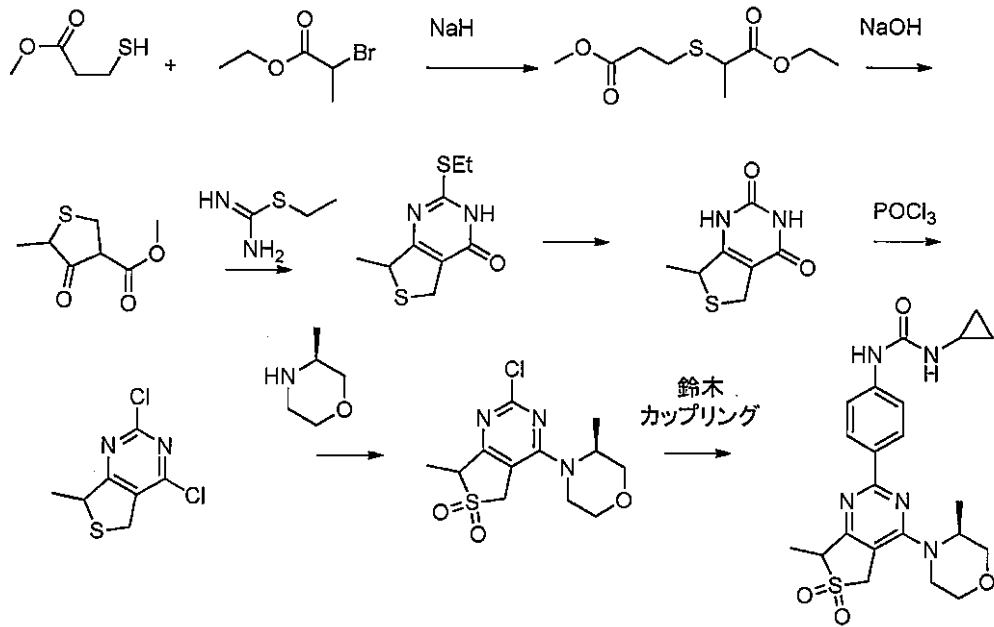
スキーム4



30

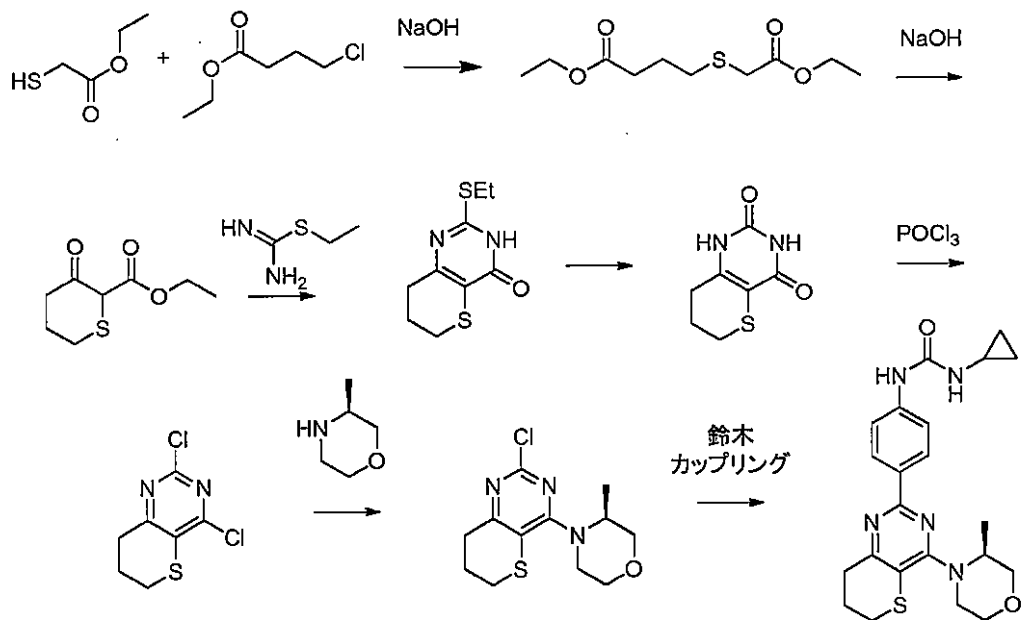
40

スキーム5



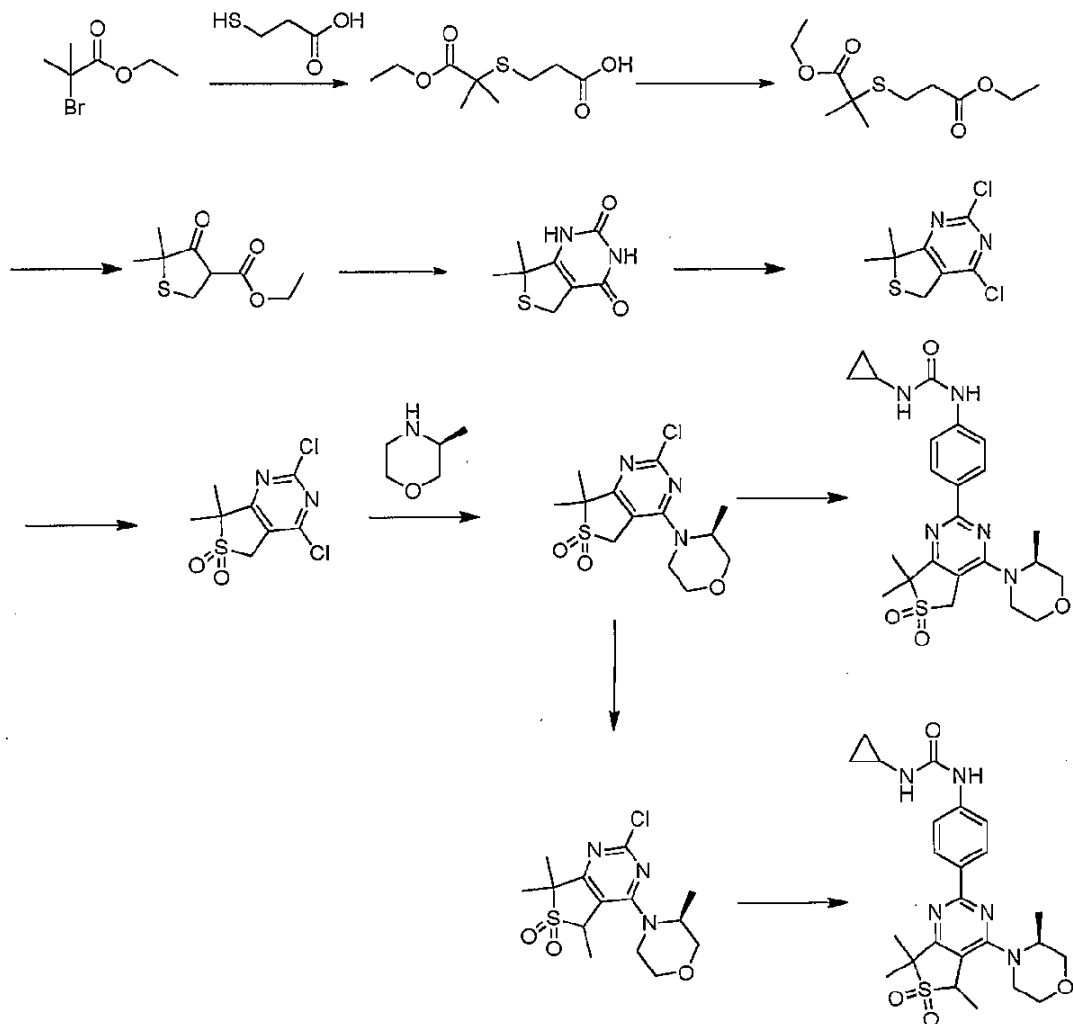
スキーム6

20



40

スキーム7



10

20

【実施例】

30

【0172】

原料および方法

NMR

¹H NMRスペクトルはBruker AVANCE 400 MHzスペクトロメータを使用して400 MHzで記録した。

【0173】

LC-MS装置および条件は以下の通りである：

LC-MS方法A：

分析はバイナリーポンプを有するAgilent Technologies 1200上で行った：

カラム：水 xTerra、3.5 μm、2.1×50 mm

40

溶媒：A= 水 + 0.07% ギ酸

B=メタノール

流速：0.4ml/min

温度：25

【表 1】

表1

時間 (分)	B (%)	A (%)
0	10	90
1	10	90
1.5	95	5
7.0	95	5
7.2	10	90
10	10	90

10

【 0 1 7 4 】

波長 : 200-400nmからのPDA検出

質量スペクトル条件 : G6110A、Quadrupole LC 質量スペクトルデータは、ポジティブモードで質量50～900amuに対してスキャンして収集した。

【 0 1 7 5 】

LC/MS方法B:

分析は水 - ZQシステム上で以下の条件を用いて行った:

20

カラム : Phenomenex Gemini NX C18 30 x 3mm 3 μm

溶媒:

A= 水 + 0.1% ギ酸

B= (95% アセトニトリル : 5% 水) + 0.1% ギ酸

流速 : 1.5ml/min

温度 : 室温

【表 2】

表2 勾配

時間 (分)	%A	%B
0.00	95.0	5.0
0.50	95.0	5.0
3.00	0.0	100.0
4.50	0.0	100.0
4.60	95.0	5.0
6.00	95.0	5.0

30

【 0 1 7 6 】

波長 : 200-400nmからのPDA検出

質量スペクトル条件 : 質量スペクトルデータは、ポジティブモードおよびネガティブモードで質量150～700amuに対して20V コーン電圧を用いてスキャンして収集した。

40

【 0 1 7 7 】

LC-MS方法C:

分析はバイナリーポンプを有するAgilent Technologies 1200上で行った:

カラム : Venusil XBP-C18 2.1 x 50 mm、5 μm

溶媒 : A= 水 + 0.04% TFA

B= アセトニトリル + 0.02% TFA

流速 : 0.6mL/min

50

温度：40

【表 3】

表3:

時間 (分)	B (%)	A (%)
0	0	100
0.4	0	100
3.4	80	20
3.85	100	0
3.86	0	100
4.50	0	100

10

【 0 1 7 8 】

波長：200-400nmからのPDA検出

質量スペクトル条件：G6110A、Quadrupole LC 質量スペクトルデータは、ポジティブモードで質量100～1000amuに対してスキャンして収集した。

【 0 1 7 9 】

LC-MS方法D：

20

分析はバイナリーポンプを有するAgilent Technologies 1200上で行った：

カラム：Venusil XBP-C18 2.1×50 mm、5 μm

溶媒：A= 水 + 0.04% TFA

B= アセトニトリル + 0.02% TFA

流速：0.8 mL/min

温度：40

【表 4】

表4:

時間 (分)	B (%)	A (%)
0.00	1	99
0.40	1	99
3.40	90	10
3.85	100	0
3.86	1	99
4.50	1	99

30

【 0 1 8 0 】

40

波長：200-400nmからのPDA検出

質量スペクトル条件：質量スペクトルデータは、ポジティブモードおよびネガティブモードで質量150～700amuに対して20V コーン電圧を用いてスキャンして収集した。

【 0 1 8 1 】

LC-MS方法E：

分析はバイナリーポンプを有するAgilent Technologies 1200上で行った：

カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、30 x 2.1 mm、1.7 μm

溶媒：A= 水 + 0.1% ギ酸

B= アセトニトリル + 0.1% ギ酸

流速：0.5mL/min

50

温度：40

【表 5】

表5:

時間 (分)	B (%)	A (%)
0.00	5.0	95.0
0.20	5.0	95.0
1.00	95.0	5.0
1.50	95.0	5.0
1.70	5.0	95.0
2.70	5.0	95.0

10

【0182】

波長：210-400nmからのPDA検出

質量スペクトル条件：質量スペクトルデータは、ポジティブモードおよびネガティブモードで質量150～1000amuに対して25 V コーン電圧を用いてスキャンして収集した。

【0183】

LC-MS方法F：

分析はバイナリーポンプを有するAgilent Technologies 1200上で行った：

カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、50 x 2.1 mm、1.7 μm

溶媒：A= 水 + 0.1% ギ酸

B= アセトニトリル + 0.1% ギ酸

流速：0.5mL/min

温度：40

【表 6】

表6:

時間 (分)	B (%)	A (%)
0.00	5.0	95.0
0.20	5.0	95.0
4.20	95.0	5.0
4.70	95.0	5.0
4.75	5.0	95.0
6.00	5.0	95.0

30

【0184】

波長：210-400nmからのPDA検出

質量スペクトル条件：質量スペクトルデータは、ポジティブモードおよびネガティブモードで質量150～1000amuに対して25 V コーン電圧を用いてスキャンして収集した。

【0185】

LC-MS方法G：

分析はバイナリーポンプを有するShimadzu Technologies LC-20AD上で行った：

カラム：HALO-C18 2.1 x 30 mm、2.7 μm

溶媒：A= 4L水 (0.04% TFA)

B= 4L アセトニトリル (0.02% TFA)

流速：1.0ml/min

温度：40

50

【表 7】

表7:

時間 (分)	B (%)	A (%)
0.00	10	90
1.15	90	10
1.55	90	10
1.56	10	90
2	10	90

10

【 0 1 8 6 】

波長：200-400nmからのPDA検出

質量スペクトル条件：LCMS-2010EV、Quadrupole LC 質量スペクトルデータは、ポジティブモードで質量100～1000amuに対してスキャンして収集した。

【表 8】

表8：略記

ACN	アセトニトリル
Ar	アリール
aq	水性
br	ブロード
Boc	Tert-ブトキシカルボニル
BuLi	ブチルリチウム
d	二重線
DCM	ジクロロメタン
dd	二重の二重線
ddd	二重線の二重二重線
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N'-ジメチルホルムアミド
DMF-DMA	N,N'-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール
DMSO	N,N'-ジメチルスルホキシド
DP	ドラッグプルダウン
dt	三重線の二重線
DTT	ジチオスレイトール
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
eq	当量
g	グラム
h	時間
HCl	塩酸
H ₂ O	水
H ₂ S	硫化水素
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% 阻害濃度
iPr	イソプロピル
L	リットル
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分光測定法
m	多重線
M	モル
MeOH	メタノール
Mesyl	塩化メタンスルホニル
mg	ミリグラム
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
min	分
mL	ミリリットル

mm	ミリメートル
mmol	ミリモル
mol%	モルパーセント
μL	マイクロリットル
nm	ナノメートル
NMR	核磁気共鳴
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
q	四重線
qu	五重線
rpm	1分間当たりの回転数
rt	室温
RT	保持時間
s	一重線
sat.	飽和
t	三重線
td	二重線の三重線
tdd	二重線の三重二重線
THF	テトラヒドロフラン
tt	三重線の三重線
tert	ターシャリー

10

20

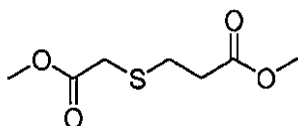
【0188】

[実施例1]

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

【化8】

30



【0189】

ステップ(i)

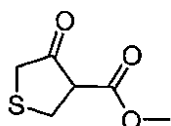
アクリル酸メチル(99.2mL、1.1mmol)を、反応混合物の温度を50 に保持しながらメチルチオグリコレート(91mL、1.0mmol)とピペリジン(2.0mL、0.02mol)の溶液に徐々に加えた。反応物を2h攪拌し、次いで過剰なアクリル酸メチルおよびピペリジを高真空下で留去して目標生成物メチル3-((メトキシカルボニル)メチルチオ)プロパノエート(185g、96%)を得た。

40

【0190】

LC-MS(方法A)：(ES+)193、RT=4.29min。

【化9】



50

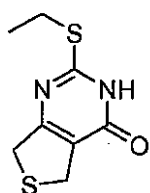
【 0 1 9 1 】

ステップ(ii)

トルエン(250mL)中のリチウム金属(2.12g、0.30mol)をメタノール(80mL)で、室温で処理した。すべてのリチウムが溶解した後、メチル3-((メトキシカルボニル)メチルチオ)プロパノエートを70℃で0.5hかけて加えた。次いで反応温度を最終温度110℃に上昇させ(メタノールは留去された)、この温度に18h保持した。得られた混合物は所望生成物とメチル3-オキソ-テトラヒドロチオフエン-2-カルボキシレート(1:1の混合物として含んでいた)。反応物を冷却し、固形物をろ取して所望生成物のリチウム塩を含む濃縮された固体を得た。この固体を1N HCl溶液で酸性化し、DCMで抽出した。有機相を濃縮し、残留物を石油エーテル中のEtOAc(2%~10%)で溶出させて、カラムクロマトグラフィーで精製して残留するすべてのメチル3-オキソ-テトラヒドロチオフエン-2-カルボキシレートを除去した。メチルテトラヒドロ-4-オキソチオフエン-3-カルボキシレート(14.7g、33%)を、カラムから第2の溶離画分として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)161、RT=4.92min。

10

【 化 1 0 】



20

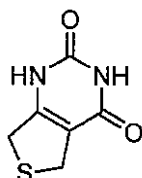
【 0 1 9 2 】

ステップ(iii)

S-エチルイソチオウロニウムブロミド(3.0g、16.2mmol)の水(60mL)中の溶液に、炭酸ナトリウム(1.71g、16.2mmol)およびメチルテトラヒドロ-4-オキソチオフエン-3-カルボキシレート(2.51g、16.2mmol)を滴下添加した。混合物を暗所中、室温で終夜撹拌した。得られた混合物中の固体沈殿物をろ取し、水、ジエチルエーテル、メタノールおよびアセトンで洗浄し、次いで固体を真空下で乾燥して2-(エチルチオ)チエノ[3,4-d]ピリミジン-4-(3H,5H,7H)-オンを白色固体(2.88g、83%)として得た。さらに精製することなく、この粗生成物を次のステップで直接使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)215、RT=4.99min。

30

【 化 1 1 】



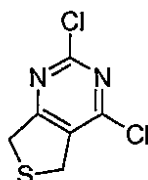
【 0 1 9 3 】

ステップ(iv)

水(20mL)中の2-(エチルチオ)チエノ[3,4-d]ピリミジン-4-(3H,5H,7H)-オン(2.88g、13.45mmol)の懸濁液に、2.0mLのconc.HClおよび4.0mLのAcOHを加えた。反応物を還流下で終夜加熱し、次いで冷却し、固形物をろ取し、水およびメタノールで洗浄し、蒸発させ、乾燥して白色固体チエノ[3,4-d]ピリミジン-2,4-(1H,3H,5H,7H)-ジオン(1.80g、80%)を得た。さらに精製することなく、この粗生成物を次のステップで直接使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)171、RT=1.66min。

40

【化 1 2】



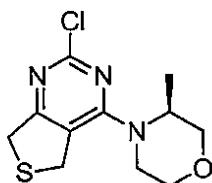
【 0 1 9 4】

ステップ(v)

