

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4932735号  
(P4932735)

(45) 発行日 平成24年5月16日 (2012.5.16)

(24) 登録日 平成24年2月24日 (2012.2.24)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 409/14 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C O 7 D 409/14 C S P

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 12 (全 140 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-546989 (P2007-546989)  
 (86) (22) 出願日 平成17年12月16日 (2005.12.16)  
 (65) 公表番号 特表2008-524248 (P2008-524248A)  
 (43) 公表日 平成20年7月10日 (2008.7.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/045863  
 (87) 国際公開番号 W02006/066172  
 (87) 国際公開日 平成18年6月22日 (2006.6.22)  
 審査請求日 平成20年9月19日 (2008.9.19)  
 (31) 優先権主張番号 60/636, 604  
 (32) 優先日 平成16年12月17日 (2004.12.17)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500049716  
 アムジェン・インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国 シーエー 91320,  
 サウザンド オークス, ワン アムジェン  
 センター ドライブ  
 (74) 代理人 100062007  
 弁理士 川口 義雄  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100140523  
 弁理士 渡邊 千尋  
 (74) 代理人 100119253  
 弁理士 金山 賢教  
 (74) 代理人 100103920  
 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

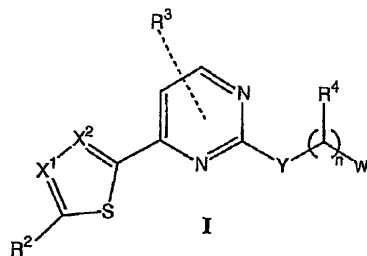
(54) 【発明の名称】 アミノピリミジン化合物および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

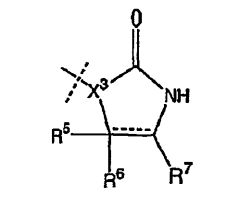
式 I の化合物：

【化 1】



(式中、X<sup>1</sup> は C - R<sup>1</sup> または N であり、  
 X<sup>2</sup> は C H または N であり、  
 Y は N ( R<sup>7</sup> ) であり、  
 W は

## 【化 2】



であり、

ここで、 $X^3$  は N であり、

$R^1$  および  $R^2$  は、各々独立して、H、ハロ、CN、1以上のヘテロ原子により割り込まれてよい  $C_1 - C_6$  アルキル、 $-(CR^8 R^9)_t$  (6から10員のアリール)、 $-(CR^8 R^9)_t$  (5から10員のヘテロアリール)、 $-(CR^8 R^9)_t$  (5から10員の窒素を含むヘテロシクリル)、 $-(CR^8 R^9)_t N(R^{10})(R^{11})$ 、 $-(CR^8 R^9)_t SO_2(R^{10})$ 、 $-(CR^8 R^9)_t SO_2(N)(R^{10})(R^{11})$ 、 $-(CR^8 R^9)_t SO_2(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(CR^8 R^9)_t SO(R^{10})$  および  $-(CR^8 R^9)_t S(R^{10})$  からなる群より選択され、または、 $R^1$  および  $R^2$  は、これらが結合している炭素原子と一緒に becoming 結合して6から10員のヘテロ環または  $C_6$  炭素環を形成し、

$R^3$  はH、ハロ、CN、 $C_1 - C_6$  アルキル、6から10員のアリールもしくは5から10員のヘテロアリールであり、

$R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^9$  は、独立して、 $-H$  および  $C_1 - C_6$  アルキルから選択され、

$R^5$  および  $R^6$  は、独立して、 $-H$ 、 $C_1 - C_2$  アルキルおよび  $C_6$  アリールから選択され、または、 $R^5$  および  $R^6$  は、これらが結合している原子と一緒に becoming 結合して4から6員炭素環または5から10員の窒素を含むヘテロ環を形成し、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  は、独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、5から10員の窒素を含むヘテロアリール、 $C_4 - C_6$  シクロアルキルおよび5から10員の窒素を含むヘテロシクリルから選択され、

ここで、 $n$  は1から6の整数であり、各  $t$  は0から2の整数であり、

ここで、前記アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロ環および炭素環部分は、 $C_1 - C_6$  アルカノイル、 $C_1 - C_6$  アルキルアミン、アミノ、 $C_6 - C_{10}$  アリール、5から10員のヘテロアリール、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、5から10員のヘテロシクリル、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_6$  アルキルアミン、 $C_1 - C_6$  ジアルキルアミン、 $C_2 - C_6$  アルケニルまたは  $C_2 - C_6$  アルキニル (ここで、各々が、1以上のヘテロ原子により割り込まれてもよい)、カルボキシル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $-N=N-NH_2$ 、 $-C(O)_2 - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)_2 - (C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-C(O)_2 - (5 \text{ から } 10 \text{ 員のヘテロアリール})$ 、 $-C(O)_2 - (C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-C(O)_2 - (5 \text{ から } 10 \text{ 員のヘテロシクリル})$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  ( $C_6 - C_{10} \text{ アリール}$ )、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  ( $5 \text{ から } 10 \text{ 員のヘテロアリール}$ )、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  ( $C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル}$ )、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  ( $5 \text{ から } 10 \text{ 員のヘテロシクリル}$ )、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  アミノ、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  アルキルアミノ、 $-O - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  ジアルキルアミノ、 $-O - (C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-O - (5 \text{ から } 10 \text{ 員のヘテロアリール})$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキレン})$ 、 $-NHC(O) - (C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-NHC(O) - (5 \text{ から } 10 \text{ 員のヘテロアリール})$ 、 $-NHC(O) - (C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-NHC(O) - (5 \text{ から } 10 \text{ 員のヘテロシクリル})$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - (C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - (5$

から10員のヘテロアリール)、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-(5から10員のヘテロシクリル)、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アルキルアミン、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)ジアルキルアミン、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)アミノ、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)アルキルアミン、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)ジアルキルアミン、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)C(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NHC(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)-S-(5から10員のヘテロシクリル)、-NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-NHS(O)<sub>2</sub>-(アリール)、-NHS(O)<sub>2</sub>-(5から10員のヘテロアリール)、-NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)および-NHS(O)<sub>2</sub>-(5から10員のヘテロシクリル)から選択される1から3個の置換基で場合により置換されており、

10

ここで、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル部分の各々は、さらに、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ジアルキルアミン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル(各々が、八口で場合により置換されている)、シアノ、八口およびニトロから選択される1から5個の置換基で場合により置換することができる。)、またはこの医薬的に許容される塩。

20

#### 【請求項2】

nが2でありR<sup>4</sup>がHである請求項1に記載の化合物、またはこの医薬的に許容される塩。

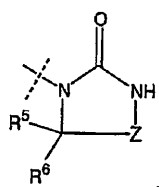
#### 【請求項3】

R<sup>3</sup>がH、八口、-CF<sub>3</sub>、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールまたはCNである請求項1に記載の化合物、またはこの医薬的に許容される塩。

#### 【請求項4】

Wが

#### 【化3】



30

(式中、ZはCH<sub>2</sub>またはC(O)であり、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、独立して、-Hおよび-CH<sub>3</sub>から選択される。)

である請求項1に記載の化合物、またはこの医薬的に許容される塩。

#### 【請求項5】

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が各々-CH<sub>3</sub>である請求項4に記載の化合物、またはこの医薬的に許容される塩。

40

#### 【請求項6】

X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>が各々CHである請求項1に記載の化合物、またはこの医薬的に許容される塩。

#### 【請求項7】

X<sup>1</sup>がCHでありX<sup>2</sup>がNである請求項1に記載の化合物、またはこの医薬的に許容される塩。

#### 【請求項8】

X<sup>1</sup>がNでありX<sup>2</sup>がCHである請求項1に記載の化合物、またはこの医薬的に許容される塩。

50

## 【請求項 9】

$R^1$  および  $R^2$  が、各々独立して、 $C_1$  アルキル、 $-(CR^8R^9)_t$  (フェニル)、 $-(CR^8R^9)_t$  (5 から 10 員のヘテロシクリル)、 $-(CR^8R^9)_tN(R^{10})(R^{11})$ 、 $-(CR^8R^9)_tSO_2(R^{10})$  または  $-(CR^8R^9)_tS(R^{10})$  からなる群より選択され、または、 $R^1$  および  $R^2$  が、これらが結合している炭素原子と一緒に結合して 6 から 10 員の窒素を含むヘテロ環またはフェニルを形成する (ここで、 $t$  は 0 から 2 の整数であり、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、独立して、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリールおよび、ベンゾモルホリニル、テトラヒドロキノリニル、インドリル、ピロリジニル、ピラジニル、ピペリジニル、ピラジニルおよびモルホリニルから選択される 5 から 10 員のヘテロシクリルから選択される。) 請求項 1 に記載の化合物、またはこの医薬的に許容される塩。

10

## 【請求項 10】

1 - (2 - {4 - [5 - (2 - アゼチジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル] - 5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {4 - [5 - (2 - エチル - フェニルスルファニル) - チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {4 - [5 - (2 - イソプロピルアミノ - エトキシ) - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル] - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {5 - (1H - インドール - 5 - イル) - 4 - [5 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - イミダゾリジン - 2 - オン; 1 - (2 - {5 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - [5 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - イミダゾリジン - 2 - オン; 1 - (2 - {5 - プロモ - 4 - [2 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {5 - プロモ - 4 - [2 - (メチル - フェニル - アミノ) - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {5 - プロモ - 4 - [5 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {5 - プロモ - 4 - [5 - (2 - イソプロピルアミノ - エトキシ) - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {5 - プロモ - 4 - [5 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {5 - プロモ - 4 - [5 - (2 - イソプロピルアミノ - エトキシ) - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {5 - プロモ - 4 - [5 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {5 - プロモ - 4 - [5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {5 - プロモ - 4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - イミダゾリジン - 2 - オン; 1 - (2 - {5 - プロモ - 4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {5 - プロモ - 4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (2 - イソプロピルアミノ - エチル) - チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - (2 - {5 - プロモ - 4 - [5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル) - チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル

20

30

40

50

) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - ブロモ - 4 -  
 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - 4 - ( 2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル ) - チ  
 オフェン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル ) - 5, 5 - ジメチル -  
 イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - ブロモ - 4 - [ 5 - ( 4 - フルオロ  
 - ベンジル ) - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル ) - チオフェン - 2 - イル ] -  
 ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル ) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4  
 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - ブロモ - 4 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - チアゾー  
 ル - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル ) - 5, 5 - ジメチル - イミダ  
 ザゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - ブロモ - 4 - [ 5 - ( ピロリジン - 2 - イ  
 ルメトキシ ) - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } -  
 エチル ) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - クロ  
 ロ - 4 - [ 2 - ( メチル - フェニル - アミノ ) - チアゾール - 5 - イル ] - ピリミジン -  
 2 - イルアミノ } - エチル ) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1  
 - ( 2 - { 5 - クロロ - 4 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - 4 - ( 2 - モルホリン  
 - 4 - イル - エチル ) - チオフェン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチ  
 ル ) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - クロロ -  
 4 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - フェニルイミノ ) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - [ 1,  
 3, 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル ) - 5,  
 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - クロロ - 4 - [ 5 -  
 ( 4 - メトキシ - フェニルアミノ ) - [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ] - ピリ  
 ミジン - 2 - イルアミノ } - エチル ) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジ  
 オン; 1 - ( 2 - { 5 - フルオロ - 4 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - フェニルアミノ ) - チア  
 ザール - 5 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル ) - 5, 5 - ジメチル - イ  
 ミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - フルオロ - 4 - [ 2 - ( メチル - フェ  
 ニル - アミノ ) - チアゾール - 5 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル ) -  
 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン;

10

20

1 - ( 2 - { 5 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 2 - イソプロピルアミノ - エトキシ ) - ベン  
 ザ [ b ] チオフェン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル ) - 5, 5 -  
 ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 4 -  
 フルオロ - ベンジル ) - チアゾール - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } -  
 エチル ) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - ブロ  
 モ - 4 - { 2 - [ 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - チアゾール - 5 - イル }  
 - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2,  
 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - { 5 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - 4 - [ 2 -  
 ( 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル ) - エチル ] - チオフェン - 2 - イ  
 ル } - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン -  
 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - { 5 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - 4 -  
 [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - エチル ] - チオフェン - 2 - イル } -  
 ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4  
 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - { 5 - [ ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ヒドロ  
 キシ - メチル ] - チアゾール - 2 - イル } - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] -  
 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - {  
 5 - [ 2 - ( 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - ベンゾ [ b ] チオフェ  
 ン - 2 - イル } - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5, 5 - ジメチル - イミダ  
 ザゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - { 5 - [ 2 - ( 3 - ヒドロキ  
 シ - ピロリジン - 1 - イル ) - エトキシ ] - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル } - ピリ  
 ミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジ  
 オン; 1 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - { 5 - [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル )  
 - エトキシ ] - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル } - ピリミジン - 2 - イルアミノ )  
 - エチル ] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - ブ

30

40

50

ロモ - 4 - { 5 - [ 2 - ( イソプロピル - メチル - アミノ ) - エトキシ ] - ベンゾ [ b ]  
 チオフェン - 2 - イル } - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル } - 5 , 5 - ジメチル  
 - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - 4 - { 5 - ( 4 - フルオ  
 ロ - フェニル ) - メチル - アミノ ] - [ 1 , 3 , 4 ] チアゾール - 2 - イル } - ピリ  
 ミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル } - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジ  
 オン ; 1 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 4 - { 2 - [ ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ( 2 - ピ  
 ロリジン - 1 - イル - エチル ) - アミノ ] - チアゾール - 5 - イル } - ピリミジン - 2 -  
 イルアミノ ) - エチル } - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 4 - { 2 - [ ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ( 3 - ヒドロキシ - プ  
 ロピル ) - アミノ ] - チアゾール - 5 - イル } - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル  
 ] - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - [ 2 - ( 5 - フルオロ -  
 4 - { 2 - [ ( 4 - フルオロ - フェニル ) - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル ) -  
 アミノ ] - チアゾール - 5 - イル } - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル } - 5 , 5  
 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 4 - { 2 -  
 [ ( 4 - フルオロ - フェニル ) - メチル - アミノ ] - チアゾール - 5 - イル } - ピリミジ  
 ン - 2 - イルアミノ ) - エチル } - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン  
 ; 1 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 4 - { 5 - [ ( 4 - フルオロ - フェニル ) - メチル - アミ  
 ノ ] - チアゾール - 2 - イル } - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル } - 5 , 5 - ジ  
 メチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - アミノ - ベンゾ [ b ]  
 チオフェン - 2 - イル ) - 5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - エチル } - 5  
 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - ベンゼンス  
 ルホニル - チオフェン - 2 - イル ) - 5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - エチ  
 ル } - イミダゾリジン - 2 - オン ; 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - ベンジル - [ 1 , 3 , 4 ] チ  
 アゾール - 2 - イル ) - 5 - クロロ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - エチル } - 5  
 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - ベンジル -  
 チオフェン - 2 - イル ) - 5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - エチル } - 5 ,  
 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - ベンジル - チ  
 オフェン - 2 - イル ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - エチル } - 5 , 5 - ジメチル -  
 イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - { 2 - [ 4 - [ 5 - ( 3 - フルオロ - ベンゼンス  
 ルホニル ) - チオフェン - 2 - イル ] - 5 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - ピリミジン  
 - 2 - イルアミノ ] - エチル } - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;  
 1 - { 2 - [ 4 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル ) - チオフェン - 2 - イル  
 ] - 5 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - エチル } - 5  
 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - { 2 - [ 5 - プロモ - 4 - ( 5  
 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - 4 - { 2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル ) - ピ  
 ロリジン - 1 - イル ] - エチル } - チオフェン - 2 - イル ) - ピリミジン - 2 - イルアミ  
 ノ ] - エチル } - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - { 2 - [ 5  
 - プロモ - 4 - ( 7 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - チエノ [ 3 , 2 - c ]  
 ピリジン - 2 - イル ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - エチル } - 5 , 5 - ジメチル -  
 イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - { 2 - [ 5 - クロロ - 4 - ( 7 - フェニル - 4 ,  
 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - イル ) - ピリミジン -  
 2 - イルアミノ ] - エチル } - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 2  
 - [ 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) - エチル  
 アミノ ] - 4 - ( 5 - ヨード - チオフェン - 2 - イル ) - ピリミジン - 5 - カルボニトリ  
 ル ; 5 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - { 4 - [ 5 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ )  
 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ] - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 -  
 イルアミノ } - エチル ) - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 , 5 - ジメチル - 1 - {  
 2 - [ 4 - ( 2 - フェニルスルファニル - チアゾール - 5 - イル ) - ピリミジン - 2 - イ  
 ルアミノ ] - エチル } - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 5 , 5 - ジメチル - 1 - { 2  
 - [ 4 - ( 5 - フェニルスルファニル - チオフェン - 2 - イル ) - ピリミジン - 2 - イル

アミノ] - エチル} - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; および N - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチルアミノ] - ピリミジン - 4 - イル} - ベンゾ[ b ]チオフェン - 5 - イル) - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミドから選択される、式 I の化合物またはこの医薬的に許容される塩。

#### 【請求項 1 1】

医薬的に許容されるキャリアおよび請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

#### 【請求項 1 2】

さらに、抗生物質、制吐剤、抗鬱薬、抗真菌剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、他の抗ガン剤、免疫調節剤、インターフェロン、インターフェロン、アルキル化剤、ホルモンおよびサイトカインから選択される、さらなる治療薬を含む請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

10

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、ポロ様キナーゼ 1 ( P l k 1 ) により媒介される疾患を治療するのに有用なアミノピリミジン化合物に関する。本発明は、異常な細胞成長および望ましくない細胞増殖に係る疾患状態の治療におけるこのようなアミノピリミジン化合物およびこの組成物の治療的用途にも関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

20

プロテインキナーゼは、多種多様の細胞過程の調節において中心的役割を果たし細胞機能の制御を維持する大きな群のタンパク質を示す。このようなキナーゼの一部として、a b l、AKT、b c r - a b l、B l k、B r k、B t k、c - k i t、c - m e t、c - s r c、c - f m s、CDK 1、CDK 2、CDK 3、CDK 4、CDK 5、CDK 6、CDK 7、CDK 8、CDK 9、CDK 10、c R a f 1、C S F 1 R、C S K、E G F R、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、E r k、F a k、f e s、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4、F G F R 5、F g r、f l t - 1、F p s、F r k、F y n、G S K 3、G S K 3、H c k、I G F - 1 R、I N S - R、J a k、K D R、L c k、L y n、M E K、M K 2、M S K 1、p 3 8、P D G F R、P I K、P K B、P K A、P R A K、P R K 2、P K C、P Y K 2、P 7 0 S 6、R O C K 2、r o s、t i e、t i e 2、T R K、Y e s、および Z a p 7 0 が挙げられる。このようなキナーゼの阻害が、重要な治療標的となっている。

30

#### 【0003】

P l k 1 は、種々のヒト腫瘍において過剰発現される有糸分裂特異的セリン/スレオニンタンパクキナーゼである。三種類の哺乳動物 P l k が同定されている; すなわち、P l k 1 が M 相および細胞質分裂中に発現され、一方、P l k 2 ( S n k ) および P l k 3 ( F n k ) が、細胞周期の他の相において発現される。これらの酵素は、同様の N 末端触媒領域、並びにポロボックスと呼ばれる高度に保存された配列を有する C 末端領域を特徴とする。P l k 1 は、中期において中央体および紡錘体極に、後期中に中心紡錘体において、および細胞質分裂中に中央体において局在化する。P l k 1 は、細胞中央体の成熟、二極性紡錘体の形成および、後期促進複合体の活性化に関係があると見なされてきた。

40

#### 【0004】

P l k 1 リン酸化基質は、有糸分裂の協調的進行を制御する 4 つのキー経路を調節する。抗体注入、ドミナントネガティブ P l k 1 の発現およびアンチセンス m R N A の減少を利用した P l k 1 機能の阻害によって、腫瘍細胞系において異常染色体分離、細胞周期停止および有糸分裂細胞死が生じるが、正常非形質転換初代細胞系における可逆的 G 2 停止は生じない。

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0005】

50

P1k1は、胸部、結腸直腸、非小細胞性肺、食道および卵巣ガンのような多くのヒト腫瘍において過剰発現されることが示された。これは、ガン細胞周期の調節において中心的役割を果たす。他の機能のうち、P1k1は、ガン細胞が分裂するステージである有糸分裂の開始、進行および退去を調節すると考えられる。その結果、ガン細胞においてP1k1を遮断すると、ガン細胞の分裂または有糸分裂が防止される。例えば、ガンを治療するために臨床業務で広く用いられている高度に成功した薬剤であるタキサンも、有糸分裂を遮断することにより作用する。しかしながら、これらの薬剤は、特に神経系統において、正常な非分裂中の細胞にかなりの副作用を引き起こす。P1k阻害剤は、特に、分裂中の細胞を標的とし、タキサンの望ましくない毒性を回避することができるかもしれない。抗ガン薬標的としてのP1k1の誘引性にも拘わらず、P1k1キナーゼの化学的阻害剤の発見に関して進展がほとんど報告されていない。

10

#### 【0006】

P1k1に結合および活性化または阻害する化合物を同定することにより、小分子によるP1k1の調節を達成することができる。Schwedeらは、2003年11月13日に公開された国際公開番号WO 03/093249において、P1k1の阻害剤として特定のチアゾリジノン誘導体およびチオフエン類似体を開示している。特定のチオフエン化合物も、P1kを阻害することが報告された。Andrewsらの2004年2月19日に公開された国際公開番号WO 03/093249。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

20

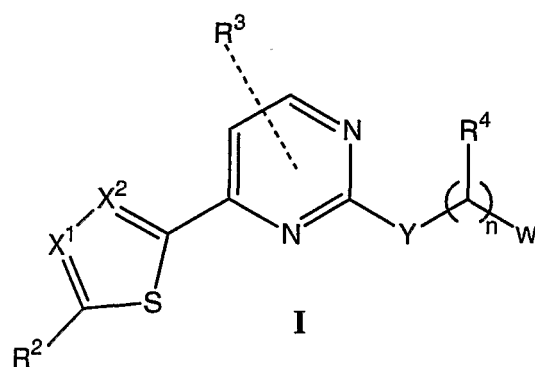
本発明は、P1k1により媒介される疾患または症状を治療するのに有用な新規化合物を包含する。本発明は、ガンのような異常細胞成長または不要な細胞増殖に係る疾患状態の治療における、このような化合物およびこの組成物の治療的用途も包含する。

#### 【0008】

一つの態様において、本発明は、式Iの化合物、またはこの医薬的に許容される塩、水和物もしくは立体異性体を含む。

#### 【0009】

#### 【化4】



30

(式中、X<sup>1</sup>はC-R<sup>1</sup>またはNであり、

X<sup>2</sup>はCHまたはNであり、

YはO、S、CH(R<sup>7</sup>)またはN(R<sup>7</sup>)であり、

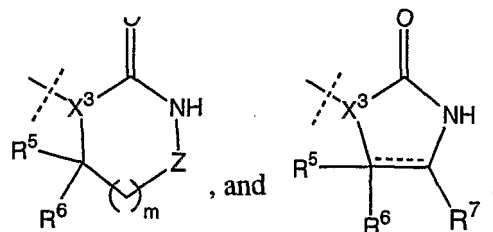
WはCN、

#### 【0010】

40



## 【化5】



から選択され、

ここで、 $m$ は0または1、 $X^3$ はCHまたはN、およびZは $CH_2$ または $C(O)$ であり、

$R^1$ および $R^2$ は、各々独立して、H、ハロ、CN、1以上のヘテロ原子により割り込まれてよい $C_1 - C_6$ アルキル、 $-(CR^8R^9)_t$ (アリール)、 $-(CR^8R^9)_t$ (ヘテロアリール)、 $-(CR^8R^9)_t$ (シクロアルキル)、 $-(CR^8R^9)_t$ (ヘテロシクリル)、 $-(CR^8R^9)_tN(R^{10})(R^{11})$ 、 $-(CR^8R^9)_tSO_2(R^{10})$ 、 $-(CR^8R^9)_tSO_2(N)(R^{10})(R^{11})$ 、 $-(CR^8R^9)_tSO_2$ (シクロアルキル)、 $-(CR^8R^9)_tSO(R^{10})$ 、または $-(CR^8R^9)_tS(R^{10})$ からなる群より選択され、または、 $R^1$ および $R^2$ は、これらが結合している炭素原子と一緒に becoming 結合して $C_3 - C_{10}$ ヘテロ環または炭素環を形成し

$R^3$ はH、OH、ハロ、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニルまたはアリールもしくはヘテロアリールであり、

$R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は、独立して、 $-H$ および $C_1 - C_6$ アルキルから選択され、

$R^5$ および $R^6$ は、独立して、 $-H$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルから選択され、または、 $R^5$ および $R^6$ は、これらが結合している原子と一緒に becoming 結合して3から6員炭素環またはヘテロ環を形成し、

$R^{10}$ および $R^{11}$ は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルから選択され、

ここで、 $n$ は1から6の整数であり、各 $t$ は0から2の整数であり、

ここで、前記アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロ環および炭素環部分は、アルカノイル、アルキルアミン、アミノ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル； $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミン、 $C_1 - C_6$ ジアルキルアミン、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル(ここで、各々が、1以上のヘテロ原子により割り込まれてもよい)；カルボキシル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 $-N=N-NH_2$ 、 $-C(O)_2-(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-C(O)_2-($ アリール)、 $-C(O)_2-($ ヘテロアリール)、 $-C(O)_2-($ シクロアルキル)、 $-C(O)_2-($ ヘテロシクリル)、 $-O-(C_1 - C_6$ ハロアルキル)、 $-O-(C_1 - C_6$ アルキル)アリール、 $-O-(C_1 - C_6$ アルキル)ヘテロアリール、 $-O-(C_1 - C_6$ アルキル)シクロアルキル、 $-O-(C_1 - C_6$ アルキル)ヘテロシクリル、 $-O-(C_1 - C_6$ アルキル)アミノ、 $-O-(C_1 - C_6$ アルキル)アルキルアミノ、 $-O-(C_1 - C_6$ アルキル)ジアルキルアミノ、 $-O-$ アリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-NHC(O)-(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)-(C_1 - C_6$ アルキレン)、 $-NHC(O)-($ アリール)、 $-NHC(O)-($ ヘテロアリール)、 $-NHC(O)-($ シクロアルキル)、 $-NHC(O)-($ ヘテロシクリル)、 $-NHC(O)-(C_1 - C_6$ アルキル)アリール、 $-NHC(O)$

$(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  ヘテロアリール、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  シクロアルキル、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  ヘテロシクリル、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  アミノ、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  アルキルアミン、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$  ジアルキルアミン、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) C(O) \text{ アミノ}$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) C(O) \text{ アルキルアミン}$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) C(O) \text{ ジアルキルアミン}$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) N(H) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) C(O)_2 - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) S(O)_2 (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O) - (C_1 - C_6 \text{ アルキル}) - S - (\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-NHS(O)_2 - (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O)_2 - (\text{アリール})$ 、 $-NHS(O)_2 - (\text{ヘテロアリール})$ 、 $-NHS(O)_2 - (\text{シクロアルキル})$ 、 $-NHS(O)_2 - (\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-NHS(O) (C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(O) (\text{アリール})$ 、 $-NHS(O) (\text{ヘテロアリール})$ 、 $-NHS(O) (\text{シクロアルキル})$ 、 $-NHS(O) (\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-NHS(C_1 - C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHS(\text{アリール})$ 、 $-NHS(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-NHS(\text{シクロアルキル})$  および  $-NH - S - (\text{ヘテロシクリル})$  から選択される 1 から 3 個の置換基で場合により置換されており、

10

ここで、前記置換基の各々は、さらに、アミノ、 $C_1 - C_6 \text{ アルキルアミン}$ 、 $C_1 - C_6 \text{ ジアルキルアミン}$ 、 $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$ 、 $C_1 - C_6 \text{ アルコキシ}$ 、 $C_1 - C_6 \text{ アルケニル}$ 、 $C_1 - C_6 \text{ ヒドロキシル}$  および  $C_1 - C_6 \text{ ヒドロキシアルキル}$  (各々が、八口で場合により置換されている)、シアノ、八口およびニトロから選択される 1 から 5 個の置換基で場合により置換することができる。 )。

20

#### 【0011】

一つの実施形態において、本発明は、Y が NH である式 I の化合物を含む。

#### 【0012】

もう一つの実施形態において、本発明は、n が 2 であり  $R^4$  が H である式 I の化合物を含む。

#### 【0013】

もう一つの実施形態において、本発明は、 $R^3$  が八口、八口アルキル、アリールまたは CN である式 I の化合物を含む。

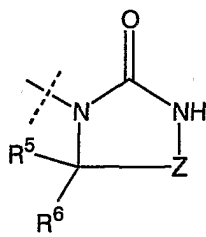
30

#### 【0014】

もう一つの実施形態において、本発明は、W が

#### 【0015】

#### 【化 6】



40

(式中、Z は  $CH_2$  または  $C(O)$  であり、 $R^5$  および  $R^6$  は、独立して、 $-H$  および  $C_1 - C_6 \text{ アルキル}$  から選択される。) である式 I の化合物を含む。もう一つの実施形態において、 $R^5$  および  $R^6$  は各々  $-CH_3$  である。

#### 【0016】

もう一つの実施形態において、本発明は、 $X^1$  および  $X^2$  が各々 CH である式 I の化合物を含む。もう一つの実施形態において、 $X^1$  は CH であり  $X^2$  は N である。もう一つの実施形態において、 $X^1$  は N であり  $X^2$  は CH である。

#### 【0017】

50

もう一つの実施形態において、本発明は、 $R^1$  および  $R^2$  が、各々独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $-(CR^8R^9)_t$  (アリール)、 $-(CR^8R^9)_t$  (ヘテロシクリル)、 $-(CR^8R^9)_tN(R^{10})(R^{11})$ 、 $-(CR^8R^9)_tSO_2(R^{10})$  または  $-(CR^8R^9)_tS(R^{10})$  からなる群より選択される、または、 $R^1$  および  $R^2$  が、これらが結合している炭素原子と一緒に結合して  $C_3 - C_{10}$  ヘテロ環または炭素環を形成する(ここで、 $t$  は 0 から 2 の整数であり、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、独立して、 $C_1 - C_6$  アルキル、アリールおよびヘテロシクリルから選択される。) 式 I の化合物を含む。

# 【0018】

もう一つの実施形態において、本発明は、1 - (2 - { 4 - [ 5 - (2 - アゼチジン - 10  
1 - イル - エトキシ) - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ] - 5 - プロモ - ピリミジン  
- 2 - イルアミノ } - エチル) - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;  
1 - (2 - { 4 - [ 5 - (2 - エチル - フェニルスルファニル) - チオフェン - 2 - イル  
] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル) - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2  
20 , 4 - ジオン ; 1 - (2 - { 4 - [ 5 - (2 - イソプロピルアミノ - エトキシ) - ベンゾ  
[ b ] チオフェン - 2 - イル ] - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ  
} - エチル) - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - (2 - { 5 -  
(1 H - インドール - 5 - イル) - 4 - [ 5 - (ピペリジン - 1 - スルホニル) - チオフ  
エン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル) - イミダゾリジン - 2 - オン ;  
1 - (2 - { 5 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - [ 5 - (ピペリジン - 1 - ス  
20 ルホニル) - チオフェン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル) - イミ  
ダゾリジン - 2 - オン ; 1 - (2 - { 5 - プロモ - 4 - [ 2 - (4 - フルオロ - フェニル  
アミノ) - チアゾール - 5 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル) - 5 , 5  
- ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - (2 - { 5 - プロモ - 4 - [ 2 - (メ  
チル - フェニル - アミノ) - チアゾール - 5 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ }  
- エチル) - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - (2 - { 5 - プ  
30 ロモ - 4 - [ 5 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イ  
ル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル) - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン -  
2 , 4 - ジオン ; 1 - (2 - { 5 - プロモ - 4 - [ 5 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ)  
- ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル) -  
30 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - (2 - { 5 - プロモ - 4 - [ 5  
- (2 - イソプロピルアミノ - エトキシ) - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ] - ピ  
リミジン - 2 - イルアミノ } - エチル) - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 -  
ジオン ; 1 - (2 - { 5 - プロモ - 4 - [ 5 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ)  
- ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル) - 5  
40 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - (2 - { 5 - プロモ - 4 - [ 5  
- (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ] - ピ  
リミジン - 2 - イルアミノ } - エチル) - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 -  
ジオン ; 1 - (2 - { 5 - プロモ - 4 - [ 5 - (4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) -  
チオフェン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル) - イミダゾリジン -  
40 2 - オン ; 1 - (2 - { 5 - プロモ - 4 - [ 5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (2  
- ヒドロキシ - エチル) - チオフェン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エ  
チル) - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - (2 - { 5 - プロモ  
- 4 - [ 5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (2 - イソプロピルアミノ - エチル) -  
チオフェン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル) - 5 , 5 - ジメチル  
- イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ; 1 - (2 - { 5 - プロモ - 4 - [ 5 - (4 - フルオ  
50 ロ - ベンジル) - 4 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - エチル) - チオフェン - 2 - イル ]  
- ピリミジン - 2 - イルアミノ } - エチル) - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 ,  
4 - ジオン ; 1 - (2 - { 5 - プロモ - 4 - [ 5 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (2  
- ピペリジン - 1 - イル - エチル) - チオフェン - 2 - イル ] - ピリミジン - 2 - イル

アミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 -  
 { 5 - プロモ - 4 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イ  
 ル - エチル) - チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5  
 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - プロモ - 4 - [ 5  
 - ( 4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ  
 } - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 -  
 プロモ - 4 - [ 5 - ( ピロリジン - 2 - イルメトキシ) - ベンゾ[ b ]チオフェン - 2 -  
 イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン  
 - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - クロロ - 4 - [ 2 - ( メチル - フェニル - アミノ)  
 - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチ  
 ル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - クロロ - 4 - [ 5 - ( 4 - フル  
 オロ - ベンジル) - 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - チオフェン - 2 - イル  
 ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2  
 , 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - クロロ - 4 - [ 5 - ( フルオロ - フェニルイミノ) - 4  
 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - [ 1, 3, 4 ]チアジアゾール - 2 - イル] - ピリミジン  
 - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン;  
 1 - ( 2 - { 5 - クロロ - 4 - [ 5 - ( 4 - メトキシ - フェニルアミノ) - [ 1, 3, 4  
 ]チアジアゾール - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジ  
 メチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - フルオロ - 4 - [ 2 - ( 4  
 - フルオロ - フェニルアミノ) - チアゾール - 5 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ  
 } - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 -  
 フルオロ - 4 - [ 2 - ( メチル - フェニル - アミノ) - チアゾール - 5 - イル] - ピリミ  
 ジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオ  
 ン; 1 - ( 2 - { 5 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 2 - イソプロピルアミノ - エトキシ) - ベ  
 ンゾ[ b ]チオフェン - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - エチル) - 5, 5  
 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - ( 2 - { 5 - フルオロ - 4 - [ 5 -  
 ( 4 - フルオロ - ベンジル) - チアゾール - 2 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ}  
 - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - プ  
 ロモ - 4 - { 2 - [ 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - チアゾール - 5 - イル  
 } - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2  
 , 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - プロモ - 4 - { 5 - ( 4 - フルオロ - ベンジル) - 4 -  
 [ 2 - ( 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - エチル] - チオフェン - 2 -  
 イル} - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン  
 - 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - プロモ - 4 - { 5 - ( 4 - フルオロ - ベンジル) -  
 4 - [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - チオフェン - 2 - イル}  
 - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2,  
 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - プロモ - 4 - { 5 - [ ( 4 - フルオロ - フェニル) - ヒド  
 ロキシ - メチル] - チアゾール - 2 - イル} - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル]  
 - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - プロモ - 4 -  
 { 5 - [ 2 - ( 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - エトキシ] - ベンゾ[ b ]チオフ  
 ェン - 2 - イル} - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 5, 5 - ジメチル - イミ  
 ダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - プロモ - 4 - { 5 - [ 2 - ( 3 - ヒドロ  
 キシ - ピロリジン - 1 - イル) - エトキシ] - ベンゾ[ b ]チオフェン - 2 - イル} - ピ  
 リミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 -  
 ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - プロモ - 4 - { 5 - [ 2 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イ  
 ル) - エトキシ] - ベンゾ[ b ]チオフェン - 2 - イル} - ピリミジン - 2 - イルアミノ  
 ) - エチル] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 -  
 プロモ - 4 - { 5 - [ 2 - ( イソプロピル - メチル - アミノ) - エトキシ] - ベンゾ[ b ]  
 チオフェン - 2 - イル} - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 5, 5 - ジメチ  
 ル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - クロロ - 4 - { 5 - ( 4 - フル

オロ - フェニル) - メチル - アミノ] - [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 2 - イル} - ピ  
 リミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 -  
 ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 4 - { 2 - [ ( 4 - フルオロ - フェニル) - ( 2 -  
 ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - チアゾール - 5 - イル} - ピリミジン - 2  
 - イルアミノ) - エチル] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 -  
 [ 2 - ( 5 - フルオロ - 4 - { 2 - [ ( 4 - フルオロ - フェニル) - ( 3 - ヒドロキシ -  
 プロピル) - アミノ] - チアゾール - 5 - イル} - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチ  
 ル] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - フルオロ  
 - 4 - { 2 - [ ( 4 - フルオロ - フェニル) - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル)  
 - アミノ] - チアゾール - 5 - イル} - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 5, 10  
 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 4 - { 2  
 - [ ( 4 - フルオロ - フェニル) - メチル - アミノ] - チアゾール - 5 - イル} - ピリミ  
 ジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオ  
 ン; 1 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 4 - { 5 - [ ( 4 - フルオロ - フェニル) - メチル - ア  
 ミノ] - チアゾール - 2 - イル} - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - 5, 5 -  
 ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - アミノ - ベンゾ  
 [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - エチル} -  
 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - ベンゼン  
 スルホニル - チオフェン - 2 - イル) - 5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - エ  
 チル} - イミダゾリジン - 2 - オン; 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - ベンジル - [ 1, 3, 4 ] 20  
 チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - クロロ - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - エチル} -  
 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - ベンジル  
 - チオフェン - 2 - イル) - 5 - プロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - エチル} - 5  
 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - ベンジル -  
 チオフェン - 2 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - エチル} - 5, 5 - ジメチル  
 - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - { 2 - [ 4 - [ 5 - ( 3 - フルオロ - ベンゼン  
 スルホニル) - チオフェン - 2 - イル] - 5 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル) - ピリミジ  
 ン - 2 - イルアミノ] - エチル} - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン  
 ; 1 - { 2 - [ 4 - [ 5 - ( 4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - チオフェン - 2 - イ  
 ル] - 5 - ( 3 - ヒドロキシ - フェニル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - エチル} - 30  
 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - { 2 - [ 5 - プロモ - 4 - ( 5  
 - ( 4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - { 2 - [ 2 - ( イソプロピルアミノ - メチル) -  
 ピロリジン - 1 - イル] - エチル} - チオフェン - 2 - イル) - ピリミジン - 2 - イルア  
 ミノ] - エチル} - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - { 2 - [ 5  
 - プロモ - 4 - ( 7 - フェニル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - チエノ [ 3, 2 - c ]  
 ピリジン - 2 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ] - エチル} - 5, 5 - ジメチル  
 - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 1 - { 2 - [ 5 - クロロ - 4 - ( 7 - フェニル - 4  
 ,  
 5, 6, 7 - テトラヒドロ - チエノ [ 3, 2 - c ] ピリジン - 2 - イル) - ピリミジン -  
 2 - イルアミノ] - エチル} - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 2 40  
 - [ 2 - ( 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル  
 アミノ] - 4 - ( 5 - ヨード - チオフェン - 2 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボニトリ  
 ル; 5, 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - { 4 - [ 5 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ  
 ) - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル] - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 -  
 イルアミノ} - エチル) - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 5, 5 - ジメチル - 1 - {  
 2 - [ 4 - ( 2 - フェニルスルファニル - チアゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イ  
 ルアミノ] - エチル} - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 5, 5 - ジメチル - 1 - { 2  
 - [ 4 - ( 5 - フェニルスルファニル - チオフェン - 2 - イル) - ピリミジン - 2 - イル  
 アミノ] - エチル} - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; N - ( 2 - { 2 - [ 2 - ( 5,  
 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチルアミノ] - ピリ 50

ミジン - 4 - イル } - ベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - イル ) - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミドから選択される、式 I の化合物を含む。

【 0 0 1 9 】

もう一つの態様において、本発明は、式 I の化合物の医薬的に許容される塩、水和物または溶媒和物を含む。

【 0 0 2 0 】

もう一つの態様において、本発明は、医薬的に許容されるキャリアおよび式 I の化合物を含む薬学的組成物を含む。

【 0 0 2 1 】

もう一つの態様において、本発明は、哺乳動物においてキナーゼ媒介疾患を治療する方法であって、この哺乳動物に、治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を含む。一つの実施形態において、疾患は、P l k 1 により媒介される疾患であり得る。

【 0 0 2 2 】

もう一つの実施形態において、本発明は、選択的キナーゼ活性を有する式 I の化合物、例えば、P l k 1 に対して大きな活性を有するが、異なるキナーゼに対しては小さなまたは最小限の活性しか有さない化合物を包含する。

【 0 0 2 3 】

本発明のもう一つの実施形態は、治療を必要としている被検体に、治療有効量の式 I の化合物を投与することにより異常細胞成長を治療することを含む。異常細胞成長は、良性成長または悪性成長であり得る。特に、異常細胞成長は、カルチノーマ、サルコーマ、リンフォーマまたは白血病であり得る。この方法の一つの実施形態において、異常細胞成長はガンであり、肺ガン、骨ガン、膵ガン、皮膚ガン、頭部または頸部のガン、皮膚または眼内メラノーマ、子宮ガン、卵巣ガン、直腸ガン、肛門領域のガン、胃ガン、結腸ガン、乳ガン、子宮ガン、ファロピー管のカルチノーマ、子宮内膜のカルチノーマ、子宮頸部のカルチノーマ、膣のカルチノーマ、女性外陰部のカルチノーマ、ホジキン病、食道ガン、小腸ガン、内分泌系のガン、甲状腺ガン、副甲状腺ガン、副腎ガン、軟部組織のサルコーマ、尿道ガン、陰茎ガン、前立腺ガン、慢性または急性白血病、リンパ球性リンフォーマ、膀胱ガン、腎臓または尿管のガン、腎細胞カルチノーマ、腎盂のカルチノーマ、中枢神経系 ( C N S ) の新生物、原発性 C N S リンフォーマ、脊髄軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、または前記ガンの 1 以上の組み合わせを含むが、これらに限定されない。本発明の方法は、小細胞肺カルチノーマ、非小細胞肺カルチノーマ、食道ガン、腎ガン、膵ガン、メラノーマ、膀胱ガン、乳ガン、結腸ガン、肝ガン、肺ガン、サルコーマ、胃ガン、胆管癌、中皮腫または前立腺ガンからなる群より選ばれるガンの患者を治療することを含む。前記方法のもう一つの実施形態において、前記異常細胞成長は良性増殖性組織であり、乾癬、良性前立腺肥大または再狭窄を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 2 4 】

もう一つの実施形態において、本発明は、治療または予防を必要としている患者においてガンを治療または予防する方法であって、この患者に、治療または予防有効量の式 I で示される化合物、および医薬的に許容される賦形剤、キャリアまたはビヒクルを投与することを含む方法を包含する。

【 0 0 2 5 】

もう一つの実施形態において、本発明は、治療または予防を必要としている患者においてガンを治療または予防する方法であって、この患者に、治療または予防有効量の式 I の化合物、および少なくとも一つのさらなる治療剤を投与することを含む方法を包含する。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 6 】

#### 4 . 1 定義

この明細書において以下の用語を用いる場合は、以下に定義されるように用いられる。

【 0 0 2 7 】

「含む」および「包含する」という用語は、ここで、開放された非限定的意味で用いら

10

20

30

40

50

れる。

#### 【 0 0 2 8 】

特記しない限り、ここで用いられる「アルキル」という用語は、1 から 2 0 個の炭素原子、好ましくは 1 から 1 0 個の炭素原子、最も好ましくは 1 から 4 個の炭素原子を有する飽和直鎖または分岐非環式炭化水素を意味する。代表的飽和直鎖アルキルとしては、メチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニルおよび n - デシルが挙げられ、飽和分岐アルキルとしては、イソプロピル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、イソペンチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、2 - メチルヘキシル、3 - メチルヘキシル、4 - メチルヘキシル、5 - メチルヘキシル、2, 3 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルペンチル、2, 4 - ジメチルペンチル、2, 3 - ジメチルヘキシル、2, 4 - ジメチルヘキシル、2, 5 - ジメチルヘキシル、2, 2 - ジメチルペンチル、2, 2 - ジメチルヘキシル、3, 3 - ジメチルペンチル、3, 3 - ジメチルヘキシル、4, 4 - ジメチルヘキシル、2 - エチルペンチル、3 - エチルペンチル、2 - エチルヘキシル、3 - エチルヘキシル、4 - エチルヘキシル、2 - メチル - 2 - エチルペンチル、2 - メチル - 3 - エチルペンチル、2 - メチル - 4 - エチルペンチル、2 - メチル - 2 - エチルヘキシル、2 - メチル - 3 - エチルヘキシル、2 - メチル - 4 - エチルヘキシル、2, 2 - ジエチルペンチル、3, 3 - ジエチルヘキシル、2, 2 - ジエチルヘキシル、3, 3 - ジエチルヘキシル等が挙げられる。アルキル基は、非置換または置換であり得る。

#### 【 0 0 2 9 】

特記しない限り、ここで用いられる「アルケニル」という用語は、2 から 2 0 個の炭素原子を有すると共に少なくとも一つの炭素 - 炭素二重結合を有する不飽和直鎖または分岐非環式炭化水素を意味する。アルケニルは好ましくは 2 から 1 0 個、最も好ましくは 2 から 4 個の炭素原子を有する。直鎖アルケニルとしては、例えば、ブト - 3 - エン、ヘクス - 4 - エンおよびオクト - 1 - エンが挙げられる。分岐鎖アルケニルとしては、例えば、2 - メチル - ブト - 2 - エン、1 - メチル - ヘクス - 4 - エンおよび 4 - エチル - オクト - 1 - エンが挙げられる。アルケニル基は置換または非置換であり得る。

#### 【 0 0 3 0 】

特記しない限り、ここで用いられる「アルキニル」という用語は、1 以上の炭素 - 炭素単結合が対応数の炭素 - 炭素三重結合により置換されているアルキル基を意味する。アルキニル基は、少なくとも 2 個の炭素原子を含まなくてはならず、置換または非置換であり得る。

#### 【 0 0 3 1 】

特記しない限り、ここで用いられる「ハロアルキル」という用語は、1 以上の水素がハロゲン原子により置換されているアルキル基を意味する。ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素または沃素原子である。

#### 【 0 0 3 2 】

特記しない限り、ここで用いられる「ヒドロキシアルキル」という用語は、1 以上の水素がヒドロキシル基により置換されているアルキル基を意味する。

#### 【 0 0 3 3 】

「アルコキシ」という用語は、式 - O - アルキルの構造を意味する。

#### 【 0 0 3 4 】

「アルキルスルホニル」という用語は、式 - S ( O )<sub>2</sub> - アルキルの構造を意味する。

#### 【 0 0 3 5 】

「アルキルアミン」および「ジアルキルアミノ」という用語は、それぞれ、式 - N - アルキルおよび - NH ( アルキル ) アルキル ( アルキルは前述のように定義される ) の構造を意味する。

#### 【 0 0 3 6 】

「アルカノイル」という用語は、単独でまたはもう一つの用語と組み合わせられて、「R

- C ( O ) - 」 ( 式中、「 R 」は前述のように定義されるアルキルラジカル、および「 - C ( O ) - 」はカルボニルラジカルである ) のタイプのラジカルを意味する。このようなアルカノイル基としては、例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、ヒドロキシアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、4 - メチルバレリル等が挙げられる。「アルカノイルアミノ」および「アルカノイルオキシ」という用語は、それぞれ、 - NH - アルカノイルおよび - O - アルカノイルを意味する。

