

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-144683

(P2013-144683A)

(43) 公開日 平成25年7月25日(2013.7.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 239/48 (2006.01)	C 0 7 D 239/48 C S P	4 C 0 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 6 3
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	4 C 0 6 4
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	4 C 0 6 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4

審査請求 有 請求項の数 18 O L 外国語出願 (全 426 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-30284 (P2013-30284)	(71) 出願人	503261524
(22) 出願日	平成25年2月19日 (2013.2.19)		アイアールエム・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
(62) 分割の表示	特願2009-540379 (P2009-540379) の分割		I R M, L L C
原出願日	平成19年11月20日 (2007.11.20)		英国領バーミューダ、エイチエム・エルエックス、ハミルトン、ポスト・オフィス・ボックス・エイチエム2899、フロント・ストリート131番
(31) 優先権主張番号	60/869, 299	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成18年12月8日 (2006.12.8)		弁理士 青山 篠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100101454
(31) 優先権主張番号	60/966, 449		弁理士 山田 卓二
(32) 優先日	平成19年8月28日 (2007.8.28)	(74) 代理人	100106518
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 松谷 道子

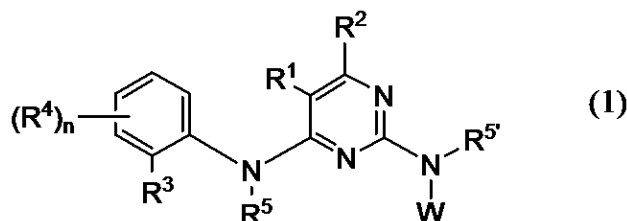
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質キナーゼ阻害剤としての化合物および組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】新規のピリミジンおよびピリジン誘導体およびその医薬組成物、および該化合物の使用方法の提供。

【解決手段】



で表されるピリミジンおよびピリジン誘導体。およぼその未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 活性、接着斑キナーゼ (FAK)、ゼータ鎖関連タンパク質キナーゼ70 (ZAP-70)、インシュリン様増殖因子 (IGF-1R) またはその組み合わせの阻害に応答する状態を処置し、寛解させ、または予防するための使用。

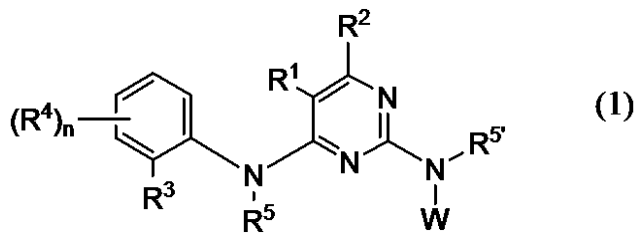
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)：

【化 1】

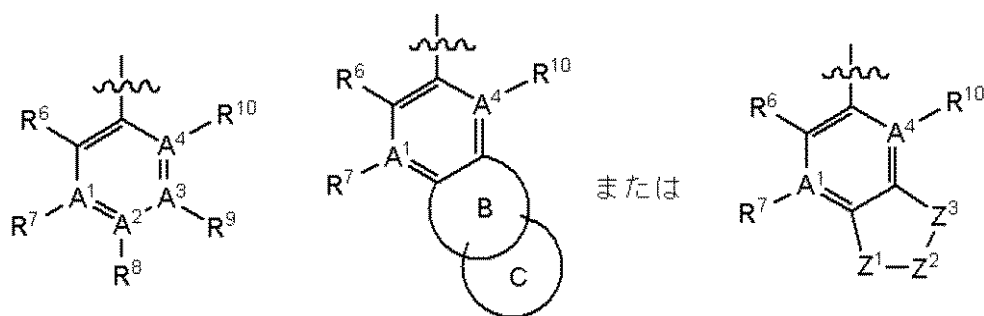


10

[式中、

Wは、

【化 2】



20

であり；

A¹およびA⁴は、独立して、CまたはNであり；A²およびA³はそれぞれCであるか、あるいは、R⁶およびR⁷が環を形成するときA²およびA³の一方がNであり；

BおよびCは、独立して、所望により置換されている5～7員の炭素環式環、アリール、N、OもしくはSを含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；