10

チエノ[3,4-d]ピリミジン-2,4-(1H,3H,5H,7H)-ジオン(1.6g、9.41mmol)を4.0mLのフェニルホスホニルジクロリドに懸濁させ、この懸濁液を135℃で終夜加熱し、次いで165℃で1時間加熱した。得られた反応混合物を冷却し、氷水に注加した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を一緒にし、NaHCO₃飽和溶液およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、蒸発させた。次いで粗生成物を、シリカゲル(溶離液:PE/EA=20/1~10/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して2,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジンを淡黄色固体(1.6g、83%)として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)207/209、RT=4.96min。

【化 1 3】



20

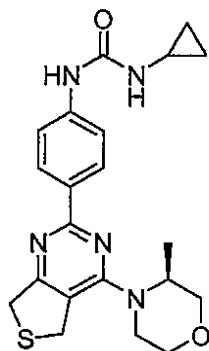
【 0 1 9 5】

ステップ(vi)

DMF(5.0mL)中の2,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン(300mg、1.45mmol)およびEt₃N(294mg、2.9mmol)の0℃での溶液に3-(S)-メチルモルホリン(161mg、1.59mmol)を滴下添加した。添加が完了した後、混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空下で除去して残留物を得、これを水と酢酸エチルに分配させた。有機層をブラインで洗浄し、脱水し濃縮して粗生成物を得た。これを分取TLC(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=2/1)で精製して2-クロロ-5,7-ジヒドロ-4-((S)-3-メチルモルホリノ)チエノ[3,4-d]ピリミジンを淡黄色固体(283mg、72%)として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)272、RT=5.00min。

30

【化 1 4】



40

【 0 1 9 6】

ステップ(vii)

DME/H₂O(4:1、10mL)中の2-クロロ-5,7-ジヒドロ-4-((S)-3-メチルモルホリノ)チエノ[3,4-d]ピリミジン(100mg、0.37mmol)の溶液に、1-シクロプロピル-3-(4-(4,4,5,5-テトラ

50

メチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(124mg、0.41mmol)および Na_2CO_3 (118mg、1.11mmol)を加え、続いて $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15mg、0.02mmol)を加えた。得られた混合物を70 に加熱し、窒素下で終夜撹拌した。溶媒を減圧下で除去して残留物を得た。これを酢酸エチルと水に分配させた。有機層をブラインで洗浄し、脱水し(Na_2SO_4)、濃縮して粗生成物を得た。これを分取TLC($\text{DCM}/\text{MeOH}=20/1$)で精製して所望生成物を黄色固体(20mg、13%)として得た。 ^1H NMR(d_4 -メタノール) 8.24(d, 2H), 7.51(d, 2H), 4.69(s, 1H), 4.60-4.58(m, 1H), 4.37-4.35(m, 1H), 4.24-4.17(m, 3H), 4.03-3.99(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.70-3.65(m, 1H), 3.55-3.48(m, 1H), 2.64-2.60(m, 1H), 1.40(d, 3H), 0.79-0.77(m, 2H), 0.55-0.54(m, 2H).LC-MS(方法A)、(ES+)412、RT=4.90min。

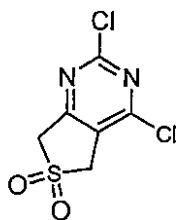
【0197】

10

[実施例2]

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

【化15】



20

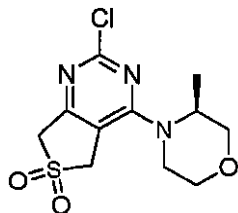
【0198】

ステップ(i)

CH_2Cl_2 (5mL)中の2,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン(400mg、1.93mmol)(実施例1、ステップv)の溶液にm-CPBA(830mg、4.83mmol)を分割して加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。得られた混合物を飽和 NaHSO_3 および飽和 Na_2CO_3 で洗浄し、 CH_2Cl_2 で抽出し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、蒸発させた。次いで残留物を、シリカゲル(溶離液：石油エーテル/酢酸エチル=2/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して2,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシドを白色固体(260mg、57%)として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)239/241、RT=4.04min。

30

【化16】



40

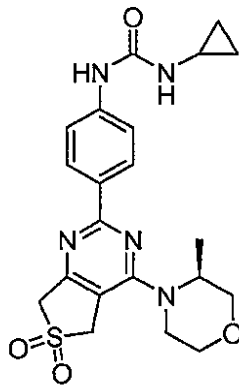
【0199】

ステップ(ii)

DMF(5.0mL)中の2,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(20mg、0.5mmol)および Et_3N (101mg、1.0mmol)の0 での溶液に、(S)-3-メチルモルホリン(51mg、0.5mmol)の混合物を滴下添加した。添加が完了した後、混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空下で除去して残留物を得た。これを水と酢酸エチルに分配させた。有機層をブラインで洗浄し、脱水し(Na_2SO_4)、濃縮して生成物を得た。これを分取TLC(溶離液：石油エーテル/酢酸エチル=2/1)で精製して2-クロロ-5,7-ジヒドロ-4-((S)-3-メチルモルホリノ)チエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシドを淡黄色固体(100mg、66%)として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)304、RT=2.50min。

50

【化 17】



10

【0200】

ステップ(iii)

DME/H₂O(4 : 1、10mL)中の2-クロロ-5,7-ジヒドロ-4-((S)-3-メチルモルホリノ)チエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(96mg、0.32mmol)の溶液に、1-シクロプロピル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(106mg、0.35mmol)およびNa₂CO₃(102mg、0.96mmol)を加え、続いてPdCl₂(dppf)(15mg、0.02mmol)を加えた。得られた混合物を70℃に加熱し、窒素下で終夜撹拌した。溶媒を真空下で除去して残留物を得た。これを酢酸エチルと水に分配させた。有機層を分離し、脱水し(Na₂SO₄)、溶媒を除去して粗生成物を得た。これを分取TLC(DCM/MeOH=20/1)で精製して所望生成物を黄色固体(15mg、11%)として得た。¹H NMR(d₆-DMSO) 8.66(s, 1H) 8.20(d, 2H), 7.53(d, 2H), 6.52(s, 1H), 4.75-4.44(m, 5H), 3.98-3.93(m, 2H), 3.66(s, 2H), 3.54-3.40(m, 2H), 2.50(m, 1H, DMSOで隠れている), 1.29(d, 3H), 0.66-0.64(m, 2H), 0.43-0.39(m, 2H). LC-MS(方法A)、(ES+)444、RT=4.64min.

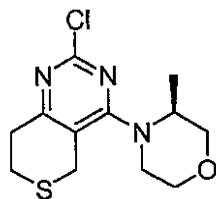
20

【0201】

[実施例3]

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

【化 18】



30

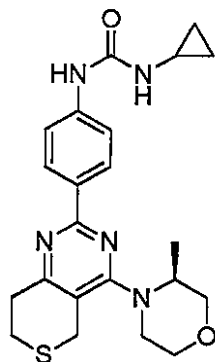
【0202】

ステップ(i)

DMF(3mL)中の2,4-ジクロロ-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン(200mg、0.9mmol)およびEt₃N(182mg、1.8mmol)の0℃での溶液に、3-(S)-メチルモルホリン(100mg、0.99mmol)を加えた。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を真空下で除去して残留物を得た。これを水と酢酸エチルに分配させた。有機層をブラインで洗浄し、脱水し濃縮して生成物を得た。これを分取TLC(石油エーテル/酢酸エチル=2/1)で精製して(S)-2-クロロ-4-(3-メチルモルホリノ)-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン(150mg、58%)を得た。LC-MS(方法A)、(ES+)286、RT=4.75min.

40

【化 19】



10

【0203】

ステップ(ii)

DME/H₂O(4:1、10mL)中の(S)-2-クロロ-4-(3-メチルモルホリノ)-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン(100mg、0.35mmol)の溶液に、1-シクロプロピル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(116mg、0.38mmol)およびNa₂CO₃(111mg、1.05mmol)を加え、続いてPdCl₂(dppf)(15mg、0.02mmol)を加えた。得られた混合物を窒素下、70℃で終夜撹拌した。溶媒を真空下で除去して残留物を得た。これを酢酸エチルと水に分配させた。有機層を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し蒸発させて粗生成物を得た。これを分取TLC(DCM/MeOH=20/1)で精製して所望生成物を黄色固体(40mg、27%)として得た。¹H NMR(CDCl₃)8.37(d, 2H), 7.53(d, 2H), 7.12(s, 1H), 5.09(s, 1H), 3.93-3.75(m, 4H), 3.67-3.58(m, 3H), 3.52-3.40(m, 1H), 3.35-3.32(m, 1H), 3.20(t, 2H), 3.03(t, 2H), 2.66-2.63(m, 1H), 1.30-1.27(m, 3H), 0.89-0.87(m, 2H), 0.72-0.68(m, 2H).LC-MS(方法A)、(ES+) 426、RT=4.50min。

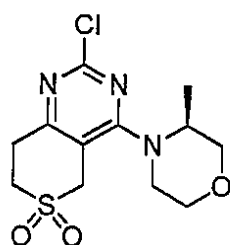
20

【0204】

[実施例4]

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

【化 20】



30

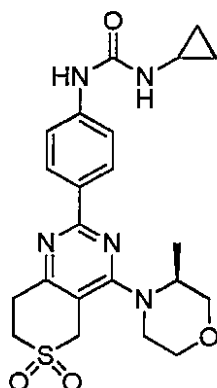
【0205】

ステップ(i)

実施例2ステップ(ii)と同様の方法を用いて、2,4-ジクロロ-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン6,6ジオキシドから出発して、(S)-2-クロロ-4-(3-メチルモルホリノ)-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン6,6ジオキシドを合成した。LC-MS(方法A)、(ES+)318/320、RT=4.43min。

40

【化 2 1】



10

【 0 2 0 6 】

ステップ(ii)

DME/H₂O(4 : 1、10mL)中の(S)-2-クロロ-4-(3-メチルモルホリノ)-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン6,6ジオキシド(160mg、0.5mmol)の溶液に、1-シクロプロピル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(167mg、0.55mmol)およびNa₂CO₃(159mg、1.5mmol)を加え、続いてPdCl₂(dppf)(20mg、0.025mmol)を加えた。得られた混合物を70℃に加熱し、窒素下で終夜撹拌した。溶媒を真空下で除去して残留物を得た。これを酢酸エチルと水に分配させた。有機層を分離し、Na₂SO₄で脱水し、ろ過し溶媒を除去して粗生成物を得た。これを分取TLC(DCM/MeOH=20/1)で精製して所望生成物を黄色固体(36mg、16%)として得た。¹H NMR(CDCl₃) 8.61(s, 1H), 8.22(d, , 2H), 7.53(d, 2H), 6.48(s, 1H), 4.41-4.37(m, 1H), 4.27-4.23(m, 1H), 3.87-3.27(m, 10H), 2.60-2.54(m, 1H), 1.20(d, 3H), 0.65-0.63(m, 2H), 0.43-0.40(m, 2H). LC-MS(方法A)、(ES+) 458、RT=4.52min。

20

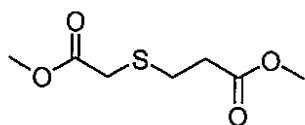
【 0 2 0 7 】

[実施例5]

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-5,5-ジオキシド-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

30

【化 2 2】



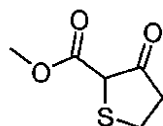
【 0 2 0 8 】

ステップ(i)

メチルチオグリコレート(91.0mL、1.0mol)およびピペリジン(2mL、4.05mmol)の溶液に、アクリル酸メチル(99.2mL、1.1mol)を滴下添加した。反応混合物を50℃で2h撹拌した。次いで過剰なアクリル酸メチルおよびピペリジンを蒸留により除去してメチル-3-(2-メトキシ-2-オキソエチルチオ)-プロパノエートを無色油状物(185g、96%)として得た。さらに精製することなく、この粗生成物を次のステップで直接使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)193、RT=4.29min。

40

【化 2 3】



【 0 2 0 9 】

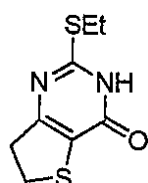
50

ステップ(ii)

リチウム金属(2.70g、390.15mmol)を氷浴中の500mLのメタノールに加えた。次いで室温でメチル3-(2-メトキシ-2-オキソエチルチオ)プロパノエート(50.0g、260.10mmol)を溶液へ滴下添加した。反応混合物を終夜撹拌した。得られた反応混合物を蒸発させて溶媒を除去した。混合物を3N HClでpH=7~8に中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を一緒にし、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過し蒸発させた。得られた粗製残留物は、目的物を唯一の単離可能な生成物として含有した。シリカゲル(溶離液:PE/EA=20/1~5/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製してメチル3-オキソ-テトラヒドロチオフェン-2-カルボキシレートは無色油状物(18.0g、43%)として得た。¹H NMR(CDCl₃) 4.04(s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.34(m, 1H), 3.06(m, 1H), 2.83(m, 1H), 2.69(m, 1H). LC-MS(方法A)、(ES+) 183、RT=4.15min。

10

【化24】



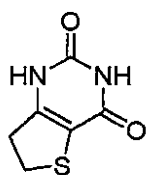
【0210】

ステップ(iii)

20

水(60mL)の中のS-エチルイソチオウロニウムブロミド(6.06g、32.7mmol)の溶液に、炭酸ナトリウム(3.64g、34.33mmol)およびメチル3-オキソ-テトラヒドロチオフェン-2-カルボキシレート(5.00g、31.20mmol)を滴下添加した。混合物を暗所中で3日間撹拌した。得られた混合物中の固体沈殿物をろ取し、水、エーテルおよび酢酸エチルで洗浄し、次いで真空下で乾燥して2-(エチルチオ)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オンを白色固体(2.8g、42.4%)として得た。さらに精製することなく、この粗生成物を次のステップで直接使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)215、RT=4.51min。

【化25】



30

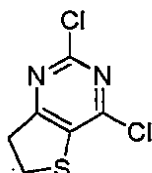
【0211】

ステップ(iv)

水(2.0mL)の中の2-(エチルチオ)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン(2.80g、13.06mmol)の懸濁液に、2.0mLのconc. HClおよび4.0mLのAcOHを加えた。混合物を110℃で終夜加熱した。反応物を冷却し、生成した固体をろ取し、水およびメタノールで洗浄し、乾燥して白色固体、6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(1.80g、82%)を得た。さらに精製することなく、この粗生成物を次のステップで直接使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)171、RT=4.21min

40

【化26】



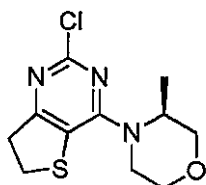
【0212】

50

ステップ(v)

6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(1.8g、10.57mmol)を4.0mLのフェニルホスホニルジクロリドに懸濁させた。この懸濁液を130~140℃に加熱し、6h撹拌した。得られた反応混合物を冷却し、10.0mLの氷水に注加した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過し蒸発させた。次いで粗生成物を、シリカゲル(溶離液:PE/EA=20:1~10/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジンを灰白色固体(1.0g、46%)として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)207/209、RT=4.68min。

【化27】



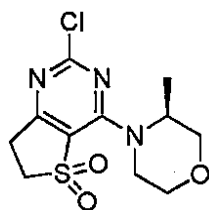
10

【0213】

ステップ(vi)

DMF(2.0mL)中の2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン(200.0mg、0.96mmol)およびEt₃N(195.5mg、1.93mmol)の0℃での溶液に、(S)-3-メチルモルホリン(97.7mg、0.96mmol)を滴下添加した。混合物を室温で終夜撹拌し、次いでH₂Oと酢酸エチルに分配させた。水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、蒸発させ、次いで粗生成物を、シリカゲル(溶離液:PE/EA=20:1~2/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して(S)-2-クロロ-4-(3-メチルモルホリノ)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジンを淡黄色固体(120mg、46%)として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)272/274、RT=4.88min。

【化28】



30

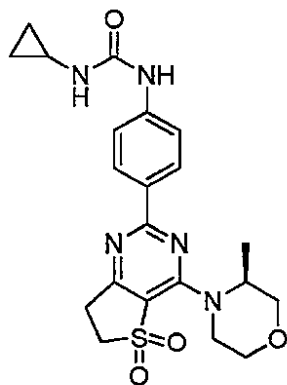
【0214】

ステップ(vii)

(S)-2-クロロ-4-(3-メチルモルホリノ)-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン(120mg、0.44mmol)を4.0mLのジクロロメタンに溶解した。この溶液に、m-CPBA(190.4mg、1.10mmol)を分割添加した。反応混合物を室温で5h撹拌した。得られた混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHSO₃および飽和Na₂CO₃で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過し蒸発させた。次いで残留物を、分取(prep.)TLC(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル、2/1)で精製して2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン5,5-ジオキシドを白色固体(50.0mg、37%)として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)304/306、RT=3.44min。

40

【化 2 9】



10

【 0 2 1 5】

ステップ(viii)

2.0mLのDME/H₂O(4/1、v/v)中の2-クロロ-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン5,5-ジオキソド(50mg、0.16mmol)の溶液に、1-シクロプロピル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(59.7mg、0.20mmol)およびNa₂CO₃(52.3mg、0.49mmol)を加えた。混合物を2回脱ガスし、次いで触媒量のPd(dppf)Cl₂(10mg、0.013mmol)を加えた。混合物を80℃に加熱し、窒素下で3h 20
 攪拌した。次いで得られた混合物を冷却し、EtOAcおよびH₂Oで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層を混合し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、次いで蒸発させて粗製物を得た。これをシリカゲル(溶離液：CH₂Cl₂/酢酸エチル=30/1~1/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して1-シクロプロピル-3-[4-[4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-5,5-ジオキソ-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]フェニル]尿素を白色固体、(30.0mg、41%)として得た。¹H NMR(d₆-DMSO):8.68(s, 1H), 8.24(d, 2H), 7.54(d, 2H), 6.51(s, 1H), 4.90(s, 1H), 4.39(s, 1H), 4.01-4.02(d, 1H), 3.80(d, 1H), 3.69-3.66(m, 3H), 3.53-3.51(d, 2H), 2.56-2.51(m, 1H), 1.35(d, 3H), 1.24(s, 1H), 0.66-0.64(m, 2H), 0.42(m, 2H).LC-MS(方法A)、(ES+) 444、RT=3.32 min.