【 0 0 3 7 】

「アルコシカルボニルアミノ」という用語は、式 - NH C ( O ) O - アルキルの構造を意味する。

【 0 0 3 8 】

「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、一般式 - NH S ( O ) <sub>2</sub> - アルキルの構造を意味する。

【 0 0 3 9 】

特記しない限り、ここで用いられる「アリール」という用語は、5 から 1 4 個の環原子を含み少なくとも一つの環が芳香族である炭素環または環系を意味する。炭素環式アリール基の環原子は、全て炭素原子である。アリール基としては、単環、二環または三環式基、並びに、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフチル等のようなベンゾ融合炭素環式部分が挙げられる。好ましくは、アリール基は、単環式環または二環式環である。代表的アリール基としては、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、フェナントレニルおよびナフチルが挙げられる。アリール基は、非置換または置換であり得る。

【 0 0 4 0 】

「ヘテロアリール」という用語は、1 以上、しかし全てではない環炭素原子がヘテロ原子により置換されているアリール基を意味する。ヘテロ原子としては、例えば、N、O、S および Si が挙げられる。ヘテロアリール基は、非置換または置換であり得る。

【 0 0 4 1 】

「シクロアルキル」という用語は、3 から 2 0 個の環炭素原子、好ましくは 3 から 1 0 個の環炭素原子を有する少なくとも一つの環を形成する不飽和または飽和炭化水素を意味する。シクロアルキル基中の環は、芳香族でない。シクロアルキル基は、非置換または置換であり得る。

【 0 0 4 2 】

「ヘテロシクリル」という用語は、少なくとも一つの、しかし全てではない環炭素原子がヘテロ原子により置換されているシクロアルキルを意味する。ヘテロ原子としては、例えば、NH、O および S が挙げられる。

【 0 0 4 3 】

ここに記載の本発明の化合物は、先に一般的に説明されているような、または本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種により例示されているような 1 以上の置換基により、場合により、置換されてよい。「場合により置換され」というフレーズは、「置換または非置換の」というフレーズと交換可能に用いられると解される。一般的に、「置換され」という用語は、「場合により」という用語が先行してもしなくても、所与の構造中で、水素ラジカルが特定の置換基のラジカルにより置換されることを指す。特記しない限り、場合により置換された基は、基の各置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造中の 2 以上の位置が、特定された基から選択される 2 以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、全ての位置において同じまたは異なってよい。本発明で想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定または化学的に可能な化合物の形成につながる組み合わせである。

【 0 0 4 4 】

「Plk1」という用語は、ポロ様キナーゼ 1 を指す。

【 0 0 4 5 】

「処理」という用語は、以下の事項を指す。



## 【 0 0 4 6 】

( i ) 疾患、障害および / または症状にかかりやすいが、これらを有するとは未だ診断されていない哺乳動物において、疾患、障害または症状が生じることを防止すること、

( i i ) 疾患、障害または症状を阻害する、すなわち、この進行を停止すること、および

( i i i ) 疾患、障害または症状を軽減する、すなわち、疾患、障害および / または症状、またはこの症候の 1 以上の退行を引き起こすこと。

## 【 0 0 4 7 】

「防止する」という用語は、本発明の化合物または組成物が、疾患を有すると診断された哺乳動物またはこのような疾患を進行させる危険性がある者において、ここに認識される疾患を防止する性能を意味する。この用語は、既にこのような疾患を患っているまたはこの症候を有する哺乳動物において、疾患のさらなる進行を防止することも包含する。

10

## 【 0 0 4 8 】

「哺乳動物」という用語は、非ヒト動物またはヒトを指す。

## 【 0 0 4 9 】

ここで用いられる「患者」または「被検体」という用語は、動物（例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット等）または、キメラおよびトランスジェニック動物および哺乳動物を含む哺乳動物を意味する。ガンの治療または予防において、「患者」または「被検体」という用語は、好ましくは、サルまたはヒト、最も好ましくはヒトを意味する。特定の実施形態において、患者または被検体はガンに苦しんでいる。

20

## 【 0 0 5 0 】

ここで用いられる「治療有効量」は、ガンのような症状または疾患の治療または予防において利点を提供する、この症状または疾患に係る症候を遅延または最少化する、または疾患もしくはこの原因を治癒または改善するのに十分な、本発明の式 I の化合物またはこのプロドラッグの量を指す。特に、治療有効量は、インビボで治療的利点を提供するのに十分な量を意味する。本発明の化合物の量に関して用いられた場合、この用語は、好ましくは、全体的治療を向上させる、症候または疾患の原因を軽減または回避する、またはもう一つの治療剤の治療効果またはもう一つの治療剤との相乗効果を高める非毒性量を包含する。

30

## 【 0 0 5 1 】

ここで用いられる「予防有効量」は、ガンのような症状または疾患を、またはガンの再発または転移を予防するのに十分な、本発明の化合物または他の有効成分の量を指す。予防有効量は、初期疾患またはこの疾患の再発もしくは拡散を防止するのに十分な量を指すことができる。この用語は、好ましくは、全体的予防を改善する、またはもう一つの予防もしくは治療剤の予防的効果またはこの相乗効果を高める非毒性量を包含する。

## 【 0 0 5 2 】

ここで用いられる「組み合わせ」は、2 以上の予防および / または治療剤を同時または順次用いることを指す。薬剤は、それぞれの効果が付加的または相乗的であるように選択および投与してよい。

40

## 【 0 0 5 3 】

ここで用いられる「医薬的に許容される塩」という用語は、無機および有機酸および塩基を含む医薬的に許容される非毒性酸または塩基から調製される塩を指す。式 I の化合物が塩基である場合、所望の医薬的に許容される塩は、当分野で利用できる任意の適した方法、例えば、遊離塩基を、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、または、有機酸、例えば、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸；ピラノシジル酸、例えば、グルクロン酸またはガラクトン酸；ヒドロキシ酸、例えば、クエン酸または酒石酸；アミノ酸、例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸；芳香族酸、例えば、安息香酸または桂皮酸；スルホン酸、例えば、p - トルエンスルホン酸またはエタンスルホン酸；等で処

50

理することにより調製することができる。式 I の化合物が酸の場合、所望の医薬的に許容される塩は適した方法、例えば、遊離酸を、無機または有機塩基、例えば、アミン（第一、第二または第三）、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物等で処理することにより調製することができる。適した塩の実例として、グリシンおよびアルギニンのようなアミノ酸、アンモニア、第一、第二および第三アミン、およびピペリジン、モルホリンおよびピペラジンのような環式アミンから誘導される有機塩、および、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムから誘導される無機塩が挙げられる。

#### 【0054】

「プロドラッグ」という用語は、投与後に異なる治療有効化学的単位に転化される化学的単位を意味することを意図している。

10

#### 【0055】

本発明の化合物は、1以上の非対称中心を含み、このために、ラセミ体およびラセミ混合物、スケールミック (scalemic) 混合物、単一エナンチオマー、個々のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として存在し得る。これらの化合物の全てのこのような異性体は、明らかに、本発明に含まれる。

#### 【0056】

特記しない限り、ここで用いられる「光学的に純粋な」または「立体的に純粋な」という用語は、ある化合物の一つの立体異性体を含むと共にこの化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、一つのキラル中心を有する立体的に純粋な化合物は、この化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。典型的な立体的に純粋な化合物は、約80重量%を超えるこの化合物の一つの立体異性体と、約20重量%未満のこの化合物の他の立体異性体を含み、より好ましくは、約90重量%を超えるこの化合物の一つの立体異性体と、約10重量%未満のこの化合物の他の立体異性体を含み、さらに好ましくは、約95重量%を超えるこの化合物の一つの立体異性体と、約5重量%未満のこの化合物の他の立体異性体を含み、最も好ましくは、約97重量%を超えるこの化合物の一つの立体異性体と、約3重量%未満のこの化合物の他の立体異性体を含む。

20

#### 【0057】

本発明の化合物は、互変異性の現象を示すことができる。式 I は明確に全ての可能な互変異性形を示すことはできないが、式 I は、描写した化合物の任意の互変異性形を表すことを意図しており、式で描写される特定の化合物形のみに限定されるべきでない。

30

#### 【0058】

##### 4.2 PLK1 活性により媒介される疾患状態の治療および予防の方法

本発明は、ガンのような PLK1 媒介疾患状態を治療または予防する方法を提供する。

#### 【0059】

##### 4.2.1 投与量

異常細胞成長またはガンのような疾患または症状の急性または慢性治療または予防における、本発明の式 I の化合物またはこの医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体の予防的または治療的投与量の程度は、この疾患の性質および重症度、および有効成分が投与される経路により変化する。投与量、およびある場合には投与頻度も、治療すべき異常細胞成長、個々の患者の年齢、体重および反応に従って変化する。適した投与法は、当業者により、このような因子を当然考慮して、容易に選択することができる。

40

#### 【0060】

ガンまたは症状の急性または慢性治療または予防における、本発明の式 I の化合物またはこの医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体の予防的または治療的投与量の程度は、この症状の性質および攻撃性、および有効成分が投与される経路により変化する。投与量、およびある場合には投与頻度も、治療すべき症状、個々の患者の年齢、体重および反応に従って変化する。適した投与法は、当業者により、このような因子を当然考慮して、容易に選択することができる。一つの実施形態において、投与量は、使用すべき特定の化合物、および患者の体重および症状に依存する。一般的に、日用量は、約

50

0.001から100mg/kg、好ましくは約1から25mg/kg、より好ましくは約1から約5mg/kgの範囲である。ガンを有するヒトの治療のために、一日に約1から4分割して一日当たり約0.1mgから約15gを、好ましくは一日当たり10mgから約12gを、より好ましくは一日当たり40mgから約500mgを投与する。一つの実施形態において、本発明の化合物は、一日に約1から4分割して一日当たり40mgから500mg投与する。さらに、薦められる日用量を、周期的に繰り返して、単一薬剤として他の治療剤と組み合わせて投与することができる。一つの実施形態において、日用量を、単一投与量で、または等量に分割した投与量で投与する。関連する実施形態において、薦められる日用量を、1週間当たり1回、1週間当たり2回、1週間当たり3回、1週間当たり4回または1週間当たり5回投与することができる。

10

#### 【0061】

本発明の化合物を投与して、この化合物を、患者の中で全身分布させることができる。関連する実施形態において、本発明の化合物は、体内で全身的效果を示すように投与される。

#### 【0062】

もう一つの実施形態において、本発明の化合物は、例えば接触可能な皮膚または食道ガンとしての症状により影響される部位に直接投与される。

#### 【0063】

もう一つの実施形態において、本発明の化合物は、経口、経粘膜（舌下、頬側、直腸、鼻腔または膣を含む）、非経口（皮下、筋肉内、ボラス注入、動脈内または静脈内を含む）、経皮または局所投与される。特定の実施形態において、本発明の化合物は、経粘膜（舌下、頬側、直腸、鼻腔または膣を含む）、非経口（皮下、筋肉内、ボラス注入、動脈内または静脈内を含む）、経皮または局所投与される。さらなる特定の実施形態において、本発明の化合物は、経口投与される。別の特定の実施形態において、本発明の化合物は、経口投与されない。

20

#### 【0064】

当業者に容易に理解されるように、異なる症状について異なる治療有効量を適用することができる。同様に、このような症状を治療または予防するのに十分であるが、従来の治療に係る悪影響を引き起こすには不十分であるまたは減少させるのには十分である量も、前述の投与量および投与頻度計画に含まれる。

30

#### 【0065】

##### 4.2.2 組み合わせ治療

本発明の特定の方法は、さらなる治療剤（すなわち、本発明の化合物以外の治療剤）を投与することをさらに含む。本発明の特定の実施形態において、本発明の化合物は、少なくとも一つの他の治療剤と組み合わせて用いることができる。治療剤には、抗生物質、制吐剤、抗鬱薬、および抗真菌剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、他の抗ガン剤、免疫調節剤、インターフェロン、インターフェロン、アルキル化剤、ホルモンまたはサイトカインを含むが、これらに限定されない。好ましい実施形態において、本発明は、抗ガン活性を示すさらなる治療剤を投与することを含む。

#### 【0066】

本発明の化合物および他の治療剤は付加的に、または好ましくは、相乗的に作用することができる。好ましい実施形態において、本発明の化合物を含む組成物が、同じ組成物の一部となり得るまたは本発明の化合物を含むものと異なる組成物中のもう一つの治療剤の投与と同時に投与される。もう一つの実施形態において、本発明の化合物は、もう一つの治療剤の投与の前にまたは後に投与される。別の実施形態において、本発明の化合物は、もう一つの治療剤での治療を以前に受けていないまたは同時に治療を受けていない患者に投与される。

40

#### 【0067】

一つの実施形態において、本発明の方法は、さらなる治療剤を用いることなく、本発明の1以上の式Iで示される化合物を投与することを含む。

50

## 【 0 0 6 8 】

## 4 . 3 薬学的組成物および剤形

本発明の式 I で示される化合物、またはこの医薬的に許容される塩、水和物、代謝産物または立体異性体を含む薬学的組成物および単一単位剤形も、本発明に含まれる。本発明の個々の剤形は、経口、経粘膜（舌下、頬側、直腸、鼻腔または膣を含む）、非経口（皮下、筋肉内、ボラス注入、動脈内または静脈内を含む）、経皮または局所投与に適している。本発明の薬学的組成物および剤形は、典型的に、1 以上の医薬的に許容される賦形剤も含む。無菌剤形も考えられる。

## 【 0 0 6 9 】

別の実施形態において、この実施形態に含まれる薬学的組成物は、本発明の式 I で示される化合物、またはこの医薬的に許容される塩、水和物または立体異性体、および少なくとも一つのさらなる治療剤を含む。さらなる治療剤としては、例えば、セクション 4 . 2 . 2 で先に列挙されたものが含まれるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 7 0 】

本発明の組成物、形状、および剤形のタイプは、典型的に、これらの用途に依存して変化する。例えば、疾患または関連疾患の急性治療において用いられる剤形は、同じ疾患の慢性治療において用いられる剤形よりも、多量の 1 以上の有効成分を含み得る。同様に、非経口剤形は、同じ疾患または障害を治療するために用いられる経口剤形よりも、少量の 1 以上の有効成分を含み得る。本発明に包含される特定の剤形が互いに変化するこれらのおよび他の様式は、当業者に容易に明らかとなる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 20 版、Mack Publishing, Easton PA 2000 を参照されたい。剤形としては、例えば、錠剤；カプレット；ソフト弾性ゼラチンカプセルのようなカプセル；カシェ剤；トローチ；ロゼンジ；分散剤；坐薬；軟膏；パップ剤（湿布）；ペースト剤；粉末剤；包帯剤；クリーム；プラスター；液剤；パッチ；エアロゾル（例えば、鼻腔スプレーまたは吸入剤）；ゲル；懸濁液（例えば、水性または非水性液状懸濁液、水中油エマルジョン、または油中水液状エマルジョン）、液剤およびエリキシルを包含する、患者への経口または経粘膜投与に適した液状剤形；患者への非経口投与に特に適した液状剤形；および、患者への非経口投与に適した液状剤形を提供するように再構成することができる無菌固形剤（例えば、結晶性または無定形固形剤）が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 7 1 】

賦形剤の量およびタイプと同様に、剤形中の有効成分の量および特定のタイプは、限定はされないが患者に投与される経路のような因子に依存して変化し得る。しかしながら、本発明の典型的剤形は、本発明の式 I の化合物、または、この医薬的に許容される塩、水和物または立体異性体を 0 . 1 mg から 1500 mg 含み、一日当たり約 0 . 01 から 200 mg / kg の投与量を提供する。

## 【 0 0 7 2 】

前記事項は、本発明の適切で重要な特徴を示す。当業者は、多くの変形および実施形態を考案し得ると解する。従って、添付の特許請求の範囲は、全てのこのような変形および実施形態を含むと解される。

## 【 0 0 7 3 】

## 5 . 実用例

式 I の化合物を、以下の合成スキームおよびそこに詳細に説明されている個々の実施例に従って調製した。これらの化合物は、Chemdraw Ultra, v . 7 . 0 . 1 中の AutoNom v . 2 . 2 を用いて名付けた。これらのスキームおよび実施例は、説明の目的のみで提供されており、本発明の範囲を制限することを意図していない。

## 【 0 0 7 4 】

特記しない限り、全ての材料は市場の供給業者から得、さらに精製することなく用いた。DMF、THF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> およびトルエンのような無水溶媒は、Aldrich Chemical Company から得た。空気感受性または湿度感受性化合物を含む

10

20

30

40

50

全ての反応は、窒素雰囲気下に行った。フラッシュクロマトグラフィーは、Aldrich Chemical Companyのシリカゲル(200から400メッシュ、60 Å)またはBiotageのプレパクト(pre-packed)カラムを用いて行った。薄層クロマトグラフィー(TLC)は、AnalttechのゲルTLCプレート(250 μm)を用いて行った。分取TLCは、Analttechのシリカゲルプレート(1000から2000 μm)を用いて行った。分取HPLCは、BeckmanまたはWaters HPLCシステム上で、移動相として0.1% TFA/H<sub>2</sub>Oおよび0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CNを用いて行った。流速は20 mL/分とし、グラジエント法を用いた。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、400 MHzで操作されている超電導FT NMRスペクトロメーター、またはVarian 300 MHzインスツルメントを用いて決めた。化学シフトは、内部標準テトラメチルシランからダウンフィールドでppmで表す。全ての化合物は、この指定された構造に一致するNMRスペクトルを示した。質量スペクトル(MS)は、Perkin Elmer-SCIEX API 165電気スプレー質量分析計(陽性および/または陰性)またはHP 1100 MSD LC-MS上で、電気スプレーイオン化および四重極検出を用いて決めた。全ての部は重量基準で、温度は特記しない限りセ氏度である。

# 【0075】

以下の略語を用いる。AcOHまたはHOAc(酢酸)、Ac<sub>2</sub>O(無水酢酸)、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(アルミナ)、AIBN(2,2'-アゾビスイソブチロニトリル)、Ar(アルゴン)、AgSO<sub>4</sub>(硫酸銀)、ATP(アデノシン三リン酸)、9-BBN(9-ボラピシクロ[3.3.1]ノナン)、BH<sub>3</sub>(ボラン)、BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル)、Boc(tert-ブチロキシカルボニル)、Boc<sub>2</sub>O(無水Boc)、BOP-Cl(ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸塩化物)、Br<sub>2</sub>(臭素)、BSA(ウシ血清アルブミン)、t-BuOH(tert-ブタノール)、CAN(硝酸アンモニウムセリウム(IV))、CH<sub>3</sub>CNまたはAcCN(アセトニトリル)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(ジクロロメタン)、CH<sub>3</sub>IまたはMeI(ヨードメタンまたはヨウ化メチル)、CCl<sub>4</sub>(四塩化炭素)、CCl<sub>3</sub>(クロロホルム)、CO<sub>2</sub>(二酸化炭素)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(炭酸セシウム)、DIEA(ジイソプロピルエチルアミン)、CuI(ヨウ化銅)、DCE(1,2-ジクロロエタン)、DEA(ジエチルアミン)、DEAD(アゾジカルボン酸ジエチル)、DIEA(ジイソプロピルエチルアミン)、dppf(1,1'-ジフェニルホスフィノフェロセン)、DMAP(4-(ジメチルアミノ)ピリジン)、DMAC(N,N-ジメチルアセトアミド)、DMF(ジメチルホルムアミド)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、DTT(ジチオスレイトール)、EDCまたはEDAC、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3(エチルカルボジイミド塩酸塩)、EGTA(エチレングリコール-ビス(アミノエチルエーテル))、N,N,N',N'(四酢酸)、EtOAc(酢酸エチル)、EtOH(エタノール)、Et<sub>2</sub>O(ジエチルエーテル)、Fe(鉄)、g(グラム)、h(時間)、HATU(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'(テトラメチルウロニウム)ヘキサフルオロホスフェート)、H<sub>2</sub>(水素)、H<sub>2</sub>O(水)、HCl(塩酸)、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(硫酸)、H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>(ヒドラジン)、HCOEt(ホルムアルデヒド)、HCOOH(蟻酸)、HCO<sub>2</sub>Na(蟻酸ナトリウム)、HOAc、AcOH(酢酸)、HOAt(1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール)、HOBt(ヒドロキシベンゾトリアゾール)、iPrOH、i-PrOH(イソプロパノール)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(炭酸カリウム)、KHMDs(カリウムヘキサメチルシラザン)、KNO<sub>3</sub>(硝酸カリウム)、KOAc(酢酸カリウム)、KOH(水酸化カリウム)、LAHまたはLiAlH<sub>4</sub>(水素化アルミニウムリチウム)、LDA(リチウムジイソプロピルアミド)、LiCl(塩化リチウム)、LiHMDs(リチウムヘキサメチルジシラジド)、LiOH(水素化リチウム)、LiN(TMS)<sub>2</sub>(リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)、MeOH(メタノール)、MgCl<sub>2</sub>(塩化マグネシウム)、NgSO<sub>4</sub>(硫酸マグネシウム)、mg

10

20

30

40

50

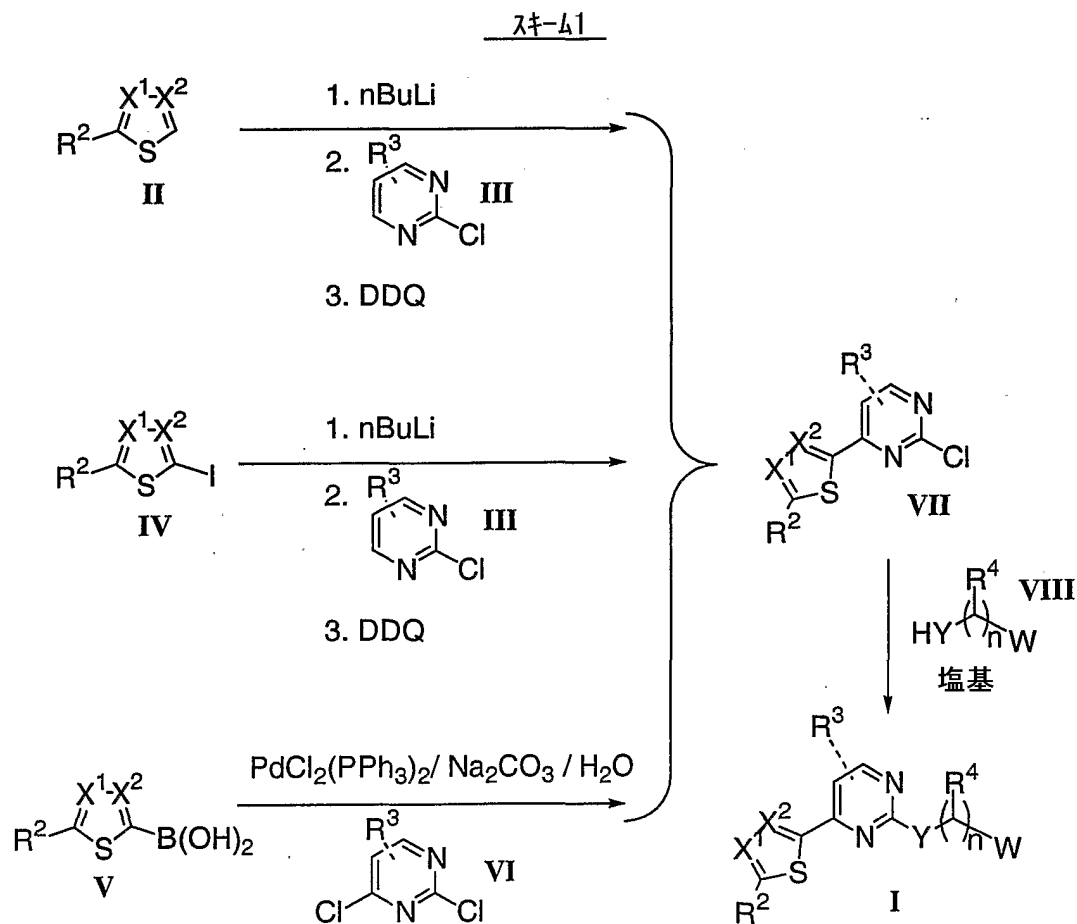
(ミリグラム)、min (分)、mL (ミリリットル)、 $\text{NnCl}_2$  (塩化マンガン)、  
 NBS (N - プロモスクシンイミド)、NMO (4 - メチルモルホリン)、N - オキシド、  
 NMP (N - メチルピロリドン)、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (硫酸ナトリウム)、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$   
 (メタ亜硫酸ナトリウム)、 $\text{NaHCO}_3$  (重炭酸ナトリウム)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (炭酸ナ  
 トリウム)、NaCl (塩化ナトリウム)、NaH (水素化ナトリウム)、NaI (ヨウ  
 化ナトリウム)、NaOH (水酸化ナトリウム)、NaOMe (ナトリウムメトキシド)、  
 NaOtBu (ナトリウムtert - ブトキシド)、NaCNBH<sub>3</sub> (シアノ水素化ホ  
 ウ素ナトリウム)、NaBH<sub>4</sub> (水素化ホウ素ナトリウム)、 $\text{NaNO}_2$  (硝酸ナトリウ  
 ム)、 $\text{NaBH(OAc)}_3$  (トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム)、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (塩  
 化アンモニウム)、 $\text{N}_2$  (窒素)、Pd/C (炭素上パラジウム)、 $\text{PdCl}_2$ 、(P  
 Ph<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (パラジウムクロライドビス(トリフェニルホスフィン))、 $\text{Pd}_2(\text{dba})$   
<sub>3</sub> (パラジウムジベンジリデンアセトン)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (1, 1 - ビス(ジ  
 フェニルホスフィノ)フェロセン、塩化パラジウム)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (パラジウ  
 ムテトラキストリフェニルホスフィン)、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (水酸化パラジウム)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$   
 (酢酸パラジウム)、PMB (パラメトキシベンジル)、 $\text{POCl}_3$  (オキシ塩化リン)、  
 PPh<sub>3</sub> (トリフェニルホスフィン)、PtO<sub>2</sub> (酸化白金)、RT (室温)、SiO<sub>2</sub> (シリカ)、  
 SOCl<sub>2</sub> (塩化チオニル)、TBAL (ヨウ化テトラブチルアンモニウム)、TBTU (O - (1H -  
 ベンザトリアゾール - 1 - イル))、N, N, N, N (テトラメチルウロニウム) テトラフル  
 オロボレート、TEA (トリエチルアミン)、 $\text{Tf}_2\text{NPh}$  (N - フェニルトリフル  
 オロメタンスルホンイミド)、TFA (トリフル  
 オロ酢酸)、THF (テトラヒドロフラン)、TPAP (過ルテニウム酸テトラプロピ  
 ルアンモニウム)、Tris - HCl (トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩酸塩)、  
 およびZn (亜鉛)。

【0076】

10

20

## 【化 7】



## 【0077】

式Iの特定の実施形態を、スキーム1に概略するように合成することができる。限定はされないがn-BuLi、tert-BuLiまたはLDAを含む強塩基を用いて式IIの脱プロトン化または式IVの金属化を行い、続いて、式IIIにより処理し、続いて、DDQを含む酸化剤で処理することにより式VIIを与える。

## 【0078】

または、SuzukiカップリングまたはStilleカップリングのようなC-C結合形成を含む他の方法により、式VIIの化合物を調製することができる(式Vのボロン酸と式VIのクロロピリミジンとのカップリングにより例示される)。式VIIを、好ましくは塩基および熱の存在下にクロロ置換基を式VIIIにより置換することにより式Iに転化することができる。

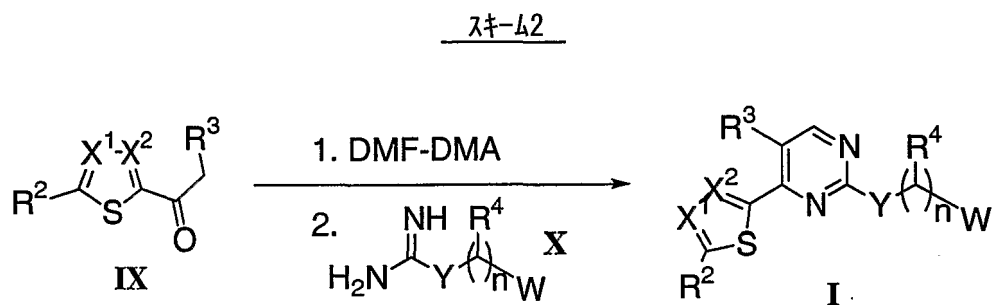
## 【0079】

10

20

30

【化 8】



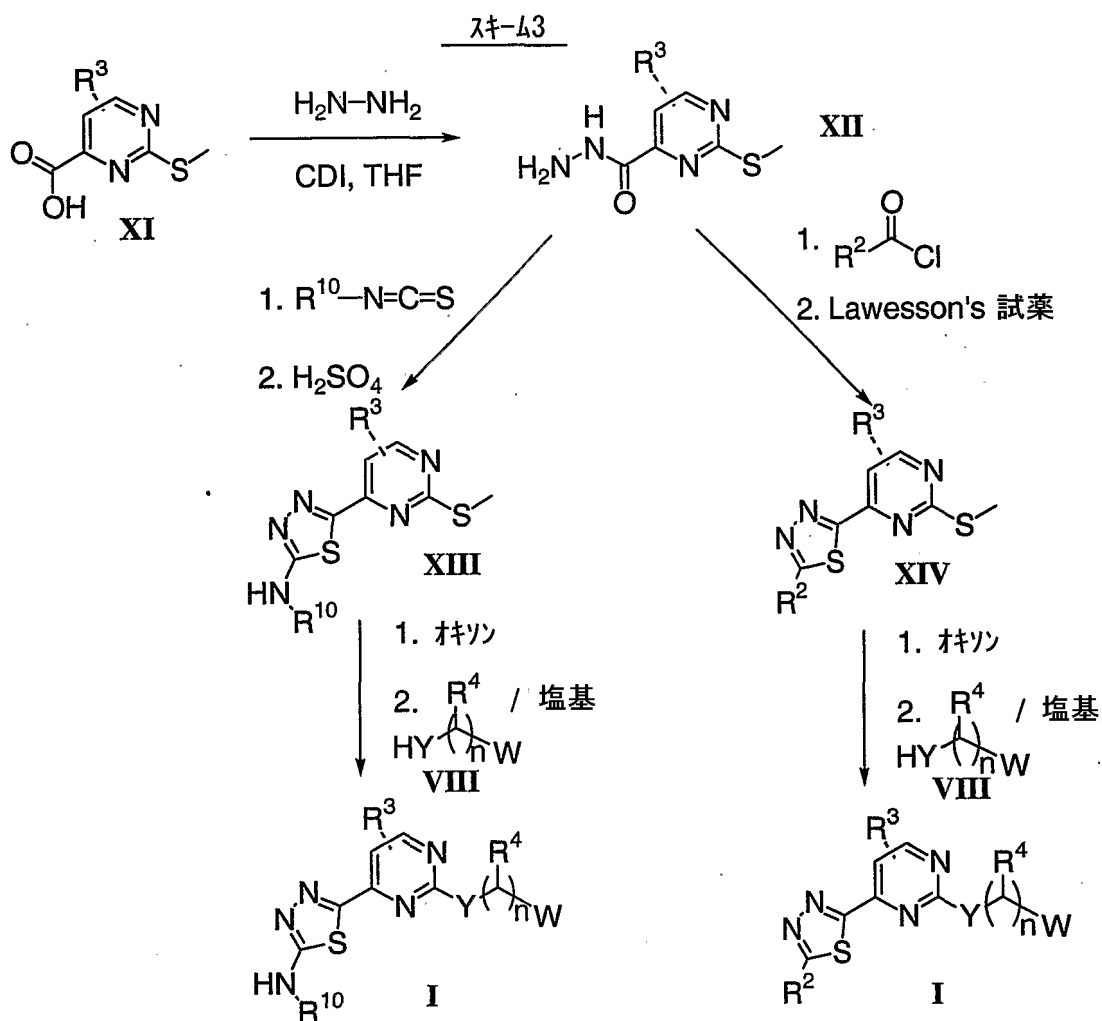
10

【0080】

式 I の特定の実施形態を、スキーム 2 に概略されるように、式 IX の化合物を式 X で示されるアミジンまたはグアニジン誘導体で処理することにより、都合良く調製することができる。

【0081】

【化 9】



20

30

40

【0082】

式 I の化合物が、ピリミジン核の 4 位に結合しているチアジアゾール部分を含む場合、特定の実施形態をスキーム 3 に概略するように合成することができる。アミドカップリング技術を利用して式 XI をヒドラジンとカップリングすると、式 XII のヒドラジドが得られる。これを、イソチオシアネートで処理し、続いて、硫酸のような脱水剤を用いて環

50



化して、式X I I Iの化合物を得る、または、酸塩化物またはクロロ蟻酸塩、続いてLawesson's試薬で処理することにより式X I Vの化合物を得ることができる。式X I I IおよびX I Vの化合物を、オキシソンのような酸化剤で処理することにより対応するスルホンに転化し、次に、式V I I Iで処理することにより式Iの化合物を得ることができる。この後者の転換（式X I Vから式Iへ）を、スキーム1に示す化学反応の修飾の一部として利用することもできる。

#### 【0083】

式Iの化合物のさらなる構造的同化を、当業者に公知の方法、および/または、式Iのさらなる例を提供する以下の実施例に記載の方法により行うことができる。

#### 【実施例1】

#### 【0084】

1 - (2 - アミノエチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) { 2 - [ (シアノ - ジメチル - メチル) - アミノ ] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

(2 - アミノエチル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル (25.07 g, 156.5 mmol) を EtOH (500 mL) に溶解し、アセトン (13.75 mL, 187 mmol) で処理し、攪拌下の溶液を氷浴中で冷却した。30 分間攪拌後、TMS - CN (62 mL, 465 mmol; 注意 - 毒性) を1時間かけて滴下により加えた。この溶液を16時間攪拌し、徐々に室温まで温めた。この溶液を減圧下に濃縮 [ 注意: HCN ガスが発生: 換気フードの後方に通気しているドライポンプを用いた ] して、淡黄色固形物を得た。これを EtOAc (100 mL) に溶解し、濃縮して粘性油状物を得た。ヘキサン (500 mL) を迅速に加え、得られる混合物を、濃厚白色結晶性沈澱が形成されるまで激しく攪拌した。混合物を、30 分間放置し、結晶化生成物 (30.0 g) を濾過により集め、少量のヘキサンで洗って白色結晶性固形物を得た。濾液を減圧下に濃縮して粘性ガム (5 g) を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィー [ 注意: 生成物はシリカゲルにやや不安定で、カラム上に長時間放置すると分解する ] にて EtOAc で溶離することにより急速に精製して、さらに 1.7 g の生成物を得、これを再結晶化材料と併せた。合計収率 = 31.7 g, 89%。

#### 【0085】

<sup>1</sup>H NMR: (d<sub>6</sub> - DMSO, 400 MHz) 6.64 (1 H, t), 2.83 (2 H, m), 2.60 (1 H, t), 2.41 (2 H, m), 1.21 (9 H, s), 1.17 (6 H, s)。

#### 【0086】

(ii) 1 - (2 - アミノエチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン:

{ 2 - [ (シアノ - ジメチル - メチル) - アミノ ] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (31.7 g, 139.5 mmol) をジクロロメタン (500 mL) に溶解し、攪拌下の溶液を氷浴中で冷却した。15 分後、イソシアン酸クロロスルホニル (14.5 mL, 23.6 g, 167 mmol) をシリンジにより2分間かけて加え、得られる溶液をさらに30分間攪拌した。溶液を減圧下に濃縮して、淡黄色ガムを得た。水 (500 mL) を加え、混合物を油浴 (浴温 101 °C) 中で20時間加熱し、この間に、固形物は溶液になった。得られる淡褐色溶液を冷却し、30分間放置してから、縦溝付き濾紙を通して濾過した (微量の油状残渣を除去する)。この溶液を、MeOH (2 L) で続いて水 (2 L) で予め整えておいたSCXイオン交換樹脂 (800 g; Varian Cat 12213040) を充填した3インチ径フラッシュカラムに適用した。この樹脂を、水 (2 L) で続いて MeOH (2 L) で洗い、次に、生成物を MeOH (2.4 L) 中の 2 M NH<sub>3</sub> で溶離した。減圧下に濃縮して、生成物を淡褐色吸湿性泡状物として得た。これを MeOH (150 mL) に溶解し、縦溝付き濾紙を通して濾過し、減圧下に濃縮して純生成物 (16.7 g, 70%) を得た。フラッシュクロマトグラフィー (DCM: MeOH: NH<sub>4</sub>OH; 80:20:1 v/v/v) により最終的精製を行って

10

20

30

40

50

綿毛状の白色固形物を得た。

【0087】

$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{d}_6$ -DMSO, 400 MHz) 3.60 (bs, NH &  $\text{H}_2\text{O}$ ), 2.93 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 2.45 (2, t,  $\text{CH}_2$ ), 1.06 (6, s,  $\text{C}(\text{Me})_2$ ). MS ( $\text{M}^+$ )  $^+ 172$ .

【0088】

実施例2から11は、実施例1と類似の方法により調製した。

【実施例2】

【0089】

1-(2-アミノエチル)-1,3-ジアザ-スピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン 10

MS ( $\text{M} + \text{H}$ )  $^+ 212$ .

【実施例3】

【0090】

1-(2-アミノエチル)-8-メチル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

MS ( $\text{M} + \text{H}$ )  $^+ 227$ .

【実施例4】

【0091】

1-(2-アミノエチル)-1,3-ジアザ-スピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオン 20

MS ( $\text{M} + \text{H}$ )  $^+ 198$ .

【実施例5】

【0092】

1-(2-アミノエチル)-5-フェニル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

MS ( $\text{M} + \text{H}$ )  $^+ 220$ .

【実施例6】

【0093】

5-(2-アミノエチル)-5,7-ジアザ-スピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン 30

MS ( $\text{M} + \text{H}$ )  $^+ 184$ .

【実施例7】

【0094】

1-(2-アミノエチル)-5-エチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

MS ( $\text{M} + \text{H}$ )  $^+ 186$ .

【実施例8】

【0095】

1-(2-アミノエチル)-5-ベンジル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

MS ( $\text{M} + \text{H}$ )  $^+ 234$ . 40

【実施例9】

【0096】

1-(2-アミノエチル)-5-ジメチルアミノメチル-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

MS ( $\text{M} + \text{H}$ )  $^+ 215$ .

【実施例10】

【0097】

1-(2-アミノエチル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

MS ( $\text{M} + \text{H}$ )  $^+ 158$ .

【実施例11】

## 【0098】

1 - (2 - アミノエチル) - 5 - ペンジル - 5 - メチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 248。

## 【実施例12】

## 【0099】

3 - (2 - アミノエチル) - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩

(2 - アミノエチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (14 . 4 g , 90 mmol) を DCM (100 mL) に溶解し、イソシアナト酢酸エチルエステル (11 . 6 g , 90 mmol) を DCM (100 mL) 中に含む30分間かけて滴下により加えた溶液で処理した。得られる溶液を1時間攪拌し、濃縮して淡色ガムを得た。5 N HCl 水溶液 (250 mL) を加え、混合物を溶解するまで攪拌した。得られる溶液を100 で16時間加熱し、濃縮し、水 (250 mL) を加え、溶液を再び濃縮して固形物を得た。エタノール (100 mL) を加え、混合物を再び濃縮した。エタノール (150 mL) を加え、混合物を16時間攪拌して、生成物を微細白色粉末として得、これを濾過により集めた。収率 = 14 . 7 g , 91 %。MS (M + H)<sup>+</sup> 144。

## 【実施例13】

## 【0100】

1 - (2 - アミノエチル) - 1 , 3 - ジヒドロイミダゾール - 2 - オン

(i) [2 - (2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

3 - (2 - アミノエチル) - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン塩酸塩 (14 . 7 g , 82 mmol) を DCM (300 mL) 中に懸濁し、DIPEA (28 mL , 160 mmol) を加えた。混合物を15分間攪拌し、次に、BOC<sub>2</sub>O (19 . 7 g , 90 mmol) を加えた。懸濁液を1時間攪拌し、次に、DMF (45 mL) を加えた。攪拌下の懸濁液は、次の数時間かけて次第に透明な溶液となった。さらに16時間攪拌して、その後、濃厚沈澱が形成された。混合物を減圧下に乾燥するまで濃縮し、最後の微量のDMFの除去を確保し、次に、沸騰しているEtOAc (200 mL) に溶解した。ヘキサン (800 mL) を加え、混合物を冷却し、1時間放置した。得られる生成物を濾過により集めた。収率 = 14 . 6 g , 73 %。

## 【0101】

(ii) [2 - (5 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

[2 - (2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (14 . 6 g , 60 mmol) を THF (1 . 5 L) に溶解し、滴下により加えたTHF (77 mL , 77 mmol) 中の1 . 0 M LiAlH<sub>4</sub> で処理した。初期の激しい泡立ちは沈静し、溶液は不透明白色になった。混合物を16時間攪拌し、次に、クエンチした (i . 水2 . 0 mL、ii . 4 M NaOH水溶液2 . 0 mL、iii . 水10 mL) 。混合物を濾過し、得られる濾液を濃縮して固形物12 . 1 gを得た。これを熱いEtOAc 100 mLに溶解し、EtOAcで予め洗ったシリカ250 gに適用した (熱い) 。生成物を、EtOAc 2 % MeOH / EtOAc 5 % MeOH / EtOAcで溶離することにより白色固形物として単離した (7 . 85 g , 53 %) 。この化合物は、多くの有機溶媒に対して溶解性が小さい。

## 【0102】

(iii) 1 - (2 - アミノエチル) - 1 , 3 - ジヒドロイミダゾール - 2 - オン

[2 - (5 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (7 . 85 g , 32 mmol) を DCM (250 mL) に懸濁し、TFA (100 mL) を DCM (250 mL) 中に含む溶液を、攪拌下の懸濁液に10分間かけて加え、溶解した。溶液を16時間攪拌し、濃縮し、MeCNと共に沸かせた。得られる生成物のTFA塩をMeOH (10 mL) に溶解し、SCX樹脂50

10

20

30

40

50

g 上で精製し、MeOHで洗い、MeOH中の2M NH<sub>3</sub>で溶離除去した。濃縮して、生成物を淡黄色油状物として得た(3.66g, 90%)。MS (M+H)<sup>+</sup> 128。

#### 【実施例14】

##### 【0103】

1 - (2 - アミノ - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 - オン  
(i) [2 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル  
{2 - [(シアノ - ジメチル - メチル) - アミノ] エチル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル(0.74g, 3.3mmol)をTHF(2mL)に溶解し、氷浴中で冷却し、LiAlH<sub>4</sub>をEt<sub>2</sub>O(6.5mL, 6.5mmol)中に含む1.0M溶液を滴下により加えた。得られる懸濁液を、氷浴中で3時間攪拌し、次に、クエンチした(i. 水0.17mL、ii. 4M NaOH水溶液0.17mL、iii. 水0.84mL)。得られる混合物をTHF(50mL)で希釈し、15分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して油状物を得た。油状物をTHF(10mL)に溶解し、DIPEA(1.4mL)を加え、混合物を氷浴中で攪拌した。クロロ蟻酸 p - ニトロフェニル(800mg, 4.0mmol)をTHF(8mL)中に含む溶液を滴下により加え、得られる黄色溶液を16時間攪拌した。混合物を濃縮し、DCM(50mL)に溶解し、0.5M HCl(50mL)で、続いて飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)で洗った。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、生成物を淡黄色ガム(450mg, 54%)として得た。

##### 【0104】

(ii) 1 - (2 - アミノ - エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 - オン  
[2 - (5, 5 - ジメチル - 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル(450mg, 1.75mmol)をDCM(5mL)に溶解し、TFA(1mL)を加えた。混合物を16時間放置し、濃縮し、SCXイオン交換クロマトグラフィーにより精製して、生成物を黄色油状物として得た(256mg, 93%)。

#### 【実施例15】

##### 【0105】

1 - (2 - アミノエチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2(3H) - オン  
(i) 2 - (2 - ニトロフェニルアミノ)エチルカルバミン酸 tert - ブチル  
1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン(2g, 14.2mmol)、2 - アミノエチルカルバミン酸 tert - ブチル(2.7g, 17.0mmol)およびトリエチルアミン(1.7g, 2.4mmol)をテトラヒドロフラン中に含む混合物を、7時間還流した。室温まで冷却後、水100mLを加え、混合物を酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。併せた有機層を、ブライン(150mL)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を除去し、生成物をさらに精製することなく次のステップで用いた。

##### 【0106】

(ii) 2 - (2 - アミノフェニルアミノ)エチルカルバミン酸 tert - ブチル  
2 - (2 - ニトロフェニルアミノ)エチルカルバミン酸 tert - ブチル(400mg)およびパラジウム(活性炭上10%、20mg)をエタノール(50mL)中に含む混合物を、水素(1気圧)雰囲気下に5時間攪拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、メタノールで洗った。溶媒を除去し、生成物をさらに精製することなく次のステップで用いた。

##### 【0107】

(iii) 2 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル)エチルカルバミン酸 tert - ブチル  
1, 1 - カルボニルジイミダゾール(0.36g, 2.23mmol)を、2 - (2 - アミノフェニルアミノ)エチルカルバミン酸 tert - ブチル(0.56g, 2.23mmol)をジクロロメタン(15mL)中に含む溶液に加え、室温で一晩攪拌した。水(

50 mL)を加え、混合物をジクロロメタン(3×50 mL)で抽出した。併せた有機層をブライン(50 mL)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を除去し、生成物をカラムクロマトグラフィーにて酢酸エチル/ヘキサン(1:3)で溶離することにより標記化合物を得た(230 mg, 37%)。

【0108】

(iv) 1-(2-アミノエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン

2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチルカルバミン酸tert-ブチル(200 mg)を、ジエチルエーテル中の塩化水素溶液(1 M)15 mLに加え、混合物を室温で5時間攪拌した。溶媒を蒸発させることにより、標記化合物を白色塩酸塩として得た(100%)。

10

【実施例16】

【0109】

N-[2-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-グアニジン塩酸塩

1-(2-アミノ-エチル)-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(5.00 g, 29 mmol)およびピラゾール-1-カルボキシアミジン塩酸塩(4.28 g, 29 mmol)を、MeCN(100 mL)に加え、還流下に16時間加熱した。混合物を冷却し、上澄みMeCN層をデカンテーションにより除去し、残留ガムをMeCNで2回洗った。ガムをMeOH(100 mL)に溶解し、濃縮して生成物を泡状物として得た。収率=7.29 g, 100%。

20

【0110】

MS(M+H)<sup>+</sup> 214。

【0111】

実施例17から18は、実施例16と類似の方法により調製した。

【実施例17】

【0112】

N-[2-(2-オキソ-イミダゾリジン-1-イル)-エチル]-グアニジン塩酸塩

MS(M+H)<sup>+</sup> 172。

【実施例18】

30

【0113】

N-[2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-イミダゾール-1-イル)-エチル]-グアニジン塩酸塩

MS(M+H)<sup>+</sup> 170。

【実施例19】

【0114】

1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール

(i) 5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル

チオグリコール酸メチル(19.62 mL, 0.216 mol)を、95%水素化ナトリウム(5.99 g, 0.237 mol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(400 mL)中に含む攪拌下の懸濁液に、窒素雰囲気下に室温で、シリンジポンプを介して滴下により加えた(注意:水素発生)。添加完了時に、反応液を10分間攪拌し、次に、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド(40.0 g, 0.216 mol)をDMF(120 mL)中に含む溶液を加えた。溶液はオレンジ色になり、穏やかな発熱が観察された。1時間後、この時点で黄色になった混合物を100℃で5時間加熱した。混合物は、見た目が琥珀色になった。室温まで冷却後、混合物を、1N塩酸水溶液(500 mL)に注いだ。得られる黄色沈澱を濾過除去し、水(250 mL)で洗った。固形物を熱いメタノール/酢酸エチル(1:1)(1000 mL)中に懸濁し、室温まで冷却させた。得られる固形物を濾過除去し、風乾して5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(33.77 g, 66%)を褐色無定形固形物として得た。