Z¹、Z²およびZ³は、独立して、NR^{1 1}、C=O、CR-OR、(CR₂)₁₋₂または=C-R^{1 2}であり；

30

R¹およびR²は、独立して、ハロ、OR^{1 2}、NR(R^{1 2})、SR^{1 2}、または所望により置換されているC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニルであるか、あるいは、R¹およびR²の一方がHであり；R³は、(CR₂)₀₋₂SO₂R^{1 2}、(CR₂)₀₋₂SO₂NRR^{1 2}、(CR₂)₀₋₂CO₁₋₂R^{1 2}、(CR₂)₀₋₂CONRR^{1 2}またはシアノであり；R⁴、R⁶、R⁷およびR^{1 0}は、独立して、所望により置換されているC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニル；OR^{1 2}、NR(R^{1 2})、ハロ、ニトロ、SO₂R^{1 2}、(CR₂)_pR^{1 3}またはXであるか、あるいは、R⁴、R⁷およびR^{1 0}は、独立してHであり；

40

R、R⁵およびR^{5'}は、独立して、HまたはC₁₋₆アルキルであり；R⁸およびR⁹は、独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、ハロまたはXであるか、あるいは、R¹およびR²が環を形成するときR⁸およびR⁹の一方がHであり；ただし、R⁸およびR⁹の一方がXであり；あるいは、炭素原子に結合しているとき、R¹およびR²、またはR⁶およびR⁷、R⁷およびR⁸、またはR⁹およびR^{1 0}は、所望により置換されている5～7員の単環式または縮合炭素環式環、アリール、または、N、Oおよび／またはSを含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成してもよく、あるいは、Nに結合しているとき、R⁷、R⁸、R⁹およびR^{1 0}は、存在せず；R^{1 1}は、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、(CR₂)_pCO₁₋₂R、(C

50

$(CR_2)_p OR$ 、 $(CR_2)_p R^{13}$ 、 $(CR_2)_p NRR^{12}$ 、 $(CR_2)_p CONRR^{12}$ または $(CR_2)_p SO_{1-2} R^{12}$ であり；

R^{12} および R^{13} は、独立して、所望により置換されている 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環式環、または、N、O および／または S を含む 5～7 員のヘテロ環式環；アリールまたはヘテロアリールであるか；あるいは、 R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキルであり；

X は、 $(CR_2)_q Y$ 、シアノ、 $CO_{1-2} R^{12}$ 、 $CONR(R^{12})$ 、 $CONR(CR_2)_p NR(R^{12})$ 、 $CONR(CR_2)_p OR^{12}$ 、 $CONR(CR_2)_p SR^{12}$ 、 $CONR(CR_2)_p S(O)_{1-2} R^{12}$ 、または $(CR_2)_{1-6} NR(CR_2)_p OR^{12}$ であり；

Y は、所望により置換されている 3～12 員の炭素環式環、5～12 員のアリール、または、N、O および／または S を含み、かつ $(CR_2)_q Y$ における q が 0 であるときヘテロアリールまたはヘテロ環式環の炭素原子を介して A^2 もしくは A^3 またはこれらの両方に結合している 5～12 員のヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；および

n、p および q は、独立して、0～4 である。]

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R^1 が、ハロまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^2 が、H または NH_2 であるか、あるいは、

R^1 および R^2 が、一体となって、所望により置換されている 5～6 員のアリール、または、1～3 個の窒素原子を含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成する、

請求項 1 に記載された化合物。

【請求項 3】

R^3 が、 $SO_2 R^{12}$ 、 $SO_2 NH_2$ 、 $SO_2 NRR^{12}$ 、 $CO_2 NH_2$ 、 $CONRR^{12}$ 、 $CO_{1-2} R^{12}$ 、またはシアノであり；および