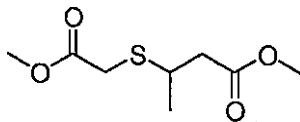
30

【 0 2 1 6】

[実施例6]

1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキソド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

【化 3 0】



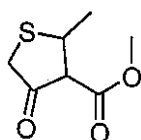
40

【 0 2 1 7】

ステップ(i)

0 でのメチルチオグリコレート(21.2g、199.7mmol)とピペリジン(0.5mL、5.06mmol)の混合物に、クロトン酸メチル(25.0g、249.70mmol)を滴下添加した。10min後に追加のピペリジン(0.3mL、3.04mmol)を2分割して加えた。次いで混合物を室温で終夜攪拌した。過剰なクロトン酸メチルおよびピペリジンを蒸留により除去してメチル3-(2-メトキシ-2-オキソエチルチオ)ブタノエートを淡黄色油状物(40g、97%)として得た。さらに精製することなく、この粗生成物を次のステップで直接使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)207、RT=4.78min.

【化 3 1】

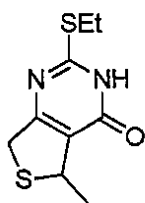


【 0 2 1 8 】

ステップ(ii)

トルエン(150mL)中のナトリウムメトキシド(5.89g、109.2mmol)の懸濁液に、メチル3-(2-メトキシ-2-オキソエチルチオ)ブタノエート(150g、72.8mmol)を滴下添加した。得られた混合物を還流加熱し、終夜撹拌した。得られた反応混合物を冷却し、次いで150.0gの碎氷中の10.0mLの酢酸の混合物に注加した。飽和 Na_2CO_3 を加えて溶液を塩基性(pH=8~9)にし、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。次いで一緒にした有機層を混合し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過し蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=20/1~5/1)で精製してメチル2-メチル-4-オキソ-テトラヒドロチオフェン-3-カルボキシレート(4.0g、32%)として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)175、RT=4.40min。

【化 3 2】

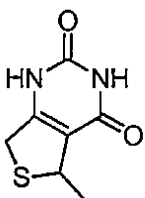


【 0 2 1 9 】

ステップ(iii)

水(35.0mL)の中のS-エチルイソチオウロニウムブロミド(5.09g、22.7mmol)の溶液に、炭酸ナトリウム(3.65g、34.4mmol)およびメチル2-メチル-4-オキソ-テトラヒドロチオフェン-3-カルボキシレート(4.00g、22.9mmol)を分割して加えた。得られた混合物を暗所中で3日間撹拌し、反応液から沈殿した固体をろ取し、水、エーテルおよび酢酸エチルで洗浄し、次いで真空下で乾燥して2-(エチルチオ)-5-メチルチエノ[3,4-d]ピリミジン-4(3H,5H,7H)-オンを白色固体(4.0g、76%)として得た。さらに精製することなく、この粗生成物を次のステップで直接使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)229、RT=4.90min。

【化 3 3】



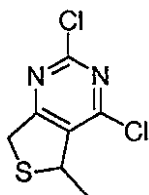
【 0 2 2 0 】

ステップ(iv)

2-(エチルチオ)-5-メチルチエノ[3,4-d]ピリミジン-4(3H,5H,7H)-オン(4.0g、17.5mmol)を4.0mLのconc.HClおよび6.0mLの水酢酸に懸濁させ、この懸濁液を還流下で終夜加熱した。混合物を冷却し、沈殿した固体をろ取し、水で洗浄し、乾燥して5-メチルチエノ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H,5H,7H)-ジオンを白色固体(3.20g、100%)として得た。 ^1H NMR(d_6 -DMSO): 11.19(s, 1H), 11.04(s, 1H), 4.36-4.34(m, 1H), 4.07-4.02(dd, J=16, 4.4Hz

, 1H), 3.87-3.83(dd, J=16, 1.2Hz, 1H), 1.48-1.48(d, J=6.4Hz, 3H).LC-MS(方法A)、(ES+) 185、RT=4.11min。

【化 3 4】



10

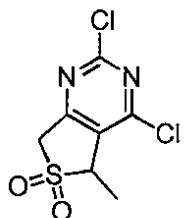
【 0 2 2 1】

ステップ(v)

5-メチルチエノ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H,5H,7H)-ジオン(3.2g、17.2mmol)をフェニルホスホニルジクロリド(8.0mL)に懸濁させ、次いでこの懸濁液を130～140℃に加熱し、6h撹拌した。得られた反応混合物を冷却し、30mLの水に注加した。混合物を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過し蒸発させた。次いで粗生成物をシリカゲル(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=20/1～10/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して2,4-ジクロロ-5-メチル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン(2.0g、53%)として得た。¹H NMR(CDCl₃): 4.66-4.64(m, 1H), 4.47-4.42(dd, J=2.8, 2.4Hz, 1H), 4.19-4.14(m, 1H), 1.71-1.69(d, J=6.8Hz, 3H).LC-MS(方法A)、(ES+)221/223、RT=4.94min。

20

【化 3 5】



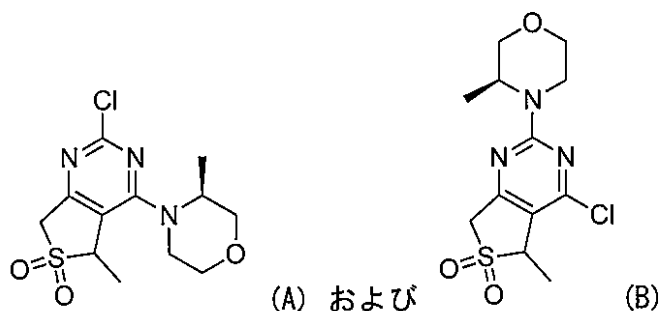
30

【 0 2 2 2】

ステップ(vi)

2,4-ジクロロ-5-メチル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン(1.0g、4.5mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解した。m-CPBA(2.3g、13.6mmol)を分割して加え、反応物を室温で終夜撹拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHSO₃および飽和Na₂CO₃で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過し蒸発させて粗製残留物を得た。これをシリカゲル(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=2/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物、2,4-ジクロロ-5-メチル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシドを白色固体(0.60g、53%)として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)253/255、RT=4.36min。

【化 3 6】



10

【 0 2 2 3】

ステップ(vii)

DMF(2.0mL)中の2,4-ジクロロ-5-メチル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(150.0mg、0.5926mmol)およびEt₃N(119.9mg、1.2mmol)の溶液に、(S)-3-メチルモルホリン(59.9mg、0.6mmol)を滴下添加した。反応混合物を終夜攪拌し、次いでH₂Oを加えてクエンチし、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を一緒にし、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過し蒸発させた。粗生成物をシリカゲル(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=20:1~2/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して4-クロロ-5-メチル-2-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(B)を淡黄色固体(50mg、13.5%)として得た。次いでさらなる溶離により、2-クロロ-5-メチル-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(A)を灰白色固体(100mg、27%)として得る。

20

【 0 2 2 4】

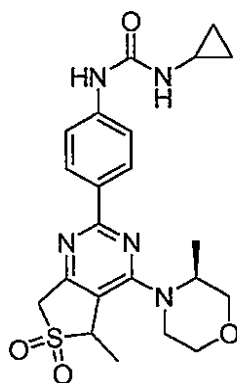
A: ¹H NMR(CDCl₃): 4.35-4.29(m, 2H), 4.26-4.21(m, 3H), 4.06-4.00(m, 1H), 3.89-3.86(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.73-3.72(m, 1H), 3.62-3.59(m, 1H), 3.57-3.51(m, 2H), 1.37-1.36(d, J=7.8Hz, 3H)。LC-MS(方法A)、(ES+)318/320、RT=4.51min。

【 0 2 2 5】

B: ¹H NMR(CDCl₃): 4.69-4.67(m, 1H), 4.35-4.24(m, 3H), 4.20-4.15(m, 1H), 4.02-3.98(m, 1H), 3.80-3.77(m, 1H), 3.69-3.65(m, 1H), 3.55-3.49(m, 1H), 3.34-3.27(m, 1H), 1.68-1.66(d, J =7.2Hz, 3H), 1.34-1.66(d, J=6.8Hz, 3H)。LC-MS(方法A)、(ES+)318/320、RT=4.73min。

30

【化 3 7】



40

【 0 2 2 6】

ステップ(viii)

DME/H₂O(2mL、4/1、v/v)中の2-クロロ-5-メチル-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(100mg、0.3147mmol)の溶液に、1-シクロプロピル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル

50

)尿素(114.1mg、0.37mmol)および炭酸ナトリウム(100.1mg、0.94mmol)を加えた。反応物を2回脱ガスし、触媒量のPd(dppf)Cl₂(10mg、0.013mmol)をこの懸濁液に加えた。混合物を窒素雰囲気下、80℃で3h加熱した。得られた混合物を冷却し、H₂Oを加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過し、次いで蒸発させた。残留物をシリカゲル(溶離液:CH₂Cl₂/酢酸エチル=20/1~5/1)を用いたカラムクロマトグラフィーおよび分取HPLCで精製して生成物を白色固体(30.0mg、21%)として得た。

【0227】

¹H NMR(CDCl₃):8.32-8.24(m, 2H), 7.52(d, 2H), 7.12(s, 1H), 5.05(s, 1H), 4.42-4.20(m, 4H), 4.07-3.98(m, 1H), 3.88-3.77(m, 3H), 3.75-3.49(m, 2H), 2.67-2.62(m, 1H), 1.65-1.62(m, 3H), 0.90-0.84(m, 2H), 0.72-0.67(m, 2H)。LC-MS(方法A)、(ES+)458、RT=3.47min。

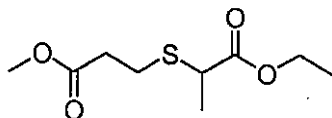
10

【0228】

[実施例7]

1-シクロプロピル-3-(4-(7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

【化38】



20

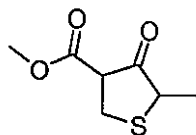
【0229】

ステップ(i)

THF(200mL)中のメチル3-メルカプトプロパノエート(34.3g、0.29mol)とエチル2-ブロモプロパノエート(54.3g、0.30mol)の混合物に、NaH(鉱油中の60%分散液、12.76g、0.32mol)を徐々に加え、反応物を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、水を加えた。混合物をDCMで抽出し、有機相をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して粗生成物メチル3-(2-エトキシ-1-メチル-2-オキソ-エチル)スルファニルプロパノエート(65g、100%)を得た。これを次のステップで直接使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)221、RT=4.63min。

30

【化39】



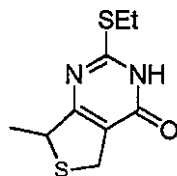
【0230】

ステップ(ii)

メタノール(15mL)中のメチル3-(2-エトキシ-1-メチル-2-オキソ-エチル)スルファニルプロパノエート(2.2g、10mmol)の0℃での溶液にナトリウムメトキシド(886mg、16.4mmol)を加えた。反応物を室温に加温し、3h撹拌した。混合物を1N HClでpH2に酸性化し、DCMで抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、濃縮し、石油中のEtOAc(3%~10%)で溶出させて、カラムクロマトグラフィーで精製してメチルテトラヒドロ-5-メチル-4-オキソチオフェン-3-カルボキシレート(0.85g、50%収率)として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)175、RT=4.30min。

40

【化 4 0】



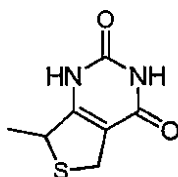
【 0 2 3 1】

ステップ(iii)

水(60mL)の中のS-エチルイソチオウロニウムブロミド(4.89g、26.4mmol)の溶液に、炭酸ナトリウム(2.80g、26.4mmol)およびメチルテトラヒドロ-5-メチル-4-オキソチオフェン-3-カルボキシレート(4.60g、26.4mmol)を滴下添加した。混合物を暗所中、室温で終夜撹拌した。得られた混合物中の沈殿した固体をろ取し、水、ジエチルエーテル、メタノールおよびアセトンで洗浄し、次いで固体を真空下で乾燥して2-(エチルチオ)-7-メチルチエノ[3,4-d]ピリミジン-4(3H,5H,7H)-オンを白色固体(3.96g、66%)として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)229、RT=3.10min。

10

【化 4 1】



20

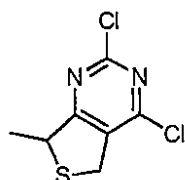
【 0 2 3 2】

ステップ(iv)

水(20mL)の中の2-(エチルチオ)-7-メチルチエノ[3,4-d]ピリミジン-4(3H,5H,7H)-オン(3.96g、17.3mmol)の懸濁液に、2.0mLのconc.HClおよび4.0mLのAcOHを加えた。混合物を終夜還流加熱し、次いで冷却し、沈殿固体をろ取し、水およびメタノールで洗浄し、蒸発させ、乾燥して7-メチルチエノ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H,5H,7H)-ジオンを白色固体(2.52g、80%)として得た。さらに精製することなく、この粗生成物を次のステップで直接使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)185、RT=2.58min。

30

【化 4 2】



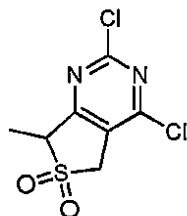
【 0 2 3 3】

ステップ(v)

7-メチルチエノ[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H,5H,7H)-ジオン(2.52g、13.7mmol)をPOCl₃(20mL)に懸濁させ、終夜還流加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を10.0mLの氷水に注加した。混合物を酢酸エチル(3×10.0mL)で抽出し、一緒にした有機層を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過し濃縮した。次いで粗生成物を、シリカゲル(PE/EA=20:1~10:1で溶出)を用いて、カラムクロマトグラフィーで精製して2,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロ-7-メチルチエノ[3,4-d]ピリミジン、灰白色固体(670mg、23%)を得た。LC-MS(方法A)、(ES+)221/223、RT=3.32min。

40

【化 4 3】



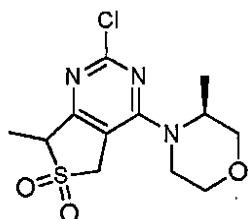
【 0 2 3 4】

ステップ(vi)

10

DCM(10mL)中の2,4-ジクロロ-5,7-ジヒドロ-7-メチルチエノ[3,4-d]ピリミジン(221mg、1.0mmol)の0 での溶液に、m-CPBA(432mg、2.5mmol)を分割して加えた。反応物を室温で2h攪拌し、次いで飽和 Na_2CO_3 溶液を加えてクエンチした。混合物をDCMで抽出し、一緒にした有機層を水およびブラインで洗浄し、脱水し濃縮して粗生成物、2,4-ジクロロ-7-メチル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシドを白色固体(230mg、92%収率)として得た。この物質を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)275(M+Na)、RT=2.73min。

【化 4 4】



20

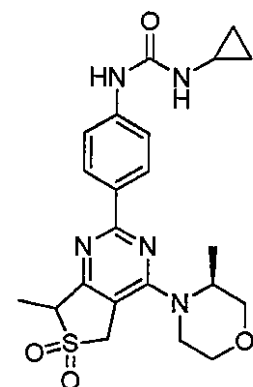
【 0 2 3 5】

ステップ(vii)

DMF(3mL)中の2,4-ジクロロ-7-メチル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(160mg、0.63mmol)およびトリエチルアミン(64mg、0.63mmol)の0 での溶液に、3-(S)-メチルモルホリン(57mg、0.57mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2h攪拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた残留物を水と酢酸エチルに分配させた。有機層を脱水し(Na_2SO_4)、濃縮して生成物を得た。これを分取TLC(石油エーテル/酢酸エチル=2/1)で精製して2-クロロ-7-メチル-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(72mg、36%収率)を得た。LC-MS(方法A)、(ES+)318/320、RT=2.95min。

30

【化 4 5】



40

【 0 2 3 6】

ステップ(viii)

50

DME/H₂O(4:1、10mL)中の2-クロロ-7-メチル-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(32mg、0.10mmol)の溶液に、1-シクロプロピル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(45mg、0.15mmol)およびNa₂CO₃(32mg、0.30mmol)を加え、続いてPdCl₂(dppf)(10mg、0.013mmol)を加えた。得られた混合物を窒素下、80℃で終夜撹拌した。溶媒を真空下で除去して残留物を得た。これを酢酸エチルと水に分配させた。有機層を分離し、脱水し(Na₂SO₄)、ろ過し蒸発させて粗生成物を得た。これを分取TLC(DCM/MeOH=10/1)で精製して所望生成物を白色固体(10mg、22%)として得た。¹H NMR(d₆-DMSO) 9.30(s, 1H), 8.20(d, 2H), 7.52(d, 2H), 7.00(s, 1H), 4.75-4.35(m, 4H), 4.02-3.85(m, 2H), 3.73-3.42(m, 4H), 2.57-2.49(m, 1HはDMSOに一部かぶる) 1.54(d, 3H), 1.24(d, 3H), 0.65-0.59(m, 2H), 0.41-0.35(m, 2H)。LC-MS(方法A)、(ES+)458、RT=3.06min。

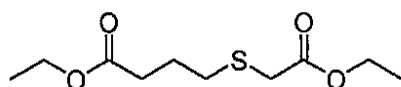
10

【0237】

[実施例8]

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-7,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

【化46】



20

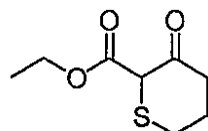
【0238】

ステップ(i)

ナトリウム金属(4.3g、0.18mol)を細かく分けてエタノール(150mL)に注意深く加えた。ナトリウムが完全に溶解した後、混合物を0℃に冷却し、エチル2-スルファニルアセテート(21.9g、0.18mol)を加えた。次いでエチル4-クロロブタノエート(27.4g、0.18mol)を徐々に加え、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。固体をろ別し、次いでろ液を減圧下で濃縮した。得られた油状物を水と酢酸エチルに分配させた。有機層を集め、無水Na₂SO₄で脱水し、真空下で濃縮して所望のエチル4-((エトキシカルボニル)メチルチオ)ブタノエート(40.2g、95%)を無色油状物として得た。この粗製物質を、さらに精製することなく次の

30

【化47】



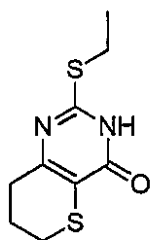
【0239】

ステップ(ii)

ナトリウム金属(4.6g、0.2mol)を分割してエタノール(150mL)に注意深く加えた。固体が消費された後、混合物を0℃に冷却し、トルエン(80mL)中のエチル4-((エトキシカルボニル)メチルチオ)ブタノエート(40.2g、0.17mol)を加えた。混合物を室温で3時間撹拌し、次いで50℃にさらに1時間加熱した。混合物を室温で24時間置いた。次いで溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルと水に分配させた。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、蒸発させた。次いで粗生成物を、シリカゲル(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=30/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製してエチルテトラヒドロ-3-オキソ-2H-チオピラン-2-カルボキシレートとメチル3-オキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシレートの混合物を10:1の比(4.8g、15%)で得た。この生成物を、さらに精製することなく次のステップで使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)189、RT=4.39min。

40

【化 4 8】



【 0 2 4 0】

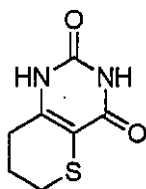
10

ステップ(iii)