40

50

## 【0115】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz) 3.92 (s, 3H), 8.32 (dd,  $J$  = 9, 2 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.00 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H)。

## 【0116】

(ii) 5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(32.49g, 0.137)をメタノール(400mL)および1N水酸化ナトリウム水溶液(150mL)中に含む懸濁液を1時間加熱還流し、その後、全てが溶液になった。室温まで冷却後、溶液を、濃塩酸で酸性化した。得られる固形物を濾過除去し、水(3×50mL)で洗い、風乾し、次に、60の真空炉内に20時間置いて5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(29.87g, 98%)をクリーム色無定形固形物として得た。

10

## 【0117】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz) 8.30 (dd,  $J$  = 9, 2 Hz, 1H), 8.35 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 13.89 (br.s., 1H)。

## 【0118】

(iii) 5-ニトロベンゾ[b]チオフェン

銅(8.18g, 0.129mol)を、5-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(28.73g, 0.129mol)とキノキサリン(160mL)の機械的に攪拌しているスラリーに加えた。濃厚混合物を190に加熱した。加熱時、攪拌は容易になり、170前後でガス発生が観察された。ガス発生は40分後に停止し、反応混合物を一晩、室温に冷却させた。次に、混合物を粉碎氷に注ぎ、濃塩酸で酸性化した。得られた褐色懸濁液を、ジエチルエーテル(4×400mL)と一緒に温めた。エーテル層を併せ、2N塩酸水溶液(300mL)、水(300mL)、およびブライン(300mL)で洗い、次に、分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。粗黄色固形物(26g)を、熱いアセトン(175mL)から再結晶させて5-ニトロベンゾ[b]チオフェン(15.58g, 68%)を淡黄色結晶として得た。

20

## 【0119】

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO, 400 MHz) 7.63 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J$  = 9, 2 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 8.75 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H)。

30

## 【0120】

(iv) ベンゾ[b]チオフェン-5-アミン

5-ニトロベンゾ[b]チオフェン(3.09g, 17.0mmol)および炭素上10%パラジウム(Aldrich cat. No. 20, 569-9)(150mg)をエタノール(90mL)中に含む混合物を、3バールの水素雰囲気下にParrフラスコ中で振り混ぜた。16時間後、セライトパッド上で触媒を濾過除去し、エタノール(2×30mL)で洗った。濾液を減圧下に蒸発させてベンゾ[b]チオフェン-5-アミン(2.57g, 100%)を暗紫色無定形固形物として得た。

40

## 【0121】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 3.70 (br.s., 2H), 6.78 (dd,  $J$  = 8.61, 1.96 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 2.35 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 5.09 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 5.48 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.61 Hz, 1H)。

## 【0122】

(v) 1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2,5-ジメチル-1H-ピロール

ベンゾ[b]チオフェン-5-アミン(2.48g, 17.0mmol)、ヘキサン-

50

2, 5 - ジオン ( 1 . 9 5 m L , 1 7 . 0 m m o l ) および氷酢酸 ( 0 . 2 m L ) をベンゼン ( 3 5 m L ) 中に含む攪拌下の溶液を、Dean - Stark ヘッド下に加熱還流した。1 4 時間後、反応液を室温まで冷却し、ジエチルエーテル ( 4 0 m L ) で希釈し、2 N 塩酸水溶液 ( 3 0 m L )、ブライン ( 3 0 m L )、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 ( 3 0 m L ) および最後にブライン ( 3 0 m L ) で、順次洗った。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させて1 - (ベンゾ[ b ]チオフェン - 5 - イル) - 2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール ( 3 . 6 7 g , 9 7 % ) を明るいオレンジ色の結晶性固形物として得た。

#### 【 0 1 2 3 】

<sup>1</sup> H NMR ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 2 . 0 4 ( s , 6 H ) , 5 . 9 3 ( s , 2 H ) , 7 . 1 9 ( d d , J = 8 , 2 H z , 1 H ) , 7 . 3 7 ( d , J = 5 H z , 1 H ) , 7 . 5 5 ( d , J = 5 H z , 1 H ) , 7 . 6 6 ( d , J = 2 H z , 1 H ) , 7 . 9 4 ( d , J = 9 H z , 1 H ) 。

#### 【実施例 2 0 】

#### 【 0 1 2 4 】

4 - (ベンゾ[ b ]チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン n - ブチルリチウムをヘキサン ( 5 2 . 2 m L , 1 . 0 1 当量 ) 中に含む 2 . 5 M 溶液を、ベンゾチオフェン ( 1 7 . 5 2 g , 1 . 0 1 当量 ) を無水ジエチルエーテル ( 1 6 0 m L ) 中に含む攪拌下の溶液に、窒素雰囲気下に 0 で、シリンジポンプを介して 2 . 7 5 時間かけて滴下により加え、黄色 / 褐色溶液を得た。反応液を - 7 8 に冷却 (ドライアイス / アセトン) し、5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン ( 2 5 . 0 g , 0 . 1 3 m o l e s , 1 当量 ) を無水テトラヒドロフラン ( 1 0 0 m L ) 中に含む溶液を、滴下漏斗を介して 4 5 分間かけて加えた。混合物は、この時点では淡黄色であり、- 7 8 でさらなる時間維持 ( L C / M S は一つの主要な生成物を示した )、次に、- 2 4 に温めた ( 四塩化炭素 / ドライアイス浴 )。一旦安定化すると、反応液を、酢酸 ( 7 . 5 m L , 1 . 0 1 当量 ) およびメタノール ( 5 . 8 m L , 1 . 1 当量 ) をテトラヒドロフラン ( 6 5 m L ) 中に含む溶液でクエンチした。全てが溶液になり、暗黄色になった。十分に混合し反応液を再び - 2 4 に冷却させた後、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノ ( 2 9 . 6 3 g , 1 . 0 1 当量 ) をテトラヒドロフラン ( 1 5 0 m L ) 中に含む溶液を、温度を - 1 5 未満に維持するような割合で滴下により加えた。添加完了後、反応液を 1 時間攪拌した。冷浴を除去し、反応液を、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 3 1 m L , 1 . 0 1 当量 ) でクエンチした。得られる混合物を、一晚、放置して室温まで温めた。反応混合物を、酢酸エチル ( 2 0 0 m L ) で希釈し、激しく振り混ぜた。得られたエマルジョンを濾過し、水洗した。集めた固形物 ( 2 6 g ) は所望の生成物であり、沈降させた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル ( 3 x 2 0 0 m L ) で抽出した。酢酸エチル層を併せ、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 ( 1 5 0 m L )、水 ( 1 5 0 m L )、および最後にブライン ( 1 5 0 m L ) で順次洗った。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させて、褐色固形物 ( 3 . 7 g ) を得た。集めた固形物を併せ、酢酸エチルから再結晶して標記化合物 ( 2 6 . 3 g , 6 2 % ) を黄色結晶として得た。

#### 【 0 1 2 5 】

<sup>1</sup> H NMR : ( C D C l <sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 8 . 7 5 - 8 . 6 7 ( 2 H , m ) , 7 . 9 2 - 7 . 8 8 ( 2 H , m ) , 7 . 4 9 - 7 . 4 2 ( 2 H , m ) 。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 3 2 5 / 3 2 7 。

#### 【 0 1 2 6 】

実施例 2 1 から 2 3 を実施例 2 0 と類似の方法で調製した。

#### 【実施例 2 1 】

#### 【 0 1 2 7 】

2 - ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) - ベンゾチアゾール

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 3 2 6 / 3 2 8 。

## 【実施例 22】

## 【0128】

5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - ( 5 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{d}_6$  - DMSO , 400 MHz ) 8 . 18 - 8 . 23 ( m , 1 H ) , 8 . 24 - 8 . 30 ( m , 1 H ) , 8 . 94 - 9 . 00 ( m , 2 H ) , 9 . 05 ( s , 1 H ) 。

## 【実施例 23】

## 【0129】

5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - ( 5 - ( 2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン

$^1\text{H}$  NMR : (  $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz ) 2 . 07 ( s , 6 H ) , 5 . 95 ( s , 2 H ) , 7 . 31 ( dd ,  $J = 9$  , 2 Hz , 1 H ) , 7 . 75 ( s , 1 H ) , 7 . 96 ( d ,  $J = 9$  Hz , 1 H ) , 8 . 75 ( s , 1 H ) , 8 . 79 ( s , 1 H ) 。

## 【実施例 24】

## 【0130】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 1 , 3 - ジアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン

4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン ( 318 mg , 1 . 0 mmol ) および 1 - ( 2 - アミノエチル ) - 1 , 3 - ジアザ - スピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン ( 214 mg , 1 . 01 当量 ) をイソプロピルアルコール ( 4 mL ) 中に含む混合物を、ジイソプロピルエチルアミン ( 192  $\mu\text{L}$  , 1 . 1 当量 ) で処理し、Personal Chemistry 製のマイクロ波反応器において 170 で 17 分間加熱した。冷却時に、生成物を濾過により得、イソプロピルアルコールで洗い、熱いイソプロピルアルコールから再結晶した。MS ( M + H )  $^+$  500 / 502 。

## 【0131】

実施例 25 から 44 を実施例 24 と類似の方法で調製した。

## 【実施例 25】

## 【0132】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 8 - メチル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 2 , 4 - ジオン

粗生成物を分取 HPLC により精製した。MS ( M + H )  $^+$  515 / 517 。

## 【実施例 26】

## 【0133】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 1 , 3 - ジリアザスピロ [ 4 . 4 ] ノナン - 2 , 4 - ジオン

粗生成物を分取 HPLC により精製した。MS ( M + H )  $^+$  486 / 488 。

## 【実施例 27】

## 【0134】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5 - フェニル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

粗生成物を分取 HPLC により精製した。MS ( M + H )  $^+$  508 / 510 。

## 【実施例 28】

## 【0135】

5 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5 , 7 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 , 8 - ジオン

粗生成物を分取 HPLC により精製した。MS ( M + H )  $^+$  472 / 474 。

## 【実施例 29】

10

20

30

40

50



## 【 0 1 3 6 】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5 - エチル - 5 - メチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン  
粗生成物を分取 H P L C により精製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 7 4 / 4 7 6 。

## 【 実施例 3 0 】

## 【 0 1 3 7 】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5 - ベンジル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン  
粗生成物を分取 H P L C により精製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 2 2 / 5 2 4 。

## 【 実施例 3 1 】

10

## 【 0 1 3 8 】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5 - ジメチルアミノメチル - 5 - メチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン  
粗生成物を分取 H P L C により精製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 0 3 / 5 0 5 。

## 【 実施例 3 2 】

## 【 0 1 3 9 】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5 - メチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン  
粗生成物を分取 H P L C により精製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 4 6 / 4 4 8 。

20

## 【 実施例 3 3 】

## 【 0 1 4 0 】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5 - ベンジル - 5 - メチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン  
粗生成物を分取 H P L C により精製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 3 6 / 4 3 8 。

## 【 実施例 3 4 】

## 【 0 1 4 1 】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン  
粗生成物を熱いエタノールから再結晶した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 6 0 / 4 6 2 。

30

## 【 実施例 3 5 】

## 【 0 1 4 2 】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - イミダゾリジン - 2 - オン  
粗生成物を熱い E t O A c から再結晶した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 1 8 / 4 2 0 。

## 【 実施例 3 6 】

## 【 0 1 4 3 】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 1 , 3 - ジヒドロ - イミダゾール - 2 - オン  
粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> / クロロホルム : メタノール / 9 8 : 2 から 9 5 : 5 ) により精製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 1 6 / 4 1 8 。

40

## 【 実施例 3 7 】

## 【 0 1 4 4 】

1 - [ 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル - 5 - ブロモ - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 - オン  
粗生成物を分取 H P L C により精製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 4 6 / 4 4 8 。

## 【 実施例 3 8 】

## 【 0 1 4 5 】

1 - ( 2 - ( 4 - ベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イル ) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

50

粗固形物をジエチルエーテル／メタノール（20：1）から再結晶した。MS（M+H）<sup>+</sup> 461 / 463。

【実施例 39】

【0146】

3 - （2 - （4 - ベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イル） - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ）エチル） - 1 H - イミダゾール - 2 （3 H） - オン

粗固形物をフラッシュクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール 98：2 から 95：5）により精製した。MS（M+H）<sup>+</sup> 417 / 419。

【実施例 40】

【0147】

1 - （2 - （4 - ベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イル） - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ）エチル） - イミダゾリジン - 2 - オン

粗固形物をフラッシュクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール 99.5：0.5 から 97：3）により精製した。MS（M+H）<sup>+</sup> 419 / 421。

【実施例 41】

【0148】

1 - （2 - （4 - ベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イル） - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ）エチル） - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 - オン

粗固形物をフラッシュクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール 99：1 から 96：4）により精製した。MS（M+H）<sup>+</sup> 447 / 449。

【実施例 42】

【0149】

1 - （2 - （5 - ブロモ - 4 - （5 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル）ピリミジン - 2 - イルアミノ）エチル） - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン  
MS（M+H）<sup>+</sup> 505 / 507。

【実施例 43】

【0150】

1 - （2 - （5 - ブロモ - 4 - （5 - （2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル）ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル）ピリミジン - 2 - イルアミノ）エチル） - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

粗固形物をフラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン 25：75 から 60：40）により精製した。MS（M+H）<sup>+</sup> 553 / 555。

【実施例 44】

【0151】

N - （2 - アミノエチル） - 4 - （5 - （チオフェン - 2 - イル）チオフェン - 2 - イル）ピリミジン - 2 - アミン

1, 2 - ジアミノエタンを大過剰に用いて調製した。MS（M+H）<sup>+</sup> 303。

【実施例 45】

【0152】

1 - （2 - （4 - （5 - ブロモチオフェン - 2 - イル）ピリミジン - 2 - イルアミノ）エチル）イミダゾリジン - 2 - オン

4 - （5 - ブロモチオフェン - 2 - イル） - 2 - クロロピリミジン（1.0 g, 3.63 mmol）、1 - （2 - アミノエチル）イミダゾリジン - 2 - オン（0.47 g, 3.63 mmol）およびトリエチルアミン（0.44 g, 4.36 mmol）をイソプロパノール（25 mL）中に含む混合物を、30 時間還流した。室温まで冷却後、沈澱を濾過し、メタノール（5 mL）で洗い、乾燥して標記化合物を黄色固形物として得た（0.9 g, 68%）。MS（M+H）<sup>+</sup> 368 / 370。

【実施例 46】

【0153】

1 - （2 - （4 - （5 - （チオフェン - 2 - イル）チオフェン - 2 - イル）ピリミジン

10

20

30

40

50

- 2 - イルアミノ)エチル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 (3 H) - オン  
2 - クロロ - 4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン  
(20 mg, 0.072 mmol)、1 - (2 - アミノエチル) - 1 H - ベンゾ[d]イ  
ミダゾール - 2 (3 H) - オン塩酸塩(15 mg, 0.072 mmol)および炭酸カリ  
ウム(20 mg, 過剰量)をN - メチルピロリジン(1 mL)中に含む混合物を、Per  
sonal Chemistry製のマイクロ波反応器において160 で35分間加熱  
した。溶媒を減圧下に除去し、生成物をHPLCで精製して標記化合物(トリフルオロ酢  
酸塩)を黄色固形物として得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 420。

#### 【実施例47】

##### 【0154】

1 - (2 - (4 - (5 - (4 - メトキシフェニル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン  
- 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

1 - (2 - (4 - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)  
エチル)イミダゾリジン - 2 - オン(30 mg, 0.08 mmol)、4 - エチルフェニ  
ルボロン酸(16 mg, 0.1 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラ  
ジウム(9 mg, 0.008 mmol)および2 M炭酸ナトリウム(0.08 mL, 0.  
16 mmol)を1, 2 - ジメトキシエタン(3 mL)中に含む混合物を、Per  
sonal Chemistry製のマイクロ波反応器において150 で25分間加熱した。  
冷却時に、混合物をセライトに通して濾過し、酢酸エチルで洗った。溶媒を減圧下に除去  
し、生成物を、カラムクロマトグラフィーにてMeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 20)で溶  
離することにより精製して僅かに黄色の固形物を得た(18 mg, 56%)。MS (M +  
H)<sup>+</sup> 396。

##### 【0155】

実施例48から56を実施例47と類似の方法で調製した。

#### 【実施例48】

##### 【0156】

1 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン  
- 2 - イルアミノ)エチル) - イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 372。

#### 【実施例49】

##### 【0157】

1 - (2 - (4 - (5 - (3 - メトキシフェニル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン  
- 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 396。

#### 【実施例50】

##### 【0158】

1 - {2 - [4 - (5' - メチル - [2, 2']ピチオフェニル - 5 - イル) - ピリミ  
ジン - 2 - イルアミノ] - エチル} - イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 386。

#### 【実施例51】

##### 【0159】

1 - (2 - (4 - (5 - (ピリジン - 4 - イル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン -  
2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 367。

#### 【実施例52】

##### 【0160】

4 - (5 - (2 - (2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ)ピリ  
ミジン - 4 - イル)チオフェン - 2 - イル)ベンゾニトリル

MS (M + H)<sup>+</sup> 391。

#### 【実施例53】

## 【0161】

1 - (2 - (4 - (5 - m - トリチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
MS (M + H)<sup>+</sup> 380。

## 【実施例54】

## 【0162】

1 - (2 - (4 - (5 - (ピリジン - 3 - イル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - イミダゾリジン - 2 - オン  
MS (M + H)<sup>+</sup> 367。

## 【実施例55】

10

## 【0163】

1 - (2 - (4 - (5 - (1H - インドール - 5 - イル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
MS (M + H)<sup>+</sup> 405。

## 【実施例56】

## 【0164】

1 - (2 - (4 - (5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
MS (M + H)<sup>+</sup> 397

## 【実施例57】

20

## 【0165】

1 - (2 - フェニルスルファニル - チアゾール - 5 - イル) - エタノン  
(i) 1 - (2 - クロロ - チアゾール - 5 - イル) - エタノン  
2 - クロロ - チアゾール - 5 - カルバルデヒド (1.00 g, 6.77 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、-78℃ に冷却した。MeMgBr (Et<sub>2</sub>O 中の 3.0 M 溶液 2.26 mL, 6.78 mmol) を滴下により加えた。混合物を -78℃ で 30 分間攪拌し、次に、さらに 30 分間かかって -20℃ までゆっくりと温めた。反応液を、EtOAc (2 mL) の添加によりクエンチし、20℃ まで温め、2 M 塩酸 (20 mL) を加えた。混合物を水 (200 mL) に注ぎ込み、DCM (200 mL) 中に抽出し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) して、濃縮した。残渣を試薬級アセトン (20 mL) に溶解し、氷浴中  
30  
で冷却し、Jones' s 試薬 (2.67 M 溶液 3.0 mL) を滴下により加えた。混合物を 16 時間攪拌し、20℃ まで温め、次に、IPA (5 mL) でクエンチし、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (200 mL) に注ぎ込み、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。EtOAc 抽出液を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮して純生成物 (800 mg, 73%) をやや揮発性の白色固形物として得た。

## 【0166】

(ii) 1 - (2 - フェニルスルファニル - チアゾール - 5 - イル) - エタノン  
1 - (2 - クロロ - チアゾール - 5 - イル) - エタノン (221 mg, 1.37 mmol) およびナトリウムベンゼンチオレート (226 mg, 1.71 mmol) をアセトン (20 mL) に加え、3 時間攪拌した。懸濁液を、2 M NaOH 水溶液 (10 mL) を含む水 (100 mL) 中に注ぎ、DCM (3 × 50 mL) で抽出した。併せた有機抽出液を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、濃縮して生成物を得た。収率 = 314 mg、97%。  
40

## 【実施例58】

## 【0167】

1 - (4, 5 - ジクロロチオフェン - 2 - イル) エタノン  
方法 A: n - ブチルリチウム (2.51 g, 39.2 mmol, 24.5 mL) を、ジイソプロピルアミン (3.97 g, 39.2 mmol, 5.54 mL) をテトラヒドロフラン (5 mL) 中に含む攪拌下の溶液に -78℃ で滴下により加え、45 分間攪拌して、インサイチューでリチウムジイソプロピルアミン (LDA) を生成した。テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解された 2, 3 - ジクロロチオフェン (5 g, 32.7 mmol) を  
50

滴下により加え、混合物を - 78 で 30 分間攪拌した。テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解されたジメチルホルムアミド (3.41 g, 39.2 mmol, 3.64 mL) を滴下により加え、混合物を - 78 で 30 分間攪拌した。冷却浴を除去し、反応液を室温まで温めた。反応液を、次に、- 20 に冷却し、酢酸ノメタノール (各々 4 mL) でクエンチし、周囲温度で 15 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、順次、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (25 mL)、脱イオン水 (25 mL) および塩化ナトリウム飽和水溶液 (25 mL) で洗った。有機層を硫酸ナトリウム (500 mg) で乾燥し、粗いフリットを通して濾過し (硫酸ナトリウムを除去するため)、減圧下に濃縮して白色固形物 (9 g) を得た。粗い材料を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) により精製して表記化合物を白色粉末として得た (6.34 g, 19%)。MS (M + H)<sup>+</sup> 195。

10

## 【0168】

方法 B: 塩化アセチル (4.23 g, 53.9 mmol) を、2 - クロロ - 3 - メチルチオフェン (5.96 g, 44.9 mmol) をジクロロメタン (65 mL) 中に含む溶液に加えた。無水塩化アルミニウム (8.98 g, 67.3 mmol) を、ゆっくりと安定した流れに加え、次に室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を、重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) の飽和水溶液中に少しずつ注ぎ込むと、泡立ちが生じた。色が深紫色から深緑色に変化し、白色沈澱が形成された。反応液をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、順次、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (50 mL)、脱イオン水 (2 × 50 mL) および塩化ナトリウムの飽和水溶液 (3 × 25 mL) で洗った。有機層を硫酸ナトリウム (500 mg) で乾燥し、粗いフリットを通して濾過し (硫酸ナトリウムを除去するため)、減圧下に濃縮して明るい褐色油状物 (7.5 g) を得た。粗い材料を、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン) により精製して表記化合物をオレンジ色油状物として得た (5.96 g, 76%)。MS (M + H)<sup>+</sup> 195。

20

## 【実施例 59】

## 【0169】

1 - (5 - ニトロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) エタノン

イオウ (90 mg, 2.96 mmol)、水硫化ナトリウム水和物 (250 mg, 4.44 mmol) および炭酸ナトリウム (330 mg, 2.37 mmol) を N - メチルピロリジン (10 mL) 中に含む混合物を室温で 1 時間攪拌した。2 - フルオロ - 5 - ニトロベンズアルデヒド (500 mg, 2.96 mmol) を N - メチルピロリジン (2 mL) 中に含む溶液を滴下により加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。クロロアセトン (270 mg, 2.96 mmol) を冷却下にゆっくりと加え、得られる混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を、水 20 mL でクエンチ、水酸化ナトリウム (1 M) を加えて pH を 11 に調節した。混合物をジエチルエーテル (3 × 50 mL) で抽出し、併せた有機層をブライン (100 mL) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧下に溶媒を除去後、生成物をメタノールから再結晶して黄色固形物を得た (400 mg, 62%)。MS (M + H)<sup>+</sup> 222。

30

## 【実施例 60】

## 【0170】

1 - (4 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル) エタノン

塩化 4 - アセチルベンゼン - 1 - スルホニル (2 g, 9.2 mmol)、ピペリジン (0.85 g, 10.0 mmol) およびトリエチルアミン (1.9 g, 18.4 mmol) をテトラヒドロフラン (60 mL) 中に含む混合物を室温で一晩攪拌した。ブライン (100 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。併せた有機層をブライン (100 mL) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧下に溶媒を除去して表記化合物を白色固形物として得た (2.3 g, 94%)。MS (M + H)<sup>+</sup> 268。

40

## 【実施例 61】

## 【0171】

50

1 - [ 2 - ( 4 - チオフェン - 2 - イル - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ] - イミダゾリジン - 2 - オン

1 - チオフェン - 2 - イル - エタノン ( 100 mg , 0.79 mmol ) を DMF - DMA ( 1 mL ) に溶解し、100 で16時間加熱した。溶液を濃縮してガムを得た。これを、N - [ 2 - ( 2 - オキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) - エチル ] - グアニジン塩酸塩 ( 233 mg , 1.12 mmol ) を NMP ( 1.5 mL ) 中に含む溶液で処理し、炭酸セシウム ( 228 mg , 0.7 mmol ) を加え、混合物を100 で16時間加熱した。混合物を冷却および濾過し、濃縮し、分取HPLCにより精製して生成物 ( 140 mg , 61% ) を無定形オフホワイト固形物として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 290。

【 0 1 7 2 】

10

実施例 6 2 から 8 9 を実施例 6 1 と類似の方法で調製した。

【実施例 6 2 】

【 0 1 7 3 】

5, 5 - ジメチル - 1 - { 2 - [ 4 - ( 2 - フェニルスルファニル - チアゾール - 5 - イル ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - エチル } - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン  
MS ( M + H ) <sup>+</sup> 441。

【実施例 6 3 】

【 0 1 7 4 】

1 - ( 2 - ( 4 - ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

20

粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( メタノール / クロロホルム 0.5 : 9.5 から 5 : 9.5 ) により精製し、続いて、第 2 のカラム ( 酢酸エチル / ヘキサン 6.5 : 3.5 から 8.0 : 2.0 ) で精製して標記化合物 ( 54 mg , 16% ) を白色無定形固形物として得た。HRMS ( M + H ) <sup>+</sup> : C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 382.1337 ; 実測値 382.1327。

【実施例 6 4 】

【 0 1 7 5 】

1 - ( 2 - ( 4 - チアゾール - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 291。

30

【実施例 6 5 】

【 0 1 7 6 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 2, 4 - ジメチルチアゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 321。

【実施例 6 6 】

【 0 1 7 7 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - メチルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 306。

40

【実施例 6 7 】

【 0 1 7 8 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 326。

【実施例 6 8 】

【 0 1 7 9 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 306。

50

## 【実施例 69】

## 【0180】

1 - (2 - (4 - (4 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 436$ 。

## 【実施例 70】

## 【0181】

1 - (2 - (4 - (2, 4 - ジメトキシチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 320$ 。

10

## 【実施例 71】

## 【0182】

1 - (2 - (4 - (3, 5 - ジメチルベンゾチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 370$ 。

## 【実施例 72】

## 【0183】

1 - (2 - (4 - (5 - (2 - フェニルエチニル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 392$ 。

20

## 【実施例 73】

## 【0184】

1 - (2 - (4 - (ベンゾチアゾール - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 341$ 。

## 【実施例 74】

## 【0185】

1 - (2 - (4 - (2 - フェニルチアゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 367$ 。

30

## 【実施例 75】

## 【0186】

1 - (2 - (4 - (4 - メチル - 2 - フェニルチアゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 381$ 。

## 【実施例 76】

## 【0187】

1 - (2 - (4 - (2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 415$ 。

40

## 【実施例 77】

## 【0188】

1 - (2 - (4 - (4 - メチル - 2 - (ピリジン - 3 - イル)チアゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 382$ 。

## 【実施例 78】

## 【0189】

1 - (2 - (4 - (4 - メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル)チアゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 382$ 。

50

## 【実施例 79】

## 【0190】

1 - (2 - (4 - (2 - (2 - クロロフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 415$ 。

## 【実施例 80】

## 【0191】

1 - (2 - (4 - (2 - (2 - クロロフェニル) チアゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 401$ 。

10

## 【実施例 81】

## 【0192】

1 - (2 - (4 - (2 - (3 - クロロフェニル) チアゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 401$ 。

## 【実施例 82】

## 【0193】

1 - (2 - (4 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) チアゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 368$ 。

20

## 【実施例 83】

## 【0194】

1 - (2 - (4 - (4, 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 319$ 。

## 【実施例 84】

## 【0195】

1 - (2 - (4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) チアゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン  
 $MS(M+H)^+ 368$ 。

30

## 【実施例 85】

## 【0196】

5 - (2 - (2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) チオフェン - 2 - カルボニトリル  
 $MS(M+H)^+ 315$ 。

## 【実施例 86】

## 【0197】

1 - (2 - (4 - (4, 5 - ジクロロチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン  
 $MS(M+H)^+ 400$ 。

40

## 【実施例 87】

## 【0198】

1 - (2 - (4 - (5 - クロロ - 4 - メチルチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン  
 $MS(M+H)^+ 380$ 。

## 【実施例 88】

## 【0199】

1 - (2 - (4 - (4 - ブロモ - 5 - クロロチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン  
 $MS(M+H)^+ 444 / 446$ 。

50



## 【実施例 89】

## 【0200】

1 - (2 - (4 - (3, 5 - ジブロモチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン  
 $MS(M+H)^+ 488 / 490 / 492$ 。

## 【実施例 90】

## 【0201】

4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン (i) (E) - 1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) エタノン (1 g) をジメトキシ - N, N - ジメチル - メタンアミン (10 mL) 中に含む溶液を 6 時間還流し、次に室温まで冷却した。沈澱を濾過し、ジエチルエーテルで洗って表記化合物 (1.1 g, 84%) を得た。

## 【0202】

$MS(M+H)^+ 232$ 。

## 【0203】

(ii) 4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン

THF (1.0 M, 8.7 mL) 中のカリウム tert - ブトキシドを、室温で、(E) - 1 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (2 g, 8.66 mmol) およびチオウレア (0.66 g, 8.66 mmol) をメトキシエタノール (40 mL) 中に含む混合液にゆっくり加えた。得られる混合物を 5 時間還流した。室温まで冷却後、ヨードメタン (2.5 g, 17.32 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、水 (100 mL) を残渣に加えた。混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。併せた有機層をブライン (100 mL) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧下に溶媒を除去後、残渣をアセトン / 水 (1 : 1) の 100 mL に溶解し、オキシソ (11.7 g) で処理した。得られる混合物を室温で 48 時間攪拌し、沈澱を濾過し、水で洗って表記化合物 (0.76 g, 30%) を得た。 $MS(M+H)^+ 291$ 。

## 【実施例 91】

## 【0204】

4 - (3 - ブロモベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン

臭素 (0.48 g, 3.02 mmol) を、室温で、4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン (0.73 g, 2.52 mmol) を酢酸 (20 mL) 中に含む混合物に、ゆっくり加えた。得られる混合物を室温で 15 時間攪拌し、次に、60 °C で 5 時間加熱した。室温まで冷却後、酢酸を減圧下に除去した。飽和重炭酸ナトリウム 100 mL を加え、混合物をジクロロメタン (3 × 100 mL) で抽出した。併せた有機層をブライン (200 mL) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に蒸発させ、固形物をメタノール 20 mL で処理し、濾過し、乾燥して表記化合物 (0.75 g, 80%) を得た。 $MS(M+H)^+ 369 / 371$ 。

## 【実施例 92】

## 【0205】

2 - (メチルスルホニル) - 4 - (3 - ニトロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - ピリミジン

テトラフルオロホウ酸ニトロニウム (3.4 mL, スルホラン中 0.5 M, 1.72 mmol) を、0 °C で、4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン (0.50 g, 1.72 mmol) をアセトニトリル (10 mL) 中に含む懸濁液にゆっくり加えた。得られる混合物を室温で 14 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにて酢酸エチル / ヘキサン (1 : 3) で溶

10

20

30

40

50

離することにより精製して表記化合物 ( 0 . 3 5 g , 5 7 % ) を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 3 6。

【実施例 9 3】

【0 2 0 6】

1 - ( 2 - ( 4 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

4 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) ピリミジン ( 7 5 m g , 0 . 2 6 m m o l ) , 1 - ( 2 - アミノエチル ) イミダゾリジン - 2 - オン ( 3 3 m g , 0 . 2 6 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 3 2 m g , 0 . 3 1 m m o l ) をメトキシエタノール ( 3 m L ) 中に含む混合物を 1 0 0 で一晩加熱した。室温まで冷却後、溶媒を減圧下に除去し、生成物をクロマトグラフィーにてメタノール / ジクロロメタン ( 1 : 2 0 ) で溶離することにより精製して表記化合物を僅かに黄色固形物 ( 5 6 g , 6 4 % ) として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 4 0。

10

【0 2 0 7】

実施例 9 4 から 1 0 2 を実施例 9 3 と類似の方法で調製した。

【実施例 9 4】

【0 2 0 8】

1 - ( 2 - ( 4 - ( ベンゾフラン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 2 4。

20

【実施例 9 5】

【0 2 0 9】

1 - ( 2 - ( 5 , 6 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - h ] キナゾリン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 1 6。

【実施例 9 6】

【0 2 1 0】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 8 - フルオロ - 4 H - チエノ [ 3 , 2 - c ] クロメン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 1 2。

30

【実施例 9 7】

【0 2 1 1】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 8 5。

【実施例 9 8】

【0 2 1 2】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ブロモベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 1 8 / 4 2 0。

40

【実施例 9 9】

【0 2 1 3】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - ( ピペリジン - 1 - イルスルホニル ) フェニル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 3 1。

【実施例 1 0 0】

【0 2 1 4】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 8 5。

50

## 【実施例 101】

## 【0215】

1 - (2 - (4 - (5 - (1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 438。

## 【実施例 102】

## 【0216】

2 - (メチルスルホニル) - 5 - (2 - (2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 4 - フェニルチオフェン - 3 - カルボニトリル

MS (M + H)<sup>+</sup> 469。

## 【実施例 103】

## 【0217】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (4, 5 - ジクロロチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

1 - (2 - (4 - (4, 5 - ジクロロチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (300 mg, 0.75 mmol) を、ジクロロメタン (7 mL) 中のメタノールの 10% 溶液に懸濁した。氷酢酸 (1 mL)、続いて臭素 (120 mg, 0.75 mmol, 39  $\mu$ L) (材料は直ちに溶液になった) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、脱イオン水 (25 mL) で希釈し、5 分間攪拌し、次に、生成物を濾過により集めて黄色固形物 (265 mg) を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH / DCM) により精製して表記化合物を黄色粉末として得た (162 mg, 45%)。MS (M + H)<sup>+</sup> 478 / 480。

## 【0218】

実施例 104 から 106 を実施例 103 と類似の方法で調製した。

## 【実施例 104】

## 【0219】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロ - 4 - メチルチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 458 / 460。

## 【実施例 105】

## 【0220】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (4 - ブロモ - 5 - クロロチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 522 / 524 / 526。

## 【実施例 106】

## 【0221】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (3, 5 - ジブロモチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 566 / 568 / 570。

## 【実施例 107】

## 【0222】

1 - (2 - (4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5 - フェニルピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

5 mL の Personal Chemistry マイクロ波管に、1 - (2 - (4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (103 mg, 0.22 mmol)、フェニルボロン酸 (55 mg, 0.44 mmol)、炭酸ナトリウムの 2 M 水溶液 (

0.22 mL, 0.44 mmol)、ジオキサン(2 mL)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(52 mg, 0.044 mmol)を入れた。容器を密封し、攪拌下に140℃で20分間加熱した。室温まで冷却後、混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、水素化炭酸ナトリウムの飽和水溶液(10 mL)で洗った。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール 99:1から96:4、続いて第2のカラム:酢酸エチル/ヘキサン/メタノール 50:48:2)により精製して表記化合物(17 mg, 17%)を得た。

#### 【0223】

$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 1.47 (s, 6 H), 3.60 - 3.68 (m, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 2 H), 6.32 (br. s., 1 H), 6.92 (s, 1 H), 7.26 (t,  $J = 7$  Hz, 1 H), 7.32 (t,  $J = 7$  Hz, 1 H), 7.36 (dd,  $J = 3$  Hz, 2 H), 7.44 - 7.47 (m, 3 H), 7.50 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 7.79 (d,  $J = 8$  Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H);

HRMS ( $M + H$ )<sup>+</sup>:  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  についての計算値 458.1650; 実測値 458.1616

実施例108から117を実施例107と類似の方法で調製した。

#### 【実施例108】

#### 【0224】

1 - (2 - (4 - (ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) - 5 - (3 - ピペリジン - 1 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ /酢酸エチル:ヘキサン:メタノール/5:94:1から20:70:5)により精製した。HRMS ( $M + H$ )<sup>+</sup>:  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$  についての計算値 541.2385; 実測値 541.2260。

#### 【実施例109】

#### 【0225】

1 - (2 - (4 - (ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ /クロロホルム:メタノール/99:5から97:3)により精製した。HRMS ( $M + H$ )<sup>+</sup>:  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  についての計算値 474.1600; 実測値 474.1596。

#### 【実施例110】

#### 【0226】

1 - (2 - (4 - (ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン/メタノール 10:88:2から40:52:8)で精製した。HRMS ( $M + H$ )<sup>+</sup>:  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$  についての計算値 459.1603; 実測値 459.1595。

#### 【実施例111】

#### 【0227】

1 - (2 - (4 - (ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) - 5 - (ナフタレン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン/メタノール 7:92:1から20:77:3)により精製した。HRMS ( $M + H$ )<sup>+</sup>:  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  についての計算値 508.1807; 実測値 508.1785。

## 【実施例 1 1 2】

## 【0 2 2 8】

1 - ( 2 - ( 4 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( 3 - クロロフェニル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( クロロホルム / メタノール 1 0 0 : 0 から 9 7 : 3 ) により精製した。H R M S ( M + H ) <sup>+</sup> : C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> C l N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S についての計算値 4 9 2 . 1 2 6 1 ; 実測値 4 9 2 . 1 2 5 4 。

## 【実施例 1 1 3】

## 【0 2 2 9】

1 - ( 2 - ( 4 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( 3 - ジメチルアミノ ) フェニル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( クロロホルム / メタノール 1 0 0 : 0 から 9 5 : 5 、続いて第 2 のカラム : 酢酸エチル / ヘキサン / メタノール 5 : 9 4 : 1 から 2 0 : 7 5 : 5 ) により精製した。H R M S ( M + H ) <sup>+</sup> : C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S についての計算値 5 0 1 . 2 0 7 2 ; 実測値 5 0 1 . 2 0 5 9 。

## 【実施例 1 1 4】

## 【0 2 3 0】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 4 , 5 - ジクロロチオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 4 9 2 。

## 【実施例 1 1 5】

## 【0 2 3 1】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - クロロ - 4 - メチルチオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 4 7 2 。

## 【実施例 1 1 6】

## 【0 2 3 2】

1 - ( 2 - ( 5 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - ( 5 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - メチルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 3 0 。

## 【実施例 1 1 7】

## 【0 2 3 3】

1 - ( 2 - ( 5 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - ( 5 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - メチルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 6 7 3 。

## 【実施例 1 1 8】

## 【0 2 3 4】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - アミノベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( 9 9 6 m g , 1 . 9 7 m m o l ) 、エタノール ( 1 0 0 m L ) およびインジウム粉末 1 0 0 m e s s u ( 1 . 1 3 g , 9 . 8 5 m m o l ) の混合物を攪拌下に加熱還流した。1 . 5 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、水 ( 4 0 m L ) で希釈し、セライトのパッドを

10

20

30

40

50

通して濾過した。黄色沈澱（セライト上に収集）を、逆相クロマトグラフィー（AcCN 中 0.1% TFA : H<sub>2</sub>O / 10 : 90 から 95 : 5）により精製した。生成物のフラクションを併せ、次に、1 g の SCX カートリッジを通過させた。十分に充填されたカートリッジを、次に、MeOH（4 mL）および MeOH（8 mL）中の 2 M アンモニアで洗った。カートリッジを最終的に DMSO（4 mL）で洗うことにより、所望の化合物の溶離を行った。溶媒を、Genevac を用いて減圧下に除去して、表記化合物（142 mg, 15%）を黄色無定形固形物として得た。

【0235】

<sup>1</sup>H NMR: (d<sub>6</sub> - DMSO, 400 MHz) 1.29 (s, 6 H), 3.39 - 3.54 (m, 4 H), 5.20 (s, 2 H), 6.83 (d, J = 8.61 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 8.61 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H)。

10

【実施例 119】

【0236】

1 - (2 - (4 - (5 - アミノベンゾチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

方法 A: 5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (5 - ニトロベンゾチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (1.2 g, 2.82 mmol) をメタノール (120 mL) (またはエタノール) 中に懸濁し、炭素上 20% パラジウム (120 mg) を添加し、混合物を、50 psi の水素ガス下の Parr シェーカー上に合計 7 日間乗せた。反応混合物を、セライトの熱い層を通して濾過し、メタノール (5 x 50 mL) で洗って、明るい黄色の溶液を得た。粗い材料をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH / DCM) により精製して表記化合物を明るい黄色の粉末 (400 mg, 36%) として得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 397。

20

【0237】

方法 B: 5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (5 - ニトロベンゾチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (500 mg, 1.17 mmol) をエタノール (12 mL) および塩化アンモニウムの飽和水溶液 (4 mL) 中に懸濁した。インジウム粉末 (940 mg, 8.19 mmol) を一度に加え、混合物を油浴中、80 °C で 6 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、純生成物を濾過により集め、脱イオン水 (3 x 25 mL) で洗って塩を除去し、インジウムビーズをスパチュラで取り出し、固形物を減圧下に 40 °C で 48 時間乾燥して表記化合物を褐色無定形固形物 (280 mg) として得た。濾液を濃縮し、脱イオン水 (3 x 25 mL) で洗って塩を除去し、減圧下に 40 °C で 48 時間乾燥して、さらなる量の表記化合物を明るい黄色を呈するオレンジ色の結晶性固形物として得た。合計収率 = 360 mg, 78%。MS (M + H)<sup>+</sup> 397。

30

【実施例 120】

【0238】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (5 - アミノベンゾチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

40

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (5 - ニトロベンゾチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (1.2 g, 2.82 mmol) をメタノール (120 mL) 中に懸濁し、炭素上 20% パラジウム (120 mL) を添加し、混合物を、50 psi の水素ガス下の Parr シェーカー上に合計 7 日間乗せた。反応混合物を、セライトの厚い層を通して濾過し、メタノール (5 x 50 mL) で洗って、明るい黄色の溶液を得た。粗い材料をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH / DCM) により精製して表記化合物を明るい黄色の粉末 (300 mg, 63%) として得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 411。

【実施例 121】

50

## 【 0 2 3 9 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - アミノベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - イミダゾリジン - 2 - オン

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン ( 5 0 m g ) およびパラジウム ( 活性炭上 1 0 % , 1 0 m g ) をエタノール ( 1 0 m L ) 中に含む混合物を水素 ( 1 a t m ) 雰囲気下に 5 時間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、メタノール / ジクロロメタンで洗った。溶媒を減圧下に除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてメタノール中  $\text{NH}_3$  ( 1 M ) / D C M ( 1 : 2 0 ) で溶離することにより、表記化合物を僅かに黄色の固形物 ( 3 2 m g , 6 9 % ) として得た。MS ( M + H )  $^{+}$  3 5 5。

10

## 【実施例 1 2 2】

## 【 0 2 4 0 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( エチルアミノ ) ベンゾチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 1 2 0 と類似の方法で、メタノールではなくエタノール中で反応を行って、調製した。MS ( M + H )  $^{+}$  4 2 5。

## 【実施例 1 2 3】

## 【 0 2 4 1 】

5 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( ピリジン - 4 - イルメチルアミノ ) ベンゾチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

20

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - アミノベンゾチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( 3 0 0 m g , 0 . 7 5 8 m m o l ) をジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中に懸濁した。isonicotinaldehyde ( 9 7 . 4 m g , 0 . 9 1 0 m m o l )、酢酸 ( 4 から 5 滴 )、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 3 2 1 m g , 1 . 5 1 6 m m o l ) を加え、混合物を 6 0 で 1 6 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 ( 1 5 m L ) で希釈し、ジクロロメタン ( 4 x 1 5 m L ) で抽出した。有機層を併せ、次に、順次、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 ( 1 0 m L )、脱イオン水 ( 1 5 m L ) および塩化ナトリウムの飽和水溶液 ( 1 5 m L ) で洗った。有機層を分離し、硫酸ナトリウム ( 2 0 0 m g ) で乾燥し、粗いフリット ( 硫酸ナトリウムを除去するため ) を通して濾過し、減圧下に濃縮して白色固形物 ( 1 0 0 m g ) を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( M e O H / D C M ) により精製して表記化合物を白色粉末として得た ( 2 0 m g )。MS ( M + H )  $^{+}$  4 8 8。

30

## 【実施例 1 2 4】

## 【 0 2 4 2 】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) アセトアミド

ジメチルホルムアミド ( 3 m L ) 中の酢酸 ( ナトリウム塩 ) ( 4 . 6 m g , 0 . 0 5 6 m m o l ) を、トリエチルアミン ( 5 . 7 m g , 0 . 0 5 6 m m o l ) およびヘキサフルオロリン酸 O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム ( H A T U ) ( 2 2 m g , 0 . 0 5 6 m m o l ) で処理した。DMF ( 2 m L ) 中の 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - アミノベンゾチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( 2 0 m g , 0 . 0 5 1 m m o l ) を滴下により加え、混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル ( 5 m L ) で希釈し、順次、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 ( 5 m L )、脱イオン水 ( 5 m L ) および塩化ナトリウムの飽和水溶液 ( 5 m L ) で洗った。有機層を硫酸ナトリウム ( 2 0 m g ) で乾燥し、粗いフリット ( 硫酸ナトリウムを除去するため ) を通して濾過し、減圧下に濃縮して赤褐色粉末 ( 1 2 . 0 m g ) を得た。粗い材料をジメ

40

50

チルスルホキシド ( 1 . 0 m L ) に溶解し、次に、質量誘導分取 H P L C により精製して表記化合物を T F A 塩として得た ( 1 0 . 2 m g )。

【 0 2 4 3 】

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 4 3 9。

【 0 2 4 4 】

実施例 1 2 5 から 1 6 2 を実施例 1 2 4 と類似の方法で調製した。

【実施例 1 2 5 】

【 0 2 4 5 】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) ベンズアミド

10

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 0 1。

【実施例 1 2 6 】

【 0 2 4 6 】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) シクロヘキササンカルボキサミド

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 0 7。

【実施例 1 2 7 】

【 0 2 4 7 】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 1 - メチルシクロヘキササンカルボキサミド

20

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 2 1。

【実施例 1 2 8 】

【 0 2 4 8 】

4 - シクロヘキシル - N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) ブタンアミド

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 4 9。

30

【実施例 1 2 9 】

【 0 2 4 9 】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) シクロヘクス - 1 - エンカルボキサミド

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 0 5。

【実施例 1 3 0 】

【 0 2 5 0 】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 2 - フルオロベンズアミド

40

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 1 9。

【実施例 1 3 1 】

【 0 2 5 1 】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) イソブチルアミド

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 4 6 7。

【実施例 1 3 2 】

【 0 2 5 2 】

50



N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 3 - メチルブタンアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 481。

【実施例 133】

【0253】

2 , 2 , 2 - トリクロロ - N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) アセトアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 541 / 543。

10

【実施例 134】

【0254】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチル - アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) ピバルアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 481。

【実施例 135】

【0255】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 2 - フェニルアセトアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 515。

20

【実施例 136】

【0256】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) ペント - 4 - エンアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 479。

【実施例 137】

【0257】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 3 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) アクリルアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 517。

30

【実施例 138】

【0258】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) ピコリンアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 502。

40

【実施例 139】

【0259】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) ニコチンアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 502。

【実施例 140】

【0260】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 3 - ( ピ

50

リジン - 3 - イル) アクリルアミド

$MS(M+H)^+ 528$ 。

【実施例 141】

【0261】

N - (2 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ベンゾチオフェン - 5 - イル) イソニコチンアミド

$MS(M+H)^+ 502$ 。

【実施例 142】

【0262】

N - (2 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ベンゾチオフェン - 5 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパンアミド

$MS(M+H)^+ 536$ 。

【実施例 143】

【0263】

N - (2 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ベンゾチオフェン - 5 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) アセトアミド

$MS(M+H)^+ 516$ 。

【実施例 144】

【0264】

N - (2 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ベンゾチオフェン - 5 - イル) - 2 - メチルニコチンアミド

$MS(M+H)^+ 516$ 。

【実施例 145】

【0265】

N - (2 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ベンゾチオフェン - 5 - イル) シクロヘクス - 3 - エンカルボキサミド

$MS(M+H)^+ 505$ 。

【実施例 146】

【0266】

N - (2 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ベンゾチオフェン - 5 - イル) - N - メチルマレアミド

$MS(M+H)^+ 508$ 。

【実施例 147】

【0267】

N - (2 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ベンゾチオフェン - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) アクリルアミド

$MS(M+H)^+ 528$ 。

【実施例 148】

【0268】

2 - シアノ - N - (2 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ベンゾチオフェン - 5 - イル) ベンズアミド

$MS(M+H)^+ 526$ 。

10

20

30

40

50

## 【実施例 149】

## 【0269】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) アセトアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 517。

## 【実施例 150】

## 【0270】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 2 - ( ピリジン - 3 - イル ) アセトアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 516。

## 【実施例 151】

## 【0271】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 4 - メチルシクロヘキサンカルボキサミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 521。

## 【実施例 152】

## 【0272】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 4 - メチルイソニコチンアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 516。

## 【実施例 153】

## 【0273】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 3 - ( ピリジン - 2 - イル ) アクリルアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 528。

## 【実施例 154】

## 【0274】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 1 - メチルピペリジン - 4 - カルボキサミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 522。

## 【実施例 155】

## 【0275】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 2 - モルホリノアセトアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 524。

## 【実施例 156】

## 【0276】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 2 , 3 - ジヒドロベンズフラン - 7 - カルボキサミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 543。

## 【実施例 157】

## 【0277】

10

20

30

40

50

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 2 - ( 5 - オキソピロリジン - 2 - イルチオ ) アセトアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 5 4 。

【実施例 1 5 8】

【 0 2 7 8 】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 5 - メチルニコチンアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 1 6 。

10

【実施例 1 5 9】

【 0 2 7 9 】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アセトアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 2 3 。

【実施例 1 6 0】

【 0 2 8 0 】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 3 - モルホリノプロパンアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 3 8 。

20

【実施例 1 6 1】

【 0 2 8 1 】

3 - クロロ - N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) ベンズアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 3 5 。

【実施例 1 6 2】

【 0 2 8 2 】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾチオフェン - 5 - イル ) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 4 0 。

30

【実施例 1 6 3】

【 0 2 8 3 】

N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] - チオフェン - 5 - イル ) アセトアミド

塩化アセチル ( 6 1 m g , 0 . 7 8 m m o l ) を、1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - アミノベンゾ [ b ] - チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン ( 2 3 0 m g , 0 . 6 5 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 1 3 1 m g , 1 . 3 0 m m o l ) をジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中に含む混合物に 0 で加え、室温で 6 時間攪拌した。水 ( 5 0 m L ) を加え、混合物をジクロロメタン ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。併せた有機層をブライン ( 5 0 m L ) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧下に溶媒を除去後、生成物をカラムクロマトグラフィーにてメタノール / ジクロロメタン ( 1 : 2 0 ) で溶離することにより精製して表記化合物を僅かに黄色の固形物 ( 3 9 m g , 1 5 % ) として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 9 7 。

40

【実施例 1 6 4】

【 0 2 8 4 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( チアゾール [ 5 , 4 - c ] ピリジン - 2 - イル ) ピリ

50

ミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン  
( i ) N - ( ピリジン - 4 - イル) ピバルアミド

塩化トリメチルアセチル ( 32.5 mL, 0.264 mol ) を無水ジクロロメタン ( 50 mL ) 中に含む溶液を、4 - アミノピリジン ( 22.60 g, 0.240 mol ) およびトリエチルアミン ( 41.8 mL, 0.300 mol ) を無水ジクロロメタン ( 360 mL ) 中に含む攪拌下の懸濁液に、0 で窒素雰囲気下に、1時間かけて滴下により加えた。氷浴を除去し、反応液を一晩、室温まで温めた。17時間後、淡褐色混合物を水 ( 500 mL ) 中に注ぎ込んだ。有機層を分離し、炭酸水素ナトリウムの希水溶液 ( 400 mL ) で洗った。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。粗固形物を酢酸エチル ( 75 mL ) / ヘキサン ( 50 mL ) から再結晶し、ジエチルエーテル ( 2 × 10 mL ) で洗い、風乾して N - ( ピリジン - 4 - イル) ピバルアミド ( 29.11 g, 68% ) を無色板状結晶として得た。

10

【 0285 】

<sup>1</sup>H NMR: ( CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz ) 1.33 ( s, 9 H ), 7.50 ( d, J = 6 Hz, 2 H ), 7.56 ( br. s., 1 H ), 8.49 ( d, J = 6 Hz, 2 H )。

【 0286 】

( i i ) 4 - ピバルアミドピリジン - 3 - イルジエチルカルバモディチオエート

ヘキサン中の n - ブチルリチウム ( 67.3 mL ) の 2.5 M 溶液を、N - ( ピリジン - 4 - イル) ピバルアミド ( 12.0 g, 0.067 mol ) をテトラヒドロフラン ( 268 mL ) 中に含む攪拌下の溶液に、-10 ( アセトン / 氷 1 : 1 ) で窒素雰囲気下に、2時間かけて滴下により加えた。温度を -10 と 1 との間に維持した。添加完了時に、温度は -10 になり、二硫化テトラエチルチウラム ( 59.9 g, 0.202 mol ) をテトラヒドロフラン ( 180 mL ) 中に含む溶液を滴下により迅速に加えた。混合物を室温まで温め、水 ( 500 mL ) 中に注ぎ込み、ジエチルエーテル ( 2 × 400 mL ) で抽出した。有機層を併せ、ブライン ( 300 mL ) で洗い、次に分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させて、4 - ピバルアミドピリジン - 3 - イルジエチルカルバモディチオエート ( 21.9 g, 100% ) をオレンジ色油状物として得た。

20

【 0287 】

<sup>1</sup>H NMR: ( CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz ) 1.28 ( s, 9 H ), 1.31 ( t, J = 7 Hz, 3 H ), 1.46 ( t, J = 7 Hz, 3 H ), 3.93 ( q, J = 7 Hz, 2 H ), 4.03 ( q, J = 7 Hz, 2 H ), 8.39 ( d, J = 5 Hz, 1 H ), 8.45 ( br. s., 1 H ), 8.52 ( s, 1 H ), 8.61 ( d, J = 5 Hz, 1 H )。

30

【 0288 】

( i i i ) 4 - アミノピリジン - 3 - イルジエチルカルバモディチオエート

4 - ピバルアミドピリジン - 3 - イルジエチルカルバモディチオエート ( 21.9 g, 67 mmol ) をメタノール ( 220 mL ) および 1 N 水酸化ナトリウム ( 220 mL ) 中に含む不透明溶液を室温で 20 時間攪拌した。Tlc により、出発材料の消費が示された。透明黄色溶液を、水 ( 500 mL ) で希釈した。濁った溶液を 5 分間放置した後、結晶が沈降した。固形物を濾過除去し、水 ( 2 × 50 mL ) およびジエチルエーテル ( 3 × 50 mL ) で洗い、風乾して、4 - アミノピリジン - 3 - イルジエチルカルバモディチオエート ( 10.05 g, 62% ) を無色板状結晶として得た。

40

【 0289 】

<sup>1</sup>H NMR: ( CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz ) 1.30 ( t, J = 7 Hz, 3 H ), 1.44 ( t, J = 7 Hz, 3 H ), 3.90 ( q, J = 7 Hz, 2 H ), 4.03 ( q, J = 7 Hz, 2 H ), 4.68 ( br. s., 2 H ), 6.65 ( d, J = 5.5 Hz, 1 H ), 8.25 - 8.30 ( m, 2 H )。

【 0290 】

50

( i v ) 5 - ブロモ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - カルボン酸

ムコ臭素酸 ( 58 . 05 g , 0 . 225 mol ) を、室温で、硫酸 2 - メチル - 2 - チオプソイドウレア ( 62 . 66 g , 0 . 225 mol ) を水 ( 500 mL ) 中に含む攪拌下の溶液に加えた。懸濁液を 10 に冷却 ( 氷浴 ) し、トリエチルアミン ( 94 . 1 mL , 0 . 675 mol ) を 4 時間かけて滴下により加えた。反応混合物を、次に、室温で 24 時間放置した。活性炭 ( Darco G - 60 ) を、この時点では暗赤色 / 褐色の溶液に加え、10 分間攪拌後、木炭を濾過除去した。濾液を、濃塩酸 ( 50 mL ) で酸性化し、黄色沈澱を濾過除去し、水 ( 2 × 80 mL ) およびジエチルエーテル ( 2 × 100 mL ) で洗い、次に、50 の真空炉内に 2 日間置いて 5 - ブロモ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - カルボン酸 ( 33 . 13 g , 59 % ) を黄色無定形固形物として得た。

10

【 0291 】

<sup>1</sup>H NMR ( d<sub>6</sub> - DMSO , 400 MHz ) 2 . 75 ( s , 3 H ) , 9 . 20 ( s , 1 H ) 。

【 0292 】

( v ) 4 - ( 5 - ブロモ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 6 - カルボキサミド ) ピリジン - 3 - イルジエチルカルバモディチオエート

触媒量の N , N - ジメチルフォルムアミド ( 2 滴 ) を、室温で窒素雰囲気下に、5 - ブロモ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - カルボン酸 ( 2 . 07 g , 8 . 33 mmol ) と塩化オキサリル ( 21 mL , 0 . 042 mol ) をジクロロメタン中に含む 2 M 溶液との懸濁液に攪拌下に加えた。激しい泡立ちが観察された。30 分後、全てが溶解し、次に、溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣をジクロロメタン ( 20 mL ) に溶解させ、窒素雰囲気下に置いた。トリエチルアミン ( 2 . 32 mL , 16 . 66 mmol ) を、この攪拌下の溶液に室温で加え、続いて、4 - アミノピリジン - 3 - イルジエチルカルバモディチオエート ( 2 . 01 g , 8 . 33 mmol ) を加えた。全てが迅速に溶解し、発熱が認められた。室温で 3 時間後、t l c により、新しい主要な生成物が示された。反応液をジクロロメタン ( 20 mL ) で希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 ( 40 mL ) で洗った。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / ヘキサン 15 : 85 から 60 : 40 ) により精製して 4 - ( 5 - ブロモ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 6 - カルボキサミド ) ピリジン - 3 - イルジエチルカルバモディチオエート ( 1 . 99 g , 51 % ) を淡黄色無定形固形物として得た。

20

30

【 0293 】

<sup>1</sup>H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz ) 1 . 30 ( t , J = 7 Hz , 3 H ) , 1 . 51 ( t , J = 7 Hz , 3 H ) , 2 . 60 ( s , 3 H ) , 3 . 93 - 4 . 08 ( m , 4 H ) , 8 . 57 - 8 . 62 ( m , 2 H ) , 8 . 69 ( d , J = 6 Hz , 1 H ) , 8 . 85 ( s , 1 H ) , 10 . 67 ( s , 1 H ) 。

【 0294 】

( v i ) 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン

4 - ( 5 - ブロモ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 6 - カルボキサミド ) ピリジン - 3 - イルジエチルカルバモディチオエート ( 1 . 99 g , 4 . 21 mmol ) を 96 % 蟻酸 ( 40 mL ) 中に含む攪拌下の溶液を 4 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応混合物を、氷 / 水 ( 400 mL ) に注ぎ込み、次に、5 N 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性化し、酢酸エチル ( 3 × 150 mL ) で抽出した。有機層を併せ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させて 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) チアゾロ [ 5 , 4 - c ] ピリジン ( 1 . 34 g , 94 % ) を黄色無定形固形物として得た。

40

【 0295 】

<sup>1</sup>H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz ) 2 . 67 ( s , 3 H ) , 8 . 09 ( d , J = 5 . 5 Hz , 1 H ) , 8 . 74 ( d , J = 5 . 5 Hz , 1 H ) , 8 .

50

8.6 (s, 1 H), 9.34 (s, 1 H)。

【0296】

(viii) 2 - (5 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル)ピリミジン - 4 - イル)チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン

オキソン (179 mg, 0.29 mmol) を水 (10 mL) 中に含む溶液を、2 - (5 - ブロモ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - イル)チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン (66 mg, 0.19 mmol) をジクロロメタン (12 mL) 中に含む溶液に、0 で滴下により加えた。明るい黄色の懸濁液を、一晚、室温まで温めた。14 時間後、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 25 : 75 から 50 : 50) により精製して 2 - (5 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル)ピリミジン - 4 - イル)チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン (59 mg, 82%) を白色無定形固形物として得た。

【0297】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 3.47 (s, 3 H), 8.13 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.79 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H)。

【0298】

(viii) 1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

マイクロ波管に、2 - (5 - ブロモ - 2 - (メチルスルホニル)ピリミジン - 4 - イル)チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン (300 mg, 0.81 mmol)、1 - (2 - アミノエチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (138 mg, 0.81 mmol)、イソプロパノール (3 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.21 mL, 1.21 mmol) を入れた。容器を密封し、マイクロ波反応器内で 160 で 1000 秒間加熱した。得られる固形物を濾過除去し、メタノール (4 × 10 mL) で洗った。次に、固形物をジメチルスルホキシド (4 mL) に溶解させ、逆相 HPLC により精製した。生成物のフラクションを併せ、SCX カートリッジ上に乗せ、メタノール (4 mL) で洗い、次に、塩基を遊離させ、メタノール (4 mL) 中の 2 M アンモニアで溶離した。溶媒を減圧下に蒸発させて 1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (チアゾロ[5, 4 - c]ピリジン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (17 mg, 5%) を黄色無定形固形物として得た。

【0299】

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 400 MHz) 1.50 (s, 6 H), 3.67 (br. s., 2 H), 3.75 (br. s., 2 H), 4.32 (br. s., 1 H), 6.89 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.91 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 9.71 (s, 1 H): HRMS (M+H)<sup>+</sup>: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 462.0348; 実測値 462.0339。

【実施例 165】

【0300】

2 - ((2 - 5 - ブロモ - 2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ)ピリミジン - 4 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 5 - イルオキシ)メチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 (2S) - tert - ブチル

(i) 1 - ((ベンゾ[b]チオフェン - 5 - イルオキシ)メチル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

ポリマーで支持されたトリフェニルホスフィン (5.12 g, 13.32 mmol, 2.6 mmol/g の負荷量) を、氷/水浴中で 0 に冷却されたジクロロメタン (15 mL) 中に懸濁させた。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (2.69 g, 13.3 mmol)

、2.6 mL)を滴下により加え、混合物を10分間攪拌した。ベンゾ[*b*]チオフェン-5-オール(1.20 g, 7.99 mmol)および2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸(*S*)-*tert*-ブチル(1.34 g, 6.66 mmol)をジクロロメタン(20 mL)中に溶解されている溶液を0 で滴下により加えた。冷却浴を除去し、トリエチルアミン(1.35 g, 13.3 mmol)を加え、混合物を16時間攪拌した。ポリマーに結合したトリフェニルホスフィンを通過により除去し、ジクロロメタン(3×10 mL)で洗った。有機層を分離し、硫酸ナトリウム(200 mg)で乾燥し、粗いフリット(硫酸ナトリウムを除去するため)を通して濾過し、減圧下に濃縮して白色固形物(2.3 g)を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン 1:1)により精製して表記化合物を白色固形物(1.95 g, 55%)として得た。MS(*M*+*H*)<sup>+</sup> 334。

10

#### 【0301】

(ii) 2-( (2-5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)ベンゾ[*b*]チオフェン-5-イルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボン酸(2*S*)-*tert*-ブチル

テトラヒドロフラン(10 mL)中の1-( (ベンゾ[*b*]チオフェン-5-イルオキシ)メチル)ピロリジン-2-カルボン酸*tert*-ブチル(1.07 g, 3.21 mmol)を-78 に冷却し、*n*-ブチルリチウム(2.41 mL, 3.85 mmol)を滴下により加え、混合物を45分間攪拌した。テトラヒドロフラン(5 mL)中に溶解された5-ブromo-2-クロロピリミジン(746 mg, 3.85 mmol)を滴下により加え、混合物を-78 で2時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル/メタノール(各2 mL)で注意深くクエンチし、15分間攪拌した。次に、反応液を-40 まで温め、テトラヒドロフラン(5 mL)中に溶解した2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ(874 mg, 3.85 mmol)を滴下により加えた。混合物を1時間攪拌した。水酸化ナトリウムの1.0 M水溶液(3.1 mL)を加え、冷却浴を除去し、反応混合物を室温までゆっくり温めた。反応液を酢酸エチル(25 mL)で希釈し、順次、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液(25 mL)、脱イオン水(25 mL)、および塩化ナトリウムの飽和水溶液(15 mL)で洗った。有機層を分離し、硫酸ナトリウム(200 mg)で乾燥し、粗いフリット(硫酸ナトリウムを除去するため)を通して濾過し、減圧下に濃縮して白色固形物(1.15 g)を得た。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン *v/v*)により精製して表記化合物を白色固形物(902 mg, 58%)として得た。MS(*M*+*H*)<sup>+</sup> 524/526。

20

30

#### 【0302】

(iii) 2-( (2-5-ブromo-2-(2-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキサゾイミダゾリジン-1-イル)エチルアミノ)ピリミジン-4-イル)ベンゾ[*b*]チオフェン-5-イルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボン酸(2*S*)-*tert*-ブチル

2-( (2-5-ブromo-2-クロロピリミジン-4-イル)ベンゾ[*b*]チオフェン-5-イルオキシ)メチル)ピロリジン-1-カルボン酸(2*S*)-*tert*-ブチル(524 mg, 1.00 mmol)をトルエン(25 mL)中に含む混合物を、1-(2-アミノエチル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(205 mg, 1.20 mmol)およびトリエチルアミン(121 mg, 1.2 mmol)で処理し、次に、油浴中で3時間、加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル(25 mL)で希釈し、順次、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液(15 mL)、脱イオン水(15 mL)、および塩化ナトリウムの飽和水溶液(15 mL)で洗った。有機層を分離し、硫酸ナトリウム(300 mg)で乾燥し、粗いフリット(硫酸ナトリウムを除去するため)を通して濾過し、減圧下に濃縮して白色固形物(450 mg)を得た。粗い材料をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン *v/v*)により精製して表記化合物を白色固形物(325 mg, 50%)として得た。MS(*M*+*H*)<sup>+</sup> 659/661。

40

#### 【実施例166】

50



## 【0303】

トリフルオロ酢酸 1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イルメトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

2 - ( ( 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - イルオキシ ) メチル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S ) - t e r t - ブチル ( 1 4 6 m g , 0 . 2 2 2 m m o l ) をジクロロメタン ( 5 m L ) 中に含む溶液を、トリフルオロ酢酸 ( 1 m L ) で処理し、室温で 3 0 分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮して表記化合物を明るい黄色の固形物 ( 2 1 3 m g , 定量的収率 ) として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 5 9 / 5 6 1。

10

## 【実施例 1 6 7】

## 【0304】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( モルホリノスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ) - イミダゾリジン - 2 - オン

( i ) 2 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ( 5 - ( モルホリノスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン

塩化 5 - ( 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - スルホニル ( 2 0 0 m g , 0 . 6 5 m m o l )、モルホリン ( 6 2 m g , 0 . 7 2 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 7 8 m g , 0 . 7 8 m m o l ) をテトラヒドロフラン ( 5 m L ) 中に含む混合物を室温で 2 日間攪拌した。水 ( 5 0 m L ) を加え、混合物を酢酸エチル ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。併せた有機層をブライン ( 5 0 m L ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残渣をジエチルエーテル ( 2 m L ) で洗って白色固形物を得た。固形物をアセトン - 水 ( 1 : 1 ) の 3 0 m L に溶解し、次に、オキソン ( 2 g ) を加えた。室温で 2 0 時間攪拌後、混合物を減圧下に濃縮してアセトンを除去した。白色沈澱を濾過除去し、水で洗い、乾燥して表記化合物 ( 1 8 6 m g , 7 3 % ) を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 9 0。

20

## 【0305】

( i i ) 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( モルホリノスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

30

2 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ( 5 - ( モルホリノスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン ( 1 0 0 m g , 0 . 2 6 m m o l )、1 - ( 2 - アミノエチル ) イミダゾリジン - 2 - オン ( 3 6 m g , 0 . 2 8 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 5 6 m g , 0 . 5 2 m m o l ) をトルエン ( 3 m L ) 中に含む混合物を 6 時間還流した。室温まで冷却後、溶媒を減圧下に除去し、次にメタノール ( 5 m L ) を加えた。1 5 分間攪拌後、固形物を濾過し、乾燥して明るい黄色の表記化合物 ( 8 1 m g , 7 2 % ) を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 3 9。

## 【0306】

実施例 1 6 8 から 2 0 1 を実施例 1 6 7 と類似の方法で調製した。

## 【実施例 1 6 8】

40

## 【0307】

N - ( 3 , 5 - ピス ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 5 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) - エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - スルホンアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 8 1。

## 【実施例 1 6 9】

## 【0308】

5 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) チオフェン - 2 - スルホンアミド

50

MS (M + H)<sup>+</sup> 513。

【実施例 170】

【0309】

N, N - ジメチル - 5 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - スルホンアミド

MS (M + H)<sup>+</sup> 397。

【実施例 171】

【0310】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( ピペリジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

10

MS (M + H)<sup>+</sup> 437。

【実施例 172】

【0311】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( ピロリジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 423。

【実施例 173】

【0312】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - メチルピペラジン ) - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

20

MS (M + H)<sup>+</sup> 452。

【実施例 174】

【0313】

5 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - スルホンアミド

MS (M + H)<sup>+</sup> 369。

【実施例 175】

【0314】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( アゼチジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

30

MS (M + H)<sup>+</sup> 409。

【実施例 176】

【0315】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 2 - メチルピペリジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 451。

【実施例 177】

【0316】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 3 - メチルピペリジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

40

MS (M + H)<sup>+</sup> 451。

【実施例 178】

【0317】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( アゼパン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 451。

【実施例 179】

【0318】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - メチルピペリジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

50

$MS (M + H)^+ 451$ 。

【実施例 180】

【0319】

1 - (2 - (4 - (5 - (2 - エチルピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

$MS (M + H)^+ 465$ 。

【実施例 181】

【0320】

1 - (2 - (4 - (5 - ((2R, 6S) - 2, 6 - ジメチルピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

10

$MS (M + H)^+ 465$

【実施例 182】

【0321】

1 - (2 - (4 - (5 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2(3H) - オン

$MS (M + H)^+ 499$ 。

【実施例 183】

【0322】

1 - (2 - (4 - (5 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2(1H) - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

20

$MS (M + H)^+ 485$ 。

【実施例 184】

【0323】

1 - (2 - (4 - (5 - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

$MS (M + H)^+ 485$ 。

30

【実施例 185】

【0324】

1 - (2 - (4 - (5 - (オクタヒドロキノリン - 1(2H) - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

$MS (M + H)^+ 491$ 。

【実施例 186】

【0325】

1 - (2 - (4 - (5 - (1, 3, 3 - トリメチル - 6 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン - 6 - イルスルホニル) - チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

40

$MS (M + H)^+ 505$ 。

【実施例 187】

【0326】

N - メチル - 5 - (2 - (2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - N - フェニルチオフェン - 2 - スルホンアミド

$MS (M + H)^+ 459$ 。

【実施例 188】

【0327】

1 - (2 - (4 - (5 - (3, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

50

MS (M + H)<sup>+</sup> 465。

【実施例189】

【0328】

1 - (2 - (4 - (5 - (6 - メチル - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 499。

【実施例190】

【0329】

1 - (2 - (4 - (5 - (6 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 515。

【実施例191】

【0330】

1 - (2 - (4 - (5 - (1H - インドール - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 469。

【実施例192】

【0331】

1 - (2 - (4 - (5 - (2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサジン - 4 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 487

【実施例193】

【0332】

1 - (2 - (4 - (5 - (4, 4 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 513。

【実施例194】

【0333】

1 - (2 - (4 - (5 - (6 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 563 / 565。

【実施例195】

【0334】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (5 - (3 - メチルピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 493。

【実施例196】

【0335】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (5 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 493。

【実施例197】

【0336】

10

20

30

40

50

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イルスルホニル )  
チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミ  
ダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 2 7。

【実施例 1 9 8】

【 0 3 3 7 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 1 H - インドール - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 -  
イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 ,  
4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 1 1。

10

【実施例 1 9 9】

【 0 3 3 8 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 4 -  
イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 ,  
5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 2 9。

【実施例 2 0 0】

【 0 3 3 9 】

N - ( 2 - クロロエチル ) - 5 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソ  
イミダゾリジン - 1 - イル ) - エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - N - メチルチオ  
フェン - 2 - スルホンアミド

20

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 8 6 / 4 8 9。

【実施例 2 0 1】

【 0 3 4 0 】

N - ( 2 - クロロエチル ) - 5 - ( 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソ  
イミダゾリジン - 1 - イル ) - エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 -  
スルホンアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 7 3 / 4 7 5。

【実施例 2 0 2】

【 0 3 4 1 】

30

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( ピペリジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン  
- 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

( i ) 1 - ( 5 - ブロモチオフェン - 2 - イルスルホニル ) ピペリジン

ピペリジン ( 0 . 7 2 g , 8 . 4 1 m m o l ) を、塩化 5 - ブロモチオフェン - 2 - ス  
ルホニル ( 2 g , 7 . 6 5 m m o l ) をテトラヒドロフラン ( 1 0 0 m L ) 中に含む溶液  
に 0 で加え、続いて、トリエチルアミン ( 0 . 9 3 g , 9 . 1 8 m m o l ) をゆっくり  
加えた。得られる混合物を室温で一晩攪拌し、ブライン 1 0 0 m L を加えた。混合物を酢  
酸エチル ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。併せた有機層をブライン ( 1 0 0 m L ) で洗い  
、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒の除去により、表記化合物を僅かに黄色  
の固形物として得た ( 定量的収率 )。

40

【 0 3 4 2 】

( i i ) 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - ( 5 - ( ピペリジン - 1 - イルスルホニル ) チ  
オフェン - 2 - イル ) ピリミジン

実施例 2 0 と類似の方法により調製した。

【 0 3 4 3 】

( i i i ) 1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( ピペリジン - 1 - イルスルホニル )  
チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 2 4 と類似の方法により調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 1 5 / 5 1 7。

【実施例 2 0 3】

50

## 【 0 3 4 4 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( 3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 ( 2 H ) - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 2 0 2 と類似の方法により調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 6 3 / 5 6 5。

## 【 実施例 2 0 4 】

## 【 0 3 4 5 】

5 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( チオフェン - 2 - イル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 2 4 と類似の方法により調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 1 4。

10

## 【 実施例 2 0 5 】

## 【 0 3 4 6 】

3 - ( 4 - ( 5 - ( 2 - メチルピペリジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) プロパンニトリル

4 - ( 5 - ( 2 - メチルピペリジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) ピリミジン ( 2 0 m g ) および 3 - アミノプロパンニトリル ( トルエン中 0 . 3 M ) 1 . 5 m L の混合物を、P e r s o n a l C h e m i s t r y マイクロ波反応器中にて 1 6 0 で 2 5 分間加熱した。冷却時、トルエンを減圧下に除去し、メチルスルホキシド 1 m L を加えた。生成物を H P L C により精製して、生成物を黄色トリフルオロ酢酸塩として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 9 2。

20

## 【 実施例 2 0 6 】

## 【 0 3 4 7 】

3 - ( 4 - ( 5 - ( アゼパン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) プロパンニトリル

実施例 2 0 5 と類似の方法により調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 9 2。

## 【 実施例 2 0 7 】

## 【 0 3 4 8 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イル - アミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

( i ) 5 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) アクリロイル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ( E ) - メチル

30

5 - アセチルチオフェン - 2 - カルボン酸 ( 1 g ) をジメトキシ - N , N - ジメチルメタンアミン ( 2 0 m L ) 中に含む溶液を 6 時間還流し、次に、室温まで冷却した。沈澱を濾過し、アセトン 1 0 m L に入れた。懸濁液を 1 0 分間攪拌し、固形物を濾過し、次のステップに用いた。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 4 0。

## 【 0 3 4 9 】

( i i ) 5 - ( 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボン酸

5 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) アクリロイル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ( E ) - メチル ( 1 . 2 g , 5 . 0 2 m m o l ) およびチオウレア ( 0 . 3 8 g , 5 . 0 2 m m o l ) をメトキシエタノール ( 2 0 m L ) 中に含む混合物を、室温で、T H F ( 5 m L , 5 . 0 2 m m o l ) 中の 1 . 0 M カリウム t e r t - ブトキシドでゆっくり処理した。得られる混合物を 6 時間還流した。室温まで冷却後、ヨードメタン ( 1 . 4 g , 1 0 . 0 4 m m o l ) を加え、混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣に水 ( 1 5 0 m L ) を加えた。混合物を酢酸エチル ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。併せた有機層をブライン ( 1 0 0 m L ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に蒸発させ、固形物をメタノール ( 1 0 m L ) で処理し、濾過した。固形物を 2 . 5 M 水酸化ナトリウム ( 1 0 0 m L ) 中に懸濁し、室温で 2 4 時間攪拌し、酢酸エチル ( 5 0 m L ) で抽出した。水層を塩酸 ( 6 N ) および酢酸で p H 5 に酸性化し、次に、酢酸エチル ( 3 × 7 0 m L ) で抽出した。併せた有機層をブライン ( 1 0 0 m L ) で洗い、無水硫

40

50

酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を、減圧下に除去し、固形物をメタノール ( 1 0 m L ) で処理し、および濾過して表記化合物 ( 0 . 5 8 g , 4 8 % ) を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 5 3。

【 0 3 5 0 】

( i i i ) ( 5 - ( 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - イル ) ( モルホリノ ) メタノン

5 - ( 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 2 0 0 m g , 0 . 7 9 m m o l )、モルホリン ( 6 9 m g , 0 . 7 9 m m o l )、EDCI ( 1 8 2 m g , 0 . 9 5 m m o l )、HOAt ( 2 1 m g , 0 . 1 6 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 1 5 9 m g , 1 . 5 8 m m o l ) をジクロロメタン ( 2 0 m L ) 中に含む混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。水 ( 5 0 m L ) を加え、混合物をジクロロメタン ( 3 × 5 0 m L ) で処理した。併せた有機層をブライン ( 1 0 0 m L ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて酢酸エチル / ヘキサン ( 1 : 1 ) で溶離することにより精製して中間体 ( 5 - ( 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - イル ) ( モルホリノ ) メタノンを白色固形物 ( 2 0 0 m g , 7 8 % ) として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 2 2。

【 0 3 5 1 】

( i v ) ( 5 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - イル ) ( モルホリノ ) メタノン

( 5 - ( 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - イル ) ( モルホリノ ) メタノン ( 2 0 0 m g ) およびオキソン ( 2 g ) をアセトン - 水 ( 1 : 1 ) の 6 0 m L 中に含む混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮してアセトンを除去した。白色沈澱を濾過し、水で洗い、乾燥して表記化合物 ( 1 8 3 m g , 8 3 % ) を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 5 4。

【 0 3 5 2 】

( v ) 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - モルホリン - 4 - カルボニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - イミダゾリジン - 2 - オン

( 5 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - イル ) ( モルホリノ ) メタノン ( 1 0 0 m g , 0 . 2 6 m m o l )、1 - ( 2 - アミノエチル ) イミダゾリジン - 2 - オン ( 3 6 m g , 0 . 2 8 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 5 6 m g , 0 . 5 2 m m o l ) をトルエン ( 3 m L ) 中に含む混合物を 6 時間還流した。室温まで冷却後、溶媒を減圧下に除去し、次にメタノール ( 5 m L ) を加えた。1 5 分間攪拌後、固形物を濾過し、乾燥して表記化合物を明るい黄色の固形物として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 0 3。

【実施例 2 0 8】

【 0 3 5 3 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( ピペリジン - 1 - カルボニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 2 0 7 と類似の方法により調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 0 1。

【実施例 2 0 9】

【 0 3 5 4 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ビニルベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

1 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - プロモベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン ( 2 0 m g , 0 . 0 4 8 m m o l )、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム ( 8 m g , 0 . 0 5 7 m m o l )、テトラキス ( トリフエニルホスフィン ) パラジウム ( 5 m g , 0 . 0 0 4 8 m m o l ) および炭酸ナトリウム 0 . 0 5 m L ( 2 M , 0 . 0 9 6 m m o l ) をイソプロパノール ( 1 . 5 m L ) 中に含む混合物を、Personal Chemistry マイクロ波反応器において 1 5 0 ° で 3 5 分間加熱した。冷却時、混合物をセライトを通して濾過し、メタノール / ジクロロメ

10

20

30

40

50

タン ( 1 : 1 ) で洗った。溶媒を減圧下に蒸発させた後、生成物を H P L C により精製して表記化合物を黄色のトリフルオロ酢酸塩として得た。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 3 6 6。

【 0 3 5 5 】

実施例 2 1 0 から 2 1 2 を実施例 2 0 9 と類似の方法で調製した。

【実施例 2 1 0 】

【 0 3 5 6 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - メチルベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 3 5 4。

【実施例 2 1 1 】

【 0 3 5 7 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ビニルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 3 1 6。

【実施例 2 1 2 】

【 0 3 5 8 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - フェニルベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

M S ( M + H ) <sup>+</sup> 4 1 6。

【実施例 2 1 3 】

【 0 3 5 9 】

5 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - トシルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 2 - トシルチオフェン

塩化 p - トルエンスルホニル ( 3 g , 1 5 . 7 m m o l ) および塩化亜鉛 ( 3 g , 2 1 . 3 m m o l ) をアセトニトリル ( 3 0 m L ) 中に含む混合物を加熱還流し、チオフェン ( 2 . 4 g , 2 8 . 5 m m o l ) を滴下により加えた。4 時間還流後、混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、次に、水酸化ナトリウム ( 2 N ) 1 0 0 m L を加えた。混合物を酢酸エチル ( 3 × 6 0 m L ) で抽出し、併せた有機層を塩酸 ( 1 0 % , 5 0 m L ) およびブライン ( 1 0 0 m L ) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に蒸発させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン / ヘキサン ( 2 : 3 ) で溶離することにより精製して表記化合物 ( 0 . 5 4 g , 1 5 m m o l ) を得た。

【 0 3 6 0 】

( i i ) 2 - クロロ - 4 - ( 5 - トシルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン

ヘキサン中 n - ブチルリチウム ( 0 . 9 2 m L , 2 . 5 M , 2 . 3 0 m m o l ) を、2 - トシルチオフェン ( 0 . 5 g , 2 . 0 9 m m o l ) を無水テトラヒドロフラン ( 3 0 m L ) 中に含む溶液に、 - 7 8 で滴下により加えた。得られる混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、2 - クロロピリミジン ( 0 . 2 6 g , 2 . 3 0 m m o l ) をテトラヒドロフラン 3 m L 中に含む溶液をゆっくりと加えた。混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、次に、 - 4 0 で 2 時間攪拌した。反応液を、 - 4 0 で、酢酸とメタノールの ( 1 : 1 ) 溶液 ( 0 . 2 2 m L ) でクエンチし、2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノンの溶液 ( 0 . 5 7 g , 2 . 5 1 m m o l ) を加えた。添加完了後、反応液を 1 時間攪拌し、次に、室温まで温め、さらに 1 5 時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 M ) 2 0 m L を加え、混合物を酢酸エチル ( 3 × 5 0 m L ) で抽出した。併せた有機層をブライン ( 8 0 m L ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に蒸発させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにて酢酸エチル / ヘキサン ( 1 : 3 ) で溶離することにより精製して表記化合物を白色固形物 ( 0 . 3 6 g , 4 9 % ) として得た。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 3 5 1 / 3 5 3。

【 0 3 6 1 】



( i i i ) 5 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - トシルチオフェン - 2 - イル )  
ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

2 - クロロ - 4 - ( 5 - トシルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン ( 1 0 0 m g , 0 .  
2 3 m m o l ) 、 1 - ( 2 - アミノエチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4  
- ジオン ( 3 3 m g , 0 . 2 6 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 2 8 m g , 0 . 2 7  
m m o l ) をトルエン ( 3 m L ) 中に含む混合物を、 P e r s o n a l C h e m i s t r y  
マイクロ波反応器において 1 6 0 で 3 5 分間加熱した。室温まで冷却時に、沈澱を  
濾過し、ジエチルエーテルで洗った。固形物をメタノール 2 m L に入れ、懸濁液を約 1 5  
分間攪拌し、濾過して表記化合物を淡黄色結晶 ( 5 6 m g , 5 0 % ) として得た。MS (   
M + H ) <sup>+</sup> 4 8 6 。

10

# 【 0 3 6 2 】

実施例 2 1 4 から 2 2 8 を実施例 2 1 3 と類似の方法で調製した。

# 【 実施例 2 1 4 】

# 【 0 3 6 3 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - トシルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ )  
エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 4 4 。

# 【 実施例 2 1 5 】

# 【 0 3 6 4 】

5 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( フェニルスルホニル ) チオフェン - 2 -  
イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 7 2 。

# 【 実施例 2 1 6 】

# 【 0 3 6 5 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( フェニルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル )  
ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジ  
オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 5 0 / 4 5 2 。

# 【 実施例 2 1 7 】

# 【 0 3 6 6 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル )  
ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジ  
オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 9 0 。

# 【 実施例 2 1 8 】

# 【 0 3 6 7 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル )  
ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジ  
オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 0 2 。

# 【 実施例 2 1 9 】

# 【 0 3 6 8 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニルスルホニル ) チオフェン  
- 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン  
- 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 6 8 / 5 7 0 。

# 【 実施例 2 2 0 】

# 【 0 3 6 9 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( 4 - クロロフェニルスルホニル ) チオフェン -  
2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン -

50

2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 584 / 586。

【実施例 2 2 1】

【0 3 7 0】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (3 - フルオロフェニルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 568 / 570。

【実施例 2 2 2】

【0 3 7 1】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (フェニルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 508 / 510。

【実施例 2 2 3】

【0 3 7 2】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 526 / 528。

【実施例 2 2 4】

【0 3 7 3】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 551 / 553。

【実施例 2 2 5】

【0 3 7 4】

1 - (2 - (4 - (5 - (フェニルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 430。

【実施例 2 2 6】

【0 3 7 5】

1 - (2 - (4 - (5 - (ナフタレン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 480。

【実施例 2 2 7】

【0 3 7 6】

1 - (2 - (4 - (5 - (ナフタレン - 2 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 480。

【実施例 2 2 8】

【0 3 7 7】

1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 448。

【実施例 2 2 9】

【0 3 7 8】

5 - メチル - 3 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

2 - イソシアナトプロパン酸エチル (104 mg, 0.73 mmol) を、室温で、N - (2 - アミノエチル) - 4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル)

10

20

30

40

50

ピリミジン - 2 - アミン (200 mg, 0.66 mmol) をジクロロメタン (10 mL) 中に含む懸濁液に加え、8 時間攪拌した。固形物を濾過除去し、塩酸 (5 M) 15 mL に加えた。6 時間還流後、混合物を室温まで冷却し、沈澱を濾過除去し、水で洗い、次に、メタノール 10 mL に溶解した。炭酸カリウム 50 mg を加え、混合物を 10 分間攪拌した。ジクロロメタン 20 mL を加え、混合物をセライトを通して濾過した。濾液を濃縮して表記化合物 (180 mg, 68%) を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 400。

#### 【実施例 230】

##### 【0379】

4 - メチル - 1 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 1 H - イミダゾール - 2 (3 H) - オン

10

水素化アルミニウムリチウム (0.48 mL, THF 中 1 M) を、0 で、5 - メチル - 3 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (176 mg, 0.44 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) 中に含む懸濁液に加えた。室温で 5 時間攪拌後、水 (5 mL) をゆっくり加え、続いて、水酸化ナトリウム (1 M, 10 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。併せた有機層をブライン (50 mL) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に除去し、固形物をフラッシュクロマトグラフィーにてメタノール / ジクロロメタン (1 : 20) で溶離することにより精製した。溶媒を蒸発後、固形物および触媒量の p - トルエンスルホン酸一水和物を、トルエン 10 mL で処理し、5 時間還流した。溶媒を減圧下に除去し、生成物を HPLC により精製して表記化合物を黄色トリフルオロ酢酸塩として得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 384。

20

#### 【実施例 231】

##### 【0380】

3 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例 229 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 386。

#### 【実施例 232】

##### 【0381】

1 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 1 H - イミダゾール - 2 (3 H) - オン

30

実施例 230 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 370。

#### 【実施例 233】

##### 【0382】

5 - メチル - 1 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 2 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチルアミノ) プロパン酸メチル

2 - プロモプロパン酸メチル (182 mg, 1.09 mmol) を、室温で、N - (2 - アミノ - エチル) - 4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - アミン (300 mg, 0.99 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (153 mg, 1.19 mmol) を 1 - メチルピロリジン (8 mL) 中に含む混合物に加えた。室温で 24 時間攪拌後、水 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。併せた有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して表記化合物を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 389。

40

##### 【0383】

(ii) 5 - メチル - 1 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

ステップ 1 からの中間体 100 mg を 1, 2 - ジクロロエタン (8 mL) に溶解し、溶液を室温でイソシアン酸トリメチルシリル (60 mg) で処理した。混合物を 20 時間還

50

流し、次に、室温まで冷却した。溶媒を減圧下に蒸発させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてメタノール（ $\text{NH}_3$ ）/ジクロロメタン（1：20）で溶離することにより精製して固形物を得た。固形物をトルエン（3 mL）に懸濁させ、懸濁液を、Personal Chemistry マイクロ波反応器において160 で35分間加熱した。室温まで冷却後、沈澱を濾過し、メタノール（2 mL）で洗って僅かに黄色の表記化合物（84 mg，68%）を得た。MS（M+H）<sup>+</sup> 400。

#### 【実施例 234】

##### 【0384】

1 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

10

実施例 233 に類似の方法で調製した。MS（M+H）<sup>+</sup> 386。

#### 【実施例 235】

##### 【0385】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

水素化アルミニウムリチウム（0.88 mL，THF 中 1 M）を、0 で、5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン（120 mg）をテトラヒドロフラン（15 mL）中に含む懸濁液に加えた。室温で30時間攪拌後、水（5 mL）を加え、水酸化ナトリウム（1 M，10 mL）を加えた。混合物を酢酸エチル（3 × 50 mL）で抽出した。併せた有機層をブライン（50 mL）で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に蒸発し、生成物を HPLC により精製して表記化合物を黄色トリフルオロ酢酸塩（13 mg，10%）として得た。MS（M+H）<sup>+</sup> 400。

20

#### 【実施例 236】

##### 【0386】

1 - (2 - (5 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - (5 - (4 - アジドフェニル - スルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび 1 - (2 - (5 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - (5 - (4 - アミノフェニル - スルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

30

3 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) - 4 - (5 - (4 - フルオロフェニル - スルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾニトリル（50 mg，0.10 mmol）、アジ化ナトリウム（33 mg，0.50 mmol）および塩化アンモニウム（27 mL，0.50 mmol）を N, N - ジメチルホルムアミド（3 mL）中に含む混合物を 100 で8時間加熱した。室温まで冷却後、水（25 mL）を加え、混合物を酢酸エチル（3 × 25 mL）で抽出した。併せた有機層をブライン（3 × 50 mL）で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を蒸発後、生成物を HPLC により精製して2つの化合物を黄色トリフルオロ酢酸塩として得た。微量化合物：1 - (2 - (5 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - (5 - (4 - アミノフェニル - スルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン。MS（M+H）<sup>+</sup> 631；主要化合物：1 - (2 - (5 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル) - 4 - (5 - (4 - アジドフェニル - スルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン。MS（M+H）<sup>+</sup> 657。

40

#### 【実施例 237】

##### 【0387】

1 - (2 - (5 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) フェニル - 4 - (5 - (4

50

- フルオロフェニルスルホニル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

3 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ) - 4 - (5 - (4 - フルオロフェニルスルホニル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - イル)ベンゾニトリル(110 mg, 0.19 mmol)、アジ化トリメチルシリル(178 mg, 1.52 mmol)および酸化ジブチル錫(47 mL, 0.19 mmol)をN, N - ジメチルホルムアミド(5 mL)中に含む混合物を120で24時間加熱した。室温まで冷却後、塩酸水溶液(10%)10 mLを加え、得られる混合物を30分間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウムを加えてpH5に調節し、混合物を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。併せた有機層をブライン(3×50 mL)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてメタノール(10%酢酸を含む)/ジクロロメタン(1:20)で溶離することにより精製した。MS(M+H)<sup>+</sup>634。

#### 【実施例238】

##### 【0388】

1 - (2 - (5 - (3 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)フェニル) - 4 - (ベンゾ[*b*]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例237と類似の方法で調製した。MS(M+H)<sup>+</sup>526。

#### 【実施例239】

##### 【0389】

5 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ)ピリミジン - 4 - イル) - N - メチル - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル)チオフェン - 2 - スルホンアミド

N - (2 - クロロエチル) - 5 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ)ピリミジン - 4 - イル) - N - メチルチオフェン - 2 - スルホンアミド(200 mg, 0.41 mmol)、ピロリジン(59 mg, 0.82 mmol)および触媒量のヨウ化ナトリウムをN - メチル - ピロリジン(5 mL)中に含む混合物を90で一晩加熱した。室温まで冷却後、ブライン50 mLを加え、混合物を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。併せた有機層をブライン(3×80 mL)で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてメタノール(1M, アンモニア)/ジクロロメタン(1:20)で溶離することにより精製して表記化合物を僅かに黄色の固形物(98 mg, 46%)として得た。MS(M+H)<sup>+</sup>522。

#### 【実施例240】

##### 【0390】

1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリロキシ)エチル)チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 2 - (2 - ブロモチオフェン - 3 - イル)エタノール

N - ブロモスクシンイミド(33.8 g, 0.19 mmol)、続いて過塩素酸(0.19 g, 0.002 mol)を、アルミニウム箔で包んだフラスコ中、室温で、2 - (チオフェン - 3 - イル)エタノール(24.3 g, 0.19 mol)を四塩化炭素(250 mL)中に含む溶液に加えた。混合物を暗所中、室温で一晩攪拌し、次に、炭酸カリウム(40 g)を加えた。室温で一時間攪拌後、混合物をセライトを通して濾過し、ジエチルエーテルで洗った。溶媒を減圧下に除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにて酢酸エチル/ヘキサン(1:3)で溶離することにより精製して表記化合物を油状物(25 g, 64%)として得た。MS(M+H)<sup>+</sup>207/209。

##### 【0391】

(ii) (2 - (2 - ブロモチオフェン - 3 - イル)エトキシ)(tert - ブチル)

## ジメチルシラン

2 - ( 2 - プロモチオフェン - 3 - イル ) エタノール ( 4 . 5 g , 2 1 . 8 m m o l ) 、 t e r t - ブチルククロジメチルシラン ( 3 . 1 6 g , 2 4 . 0 m m o l ) およびイミダゾール ( 1 . 6 3 g , 2 4 . 0 m m o l ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 4 0 m L ) 中に含む混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。水 1 0 0 m L を加え、混合物を酢酸エチル ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。併せた有機層をブライン ( 3 × 1 0 0 m L ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにて酢酸エチル / ヘキサン ( 1 : 2 0 ) で溶離することにより精製して表記化合物を油状物として得た ( 5 . 9 g , 8 4 % ) 。

## 【 0 3 9 2 】

( i i i ) ( 3 - ( 2 - ( t e r t - ブチルジメチルシリロキシ ) エチル ) チオフェン - 2 - イル ) ( 4 - フルオロフェニル ) メタノール