R^{12} が、 C_{1-6} アルキル、所望により置換されている C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはアゼチジニルである、

請求項 1 または 2 に記載された化合物。

【請求項 4】

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^7 および R^{10} が独立して H であり、n が 0 である、請求項 1～3 の何れか 1 項に記載された化合物。

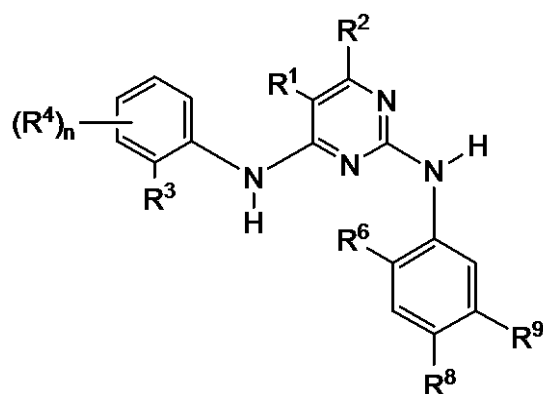
【請求項 5】

R^6 が OR^{12} であり、 R^{12} が C_{1-6} アルキルである、請求項 1～3 の何れか 1 項に記載された化合物。

【請求項 6】

式 (2)：

【化 3】



[式中、

R^1 は、ハロまたは C_{1-6} アルキルであり、

10

20

30

40

50

R^2 は、Hであるか、あるいは

R^1 および R^2 は、一体となって、1個または2個の窒素原子を含む、所望により置換されている5～6員のヘテロアリアルまたはヘテロ環式環を形成し；

R^6 は、イソプロポキシまたはメトキシであり；

R^8 および R^9 の一方が $(CR_2)_q Y$ であり、他方が C_{1-6} アルキル、シアノ、 $CO_{1-2} R^{12}$ 、 $CONR(R^{12})$ または $CONR(CR_2)_p NR(R^{12})$ であり；

Y は、所望により置換されている C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、またはフェニルであるか、あるいは、 Y は、ピリジル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、ヘプタメチレンイミン、またはオクタメチレンイ

n は、0～1であり；および

q は、0～4である。]

を有する化合物である、請求項1～3の何れか1項に記載された化合物。

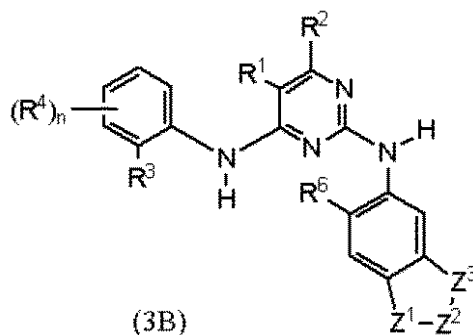
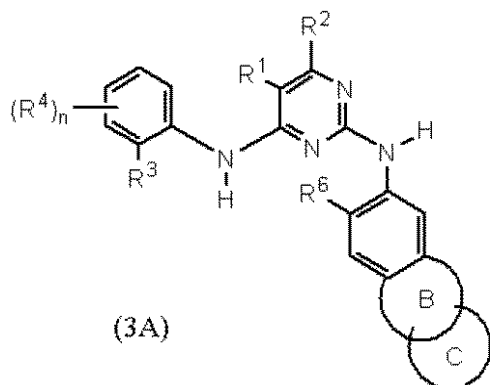
【請求項7】

R^8 および R^9 の一方が $(CR_2)_q Y$ であってもよく、他方が C_{1-6} アルキルであり；
 n および q が独立して0である、請求項6に記載された化合物。