水(50mL)の中のS-エチルイソチオウロニウムブロミド(4.4g、24mmol)の溶液に、炭酸ナトリウム(2.5g、24mmol)およびエチルテトラヒドロ-3-オキソ-2H-チオピラン-2-カルボキシレート(4.5g、24mmol)を滴下添加した。混合物を暗所中、室温で終夜撹拌した。反応物から沈殿した固体をろ取り、水、ジエチルエーテル、メタノールおよびアセトンで洗浄した。固体を真空中で乾燥して2-(エチルチオ)-7,8-ジヒドロ-3H-チオピラノ[3,2-d]ピリミジン-4(6H)-オンを白色固体(4.5g、82%)として得た。さらに精製することなく、この粗生成物を次のステップで直接使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)229、RT=4.60min。

【化 4 9】

20



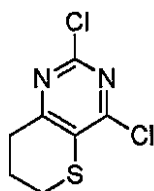
【 0 2 4 1】

ステップ(iv)

水(20mL)の中の2-(エチルチオ)-7,8-ジヒドロ-3H-チオピラノ[3,2-d]ピリミジン-4(6H)-オン(4.5g、19.7mmol)の懸濁液に、3.0mLのconc.HClおよび6.0mLのAcOHを加えた。混合物を還流加熱し、終夜撹拌した。反応物を冷却し、生成した固体をろ取り、水およびメタノールで洗浄し、蒸発させ、乾燥して7,8-ジヒドロ-1H-チオピラノ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオンを白色固体(2.6g、72%)として得た。さらに精製することなく、この粗生成物を次のステップで直接使用した。LC-MS(方法A)、(ES+)185、RT=2.17min。

30

【化 5 0】



40

【 0 2 4 2】

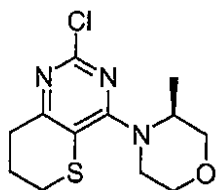
ステップ(v)

7,8-ジヒドロ-1H-チオピラノ[3,2-d]ピリミジン-2,4(3H,6H)-ジオン(2.6g、14.13mmol)に6.0mLの三塩化ホスホリルを加え、この懸濁液を135℃で終夜加熱し、次いで165℃で1時間加熱した。得られた反応混合物を冷却し、氷水に注加した。水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、蒸発させた。次いで粗生成物を、シリカゲル(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=20/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して2,4-ジクロロ-7,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ[3,2-d]ピリミジンを淡黄色固体(2.7g、87%)として得た。メチル3-オキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシレート(実施例8、ステップii)から生成した位置異性体生成物は検出され

50

ず、精製の際に消失したと推測された。LC-MS(方法A)、(ES+)221、RT=2.88min。

【化 5 1】

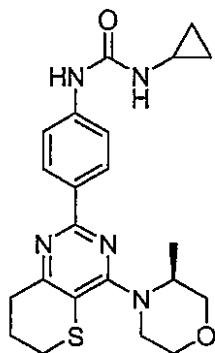


【 0 2 4 3 】

ステップ(vi)

DMF(5.0mL)中の2,4-ジクロロ-7,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ[3,2-d]ピリミジン(500mg、2.26mmol)およびEt₃N(457mg、4.52mmol)の0 での溶液に、3-(S)-メチルモルホリン(252mg、2.49mmol)を滴下添加した。反応物を室温で終夜撹拌し、次いで溶媒を真空下で除去して残留物を得た。これを水と酢酸エチルに分配させた。有機層を分離し、脱水し濃縮して粗生成物を得た。これを、シリカゲル(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=10/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して2-クロロ-7,8-ジヒドロ-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6H-チオピラノ[3,2-d]ピリミジン(380mg、87%)を淡黄色固体として得た。LC-MS(方法A)、(ES+)286、RT=3.69min。

【化 5 2】



【 0 2 4 4 】

ステップ(vii)

DME/H₂O(4:1、10mL)中の2-クロロ-7,8-ジヒドロ-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6H-チオピラノ[3,2-d]ピリミジン(150mg、0.53mmol)の溶液に、1-シクロプロピル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素(175mg、0.58mmol)およびNa₂CO₃(170mg、1.60mmol)を加え、続いてPdCl₂(dppf)(15mg、0.02mmol)を加えた。得られた混合物を窒素下、70 で終夜撹拌した。溶媒を真空下で除去して残留物を得た。これを酢酸エチルと水に分配させた。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水した。溶媒を除去して粗製物質を得た。これを分取TLC(DCM/MeOH=20/1)で精製して所望生成物を白色固体(180mg、80%)として得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.34 (d、2H)、7.52 (d、2H)、7.10 (s、1H)、5.08 (s、1H)、4.20-4.14 (m、1H)、3.92-3.84 (m、3H)、3.65-3.58 (m、3H)、3.04-2.98 (m、4H)、2.66-2.63 (m、1H)、2.30-2.24 (qu、2H)、1.30 (d、3H)、0.88-0.86 (m、2H)、0.71-0.68(m、2H)。

LC-MS (方法A)、(ES+)426、RT = 3.29 min。

【 0 2 4 5 】

[実施例9および10]

1-シクロプロピル-3-(4-((R)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；および1-シクロプロピル-3-(4-((S)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3

10

20

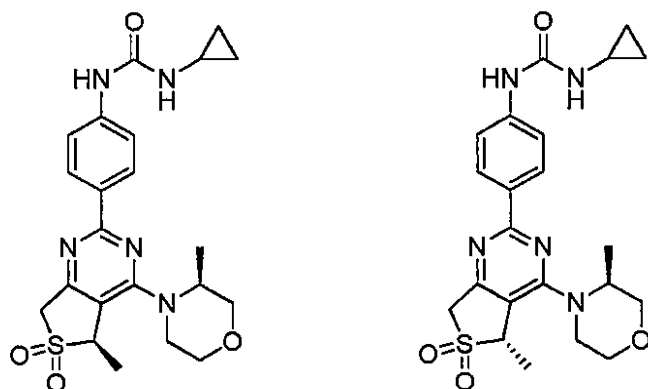
30

40

50

,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

【化53】



10

【0246】

実施例6の化合物(1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素)はジアステレオマーの混合物である。個々のジアステレオマーを以下の超臨界流体クロマトグラフィー条件下で分離した。

【0247】

20

装置：MG II preparative SFC

カラム：ChiralPak AS-H、250 × 30mm I.D.

移動相：CO₂に対してA、エタノールに対してB

勾配：B 40%

流速：50mL /min

バックプレッシャー：100bar

カラム 温度：38

波長：220nm

サイクル時間：14min

試料調製：化合物はエタノール中に5mg/mlまでで溶解した

注入：1注射毎4.7ml

ワークアップ：分離後、画分をロータリーエバポレーターにより温度40で乾燥させて所望のジアステレオマーを得た。

30

【0248】

275mgのジアステレオマー混合物から：

実施例9：第1溶出ジアステレオマー (92mg)

¹H NMR (DMSO) 8.65 (s, 1H)、8.18 (d, 2H)、7.52 (d, 2H)、6.53 (s, 1H)、4.77 (q, 1H)、4.71 (d, 1H)、4.61-4.51 (m, 1H)、4.40 (d, 1H)、3.99-3.83 (m, 2H)、3.81-3.65 (m, 2H)、3.57 (ddd, 7.9 Hz, 1H)、3.46-3.38 (m, 1H)、2.56 (m, 1H)、1.50 (d, 3H)、1.35 (d, 3H)、0.65 (ddd, 2H)、0.40 (ddd, 2H)；

40

実施例10：第2溶出ジアステレオマー (145mg)

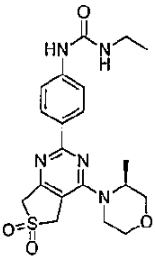
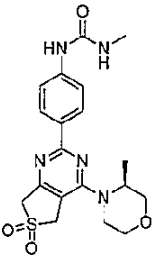
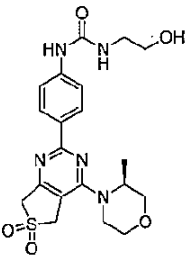
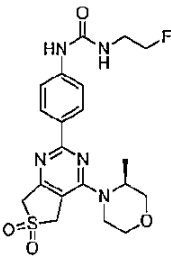
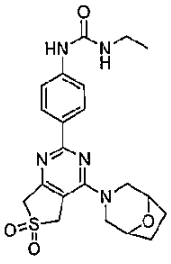
¹H NMR (DMSO) 8.70 (s, 1H)、8.24 (d, 2H)、7.57 (d, 2H)、6.58 (d, 1H)、4.77 (q, 1H)、4.73 (d, 1H)、4.54 (d, 1H)、4.50-4.41 (m, 1H)、4.08-3.93 (m, 2H)、3.85-3.73 (m, 2H)、3.67-3.55 (m, 1H)、3.55-3.43 (m, 1H)、2.64-2.58 (m, 1H)、1.54 (d, 3H)、1.27 (d, 3H)、0.70 (ddd, 2H)、0.47 (ddd, 2H)を得た。

【0249】

以下の化合物を上述と類似の方法により合成した：

【表 9】

表9

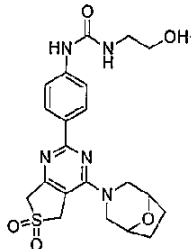
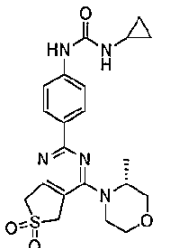
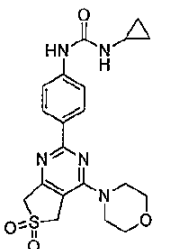
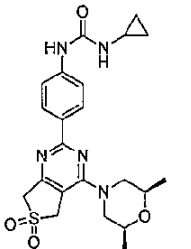
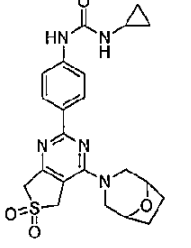
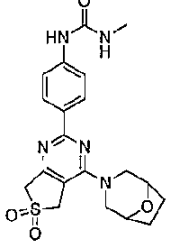
構造	名前	実施例 番号	LCMS 方法	ES+	RT (分)	純度 (%)
	(S)-1-エチル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例11	B	432	2.10	90-95%
	(S)-1-メチル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例12	B	418	2.00	90-95%
	(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例13	B	448	1.93	90-95%
	(S)-1-(2-フルオロエチル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例14	B	450	2.08	>95%
	1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素	実施例15	B	444	2.07	>95%

10

20

30

40

	1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素	実施例16	B	460	1.93	90-95%
	(R)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例17	B	444	2.10	90-95%
	1-シクロプロピル-3-(4-(4-モルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例18	B	430	2.05	>95%
	1-シクロプロピル-3-(4-(4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例19	B	458	2.20	>95%
	1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素	実施例20	B	456	2.08	90-95%
	1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素	実施例21	B	430	1.98	>95%

10

20

30

40

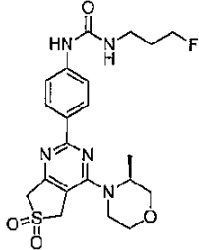
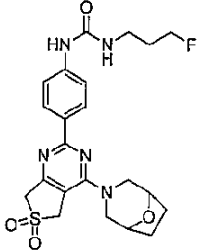
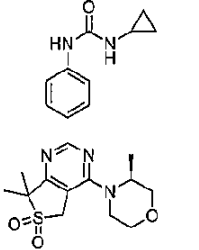
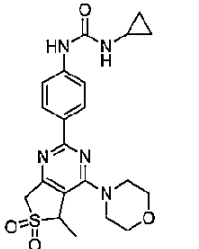
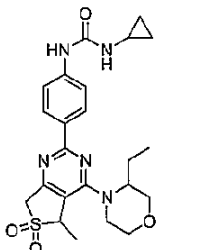
	1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-フルオロエチル)尿素	実施例22	B	462	4.50	>95%
	(S)-1-(2,2-di フル オ ロ エチル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例23	B	468	4.56	90 – 95%
	1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2,2-di フル オ ロ エチル)尿素	実施例24	B	480	4.58	>95%
	(S)-1-イソプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例25	B	446	4.67	>95%
	1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素	実施例26	B	456	4.61	>95%
	1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例27	B	458	4.64	>95%

10

20

30

40

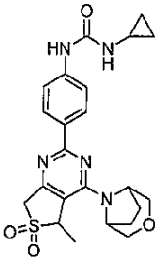
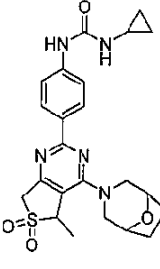
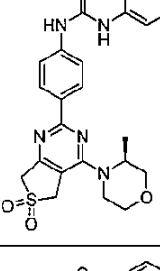
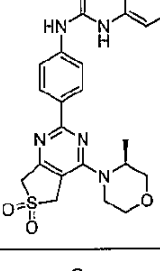
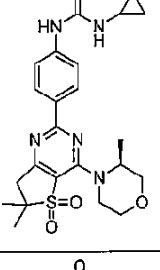
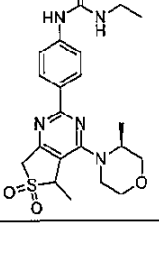
	(S)-1-(3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例28	B	464	4.53	90 – 95%
	1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(3-フルオロプロピル)尿素	実施例29	B	476	4.57	>95%
	(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例30	B	472	2.30	>95
	1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-モルホリノ-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例31	B	444	2.07	>95%
	1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例32	B	472	2.20	>95%

10

20

30

40

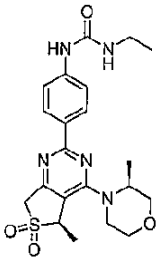
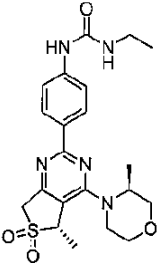
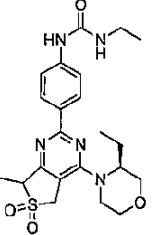
	1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-メチル-6,6-ジオキンド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素	実施例33	B	470	2.12	>95%
	1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-メチル-6,6-ジオキンド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素	実施例34	B	470	2.10	90-95%
	(S)-1-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキンド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(ピリジン-4-イル)尿素	実施例35	A	481	2.97	90-95%
	(S)-1-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキンド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素	実施例36	A	481	3.06	90-95%
	(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(6,6-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-5,5-ジオキンド-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例37	A	472	3.31	>95%
	1-エチル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキンド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例38	A	446	4.73	>95%

10

20

30

40

	1-エチル-3-(4-((R)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例39	D	446	2.68	>95%
	1-エチル-3-(4-((S)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例40	D	446	2.68	>95%
	1-エチル-3-(4-((S)-3-エチルモルホリノ)-7-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	実施例41	C	460	2.90	>95%

10

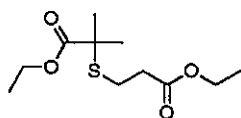
20

[実施例42]

1-エチル-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

ステップ(i)

【化54】



30

【0250】

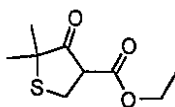
EtOH(185mL)中のEtONa(6.5g、95.4mmol)の溶液に1(18.50g、95.4mmol)および3-メルカプト-プロピオン酸エチルエステル(1.28g、95.4mmol)を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応後、混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、次いでろ液を真空下で濃縮した。濃縮物を酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄した。有機相をMgSO₄で脱水し、真空下で濃縮して化合物2(2.1g)を液体として得た。これを、次のステップで直接使用した。

40

【0251】

ステップ(ii)

【化55】



【0252】

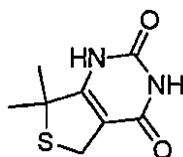
50

THF(105mL)中のEtONa(5.76g、84.60mmol)の溶液に化合物2(10.50g、42.30mmol)を滴下添加し、次いで混合物を60 に加熱し、終夜撹拌した。反応後、混合物をsat.NH₄Cl溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機相をMgSO₄で脱水し、次いでろ過し、真空下で濃縮して粗製化合物3(7.5g)を得た。これを、次のステップで直接使用した。

【 0 2 5 3 】

ステップ(iii)

【 化 5 6 】



10

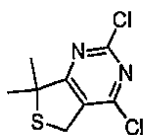
【 0 2 5 4 】

化合物3(2.50g、12.30mmol)と尿素(2.25g、37.50mmol)の混合物を開放フラスコ中で160 に加熱し(反応で生成した水とEtOHは高温で蒸発した)、次いで茶色の油状物を同じ温度でさらに3hr撹拌した。反応後、水(12mL)を高温の反応混合物に加え、沈殿物をろ過し、ろ過ケーキを水で洗浄し、残留物を真空下で乾燥して粗製化合物4(1.6g)を黄色固体として得た。

【 0 2 5 5 】

ステップ(iv)

【 化 5 7 】



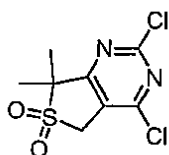
【 0 2 5 6 】

PhPOCl₂(6.0g、31mmol)中の化合物4(2.0g、10mmol)の溶液を160 に加熱し、次いで混合物を3hr撹拌した。反応後、混合物を室温に冷却し、次いで氷水に注加し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相をMgSO₄で脱水し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=50:1)で精製してジクロロ-コア(Dichloro-core)(1.35g、収率57%)を白色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) 1.710(s, 6H), 4.107(s, 2H); LCMS(ESI⁻): m/z 235(M+H)⁺。

【 0 2 5 7 】

ステップ(v)

【 化 5 8 】



40

【 0 2 5 8 】

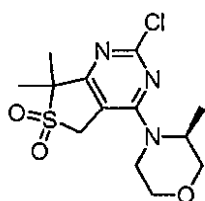
DCM(60mL)中のジクロロ-コア(6.0g、23.8mmol)の溶液に、氷浴のもとでm-CPBA(12.26g、71.30mmol)を分割して加え、室温で終夜撹拌した。反応が完了した後、この溶液にDCM(40mL)およびaq.NH₄Cl(100mL)を加えた。固体をろ過により除去し、有機層をaq.NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し濃縮して化合物6(6g、収率91.6%)を白色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) 1.70(s, 6H), 4.34(s, 2H); LCMS(ESI⁻): m/z 267(M+H)⁺。

【 0 2 5 9 】

50

ステップ(vi)

【化59】



【0260】

10

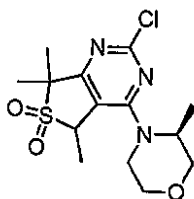
DMF(14mL)中の化合物6(1.4g、5.2mmol)およびTEA(1.1g、10.5mmol)の溶液に、(S)-3-メチルモルホリン(0.52g、5.20mmol)を滴下添加し、室温で終夜撹拌した。反応が完了した後、EtOAc(20mL)およびH₂O(50mL)を加えた。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮して粗生成物を得た。これを、シリカゲル(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル=5/1~2/1)を用いてカラムクロマトグラフィーで精製して(S)-2-クロロ-7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(0.8g、収率46%)を白色固体として得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) 1.39(d, 3H), 1.60(s, 6H), 3.46-3.56(m, 2H), 3.70-3.77(m, 2H), 3.96-3.98(m, 2H), 4.16-4.26(m, 3H); LCMS(ESI⁺): m/z 332(M+H)⁺。