ヘキサン中 n - ブチルリチウム ( 1 2 . 7 m L , 1 . 6 M , 2 0 . 3 m m o l ) を、 - 7 8 ° で、( 2 - ( 2 - プロモチオフェン - 3 - イル ) エトキシ ) ( t e r t - ブチル ) ジメチルシラン ( 5 . 9 g , 1 8 . 4 m m o l ) を無水 T H F ( 1 5 m L ) 中に含む溶液に加えた。得られる混合物を - 7 8 ° で 3 0 分間攪拌し、T H F 中の 4 - フルオロベンズアルデヒド ( 2 . 5 g , 2 0 . 3 m m o l ) をゆっくり加えた。混合物を - 7 8 ° で 2 時間攪拌し、次に、室温まで温めた。再び 0 ° に冷却後、塩化アンモニウム飽和水溶液 5 0 m L を加え、混合物を酢酸エチル ( 3 × 8 0 m L ) で抽出した。併せた有機層をブライン ( 1 0 0 m L ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に蒸発させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにて酢酸エチル / ヘキサン ( 1 : 3 ) で溶離することにより精製して表記化合物を固形物 ( 3 . 8 g , 5 9 % ) として得た。

## 【 0 3 9 3 】

( i v ) 2 - ( 2 - ( 4 - フルオロベンジル ) チオフェン - 3 - イル ) エタノール  
クロロトリメチルシラン ( 5 . 5 6 g , 5 1 . 2 m m o l ) を、ヨウ化ナトリウム ( 7 . 7 g , 5 1 . 2 m m o l ) をアセトニトリル ( 8 0 m L ) 中に含む溶液に、室温でゆっくり加えた。1 5 分間攪拌後、混合物を 0 ° に冷却し、( 3 - ( 2 - ( t e r t - ブチルジメチルシリロキシ ) エチル ) チオフェン - 2 - イル ) ( 4 - フルオロフェニル ) メタノール ( 3 . 7 5 g , 1 0 . 2 m m o l ) をアセトニトリル ( 1 0 m L ) 中に含む溶液を滴下により加えた。得られる混合物を 0 ° で 1 時間攪拌し、次に、室温で 2 時間攪拌した。0 ° まで冷却後、2 N 水酸化ナトリウム ( 3 0 m L ) をゆっくり加え、混合物を 3 0 分間攪拌した。水 1 0 0 m L を加え、混合物を酢酸エチル ( 3 × 8 0 m L ) で抽出した。併せた有機層をブライン ( 1 0 0 m L ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に蒸発させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにて酢酸エチル / ヘキサン ( 1 : 2 0 ) で溶離することにより精製して表記化合物を固形物 ( 1 . 8 g , 7 5 % ) として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 3 7 。

## 【 0 3 9 4 】

( v ) 2 - ( 2 - ( 4 - フルオロベンジル ) チオフェン - 3 - イル ) エトキシ ) ( t e r t - ブチル ) ジメチルシラン

実施例 2 4 0 のステップ 2 と類似の方法で調製した。

## 【 0 3 9 5 】

( v i ) 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ( 2 - ( t e r t - ブチルジメチルシリロキシ ) エチル ) チオフェン - 2 - イル ) - 5 - プロモ - 2 - クロロピリミジン

実施例 2 0 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 4 1 / 5 4 3 。

## 【 0 3 9 6 】

( v i i ) 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ( 2 - ( t e r t - ブチルジメチルシリロキシ ) エチル ) チオフェン - 2 - イル ) - 5 - プロモピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 2 4 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 6 7 6 / 6 7 8

## 【 実施例 2 4 1 】

## 【0397】

1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

フッ化テトラブチルアンモニウム (5 mL, テトラヒドラフラン中 1 M, 5.00 mmol) を、室温で、1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリロキシ) エチル) チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (1.8 g, 2.66 mmol) をテトラヒドラフラン (40 mL) 中に含む溶液にゆっくり加えた。室温で 4 時間攪拌後、水 100 mL を加えた。混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。併せた有機層をブライン (100 mL) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてメタノール / ジクロロメタン (1 : 30) で溶離することにより精製して表記化合物を僅かに黄色の固形物 (1.2 g, 80%) を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 562 / 564。

10

## 【実施例 242】

## 【0398】

1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - (2 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

20

塩化メタンスルホニル (82 mg, 0.72 mmol) を、0 で、1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - (2 - (ヒドロキシメチル) チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (200 mg, 0.36 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (93 mg, 0.72 mmol) をジクロロメタン (10 mL) 中に含む混合物に加えた。0 で 5 時間攪拌後、溶媒を減圧下に除去し、N - メチルピロリジン 5 mL、触媒量のヨウ化ナトリウムおよび (S) - ピロリジン - 2 - イルメタノール (0.3 g, 2.97 mmol) を加えた。混合物を 100 で 15 時間加熱し、次に、室温まで冷却した。水 50 mL を加え、混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。併せた有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてメタノール (1 M, アンモニア) / ジクロロメタン (1 : 20) で溶離することにより精製して表記化合物を僅かに黄色の固形物 (105 mg, 46%) として得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 645 / 647。

30

## 【0399】

実施例 243 から 247 を実施例 242 と類似の方法で調製した。

## 【実施例 243】

## 【0400】

1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

40

MS (M + H)<sup>+</sup> 644 / 646。

## 【実施例 244】

## 【0401】

1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - (2 - (イソプロピルアミノ) エチル) チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 603 / 605。

## 【実施例 245】

## 【0402】

50

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ( 2 - ( ピペラジン - 1 - イル ) エチル ) チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 630 / 632。

【実施例 246】

【0403】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ( 2 - ( 2 - ( ( イソプロピルアミノ ) メチル ) ピロリジン - 1 - イル ) エチル ) チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 686 / 688。

【実施例 247】

【0404】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ( 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エチル ) チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 629 / 631。

【実施例 248】

【0405】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ( 2 - モルホリノエチル ) チオフェン - 2 - イル ) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよび 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ビニルチオフェン - 2 - イル ) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 2 - ( 2 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 5 - ( 5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 3 - イル ) エタノール

n - ブチルリチウム ( 5 . 4 mL , ヘキサン中 1 . 6 M , 8 . 63 mmol ) を、 - 78 で、 2 - ( 2 - ( 4 - フルオロベンジル ) チオフェン - 3 - イル ) エタノール ( 0 . 97 g , 4 . 11 mmol ) を無水テトラヒドロフラン ( 15 mL ) 中に含む溶液に滴下により加えた。得られる混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、次に、 5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン ( 0 . 79 g , 4 . 93 mmol ) をテトラヒドロフラン 1 mL 中に含む溶液をゆっくり加えた。混合物を - 78 で 1 時間攪拌し、次に、 - 40 で 2 時間攪拌した。反応液を、酢酸とメタノールと ( 1 : 1 ) の溶液 ( 1 . 1 mL ) でクエンチし、次に、 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノリン ( 0 . 11 g , 4 . 93 mmol ) をテトラヒドロフラン ( 1 mL ) 中に含む溶液を加えた。添加終了後、反応液を - 40 で 1 時間攪拌し、次に、室温まで温めた。水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 M ) 10 mL および水 50 mL を加え、混合物を酢酸エチル ( 3 × 50 mL ) で抽出した。併せた有機層をブライン ( 80 mL ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に蒸発させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにて酢酸エチル / ヘキサン ( 1 : 4 ) で溶離することにより精製して表記化合物 ( 0 . 45 g , 28% ) を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 395 / 397。

【0406】

( ii ) 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ( 2 - モルホリノエチル ) チオフェン - 2 - イル ) - 5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン

塩化メタンスルホニル ( 59 mg , 0 . 52 mmol ) を、 0 で、 2 - ( 2 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 5 - ( 5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 3 - イル ) エタノール ( 170 mg , 0 . 43 mmol ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 72 mg , 0 . 55 mmol ) をジクロロメタン ( 8 mL ) 中に含む混合物に加えた。 0 で 1 時間攪拌後、溶媒を減圧下に除去した。アセトニトリル ( 5 mL ) およびモルホリン ( 112 mg , 1 . 29 mmol ) を残渣に加え、混合物を一晩、 7

10

20

30

40

50



0 に加熱した。室温まで冷却後、溶媒を減圧下に蒸発させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてメタノール（1 Mアンモニア）/ジクロロメタン（1：20）で溶離することにより精製して表記化合物（148 mg，74%）を得た。MS（M+H）<sup>+</sup> 464 / 466。

#### 【0407】

（iii）1 - （2 - （4 - （5 - （4 - フルオロベンジル） - 4 - （2 - モルホリノエチル）チオフェン - 2 - イル） - 5 - クロロピリミジン - 2 - イルアミノ）エチル） - 5，5 - ジメチルイミダゾリジン - 2，4 - ジオンおよび 1 - （2 - （4 - （5 - （4 - フルオロベンジル） - 4 - ビニルチオフェン - 2 - イル） - 5 - クロロピリミジン - 2 - イルアミノ）エチル） - 5，5 - ジメチルイミダゾリジン - 2，4 - ジオン

10

4 - （5 - （4 - フルオロベンジル） - 4 - （2 - モルホリノエチル）チオフェン - 2 - イル） - 5 - クロロ - 2 - （メチルチオ）ピリミジン（300 mg）およびオキソン（2 g）をアセトン/水（1：1）の100 mL中に含む混合物を、室温で24時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮してアセトン除去し、酢酸エチル（3 × 50 mL）で抽出した。併せた有機層をブライン（50 mL）で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を減圧下に蒸発後、固形物をトルエン4 mLに入れ、1 - （2 - アミノエチル） - 5，5 - ジメチルイミダゾリジン - 2，4 - ジオン（140 mg）およびトリエチルアミン（7 mg）で処理した。得られる混合物を、Personal Chemistryマイクロ波反応器において150 で35分間加熱した。溶媒を除去後、固形物をフラッシュクロマトグラフィーにてメタノール（1 Mアンモニア）/ジクロロメタン（1：20）で溶離することにより精製して2つの化合物を得た。主要生成物：1 - （2 - （4 - （5 - （4 - フルオロベンジル） - 4 - ビニルチオフェン - 2 - イル） - 5 - クロロピリミジン - 2 - イルアミノ）エチル） - 5，5 - ジメチルイミダゾリジン - 2，4 - ジオン（84 mg，26%），MS（M+H）<sup>+</sup> 500 / 502；

20

微量生成物：1 - （2 - （4 - （5 - （4 - フルオロベンジル） - 4 - （2 - モルホリノエチル）チオフェン - 2 - イル） - 5 - クロロピリミジン - 2 - イルアミノ）エチル） - 5，5 - ジメチルイミダゾリジン - 2，4 - ジオン（42 mg，11%）。MS（M+H）<sup>+</sup> 587 / 589。

#### 【実施例249】

#### 【0408】

30

1 - { 2 - [ 4 - （5 - ヨードチオフェン - 2 - イル）ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5，5 - ジメチルイミダゾリジン - 2，4 - ジオン

（i）2 - クロロ - 4 - （5 - ヨードチオフェン - 2 - イル）ピリミジン

n BuLi（16 mL，ヘキサン中1.6 M溶液，25 mmol）を、-50 で、2，5 - ジヨードチオフェン（7.0 g，21 mmol）をTHF（80 mL）中に含む攪拌下の溶液に加えた。溶液を-50 で10分間攪拌後、2 - クロロピリミジン2.9 g（25 mmol）を加えた。反応溶液を-20 で1時間攪拌し、次に、-50 に冷却し、MeOH 10 mL中のAcOH 2 mLを加えることによりクエンチした。固形物2，3 - ジクロロ - 5，6 - ジシアノ - 1，4 - ベンゾキノ（10.4 g，46 mmol）を加え、反応溶液を0 まで温め、1時間攪拌した。次に、反応混合物を、アスコルビン酸ナトリウムの0.5 M溶液100 mL中に注ぎ、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の1 M水溶液250 mLで希釈し、粗生成物を濾過により除去し、水で繰り返し洗った。残渣を、トルエンと共に共沸して生成物を得た。MS（M+H）<sup>+</sup> 323。

40

#### 【0409】

（ii）1 - { 2 - [ 4 - （5 - ヨードチオフェン - 2 - イル）ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5，5 - ジメチルイミダゾリジン - 2，4 - ジオン

2 - クロロ - 4 - （5 - ヨードチオフェン - 2 - イル）ピリミジン205 mg（0.64 mmol）、1 - （2 - アミノエチル） - 5，5 - ジメチルイミダゾリジン - 2，4 - ジオン186 mg（1.1 mmol）およびトリエチルアミン0.15 mL（1.1 mmol）をi PrOH 5 mL中に含む溶液を、マイクロ波中で180 で10分間加熱し、

50

次に、減圧下に濃縮した。粗固形生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中40% EtOAcから100% EtOAcの線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 458。

【実施例 250】

【0410】

1 - (2 - {4 - [5 - (トリメチルシリル)チオフェン - 2 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン  
(i) 2 - クロロ - 4 - [5 - (トリメチルシリル)チオフェン - 2 - イル]ピリミジン

nBuLi (1.9 mL, ヘキサン中1.6 M溶液, 3.0 mmol) を、-78 で、2 - (トリメチルシリル)チオフェン 0.50 mL (3.0 mmol) を THF 7 mL 中に含む攪拌下の溶液に加えた。溶液を -78 で30分間攪拌し、次に、0 に温め30分間攪拌してから、THF中のZnCl<sub>2</sub>の0.5 M溶液 6.1 mL (3.0 mmol) を加えた。反応溶液を0 で30分間攪拌し、次に、THF 2 mL中の2, 4 - ジクロロピリミジン 315 mg (2.8 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 158 mg (0.14 mmol) を含むマイクロ波容器にシリンジを介して移動させた。容器を密封し、マイクロ波中で160 で10分間加熱し、次に、室温まで冷却し、Et<sub>2</sub>O 100 mLで希釈し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中20% EtOAcから50% EtOAcの線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 269。

【0411】

(ii) 1 - (2 - {4 - [5 - (トリメチルシリル)チオフェン - 2 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン  
表記化合物を、2 - クロロ - 4 - [5 - (トリメチルシリル)チオフェン - 2 - イル]ピリミジンから、実施例 249のステップ2と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 404。

【実施例 251】

【0412】

5, 5 - ジメチル - 1 - {2 - [4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル}イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン  
2 - チオフェンボロン酸 2.0 g (15.6 mmol) を5% (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 80 mL中に含む溶液を、2, 4 - ジクロロピリミジン 4.7 g (31 mmol) および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 0.55 g (0.78 mmol) を MeCN 80 mL中に含む還流下の溶液に滴下により加えた。反応溶液を6時間加熱還流し、次に、室温まで冷却し、有機溶媒を減圧下に除去し、得られる紫色固形物を濾過し、水で洗った。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにて純物ヘキサンから純物 EtOAc の線形グラジエントにより溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 197。

【0413】

(ii) 5, 5 - ジメチル - 1 - {2 - [4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル}イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジンから、実施例 249のステップ2と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 332。

【実施例 252】

【0414】

1 - {2 - [4 - (5 - ブロモチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル} - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

1 - (2 - アミノエチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンを Me

OH中に含む10% (w/v) 溶液1.22 mL (0.71 mmol) を、10 mL マイクロ波容器に添加した。MeOHをN<sub>2</sub>の流れを用いて蒸発させて油状固形物を残し、これをN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.34 mL (2.0 mmol)、N-メチルピロリジノン0.5 mLおよびトルエン3.5 mLに溶解し、そこに、4-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-2-クロロピリミジン0.15 g (0.65 mmol)を加えた。反応溶液をマイクロ波中にて180 で20分間加熱し、次に、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中75% EtOAcから純物EtOAcの線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS (M+H)<sup>+</sup> 410。

#### 【実施例253】

10

##### 【0415】

1-{2-[4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]エチル}-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

(i) 2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ピリミジン

表記化合物を、2-クロロチオフェンおよび2-クロロピリミジンから、実施例249のステップ1に類似の方法で調製した。MS (M+H)<sup>+</sup> 231。

##### 【0416】

(ii) 1-{2-[4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]エチル}-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

表記化合物を、2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ピリミジンから実施例252と類似の方法で調製した。MS (M+H)<sup>+</sup> 366。

20

#### 【実施例254】

##### 【0417】

1-{2-[5-ブロモ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]エチル}-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

(i) 5-ブロモ-2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ピリミジン

表記化合物を、2-クロロチオフェンおよび5-ブロモ-2-クロロピリミジンから実施例249のステップ1と類似の方法により調製した。MS (M+H)<sup>+</sup> 311。

##### 【0418】

(ii) 1-{2-[5-ブロモ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]エチル}-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

表記化合物を、5-ブロモ-2-クロロ-4-(5-クロロチオフェン-2-イル)ピリミジンから実施例252と類似の方法により調製した。MS (M+H)<sup>+</sup> 446。

30

#### 【実施例255】

##### 【0419】

1-{2-[5-ブロモ-4-(3-ブロモ-5-クロロチオフェン-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]エチル}-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

(i) 5-ブロモ-4-(3-ブロモ-5-クロロチオフェン-2-イル)-2-クロロピリミジン

nBuLi (1.1 mL, ヘキサン中1.6 M溶液, 1.8 mmol) を、-78 で、2,3-ジブロモ-5-クロロチオフェン (0.50 g, 1.8 mmol) をTHF 10 mL中に含む攪拌下の溶液に加えた。溶液を-78 で10分間攪拌してから、5-ブロモ-2-クロロピリミジン0.35 g (1.8 mmol)を加えた。反応溶液を-78 で30分間攪拌し、次に、MeOH 4 mL中のAcOH 1 mLを加えることによりクエンチした。固形物2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノリン (0.82 g, 3.6 mmol)を加え、反応混合物を0 まで温め、10分間攪拌した。次に、反応混合物を、アスコルビン酸ナトリウムの0.5 M溶液50 mL中に注ぎ込み、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の1 M水溶液100 mLで希釈した。水溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で4回抽出し、併せた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中50% EtOAcから純物EtOAc、次からE

40

50

t O A c 中 2 0 % M e O H の線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 389。

【0420】

(ii) 1 - { 2 - [ 5 - ブロモ - 4 - ( 3 - ブロモ - 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

1 - ( 2 - アミノエチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンを Me O H ( 4 . 3 m L , 2 . 5 m m o l ) 中に含む A 1 0 % ( w / v ) 溶液を、10 mL マイクロ波容器に加えた。Me O H を N<sub>2</sub> の流れを用いて蒸発させて、油状固形物を残し、これを N , N - ジイソイプロピルエチルアミン 0 . 5 8 m L ( 3 . 3 m m o l ) および i P r O H 5 m L に溶解し、そこに 5 - ブロモ - 4 - ( 3 - ブロモ - 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 2 - クロロピリミジン 0 . 6 5 g ( 1 . 7 m m o l ) を加えた。反応混合物をマイクロ波中で 1 7 0 ° で 2 0 分間加熱し、次に、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 6 0 % E t O A c から純物 E t O A c の線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 524。

【実施例 256】

【0421】

5 , 5 - ジメチル - 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

(i) 2 - クロロ - 4 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン

5 - メチル - 2 - チオフェンボロン酸 0 . 2 0 g ( 1 . 4 m m o l )、2 , 4 - ジクロロピリミジン 0 . 2 1 g ( 1 . 4 m m o l ) および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 4 9 m g ( 0 . 0 7 0 m m o l ) を 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 2 mL および MeCN 5 mL 中に含む溶液を、マイクロ波中で 1 6 0 ° で 1 0 分間加熱し、次に、室温まで冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> および MeOH で希釈し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。有機溶媒を減圧下に除去し、得られる固形物をフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 5 0 % E t O A c から純物 E t O A c の線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 211。

【0422】

(ii) 5 , 5 - ジメチル - 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

表記化合物を、2 - クロロ - 4 - ( 5 - メチルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジンから実施例 252 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 346。

【実施例 257】

【0423】

5 - { 2 - [ 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ] ピリミジン - 4 - イル } チオフェン - 2 - カルボニトリル

(i) 5 - ( 2 - ( クロロピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボニトリル

5 - シアノチオフェン - 2 - イルボロン酸 0 . 2 2 g ( 1 . 4 m m o l )、2 , 4 - ジクロロピリミジン 0 . 2 1 g ( 1 . 4 m m o l ) および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 4 9 m g ( 0 . 0 7 0 m m o l ) を 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 2 mL および 1 , 4 - ジオキサン 5 mL 中に含む溶液を、マイクロ波中で 1 4 0 ° で 3 0 分間加熱し、次に、室温まで冷却し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> および MeOH で希釈し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。有機溶媒を減圧下に除去し、得られる固形物をフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 5 0 % E t O A c から純物 E t O A c の線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 222。

【0424】

(ii) 5 - { 2 - [ 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ] ピリミジン - 4 - イル } チオフェン - 2 - カルボニトリル

表記化合物を、5 - ( 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - カルボニ

10

20

30

40

50

リルから実施例 2 5 2 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 3 5 7。

【実施例 2 5 8】

【0 4 2 5】

1 - (2 - {4 - [5 - (ヒドロキシメチル)チオフェン - 2 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、5 - (ヒドロキシメチル)チオフェン - 2 - イルボロン酸から実施例 2 5 7 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 3 6 2。

【実施例 2 5 9】

【0 4 2 6】

1 - (2 - {4 - [5 - (2 - エチルフェニルチオ)チオフェン - 2 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

1 - {2 - [4 - (5 - ヨードチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル} - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (50 mg, 0.109 mmol) および 2 - エチルチオフェノール 0.060 mL (0.44 mmol) をトルエン 2 mL 中に含む溶液を、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.003 mmol) 3 mg、Xantphos (0.005 mmol) 3 mg および t - ブタノール中の tBuOK の 1 M 溶液 0.22 mL で処理した。反応バイアルを密封し、マイクロ波中で 110 ° で 10 分間加熱した。粗溶液を、シリカゲル 5 g 上に濃縮し、次に、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して表記化合物を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 4 6 8。

【実施例 2 6 0】

【0 4 2 7】

1 - (2 - {4 - [5 - (2 - エチルフェニルスルフィニル)チオフェン - 2 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン および 1 - (2 - {4 - [5 - (2 - エチルフェニルスルホニル)チオフェン - 2 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

1 - (2 - {4 - [5 - (2 - エチルフェニルチオ)チオフェン - 2 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (80 mg, 0.171 mmol) をアセトン 20 mL および水 15 mL 中に含む溶液を、オキソン (Oxone) 0.5 g (0.8 mmol) で処理し、室温で 3 時間攪拌した。反応懸濁液を、水 75 mL で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 2 回、および CHCl<sub>3</sub> で 1 回抽出した。併せた有機抽出物を、固体 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> および Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> で処理し、濾過し、次に減圧下に濃縮した。スルホキシドとスルホンの粗混合物を、C - 8 分取 HPLC で精製して表記化合物を純固形物として得た。

【0 4 2 8】

スルホキシド：MS (M + H)<sup>+</sup> 4 8 4。スルホン：MS (M + H)<sup>+</sup> 5 0 0。

【実施例 2 6 1】

【0 4 2 9】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - {4 - [5 - (フェニルチオ)チオフェン - 2 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル) - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、1 - {2 - [4 - (5 - ヨードチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル} - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン および チオフェノールから、実施例 2 5 9 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 4 4 0。

【実施例 2 6 2】

【0 4 3 0】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - {4 - [5 - (m - トリルチオ)チオフェン - 2 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、1 - {2 - [4 - (5 - ヨードチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル} - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン および 3 -

メチルチオフェノールから、実施例 2 5 9 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 454。

【実施例 2 6 3】

【0 4 3 1】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - {4 - [5 - (m - トリルスルホニル) チオフェン - 2 - イル] ピリミジン - 2 - イルアミノ} エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - {4 - [5 - (m - トリルチオ) チオフェン - 2 - イル] ピリミジン - 2 - イルアミノ} エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンから、実施例 2 6 1 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 486。

【実施例 2 6 4】

【0 4 3 2】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - {4 - [5 - (o - トリルスルホニル) チオフェン - 2 - イル] ピリミジン - 2 - イルアミノ} エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - {4 - [5 - (o - トリルチオ) チオフェン - 2 - イル] ピリミジン - 2 - イルアミノ} エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、1 - {2 - [4 - (5 - ヨードチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] エチル} - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび 2 - メチルチオフェノールから、実施例 2 5 9 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 454。

【0 4 3 3】

(ii) 5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - {4 - [5 - (o - トリルスルホニル) チオフェン - 2 - イル] ピリミジン - 2 - イルアミノ} エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - {4 - [5 - (o - トリルチオ) チオフェン - 2 - イル] ピリミジン - 2 - イルアミノ} エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンから、実施例 2 6 1 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 486。

【実施例 2 6 5】

【0 4 3 4】

1 - (2 - {4 - [5 - (3, 4 - ジメチルフェニルスルホニル) チオフェン - 2 - イル] ピリミジン - 2 - イルアミノ} エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、1 - {2 - [4 - (5 - ヨードチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] エチル} - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび 3, 4 - ジメチルチオフェノールから、実施例 2 6 4 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 500。

【実施例 2 6 6】

【0 4 3 5】

1 - (2 - {4 - [5 - (シクロペンチルスルホニル) チオフェン - 2 - イル] ピリミジン - 2 - イルアミノ} エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、1 - {2 - [4 - (5 - ヨードチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] エチル} - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび シクロペンタンチオールから、実施例 2 6 4 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 464。

【実施例 2 6 7】

【0 4 3 6】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - {4 - [5 - (ペンタン - 2 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル] ピリミジン - 2 - イルアミノ} エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、1 - {2 - [4 - (5 - ヨードチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] エチル} - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび

10

20

30

40

50

ンタン - 2 - チオールから、実施例 2 6 4 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 466。

【実施例 2 6 8】

【0 4 3 7】

1 - (2 - {4 - [5 - (シクロヘキシルスルホニル)チオフエン - 2 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、1 - {2 - [4 - (5 - ヨードチオフエン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル} - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンおよびシクロヘキサントチオールから、実施例 2 6 4 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 478。

10

【実施例 2 6 9】

【0 4 3 8】

1 - {2 - [4 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 5 - フェニルピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル} - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび 5, 5 - ジメチル - 1 - {2 - [5 - フェニル - 4 - (5 - フェニルチオフエン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル} - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

1 - {2 - [5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル} - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン 30 mg (0.068 mmol)、フェニルボロン酸 10 mg (0.081 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 4.0 mg (0.0034 mmol)を1, 4 - ジオキサン 2 mL および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M 水溶液 0.5 mL 中に含む 2 相性混合物を、マイクロ波中で 140 ° で 20 分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水 5 mL で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 2 回抽出し、CHCl<sub>3</sub> と iPrOH との 3 : 1 混合物で 2 回抽出した。併せた有機抽出物を濃縮し、粗生成物を C - 18 分取 HPLC で分離して 1 - {2 - [4 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 5 - フェニルピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル} - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンを得た：MS (M + H)<sup>+</sup> 442；および 5, 5 - ジメチル - 1 - {2 - [5 - フェニル - 4 - (5 - フェニルチオフエン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル} - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン：MS (M + H)<sup>+</sup> 484。

20

【実施例 2 7 0】

【0 4 3 9】

3 - {4 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - [2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ]ピリミジン - 5 - イル}ベンズアミド

表記化合物を、1 - {2 - [5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル} - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび 3 - カルバモイルフェニルボロン酸から、実施例 2 6 9 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 485。

30

【実施例 2 7 1】

【0 4 4 0】

3 - {4 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - [2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ]ピリミジン - 5 - イル} - N - メチルベンズアミド

表記化合物を、1 - {2 - [5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ]エチル} - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび 3 - (メチル - カルバモイル)フェニルボロン酸から、実施例 2 6 9 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 499。

40

【実施例 2 7 2】

【0 4 4 1】

N - (3 - {4 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 2 - [2 - (5, 5 - ジメチ

50

ル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ] ピリミジン - 5 - イル } フェニル) アセトアミド

表記化合物を、1 - { 2 - [ 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよび 3 - アセトアミドフェニルボロン酸から、実施例 2 6 9 と類似の方法により調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 9 9 。

【実施例 2 7 3】

【0 4 4 2】

1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 5 - ( 3 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

10

表記化合物を、1 - { 2 - [ 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよび 3 - ヒドロキシフェニルボロン酸から、実施例 2 6 9 と類似の方法により調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 5 8 。

【実施例 2 7 4】

【0 4 4 3】

1 - ( 2 - { 4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 5 - [ 3 - ( ヒドロキシメチル) フェニル] ピリミジン - 2 - イルアミノ } エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

20

表記化合物を、1 - { 2 - [ 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよび 3 - ( ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸から、実施例 2 6 9 と類似の方法により調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 7 2 。

【実施例 2 7 5】

【0 4 4 4】

1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 5 - ( 2 - オキソインドリン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インドリン - 2 - オン

30

6 - ブロモインドリン - 2 - オン 0 . 1 7 g ( 0 . 8 2 m m o l )、ビス ( ピナコラト ) ジボロン 0 . 2 5 g および KOAc 0 . 2 0 g ( 0 . 9 8 m m o l ) を DMSO 5 mL 中に含む溶液を、Ar スパーキングにより 5 分間脱気し、次に、二塩化 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン - パラジウム ( II ) 3 3 m g ( 0 . 0 4 1 m m o l ) を加え、反応液を 8 5 で 1 8 時間攪拌した。反応溶液を、EtOAc 2 5 0 mL 中に注ぎ込み、MgSO<sub>4</sub> の 1 M 水溶液で 2 回洗い、ブラインで 1 回洗い、次に、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 2 0 % EtOAc から純物 EtOAc の線形グラジエントにより溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 6 0 。

40

【0 4 4 5】

( i i ) 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 5 - ( 2 - オキソインドリン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

表記化合物を、1 - { 2 - [ 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよび 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インドリン - 2 - オンから、実施例 2 6 9 と類似の方法により調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 9 7 。

【実施例 2 7 6】

50



## 【 0 4 4 6 】

1 - { 2 - [ 5 - ( 3 - アミノフェニル ) - 4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

表記化合物を、1 - { 2 - [ 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンおよび 3 - アミノフェニルボロン酸半硫酸塩から、実施例 2 6 9 と類似の方法により調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 5 7。

## 【実施例 2 7 7 】

## 【 0 4 4 7 】

2 - ( 3 - { 4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 2 - [ 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ] ピリミジン - 5 - イル } フェニルアミノ ) - 2 - オキソエチル ( メチル ) カルバミン酸 t e r t - ブチル

1 - { 2 - [ 5 - ( 3 - アミノフェニル ) - 4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン 5 0 m g ( 0 . 1 1 m m o l )、N - B o c - サルコシン 3 1 m g ( 0 . 1 6 m m o l )、1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 3 1 m g ( 0 . 1 6 m m o l )、4 - ジメチルアミノピリジン 0 . 1 m g ( 0 . 0 1 m m o l ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン 0 . 0 5 7 m L ( 0 . 3 3 m m o l ) を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 1 m L 中に含む溶液を、室温で 1 8 時間攪拌した。反応溶液を、E t O A c の 7 5 m L 中に注ぎ込み、2 % ( w / v ) H C l 水溶液で 3 回洗い、N a H C O <sub>3</sub> の飽和水溶液 1 回洗い、次に、ブラインで洗い、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにて純物 E t O A c から E t O A c 中 1 0 % M e O H の線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 6 2 8。

## 【実施例 2 7 8 】

## 【 0 4 4 8 】

N - ( 3 - { 4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 2 - [ 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ] ピリミジン - 5 - イル } フェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) アセトアミド

2 - ( 3 - { 4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 2 - [ 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ] ピリミジン - 5 - イル } フェニルアミノ ) - 2 - オキソエチル ( メチル ) カルバミン酸 t e r t - ブチル 1 5 m g ( 0 . 0 2 4 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン 1 m L 中に含む溶液を、1 , 4 - ジオキサン中の H C l の 4 M 溶液 2 m L で処理し、室温で 1 時間攪拌し、次に、減圧下に濃縮して所望の生成物を塩酸塩として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 2 8。

## 【実施例 2 7 9 】

## 【 0 4 4 9 】

4 - { 4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 2 - [ 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ] ピリミジン - 5 - イル } - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルおよび 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( 1 H - インドール - 4 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 4 - ブロモ - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

4 - ブロモ - 1 H - インドール 0 . 4 8 m L ( 3 . 8 m m o l ) を T H F 1 m L 中に含む溶液を、N a H O . 1 5 g ( 6 . 3 m m o l ) を T H F 5 m L 中に含む懸濁液に加え、続いてフェニル炭酸 t e r t - ブチル 1 . 2 m L ( 6 . 3 m m o l ) を加えた。反応溶液を 1 8 時間攪拌し、次に、i P r O H 1 m L でクエンチし、E t <sub>2</sub> O 1 0 0 m L 中に注ぎ込み、N H <sub>4</sub> C l の飽和水溶液で 2 回洗い、水で 3 回洗った。有機溶媒を減圧下に除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて、純物ヘキサンで溶離することにより精製し

10

20

30

40

50

て表記化合物を得た。MS (M - BOC + 2H)<sup>+</sup> 196。

【0450】

(iii) 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

表記化合物を、4 - ブロモ - 1H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから実施例 275 のステップ 1 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 344。

【0451】

(iii) 4 - { 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 2 - [ 2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ ] ピリミジン - 5 - イル } - 1H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルおよび 1 - { 2 - [ 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - (1H - インドール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、1 - { 2 - [ 5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンおよび 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから実施例 269 と類似の方法により調製し、次に、精製し、C - 8 分取 HPLC により分離して、4 - { 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 2 - [ 2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ ] ピリミジン - 5 - イル } - 1H - インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル：MS (M + H)<sup>+</sup> 581；および 1 - { 2 - [ 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 5 - (1H - インドール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンを得た：MS (M + H)<sup>+</sup> 481。

【実施例 280】

【0452】

1 - { 2 - [ 4 - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] - エチル } - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 2 - ベンジルチオフェン

NaI 7.8 g (52 mmol) および塩化ベンジル 5 mL (43 mmol) を THF 中に含む溶液を 2 時間加熱還流してインサイチューでヨウ化ベンジルを形成し、次に、反応液を室温まで冷却した。別のフラスコにおいて、LiCl 37 mg (0.87 mmol) および塩化銅 (II) 58 mg (0.43 mmol) を THF 5 mL に溶解し、室温で 5 分間攪拌してインサイチューで Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> を形成した。ヨウ化ベンジル反応フラスコに、さらなる漏斗を取り付け、THF 中の臭化 2 - チエニルマグネシウムの 1 M 溶液 3 mL (3 mmol) を滴下により加え、続いて、Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> 溶液を加え、次に、残りの臭化 2 - チエニルマグネシウムの溶液 (4.9 mL, 4.9 mmol) を、反応温度を 40 °C 以下に維持するように加え、反応溶液を室温で 2 時間攪拌した。THF を減圧下に除去し、残渣を、Et<sub>2</sub>O 250 mL と NH<sub>4</sub>Cl 150 mL とに分けて分離した。有機層をピペリジン 15 mL で処理し、18 時間攪拌し、次に、10% (w/v) HCl 水溶液で 2 回洗い、濾過し、濃縮し、暗赤色残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて純物ヘキサンの溶離することにより精製して表記化合物を得た。GC - MS (M)<sup>+</sup> 174。

【0453】

(ii) 4 - (5 - ベンジルチオフェン - 2 - イル) - 2 - クロロ - ピリミジン

表記化合物を、2 - ベンジルチオフェンおよび 2 - クロロピリミジンから、実施例 25 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 287。

【0454】

(iii) 1 - { 2 - [ 4 - (5 - ベンジル - チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

1 - (2 - アミノエチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンを Me

OH (0.93 mL, 0.54 mmol) 中に含む 10% (w/v) 溶液を、5 mL マイクロ波容器に入れた。MeOHを、N<sub>2</sub>の流れを用いて蒸発させて油状固形物を残し、これを N,N-ジイソプロピルエチルアミン 94  $\mu$ l (0.54 mmol) および iPrOH 2 mL に溶解し、そこに、4-(5-ベンジルチオフェン-2-イル)-2-クロロピリミジン 0.15 g (0.54 mmol) を加えた。反応溶液をマイクロ波中で 170 で 20 分間加熱し、次に室温で 2 時間放置して沈澱を得、これを濾過により集め、C-8 分取 HPLC により精製して表記化合物を得た。MS (M+H)<sup>+</sup> 422。

#### 【実施例 281】

##### 【0455】

1-{2-[4-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]エチル}-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン 10

(i) 4-(5-ベンジルチオフェン-2-イル)-5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン:-

表記化合物を、2-ベンジルチオフェンおよび 5-ブromo-2-クロロピリミジンから、実施例 255 と類似の方法により調製した。MS (M+H)<sup>+</sup> 365。

##### 【0456】

(ii) 1-{2-[4-(5-ベンジル-チオフェン-2-イル)-ピリミジン-2-イルアミノ]エチル}-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

表記化合物を、4-(5-ベンジルチオフェン-2-イル)-5-ブromo-2-クロロ-ピリミジンから、実施例 280 と類似の方法により調製した。MS (M+H)<sup>+</sup> 500 20

#### 【実施例 282】

##### 【0457】

5,5-ジメチル-1-(2-{4-[5-(E,Z-スチリル)チオフェン-2-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

(i) 2-(E,Z-スチリル)チオフェン

NaNH<sub>2</sub> および臭化ベンジルトリフェニルホスホニウム (5.0 g, 10 mmol) の固形物混合物を、THF 10 mL 中に懸濁し、ぬるい水浴中で冷却してから、2-チオフェンカルボキシアルデヒド 0.75 mL (8.0 mmol) を反応混合物に加えた。30 分間攪拌後、反応液を NaOH の 40% (w/v) 水溶液 1 mL でクエンチし、10 分間攪拌し、次に、ヘキサン 350 mL 中に注ぎ込み、得られる沈降酸化トリフェニルホスフィン を濾過して除去し、ヘキサンを減圧下に除去して表記化合物を E,Z-異性体の 7:2 混合物として得た。GC-MS (M)<sup>+</sup> 186。 30

##### 【0458】

(ii) 2-クロロ-4-[5-(E,Z-スチリル)チオフェン-2-イル]ピリミジン

表記化合物を、2-(E,Z-スチリル)チオフェンおよび 2-クロロピリミジンから、実施例 255 と類似の方法により調製した。MS (M+H)<sup>+</sup> 299。

##### 【0459】

(iii) 5,5-ジメチル-1-(2-{4-[5-(E,Z-スチリル)チオフェン-2-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン 40

表記化合物を、2-クロロ-4-[5-(E,Z-スチリル)チオフェン-2-イル]ピリミジンから、実施例 280 のステップ 3 と類似の方法により調製して、純粋な E-異性体: 5,5-ジメチル-1-(2-{4-[5-(E-スチリル)チオフェン-2-イル]ピリミジン-2-イルアミノ}エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン: MS (M+H)<sup>+</sup> 434; および E,Z-異性体の 4:1 混合体: 5,5-ジメチル-1-(2-{4-[5-(E,Z-スチリル)チオフェン-2-イル]-ピリミジン-2-イルアミノ}エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン: MS (M+H)<sup>+</sup> 434 を得た。 50

## 【実施例 283】

## 【0460】

5, 5 - ジメチル - 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - フェネチル - チオフェン - 2 - イル ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

( i ) 2 - フェネチル - チオフェン

2 - ( E, Z - - スチリル ) チオフェン 0.50 g ( 2.7 mmol ) およびヨウ素 0.51 g ( 2.0 mmol ) を AcOH 25 mL 中に含む溶液を Ar 雰囲気下に、H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> の 50 % ( w / v ) 水溶液 0.97 mL ( 9.3 mmol ) で処理し、110 °C で 3 時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却し、Et<sub>2</sub>O 200 mL で希釈し、水、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 飽和水溶液およびブラインで洗った。有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過して減圧下に濃縮して表記化合物を得た。GC - MS ( M )<sup>+</sup> 188。 10

## 【0461】

( i i ) 2 - クロロ - 4 - ( 5 - フェネチル - チオフェン - 2 - イル ) - ピリミジン

表記化合物を、2 - フェネチル - チオフェンおよび 2 - クロロピリミジンから、実施例 255 のステップ 1 と類似の方法により調製した。MS ( M + H )<sup>+</sup> 301。

## 【0462】

( i i i ) 5, 5 - ジメチル - 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - フェネチル - チオフェン - 2 - イル ) - ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、2 - クロロ - 4 - ( 5 - フェネチル - チオフェン - 2 - イル ) - ピリミジンから、実施例 280 と類似の方法により調製した。MS ( M + H )<sup>+</sup> 436。 20

## 【実施例 284】

## 【0463】

1 - ( 2 - { 5 - ブロモ - 4 - [ 2 - ( フェニルチオ ) チアゾール - 5 - イル ] ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

( i ) 2 - フェニルチオチアゾール

ナトリウムチオフェノレート ( 0.61 g, 4.62 mmol ) および 2 - ブロモチアゾール ( 0.38 mL, 4.2 mmol ) をトルエン 20 mL 中に含む溶液を、Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> 0.19 g ( 0.21 mmol ) および Xantphos 0.12 g ( 0.21 mmol ) で処理し、10 分間加熱還流した。粗溶液を、シリカゲル 5 g 上に濃縮し、次に、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して表記化合物を得た。MS ( M + H )<sup>+</sup> 194。 30

## 【0464】

( i i ) 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - [ 2 - ( フェニルチオ ) チアゾール - 5 - イル ] ピリミジン

表記化合物を、2 - フェニルチオチアゾールおよび 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジンから、実施例 249 のステップ 1 と類似の方法により調製した。MS ( M + H )<sup>+</sup> 386。 40

## 【0465】

( i i i ) 1 - ( 2 - { 5 - ブロモ - 4 - [ 2 - ( フェニルチオ ) チアゾール - 5 - イル ] ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - [ 2 - ( フェニルチオ ) チアゾール - 5 - イル ] ピリミジンから、実施例 280 のステップ 3 と類似の方法により調製した。MS ( M + H )<sup>+</sup> 521。

## 【実施例 285】

## 【0466】

1 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - { 2 - [ ヒドロキシ ( フェニル ) メチル ] チアゾール - 5 - イル } ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ] - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン 50

( i ) 2 - [ フェニル (トリメチルシリロキシ) メチル ] チアゾール

2 - (トリメチルシリル) チアゾール 1.0 mL ( 6.2 mmol ) およびベンズアルデヒド 0.63 mL ( 6.2 mmol ) の純物溶液を室温で 4 時間攪拌して表記化合物を得た。GC - MS ( M ) <sup>+</sup> 263。

【 0467 】

( i i ) 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - { 2 - [ フェニル (トリメチルシリロキシ) メチル ] チアゾール - 5 - イル } ピリミジン

t BuLi をペンタン ( 1.8 mL , 3.0 mmol ) 中に含む 1.7 M 溶液を、 - 78 で、2 - [ フェニル (トリメチルシリロキシ) メチル ] チアゾール 0.80 g ( 3.0 mmol ) を THF 25 mL 中に含む攪拌下の溶液に加えた。溶液を - 78 で 10 分間攪拌してから、5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン 0.59 g ( 3.0 mmol ) を加えた。反応溶液を - 78 で 30 分間攪拌し、次に、AcOH 1 mL を MeOH 4 mL 中に含む溶液を添加することによりクエンチした。固形物 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン ( 1.4 g , 6.1 mmol ) を加え、反応溶液を 0 まで温め、10 分間攪拌した。次に、反応溶液を、アスコルビン酸ナトリウムの 0.5 M 溶液 50 mL 中に注ぎ込み、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の 1 M 水溶液 100 mL で希釈した。水溶液を、CHCl<sub>3</sub> で 4 回抽出し、併せた有機抽出物を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 30 % EtOAc から純物 EtOAc の線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 456。

【 0468 】

( i i i ) 1 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - { 2 - [ ヒドロキシ (フェニル) メチル ] チアゾール - 5 - イル } ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ] - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - { 2 - [ フェニル (トリメチルシリロキシ) メチル ] チアゾール - 5 - イル } ピリミジン 150 mg ( 0.33 mmol )、1 - ( 2 - アミノエチル ) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン 85 mg ( 0.50 mmol ) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.17 mL , 0.99 mmol ) を i PrOH 4 mL および CHCl<sub>3</sub> 1 mol 中に含む溶液を、マイクロ波中で 170 で 20 分間加熱し、次に、室温で、THF 中のフッ化テトラ - n - ブチルアンモニウムの 1 M 溶液 0.75 mL で 10 分間処理した。反応溶液を減圧下に濃縮し、粗固体生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 75 % EtOAc から 100 % EtOAc の線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 519。

【 実施例 286 】

【 0469 】

1 - [ 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - { 2 - [ メチル (フェニル) アミノ ] チアゾール - 5 - イル } ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ] - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

( i ) 2 - ( N - メチル - N - フェニルアミノ ) チアゾール

N - メチル - N - フェニルチオウレア 10 g ( 60 mmol ) をトルエン 100 mL 中に含む溶液を、クロロアセトアルデヒドジメチルアセタール 7.2 mL ( 63 mmol ) で処理し、12 時間加熱還流した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 30 % EtOAc からヘキサン中 80 % EtOAc の線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 191。

【 0470 】

( i i ) 5 - ( 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) - N - メチル - N - フェニルチアゾール - 2 - アミン

t BuLi ( 2.9 mL , ペンタン中 1.1 M 溶液 , 3.0 mmol ) を、 - 78 で、2 - ( N - メチル - N - フェニルアミノ ) チアゾール 0.52 g ( 2.8 mmol ) を

Et<sub>2</sub>O 10 mL 中に含む攪拌下の溶液に加えた。溶液を - 78 で 30 分間攪拌してから、5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン 0.59 g (3.0 mmol) および THF 10 mL を加えた。反応溶液を - 78 で 30 分間攪拌し、次に、MeOH 15 mL 中の AcOH 5 mL を添加することによりクエンチした。固形物 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン (1.4 g, 6.1 mmol) を加え、反応溶液を 0 まで温め、10 分間攪拌し、次に、アスコルビン酸ナトリウムの 0.5 M 溶液 100 mL 中に注ぎ込み、水 300 mL で希釈し、粗生成物を濾過して除去し、水で繰り返して洗った。残渣をトルエンと共沸し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 10% EtOAc から 100% EtOAc の線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 383。

10

## 【0471】

(iii) 1 - [2 - (5 - ブロモ - 4 - {2 - [メチル(フェニル)アミノ]チアゾール - 5 - イル}ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル] - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、5 - (5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N - メチル - N - フェニルチアゾール - 2 - アミンから、実施例 280 のステップ 3 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 518。

## 【実施例 287】

## 【0472】

ナトリウム 1 - [2 - (5 - ブロモ - 4 - {2 - [メチル(フェニル)アミノ]チアゾール - 5 - イル}ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル] - 5, 5 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾロレート

20

1 - [2 - (5 - ブロモ - 4 - {2 - [メチル(フェニル)アミノ]チアゾール - 5 - イル}ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル] - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン 0.14 g (0.27 mmol) を MeOH 5 mL 中に含む懸濁液を、MeOH 中の NaOMe の 0.5 M 溶液 0.54 mL (0.27 mmol) で処理し、超音波浴中に 5 分間置き、次に減圧下に濃縮し、ヘキサンと共蒸発させ、減圧下に 60 で 12 時間乾燥して表記化合物を得た。

## 【0473】

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO, 400 MHz) は NH の予想された損失を示した；MS (M - Na + 2H)<sup>+</sup> 518。