【請求項8】

式(3A)または(3B)：

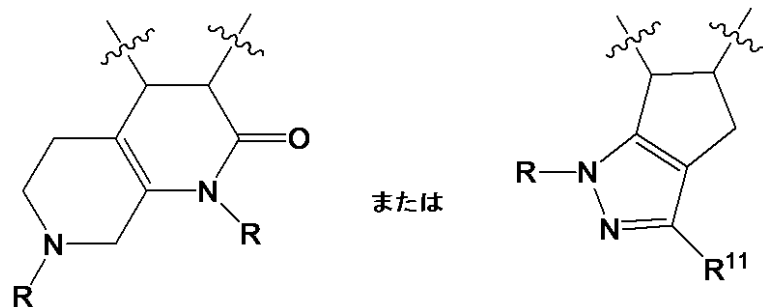
【化4】



[式中、

BおよびCは、一体となって、

【化5】



を形成し；

Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、一体となって、

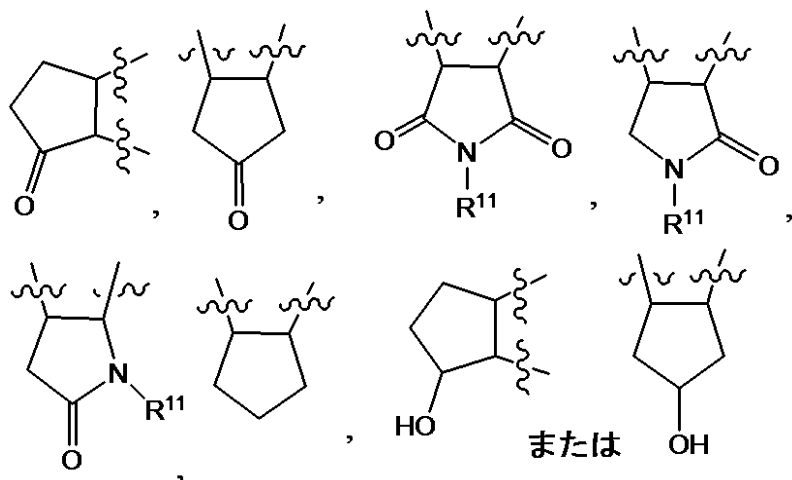
10

20

30

40

【化 6】



10

20

30

またはその互変異性体を形成し；

R^1 は、ハロまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^2 は H であるか、あるいは、

R^1 および R^2 は、一体となって、所望により置換されている 5～7 員の炭素環式環、アリール、または、N、O および / または S を含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成し；および

R^6 は、イソプロポキシまたはメトキシである。]

を有する化合物である、請求項 1 に記載された化合物。

【請求項 9】

R^{11} が、それぞれ、 $(CR_2)_p CO_{1-2}R$ 、 $(CR_2)_p OR$ 、 $(CR_2)_p R^{13}$ 、 $(CR_2)_p NRR^{12}$ または $(CR_2)_p CONRR^{12}$ であり；

R および R^{12} は、独立して、H または C_{1-6} アルキルであり；および

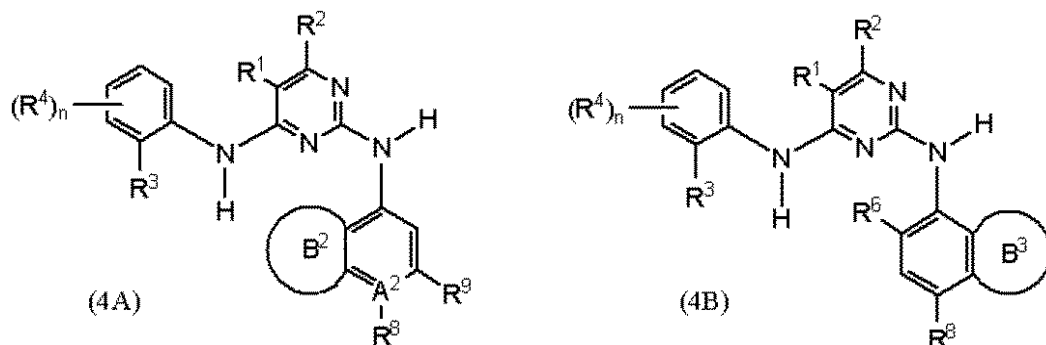
R^{13} は、所望により置換されているピペリジニル、アゼチジル、テトラヒドロピラニル、シクロヘキシル、モルホリニル、ピロリジニル、ヘプタメチレンイミン、オクタメチレンイミン、二環式アミンまたはジアミン誘導体、キヌクリジン-3-イル、8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル、または 9-メチル-9-アザ-ビシクロ[4.2.1]ノナン-7-イルである、