【0261】

20

ステップ(vii)

【化60】



【0262】

30

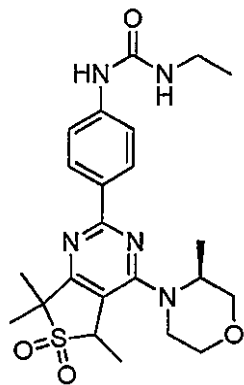
LDA(2.5mL、5mmol)を、THF(30mL)中の(S)-2-クロロ-7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(ステップvi、1.5g、4.5mmol)の-78℃での溶液に滴下添加した。混合物をこの温度で0.5h撹拌し、THF(5mL)中のMeI(0.7g、5mmol)を上記混合物に滴下添加した。得られた混合物を室温で2h撹拌した。次いで混合物をsat.NH₄Clに注加し、EtOAc(3×30mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、真空下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーで精製して2-クロロ-5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(1.2g、収率77%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 1.38-4.31(m, 1H), 4.29-4.21(m, 1H), 3.99-3.96(m, 1H), 3.78-3.43(m, 5H), 1.65-1.25(m, 12H)。

【0263】

40

ステップ(iii)

【化 6 1】



10

【 0 2 6 4】

表題化合物を、2-クロロ-5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシドおよび1-エチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素を用いて、実施例5(ステップviii)の手順にしたがって合成した。LC-MS(方法D)、(ES+)474、RT=3.00min。

【 0 2 6 5】

[実施例43]

1-シクロプロピル-3-(4-(7-フルオロ-7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

20

ステップ(i)

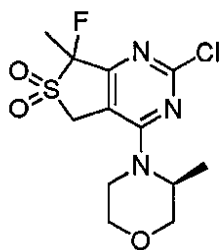
DMF(3mL)中の2,4-ジクロロ-7-メチル-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(実施例7、ステップ(vi))(160mg、0.63mmol)およびトリエチルアミン(64mg、0.63mmol)の0 での溶液に、3-(S)-メチルモルホリン(57mg、0.57mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2h撹拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた残留物を水と酢酸エチルに分配させた。有機層を脱水し(Na_2SO_4)濃縮して生成物を得た。これを分取TLC(石油エーテル/酢酸エチル=2/1)で精製して2-クロロ-7-メチル-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(72mg、36%収率)を得た。LC-MS(方法A)、(ES+)318/320、RT=2.95min。

30

【 0 2 6 6】

ステップ(ii)

【化 6 2】



40

【 0 2 6 7】

無水THF(10mL)中の2-クロロ-7-メチル-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(0.15g、0.47mmol)の溶液を-70 に冷却し、LDA(2M、0.26mL)を滴下添加し、30min撹拌した。THF(2mL)中のNFSI(0.15g、0.47mmol)を徐々に加えた。次いでこれを室温に徐々に加温し、1hr撹拌した。反応後、これを NH_4Cl 溶液に注加し、EAで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、蒸発させ、分取(Pre-)TLCで精製して2-クロロ-7-フルオロ-7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(0.10g、収率63%)を白色固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 4.44-4.38(m, 1H), 4.19-3.99(m, 3H), 3.78-3.40(m, 5H),

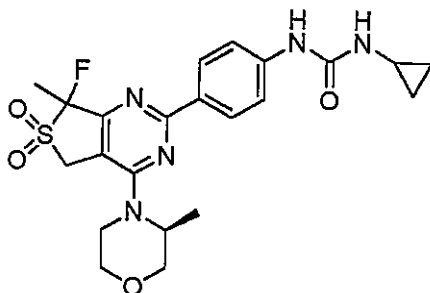
50

2.03(d, 3H), 1.57-1.35(m, 3H)。

【 0 2 6 8 】

ステップ(iii)

【 化 6 3 】



10

【 0 2 6 9 】

表題化合物を、2-クロロ-7-フルオロ-7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシドおよび1-シクロプロピル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)尿素を用いて、実施例5(ステップviii)の手順にしたがって合成した。LC-MS(方法D)、(ES+)476、RT=2.90min。

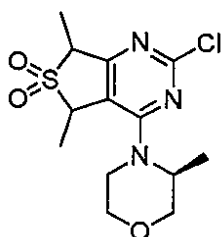
【 0 2 7 0 】

[実施例44]

1-シクロプロピル-3-(4-(5,7-ジメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素

ステップ(i)

【 化 6 4 】



30

【 0 2 7 1 】

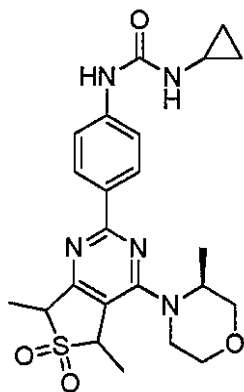
THF(10mL)中の2-クロロ-7-メチル-4-[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン(実施例6、ステップ(vii))(0.5g、1.58mmol)の溶液を-70 に冷却し、LDA(2M、0.86mL)を滴下添加し、30min撹拌した。THF(2mL)中のMeI(0.24g、1.73mmol)を徐々に加えた。混合物を室温に徐々に加温し、2h撹拌した。反応後、これをNH₄Cl溶液に注加し、EtOAcで抽出し、有機層をプラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、蒸発させ、カラムで精製して2-クロロ-5,7-ジメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン6,6-ジオキシド(0.2g、収率38%)を淡黄色固体として得た。LC-MS(方法G)、(ES+)332、RT=1.27min。

40

【 0 2 7 2 】

ステップ(ii)

【化 6 5】



10

【 0 2 7 3】

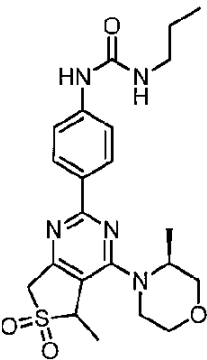
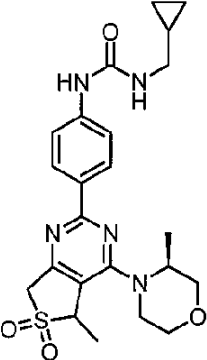
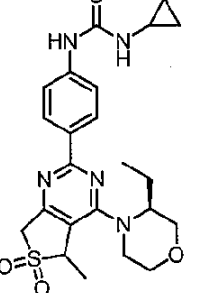
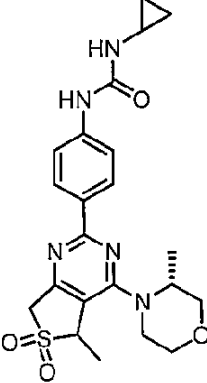
標題化合物を、2-クロロ-5,7-ジメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン 6,6-ジオキシドおよび1-シクロプロピル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル)尿素を用いて、実施例5(ステップviii)の手順にしたがって合成した。LC-MS (方法D)、(ES+) 472、RT = 2.90 min。

【 0 2 7 4】

以下の化合物を上述と類似の方法により合成した：

【表 10】

表10

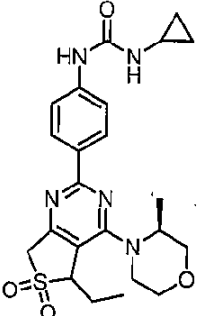
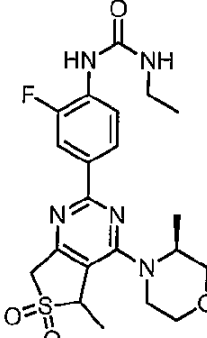
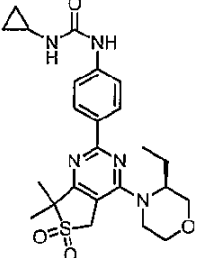
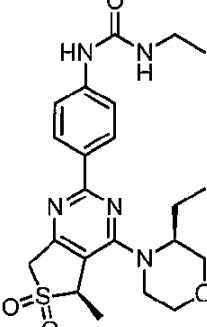
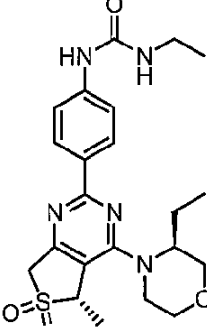
構造	名前	実施例 番号	LCMS 方法	ES+	RT (分)	純度 (%)
	1-(4-(5-メチル-4-((S)-3- メチルモルホリノ)-6,6- ジオキシド-5,7-ジヒド ロチエノ [3,4-d] ピリミ ジン-2-イル)フェニル)-3-プロピル尿素	45	C	460	3.27	>95%
	1-(シクロプロピルメチ ル)-3-(4-(5-メチル 4-((S)-3-メチルモルホ リノ)-6,6-ジオキシド -5,7-ジヒドロチエノ [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)フェニル)尿素	46	C	472	3.32	>95%
	1-シクロプロピル -3-(4-(4-((S)-3-エチルモ ルホリノ)-5-メチル-6,6- ジオキシド-5,7-ジヒド ロチエノ [3,4-d]ピリミ ジン-2-イル)フェニル) 尿素	47	C	472	3.26	>95%
	1-シクロプロピル -3-(4-(5-メチル 4-((R)-3-メチルモルホ リノ)-6,6-ジオキシド -5,7-ジヒドロチエノ [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)フェニル)尿素	48	D	458	2.63	>95%

10

20

30

40

	<p>1-シクロプロピル -3-(4-(5-エチル -4-((S)-3-メチルモルホ リノ)-6,6-ジオキシド -5,7-ジヒドロチエノ [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)フェニル)尿素</p>	49	C	472	3.3	>95%
	<p>1-エチル-3-(2-フルオロ -4-(5-メチル-4-((S)-3-メ チルモルホリノ)-6,6-ジ オキシド-5,7-ジヒドロ チエノ [3,4-d] ピリミジ ン-2-イル)フェニル)尿 素</p>	50	D	464	2.7	>95%
	<p>(S)-1-シクロプロピル -3-(4-(4-(3-エチルモル ホリノ)-7,7-ジメチル -6,6-ジオキシド-5,7-ジ ヒドロチエノ [3,4-d] ピ リミジン-2-イル)フェニ ル)尿素</p>	51	D	486	3	>95%
	<p>1-エチル -3-(4-((R)-4-((S)-3-エ チルモルホリノ)-5-メチ ル-6,6-ジオキシド-5,7-ジ ヒドロチエノ [3,4-d] ピ リミジン-2-イル)フェニ ル)尿素</p>	52	D	460	3.27	>95%
	<p>1-エチル -3-(4-((S)-4-((S)-3-エ チルモルホリノ)-5-メチ ル-6,6-ジオキシド-5,7-ジ ヒドロチエノ [3,4-d] ピ リミジン-2-イル)フェニ ル)尿素</p>	53	D	460	3.27	>95%

10

20

30

40

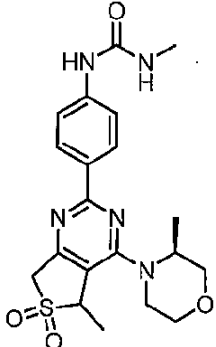
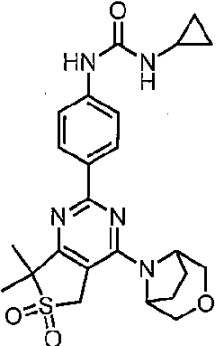
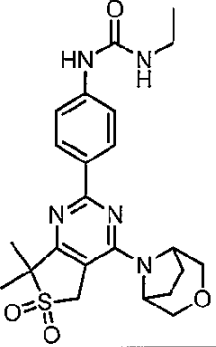
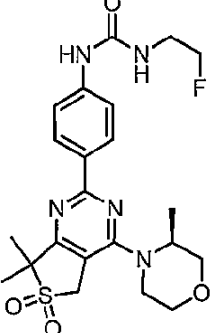
	(R)-1-シクロプロピル-3-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ [3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	54	D	472	2.97	>95%
	(R)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ [3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素	55	D	460	2.94	>95%
	(S)-1-エチル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ [3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	56	D	474	3.48	>95%
	(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ [3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素	57	D	446	2.79	>95%

10

20

30

40

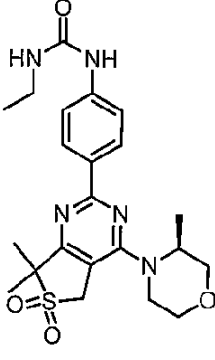
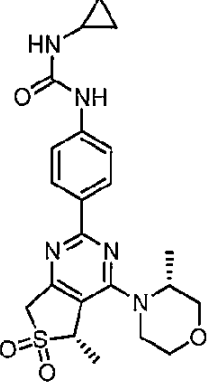
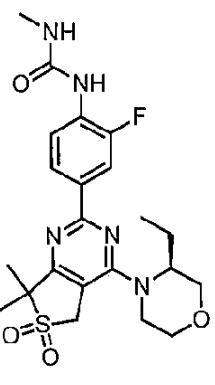
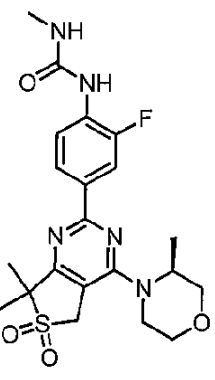
	<p>1-メチル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリン)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素</p>	58	D	432	2.48	>95%
	<p>1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素</p>	59	D	484	2.92	>95%
	<p>1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素</p>	60	D	472	2.89	>95%
	<p>(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリン)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-フルオロエチル)尿素</p>	61	D	478	2.94	>95%

10

20

30

40

	(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素	62	D	460	2.90	>95%
	1-シクロプロピル-3-(4-((S)-5-メチル-4-((R)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	63	D	457	2.59	>95%
	(S)-1-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-3-メチル尿素	64	D	478	3.07	>95%
	(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-3-メチル尿素	65	D	464	2.86	>95%

10

20

30

40

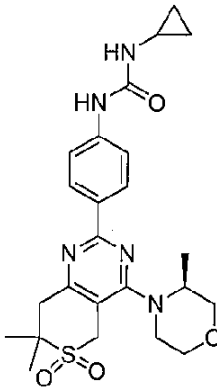
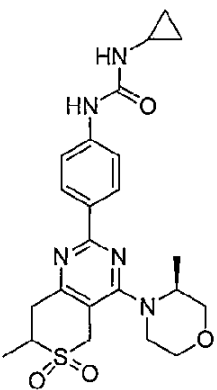
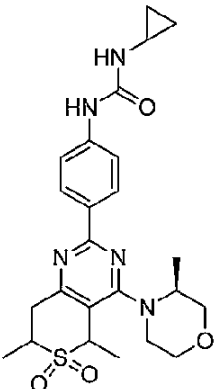
	<p>(S)-1-(4-(7,7-ジメチル 4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジ ヒドロチエノ[3,4-d]ピ リミジン-2-イル)-3-フ ルオロフェニル)-3-メチ ル尿素</p>	66	D	464	2.73	>95%
	<p>1-エチル-3-(4-(5-エチル 4-((S)-3-メチルモルホ リノ)-6,6-ジオキシド -5,7-ジヒドロチエノ [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)フェニル)尿素</p>	67	D	460	2.77	>95%
	<p>(S)-1-(4-(7,7-ジメチル 4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジ ヒドロチエノ[3,4-d]ピ リミジン-2-イル)フェニ ル)-3-(オキセタン-3-イ ル)尿素</p>	68	E	488	0.95	>95%
	<p>(S)-1-(4-(7,7-ジメチル 4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジ ヒドロチエノ[3,4-d]ピ リミジン-2-イル)-3-フ ルオロフェニル)-3-エチ ル尿素</p>	69	F	478	2.46	>95%

10

20

30

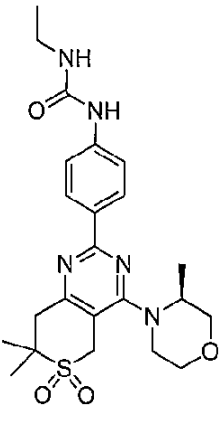
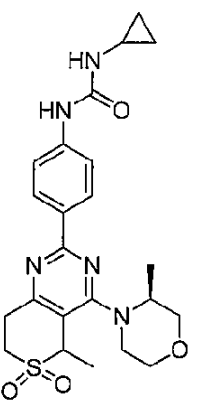
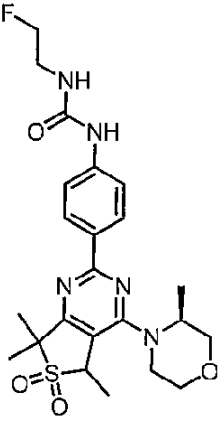
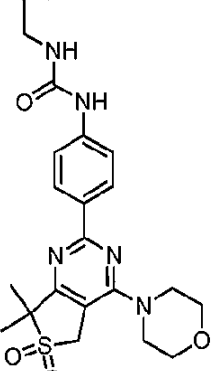
40

	(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	70	C	486	2.46	>95%
	1-シクロプロピル-3-(4-(7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	71	C	472	2.97	>95%
	1-シクロプロピル-3-(4-(5,7-ジメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	72	C	486	2.78	>95%

10

20

30

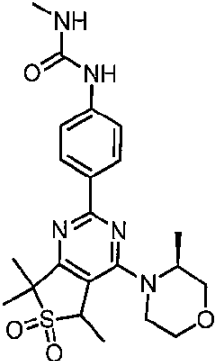
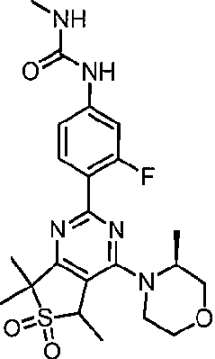
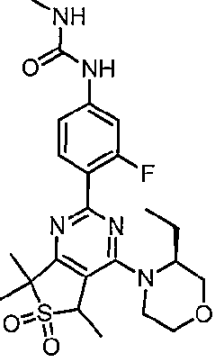
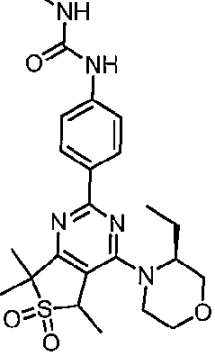
	(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素	73	C	474	3.19	>95%
	1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	74	D	472	3.07	>95%
	1-(2-フルオロエチル)-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素	75	C	492	3.07	>95%
	1-(4-(7,7-ジメチル-4-モルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素	76	C	446	2.87	>95%

10

20

30

40

	<p>1-メチル-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ [3,4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素</p>	77	C	460	2.95	>95%
	<p>1-(3-フルオロ-4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ [3,4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素</p>	78	C	478	2.94	>95%
	<p>1-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5,7,7-トリメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ [3,4-d] ピリミジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-3-メチル尿素</p>	79	C	492	3.03	>95%
	<p>1-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5,7,7-トリメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ [3,4-d] ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素</p>	80	C	474	3.03	>95%