30

## 【実施例 288】

## 【0474】

1 - [2 - (5 - フルオロ - 4 - {2 - [メチル(フェニル)アミノ]チアゾール - 5 - イル}ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル] - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 5 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - N - メチル - N - フェニルチアゾール - 2 - アミン

tBuLi をヘプタン (1.6 mL, 2.6 mmol) 中に含む 1.6 M 溶液を、- 78 で、2 - (N - メチル - N - フェニルアミノ)チアゾール 0.44 g (2.3 mmol) を THF 8 mL 中に含む攪拌下の溶液に加えた。溶液を - 78 で 15 分間攪拌してから、2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン 0.24 mL (2.6 mmol) および THF 2 mL を加えた。反応溶液を - 78 で 10 分間攪拌し、次に、MeOH 1 mL 中の AcOH 1 mL の添加によりクエンチした。固形物 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン (1.1 g, 4.6 mmol) を加え、反応溶液を 0 まで温め、30 分間攪拌し、アスコルビン酸ナトリウムの 0.5 M 溶液 50 mL 中に注ぎ込み、水 200 mL で希釈し、粗生成物を濾過することにより除去し、水を繰り返して洗った。残渣をトルエン共蒸発により乾燥して表記化合物を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 321。

40

## 【0475】

(ii) 1 - [2 - (5 - フルオロ - 4 - {2 - [メチル(フェニル)アミノ]チアゾ

50

ール - 5 - イル } ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ] - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

表記化合物を、5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) - N - メチル - N - フェニルチアゾール - 2 - アミンから、実施例 280 のステップ 3 と類似の方法により調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 456。

【実施例 289】

【0476】

1 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 4 - { 2 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ] チアゾール - 5 - イル } ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ] - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

10

( i ) 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - メチルチオウレア

チオシアン酸アンモニウム 3 . 8 g ( 50 mmol ) をアセトン 100 mL 中に含む溶液を、塩化 4 - ニトロベンゾイル 8 . 4 g ( 45 mmol ) をアセトン 50 mL 中に含む溶液で処理し、反応溶液を 15 分間加熱還流した。反応溶液の加熱を止め、4 - フルオロ - N - メチルアニリン 5 . 2 g ( 41 mmol ) を、還流を維持する割合で加え、次に、再び 15 分間加熱した。反応混合物を、氷 400 g 上に注いでオレンジ色油状物を得、これを放置することにより分離および固化させた。固形物を濾過することにより集め、水で洗い、乾燥して 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - メチル - 3 - ( 4 - ニトロベンゾイル ) チオウレアを得、これを MeOH 500 mL 中に懸濁し、ヒドラジン 2 mL ( 64 mmol ) で 18 時間処理した。副生物の 4 - ニトロベンゾヒドラジドを濾過することにより除去し、有機溶媒を減圧下に生成物から除去した。残渣を、8 : 1 : 1 ( v / v / v ) の EtOAc / CHCl<sub>3</sub> / MeOH の 500 mL に溶解し、10 % ( w / v ) HCl 水溶液で 3 回洗い、次に、固体 MgSO<sub>4</sub> と固体 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> との混合物上で乾燥し、濾過して濃縮して所望の化合物を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 185。

20

【0477】

( i i ) N - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - メチルチアゾール - 2 - アミン

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - メチルチオウレア 2 . 0 g ( 11 mmol ) を EtOH 20 mL 中に含む溶液を、クロロアセトアルデヒドの 50 % ( w / v ) 水溶液 4 . 1 mL ( 33 mmol ) で処理し、18 時間加熱還流した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 10 % EtOAc から 100 % EtOAc の線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 209。

30

【0478】

( i i i ) 5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - メチルチアゾール - 2 - アミン

ヘプタン中 tBuLi の 1 . 6 M 溶液 8 . 4 mL ( 13 mmol ) を、-78 °C で、N - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - メチルチアゾール - 2 - アミン 2 . 5 g ( 12 mmol ) を THF 50 mL 中に含む迅速に攪拌されている懸濁液に加えた。溶液を -78 °C で 1 分間攪拌してから、2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン 1 . 3 mL ( 13 mmol ) を加えた。反応溶液を -78 °C で 1 時間攪拌し、次に、MeOH 2 mL の添加によりクエンチした。固形物 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノ ( 5 . 5 g , 24 mmol ) を加え、反応溶液を 1 時間攪拌し、次に、10 % ( w / v ) NaOH 水溶液 25 mL を加えた。反応溶液を室温まで温め 2 時間攪拌し、次に、EtOAc 500 mL および水 200 mL 中に注ぎ込み、分離し、有機層を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で 2 回洗い、ブラインで 1 回洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣を C - 18 分取 MPLC により精製して表記化合物を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 339。

40

【0479】

( i v ) 1 - [ 2 - ( 5 - フルオロ - 4 - { 2 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) ( メチル ) アミノ ] チアゾール - 5 - イル } ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ] - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

50

表記化合物を、5 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - N - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルチアゾール - 2 - アミンから、実施例 280 のステップ 3 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 474。

【実施例 290】

【0480】

1 - (2 - [5 - フルオロ - 4 - {5 - [(4 - フルオロフェニル)(メチル)アミノ]チアゾール - 2 - イル}ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル] - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) N - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルチアゾール - 5 - アミン

4 - フルオロ - N - メチルアニリン 5.0 g (40 mmol) および 2 - ブロモチアゾール 3.6 mL (40 mmol) を、NaH 1.9 g (81 mmol) を DMF 100 mL 中に含む懸濁液に加え、懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、減圧下にシリカ 20 g 上に濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 20% EtOAc から 100% EtOAc の線形グラジエントで溶離することにより精製して表記化合物を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 209。

【0481】

(ii) 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - N - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルチアゾール - 5 - アミン

ヘキサン中の nBuLi の 2.5 M 溶液 2.1 mL (5.3 mmol) を、-78 で、N - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルチアゾール - 5 - アミン 1.0 g (4.8 mmol) を THF 30 mL 中に含む攪拌下の溶液に加えた。溶液を -78 で 30 分間攪拌後、2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン 0.61 mL (5.3 mmol) を加えた。反応溶液を -78 で 1 時間攪拌し、次に、AcOH 0.83 mL (14 mmol) を添加してクエンチした。2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン (1.1 g, 4.8 mmol) を THF 5 mL 中に含む溶液を加え、反応溶液を 0 まで温め、10 分間攪拌し、次に、水 600 mL 中に注ぎ込み、固体生成物を濾過により集め、水で洗い、減圧下に乾燥した。MS (M + H)<sup>+</sup> 339。

【0482】

(iii) 1 - (2 - [5 - フルオロ - 4 - {5 - [(4 - フルオロフェニル)(メチル)アミノ]チアゾール - 2 - イル}ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル] - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - N - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルチアゾール - 5 - アミンから、実施例 280 のステップ 3 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 474。

【実施例 291】

【0483】

1 - (2 - {5 - ブロモ - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニルアミノ)チアゾール - 5 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) N - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - アミン

表記化合物を、1 - (4 - フルオロフェニル)チオウレアから、実施例 286 のステップ 1 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 195。

【0484】

(ii) 5 - (5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - アミン

ヘプタン中の tBuLi の 1.5 M 溶液 8.1 mL (12 mmol) を、-20 で、N - (4 - フルオロフェニル)チアゾール - 2 - アミン 1.1 g (5.5 mmol) を THF 20 mL 中に含む攪拌下の溶液に加えた。溶液を 30 分間攪拌し、次に -78 に冷却してから 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン 1.3 g (6.6 mmol) を加えた。反応溶液を -78 で 30 分間攪拌し、次に、MeOH 1 mL 中の AcOH 0.2 mL の添

10

20

30

40

50



加によりクエンチした。固形物 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノ  
 ノン (10.4 g, 46 mmol) および MeOH 5 mL を加え、反応溶液を 0 まで温  
 め、30 分間攪拌し、アスコルビン酸ナトリウムの 0.5 M 溶液 50 mL 中に注ぎ込み、  
 水 200 mL で希釈し、粗生成物を濾過することにより除去し、水で繰り返し洗った。  
 粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 10% EtOAc からヘキサン  
 中 80% EtOAc の線形グラジエントで溶離することにより精製して所望の化合物を得  
 た。MS (M + H)<sup>+</sup> 387。

【0485】

(iii) 1 - (2 - {5 - ブロモ - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニルアミノ)チア  
 ザール - 5 - イル]ピリミジン - イン - 2 - イルアミノ}エチル) - 5, 5 - ジメチルイ  
 ミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

10

表記化合物を、5 - (5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N - (4 - フ  
 ルオロフェニル)チアザール - 2 - アミンから、実施例 280 のステップ 3 と類似の方法  
 により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 522 / 524。

【実施例 292】

【0486】

1 - (2 - {5 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニルアミノ)チアザール -  
 5 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン -  
 2, 4 - ジオン

表記化合物を、N - (4 - フルオロフェニル)チアザール - 2 - アミンおよび 2 - クロ  
 ロ - 5 - フルオロピリミジンから、実施例 291 と類似の方法により調製した。MS (M  
 + H)<sup>+</sup> 460。

20

【実施例 293】

【0487】

1 - [2 - (5 - ブロモ - 4 - {2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニルアミノ]  
 チアザール - 5 - イル}ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミ  
 ダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]チアザール - 2 - アミン

表記化合物を、1 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]チオウレアから、実施例  
 286 のステップ 1 と類似の方法により調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 245。

30

【0488】

(ii) 5 - (5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N - (4 - フルオロ  
 フェニル)チアザール - 2 - アミン

ヘプタン中の tBuLi の 1.1 M 溶液 6.0 mL (6.3 mmol) を、-78 で  
 、N - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]チアザール - 2 - アミン 0.73 g (3  
 .0 mmol) を THF 10 mL 中に含む攪拌下の溶液に加えた。溶液を 30 分間攪拌し  
 、次に、5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン 0.64 g (3.3 mmol) を加えた。反  
 応溶液を -78 で 30 分間攪拌し、次に、MeOH 5 mL 中の AcOH 1 mL の添加に  
 よりクエンチした。0 まで温めた後、固形物 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1  
 , 4 - ベンゾキノ (1.4 g, 6 mmol) を加え、反応混合物を 30 分間攪拌した。  
 反応溶液を、次に、アスコルビン酸ナトリウムの 0.5 M 溶液 100 mL 中に注ぎ込み、  
 水 300 mL で希釈し、粗生成物を濾過することにより除去し、水で繰り返し洗った。  
 粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 30% EtOAc から 100%  
 EtOAc の線形グラジエントで溶離することにより精製して所望の化合物を得た。MS  
 (M + H)<sup>+</sup> 437。

40

【0489】

(iii) 1 - [2 - (5 - ブロモ - 4 - {2 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニ  
 ルアミノ]チアザール - 5 - イル}ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジ  
 メチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

表記化合物を、5 - (5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - N - (4 - フ

50

ルオロフェニル)チアゾール-2-アミンから、実施例280のステップ3と類似の方法により調製した。MS (M+H)<sup>+</sup> 572。

【実施例294】

【0490】

1 - { 2 - [ 5 - フルオロ - 4 - ( 2 - { ( 4 - フルオロフェニル ) [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ] アミノ } チアゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) N - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ] チアゾール - 2 - アミン

N - ( 4 - フルオロフェニル ) チアゾール - 2 - アミン 1 . 0 g ( 5 . 2 m m o l ) を T H F 2 5 m L 中に含む溶液を、T H F 中の N a H M D S の 1 . 0 M 溶液 1 0 . 3 m L ( 1 0 . 3 m m o l ) および 1 - ( 2 - クロロエチル ) ピロリジン塩酸塩 0 . 8 8 g ( 5 . 2 m m o l ) で処理し、18時間加熱還流した。反応混合物を E t O A c 2 5 0 m L 中に注ぎ込み、H C l の 1 M 水溶液で3回抽出した。併せた酸性抽出物を、N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> の 1 0 % ( w / v ) 溶液でp H 1 2 にし、C H C l <sub>3</sub> で5回抽出した。併せた有機抽出物を M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し減圧下に濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにて純物 E t O A c から E t O A c 中 2 0 % M e O H の線形グラジエントで溶離することにより精製して所望の化合物を得た。MS (M+H)<sup>+</sup> 292。

【0491】

( i i ) 5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ] チアゾール - 2 - アミン

表記化合物を、N - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ] チアゾール - 2 - アミンから、実施例289のステップ3と類似の方法により調製した。MS (M+H)<sup>+</sup> 422。

【0492】

( i i i ) 1 - { 2 - [ 5 - フルオロ - 4 - ( 2 - { ( 4 - フルオロフェニル ) [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ] アミノ } チアゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

表記化合物を、5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - N - [ 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ] チアゾール - 2 - アミンから、実施例280のステップ3と類似の方法により調製した。MS (M+H)<sup>+</sup> 557。

【実施例295】

【0493】

3 - ベンジル - 1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - ヨードチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

1 - { 2 - [ 4 - ( 5 - ヨードチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ] エチル } - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン 5 0 m g ( 0 . 1 1 m m o l ) 、ベンゼンスルフィン酸ナトリウム 2 2 m g ( 0 . 1 3 m m o l ) 、P d <sub>2</sub> d b a <sub>3</sub> 3 m g ( 0 . 0 0 2 7 m m o l ) 、X a n t p h o s 3 . 5 m g ( 0 . 0 0 5 4 7 m m o l ) 、炭酸セシウム 7 1 m g ( 0 . 2 2 m m o l ) 、塩化N - ベンジル - トリ - n - ブチルアンモニウム 3 4 m g ( 0 . 1 0 9 m m o l ) および t B u O H 中の t B u O K の 1 M 溶液 0 . 2 2 m L をトルエン 3 m L 中に含む懸濁液をマイクロ波中で 1 1 0 ° で 1 0 分間加熱した。トルエンを減圧下に除去し、残渣を C - 8 分取 H P C L により精製して表記化合物を得た。MS (M+H)<sup>+</sup> 548。

【実施例296】

【0494】

( 4 - フルオロフェニル ) ( チアゾール - 2 - イル ) メタノン

塩化 4 - フルオロベンゾイル ( 3 m L , 2 5 . 4 m m o l ) を、ジクロロメタン ( 7 0 m L ) 中の 2 - ( トリメチルシリル ) チアゾール ( 2 m L , 1 2 . 7 m m o l ) に加えた

10

20

30

40

50

。反応混合物を室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを減圧下に蒸発させ、粗生成物を順相シリカゲルカラム上でヘキサン中 0 から 40 % 酢酸エチルで精製して表記化合物を白色無定形固形物 ( 2 . 0 5 0 g , 収率 7 7 % ) を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 0 8 。

【実施例 2 9 7】

【 0 4 9 5】

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( チアゾール - 2 - イル ) エタノール  
( 4 - フルオロフェニル ) ( チアゾール - 2 - イル ) メタノン ( 1 . 0 5 g , 5 . 0 7 mmol ) をジエチルエーテル ( 5 0 mL ) 中に含む溶液を 0 に冷却し、臭化メチルマグネシウム ( 1 . 8 5 mL , Et<sub>2</sub>O 中 3 . 0 M , 5 . 5 7 mmol ) で処理し、室温で一晩攪拌した。反応液を塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチし、ジエチルエーテル ( 2 × 3 0 mL ) で抽出し、ブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し減圧下に濃縮して、表記化合物を油状褐色残渣を得た ( 1 . 0 5 2 g , 収率 9 3 % ) 。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 2 4 。

10

【実施例 2 9 8】

【 0 4 9 6】

2 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) チアゾール  
ヨウ素 ( 8 5 6 mg , 3 . 3 7 mmol ) 、次亜リン酸 ( 3 . 1 5 2 mL , 2 0 . 2 2 mmol ) および酢酸 ( 4 0 mL ) の混合物を、反応混合物が透明になるまで 6 0 に加熱した。1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ( チアゾール - 2 - イル ) エタノール ( 1 . 0 5 g , 5 . 0 7 mmol ) をこの溶液に加え、反応混合物を一晩 8 0 に加熱した。室温まで冷却後、反応混合物を濃水酸化ナトリウムで中和し、粗生成物をクロロホルムで抽出し、ブラインで洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 0 から 40 % 酢酸エチルで精製して表記化合物を油状褐色残渣 ( 3 5 1 mg , 収率 5 0 % ) として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 0 8 。

20

【実施例 2 9 9】

【 0 4 9 7】

5 - プロモ - 2 - クロロ - 4 - ( 2 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) チアゾール - 5 - イル ) - ピリミジン

2 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) チアゾール ( 2 0 0 mg , 0 . 9 6 6 mmol ) をテトラヒドロフラン 5 mL 中に含む溶液を、- 7 8 に冷却し、滴下により加えた tert - ブチルリチウム ( 0 . 6 2 2 mL , ペンタン中 1 . 7 M 溶液 , 1 . 0 6 mmol ) で処理した。5 - プロモ - 2 - クロロピリミジン ( 2 0 5 . 5 mg , 1 . 0 6 mmol ) をこの反応混合物に加え、さらに 3 0 分間攪拌してから、メタノール 5 mL 中の酢酸 1 mL でクエンチした。2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノ ( 4 6 8 mg , 2 . 0 6 mmol ) を、0 に冷却後に反応液に加え、2 0 分間攪拌し、アスコルビン酸ナトリウム ( 0 . 5 M , 1 0 0 mL ) および水 ( 3 0 0 mL ) で希釈した。粗生成物を、クロロホルム ( 3 × 7 5 mL ) を用いて水層から抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 0 から 40 % 酢酸エチルで精製して表記化合物を黄色無定形固形物 ( 1 7 7 mg ) として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 9 8 / 4 0 0 。

30

40

【実施例 3 0 0】

【 0 4 9 8】

1 - ( 2 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) チアゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 2 4 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 3 3 / 5 3 5 。

【実施例 3 0 1】

【 0 4 9 9】

2 - ( 4 - フルオロベンジル ) チアゾール

実施例 2 9 8 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 1 9 4 。

50

## 【実施例 302】

## 【0500】

5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) チアゾール - 2 - イル ) メチル ) ピリミジン

実施例 299 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 384 / 386。

## 【実施例 303】

## 【0501】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( ( 4 - フルオロフェニル ( チアゾール - 2 - イル ) メチル ) ピリミジン - 2 - イル - アミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

10

実施例 300 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 519 / 521。

## 【実施例 304】

## 【0502】

1 - ( 5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) チアゾール - 2 - イル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - エタノール

実施例 299 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 354。

## 【実施例 305】

## 【0503】

1 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 4 - ( 2 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ヒドロキシエチル ) チアゾール - 5 - イル ) - ピリミジン - 2 - イルアミノエチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

20

実施例 300 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 489。

## 【実施例 306】

## 【0504】

N - ( 4 - フルオロフェニル ) チアゾール - 2 - アミン

無水エタノール ( 5 mL ) 中の 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) チオウレア ( 2 . 00 g , 11 . 7 mmol ) および 2 - クロロアセチアルデヒド ( 3 . 72 mL , 58 . 6 mmol ) を、マイクロ波バイアルに添加した。反応混合物をマイクロ波中で 80 で 20 分間加熱した。冷却時に、酢酸エチル ( 2 mL ) を粗生成物反応混合物に加え、粗生成物を結晶させた。これを濾過することにより除去し、ヘキサンで洗い、風乾して表記化合物を結晶性褐色固形物として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 195。

30

## 【実施例 307】

## 【0505】

3 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) ( チアゾール - 2 - イル ) アミノ ) プロパン - 1 - オール

N - ( 4 - フルオロフェニル ) チアゾール - 2 - アミン ( 6 . 00 g , 30 . 0 mmol )、3 - クロロプロパノール ( 3 . 87 mL , 46 . 4 mmol )、tetra - n - ブチルアンモニウム硫酸塩 ( 1 . 05 g , 3 . 09 mmol ) をトルエン ( 100 mL ) および NaOH ( 水中 40 % w / v ) ( 20 mL ) 中に含む混合物を 3 時間還流した。冷却時に、反応混合物を EtOAc ( 100 mL ) で抽出し、水 ( 4 × 100 mL )、ブライン ( 100 mL ) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 50 から 80 % EtOAc で精製して表記化合物を褐色油状物として得た ( 3 . 287 g )。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 253。

40

## 【実施例 308】

## 【0506】

3 - ( ( 5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) チアゾール - 2 - イル ( 4 - フルオロフェニル ) - アミノ ) プロパン - 1 - オール

3 - ( ( 5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル ) チアゾール - 2 - イル ( 4 - フルオロフェニル ) - アミノ ) プロパン - 1 - オールを、2 当量の tert - ブチルリチウムを用いて、実施例 299 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 383

50

。

## 【実施例 309】

## 【0507】

1 - (2 - (5 - フルオロフェニル) (3 - ヒドロキシプロピル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例 300 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 518。

## 【実施例 310】

## 【0508】

1 - (2 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) (3 - (ピペラジ  
ン - 1 - イル) プロピル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ  
) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

NMP (5 mL) 中の 1 - (2 - (5 - フルオロフェニル) (3 - ヒドロキシプロピル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (325 mg, 0.628 mmol) を、0 で、塩化メタンスルホニル (280 mg, 0.386 mmol) で処理し、3 時間攪拌した。ピペラジン (166.2 mg, 1.93 mmol) および NaI (20 mg) を加え、反応液を室温で一晩攪拌した。粗反応混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (3 × 40 mL) で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中 0 から 80 % メタノールで精製して表記化合物を無定形の明るい褐色の固形物 3.3 mg を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 586。

## 【実施例 311】

## 【0509】

1 - (2 - (5 - フルオロ - 4 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) (3 - (モルホリノプロピル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例 310 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 587。

## 【実施例 312】

## 【0510】

1 - (2 - (4 - (2 - (アリル (4 - フルオロフェニル) アミノ) チアゾール - 5 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例 311 の副生物として単離した。MS (M + H)<sup>+</sup> 500。

## 【実施例 313】

## 【0511】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ((4 - (3 - フェニル - 2 - チエニル) - 2 - ピリミジニル) アミノ) エチル) - 2, 4 - イミダゾリジンジオン

(i) 1 - (3 - フェニルチオフェン - 2 - イル) エタノンおよび 1 - (4 - フェニルチオフェン - 2 - イル) エタノン

3 - フェニルチオフェン (3.10 g, 19.3 mmol) および塩化アセチル (1.38 mL, 23.2 mmol) をジクロロメタン (50 mL) 中に含む溶液を 0 に冷却した。塩化アルミニウム (III) (2.58 g, 19.3 mmol) を幾つかに分けて加えて、さもなくば発生する激しい発熱を制御した。

## 【0512】

添加終了後、浴を除去し、反応液を周囲温度で 2 時間攪拌した。次に、反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で希釈し、層を分離した。有機層を別の NaHCO<sub>3</sub> 溶液およびブラインで洗った。得られるジクロロメタン溶液を減圧下に濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて 1 から 5 % EtOAc / ヘキサンのグラジエントで溶離することにより精製して、1 - (3 - フェニルチオフェン - 2 - イル) エタノン 1.62 g (収率 41 %) および 1 - (4 - フェニルチオフェン - 2 - イル) エタノン 1.13 g (収率 29 %)

を得、これらは両方とも文献化合物の分光データに一致した（参考文献：Acta Chemica Scandinavica（1947から1973）1970、第24巻、99から104頁を参照）。

【0513】

(ii) 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (3 - フェニルチオフェン - 2 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

1 - (3 - フェニルチオフェン - 2 - イル) エタノンを、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (6.0 mL) に溶解し、100 で40時間加熱した。温度を90 まで下げ、さらに60時間加熱し、その後、混合物を減圧下に濃縮して粗ビニル性アミドを定量的収率で得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 258。

10

【0514】

(iii) 5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ((4 - (3 - フェニル - 2 - チエニル) - 2 - ピリミジニル) アミノ) エチル) - 2, 4 - イミダゾリジンジオン

3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (3 - フェニルチオフェン - 2 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (52 mg, 0.20 mmol)、1 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジンジオン - 1 - イル) エチル) グアニジン塩酸塩 (100 mg, 0.40 mmol) および水酸化ナトリウム (40 mg, 1.0 mmol) およびIPA (3.0 mL) を入れたフラスコを、窒素雰囲気下に加熱還流した。18時間後、反応混合物を冷却し、次にジクロロメタンおよび水で希釈した。有機層を分離し、水で1回洗い、ブラインで2回洗った。次に、有機物質を濃縮し、残渣を分取TLCにて3% MeOH / ジクロロメタンで溶離することにより精製して生成物を得た (27 mg, 0.066 mmol, 収率33%)。MS (M + H)<sup>+</sup> 408。

20

【実施例314】

【0515】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ((4 - (4 - フェニル - 2 - チエニル) - 2 - ピリミジニル) アミノ) エチル) - 2, 4 - イミダゾリジンジオン

実施例313と類似の方法により、実施例313ステップ(i)で単離した他の位置異性体産物である1 - (4 - フェニルチオフェン - 2 - イル) エタノンから調製した。

【0516】

MS (M + H)<sup>+</sup> 408。

30

【実施例315】

【0517】

1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 3 - フェニルチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 2 - (1, 1 - ジメトキシエチル) - 3 - フェニルチオフェン

1 - (4 - フェニルチオフェン - 2 - イル) エタノン (1.33 g, 6.57 mmol) をMeOHに溶解し、オルト蟻酸トリメチル (1.44 mL, 13.2 mmol) およびp - トルエンスルホン酸一水和物 (0.050 g) で処理した。得られる溶液を周囲温度で16時間攪拌し、この時点で、溶液をEt<sub>2</sub>OとNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液との間に分けた。有機相を分離し、水で2回洗い、ブラインで3回洗い、次に、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られる白色の半固形を、さらに精製することなく用いた。MS (M + H)<sup>+</sup> 249。

40

【0518】

(ii) 1 - (5 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 3 - フェニルチオフェン - 2 - イル) エタノン

隔壁および磁気攪拌棒を備える丸底フラスコ中、不活性雰囲気下、2 - (1, 1 - ジメトキシエチル) - 3 - フェニルチオフェン (1.60 g, 6.44 mmol) をTHF (30 mL) に溶解し、溶液を - 78 に冷却してから、2.5 M n - BuLi (3.1 mL, 7.7 mmol) を滴下により加えた。反応混合物を - 78 に1時間維持し、次

50

に、純物 1, 2 - ビス ( 4 - フルオロフェニル ) ジスルファン ( 1 . 5 m L , 7 . 7 m m o l ) をシリンジを介して少しずつ加えた [ 4 - フルオロベンゼンチオールのエタノール溶液と過剰の炭酸カリウムとを蓋の開いたフラスコ内で 2 4 時間攪拌し、続いて減圧下に濃縮し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥することにより調製した試薬 ] 。 2 0 分後、反応混合物を周囲温度まで温め、N a H C O <sub>3</sub> の飽和水溶液および E t <sub>2</sub> O で処理した。有機層を分離し、N a H C O <sub>3</sub> の飽和水溶液、H <sub>2</sub> O およびブラインで洗った。有機溶媒を減圧下に除去し、次に、残渣を C H C l <sub>3</sub> ( 3 0 m L ) に溶解した。溶液を 5 % T F A / H <sub>2</sub> O ( 1 0 m L ) で処理し、1 時間激しく攪拌した。反応混合物を、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> と H <sub>2</sub> O とに分け、次に、有機層を分離し、N a H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液、H <sub>2</sub> O およびブラインで洗った。溶液を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して 1 - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニルチオ ) - 3 - フェニルチオフェン - 2 - イル ) エタノン ( 2 . 0 2 g , 収率 9 5 % ) を黄色油状物として得た。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 3 2 9。

# 【 0 5 1 9 】

( i i i ) 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニルチオ ) - 3 - フェニルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 3 1 3 と類似の方法で 1 - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニルチオ ) - 3 - フェニルチオフェン - 2 - イル ) エタノンから調製した。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 3 4。

# 【 0 5 2 0 】

( i v ) 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニルスルホニル ) - 3 - フェニルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニルチオ ) - 3 - フェニルチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( 0 . 1 0 0 g , 0 . 1 8 8 m m o l ) をアセトン ( 3 . 0 m L ) に溶解し、O x o n e ( 登録商標 ) ( 0 . 3 4 6 g , 0 . 5 6 3 m m o l ) を H <sub>2</sub> O ( 1 . 5 m L ) 中に含む溶液で処理した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次に、H <sub>2</sub> O 1 0 m L で希釈した。懸濁液を濾過し、沈澱をさらなる H <sub>2</sub> O で洗った。固形物を風乾し、次に、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1 から 1 0 % M e O H / ジクロロメタンで溶離することにより生成物を明黄色固形物として得た。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 6 6。

# 【 実施例 3 1 6 】

# 【 0 5 2 1 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ヨードチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 3 1 3 と類似の方法で 3 - ヨードチオフェンから調製した。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 4 5 8。

# 【 実施例 3 1 7 】

# 【 0 5 2 2 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ブロモフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 3 1 3 と類似の方法で 3 - ブロモチオフェンから調製した。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 4 1 0 / 4 1 2。

# 【 実施例 3 1 8 】

# 【 0 5 2 3 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 1 - ( 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) チオフェン - 2 - イル ) エタノン

フラスコに、1 - ( 3 - ブロモフェン - 2 - イル ) エタノン ( 1 . 0 0 g , 4 . 8 8 m m o l ) 、 4 - メトキシフェニルボロン酸 ( 0 . 7 4 0 g , 4 . 8 8 m m o l ) 、 テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 1 7 g , 0 . 1 5 m m o l ) 、

ジメトキシエタン (50 mL) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  の 2 N 水溶液 (7.3 mL) を仕込み、次に、80 で 7 時間温めた。この時点で、反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  中に注ぎ込み、 $\text{EtOAc}$  で抽出した。有機相を分離し、ブラインで洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて 5 から 15 %  $\text{EtOAc}$  / ヘキサンで溶離することにより精製して生成物 (0.50 g, 2.2 mmol) を得た。  $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 233$ 。

#### 【0524】

(ii) 1 - (2 - (4 - (3 - (4 - メトキシフェニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

1 - (3 - (4 - メトキシフェニル) チオフェン - 2 - イル) エタノンを、実施例 3 13 と類似の手順を用いて、1 - (2 - (4 - (3 - (4 - メトキシフェニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンに転化した。  $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 438$ 。

#### 【実施例 3 19】

#### 【0525】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (3 - メチルチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

1 - (3 - メチルチオフェン - 2 - イル) エタノンを、実施例 3 13 と類似の手順を用いて、5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (3 - メチルチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - エチル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンに転化した。  $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 346$ 。

#### 【実施例 3 20】

#### 【0526】

1 - (2 - (4 - (3, 4 - ジブロモチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

3, 4 - ジブロモチオフェンを、実施例 3 13 と類似の手順を用いて、1 - (2 - (4 - (3, 4 - ジブロモチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンに転化した。  $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 488$ 。

#### 【実施例 3 21】

#### 【0527】

1 - (2 - (4 - (4 - ブロモ - 3 - フェニルチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

1 - (3, 4 - ジブロモチオフェン - 2 - イル) エタノンを、実施例 3 18 のステップ 1 に記載の手順を用いて、1 - (4 - ブロモ - 3 - フェニルチオフェン - 2 - イル) エタノンに転化した。この化合物を、実施例 3 13 と類順の手順を用いてさらに加工して 1 - (2 - (4 - (4 - ブロモ - 3 - フェニルチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンを得た。  $\text{MS} (\text{M} + \text{H})^+ 486 / 488$ 。

#### 【実施例 3 22】

#### 【0528】

1 - (2 - (4 - (3 - (3 - ヒドロキシフェニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

1 - (2 - (4 - (3 - ブロモフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (50 mg, 0.12 mmol)、3 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (34 mg, 0.24 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (5.0 mg, 0.0060 mmol)、ジメトキシエタン /  $\text{EtOH}$  /  $\text{H}_2\text{O}$  (7:2:3, 1.25 mL) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  の 2 N 水溶液 (0.18 mL) を入れた密封された反応容器を、Personal Chem

10

20

30

40

50



i s t r y マイクロ波反応器において 155 で 20 分間加熱した。完了時に、反応混合物を  $H_2O$  中に注ぎ込み、EtOAc で抽出した。有機相を分離し、ブラインで洗い、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、減圧下に濃縮した。得られる残渣を、分取薄層クロマトグラフィーにて 5% MeOH / ジクロロメタンで溶離することにより精製して、生成物を白色固形物として得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 424。

### 【実施例 323】

#### 【0529】

2 - (2 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル) エチル) アミノ) - 4 - ピリミジニル - 3 - チオフェンカルボニトリル

窒素入口および還流冷却器を備える丸底フラスコに、1 - (2 - (4 - (3 - プロモチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (50 mg, 0.12 mmol)、シアン化銅 (I) (33 mg, 0.36 mmol) および無水 DMF (2 mL) を入れた。反応混合物を加熱還流した (浴温 160)。4 時間後、反応容器を油浴から除去し、略 70 まで冷却し、塩化鉄 (III) (0.28 g, 1.70 mmol) を HCl の 1.7 N 水溶液 (5.0 mL) 中に含む攪拌下の懸濁液に注ぎ込んだ。併せた混合物を 60 から 70 に 30 分間維持し、この時点で、混合物を周囲温度まで冷却し、ジクロロメタン 15 mL で 3 回洗った。併せた抽出物を HCl の 6 N 水溶液 40 mL で 2 回洗い、 $NaHCO_3$  の飽和水溶液および  $H_2O$  で洗い、次に  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濃縮した。分取 TLC にて 8% MeOH / ジクロロメタンで溶離することによりクロマトグラフィー精製し、続いて EtOAc から結晶化することにより、生成物を白色固形物として得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 357。

### 【実施例 324】

#### 【0530】

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - ((4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 2 - チエニル) - 2 - ピリミジニル) アミノ) エチル) - 2, 4 - イミダゾリジンジオン

1 - (2 - (4 - (3 - ヨードチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (0.300 g, 0.656 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.275 g, 1.44 mmol)、噴霧乾燥フッ化カリウム (0.075 g, 1.3 mmol)、トリエチル (トリフルオロメチル) シラン (0.25 mL, 1.3 mmol)、DMF (1.0 mL) および NMP (1.0 mL) を入れた密封された試験管を 80 に加熱し、72 時間攪拌させた。この時点で、混合物をジクロロメタン 20 mL で希釈し、濾過した。次に、淡緑色濾液を、セライトを通して精製し、栓を 10% MeOH / ジクロロメタンおよび  $H_2O$  で洗った。有機溶媒を減圧下に 2 相性混合物から除去し、次に水性残渣をジクロロメタンと  $H_2O$  とに分けた。有機相を分離し、濃縮して、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて 1 から 6% MeOH / ジクロロメタンで溶離することにより精製して、生成物を白色固形物として得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 400。

### 【実施例 325】

#### 【0531】

5 - (2 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル) エチル) アミノ) - 4 - ピリミジニル) - 4 - フェニル - 3 - チオフェンカルボニトリル

実施例 321 で調製された 1 - (2 - (4 - (4 - プロモ - 3 - フェニルチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンを、実施例 323 と同じ方法により、5 - (2 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル) エチル) アミノ) - 4 - ピリミジニル) - 4 - フェニル - 3 - チオフェンカルボニトリルに転化した。MS (M + H)<sup>+</sup> 433。

### 【実施例 326】

#### 【0532】

5 - (2 - ((2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル)

エチル)アミノ)-4-ピリミジニル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)スルファニル)-3-チオフエンカルボニトリル

(i)ビス(4-フルオロフェニル)カルボノトリチオエート

4-フルオロベンゼンチオール(5.00 mL, 46.7 mmol)を、チオカルボニルジイミダゾール(4.16 g, 23.5 mmol)をTHF(30 mL)中に含む攪拌下の懸濁液に加えた。混合物を2時間加熱還流し、次に、室温まで冷却し、EtOAcとH<sub>2</sub>Oとに分けた。有機層をH<sub>2</sub>Oおよびブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。有機溶媒を減圧下に除去して、オレンジ色油状物を得、これは放置すると結晶化した。MS(M+H)<sup>+</sup> 298。

【0533】

(ii)4-フルオロフェニル 2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパンジチオエート

ステップ(i)からのトリチオカルボネート(0.644 g, 2.15 mmol)を、ベンゼン(2.0 mL)中に水素化ナトリウム(0.165 g, 0.412 mmol)を含む攪拌下の懸濁液に加えた。次に、3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパンニトリル(0.320 g, 1.96 mmol)を、ベンゼン(2.0 mL)中の溶液として加えた。反応混合物を5分間攪拌し、次に、DMF(2.0 mL)をゆっくり加えた。添加完了後、反応混合物を30分間加熱還流し、次に、周囲温度まで冷却してから、H<sub>2</sub>OとEt<sub>2</sub>Oとに分けた。水層を分離し、Et<sub>2</sub>Oでさらに2回洗い、次に、2N HCl水溶液で酸性化した。酸性水層を、次にEtOAcで2回抽出し、これらを併せ、ブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにて25から100% EtOAc/ヘキサンのグラジエントで溶離することにより精製して、生成物を黄色固形物(0.20 g, 0.60 mmol, 収率31%)として得た。MS(M-H)<sup>-</sup> 332。

【0534】

(iii)5-アセチル-4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニルチオ)チオフエン-3-カルボニトリル

クロロアセトン(0.100 mL, 1.26 mmol)を、炭酸カリウム(0.210 g, 1.52 mmol)およびステップ(ii)からの4-フルオロフェニル 2-シアノ-3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパンジチオエート(0.20 g, 0.60 mmol)をDMF(2.5 mL)中に含む攪拌下の懸濁液に滴下により加えた。反応温度を50分間、50℃に上げた。次に、反応混合物をEt<sub>2</sub>OおよびH<sub>2</sub>Oで希釈した。有機層を分離し、H<sub>2</sub>Oおよびブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにて0.75から15% EtOAc/ヘキサンのグラジエントで溶離することにより精製して、生成物を黄色油状物(102 mg, 0.27 mmol, 収率46%)として得た。MS(M-H)<sup>-</sup> 370。

【0535】

(iv)5-(2-(2-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)エチル)アミノ)-4-ピリミジニル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)スルファニル)-3-チオフエンカルボニトリル

ステップ(iii)からの5-アセチル-4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニルチオ)チオフエン-3-カルボニトリルを、実施例313と類似の手順を用いて、最終産物に転化した。MS(M+H)<sup>+</sup> 577。

【実施例327】

【0536】

1-(2-(5-ブロモ-4-(5-クロロ-4-(ジメチルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

(i)(2-クロロチオフエン-3-イル)メタノール

確率された文献の手順(Journal of Heterocyclic Chem

10

20

30

40

50

istry 1976, 第13巻, 1099頁)により3-ブロモ-2-クロロチオフエンから得られた2-クロロチオフエン-3-カルボン酸(0.835 g)を、THF(5.00 mL)に溶解した。攪拌下の溶液を0 に冷却し、THF中ボラン(1.0 M, 6.68 mL, 6.68 mmol)をゆっくり加えて処理した。反応液を周囲温度まで一晩温めた。合計で16時間後、反応混合物をMeOH(10 mL)で処理し、さらなる時間、攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を、メタノール溶液からさらに2回濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにて10から50% EtOAc/ヘキサンのグラジエントで溶離することにより精製して、生成物を無色油状物として得た(0.698 g, 4.72 mmol, 収率92%)。MS(M-OH)<sup>+</sup> 131。

#### 【0537】

(ii)(2-クロロチオフエン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン

ステップ(i)からの(2-クロロチオフエン-3-イル)メタノール(0.698 g, 4.72 mmol)をTHF(5.0 mL)に溶解し、順次、塩化p-トルエンスルホン(0.989 g, 5.19 mmol)およびトリエチルアミン(0.79 mL, 5.66 mmol)で処理した。反応液を周囲温度で18時間攪拌し、この時点で、ジメチルアミン(THF中2 M, 4.72 mL, 9.44 mL)を反応混合物に加えた。次第に曇ってくる懸濁液を2時間攪拌してから、Et<sub>2</sub>OとNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液とに分けた。有機層をH<sub>2</sub>Oおよびブラインで洗い、次に、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて精製して純粋なアミンを無色油状物(0.512 g, 2.91 mmol, 収率62%)として得た。MS(M+H)<sup>+</sup> 176。

#### 【0538】

(iii)1-(2-(5-ブロモ-4-(5-クロロ-4-((ジメチルアミノ)メチル)チオフエン-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

ステップ(ii)からの(2-クロロチオフエン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミンを、実施例24と類似の手順を用いて、最終産物に転化した。MS(M+H)<sup>+</sup> 501/503。

#### 【実施例328】

#### 【0539】

1-(2-(5-ブロモ-4-(5-ブロモ-4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-2-チエニル)-2-ピリミジニル)アミノ)エチル)-5,5-ジメチル-2,4-イミダゾリジンジオン

(i)2-(2-ブロモチオフエン-3-イル)アセトニトリル

過塩素酸(0.025 mL, 0.28 mmol)を、N-ブロモスクシンイミド(5.06 g, 28.4 mmol)および2-(チオフエン-3-イル)アセトニトリル(3.50 g, 28.4 mmol)を四塩化炭素(15 mL)中に含む迅速攪拌下の懸濁液に加えた。室温で4時間後、反応混合物を固形のNaHCO<sub>3</sub>(100 mg, 1.2 mmol)で処理し、次に濾過し濃縮した。残渣をクロマトグラフィーにて2から15% EtOAc/ヘキサンのグラジエントで溶離することにより精製して、純粋な2-(2-ブロモチオフエン-3-イル)アセトニトリルを淡緑色油状物として得た(2.44 g, 12.1 mmol, 収率43%)。MS(M+H)<sup>+</sup> 202/204。

#### 【0540】

(ii)2-(2-ブロモチオフエン-3-イル)エタンアミン

2-(2-ブロモチオフエン-3-イル)アセトニトリル(1.44 g, 7.13 mmol)を、ボランをTHF中に含む攪拌下の溶液(1.0 M, 15.7 mL, 15.7 mmol)にゆっくり加えた。次に、混合物を14時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度まで冷却してから、MeOH(10 mL)を慎重に滴下により加えて残留ボランを分解した。クエンチ完了後、この溶液にHClガスを20分間吹き込み、次に、溶媒を減圧下に除去した。残渣を、再びMeOH(20 mL)に溶解し、さらに2回濃縮した。得られる白色固形物を、ジクロロメタンとNaOH 1 N水溶液との2相性混合物に溶解した。

有機層を分離し、ブラインで洗い、乾燥し、濃縮して無色油状物 (1.34 g, 6.50 mmol, 収率 92%) を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 206 / 208。

【0541】

(iii) 2 - (2 - ブロモチオフェン - 3 - イル) - N, N - ジメチルエタンアミン  
ステップ (ii) からの第一アミン (1.34 g, 6.50 mmol) を THF (14 mL) に溶解し、ホルムアルデヒド (37% 水溶液, 1.46 mL, 19.5 mmol) で処理した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.13 g, 19.5 mmol) を、攪拌下の溶液に、泡立ちおよび発熱を最少化するように、少しずつ加えた。水素化物の添加完了の 5 分後、反応液を NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で希釈した。相を分離し、水層を Et<sub>2</sub>O で 3 回抽出した。併せた有機層をブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣を MeOH (4 mL) に溶解し、溶液を、予め MeOH、続いて水で調整しておいたプレパクト SCX イオン交換樹脂カートリッジ (4 × 5 g) に適用した。樹脂を水 (10 mL)、続いて MeOH (20 mL) で洗い、次に、生成物を MeOH (20 mL) 中 2 M NH<sub>3</sub> で溶離した。純生成物の併せたフラクションを減圧下に濃縮して、生成物を無色油状物として得た (1.12 g, 4.78 mmol, 収率 74%)。MS (M + H)<sup>+</sup> 234 / 236。

10

【0542】

(iv) 1 - (2 - ((5 - ブロモ - 4 - (5 - ブロモ - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - チエニル) - 2 - ピリミジニル) アミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - イミダゾリジンジオン

20

ステップ (iii) からの 2 - (2 - ブロモチオフェン - 3 - イル) - N, N - ジメチルエタンアミンを、実施例 24 と類似の手順を用いて最終産物に転化した。MS (M + H)<sup>+</sup> 559 / 561 / 563。

【実施例 329】

【0543】

1 - (2 - ((5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロ - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - チエニル) - 2 - ピリミジニル) アミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - イミダゾリジンジオン

(i) 2 - (2 - クロロチオフェン - 3 - イル) アセトニトリル

過塩素酸 (0.070 mL, 0.81 mmol) を、N - クロロスクシンイミド (10.8 g, 81.2 mmol) および 2 - (チオフェン - 3 - イル) アセトニトリル (10.0 g, 81.2 mmol) を四塩化炭素 (40 mL) 中に含む迅速攪拌下の懸濁液に加えた。室温で 3 時間後、反応混合物を固体 NaHCO<sub>3</sub> (300 mg, 3.6 mmol) で処理し、次に濾過し濃縮した。残渣を、クロマトグラフィーにて 5 から 15% EtOAc / ヘキサンのグラジエントで溶離することにより精製して純 2 - (2 - クロロチオフェン - 3 - イル) アセトニトリルを淡黄色油状物 (4.23 g, 26.8 mmol, 収率 33%) として得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 158 / 160。

30

【0544】

(ii) 1 - (2 - ((5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロ - 4 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - チエニル) - 2 - ピリミジニル) アミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - イミダゾリジンジオン

40

ステップ (i) からの 2 - (2 - クロロチオフェン - 3 - イル) - N, N - ジメチルエタンアミンを、実施例 328 と類似の手順を用いて最終産物に転化した。MS (M + H)<sup>+</sup> 515 / 517。

【実施例 330】

【0545】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (3 - ヨードチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

3 - ヨードチオフェンを、実施例 24 と類似の手順を用いて最終産物に転化した。MS (M + H)<sup>+</sup> 536 / 538。

50

## 【実施例 3 3 1】

## 【0 5 4 6】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 4 - ヨードチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 3 2 9 の 1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 3 - ヨードチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンとの混合物として調製し、HPLCにより分離した。MS (M+H)<sup>+</sup> 536 / 538。

## 【実施例 3 3 2】

## 【0 5 4 7】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ブロモ - 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 2 , 3 - ジブロモ - 5 - クロロチオフェン

2 , 3 - ジブロモチオフェン ( 7 . 23 g , 29 . 9 mmol ) を四塩化炭素 ( 15 . 0 mL ) 中に含む溶液を、N - クロロスクシンイミド ( 4 . 79 g , 35 . 9 mmol ) および 70 % 過塩素酸 ( 0 . 26 mL , 3 . 0 mmol ) で処理した。反応混合物を周囲温度で 96 時間攪拌し、次に、固体 NaHCO<sub>3</sub> ( 1 . 0 g , 12 mmol ) で処理し濾過した。フィルターケーキをジクロロメタンで洗い、併せた有機フラクションを減圧下に濃縮した。残渣をシリカ柱 ( SiO<sub>2</sub> 100 g , 直径 8 cm ) 上に乗せ、ヘキサンで溶離した。生成物を、出発材料との 7 : 7 : 1 混合物として単離した。

## 【0 5 4 8】

<sup>1</sup>H NMR : ( CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz ) 6 . 77 ( 1 H , s ) 。

## 【0 5 4 9】

( ii ) 1 - ( 2 - ( 4 - ( 3 - ブロモ - 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

ステップ ( i ) からの 2 , 3 - ジブロモ - 5 - クロロチオフェンを、実施例 2 4 と類似の手順を用いて最終産物に転化した。MS (M+H)<sup>+</sup> 444 / 446。

## 【実施例 3 3 3】

## 【0 5 5 0】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ) チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ブロモピリミジンピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 1 - ( 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) エチル ) ピロリジン

1 - ( 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) エチル ) ピロリジン ( 8 . 74 mL , 78 . 0 mmol ) および塩化 p - トルエンスルホニル ( 14 . 9 g , 78 . 0 mmol ) をジクロロメタン ( 100 mL ) 中に含む攪拌下の溶液を、0 に冷却し、トリエチルアミン ( 13 . 1 mL , 94 . 0 mmol ) で処理した。15 分後、反応混合物を周囲温度まで温め、さらに 5 時間攪拌してから、ピロリジン ( 14 . 3 mL , 172 mmol ) を一度に加えた。次に、得られる懸濁液をさらに 16 時間攪拌し、次に、H<sub>2</sub>O とジクロロメタンとに分けた。水相を濃厚 HCl 水溶液を用いて pH 1 に酸性化した。有機相を、HCl 1 N 水溶液でさらに 3 回抽出した。次に、併せた水層を、溶液の pH が 12 より高くなるように、NaOH 10 N 水溶液で処理した。塩基性水溶液を、次に、ジクロロメタンで 3 回抽出し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて 1 から 5 % ( MeOH 中 0 . 5 M アンモニア ) / ジクロロメタンで溶離することにより精製して、生成物を無色油状物として得た ( 7 . 1 g , 39 mmol , 収率 50 % ) 。MS (M+H)<sup>+</sup> 182。