請求項 8 に記載された化合物。

【請求項 10】

式(4A)または式(4B)：

【化 7】



40

[式中、

R^1 は、ハロまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^2 は H であるか、あるいは

R^1 および R^2 は、一体となって、所望により置換されている 5～7 員の炭素環式環、アリール、または、N、O および / または S を含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成し；

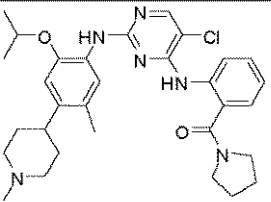
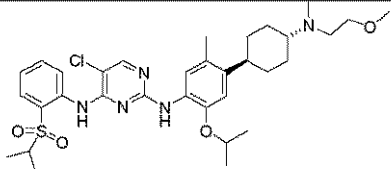
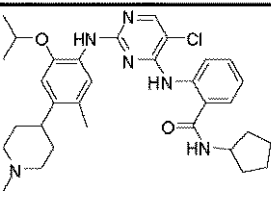
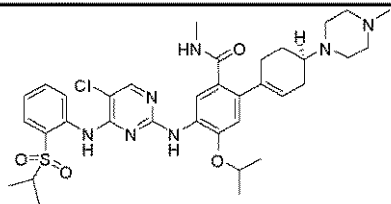
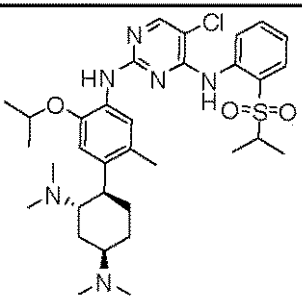
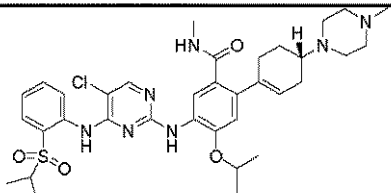
50

R⁶ は、イソプロポキシまたはメトキシであり；および
B² および B³ は、独立して、所望により置換されている 5～6 員のアリールまたは N、
O もしくは S を含むヘテロアリールである。]
を有する化合物である、請求項 1 に記載された化合物。

【請求項 11】

次に示す化合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載された化合物。

【表 1】

1		124	
	(2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル) (ピリミジン-1-イル) メタノ		N2-(4-((1r, 4r)-4-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシ)ルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン
2		125	
	2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N-シクロヘキシルベンズアミド		5-(4-(2-(イソプロポキシ)ルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-((R)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキサ-1-エニル)ベンズアミド
3		126	
	N2-(4-((1R, 2S, 4R)-2, 4-ビス(シメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシ)ルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン		5-(4-(2-(イソプロポキシ)ルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-((S)-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキサ-1-エニル)ベンズアミド

10

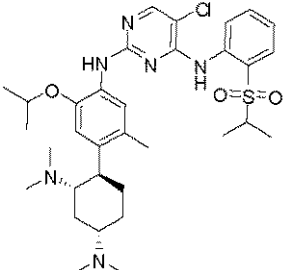
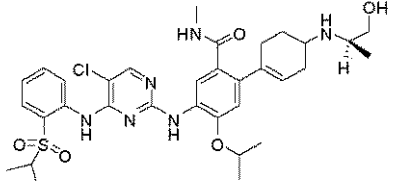
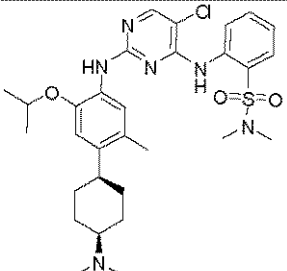
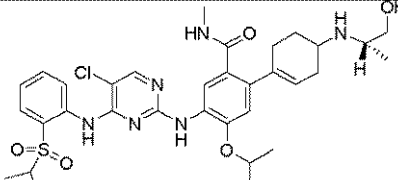
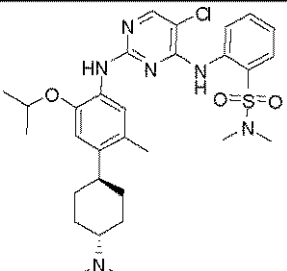
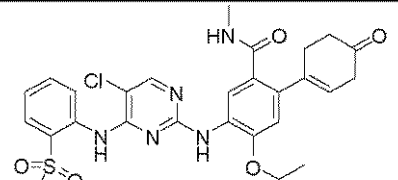
20