10

20

30

40

	<p>1-(2-フルオロエチル)-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-モルホリノ-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素</p>	81	C	478	2.87	>95%
	<p>1-シクロプロピル-3-(4-((R)-5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素</p>	82	C	486	3.14	>95%

10

20

Kinobeadsアッセイの説明

本発明の化合物のmTORに対する効果の判定

説明した本発明の化合物を、以下で説明するようにして、mTOR kinobeadsアッセイでテストした。手短かに述べると、テスト化合物(種々の濃度での)およびアフィニティマトリックス(固定化したフェニルチアゾールリガンド1を含むビーズと固定化したフェニルモルホリン-クロメンリガンドを含むビーズの1:1混合物; WO2009/098021)を一定分量の細胞溶解物に加え、溶解物サンプル中のタンパク質と結合させた。インキュベーション時間の後、捕捉されたタンパク質を含むビーズを溶解物から分離した。次いで結合タンパク質を溶出させ、mTOR、PI3K (PI3Ka)、PI3K (PI3Kb)、PI3K (PI3Kg)、PI3K (PI3Kd)およびDNA依存性タンパク質キナーゼ(DNA-PK)の存在を検出し、ドットプロット法およびOdyssey赤外線検出システムで、特異的抗体を用いて定量化した。個々のキナーゼについての用量応答曲線を作製し、 IC_{50} 値を計算した。PI3キナーゼ(WO-A2008/015013)およびキナーゼ選択性プロファイリング(WO2009/098021)のためのkinobeadsアッセイはこれまでに記述されている。

30

【0275】

アフィニティマトリックスの洗浄

アフィニティマトリックス(固定化したフェニルモルホリン-クロメンリガンドを含むビーズ)を、0.2%NP40(IGEPAL(登録商標)CA-630、Sigma、#I3021)を含む15mlの1×DP緩衝液で3回洗浄し、次いで0.2%NP40(10%ビーズスラリー)を含む5.5mlの1×DP緩衝液に再懸濁させた。

40

【0276】

5×DP緩衝液:250mM トリス-HCl pH7.4、25%グリセロール、7.5mM $MgCl_2$ 、750mM NaCl、5mM Na_3VO_4 であり、5×-溶解緩衝液を0.22 μ mフィルターでろ過し、一定分量を-80℃で貯蔵する。5×DP緩衝液を希釈して1mM DTTおよび25mM NaFを含む1×DP緩衝液にする。

【0277】

テスト化合物の調製

50

テスト化合物のストック溶液をDMSO中で調製した。96ウェルプレート中に、DMSO中に5mMで希釈されたテスト化合物の30 μ l溶液を調製した。この溶液から出発して、1:3の希釈液系列(9ステップ)を調製した。対照実験(テスト化合物なし)のため、2%DMSOを含む緩衝液を使用した。化合物PI-103は、陽性対照(Calbiochemカタログ番号528100)としての役目を果たした。

【0278】

細胞培養および細胞溶解物の調製

Jurkat細胞(ATCCカタログ番号TIB-152 Jurkat、クローンE6-1)を、1リットルのスピナーフラスコ(Integra Biosciences、#182101)中、 0.15×10^6 および 1.2×10^6 細胞/mlの密度で、10%ウシ胎仔血清(Invitrogen)で補足されたRPMI 1640培地(Invitrogen、#21875-034)中の懸濁液で成長させた。細胞を遠心分離により収集し、1 \times PBS緩衝液(Invitrogen、#14190-094)で1回洗浄し、細胞ペレットを液体窒素中で凍結させ、続いて-80 で貯蔵した。

10

【0279】

Jurkat細胞を、Potter Sホモジナイザーで、溶解緩衝液:50mMトリス-HCl、0.8%NP40、5%グリセロール、150mM NaCl、1.5mM $MgCl_2$ 、25mM NaF、1mMバナジン酸ナトリウム、1mM DTT中、pH7.5でホモジナイズした。25ml緩衝液当たり、1つのコンプリートEDTAフリータブレット(プロテアーゼ阻害剤カクテル、Roche Diagnostics、1873580)を加えた。この物質を、機械化されたPOTTER Sを用いて10回圧注し(dounced)、50mlファルコンチューブに移し、氷上で30分間インキュベートし、4 、20,000g(Sorvall SLA600中で10,000rpm、予冷した)で10min遠沈させた。上澄みを超遠心分離機(UZ)-ポリカーボネートチューブ(Beckman、355654)に移し、4 、100,000g(Ti50.2中で33,500rpm、予冷した)で1時間遠沈させた。上澄みを再度新鮮な50mlファルコンチューブに移し、タンパク質濃度をBradfordアッセイ(BioRad)で決定し、一定分量当たり50mgのタンパク質を含むサンプルを調製した。サンプルを直ちに実験に使用するか、または液体窒素中で凍結させ、-80 で凍結貯蔵した。

20

【0280】

細胞溶解物の希釈

Jurkat細胞溶解物(プレート当たり約50mgタンパク質)を水浴中、室温で解凍し、次いで氷上で保持した。解凍した細胞溶解物に、5mg/mlの全タンパク質の最終タンパク質濃度になるように、プロテアーゼ阻害剤を含む1 \times DP 0.8%NP40緩衝液(25ml緩衝液について1タブレット; EDTAフリープロテアーゼ阻害剤カクテル; Roche Diagnostics 1873580)を加えた。希釈された細胞溶解物を氷上で貯蔵した。

30

【0281】

テスト化合物およびアフィニティマトリックスでの溶解物のインキュベーション

96ウェルフィルタープレート(Multiscreen HTS、BV Filter Plates、Millipore #MSBVN1250)に、ウェル当たり:50 μ lのアフィニティマトリックス(10%ビーズスラリー)、3 μ lの化合物溶液および100 μ lの細胞希釈溶解物を加えた。プレートをシールし、冷たい部屋(cold room)で、Thermomixer上で振とうさせながら(750rpm)3時間インキュベートした。次いでプレートを230 μ l洗浄緩衝液(1 \times DP 0.4%NP40)で3回洗浄した。フィルタープレートを収集プレート(Greiner bio-one、PPマイクロプレート96ウェルV形、65120)の上部に置き、次いでビーズを、20 μ lのサンプル緩衝液(100mMトリス、pH7.4、4%SDS、0.00025%プロモフェノールブルー、20%グリセロール、50mM DTT)で溶出させた。溶出液を-80 で急速に凍結させ、-20 で貯蔵した。

40

【0282】

溶出キナーゼの検出および定量化

溶出液中のキナーゼを、ニトロセルロース膜上でのスポットティングにより、着目キナーゼに対する一次抗体および蛍光標識二次抗体(Rocklandからの抗マウスまたは抗ウサギIRDye(商標)抗体)を用いて、検出し定量化した。LI-COR Biosciences(Lincoln, Nebraska, USA)からのOdyssey赤外線イメージングシステムを、製造業者から提供された取扱説明書(2004年5月、LI-COR Biosciences、www.licor.comによって出版された、Schutz-Geschwenderら、2004年。赤外蛍光を用いた、定量的2色ウェスタンブロット検出法(Quantitative

50

、two-color Western blot detection with infrared fluorescence))にしたがって操作した。

【 0 2 8 3 】

溶出液をスポットティングした後、ニトロセルロース膜(BioTrace NT ; PALL、#BTNT30R)を、Odysseyブロッキング緩衝液(LICOR、927-40000)で、室温で1時間インキュベーションして最初にブロックした。次いでブロックされた膜を、Odysseyブロッキング緩衝液(LICOR #927-40000)中に希釈された一次抗体で、25 (または4℃)で16時間インキュベートした。続いてその膜を、0.1%Tween20を含むPBS緩衝液で、室温で10分間2回洗浄した。次いで膜を、Odysseyブロッキング緩衝液(LICOR #927-40000)中に希釈された検出抗体(RocklandからのIRDye(商標)標識抗体)で、室温で60分間インキュベートした。続いて膜を、0.1%Tween20を含む1×PBS緩衝液で、室温でそれぞれ10分間2回洗浄した。次いで膜を、PBS緩衝液で1回濯いで残留Tween20を除去した。膜をPBS緩衝液中で4 に保持し、次いでOdyssey装置で走査した。蛍光シグナルを、製造業者の取扱説明書にしたがって記録し分析した。

【 0 2 8 4 】

抗体の供給源および希釈液

【表 1 1】

表11

標的 キナーゼ	一次抗体(溶出)	一次インキュベーションの温度	二次抗体(溶出)
PI3K α	Cell Signalling Technologies 4255 (100中1)	25°C	抗-ウサギ (2500中1)
PI3K β	Millipore 04-400 (1000中1)	25°C	抗-ウサギ (2500中1)
PI3K δ	Santa Cruz SC7176 (1000中1)	4°C	抗-ウサギ (2500中1)
PI3K γ	Jena Bioscience ABD-026L (100中1)	25°C	抗-マウス (2500中1)
mTOR	Cell Signalling Technologies 2972 (500中1)	25°C	抗-ウサギ (5000中1)
DNAPK	Calbiochem NA57 (1000中1)	4°C	抗-マウス (5000中1)

【 0 2 8 5 】

Kinobeads結果

【表 12】

表 12:kinobeads(商標)アッセイで判定した阻害値(μM での IC_{50})(活性レベル: $\text{A}<0.1\mu\text{M}\leq\text{B}<1\mu\text{M}\leq\text{C}\leq 10\mu\text{M}<\text{D}$)

実施例	mTor	PI3Ka	PI3Kb	PI3Kg	PI3Kd	DNA-PK
1	A	D	D	D	D	D
2	A	D	D	D	D	D
3	A	D				
4	A	D				D
5	A	D				D
6	A	C				D
7	A	D				D
8	A	D				D
9	A	C	>3		>3	D
10	A	D	>3	>3	>3	D
11	B	D	D	D	D	D
12	A	C	D	D	D	D
13	A	C	D	D	D	C
14	A	D	D	D	D	>3
15	A	D	D	D	D	D
16	A	D	D	D	D	D
17	B	D	D	D	D	D
18	A	D	D	D	D	D
19	C	D				
20	A	D				D
21	A	D				
22	A	D				D
23	A	D				
24	B	D				
25	B	D				
26	A	D				D
27	A	D				D
28	B	D				D
29	B	D				D
30	A	D	D	D	D	D
31	B	D				D
32	A	D	D	D	D	D
33	A	D	D	D	D	D
34	A	D	D		D	D
35	A	D				D
36	A	D				D
37	B	D	D	D	D	D
38	A	C	D	D	D	D
39	A	C	D	D	D	D
40	A	C	D	D	D	D
41	A	C	D	D	D	D

10

20

30

40

42	A	D	D	D	D	D
43	A	D	D	D	D	D
44	A	C	D	D	D	D
45	A	C	D	D	D	D
46	A	C	C	D	D	D
47	B	D	D	D	D	D
48	A	D	D	D	D	D
49	A	C	C	D	D	D
50	A	D	D	D	D	D
51	A	D	D	D	D	D
52	A	D	D	D	D	D
53	A	D	D	D	D	D
54	A	C	C	D	D	D
55	A	C	D	D	D	D
56	A	D	D	D	D	D
57	A	D	D	D	D	D
58	A	D	D	D	D	D
59	A	D	D	D	D	D
60	A	D	D	D	D	D
61	A	D	D	D	D	D
62	B	D	D	D	D	D
63	B	D	D	D	D	D
64	B	C	D	D	D	D
65	B	D	D	D	D	D
66	A	D	D	D	D	D
67	A	D	D	D	D	D
68	B	D	D	D	D	D
69	A	D	D	D	D	D
70	A	D	D	D	D	D
71	A	D	D	D	D	D
72	A	D	D	D	D	D
73	A	D	D	D	D	D
74	A	D	D	D	D	D
75	A	D	D	D	-	-
76	A	D	D	D	-	-
77	A	D	D	D	-	-
78	A	D	D	D	-	-
79	A	D	D	D	-	-
80	A	D	D	D	-	-
81	A	D	D	D	-	-
82	A	D	D	D	-	-

10

20

30

40

mTORシグナル伝達の活性化は、いくつかの下流標的のリン酸化をもたらす。細胞において、mTORは、2つの異なるタンパク質複合体で存在する。mTOR複合体-1(mTORC1)はS6キナーゼ1(S6K1)およびS6キナーゼ2(S6K2)(p70S6Kとしても公知である)をリン酸化し活性化し、これは、次いでS6リボソームタンパク質(S6RP)(RPS6としても公知である)3をリン酸化する。S6RPは、pS6K1とpS6K2の両方によって、セリン235、セリン236、セリン240およびセリン244上でリン酸化される。mTOR複合体-2(mTORC2)は、AKTシグナル伝達経路を活性化させるセリン473上で、AKTをリン酸化する。

【 0 2 8 6 】

このアッセイは、ヒト胚腎臓由来のHEK293T/17細胞(ATCC CRL-11268)における、S6RPセリン-240/244リン酸化のテスト化合物の阻害およびAktセリン-473リン酸化の阻害を測定する。

10

【 0 2 8 7 】

HEK293T/17細胞系を、5%CO₂加湿インキュベーター中で、10%FCSを補足したDMEM培地(In vitrogenカタログ番号41965-039)中、37℃で保持する。

【 0 2 8 8 】

細胞を、96ウェルプレートにおいて、90 µl成長培地(DMEM、2%FCS)中で、40,000細胞/ウェル(pS6RP S240/244アッセイ)または80,000細胞/ウェル(pAkt S473アッセイ)で播種する。プレートを、加湿インキュベーター中で1時間インキュベートさせて細胞を付着させる。細胞を、8つの濃度のテスト化合物または対照用のDMSO単独(最終DMSO濃度0.1%)で処理し、37℃で2時間インキュベートする。次いで20 µlの5×濃縮溶解緩衝液(750mM NaCl、100mM トリスpH7.4、5mM ADTA、5mM EGTA、5%Triton X-100)を加え、プレートをシールし、緩やかに振とうさせながら4℃で15分間インキュベートする。細胞溶解後、25 µlの細胞溶解物を、pS6RP Ser240/244に対する抗体(MesoScale Discovery K150DGD-3)またはpAkt Ser473に対する抗体(MesoScale Discovery K151DGD-3)でコーティングされたMesoScaleプレートに移す。150 µlのMesoScale Discoveryブロッキング溶液-Aでの室温、1時間のインキュベーションによりプレートを予めブロックしておき、次いでウェル当たり150 µlの1×トリス洗浄緩衝液で洗浄する。細胞溶解物をMSDプレートへ移した後、pS6RP(またはpAkt)タンパク質を、緩やかに振とうさせながら室温で1時間インキュベーションすることによって、コーティングされた抗体に捕捉させる。捕捉ステップの後、プレートを、ウェル当たり150 µlの1×トリス洗浄緩衝液で3回洗浄する。次いでスルホ-タグを結合した25 µlの検出抗体を加え、緩やかに振とうさせながら室温で1時間インキュベーションする。続いて抗体溶液を除去し、プレートを、ウェル当たり150 µlの1×トリス洗浄緩衝液で3回洗浄し、150 µlリード緩衝液(Read buffer)を加える。プレートをMSD2400プレートリーダー(MesoScale Discovery)で分析する。データ分析を、可変勾配でのS字形用量-応答についての非線形回帰法を用いて実施する。

20

30

【 0 2 8 9 】

細胞アッセイ結果

【表 13】

表 13:阻害値(uM での IC50)(活性レベル:A<0.1uM≤B<1uM≤C≤10uM<D)

実施例	pS6	pAkt
1	A	A
2	A	A
3	A	-
4	B	-
5	A	A
6	A	-
7	A	-
8	A	-
9	A	A
10	A	A
11	A	-
12	B	-
13	C	-
14	B	-
15	A	-
16	C	-
17	A	-
18	B	-
19	-	-
20	B	-
21	B	-
22	B	-
23	B	-
24	A	-
25	B	-
26	A	-
27	A	-
28	B	-
29	B	-
30	A	-
31	A	-
32	A	-
33	A	-
34	A	-
35	A	-
36	-	-
37	-	-
38	A	-
39	A	-
40	A	-
41	A	-

42	A	-
43	A	-
44	A	-
45	A	-
46	A	-
47	A	-
48	A	-
49	A	-
50	A	-
51	A	-
52	A	-
53	A	-
54	A	-
55	A	-
56	-	-
57	-	-
58	A	-
59	A	-
60	A	-
61	A	-
62	A	-
63	A	-
64	A	-
65	A	-
66	A	-
67	A	-
68	A	-
69	A	-
70	A	-
71	A	-
72	A	-
73	A	-
74	A	-
75	A	-
76	A	-
77	A	-
78	A	-
79	A	-
80	A	-
81	-	-
82	-	-

10

20

30

40

インビトロでのヒト全血アッセイ

このアッセイは、CD3/CD28およびIL-2治療後の全血中におけるIFN 放出を測定する。全血は循環T-リンパ球を含み；CD3/CD28刺激は抗原受容体シグナル伝達を模倣し、IFNG遺伝子座に後成的変化をもたらし、したがってIL-2が加えられた場合IFN が産生される。

【0291】

抗凝血剤としてNa-ヘパリンを有するヒト全血は、Clinical Trials Laboratory Servicesから得られる。血液をRPMI 1640(Lonza、BE12-167F)で1.4倍に希釈し、175 µl/ウェルを低蒸発型96ウェルプレート(Falcon、BD Labware、353072)に分配する。血液を、10の濃度のテスト化合物または対照用のDMSO単独(最終DMSO濃度0.2%)で処理し、37 °Cで1時間インキュベートする。次いで血液を、1 µg/mlのCD3(R&D Systems、MAB100)、1 µg/mlのCD28(BD Pharmingen、555725)および10ng/mlのIL-2(Peprotech、200-02)で刺激させる。次いで血液を37 °Cで18時間インキュベートする。続いて、プレートを250gで5分間遠沈させて血液細胞をペレットにし、25 µlの血漿を、25 µl/ウェルのMesoScale Discoveryブロッキング溶液-2を含む、IFN に対する抗体(MesoScale Discovery K151AEC-2)でコーティングされたMesoScaleプレートに移す。プレートは、25 µl/ウェルのMesoScale Discoveryブロッキング溶液-2で、室温で30分間インキュベートすることによってブロックされている。血清をMSDプレートに移した後、IFN タンパク質を、緩やかに振とうさせながら室温で2時間インキュベーションすることによって、コーティングされた抗体上に捕捉させる。捕捉ステップの後、プレートを150 µl/ウェルの1×PBS-Tween洗浄緩衝液で3回洗浄し、スルホ-タグを結合した25 µl/ウェルの検出抗体を加え、緩やかに振とうさせながら室温で2時間インキュベーションする。続いて抗体溶液を除去し、プレートを、150 µl/ウェルの1×PBS-Tween洗浄緩衝液で3回洗浄し、150 µl/ウェルのMesoScale Discoveryリード緩衝液を加える。プレートをMSD2400プレートリーダー(MesoScale Discovery)で分析する。データ分析を、可変勾配でのS字形用量-応答についての非線形回帰法を用いて実施する。