## 【0 5 5 1】

( ii ) ( 4 - フルオロフェニル ) ( 3 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エチル ) チオフェン - 2 - イル ) メタノール

1 - ( 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) エチル ) ピロリジン ( 1 . 0 g , 5 . 5 mmol )

をTHF (11.0 mL) 中に含む溶液を、ドライアイスアセトン浴中で -78 °C まで冷却してから、n-ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 2.5 M, 2.4 mL, 6.0 mmol) を滴下により加えた。反応混合物を -78 °C で1時間攪拌し、次に、純物 p-フルオロベンズアルデヒド (0.65 mL, 6.1 mmol) をシリンジを介して滴下により加えた。混合物を16時間、室温まで温め、続いて、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液および EtOAc で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。減圧下の溶媒除去後に残っている残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して所望のアルキル化生成物を白色固形物 (353 mg, 1.16 mmol, 収率 21%) として得た。MS (M+H)<sup>+</sup> 306。

#### 【0552】

(iii) 1 - (2 - (2 - (4 - フルオロベンジル) チオフェン - 3 - イル) エチル) ピロリジン

ステップ (ii) からの (4 - フルオロフェニル) (3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) チオフェン - 2 - イル) メタノールを、公開された手順 (参考文献: Tetrahedron 1995, 51 (41), 11043 - 11062 を参照) に従ってトリメチルシリルエーテルを用いて還元した。さらなる漏斗および窒素入口を備える乾燥三つ口フラスコに、ヨウ化ナトリウム (0.87 g, 5.8 mmol) およびアセトニトリル (5.0 mL) を入れた。次に、クロロトリメチルシラン (0.73 mL, 5.8 mmol) をシリンジを介して加え、反応混合物を周囲温度で約15分間攪拌した。この時点で、明黄色混合物を 0 °C に冷却し、(4 - フルオロフェニル) (3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) チオフェン - 2 - イル) メタノール (353 mg, 1.16 mmol) をアセトニトリル (5 mL) 中に含む溶液を、1時間かけて滴下により加えた。反応混合物を16時間、室温まで温め、次に、5 °C を下回るまで冷却してから、処理した。NaOH の溶液 (5 N, 1.5 mL, 7.5 mmol) を加え、反応混合物を室温まで冷却してから、EtOAc で希釈し、さらに10分間攪拌した。層を分離し、水層を、さらなる EtOAc で抽出した。併せた有機層を、飽和水性 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 5H<sub>2</sub>O の溶液、水およびブラインで洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。得られる残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにて1から10% (MeOH 中 0.5 M アンモニア) / ジクロロメタンで溶離することにより精製して、生成物を淡黄色油状物 (160 mg, 0.56 mmol, 収率 48%) として得た。MS (M+H)<sup>+</sup> 290。

#### 【0553】

(iv) 1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロベンジル) - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジンピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

ステップ (iii) からの 1 - (2 - (2 - (4 - フルオロベンジル) チオフェン - 3 - イル) エチル) ピロリジンを、実施例 24 と類似の手順を用いて最終産物に転化した。MS (M+H)<sup>+</sup> 615 / 617。

#### 【実施例 334】

#### 【0554】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロ - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 1 - (2 - (2 - クロロチオフェン - 3 - イル) エチル) ピロリジン

2 - (2 - クロロチオフェン - 3 - イル) エタンアミン塩酸塩 (3.00 g, 15.1 mmol, 実施例 329 に記載のように調製) をアセトニトリル (30 mL) 中に含む溶液を、無水炭酸カリウム (7.50 g, 54.3 mmol)、ヨウ化ナトリウム (5.45 g, 36.4) および 1, 4 - ジブロモブタン (2.2 mL, 18 mmol) で処理した。得られる懸濁液を18時間加熱還流し、次に、冷却し、濾過し、濃縮して暗褐色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィーにて1から5% (MeOH 中 0.5 M アンモニア) / ジクロロメタンで溶離することにより精製して、生成物を無色油状物 (0.45 g

10

20

30

40

50

, 2.09 mmol, 収率 14%) をして得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 216。

【0555】

(ii) 1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロ - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

ステップ (i) からの 1 - (2 - (2 - クロロチオフェン - 3 - イル) エチル) ピロリジンを、実施例 24 と類似の手順を用いて最終産物に転化した。MS (M + H)<sup>+</sup> 541 / 543。

【実施例 335】

【0556】

1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロベンジル) チアゾール - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) (4 - フルオロフェニル) (チアゾール - 5 - イル) メタノール

2 - (トリメチルシリル) チアゾール (6.12 g, 38.9 mmol) を THF (80 mL) 中に含む溶液を -78 に冷却し、<sup>n</sup>BuLi (ヘキサン中 2.5 M, 15.6 mL, 39.0 mmol) を滴下により加えて処理した。反応混合物を -78 で 1 時間攪拌してから、4 - フルオロベンズアルデヒド (4.59 mL, 42.8 mmol) を滴下により加えた。攪拌下の懸濁液を 16 時間かけて室温までゆっくり温め、次に、塩化アンモニウム飽和水溶液 100 mL および EtOAc 100 mL で処理した。有機層を水およびブラインで洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにて 10 から 50% EtOAc / ヘキサンのグラジエントで溶離することにより精製して、生成物を白色固形物として得た (4.09 g, 19.5 mmol, 収率 50%)。MS (M + H)<sup>+</sup> 210。

【0557】

(ii) 5 - (4 - フルオロベンジル) チアゾール

ステップ (i) からの (4 - フルオロフェニル) (チアゾール - 5 - イル) メタノールを、公開された手順 (参考文献: Tetrahedron 1995, 51 (41), 11043 - 11062 を参照) を少し修飾して用いて、ヨウ化トリメチルシリルで還元した。さらなる漏斗および窒素入口を備える乾燥三口フラスコに、ヨウ化ナトリウム (6.78 g, 47.8 mmol) およびアセトニトリル (10 mL) を入れた。次に、クロロトリメチルシラン (6.0 mL, 48 mmol) をシリンジを介して加え、反応混合物を周囲温度で約 15 分間攪拌した。この時点で、明黄色混合物を 0 に冷却し、(4 - フルオロフェニル) (チアゾール - 5 - イル) メタノール (2.00 g, 9.56 mmol) をアセトニトリル (40 mL) およびジクロロメタン (50 mL) 中に含む溶液を、1 時間かけて滴下により加えた。反応混合物を 16 時間、室温まで温め、次に、40 に 72 時間加熱した。次に、溶液を 5 まで冷却し処理した。NaOH の溶液 (5 N, 10 mL, 50 mmol) を加え、反応混合物を室温まで冷却してから、EtOAc で希釈し、さらに 10 分間攪拌した。層を分離し、水層を、さらなる EtOAc で抽出した。併せた有機層を、飽和水性 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 5 H<sub>2</sub>O の溶液、水およびブラインで洗い、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。得られる残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにて 10 から 30% EtOAc / ヘキサンで溶離することにより精製して、生成物 (1.26 g, 6.50 mmol, 収率 68%) として得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 194。

【0558】

(iii) 1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロベンジル) チアゾール - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

ステップ (ii) からの 5 - (4 - フルオロベンジル) チアゾールを、実施例 24 と類似の手順を用いて最終産物に転化した。MS (M + H)<sup>+</sup> 519 / 521。

【実施例 336】

## 【 0 5 5 9 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) ( ヒドロキシ ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( 4 - フルオロフェニル ) ( チアゾール - 2 - イル ) メタノールを、実施例 2 4 と類似の手順を用いて最終産物に転化した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 3 5 / 5 3 7。

## 【 実施例 3 3 7 】

## 【 0 5 6 0 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロベンジル ) チアゾール - 2 - イル ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

5 - ( 4 - フルオロベンジル ) チアゾールを 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジンと濃縮し、続いて、実施例 2 4 と類順の手順を用いて 1 - ( 2 - アミノエチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンでアミン化した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 5 9。

## 【 実施例 3 3 8 】

## 【 0 5 6 1 】

1 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 4 - ( 5 - ( フェニルアミノ ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - カルボヒドラジド

5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - カルボン酸 ( 4 . 0 g , 1 9 . 6 m m o l ) および 1 , 1 - カルボニルジイミダゾール ( 6 . 3 5 g , 3 9 . 2 m m o l ) を T H F 8 0 m L に溶解し、室温で攪拌した。3 時間後、溶液を氷浴で冷却し、ヒドラジン水和物 ( 1 . 9 0 m L , 3 9 . 2 m m o l ) を素早く一度に加えた。溶液を室温まで次第に温めつつ 5 時間攪拌した。反応混合物を、過剰 H<sub>2</sub>O で希釈し、E t O A c で数回抽出した。これらの有機物質を併せ、2 N H C l で洗った。次に、併せた水層を、5 N N a O H で慎重に塩基性化し、E t O A c でもう一度抽出した。この 2 回目の有機層を併せ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して生成物 2 . 4 6 g ( 収率 5 8 % ) を白色固形物として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 1 9。

## 【 0 5 6 2 】

( i i ) 1 - ( 5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 6 - カルボニル ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) チオセミカルバジド

5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - カルボヒドラジド ( 8 . 2 8 g , 3 8 . 0 m m o l ) およびイソチオシアン酸 4 - フルオロ - フェニル ( 5 . 8 1 1 g , 3 8 . 0 ) を 1 L フラスコに加えた。最少量の E t O H を加え、適した混合を確保した。この懸濁液を室温で一晩攪拌した。E t O H を減圧下に除去して生成物 1 3 . 5 g ( 収率 9 5 % ) を明黄色固形物として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 7 2。

## 【 0 5 6 3 】

( i i i ) 5 - ( 5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン

1 - ( 5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 6 - カルボニル ) - 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) チオセミカルバジド ( 1 . 0 8 g , 2 . 9 m m o l ) を、硫酸 6 0 m L 中に希釈した。この溶液を室温で 5 分間攪拌してから、氷浴中で冷却した。反応混合物を、過剰の H<sub>2</sub>O で慎重に希釈し、明るいオレンジ色の p p t としての生成物を形成した。生成物を濾過により集め、真空炉内で一晩乾燥して生成物 0 . 7 2 1 g ( 収率 7 1 % ) を明るいオレンジ色固形物として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 5 4。

## 【 0 5 6 4 】

( i v ) 1 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 4 - ( 5 - ( フェニルアミノ ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン



5 - ( 5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン ( 0 . 6 3 7 g , 1 . 7 m m o l ) をアセトン 3 0 0 m L に溶解した。オキソン ( O x o n e ) ( 6 . 3 g , 1 0 . 3 m m o l ) を  $H_2O$  3 0 0 m L に溶解し、アセトン溶液に一度で加え、室温で一晩攪拌した。アセトンを減圧下に除去し、得られる沈澱を濾過することにより得た。LC / MS 分析により、スルホキシドとスルホンとの混合物が示される。この固体混合物を真空炉内で短時間乾燥した。この材料を、1 - ( 2 - アミノエチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( 0 . 5 8 8 g , 3 . 4 m m o l ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 6 0 m L , 3 . 4 m m o l ) および IPA 1 5 m L と一緒にマイクロ波反応容器に仕込む。この反応液を、マイクロ波条件下に 1 7 0 ° で 1 2 0 0 秒加熱した。冷却時、濾過することにより生成物 0 . 5 4 5 g ( 収率 6 7 % ) を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 7 7 。

10

【 0 5 6 5 】

実施例 3 3 9 から 3 4 1 を実施例 3 3 8 と類似の方法で調製した。

【 実施例 3 3 9 】

【 0 5 6 6 】

1 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 4 - ( 5 - ( フェニルアミノ ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 5 9 。

【 実施例 3 4 0 】

【 0 5 6 7 】

1 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 4 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニルアミノ ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 8 9 。

【 実施例 3 4 1 】

【 0 5 6 8 】

1 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 4 - ( 5 - ( シクロヘキシルアミノ ) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 6 5 。

【 実施例 3 4 2 】

【 0 5 6 9 】

1 - ( 2 - 4 - ( 5 - ベンジル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル ) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

20

30

( i ) 5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - カルボヒドラジド

5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - カルボン酸 ( 4 . 0 g , 1 9 . 6 m m o l ) および 1 , 1 - カルボニルジイミダゾール ( 6 . 3 5 g , 3 9 . 2 m m o l ) を THF 8 0 m L に溶解し、室温で攪拌した。3 時間後、溶液を氷浴で冷却し、ヒドラジン水和物 ( 1 . 9 0 m L , 3 9 . 2 m m o l ) を素早く一度に加えた。溶液を室温まで次第に温めつつ 5 時間攪拌した。反応混合物を、過剰  $H_2O$  で希釈し、EtOAc で数回抽出した。これらの有機物質を併せ、2 N HCl で洗った。次に、併せた水層を、5 N NaOH で慎重に塩基性化し、EtOAc でもう一度抽出した。この 2 回目の有機層を併せ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮して生成物 2 . 4 6 g ( 収率 5 8 % ) を白色固形物として得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 1 9 。

40

【 0 5 7 0 】

( i i ) 5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) - N ' - ( 2 - フェニルアセチル ) ピリミジン - 4 - カルボヒドラジド

5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - カルボヒドラジド ( 1 . 0 g , 4 . 6 m m o l ) および塩化 2 - フェニルアセチル ( 0 . 6 1 m L , 4 . 6 m m o l ) をピリジン 2 0 m L に溶解した。溶液を 6 0 ° で 3 時間攪拌した。室温まで冷却時、反応混合物を過剰の  $H_2O$  で希釈した。水層を EtOAc で 3 回抽出した。併せた有機層を 2 N H

50

C1およびH<sub>2</sub>Oで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより生成物0.442 g (収率26%)が白色固形物として得られた。MS (M+H)<sup>+</sup> 337。

【0571】

(iii) 4 - (5 - ベンジル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン

Lawesson's 試薬 (0.487 g (1.2 mmol)) および 5 - クロロ - 2 - (メチルチオ) - N' - (2 - フェニルアセチル)ピリミジン - 4 - カルボヒドラジド (0.442 g, 1.2 mmol) をピリジン 8 mL に溶解した。この溶液を 100 °C で 30 時間加熱し、50%まで転化させた。冷却時、反応混合物を過剰のH<sub>2</sub>Oで希釈した。水層をEtOAcで抽出した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーを用いて生成物0.190 g (収率47%)を褐色固形物として得た。MS (M+H)<sup>+</sup> 335。

【0572】

(iv) 1 - (2 - 4 - (5 - ベンジル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

4 - (5 - ベンジル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン (0.190 g, 0.57 mmol) をアセトン 75 mL に溶解した。オキソン (1.05 g, 1.7 mmol) をH<sub>2</sub>O 75 mL に溶解し、アセトン溶液に加えた。この混合物を5時間攪拌した。アセトンを減圧下に除去し、生じる沈澱を濾過することにより得た。LC/MS分析により、スルホキシドとスルホンとの混合物が示される。この固体混合物を真空炉内で短時間乾燥した。この材料を、1 - (2 - アミノエチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (0.194 g, 1.1 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL, 1.1 mmol) および IPA 15 mL と一緒にマイクロ波反応容器に仕込む。この反応液を、マイクロ波条件下に 170 °C で 1200 秒加熱した。冷却時、濾過することにより生成物0.236 g (収率90%)を得た。MS (M+H)<sup>+</sup> 458。

【実施例343】

【0573】

1 - (2 - (5 - メチル - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

(i) 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン

1 - (チオフェン - 2 - イル)プロパン - 1 - オン (0.15 g, 1.069 mmol) を、tert - ブトキシビス (ジメチルアミノ)メタン (0.5 mL) で処理し、混合物を55 °Cで一晩攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、残留液をトルエンと共沸した。得られる残渣を酢酸エチルに溶解し、シリカゲルの栓を通した。濾液を濃縮し、減圧にして濃厚黄色油状物を得た。収率 = 0.2 g。MS (M+H)<sup>+</sup> 196。

【0574】

(ii) 5 - メチル - 2 - (メチルチオ) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチル - 1 - (チオフェン - 2 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン (0.2 g, 1.02 mmol) を、室温で、イソプロピルアルコール (2 mL) に溶解した。混合物にチオウレア (0.077 g, 1.02 mmol) を、続いて tert - ブトキシド (2 - メチル - 2 - プロパノール中の1.0 M溶液 1.102 mL) を加え、これを、次に一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、ヨードメタン (0.126 mL, 2.04 mmol) を反応液に加え、これをさらに6時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水およびブラインで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中5から30%酢酸エチルのグラジエントを用いて

精製した。純フラクションは褐色固形物を生成した ( 0 . 1 5 g ) 。  $MS (M + H)^+ 223$ 。

【 0 5 7 5 】

( i i i ) 5 - メチル - 2 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン

5 - メチル - 2 - ( メチルチオ ) - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン ( 0 . 1 5 g , 0 . 6 7 m m o l ) をアセトン ( 1 0 m L ) に溶解し、次に、水 ( 1 0 m L ) を加えた。オキソソ ( 1 . 2 g , 2 . 0 2 m m o l ) を、少しずつ反応混合物に加えた、これを周囲温度で一晩攪拌した。反応中に生じた白色沈澱を、吸引濾過することにより集め、水で数回洗い、次に真空炉内で 6 0 で乾燥した。収率 = 0 . 1 2 g 。  $MS (M + H)^+ 255$ 。

10

【 0 5 7 6 】

( i v ) 1 - ( 2 - ( 5 - メチル - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

5 - メチル - 2 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン ( 0 . 1 g , 0 . 3 9 m m o l ) および 1 - ( 2 - アミノエチル ) イミダゾリジン - 2 - オン ( 0 . 0 6 g , 0 4 7 m m o l ) を、トルエン ( 1 m L ) と一緒にマイクロ波管に加えた。管に蓋をし、Personal Chemistry マイクロ波中で 2 0 0 で 1 0 分間加熱した。混合物をジクロロメタンで希釈し、フラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中 2 から 1 0 % メタノールのグラジエントを用いて精製して、オフホワイト固形物を得た。収率 = 0 . 0 3 g 。  $MS (M + H)^+ 304$ 。

20

【 実施例 3 4 4 】

【 0 5 7 7 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ブロモチオフィン - 2 - イル ) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

( i ) 1 - ( 5 - ブロモチオフィン - 2 - イル ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - メチルプロブ - 2 - エン - 1 - オン

実施例 3 4 3 と類似の方法で調製した。  $MS (M + H)^+ 274 / 276$ 。

【 0 5 7 8 】

( i i ) 1 - ( 5 - ブロモチオフィン - 2 - イル ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - メチルプロブ - 2 - エン - 1 - オン

30

2 - ブロモ - 1 - ( 5 - ブロモチオフィン - 2 - イル ) エタノン ( 5 . 4 g , 2 4 . 6 m m o l ) を、tert - ブトキシピス ( ジメチルアミノ ) メタン ( 1 0 m L ) で処理し、混合物を 5 5 で一晩攪拌した。揮発分を減圧下に除去した。得られる残渣をジクロロメタンに溶解し、順次、重炭酸ナトリウムの飽和溶液、水および塩化ナトリウムの飽和溶液を洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣を、高真空下において、濃厚褐色油状物を得、これを、さらに精製することなく用いた。収率 = 6 . 3 9 g 。  $MS (M + H)^+ 275 / 277$ 。

【 0 5 7 9 】

( i i i ) 4 - ( 5 - ブロモチオフィン - 2 - イル ) - 5 - メチル - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン

40

1 - ( 5 - ブロモチオフィン - 2 - イル ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - メチルプロブ - 2 - エン - 1 - オン ( 6 . 3 9 g , 2 3 m m o l ) を室温でイソプロピルアルコール ( 3 0 m L ) に溶解した。混合物にチオウレア ( 1 . 7 4 8 g , 2 3 m m o l ) を、続いて tert - ブトキシド ( テトラヒドロフラン中 1 . 0 M 溶液 2 3 m L ) を加え、これを次に一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却しヨードメタン ( 2 . 8 6 m L , 4 6 m m o l ) を反応液に一度で加えた。続いて、混合物をさらに 6 時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水およびブラインで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に減量させ、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーでヘキサン中 1 0 から 4 0 % 酢酸エチルのグラジエント

50

で精製して黄色固形物 ( 5 g ) を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 302。

【0580】

( iv ) 4 - ( 5 - ブロモチオフィン - 2 - イル ) - 5 - メチル - 2 - ( メチルスルホニル ) ピリミジン

アセトン ( 50 mL ) 中に溶解された 4 - ( 5 - ブロモチオフィン - 2 - イル ) - 5 - メチル - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン ( 2.5 g , 3.3 mmol ) を、水 ( 50 mL ) 中にオキソン ( 15.3 g , 24 mmol ) を含む溶液をゆっくり添加することにより処理した。反応液を周囲温度で一晩攪拌した。反応中に形成された白色沈澱を濾過することにより集め、水で数回洗い、次に、真空炉内で 60 で乾燥した。収率 = 2.3 g。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 334。

10

【0581】

( v ) 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ブロモチオフィン - 2 - イル ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

トルエン ( 10 mL ) 中の 4 - ( 5 - ブロモチオフィン - 2 - イル ) - 5 - メチル - 2 - ( メチルスルホニル ) ピリミジン ( 2 g , 6 mmol ) を、1 - ( 2 - アミノエチル ) イミダゾリジン - 2 - オン ( 1.489 g , 10.2 mmol ) で処理し、反応液を 120 で一晩攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中 2 から 10 % メタノールのグラジエントを用いて精製して明黄色固形物 ( 1.8 g ) を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 383。

【実施例 345】

20

【0582】

1 - ( 2 - ( 5 - メチル - 4 - ( 5 - ( チオフェン - 2 - イル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ブロモチオフェン - 2 - イル ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン ( 0.1 g , 0.26 mmol )、チオフェン - 2 - イルボロン酸 ( 0.066 g , 0.52 mmol )、および炭酸ナトリウム ( 2 M 溶液 0.26 mL , 0.52 mmol ) を、ジメチルエーテル ( 2 mL ) を含むマイクロ波管に加えた。管を窒素でフラッシングし、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0.06 g , 0.054 mmol ) を加えた。管に蓋をし、Person al Chemistry マイクロ波中、145 で 20 分間加熱した。反応液を、2 : 1 ジクロロメタン : メタノール ( 9 mL ) 混合物で希釈し、セライトのパッドを通して濾過し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水およびブラインで洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中 2 から 10 % メタノールのグラジエントを用いることにより精製して黄色固形物を得た。収率 = 0.036 g。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 386。

30

【実施例 346】

【0583】

1 - ( 2 - ( 5 - メチル - 4 - ( 5 - フェニルチオフィン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 345 と類似の方法で合成した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 380。

40

【実施例 347】

【0584】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) チオフィン - 2 - イル ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 345 と類似の方法で合成した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 398。

【実施例 348】

【0585】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - メトキシフェニル ) チオフィン - 2 - イル ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 345 と類似の方法で合成した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 410。

50

## 【実施例 3 4 9】

## 【0 5 8 6】

1 - ( 2 - ( 5 - メチル - 4 - ( 5 - ( ピリジン - 3 - イル ) チオフェン - 2 - イル )  
 ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 3 4 5 と類似の方法で合成した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 8 1。

## 【実施例 3 5 0】

## 【0 5 8 7】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 2 - フルオロフェニル ) チオフェン - 2 - イル ) - 5 - メチ  
 ルピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 3 4 5 と類似の方法で合成した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 9 8。

10

## 【実施例 3 5 1】

## 【0 5 8 8】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ) チオフィン - 2 - イル )  
 - 5 - メチルピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 3 4 5 と類似の方法で合成した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 2 3。

## 【実施例 3 5 2】

## 【0 5 8 9】

1 - ( 2 - ( 5 - メチル - 4 - ( 5 - ( ピリジン - 4 - イル ) チオフェン - 2 - イル )  
 ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 3 4 5 と類似の方法で合成した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 8 1。

20

## 【実施例 3 5 3】

## 【0 5 9 0】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( フラン - 2 - イル ) チオフェン - 2 - イル ) - 5 - メチルピ  
 リミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 3 4 5 と類似の方法で合成した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 7 0。

## 【実施例 3 5 4】

## 【0 5 9 1】

2 - ( 2 - ( 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) - 4 - ( チオフェ  
 ン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

( i ) 3 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - ( チオフェン - 2 - カルボニル ) アクリロニトリ  
 ル

30

実施例 3 4 3 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 0 7。

## 【0 5 9 2】

( i i ) 2 - ( メチルチオ ) - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボ  
 ニトリル

実施例 3 4 3 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 3 4。

## 【0 5 9 3】

( i i i ) 2 - ( メチルスルホニル ) - 4 - ( チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 5  
 - カルボニトリル

実施例 3 4 3 と類似の方法で合成した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 6 6。

40

## 【0 5 9 4】

( i v ) 2 - ( 2 - ( 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) - 4 - ( チ  
 オフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

実施例 3 4 3 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 1 5。

## 【実施例 3 5 5】

## 【0 5 9 5】

2 - ( 2 - ( 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) - 4 - ( 5 - ( チ  
 オフェン - 2 - イル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

( i ) 2 - ブロモ - 1 - ( 5 - ブロモチオフェン - 2 - イル ) エタノン

1 - ( 5 - ブロモチオフェン - 2 - イル ) エタノン ( 1 g , 4 . 8 7 m m o l ) を氷酢

50

酸 ( 5 m L ) に溶解し、滴下により加えた酢酸 ( 2 m L ) 中の臭素 ( 0 . 2 5 m L ) で処理した。反応液を周囲温度で一晩攪拌した。浴温度が 4 0 未満になるように注意しつつ、揮発分を減圧下に除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、重炭酸ナトリウム飽和溶液、水およびブラインで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにて、ヘキサン中酢酸エチル 1 0 から 3 0 % のグラジエントを用いて精製して、オフホワイト固形物 ( 0 . 8 5 g ) を得た。

【 0 5 9 6 】

( i i ) 3 - ( 5 - ブロモチオフェン - 2 - イル ) - 3 - オキシプロパンニトリル  
エタノール ( 1 0 0 m L ) に溶解された 2 - ブロモ - 1 - ( 5 - ブロモチオフェン - 2 - イル ) エタノン ( 5 g , 1 7 . 6 m m o l ) を、シアン化カリウム ( 6 . 1 9 g , 9 6 . 8 m m o l ) の水溶液 ( 1 0 m L ) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、破碎氷を残渣に加え、これを酢酸で p H 4 に酸性化した。形成された黄色沈澱を吸引濾過により集め、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 1 0 から 3 0 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製することにより明灰色固形物 ( 3 g ) を得た。

10

【 0 5 9 7 】

( i i i ) 2 - ( 2 - ブロモチオフェン - 5 - カルボニル ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) アクリロニトリル

3 - ( 5 - ブロモチオフェン - 2 - イル ) - 3 - オキシプロパンニトリル ( 4 g , 1 7 m m o l ) を、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールで処理し、混合物を 1 0 0 に加熱した。1 時間後、混合物を室温まで冷却した。沈澱した黄色固形物を吸引濾過により集め、ジエチルエーテルで十分に洗った。収率 = 4 . 6 g 。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 2 8 4 。

20

【 0 5 9 8 】

( i v ) 4 - ( 5 - ブロモチオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

N - メチルピロリドン ( 1 5 m L ) 中の 2 - ( 2 - ブロモチオフェン - 5 - カルボニル ) - 3 - ( ジメチルアミノ ) アクリロニトリル ( 3 g , 1 0 m m o l ) を、1 - ( 2 - ( 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル ) エチル ) グアニジン塩酸塩 ( N - メチルピロリドン中 1 M 溶液 , 1 5 m L , 1 5 m m o l ) および炭酸セシウム ( 3 . 4 g , 1 0 m m o l ) で処理した。混合物を 1 0 0 で一晩加熱した。次に、反応液を室温まで冷却し、破碎氷上に注いだ。形成された得られる固形物を、熱いメタノール中に懸濁して黄色固形物 ( 2 . 3 g ) を得た。濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中 3 から 1 0 % メタノールのグラジエントを用いて精製して、さらに 0 . 9 g の所望の生成物を得た。合計収率 = 3 . 2 g 。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 3 9 4 。

30

【 0 5 9 9 】

( v ) 2 - ( 2 - ( 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) - 4 - ( 5 - ( チオフェン - 2 - イル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

4 - ( 5 - ブロモチオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( 2 - ( 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ( 0 . 0 8 g , 0 . 2 m m o l ) 、チオフェン - 2 - イルボロン酸 ( 0 . 0 5 2 g , 0 . 4 m m o l ) 、炭酸ナトリウム ( 2 M 溶液 1 . 5 m L , 1 m m o l ) を、エタノール ( 1 . 5 m L ) を含むマイクロ波管に加えた。管を窒素でフラッシングして、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 . 0 6 g , 0 . 0 5 4 m m o l ) を加えた。管に蓋をし、P e r s o n a l C h e m i s t r y マイクロ波中、1 3 0 で 3 0 分間加熱した。反応液をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和溶液、水およびブラインで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に減量し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中 0 から 1 0 % メタノールのグラジエントを用いて精製して黄色固形物を得、これを酢酸エチルから再結晶した。収率 = 0 . 0 6 6 g 。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 3 9 7 。

40

【 実施例 3 5 6 】

50

## 【0600】

1 - (2 - (5 - フェニル - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

(i) 2 - フェニル - 1 - (チオフェン - 2 - イル)エタノン

トルエン (30 mL) 中の 1 - ブロモベンゼン (2 g, 12 mmol) を、1 - (チオフェン - 2 - イル)エタノン (1.8 g, 14.4 mmol)、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド(トルエン中 0.5 M 溶液 28.8 mL, 14.4 mmol)、2, 2' - ビス(ジフェニル)ホスフィノ - 1, 1' - ビナフチル(ラセミ体 BINAP, 1.86 g, 3 mmol) で処理した。反応液を、窒素雰囲気下、油浴中で 90 で加熱した。4 時間後、反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル (30 mL) で希釈した。有機層を重炭酸ナトリウム飽和溶液、水およびブラインで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 10 から 40 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して黄色油状物 (1 g) を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 203。

10

## 【0601】

(ii) 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニル - 1 - (チオフェン - 2 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン

2 - フェニル - 1 - (チオフェン - 2 - イル)エタノン (1 g, 4.94 mmol) をジメチルホルムアミドジメチルアセタール (5 mL) で処理し、攪拌下に 100 に加熱した。4 時間後、反応液を室温まで冷却した。反応混合物から沈殿した固形物を、濾過により集め、ジエチルエーテルとヘキサンとの 1 : 1 混合物で洗って黄色結晶性固形物 (1 g) を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 258。

20

## 【0602】

(iii) 1 - (2 - (5 - フェニル - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

N - メチルピロリジン (10 mL) 中の 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニル - 1 - (チオフェン - 2 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン (1 g, 3.88 mmol) を、1 - (2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチル)グアニジン塩酸塩 (N - メチルピロリドン中 1 M 溶液, 5.82 mL, 5.82 mmol) および炭酸セシウム (1.26 g, 3.88 mmol) で処理した。混合物を 100 で一晩加熱した。次に、反応液を室温まで冷却し、氷水中に注ぎ込んだ。水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。全ての有機層を併せ、重炭酸ナトリウム飽和溶液、水およびブラインで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に減量し、フラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中 0 から 10 % メタノールのグラジエントを用いて精製して黄色固形物を得た。収率 = 1.2 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 366。

30

## 【実施例 357】

## 【0603】

2 - (2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ) - 4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル

40

(i) 1 - (チオフェン - 2 - イルスルホニル)ピペリジン

塩化チオフェン - 2 - スルホニル (10 g, 54 mmol) をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、0 で、ピペリジン (10.6 mL, 108 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (18.8 mL, 108 mmol) をジクロロメタン中に含む溶液を含む丸底フラスコに滴下により加えた。反応液を 0 で 15 分間攪拌し、次に、室温まで温めた。2 時間後、反応液を、順次、重炭酸ナトリウム飽和溶液、水、1 N HCl および塩化ナトリウム飽和溶液で洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、真空ラインに置いてオフホワイト固形物 (11.98 g) を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 232。

## 【0604】

(ii) 1 - (5 - ピペリジン - 1 - イルスルホニル)チオフェン - 2 - イル)エタノ

50

ン

1 - (チオフェン - 2 - イルスルホニル) ピペリジン (5 g, 21.6 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (90 mL) に取り込み、窒素雰囲気下に維持されたこの溶液を -78 に冷却した。n - ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M, 12.96 mL, 32.4 mmol) をシリンジを用いて反応液に滴下により加えた。反応液を -78 で 10 分間攪拌し、-30 まで温め、30 分間攪拌した。反応液を -78 まで冷却し、無水テトラヒドロフラン (10 mL) で希釈した N, N - ジメチルアセトアミド (4.01 mL, 43.2 mmol) を、反応液にゆっくり加えた。反応液を 15 分間攪拌し、次に、1 時間かけて室温まで温めた。混合物を酢酸 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチルおよび重炭酸ナトリウムの飽和溶液で希釈した。層を分離し、有機層を水およびブラインで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 10 から 40 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製してオフホワイト固形物 (1.8 g) を得た。

10

【0605】

(iii) 2 - (2 - (2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) - 4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

実施例 355 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 462。

【実施例 358】

【0606】

20

1 - (2 - (5 - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

(i) 2 - (メチルチオ) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボチオアミド

2 - (メチルチオ) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (1 g, 4.28 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.8 mL, 12 mmol) で処理した。反応液を 0 に冷却し、硫化水素を、反応液に 15 分間吹き込んだ。反応液を漂白浴に通気させた。冷却浴を除去し、反応液を一晩攪拌した。反応液に窒素を 15 分間吹き込み、揮発分を減圧下に除去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 20 から 70 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して、褐色固形物 (0.342 g) を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 268。

30

【0607】

(ii) 2 - (メチルチオ) - 5 - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン

エタノール (2 mL) 中に懸濁された 2 - (メチルチオ) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボチオアミド (0.3 g, 1.12 mmol) を、プロモアセトアルデヒドジメチルアセタール (0.158 mL, 1.34 mmol) で処理した。反応液を一晩加熱還流した。20 % 酢酸エチル / ヘキサン中には、薄層クロマトグラフィーにより生成物の形成は観察されなかった。数滴の濃塩酸に加えて、もう 1 当量のプロモアセトアルデヒドジメチルアセタールを反応液に加え、反応液をさらに 3 時間還流させた。反応液を室温まで冷却し、揮発分を減圧下に除去した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液を残渣に加え、これをジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 20 から 60 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製した。生成物は、褐色固形物 (0.18 g) として得られた。MS (M + H)<sup>+</sup> 292。

40

【0608】

(iii) 1 - (2 - (5 - (チアゾール - 2 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 354 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 373。

【実施例 359】

50



## 【0609】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

(i) 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン

トリエチルリチウム (THF 中 1.0 M, 26 mL, 26 mmol) を、無水 THF (65 mL) で希釈し、混合物を窒素雰囲気下に -78℃ まで冷却した。テトラヒドロフラン 10 mL に溶解された 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジンを、反応混合物に滴下により加えた。反応液を 1 時間攪拌し、次に、-20℃ まで温めた。酢酸 (1.5 mL) およびメタノール (1.2 mL) を、順次、反応混合物に加えた。反応液を 15 分間攪拌し、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン (5.9 g, 20 mmol) を THF 10 mL 中に含む溶液を加えた。反応液をさらに 15 分間攪拌し、次に、冷却浴を除去した。混合物を 1 時間攪拌し、次に氷浴を用いて 0℃ に冷却した。5 N 水酸化ナトリウム (5.2 mL) を反応混合物に加え、5 分間攪拌した。次に、反応液を酢酸エチル (50 mL) および水 (50 mL) で希釈した。有機層を重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水およびブラインで洗った。次に、有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにて、溶離液としてのヘキサン中の 5% 酢酸エチルを用いて精製して、黄色固形物を得た。収率 = 3.6 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 275 / 277。

10

## 【0610】

(ii) 1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

20

N - メチルピロリドン (25 mL) 中に溶解された 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン (2.0 g, 7.25 mmol) を、炭酸カリウム (2 g, 14.5 mmol) および 1 - (2 - アミノエチル)イミダゾリジン - 2 - オン (1.125 g, 8.71 mmol) で処理した。反応液を 110℃ に一晩加熱した。反応液を氷水中に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水およびブラインで洗い、次に、硫酸ナトリウムで乾燥した。フラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中 0 から 10% メタノールを用いて精製を行って黄色固形物を得た。収率 = 2 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 368 / 370。

## 【実施例 360】

30

## 【0611】

1 - (2 - (5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン (0.1 g, 0.27 mmol)、4 - クロロフェニルボロン酸 (0.085 g, 0.54 mmol)、炭酸ナトリウム (2.0 M 溶液 0.27 mL, 0.52 mmol) を、ジオキサン (1 mL) を含むフラスコに加えた。このフラスコを窒素でフラッシングし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.062 g, 0.054 mmol) を加えた。反応液を 80℃ で一晩加熱した。反応液を周囲温度まで冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層をセライトのパッドを通して濾過し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水およびブラインで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにてジクロロメタン中 2 から 10% メタノールのグラジエントを用いて精製してオフホワイト固形物を得た。収率 = 0.04 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 400。

40

## 【0612】

実施例 361 から 413 を実施例 360 と類似の方法で調製した。

## 【実施例 361】

## 【0613】

1 - (2 - (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

50

MS (M + H)<sup>+</sup> 367。

【実施例 362】

【0614】

4 - (2 - (2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

MS (M + H)<sup>+</sup> 391。

【実施例 363】

【0615】

1 - (2 - (5 - (3 - クロロフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

10

MS (M + H)<sup>+</sup> 400。

【実施例 364】

【0616】

1 - (2 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 400。

【実施例 365】

【0617】

1 - (2 - (5 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

20

MS (M + H)<sup>+</sup> 367。

【実施例 366】

【0618】

1 - (2 - (5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 384。

【実施例 367】

【0619】

N - (4 - (2 - (2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) アセトアミド

30

MS (M + H)<sup>+</sup> 423。

【実施例 368】

【0620】

1 - (2 - (5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 426。

【実施例 369】

【0621】

1 - (2 - (5 - (1H - インドール - 5 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

40

MS (M + H)<sup>+</sup> 405。

【実施例 370】

【0622】

1 - (2 - (5 - (3 - ニトロフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 411。

【実施例 371】

【0623】

1 - (2 - (5 - (4 - フェノキシフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

50

MS (M + H)<sup>+</sup> 458。

【実施例 372】

【0624】

1 - (2 - (5 - (4 - アセチルフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 408。

【実施例 373】

【0625】

1 - (2 - (4 - (チオフェン - 2 - イル) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

10

MS (M + H)<sup>+</sup> 434。

【実施例 374】

【0626】

1 - (2 - (5 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 410。

【実施例 375】

【0627】

1 - (2 - (5 - (ナフタレン - 2 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

20

MS (M + H)<sup>+</sup> 416。

【実施例 376】

【0628】

1 - (2 - (4 - (チオフェン - 2 - イル) - 5 - (4 - トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 434。

【実施例 377】

【0629】

1 - (2 - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

30

MS (M + H)<sup>+</sup> 396。

【実施例 378】

【0630】

1 - (2 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 398。

【実施例 379】

【0631】

1 - (2 - (5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

40

MS (M + H)<sup>+</sup> 397。

【実施例 380】

【0632】

1 - (2 - (5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 402。

【実施例 381】

【0633】

1 - (2 - (5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

50

MS (M + H)<sup>+</sup> 368。

【実施例 382】

【0634】

1 - (2 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 398。

【実施例 383】

【0635】

1 - (2 - (5 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

10

MS (M + H)<sup>+</sup> 422。

【実施例 384】

【0636】

4 - (2 - (2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - イル)ベンゾニトリル

MS (M + H)<sup>+</sup> 391。

【実施例 385】

【0637】

1 - (2 - (5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

20

MS (M + H)<sup>+</sup> 382。

【実施例 386】

【0638】

1 - (2 - (5 - (ナフタレン - 1 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 416。

【実施例 387】

【0639】

1 - (2 - (5 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

30

MS (M + H)<sup>+</sup> 384。

【実施例 388】

【0640】

1 - (2 - (5 - (3 - ビフェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 442。

【実施例 389】

【0641】

1 - (2 - (4 - (チオフェン - 2 - イル) - 5 - m - トリルピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

40

MS (M + H)<sup>+</sup> 380。

【実施例 390】

【0642】

N - (3 - (2 - (2 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - イル)フェニル)メタンスルホンアミド

MS (M + H)<sup>+</sup> 459。

【実施例 391】

【0643】

1 - (2 - (5 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル)フェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

50

MS (M + H)<sup>+</sup> 449。

【実施例 392】

【0644】

1 - (2 - (5 - (3 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) フェニル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 385。

【実施例 393】

【0645】

1 - (2 - (5 - フェニル - 4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

10

MS (M + H)<sup>+</sup> 513。

【実施例 394】

【0646】

1 - (2 - (5 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 596。

【実施例 395】

【0647】

1 - (2 - (4 - (5 - (3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) - 5 - フェニルピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

20

MS (M + H)<sup>+</sup> 561。

【実施例 396】

【0648】

1 - (2 - (5 - (1H - インドール - 5 - イル) - 4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 552。

30

【実施例 397】

【0649】

1 - (2 - (4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) - 5 - (キノリン - 8 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 564。

【実施例 398】

【0650】

1 - (2 - (4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

40

MS (M + H)<sup>+</sup> 514。

【実施例 399】

【0651】

1 - (2 - (5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

MS (M + H)<sup>+</sup> 529。

【実施例 400】

【0652】

50

1 - ( 2 - ( 5 - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ) - 4 - ( 5 - ( ピペリジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 4 3 。

【実施例 4 0 1】

【 0 6 5 3 】

N - ( 3 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) - 4 - ( 5 - ( ピペリジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - イル ) フェニル ) アセトアミド

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 7 0 。

10

【実施例 4 0 2】

【 0 6 5 4 】

1 - ( 2 - ( 5 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ) - 4 - ( 5 - ( ピペリジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 5 6 。

【実施例 4 0 3】

【 0 6 5 5 】

3 - ( 2 - ( 2 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) - 4 - ( 5 - ( ピペリジン - 1 - イルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - イル ) 安息香酸

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 5 7 。

20

【実施例 4 0 4】

【 0 6 5 6 】

1 - ( 2 - ( 5 - ( 1 H - インドール - 5 - イル ) - 4 - ( 5 - ( フェニルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 4 5 。

【実施例 4 0 5】

【 0 6 5 7 】

1 - ( 2 - ( 5 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - ( 5 - ( フェニルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 2 2 。

【実施例 4 0 6】

【 0 6 5 8 】

1 - ( 2 - ( 5 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 4 - ( 5 - ( フェニルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 7 8 。

【実施例 4 0 7】

【 0 6 5 9 】

1 - ( 2 - ( 5 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - ( 5 - ( フェニルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 6 4 。

【実施例 4 0 8】

【 0 6 6 0 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - フルオロフェニルスルホニル ) チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

50

$MS(M+H)^+ 582$ 。

【実施例 409】

【0661】

3 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) - 4 - (5 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

$MS(M+H)^+ 591$ 。

【実施例 410】

【0662】

1 - (2 - (4 - (5 - (3 - フルオロフェニルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

$MS(M+H)^+ 582$ 。

【実施例 411】

【0663】

1 - (2 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

$MS(M+H)^+ 598$ 。

【実施例 412】

【0664】

3 - (4 - (ベンゾ[*b*]チオフェン - 2 - イル) - 2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾニトリル

$MS(M+H)^+ 483$ 。

【実施例 413】

【0665】

1 - (2 - (5 - (3 - メトキシフェニル) - 4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) チオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

$MS(M+H)^+ 543$ 。

【実施例 414】

【0666】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) イミダゾリジン - 2 - オン

5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) ピリミジン

2 - クロロチオフェン (0.467 mL, 5 mmol) を無水テトラヒドロフラン (5 mL) 中に含む溶液を、窒素雰囲気下に -40 で、リチウムジイソプロピルアミドの溶液 (THF 中 2 M, 2.75 mL, 5.5 mmol) で処理した。15 分後、反応液を -10 まで温め、この温度に 20 分間維持した。次に、反応液を -40 に冷却し、無水 THF (10 mL) に溶解された 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン (1.06 g, 5.5 mmol) を反応液にゆっくり加えた。2 時間後、メタノール/酢酸の 1:1 混合物 (2 mL) を反応液に加えた。15 分後、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノ (1.36 g, 6 mmol) を THF 10 mL 中に含む溶液を加えた。反応溶液をさらに 15 分間攪拌し、次に、冷却浴を除去した。混合物を 1 時間攪拌し、次に、氷浴を用いて 0 に冷却した。5 N 水酸化ナトリウム (5 mL) を反応混合物に加え、これをさらに 5 分間攪拌した。次に、反応液を酢酸エチル (20 mL) および水 (20 mL) で希釈した。有機層を重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水およびブラインで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 5 から 20 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して黄色固形物を得た。収率 =

10

20

30

40

50

0.6 g.  $MS (M+H)^+ 311 / 313$ 。

【0667】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル)ピリミジン (0.4 g, 1.3 mmol)、N - メチルピロリドン (3 mL)、炭酸カリウム (0.358 g, 2.6 mmol) および 1 - (2 - アミノエチル) - イミダゾリジン - 2 - オン (0.2 g, 1.54 mmol) を全てマイクロ波管に入れた。反応液を、Personal Chemistry マイクロ波中、150 で 20 分間加熱した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液を反応混合物に加え、これをジクロロメタンで 3 回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中 0 から 10 % メタノールのグラジエントを用いて精製して白色固形物を得た。収量 = 0.41 g.  $MS (M+H)^+ 402 / 404$ 。

【実施例 415】

【0668】

1 - (2 - (5 - フェニル - 4 - (5 - フェニルチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 345 と類似の方法で調製した。  $MS (M+H)^+ 442$ 。

【実施例 416】

【0669】

1 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)ピロリジン - 2 - オン

(i) 2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)アセトニトリル

ジメチルホルムアミド (4.65 mL, 60 mmol) をアセトニトリル (100 mL) に取り込み、溶液を氷浴を用いて 0 に冷却した。アセトニトリル (20 mL) で希釈した塩化オキサリル (4.8 mL, 55 mmol) を反応液に滴下により加えた。混合物を 30 分間攪拌し、次に、アセトニトリル 30 mL 中の 2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)アセトニトリル (7.11 g, 50 mmol) を、反応液にゆっくり加えた。混合物を 30 分間攪拌し、ピリジン (6.1 mL, 100 mmol) を一度に反応液に加えた。反応液をさらに 30 分間攪拌し、揮発分を減圧下に除去した。水を残渣に加え、これを酢酸エチルで抽出した。水層を 1 N HCl で pH 2 に酸性化し、さらに酢酸エチルで抽出した。全ての有機層を併せ、ブラインで洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、高真空ラインに置いて透明油状物を得た。収率 = 4.4 g

(ii) 1 - (2 - アミノエチル)ピロリジン - 2 - オン塩酸塩

2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル)アセトニトリル (0.25 g, 2.01 mmol) を、Parr シェーカー容器中でメタノール (5 mL) おおび濃塩酸 (1 mL) に溶解した。窒素流下、触媒量の酸化白金 (25 mg) を反応混合物に加えた。反応液を Parr シェーカー装置上に置き、減圧下に脱気し、窒素でフラッシングした。次に、反応液を 50 psi で一晩水素化した。反応液をセライトの栓を通過させ、濃縮して白色固形物を得た。収量 = 0.259 g.  $MS (M+H)^+ 129$ 。