【0292】全血アッセイ結果

【表 1 4】

表 14:阻害値(pIC50)

実施例	WB
38	6.8
39	7.0
40	6.7
41	6.6
42	6.6
43	6.0
44	7.4
45	6.4
46	5.7
47	7.1
48	7.1
49	6.7
50	6.0
51	6.8
52	7.5
53	7.2
54	6.7
55	7.0
56	6.5
57	6.6
58	6.6
59	7.0

60	6.7
61	6.6
62	6.7
63	6.6
64	6.8
65	-
66	6.0
67	6.5
68	6.5
69	6.9
70	6.8
71	6.1
72	6.4
73	7.2
74	6.3
75	6.9
76	6.2
77	6.7
78	6.3
79	6.2
80	7.0
81	-
82	-

10

20

30

【0 2 9 3】

Caco-2浸透性

胃腸管中での化合物の浸透性を評価するための双方向性Caco-2アッセイを以下で説明するようにして実施した。

【0 2 9 4】

Caco-2細胞は、欧州細胞カルチャーコレクション(European Collection of Cell Cultures)(ECACC, cat 86010202)から入手し、24ウェルTranswellプレート(Fisher TKT-545-020B)中で21日間細胞培養した後使用した。2×10⁵細胞/ウェルを、DMEM+GlutaMAXI+1%NEAA+10%FBS(FetalClone II)+1%Pen/Strepからなるプレート培地中に播種した。培地を2~3日毎に変えた。テストおよび基準化合物(プロプラノロールおよびローダミン123またはビンブラスチン、すべてSigmaから購入)を、25mMのHEPES(pH7.4)を含むハンクス平衡塩類溶液中で調製し、これをTranswellプレートアセンブリの頂端側型(apical)チャンバー(125ul)かまたは側底型(basolateral)チャンバー(600ul)に、0.25%の最終DMSO濃度で、10uMの濃度で加えた。

40

【0 2 9 5】

50uMのルシファアーイエロー(Sigma)を、すべてのウェル中のドナー緩衝液に加えて、ルシファアーイエローの浸透をモニターすることによって、細胞層の完全性を評価した。ルシファアーイエロー(LY)は、親油性障壁に自由に浸透することはできないので、高度のLY移送は、細胞層の完全性の不十分さを示している。オービタルシェーカーで、150rpmで振とう

50

させながら、37℃で1hrインキュベーションした後、70ulの分量を、頂端側型チャンバー(A)と基底型チャンバー(B)の両方から取り、96ウェルプレート中で、分析用内部標準(0.5uMのカルバマゼピン)を含む100ulの50:50アセトニトリル:水の溶液に加えた。

【0296】

ルシファーイエローを、側底側および頂端側からの150uLの液体を含む清浄な96ウェルプレート中で、Spectramax Gemini XS(Ex 426nmおよびEm 538nm)を用いて測定した。

【0297】

サンプル中の化合物濃度を、高速液体クロマトグラフィー/質量分析(LC-MS/MS)で測定した。

【0298】

見掛けの浸透度(Papp)値を次の関係式:

$$Papp = \frac{[\text{化合物}]_{\text{アクセプター最終}} - [\text{化合物}]_{\text{ドナー初期}}}{V \cdot T_{inc}} \cdot \frac{V}{A \cdot 60 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}}$$

(式中、V=チャンバー容積、T_{inc}=インキュベーション時間。表面積=0.33cm²)

から計算した。

【0299】

Caco-2細胞の頂端細胞表面からの能動流出の指標としての流出比を、Papp B>A/Papp A>Bの比を用いて計算した。

【0300】

Caco-2アッセイ結果

【表15】

表 15:流出比

実施例	ER
2	63
6	25
7	29
9	20
10	27
20	39
27	25
30	21
33	23
34	13
38	34
39	61
42	2.1
44	5.5
45	52
46	35
48	30
49	32
50	7
62	22
82	1.6

【0301】

齧歯動物での薬物動態学的試験動物

スプラグドリーラット(雄性、7~9週齢)をSLAC Laboratory Animal Co Ltd(China)から入手した。処置前にラットを約3日間順化させ、12hrの明/暗サイクル下においた。温度を18~26℃、相対湿度を30~70%で維持した。餌と水を適宜与えた。ポリプロピレン管およびルーメンロック溶液としてのヘパリン(50i.u./mL)/グルコース(50%)溶液を用いて、動物に、頸動脈(サンプリング用)中か、頸静脈(投与用)と頸動脈(サンプリング用)の両方の中にカテーテルを外科的に埋め込んだ。動物を、外科処置後少なくとも3日間回復させた。

【0302】

10

薬物動態学的試験

化合物を、静注経路のために生理食塩水中の5%DMSO(v/v)、95%(10%kleptose HPB(w/v))で、経口経路のために水の中の0.5%HPMC、2%w/vボロクサマー188(Pluronic F68)で処方した。テスト化合物を、10mg/kgで、2mg/mlの投与量(dosing volume)で単一の食道強制給餌として経口投与し、1mg/kgで、0.5mg/mlの投与量で頸静脈経由、ボラス投与として静脈内投与した。各グループは3匹のラットからなった。K-EDTAを抗凝血剤として用いて、血液サンプルを以下の時点:0.08、0.25、0.5、1、2、4および6hr(静注経路)ならびに0.25、0.5、1、2、4、6および8hr(経口経路)で、頸静脈経由で採取した。その採取の30分以内に、全血サンプルを4℃、7000rpmで10min遠心分離にかけ、得られた血漿サンプルを-20℃で貯蔵した。分析未了(pending analysis)。

20

【0303】

血漿中の化合物レベルの定量

各テスト化合物の血漿濃度を、内部標準を用いたLC-MS/MS法により決定した。

【0304】

薬物動態学的パラメーターの決定

薬物動態学的パラメーターを、WinNonlin(登録商標)ソフトウェアプログラム(Pharsight(登録商標)、Mountain View、CA)を用いて計算した。

【0305】

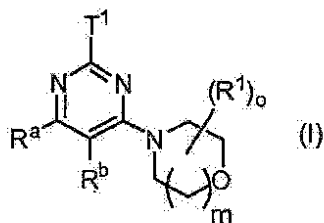
ラットでの薬物動態学、例えば化合物2、6および30は、それぞれ0.16uM、0.27uMおよび0.32uMの血漿レベル(C_{max})および7%、26%および69%の経口バイオアベイラビリティをもたらした。

30

本発明の実施形態として、例えば以下を挙げることができる。

(1) 式(I):

【化66】



40

(式中、

 m は1または2であり； o は1、2、3または4であり；

各 R^1 は、H；ハロゲン；CN；C(O)OR²；OR^{2a}；オキソ(=O)；C(O)R²；C(O)N(R²R^{2a})；S(O)₂N(R²R^{2a})；S(O)N(R²R^{2a})；S(O)₂R²；S(O)R²；N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b})；N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b})；SR²；N(R²R^{2a})；NO₂；OC(O)R²；N(R²)C(O)R^{2a}；N(R²)S(O)₂R^{2a}；N(R²)S(O)R^{2a}；N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b})；N(R²)C(O)OR^{2a}；OC(O)N(R²R^{2a})；およびC₁₋₆アルキルからなる群から独立に選択され、C₁₋₆アルキルは同じかまたは異なっている1つ以上のR³で任意選択で置換

50

されており；

任意選択で、2つの R^1 は、それらが結合している環と一緒に結合して8～11員ヘテロピサイクルを形成しており；

R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} は、H； $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^3 は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^4$ ； OR^4 ； $C(O)R^4$ ； $C(O)N(R^4R^{4a})$ ； $S(O)_2N(R^4R^{4a})$ ； $S(O)N(R^4R^{4a})$ ； $S(O)_2R^4$ ； $S(O)R^4$ ； $N(R^4)S(O)_2N(R^{4a}R^{4b})$ ； $N(R^4)S(O)N(R^{4a}R^{4b})$ ； SR^4 ； $N(R^4R^{4a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^4$ ； $N(R^4)C(O)R^{4a}$ ； $N(R^4)S(O)_2R^{4a}$ ； $N(R^4)S(O)R^{4a}$ ； $N(R^4)C(O)N(R^{4a}R^{4b})$ ； $N(R^4)C(O)OR^{4a}$ ；または $OC(O)N(R^4R^{4a})$ ；であり、

R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} は、H；および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

T^1 は、フェニル；または5～6員芳香族複素環であり、 T^1 は、 $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^5)$ または $N(R^{5a})C(O)OR^5$ で置換されており、同じかまたは異なっている1つ以上の R^6 で任意選択でさらに置換されており；

R^6 は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^7$ ； OR^7 ； $C(O)R^7$ ； $C(O)N(R^7R^{7a})$ ； $S(O)_2N(R^7R^{7a})$ ； $S(O)N(R^7R^{7a})$ ； $S(O)_2R^7$ ； $S(O)R^7$ ； $N(R^7)S(O)_2N(R^{7a}R^{7b})$ ； $N(R^7)S(O)N(R^{7a}R^{7b})$ ； SR^7 ； $N(R^7R^{7a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^7$ ； $N(R^7)C(O)R^{7a}$ ； $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$ ； $N(R^7)S(O)R^{7a}$ ； $N(R^7)C(O)N(R^{7a}R^{7b})$ ； $N(R^7)C(O)OR^{7a}$ ； $OC(O)N(R^7R^{7a})$ ；または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} は、H； $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^5 は、H； T^2 ；および $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上の R^8 で任意選択で置換されており；

R^8 は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^9$ ； OR^9 ； $C(O)R^9$ ； $C(O)N(R^9R^{9a})$ ； $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ ； $S(O)N(R^9R^{9a})$ ； $S(O)_2R^9$ ； $S(O)R^9$ ； $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$ ； $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$ ； SR^9 ； $N(R^9R^{9a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^9$ ； $N(R^9)C(O)R^{9a}$ ； $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$ ； $N(R^9)S(O)R^{9a}$ ； $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ ； $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ ； $OC(O)N(R^9R^{9a})$ ；または T^2 ；であり；

R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} は、H；および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

任意選択で、 R^5 、 R^{5b} は結合して、それらが結合している窒素原子と一緒に、環ヘテロ原子として少なくとも窒素原子を含有する4～7員ヘテロシクリル環；または8～11員ヘテロピシクリル環を形成しており、4～7員ヘテロシクリル環；および8～11員ヘテロピシクリル環は、同じかまたは異なっている1つ以上の R^{10} で任意選択で置換されており；

T^2 は、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル；4～7員ヘテロシクリル；4～7員ヘテロアリアル；8～11員ヘテロピシクリル；フェニル；ナフチル；インデニル；またはインダニルであり、 T^2 は、同じかまたは異なっている1つ以上の R^{10} で任意選択で置換されており；

R^{10} は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^{11}$ ； OR^{11} ；オキソ(=O)(この場合、その環は少なくとも部分的に飽和している)； $C(O)R^{11}$ ； $C(O)N(R^{11}R^{11a})$ ； $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$ ； $S(O)N(R^{11}R^{11a})$ ； $S(O)_2R^{11}$ ； $S(O)R^{11}$ ； $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$ ； $N(R^{11})S(O)N(R^{11a}R^{11b})$ ； SR^{11} ； $N(R^{11}R^{11a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{11}$ ； $N(R^{11})C(O)R^{11a}$ ； $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$ ； $N(R^{11})S(O)R^{11a}$ ； $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ ； $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$ ； $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$ ；または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上の R^{12} で任意選択で置換されており；

R^{11} 、 R^{11a} 、 R^{11b} は、H； $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；

R^{12} は、ハロゲン；CN； $C(O)OR^{13}$ ； OR^{13} ； $C(O)R^{13}$ ； $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)_2R^{13}$ ； $S(O)R^{13}$ ； $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ ； $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$ ； SR^{13} ； $N(R^{13}R^{13a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{13}$ ； $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ ； $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$ ； $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ ； $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ ； $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ ；または $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ ；であり、

R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} は、H；および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択され、 $C_1 \sim 6$ ア

10

20

30

40

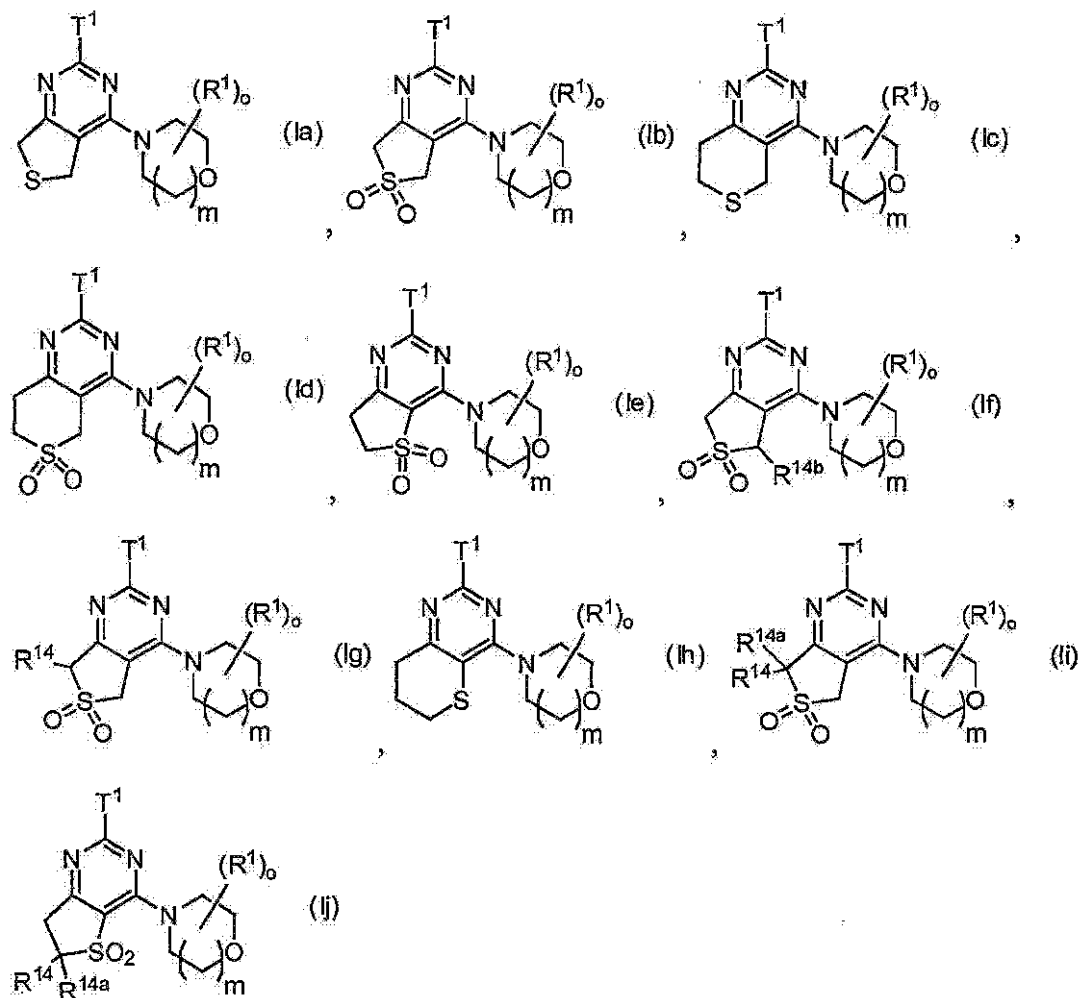
50

ルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；
 R^a 、 R^b は結合して $-(CR^{14}R^{14a})_p-S(O)_r-(CR^{14b}R^{14c})_q-$ を形成しており；
 r は0、1または2であり；
 p 、 q は0、1、2または3であり、但し $p+q$ は2、3または4であり；
 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} は、H；ハロゲン；CN；C(O)OR¹⁵；OR¹⁵；C(O)R¹⁵；C(O)N(R¹⁵R^{15a})₂；S(O)₂N(R¹⁵R^{15a})；S(O)N(R¹⁵R^{15a})；S(O)₂R¹⁵；S(O)R¹⁵；N(R¹⁵)S(O)₂N(R^{15a}R^{15b})；N(R¹⁵)S(O)N(R^{15a}R^{15b})；SR¹⁵；N(R¹⁵R^{15a})；NO₂；OC(O)R¹⁵；N(R¹⁵)C(O)R^{15a}；N(R¹⁵)S(O)₂R^{15a}；N(R¹⁵)S(O)R^{15a}；N(R¹⁵)C(O)N(R^{15a}R^{15b})；N(R¹⁵)C(O)OR^{15a}；OC(O)N(R¹⁵R^{15a})；またはC₁₋₆アルキルからなる群から独立に選択され、C₁₋₆アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のR¹⁶で任意選択で置換されており；
 任意選択で、対R¹⁴、R^{14a}およびR^{14b}、R^{14c}の一方またはそれらの両方の対はオキシ基(=O)を形成しており；
 任意選択で、R¹⁴、R^{14a}；R¹⁴、R^{14b}； $p>1$ の場合の2つの隣接するR¹⁴；および $q>1$ の場合の2つの隣接するR^{14b}からなる群から選択される対の1つは、結合して、それらが結合している環と一緒に、6～11員ヘテロピサイクルを形成しており；
 R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{15b} は、H；C₁₋₆アルキルからなる群から独立に選択され、C₁₋₆アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されており；
 R^{16} は、ハロゲン；CN；C(O)OR¹⁷；OR¹⁷；C(O)R¹⁷；C(O)N(R¹⁷R^{17a})；S(O)₂N(R¹⁷R^{17a})；S(O)N(R¹⁷R^{17a})；S(O)₂R¹⁷；S(O)R¹⁷；N(R¹⁷)S(O)₂N(R^{17a}R^{17b})；N(R¹⁷)S(O)N(R^{17a}R^{17b})；SR¹⁷；N(R¹⁷R^{17a})；NO₂；OC(O)R¹⁷；N(R¹⁷)C(O)R^{17a}；N(R¹⁷)S(O)₂R^{17a}；N(R¹⁷)S(O)R^{17a}；N(R¹⁷)C(O)N(R^{17a}R^{17b})；N(R¹⁷)C(O)OR^{17a}；またはOC(O)N(R¹⁷R^{17a})；であり、
 R^{17} 、 R^{17a} 、 R^{17b} は、H；C₁₋₆アルキルからなる群から独立に選択され、C₁₋₆アルキルは、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲンで任意選択で置換されている)
 の化合物またはその薬学的に許容される塩。
 (2) 式(1)においてR^aおよびR^bが式(1a)～(1j)：

10

20

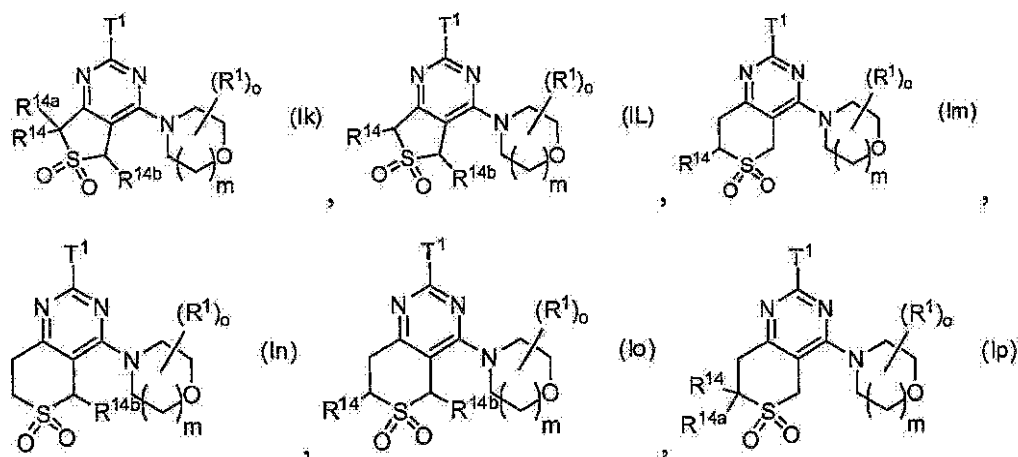
【化 6 7】



[式中、 T^1 、 R^1 、 o 、 m 、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} は(1)に記載される意味を有する]
 のうちの1つを与えるように選択される、(1)に記載の化合物。

(3) 式(I)において R^a および R^b が式(Ik)~(Ip):

【化 6 8】



[式中、 T^1 、 R^1 、 o 、 m 、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} は(1)に記載される意味を有する]
 のうちの1つを与えるように選択される、(1)に記載の化合物。

(4) T^1 がフェニルであり、 T^1 が $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^5)$ または $N(R^{5a})C(O)OR^5$ で置換されており、同じかまたは異なっている1つ以上の R^6 で任意選択でさらに置換されている、(1)~(3)

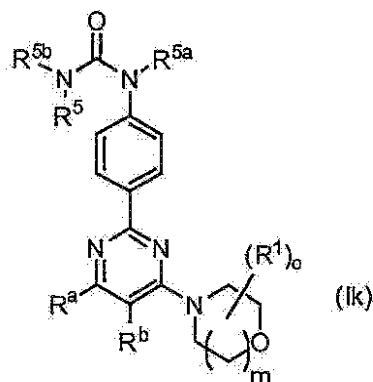
)のいずれかに記載の化合物。

(5) T^1 が $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^5)$ で置換されており、同じかまたは異なっている1つ以上の R^6 で任意選択でさらに置換されている、(1)～(4)のいずれか1項に記載の化合物。

(6) T^1 が1つ以上の R^6 でさらに置換されていない、(1)～(5)のいずれかに記載の化合物。

(7) 式(1)において T^1 が式(1k):

【化69】



10

[式中、 o 、 m 、 R^1 、 R^a 、 R^b 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} は(1)～(6)のいずれかに記載される意味を有する]

20

のうちの1つを与えるように選択される、(1)～(6)のいずれかに記載の化合物。

(8) R^{5a} 、 R^{5b} がHである、(1)～(7)のいずれかに記載の化合物。

(9) R^5 が T^2 であり、 T^2 が、置換されていないかまたは同じかもしくは異なっている1つ以上の R^{10} で置換されており、 T^2 がフェニル；ピリジル；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；オキセタニル；またはテトラヒドロフランニルである、(1)～(8)のいずれかに記載の化合物。

(10) R^5 が非置換の C_{1-6} アルキルである、(1)～(8)のいずれかに記載の化合物。

(11) R^5 が、同じかまたは異なっており、F； OR^9 ；および $N(R^9R^{9a})$ からなる群から選択される1つ以上の R^8 で置換された C_{1-6} アルキルである、(1)～(8)のいずれかに記載の化合物。

30

(12) r が0；または2である、(1)～(11)のいずれかに記載の化合物。

(13) r が1；または2である、(1)～(11)のいずれかに記載の化合物。

(14) p 、 q が1；2；または3である、(1)～(13)のいずれかに記載の化合物。

(15) $p + q$ が2；または3である、(1)～(14)のいずれかに記載の化合物。

(16) p および q が両方1である、(1)～(15)のいずれかに記載の化合物。

(17) p および q が両方1であり、 r が2である、(1)～(16)のいずれかに記載の化合物。

(18) R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} のうちの多くて2つはH以外のものである、(1)～(17)のいずれかに記載の化合物。

(19) R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} のうちの1つがH以外のものである、(1)～(18)のいずれかに記載の化合物。

40

(20) R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} のうちの2つがH以外のものである、(1)～(19)のいずれかに記載の化合物。

(21) R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} のうちの3つがH以外のものである、(1)～(19)のいずれかに記載の化合物。

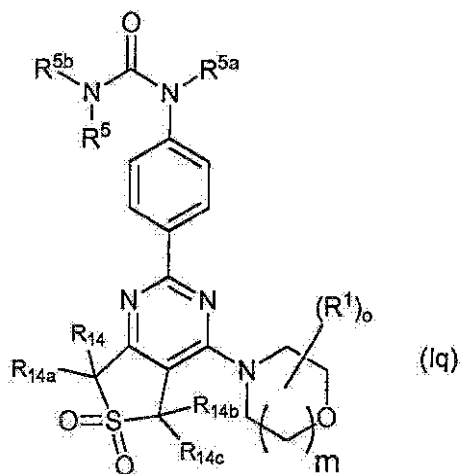
(22) R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} がH；F；エチル；およびメチルからなる群から独立に選択される、(1)～(21)のいずれかに記載の化合物。

(23) R^{14} がメチルであり、 R^{14a} が水素であり、 R^{14b} が水素であり、 R^{14c} が水素である、(1)～(19)および(22)のいずれかに記載の化合物。

(24) R^{14} がメチルであり、 R^{14a} がメチルであり、 R^{14b} が水素であり、 R^{14c} が水素である、(1)～(20)および(22)のいずれかに記載の化合物。

50

- (25) R^{14} がメチルであり、 R^{14a} がメチルであり、 R^{14b} がメチルであり、 R^{14c} が水素である、(1)～(19)、(21)および(22)のいずれかに記載の化合物。
- (26) R^{14} がメチルであり、 R^{14a} がFであり、 R^{14b} が水素であり、 R^{14c} が水素である、(1)～(20)および(22)のいずれかに記載の化合物。
- (27) R^{14} がメチルであり、 R^{14a} がFであり、 R^{14b} がメチルであり、 R^{14c} が水素である、(1)～(19)、(21)および(22)のいずれかに記載の化合物。
- (28) R^{14} がメチル、 R^{14a} がメチル、 R^{14b} がFであり、 R^{14c} が水素である、(1)～(19)、(21)および(22)のいずれかに記載の化合物。
- (29) R^{14} がF、 R^{14a} がFであり、 R^{14b} が水素であり、 R^{14c} が水素である、(1)～(20)および(22)のいずれかに記載の化合物。
- (30) m が1である、(1)～(29)のいずれかに記載の化合物。
- (31) o が1または2である、(1)～(30)のいずれかに記載の化合物。
- (32) 各 R^1 がH；ハロゲン；CN；オキソ(=O)または C_1-6 アルキルからなる群から独立に選択され、 C_1-6 アルキルが、同じかまたは異なっている1つ以上の R^3 で任意選択で置換されている、(1)～(31)のいずれかに記載の化合物。
- (33) R^1 が非置換 C_1-6 アルキル；または1つの R^3 で置換された C_1-6 アルキルである、(1)～(32)のいずれかに記載の化合物。
- (34) 2つの R^1 が、それらが結合している環と一緒に結合して8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルまたは3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル環を形成している、(1)～(33)のいずれかに記載の化合物。
- (35) 式(I)において R^a 、 R^b 、 T^1 が式(Iq)：
- 【化70】



- [式中、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} 、 R^1 、 o 、 m は(1)～(34)のいずれかに記載される意味を有する]
- を与えるように定義される、(1)～(34)のいずれかに記載の化合物。
- (36) R^{5b} および R^{5a} がHであり、 R^5 が、同じかまたは異なっている R^8 の1つ以上で任意選択で置換された C_1-6 アルキルである、あるいは、 R^5 が、同じかまたは異なっている1つ以上の R^{10} で任意選択で置換された C_3-7 シクロアルキルである、(1)～(35)のいずれかに記載の化合物。
- (37) R^{5b} および R^{5a} がHであり、 R^5 が、同じかまたは異なっているハロゲン(例えば、フルオロ)または R^8 (例えば、 OR^9)の1つ以上で任意選択で置換された C_1-6 アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル)である、あるいは、 R^5 が、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲン(例えば、フルオロ)または R^{10} (例えば、 OR^{11})で任意選択で置換された C_3-7 シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)である、(1)～(36)のいずれかに記載の化合物。
- (38) R^{5b} および R^{5a} がHであり、 R^5 が、同じかまたは異なっているハロゲン(例えば、フル

オロ)または R^8 (例えば、 OR^9)の1つ以上で任意選択で置換された C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル)である、あるいは、 R^5 が、同じかまたは異なっている1つ以上のハロゲン(例えば、フルオロ)または R^{10} (例えば、 OR^{11})で任意選択で置換された C_{3-7} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)であり、ここで R^8 および R^{10} がHである、(1)~(37)のいずれかに記載の化合物。

(39) R^{5b} および R^{5a} がHであり、 R^5 が1つ以上のフルオロまたはヒドロキシで置換された C_{1-6} アルキル(例えばメチル、エチルまたはプロピル)である、(1)~(38)のいずれかに記載の化合物。

(40) R^5 がシクロプロピル、メチル、エチル、フルオロエチル、ヒドロキシエチル、ジフルオロエチル、イソプロピル、フルオロプロピル、ピリジニルまたはオキセタニルである、(1)~(39)のいずれかに記載の化合物。

(41) R^1 が C_{1-6} アルキル(例えばメチル、またはエチル)であり、 α が1である、(1)~(40)のいずれかに記載の化合物。

(42) $(R^1)_3$ が3位で結合している、(1)~(41)のいずれかに記載の化合物。

(43) R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} および R^{14c} が C_{1-6} アルキル；FまたはHから選択される、(1)~(42)のいずれかに記載の化合物。

(44) R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} および R^{14c} のうちの3つが C_{1-6} アルキル(例えばメチル、エチルまたはプロピル)またはFから選択される、(1)~(22)、(25)および(30)~(34)のいずれかに記載の化合物。

(45) R^{14} 、 R^{14a} 、 R^{14b} および R^{14c} のうちの3つがメチルまたはFから選択される、(1)~(22)、(25)および(30)~(34)のいずれかに記載の化合物。

(46) 化合物が以下：

1-シクロプロピル-3-(4-(4-モルホリノ-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(4-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-エチル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-メチル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-(2-フルオロエチル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素；

(R)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素；

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-フルオロエチル)尿素；

10

20

30

40

50

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ))-7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)尿素;

(S)-1-イソプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-(3-フルオロプロピル)-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(3-フルオロプロピル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ))-5,5-ジオキシド-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-メチルモルホリノ))-7,8-ジヒドロ-6H-チオピラノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-モルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ))-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル))-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素;

1-(4-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル))-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素;

(S)-1-(4-(4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(ピリジン-4-イル)尿素;

(S)-1-(4-(4-(3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-((R)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-シクロプロピル-3-(4-((S)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(6,6-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ))-5,5-ジオキシド-6,7-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

1-エチル-3-(4-((R)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ))-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素;

10

20

30

40

50

1-エチル-3-(4-((S)-5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-エチル-3-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ)-7-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-エチル-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(7-フルオロ-7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(5,7-ジメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-プロピル尿素；

1-(シクロプロピルメチル)-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-((R)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-(5-エチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-エチル-3-(2-フルオロ-4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-シクロプロピル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-エチル-3-(4-((R)-4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-エチル-3-(4-((S)-4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5-メチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(R)-1-シクロプロピル-3-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(R)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素；

(S)-1-エチル-3-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素；

1-メチル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素；

1-(4-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素；

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(2-フルオロエチル)尿素；

(S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素；

1-シクロプロピル-3-(4-((S)-5-メチル-4-((R)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；

(S)-1-(4-(4-(3-エチルモルホリノ)-7,7-ジメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエ

10

20

30

40

50

ノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-3-メチル尿素；
 (S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエ
 ノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-フルオロフェニル)-3-メチル尿素；
 (S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエ
 ノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-3-メチル尿素；
 1-エチル-3-(4-(5-エチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロ
 チエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；
 (S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエ
 ノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-(オキセタン-3-イル)尿素；
 (S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエ
 ノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-3-エチル尿素；
 (S)-1-シクロプロピル-3-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-
 7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；
 1-シクロプロピル-3-(4-(7-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-7,8-
 ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；
 1-シクロプロピル-3-(4-(5,7-ジメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-
 7,8-ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；
 (S)-1-(4-(7,7-ジメチル-4-(3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-7,8-ジヒドロ-5H-
 チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素；
 1-シクロプロピル-3-(4-(5-メチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-7,8-
 ジヒドロ-5H-チオピラノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジ
 オキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；
 1-(4-(7,7-ジメチル-4-モルホリノ-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミ
 ジン-2-イル)フェニル)-3-エチル尿素；
 1-メチル-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,7-
 ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；
 1-(3-フルオロ-4-(5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジオキシド-5,
 7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素；
 1-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5,7,7-トリメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロ
 チエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-3-フルオロフェニル)-3-メチル尿素；
 1-(4-(4-((S)-3-エチルモルホリノ)-5,7,7-トリメチル-6,6-ジオキシド-5,7-ジヒドロ
 チエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)-3-メチル尿素；
 1-(2-フルオロエチル)-3-(4-(5,7,7-トリメチル-4-モルホリノ-6,6-ジオキシド-5,7-ジ
 ヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素；および
 1-シクロプロピル-3-(4-((R)-5,7,7-トリメチル-4-((S)-3-メチルモルホリノ)-6,6-ジ
 オキシド-5,7-ジヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)フェニル)尿素
 からなる群から選択される、(1)～(45)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許
 容される塩。
 (47) 薬学的に許容される担体と一緒に、任意選択で1つ以上の他の医薬組成物と組み合
 わせて、(1)～(46)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医
 薬組成物。
 (48) 医薬として使用するための(1)～(46)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的
 に許容される塩。
 (49) それを必要とする哺乳動物患者におけるmTORに関連する疾患および障害からなる群
 から選択される1つ以上の状態を治療する、制御する、遅延させるまたは防止するための
 方法であって、前記患者に治療有効量の(1)～(46)のいずれかに記載の化合物またはその
 薬学的に許容される塩を投与することを含む、上記方法。
 (50) mTORに関連する疾患または障害を治療または防止する方法において使用するための
 (1)～(46)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

(51) mTORに関連する疾患または障害を治療または防止するための医薬の製造のための(1) ~ (46)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(52) 免疫学的、炎症性、自己免疫性もしくはアレルギー性の障害または疾患あるいは移植拒絶反応または移植片対宿主病を治療または防止する方法において使用するための(1) ~ (46)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(53) 増殖性疾患、特に癌を治療または防止する方法において使用するための(1) ~ (46)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

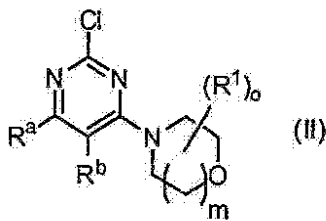
(54) 心臓血管疾患、代謝性疾患または神経変性疾患を治療または防止する方法において使用するための(1) ~ (46)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(55) 自己食食関連疾患を治療または防止する方法において使用するための(1) ~ (46)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(56) ウイルス感染症を治療または防止する方法において使用するための(1) ~ (46)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(57) 式(II):

【化 7 1】



(式中、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 o 、 m は(1) ~ (46)のいずれかに示した意味を有する)

の化合物を式 T^1-X の化合物(T^1 は(1) ~ (26)のいずれかに示した意味を有し、 X は鈴木反応に適した基である)

と反応させて式(I)の化合物を生成するステップを含む、(1) ~ (46)のいずれかに記載の化合物の製造方法。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
		A 6 1 P 25/16	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100180932

弁理士 和田 洋子

(72)発明者 リンチ, ローズマリー

イギリス国 シーピー 1 3 エスエックス ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, チャーマーズ
ロード 4 4

(72)発明者 キャンズフィールド, アンドリュー デビッド

イギリス国 シーピー 2 2 7 キューティー ケンブリッジシャー, ケンブリッジ, ザ ライムス
ハーストン 4

(72)発明者 ハーディー, ダニエル ポール

イギリス国 ユーケー エスジー 7 6 エフディー ハートフォードシャー, バルドック, コンベン
ント ガーデنز 7

(72)発明者 フュートリル, ジョン トーマス

オーストラリア国 3 0 8 4, ロザンナ ヴィクトリア, ルエリン グローブ 1 6

(72)発明者 アドレゴ, リタ

イギリス国 アイピー 2 7 0 イーエックス サフォーク, ブランドン, ローワン ドライブ 3
9

(72)発明者 エラード, ケイティ

イギリス国 エスジー 8 5 エイチキュー ハートフォードシャー, ハーツ, ロイストン, パーナ
ック グローブ 1 9

(72)発明者 ラドゥワヘッティ, タミー

イギリス国 エヌ 2 1 3 キューエー ロンドン, ウィンチモア ヒル, ウッドランド ウェイ
5 0

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 0 9 8 7 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 0 / 1 5 1 6 0 1 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 0 / 1 0 3 0 9 4 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 0 / 0 5 2 5 6 9 (WO, A 1)

ADRIAN J. FOLKES, THE IDENTIFICATION OF 2-(1H-INDAZOL-4-YL)-6-(4-METHANESULFONYL-PIPER
AZIN-1-YLMETHYL)-4- 以下備考, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2 0 0 8 年 8 月 2 9 日,
V51, P5522-5532, MORPHOLIN-4-YL-THIENO[3,2-D]PYRIMIDINE(GDC-0941) 以下省略

VERHEIJEN JEROEN C., BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, PERGAMON, ELSEVIE

R SCIENCE, 2010年 1月 1日, V20 N1, P375-379

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS / REGISTRY (STN)