【0670】

(iii) 1 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)ピロリジン - 2 - オン

実施例 414 と類似の方法で調製した。  $MS (M+H)^+ 371$ 。

【実施例 417】

【0671】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 - オン

実施例 359 と類似の方法で調製した。  $MS (M+H)^+ 431 / 433$ 。

【実施例 418】



## 【0672】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例 359 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 444 / 446。

## 【実施例 419】

## 【0673】

1 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン  
(i) 2 - クロロ - 4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン

10

実施例 360 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 346。

## 【0674】

(ii) 1 - (2 - (4 - (5 - (チオフェン - 2 - イル)チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 359 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 440。

## 【実施例 420】

## 【0675】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (チエノ[2, 3 - c]ピリジン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

20

(i) 2, 2 - ジメトキシ - N - (チオフェン - 2 - イルメチル)エタンアミン

チオフェン - 2 - カルボキシアルデヒド (22.4 g, 200 mmol) を無水エタノール (200 mL) に溶解し、2, 2 - ジメトキシエタンアミン (26.6 g, 200 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (0.1 g, 触媒量) で処理し、混合物を 4 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (7.6 g, 200 mmol) を、反応液に少しずつ加えた。添加完了後、反応液を室温で 15 分間攪拌し、次に、還流下に 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、全ての揮発分を減圧下に除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水およびブラインで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルのパッドを通過させ、濃縮し、真空ラインに置いてオフホワイト固形物を得た。収量 = 40.1 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 202。

30

## 【0676】

(ii) N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 4 - メチル - N - (チオフェン - 2 - イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

2, 2 - ジメトキシ - N - (チオフェン - 2 - イルメチル)エタンアミン (5 g, 24 mmol) を、無水ジクロロメタンに溶解し、ピリジン (5.82 mL, 72 mmol) を反応液に加えた。混合物を 0 °C に冷却し、滴下により加えた塩化 p - トルエンスルホン (5.6 g, 29 mmol) で処理した。反応液を 0 °C で 4 時間攪拌し、次に、1 N HCl、水および重炭酸ナトリウム飽和溶液で 3 回洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 5 から 30 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製することにより白色結晶性固形物 (7.4 g) を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 356。

40

## 【0677】

(iii) チエノ[2, 3 - c]ピリジン

N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 4 - メチル - N - (チオフェン - 2 - イルメチル)ベンゼンスルホンアミド (7 g, 19 mmol) をジオキサン (10 mL) に溶解し、濃 HCl (10 mL) で処理した。混合物を 12 時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却させ、水 (20 mL) で希釈し、2 N 水酸化ナトリウムで pH 7 にした。

## 【0678】

次に、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水およ

50

びブラインで洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中10から60%酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して褐色固形物を得た。収量 = 1 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 136。

【0679】

(iv) 2 - (5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン

ジイソプロピルアミン (1.02 mL, 7.27 mmol) を、無水THF (10 mL) を含むフラスコに加え、混合物を窒素雰囲気下に維持しつつ -78 に冷却した。n-BuLi (ヘキサン中2.5 M, 2.9 mL, 7.27 mmol) を混合物に滴下により加え、これを30分間攪拌した。無水THF (10 mL) に溶解したチエノ [2, 3 - c] ピリジン (0.82 g, 6.06 mmol) を、反応混合物に滴下により加えた。反応液を -78 で10分間攪拌し、次に、-40 で20分間攪拌した。無水THF (5 mL) に溶解された5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジンを、反応液にゆっくり加えた。混合物を -40 で2時間攪拌し、次に、酢酸ノメタノールの1 : 1 混合液 (5 mL) でクエンチした。混合物を15分間攪拌し、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノ (1.72 g, 6.66 mmol) をTHF 10 mL 中に含む溶液を加えた。反応液をさらに15分間攪拌し、次に、冷却浴を除去した。混合物を1時間攪拌し、次に、氷浴を用いて0 に冷却した。5 N 水酸化ナトリウム (50 mL) を反応混合物に加え、これをさらに5分間攪拌した。次に、反応液を酢酸エチル (30 mL) および水 (30 mL) で希釈した。有機層を、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水およびブラインで洗った。次に、有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにてヘキサン中5から40%酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して、明褐色固形物を得た。収量 = 0.5 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 326 / 328。

【0680】

(v) 1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (チエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

2 - (5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) チエノ [2, 3 - c] ピリジン (0.38 g, 1.16 mmol)、1 - (2 - (アミノエチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン) (0.393 g, 2.3 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.4 mL, 2.3 mmol) およびイソプロピルアルコール (2 mL) を全てマイクロ波管に入れ、170 で20分間加熱した。揮発分を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンの9 : 1 混合物に溶解し、シリカゲル上に予め吸着させ、フラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中0から10%メタノールのグラジエントを用いて精製して、黄色固形物を得た。収量 = 0.4 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 461 / 463。

【実施例 421】

【0681】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 2, 2 - ジメトキシ - N - (チオフェン - 3 - イルメチル) エタンアミン

実施例 420 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 202。

【0682】

(ii) N - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 4 - メチル - N - (チオフェン - 3 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド

実施例 420 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 356。

【0683】

(iii) チエノ [3, 2 - c] ピリジン

実施例 420 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 136。

【0684】

(iv) 2 - (5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) チエノ [3, 2 - c]

# ピリジン

実施例 4 2 0 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 3 2 6 / 3 2 8。

## 【 0 6 8 5 】

(v) 1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例 4 2 0 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 4 6 1 / 4 6 3。

## 【実施例 4 2 2】

## 【 0 6 8 6 】

1 - (2 - (5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

10

(i) 1 - (2 - (5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例 3 6 0 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 4 7 5。

## 【 0 6 8 7 】

(ii) 5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (チエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

副生物として単離した。MS (M + H)<sup>+</sup> 3 8 3。

20

## 【実施例 4 2 3】

## 【 0 6 8 8 】

1 - (2 - (4 - (ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルオキシ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

1 - (2 - ヒドロキシエチル)イミダゾリジン - 2 - オン (0.6 g, 4.6 mmol) を無水 THF (5 mL) に取り込み、0 で、無水 THF (10 mL) 中の水素化ナトリウム (0.147 g (油中 60%), 3.68 mmol) の懸濁液を含む反応フラスコに滴下により加えた。氷浴を除去し、反応液を 2 時間、室温まで温めた。THF に溶解された 4 - (ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン (0.3 g, 9.2 mmol) を滴下により加えた。反応液を一晩攪拌した。次に、反応液を酢酸エチルおよび重炭酸ナトリウム飽和溶液で希釈した。次に、有機層を水およびブラインで洗った。有機部分を、硫酸ナトリウムで乾燥し、次に、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中 0 から 10% メタノールのグラジエントを用いて精製して白色固形物を得た。収量 = 0.085 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 4 2 0。

30

## 【実施例 4 2 4】

## 【 0 6 8 9 】

1 - (2 - (4 - (ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルオキシ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 2 - (メチルチオ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン

40

文献: Tetrahedron Letters 37 (11) 1996 1827 から 1832 頁の手順に類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 1 9 5。

## 【 0 6 9 0 】

(ii) 4 - (ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) - 2 - (メチルチオ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン

実施例 4 2 0 と類似の方法で調製した。リチウムジイソプロピルアミドではなく n - BuLi を用いた。MS (M + H)<sup>+</sup> 3 2 7。

## 【 0 6 9 1 】

(iii) 4 - (ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - オール

50

ジオキサン ( 3 m L ) 中に懸濁された 4 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( メチルチオ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン ( 0 . 4 5 g , 1 . 3 m m o l ) を、5 N 水酸化ナトリウム ( 3 m L ) で処理し、反応液を 7 5 に加熱した。一晩攪拌後、L C - M S によると、反応混合物中に、なお、少量の出発材料が存在していた。さらに 3 m L の 5 N 水酸化ナトリウムを反応混合物に加え、温度を 9 0 に上げた。6 時間後、反応液を室温まで冷却し、1 N 塩酸で p H 4 に酸性化した。形成された沈澱を、吸引濾過により集め、水で十分に洗い、減圧下に乾燥して白色固形物を得た。収量 = 0 . 3 1 g 。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 2 9 7 。

【 0 6 9 2 】

( i v ) 4 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 2 - クロロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン

10

4 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - オール ( 0 . 2 8 g , 0 . 9 4 m m o l ) を、オキシ塩化リン ( 6 m L ) で処理し、混合物を 1 0 0 で一晩加熱した。揮発分を減圧下に除去し、残留オキシ塩化リンをトルエンと共に沸した。得られる残渣をクロロホルムに溶解し、順次、冷たい水、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、再び水、およびブラインで洗った。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルの柱を通過させた。濾液を濃縮して黄色固形物 ( 0 . 2 g ) を得た。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 3 1 5 。

【 0 6 9 3 】

( v ) 1 - ( 2 - ( 4 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イルオキシ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

20

4 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 2 - クロロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン ( 0 . 1 g , 0 . 3 1 m m o l ) 、 1 - ( 2 - アミノエチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ( 0 . 1 0 6 g , 0 . 6 2 m m o l ) およびトルエン ( 3 m L ) を全てマイクロ波管内置き、P e r s o n a l C h e m i s t r y マイクロ波中、1 7 0 で 2 0 分間加熱した。揮発分を減圧下に除去し、フラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中 2 から 1 0 % メタノールのグラジエントを用いて精製した。生成物を白色固形物として得た ( 0 . 0 6 5 g ) 。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 4 5 2 。

【 実施例 4 2 5 】

30

【 0 6 9 4 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イルオキシ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 4 0 8 。

【 実施例 4 2 6 】

【 0 6 9 5 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 6 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) N , N - ジエチル - 4 - メトキシベンズアミド

40

4 - メトキシベン安息香酸 ( 6 g , 3 9 m m o l ) を、D M F ( 4 0 m L ) 中のジエチルアミン ( 4 . 4 5 m L , 4 3 m m o l ) 、T B T U ( 1 5 g , 4 6 . 8 m m o l ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 1 0 . 2 m L , 5 8 . 5 m m o l ) で処理した。混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ込み、得られる混合物を酢酸エチルで数回洗った。有機層を、重炭酸ナトリウム飽和溶液、水、次に、ブラインで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 3 0 から 7 0 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して褐色油状物を得た。収量 = 7 . 8 g 。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 2 0 8 。

【 0 6 9 6 】

( i i ) N , N - ジエチル - 4 - メトキシ - 2 - ( メチルチオ ) ベンズアミド

50

Sec-BuLi (シクロヘキサン中 1.4 M, 11.34 mL, 15 mmol) を、  
 -78 で、N, N, N', N' - テトラメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (2.2 mL,  
 15 mmol) を無水 THF 中に含む混合物に、慎重に加えた。無水 THF 5 mL に溶  
 解された N, N - ジエチル - 4 - メトキシベンズアミド (3 g, 14.4 mmol) を、  
 反応混合物に滴下により加え、これを 1 時間攪拌した。次に、硫化ジメチル (2.5 mL,  
 28.8 mmol) を反応液に加えた。15 分間攪拌後、冷却浴を除去し、混合物を一  
 晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和溶液、水、次に、ブラ  
 インで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグ  
 ラフィーにてヘキサン中 20 から 80 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して生成  
 物を明黄色油状物を得た。収量 = 2.51 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 254。

10

## 【0697】

(iii) 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 3 (2H) - オン  
 n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M, 13 mL, 20.8 mmol) を、-78 で、  
 ジイソプロピルアミン (2.91 mL, 20.8 mmol) を THF 中に含む溶液にゆっ  
 くり加えた。混合物を、窒素雰囲気下に 30 分間攪拌し、無水 THF 10 mL に溶解した  
 N, N - ジエチル - 4 - メトキシ - 2 - (メチルチオ) ベンズアミド (2.4 g, 9.4  
 7 mmol) を反応液に滴下により加えた。-78 で 1 時間攪拌し、冷却浴を除去した。  
 12 時間後、反応液を -78 に冷却し、メタノールと酢酸との 1 : 1 混合物 (10 mL)  
 を、混合物に加えた。反応液を 15 分間攪拌し、冷却浴を除去し、室温まで温めた。  
 反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を重炭酸ナトリウム飽和水溶液、水およびブライ  
 ンで洗った。次に、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグ  
 ラフィーにてヘキサン中 15 から 40 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製してオフホ  
 イト固形物を得た。収量 = 1.4 g。MS (M - H)<sup>-</sup> 179。

20

## 【0698】

(iv) 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン  
 6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 3 (2H) - オン (1.4 g, 7.76 mmol)  
 を、メタノール (18 mL) と 2.5 M 水酸化ナトリウム (3 mL) の混合物に溶解  
 した。混合物を、メタノール 10 mL 中の水素化ホウ素ナトリウム (0.589 g, 15  
 mmol)、および 2.5 M 水酸化ナトリウム 3 mL で処理した。還流液は 1 時間加熱還  
 流し、次に、60 で一晩加熱した。反応液を室温まで冷却し、メタノールを減圧下に除  
 去した。残りの水層を、1 N 塩酸を用いて pH 4 に酸性化した。水層を酢酸エチルで抽出  
 し、1 N HCl で洗った。有機層を、さらに、水、重炭酸ナトリウム飽和溶液、水およ  
 びブラインで洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグ  
 ラフィーにてヘキサン中 20 から 50 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して透明  
 油状物 (0.843 g) を得た。

30

## 【0699】

(v) 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イ  
 ル) ピリミジン

実施例 424 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 356 / 358。

## 【0700】

(vi) 1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イ  
 ル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2,  
 4 - ジオン

実施例 424 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 490。

## 【実施例 427】

## 【0701】

1 - (2 - (4 - (5 - アミノベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフル  
 オロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン  
 - 2, 4 - ジオン

(i) 2 - (メチルチオ) - 4 - (5 - ニトロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) -

50

## 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン

実施例 4 2 0 と類似の方法で調製した。MS (M + H) + 3 7 2。

## 【0 7 0 2】

(i i) 2 - (メチルスルホニル) - 4 - (5 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン

実施例 3 4 3 と類似の方法で調製した。MS (M + H) + 4 0 4。

## 【0 7 0 3】

(i i i) 5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (5 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

10

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS (M + H) + 4 9 5。

## 【0 7 0 4】

(i v) 1 - (2 - (4 - (5 - アミノベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロエチル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

5, 5 - ジメチル - 1 - (2 - (4 - (5 - ニトロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (0.25 g, 0.5 mmol) を、エタノール (7 mL) 中に懸濁させ、インジウム (0.406 g, 3.5 mmol) および塩化アンモニウムの飽和水溶液 3 mL で処理した。混合物を窒素雰囲気下に還流下に攪拌した。3 時間後、混合物を室温まで冷却し、セライトのパッドを通過させ、揮発分を減圧下に除去した。得られる固形物を、熱いメタノール中に懸濁させ、濾過除去し、真空ラインで乾燥して錆色固形物を得た。収量 = 0.18 g。MS (M + H) + 4 6 5。

20

## 【実施例 4 2 8】

## 【0 7 0 5】

1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロフェニルスルホニル)チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 4 - (5 - (4 - フルオロフェニルスルホニル)チオフェン - 2 - イル) - 2 - (メチルチオ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン

30

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS (M + H) + 4 3 4。

## 【0 7 0 6】

(i i) 4 - (5 - (4 - フルオロフェニルスルホニル)チオフェン - 2 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン

実施例 3 4 3 と類似の方法で調製した。MS (M + H) + 4 6 6。

## 【0 7 0 7】

(i i i) 1 - (2 - (4 - (5 - (4 - フルオロフェニルスルホニル)チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS (M + H) + 5 5 8。

40

## 【実施例 4 2 9】

## 【0 7 0 8】

1 - (2 - (4 - (6 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 4 - (6 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 2 - (メチルチオ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS (M + H) + 3 5 7。

## 【0 7 0 9】

(i i) 4 - (6 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 2 - (メチルスル

50

ホニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン

実施例 3 4 3 と類似の方法で調製した。MS (M + H) + 3 8 9。

【0 7 1 0】

(i i i) 1 - (2 - (4 - (6 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS (M + H) + 4 8 0。

【実施例 4 3 0】

【0 7 1 1】

1 - (2 - (4 - (ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オンおよび 1 - (3 - (4 - (ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ)プロピル)イミダゾリジン - 2 - オン

10

(i) 3 - (2 - アミノエチル) - テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オンおよび 1 - (3 - アミノプロピル)イミダゾリジン - 2 - オン

N 1 - (2 - アミノエチル)プロパン - 1 , 3 - ジアミン (5 g , 4 2 . 1 m m o l) をウレア (2 . 5 g , 4 2 . 1 m m o l) で処理し、混合物を 1 3 0 で 1 時間加熱した。温度をさらに 1 6 0 に上げ、2 時間攪拌した。未反応 N 1 - (2 - アミノエチル)プロパン - 1 , 3 - ジアミンを反応混合物から蒸留除去し、これをさらに精製することなく用いた。収量 = 5 . 9 g。MS (M + H) + 1 4 4。

20

【0 7 1 2】

(i i) 1 - (2 - (4 - (ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オンおよび 1 - (3 - (4 - (ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ)プロピル)イミダゾリジン - 2 - オン

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。得られた 2 つの生成物を、カラムクロマトグラフィーにより分離した。両生成物は同じ MS (M + H) + 4 3 2 / 4 3 4 を示した。

【実施例 4 3 1】

【0 7 1 3】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

30

(i) 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (5 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル)ピリミジン

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS (M + H) + 3 5 5 / 3 5 7。

【0 7 1 4】

(i i) 1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS (M + H) + 4 9 0 / 4 9 2。

40

【実施例 4 3 2】

【0 7 1 5】

1 - (2 - (5 - (3 - アミノフェニル) - 4 - (5 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 3 4 5 と類似の方法で調製した。MS (M + H) + 5 0 3。

【実施例 4 3 3】

【0 7 1 6】

1 - (2 - (5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (5 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾ

50

リジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 3 4 5 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) + 5 0 4 。

【実施例 4 3 4】

【0 7 1 7】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 4 - ( 5 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( メチルチオ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) + 3 5 7 。

【0 7 1 8】

( i i ) 4 - ( 5 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン

実施例 3 4 3 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) + 3 8 9 。

【0 7 1 9】

( i i i ) 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - メトキシベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) + 4 8 0 。

【実施例 4 3 5】

【0 7 2 0】

2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) - 4 - ( 5 - ヨードチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

( i ) 2 - ブロモ - 1 - ( 5 - ヨードチオフェン - 2 - イル ) エタノン

実施例 3 5 5 と類似の方法で調製した。

【0 7 2 1】

( i i ) 3 - ( 5 - ヨードチオフェン - 2 - イル ) - 3 - オキソプロパンニトリル

実施例 3 5 5 と類似の方法で調製した。

【0 7 2 2】

( i i i ) 3 - ( ジメチルアミノ ) - 2 - ( 2 - ヨードチオフェン - 5 - カルボニル ) アクリロニトリル

実施例 3 5 5 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) + 3 3 2 。

【0 7 2 3】

( i v ) 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) - 4 - ( 5 - ヨードチオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

実施例 3 5 5 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) + 4 8 3 。

【実施例 4 3 6】

【0 7 2 4】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 5 - ( 2 - クロロエトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン

ベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - オール ( 0 . 5 g , 3 . 3 mmol 、文献 : Synthetic Communications 21 ( 7 ) , 959 から 964 、 1991 と類似の方法で調製 ) を、無水アセトニトリル ( 10 mL ) に溶解し、トシル酸クロロエチル ( 0 . 94 g , 3 . 99 mmol ) および炭酸セシウム ( 2 . 15 g , 6 . 6 mmol ) で処理した。混合物を窒素雰囲気下に還流下に攪拌した。2 時間後、反応液を室温まで冷却した。揮発分を減圧下に除去して、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機溶液を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、水およびブラインで洗った。次に、酢酸エチル層を硫酸ナトリ

10

20

30

40

50



ウムで乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中5から25%酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して白色固形物を得た。収率 = 0.676 g

(ii) 4 - (2 - (ベンゾ[b]チオフェン - 5 - イルオキシ)エチル)モルホリン 5 - (2 - クロロエトキシ)ベンゾ[b]チオフェン (0.25 g, 1.17 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、モルホリン (0.205 mL, 2.35 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.035 g, 0.235 mmol) で処理した。混合物を70で加熱し、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (20 mL) 中に注ぎ込み、これを酢酸エチルで数回抽出した。全ての有機抽出物を併せ、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、水およびブラインで洗った。次に、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中0から8%メタノールのグラジエントを用いて精製して透明油状物を得た。収量 = 0.237 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 264。

【0725】

(iii) 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (5 - (2 - モルホリノエトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン

実施例424と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 455。

【0726】

(iv) 1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (2 - モルホリノエトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例359と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 539。

【実施例437】

【0727】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (2 - クロロエトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (5 - (2 - クロロエトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン

実施例424と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 405 / 407。

【0728】

(ii) 1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (2 - クロロエトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例359と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 538 / 540。

【実施例438】

【0729】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

1 - (2 - {5 - ブロモ - 4 - [5 - (2 - クロロエトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル]ピリミジン - 2 - イルアミノ}エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (0.15 g, 0.27 mmol) を、DMF (2 mL) 中に溶解し、N - メチルピペラジン (0.061 mL, 0.55 mmol) および触媒量のヨウ化ナトリウム (0.025 g) で処理した。混合物を70に加熱し一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (15 mL) 中に注ぎ込んだ。得られる沈澱を濾過により集め、DMF (2 mL) に溶解し、分取HPLCで精製した。透明フラクションを、メタノール中の2Mアンモニアで処理し、有機揮発分を除去して、水性層中の白色固形物の懸濁液を得、これを濾過により集め、水で十分に洗い、真空炉内で60で一晩乾燥した。収量 = 0.062 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 603 / 605。

【0730】

実施例 4 3 9 から 4 4 9 を実施例 4 3 8 と類似の方法で調製した。

【 0 7 3 1 】

実施例 4 3 8 におけるように逆相 H P L C により、または分取薄層クロマトグラフィーにより、精製した。

【 実施例 4 3 9 】

【 0 7 3 2 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 2 - ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル ) エトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 7 0 / 5 7 2 。

10

【 実施例 4 4 0 】

【 0 7 3 3 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 4 7 / 5 4 9 。

【 実施例 4 4 1 】

【 0 7 3 4 】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 2 - ( アゼチジン - 1 - イル ) エトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ブロモピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 5 9 / 5 6 1 。

20

【 実施例 4 4 2 】

【 0 7 3 5 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( 2 - ( 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 8 7 / 5 8 9 。

【 実施例 4 4 3 】

【 0 7 3 6 】

4 - ( 2 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - イルオキシ ) エチル ) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 6 8 9 / 6 9 1 。

30

【 実施例 4 4 4 】

【 0 7 3 7 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( 2 - ( ジエチルアミノ ) エトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 7 5 / 5 7 7 。

40

【 実施例 4 4 5 】

【 0 7 3 8 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) エトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 8 7 / 5 8 9 。

【 実施例 4 4 6 】

【 0 7 3 9 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( 2 - ( 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル )

50

- 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 589 / 591。

【実施例 447】

【0740】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (2 - (イソプロピル(メチル)アミノ)エトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 577 / 577。

【実施例 448】

【0741】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 573 / 575。

【実施例 449】

【0742】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (2 - (イソプロピルアミノ)エトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

MS (M + H)<sup>+</sup> 561 / 563。

【実施例 450】

【0743】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (2 - (ピペラジン - 1 - イル)エトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

ジクロロメタン(3 mL)に溶解した4 - (2 - (2 - (5 - ブロモ - 2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル)ベンゾ[b]チオフェン - 5 - イルオキシ)エチル)ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(0.23 g, 3.3 mmol)を、トリフルオロ酢酸(3 mL)で処理し、混合物を室温で一晩攪拌した。揮発分を減圧下に除去し、残渣をジクロロメタンに溶解した。有機溶液を水、重炭酸ナトリウムの飽和溶液およびブラインで洗った。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムクロマトグラフィーにてジクロロメタン中8から20%メタノールのグラジエントを用いて精製してオフホワイト固形物(0.143 g)を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 588 / 590。

【実施例 451】

【0744】

1 - (2 - (4 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) - 5 - (3 - ヒドロキシフェニル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例 345 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 561。

【実施例 452】

【0745】

N - (3 - (2 - (2 - (5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル)エチルアミノ) - 4 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - イル)フェニルアセトアミド

実施例 345 と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 602。

【実施例 453】

【0746】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - ((S) - ピロリジン - 2 - イルメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメ

10

20

30

40

50

チルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

2 - ( ( ベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - イルオキシ ) メチル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - t e r t - ブチル

ポリスチレン支持トリフェニルホスフィン ( 2 . 9 m m o l / g , 1 . 7 0 g , 4 . 9 5 m m o l ) を、0 で、無水ジクロロメタン中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート ( 0 . 7 7 9 m L , 3 . 9 6 m m o l ) で処理した。次に、2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - t e r t - ブチル ( 0 . 5 g , 3 . 3 m m o l ) 、ベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - オール ( 0 . 5 g , 3 . 3 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 0 . 6 8 9 m L , 4 . 9 5 m m o l ) をジクロロメタン ( 5 m L ) 中に含む混合液を、反応液に加えた。次に、混合物を室温まで温め、一晚攪拌した。次に、反応液を濾過除去し、濾液をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにてヘキサン中 1 5 から 5 0 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して油状物を得、これは放置時に固化してオフホワイト固形物になった。収量 = 0 . 4 8 g 。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 3 3 4 。

【 0 7 4 7 】

( i i ) 2 - ( ( 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - イルオキシ ) メチル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S ) - t e r t - ブチル

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 2 4 / 5 2 6 。

【 0 7 4 8 】

2 - ( ( 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 5 - イルオキシ ) メチル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S ) - t e r t - ブチル

実施例 3 5 9 と類似の方法で調製した。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 6 5 9 / 6 5 1 。

【 0 7 4 9 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イルメトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 4 5 0 と類似の方法で調製した。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 5 9 / 5 6 1 。

【 実施例 4 5 4 】

【 0 7 5 0 】

5 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 4 - ( 5 - ( 2 - クロロエトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( メチルチオ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 4 0 5 。

【 0 7 5 1 】

( i i ) 4 - ( 5 - ( 2 - クロロエトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン

実施例 3 4 3 と類似の方法で調製した。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 4 3 7 。

【 0 7 5 2 】

( i i i ) 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 2 - クロロエトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 3 5 8 と類似の方法で調製した。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 2 8 。

【 0 7 5 3 】

( i v ) 5 , 5 - ジメチル - 1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 2 - ( ピロリジン - 1 - イル ) エトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 4 3 8 と類似の方法で調製した。 M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 6 3 。

10

20

30

40

50

## 【実施例 4 5 5】

## 【0 7 5 4】

1 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - ( 2 - ( イソプロピルアミノ ) エトキシ ) ベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 4 3 8 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 5 1。

## 【実施例 4 5 6】

## 【0 7 5 5】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - イソプロピル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン

ホルムアルデヒド ( H<sub>2</sub>O 中 3 7 % , , 3 . 8 2 g , 4 7 m m o l ) を、純物 2 - ( チオフェン - 2 - イル ) エタンアミン ( 5 g , 3 9 . 3 m m o l ) を含む磁気攪拌棒を備えるフラスコに滴下により加えた。混合物を 9 0 に 2 時間加熱し、次に、室温まで冷却した。次に、反応液を水および酢酸エチルで希釈した。有機層を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に減量して、濃厚油状物を得た。濃厚油状物を、無水 DMF ( 2 5 m L ) に溶解し、H C l ガスで飽和した DMF 溶液に滴下により加えた ( H C l ガスを 1 0 で DMF 中に 1 5 分間吹き込んだ )。反応液を 1 時間攪拌し、次に、破碎氷上に注ぎ、5 N NaOH を用いて塩基性 ( p H 1 0 ) にした。混合物をジクロロメタンで 3 回抽出した。全ての有機層を併せ、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、水およびブラインで洗った。有機層を、次に、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に減量し、真空ライン上に置いて濃厚油状物を得た。収量 5 . 4 7 g。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 1 4 0。

## 【0 7 5 6】

( i i ) 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - カルボン酸 t e r t - ブチル

4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン ( 5 . 4 7 g , 3 9 . 2 m m o l ) を DMF ( 2 0 m L ) に溶解し、二炭酸ジ - t e r t - ブチル ( 1 2 . 8 6 g , 5 8 . 9 m m o l )、4 - ジメチルアミノピリジン ( 1 0 0 m g ) およびトリエチルアミン ( 1 1 m L , 7 8 . 4 m m o l ) で処理した。混合物を室温で一晩攪拌した。次に、反応液を破碎氷に注ぎ込み、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で希釈した。混合物をジクロロメタンで 3 回抽出した、水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 1 5 から 4 0 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して、ろう様白色固形物 ( 7 . 5 g ) を得た。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 4 0。

## 【0 7 5 7】

( i i i ) 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - カルボン酸 t e r t - ブチル

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 2 9 / 4 3 1。

## 【0 7 5 8】

( i v ) 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - カルボン酸 t e r t - ブチル

実施例 3 5 8 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 6 5 / 5 6 7。

## 【0 7 5 9】

( v ) 1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 4 5 0 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 6 5 / 4 6 7。

## 【0 7 6 0】

( v i ) 1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - イソプロピル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラ

ヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン

1-(2-(5-ブromo-4-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン(0.15 g, 0.32 mmol)を、アセトン(1 mL)および、ジクロロエタン(5 mL)中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.136 g, 0.64 mmol)で処理した。反応液を室温で一晩攪拌した。混合物をジクロロメタンおよび水で希釈した。層を分離し、有機層を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、水およびブラインで洗った。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、分取HPLCで精製した。収量=0.05 g。MS(M+H)<sup>+</sup> 507/509。

10

#### 【実施例457】

##### 【0761】

1-(2-(5-クロロ-4-(2-(メチル(フェニル)アミノ)チアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン

(i) 5-(5-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-N-メチル-N-フェニルチアゾール-2-アミン

実施例424と類似の方法で調製した。MS(M+H)<sup>+</sup> 349。

##### 【0762】

(ii) 5-(5-クロロ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-N-メチル-N-フェニルチアゾール-2-アミン

実施例343と類似の方法で調製した。MS(M+H)<sup>+</sup> 380。

20

##### 【0763】

(iii) 1-(2-(5-クロロ-4-(2-メチル(フェニル)アミノ)チアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン

実施例358と類似の方法で調製した。MS(M+H)<sup>+</sup> 472。

#### 【実施例458】

##### 【0764】

1-(2-(5-フルオロ-4-(5-(2-(イソプロピルアミノ)エトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン

(i) 2-クロロ-4-(5-(2-クロロエトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン

実施例424と類似の方法で調製した。MS(M+H)<sup>+</sup> 342。

30

##### 【0765】

(ii) 1-(2-(4-(5-(2-クロロエトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン

実施例424と類似の方法で調製した。MS(M+H)<sup>+</sup> 478。

40

##### 【0766】

(iii) 1-(2-(5-フルオロ-4-(5-(2-(イソプロピルアミノ)エトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン

実施例450と類似の方法で調製した。MS(M+H)<sup>+</sup> 501。

#### 【実施例459】

##### 【0767】

1-(2-(5-ブromo-4-(5-イソプロピル-7-フェニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)エチル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン

50

( i ) 1 - フェニル - 2 - ( チオフェン - 3 - イルメチルアミノ ) エタノール : -  
実施例 4 2 0 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 3 4。

【 0 7 6 8 】

( i i ) 7 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン  
1 - フェニル - 2 - ( チオフェン - 3 - イルメチルアミノ ) エタノール ( 4 . 5 g , 1  
9 . 2 mmol ) を、ポリリン酸 ( 2 0 g ) を含むフラスコに加え、混合物を 8 0 で加  
熱した。1 時間後、反応液を室温まで冷却し、破碎氷で処理した。次に、混合物を、水酸  
化アンモニウムを用いて塩基性化した。水性混合物を、ジクロロメタンで 2 回抽出した。  
有機層を併せ、水およびブラインで洗った。有機部分を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧  
下に減量し、真空ライン上に置いて油状物を得た。収量 = 3 . 5 g。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 2 1 6。

10

【 0 7 6 9 】

( i i i ) 1 - フェニル - 2 - ( チオフェン - 3 - イルメチルアミノ ) エタノール  
実施例 4 5 6 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 1 6。

【 0 7 7 0 】

( i v ) 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) - 7 - フェニル - 6 ,  
7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - カルボン酸 t e r t - ブチル  
実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 0 7。

【 0 7 7 1 】

( v ) 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミダゾ  
リジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 7 - フェニル - 6 , 7 - ジ  
ヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - カルボン酸 t e r t - ブチル  
実施例 3 5 8 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 6 4 2。

20

【 0 7 7 2 】

( v i ) 1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 7 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒド  
ロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) -  
5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン  
実施例 4 5 0 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 4 2。

【 0 7 7 3 】

( v i i ) 1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 5 - イソプロピル - 7 - フェニル - 4 , 5  
, 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イ  
ルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン  
実施例 4 5 6 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 8 4。

30

【 実施例 4 6 0 】

【 0 7 7 4 】

1 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 4 - ( 7 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ  
[ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 -  
ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 2 - ( 5 - クロロ - 2 - ( メチルチオ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 7 - フェニル  
- 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - カルボン酸 t e r t -  
ブチル

40

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 7 4。

【 0 7 7 5 】

( i i ) 2 - ( 5 - クロロ - 2 - ( メチルスルホニル ) ピリミジン - 4 - イル ) - 7 -  
フェニル - 6 , 7 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - カルボン酸 t  
e r t - ブチル

実施例 3 4 3 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 0 6。

【 0 7 7 6 】

( i i i ) 2 - ( 5 - クロロ - 2 - ( 2 - ( 5 , 5 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソイミ  
ダゾリジン - 1 - イル ) エチルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 7 - フェニル - 6 , 7

50

- ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5 ( 4 H ) - カルボン酸 t e r t - ブチル  
実施例 3 5 8 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 5 9 7。

【 0 7 7 7 】

( i v ) 1 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 4 - ( 7 - フェニル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 4 5 0 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 9 7。

【 実施例 4 6 1 】

【 0 7 7 8 】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 7 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン  
( i ) 7 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸メチル

3 - クロロ - 2 - フルオロベンズアルデヒド ( 1 g , 6 . 3 m m o l ) を D M S O ( 1 0 m L ) に溶解し、メチルチオグリコレートで、続いてジエチルアミン ( 0 . 5 8 m L , 6 . 3 m m o l ) で処理した。反応液を 7 0 ° で加熱し、一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水 ( 2 5 m L ) で希釈した。溶液から沈澱した固形物を濾過により集め、水で十分に洗った。次に、固形物をフラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 2 から 2 0 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して白色固形物 ( 0 . 8 g ) を得た。

【 0 7 7 9 】

( i i ) 7 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸

7 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸メチル ( 3 g , 1 3 m m o l ) をエタノール ( 1 5 m L ) に溶解し、5 N 水酸化ナトリウム ( 5 m L ) で処理した。反応液を一晩加熱還流した。揮発分を減圧下に除去し、水性残渣を 5 N H C l を用いて pH 2 に酸性化した。得られる白色固形物を濾過除去し、水で十分に洗い、真空炉内で 6 0 ° で乾燥した。収量 = 2 . 6 g 。 MS ( M - H ) <sup>-</sup> 2 1 0 。

【 0 7 8 0 】

( i i i ) 7 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン

7 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - カルボン酸 ( 2 . 5 g , 1 1 . 8 m m o l ) を、キノリン ( 2 0 m L ) 中に懸濁させ、銅 ( 0 . 7 7 9 g , 1 3 m m o l ) で処理した。混合物を 1 9 0 ° で加熱した。1 . 5 時間後、混合物を室温まで冷却させ、2 N H C l の 2 0 0 m L で希釈した。混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。全ての有機層を併せ、1 N H C l 、水およびブラインで洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 1 0 から 2 0 % 酢酸エチルを用いて精製した。収量 = 1 . 8 g

( i v ) 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - ( 7 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 3 5 8 / 3 6 0 。

【 0 7 8 1 】

( v ) 1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 7 - クロロベンゾ [ b ] チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

実施例 3 5 8 と類似の方法で調製した。MS ( M + H ) <sup>+</sup> 4 9 4 / 4 9 6 。

【 実施例 4 6 2 】

【 0 7 8 2 】

1 - ( 2 - ( 5 - ( 3 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - ( 5 - ( ピペリジン - 1 - イルメチル ) チオフェン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン

( i ) 1 - ( チオフェン - 2 - イルメチル ) ピペリジン

2 - チオフェンカルボキシアリデヒド ( 1 g , 8 . 9 m m o l ) をジクロロエタンに溶解し、ピペリジンおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムで処理した。反応液を室

10

20

30

40

50



温で一晩攪拌した。反応液をジクロロメタンおよび重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で希釈した。有機層を分離し、水およびブラインで洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。揮発分を減圧下に除去し、残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにてジクロロメタン中2から8%メタノールのグラジエントを用いて精製して褐色固形物を得た。収量 = 1.5 g。MS (M + H)<sup>+</sup> 182。

【0783】

(ii) 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル)チオフエン - 2 - イル)ピリミジン

実施例424と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 371 / 373。

【0784】

(iii) 1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル)チオフエン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル)チオフエン - 2 - イル)ピリミジン (0.3 g, 0.8 mmol)、1 - (2 - アミノエチル)イミダゾリジン - 2 - オン (0.123 g, 0.96 mmol) およびイソプロピルアルコールを、全て、マイクロ波管に入れた。管に蓋をし、Personal Chemistry マイクロ波中、170 で10分間加熱した。次に、反応液をジクロロメタンで希釈し、水、重炭酸ナトリウム飽和溶液、水およびブラインで洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーにてジクロロメタン中2から12%メタノールのグラジエントを用いて精製して明黄色固形物 (0.23 g) を得た。MS (M + H)<sup>+</sup> 465 / 476。

【0785】

(iv) 1 - (2 - (5 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル)チオフエン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル)イミダゾリジン - 2 - オン

実施例345と類似の方法で調製した。MS (M + S)<sup>+</sup> 479。

【実施例463】

【0786】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (5 - (ピペリジン - 1 - イルメチル)チオフエン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例462と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 507 / 509。

【実施例464】

【0787】

1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イルメチル)チアゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

(i) 1 - (チアゾール - 2 - イルメチル)ピペリジン

実施例462と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 183。

【0788】

(ii) 5 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イルメチル)チアゾール - 5 - イル)ピリミジン

実施例424と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 372 / 374。

【0789】

(iii) 1 - (2 - (5 - ブロモ - 4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イルメチル)チアゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)エチル) - 5, 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン

実施例462と類似の方法で調製した。MS (M + H)<sup>+</sup> 508 / 510。

【実施例465】

【0790】

1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 7 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

( i ) 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) エタンアミン塩酸塩

ボラン T H F ( T H F 中 1 M , 2 4 2 m L , 2 4 2 m m o l ) を、温度プローブ、還流冷却器、磁気攪拌棒および添加漏斗を備える 1 L 三口フラスコに加えた。T H F 2 0 0 m L に溶解した 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) アセトニトリル ( 1 5 g , 1 2 1 m m o l ) を、反応混合物に滴下により加えた。添加完了後、反応液を 6 時間加熱還流し、次に、室温で一晩放置した。揮発分を減圧下に除去し、メタノール ( 1 5 0 m L ) を混合物に慎重に加えた。メタノール溶液に、H C l ガスを 1 5 分間吹き込んだ。揮発分を減圧下に除去して白色固形物を得た。収量 = 1 7 . 4 g 。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 1 6 4 。

10

【 0 7 9 1 】

( i i ) N - ( 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) エチル ) ベンズアミド

2 - ( チオフェン - 3 - イル ) エタンアミン塩酸塩 ( 3 g , 1 8 m m o l ) を T H F ( 4 0 m L ) に取り込み、トリエチルアミン ( 9 . 9 2 m L , 7 1 . 2 m m o l ) で処理した。反応液を 0 に冷却し、T H F で希釈した塩化ベンゾイル ( 2 . 5 5 m L , 2 1 . 9 m m o l ) を、反応液に滴下により加えた。反応液を 3 時間攪拌し、揮発分を減圧下に除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、水およびブラインで洗った。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 2 5 から 7 0 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製してオフホワイト固形物 ( 4 g ) を得た。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 2 3 2 。

20

【 0 7 9 2 】

( i i i ) 7 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン

キシレン ( 2 0 m L ) 中に懸濁された N - ( 2 - ( チオフェン - 3 - イル ) エチル ) ベンズアミド ( 1 . 5 g , 6 . 4 8 m m o l ) を、オキシ塩化リン ( 3 . 6 2 m L , 3 8 m m o l ) および五酸化リン ( 5 . 3 9 g , 1 9 m m o l ) で処理した。混合物を 3 時間加熱還流し、揮発分を減圧下に除去した。残渣を冷水および酢酸エチルで希釈した。5 N 水酸化ナトリウムを加え、混合物と層を分離した。水層を酢酸エチルでもう 2 回抽出した。全ての有機層を併せ、重炭酸ナトリウムの水溶液、水、次にブラインで洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーにてヘキサン中 2 0 から 6 0 % 酢酸エチルのグラジエントを用いて精製して明黄色透明油状物を得た ( 1 . 2 8 g ) 。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 2 1 4 。

30

【 0 7 9 3 】

( i v ) 2 - ( 5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) - 7 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン

実施例 4 2 4 と類似の方法で調製した。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 4 0 3 / 4 0 5 。

【 0 7 9 4 】

( v ) 1 - ( 2 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 7 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロチエノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 2 - イル ) ピリミジン - 2 - イルアミノ ) エチル ) - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

40

実施例 4 6 2 と類似の方法で調製した。M S ( M + H ) <sup>+</sup> 5 3 9 / 5 4 1 。

【 0 7 9 5 】

5 . 1 ヒトポロ様キナーゼ 1 ( P l k 1 ) 阻害剤一時投与量 - 反応アッセイ

阻害剤化合物を 1 0 0 % D M S O に溶解し、連続的にポリプロピレン製 9 6 ウエルマイクロタイタプレート ( ドラッグプレート ) 中で 3 倍に希釈した。6 列と 1 2 列 ( それぞれ、H I 対照と L O 対照 ) を対照として保存し、D M S O のみを含んだ。ドラッグプレートからの阻害剤化合物 2 μ l を、キナーゼ反応緩衝剤 ( K R B : 5 0 m M T r i s / H C l p H 7 . 5 , 5 m M M g C l <sub>2</sub> , 1 m M E G T A , 0 . 2 m g / m L B S A , 1 0 m M - グリセロホスフェート , 5 m M D T T ) 3 3 μ L を含むもう一つのポリプロピレン製 9 6 ウエルマイクロタイタプレート ( アッセイプレート ) に移した。直ちに

50

、5×基質緩衝剤（KRB：50 μM ATP，2.5 μM GSTcJun-avitag）10 μLおよび10×酵素（100 nM切頭組み換えPLK1-344タンパク質）5 μLを加えた。6列（HI対照）は酵素、基質、およびキナーゼ反応緩衝剤を含み、12列（LO対照）は酵素、キナーゼ反応緩衝剤を含むが、基質を含まなかった。

#### 【0796】

室温で振り混ぜながら60分間インキュベーションした後、キナーゼ反応液の5 μLの部分、20 nM Streptavidin Allophycocyanin（SA-APC）と250 Mユーロピウム標識抗-MPM2抗体を加えたキナーゼ検出緩衝剤（KDB）（100 nM Hepes pH7.5，100 mM NaCl，0.1% BSA，0.05% Tween20）45 μLを含む黒色ポリプロピレン製96ウエルマイクロタイプレート（検出プレート）に移動させることにより反応を停止した。室温で60分後、ウエルを、コヒーレント320 nm光で励起し、620 nm（天然ユーロピウム蛍光）および665 nm（アロフィコシアニン側に移動したユーロピウム蛍光：基質リン酸化の指標）での遅延（50 ms後励起）発光の割合を決定した。

10

#### 【0797】

DMSOビヒクル単独の存在下（HI対照）においてリン酸化されたものと比較した、化合物の存在下においてキナーゼ反応においてリン酸化された基質の割合を、

式：対照%（POC）=（cpd - 平均LO）/（平均HI - 平均LO）\* 100。データ（POCおよび阻害剤濃度（μM）からなる）を、4パラメーターからなる等式に適用した（ $y = A + ((B - A) / (1 + ((x / C) ^ D)))$ ）、ここでAは最少y（POC）値、Bは最大y（POC）、Cは屈折点におけるx（cpd濃度）、およびDは傾斜係数）

20

を用いて、Levenburg-Marquardt非線形回帰アルゴリズムを利用して計算した。阻害剤の阻害定数（Ki）は、Cheng-Prussoff式： $Ki = IC_{50} / (1 + S / Km)$ （式中、SはATP基質濃度、およびKmは、実験的に決められるATPについてのマイケル定数である）を用いて $IC_{50}$ （屈折点におけるcpd濃度；C）から推定した。

#### 【0798】

実施例1から465の化合物は、 $IC_{50}$ 値が1 μM未満であるPlk1キナーゼ活性を示した。

30

#### 【0799】

前記記載は、本発明の適切および重要な特徴を表している。当業者に明らかであるように、本発明の精神および範囲から逸脱することなく本発明の多くの修飾および変更を設けることができる。ここに記載の特定の実施形態は実施例としてのみ提供されており、添付の特許請求の範囲の用語と、このような特許請求の範囲に与えられる等値の全範囲によってのみ本発明が限定される。

#### 【0800】

ここで引用されている全ての参考文献はこの全体が全ての目的について同程度に、ここで参考のために取り込まれ、個々の出版物または特許もしくは特許出願が特異的におよび個々にこの全体が全ての目的で取り込まれるのと同様とされる。

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
<b>C 0 7 D 471/20</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/506
<b>C 0 7 D 417/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 471/20
<b>A 6 1 K 31/5377</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 417/14
<b>C 0 7 D 495/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377
<b>A 6 1 K 31/519</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 495/04 1 0 5 A
		A 6 1 K 31/519

- (74)代理人 100124855  
弁理士 坪倉 道明
- (72)発明者 スミス, エイドリアン・レオナード  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 3 0 6 5、シミ・バレー、ゴールデン・グレン・ドライブ・1 0 6
- (72)発明者 プレナン, ポール・エドワード  
イギリス国、シー・テイー・3・2・エイ・エツクス、カンタベリー、アツシュ、チエカー・レイン・7 1
- (72)発明者 デモリン, フレネル・ファイル  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、マルベリー・サークル・3 0 2 3
- (72)発明者 リウ, カン  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 7 7、オーク・パーク、ペサロ・ストリート・4 9 1
- (72)発明者 パラス, ニック・エイ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 0 4 0 2、サンタ・モニカ、オーシャン・アベニュー・3 0 1、ナンバー・3 2
- (72)発明者 レッツ, ダニエル・マーティン  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 8 8 7、ヨーパ・リンダ、ジャカランダ・レイン・5 9 6 4
- (72)発明者 レインボー, エリザベス  
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 6 0、サウザンド・オークス、フリットナー・サークル・2 8 8

審査官 植原 克典

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 0 3 / 0 1 1 9 8 5 6 ( U S , A 1 )  
国際公開第2 0 0 4 / 0 4 3 9 3 6 ( W O , A 1 )  
国際公開第2 0 0 4 / 0 9 6 7 9 7 ( W O , A 1 )  
国際公開第2 0 0 4 / 0 4 3 9 5 3 ( W O , A 1 )  
特表2 0 0 3 - 5 2 8 8 7 2 ( J P , A )  
国際公開第2 0 0 3 / 0 2 9 2 4 8 ( W O , A 1 )

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)  
C07D 409/14-495/04  
CA/REGISTRY(STN)