30

40

50

【表 2】

4	 N2-(4-((1R, 2S, 4S)-2, 4-ビス(シメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	127	 2-(4-((R)-1-ヒドロキシプロパ-2-イルアミノ)シクロヘキサ-1-エニル)-5-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチルベンゼンスルホニルアミド
5	 2-(5-クロロ-2-(4-((1S, 4S)-4-(シメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホニルアミド	128	 2-(4-((S)-1-ヒドロキシプロパ-2-イルアミノ)シクロヘキサ-1-エニル)-5-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチルベンゼンスルホニルアミド
6	 2-(5-クロロ-2-(4-((1R, 4R)-4-(シメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホニルアミド	129	 5-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-(4-オキソシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼンスルホニルアミド

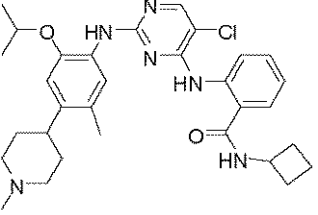
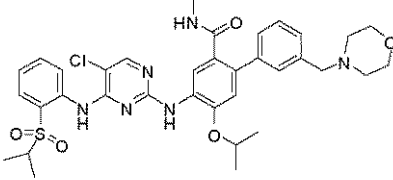
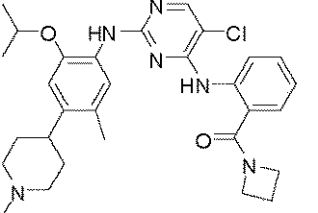
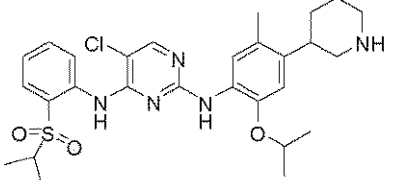
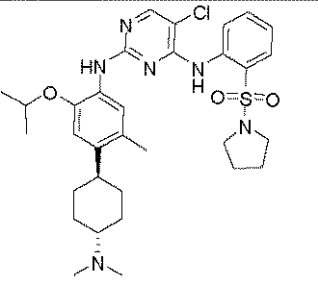
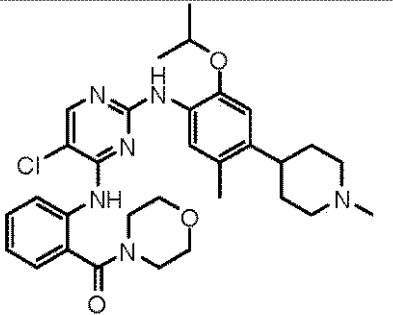
10

20

30

40

【表 3】

7	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N-シクロプロピルベンズアミド	130	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルカルボキシミド)-4-(3-メチル-4-(3-モルホリノメチル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン
8	 アゼチジン-1-イル(2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)メタノン	131	 5-クロロ-N2-(2-(イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン
9	 5-クロロ-N2-(4-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン	132	 (2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン

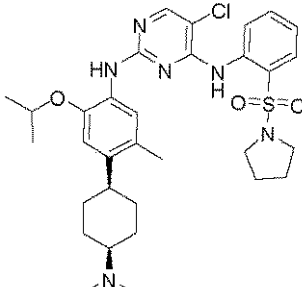
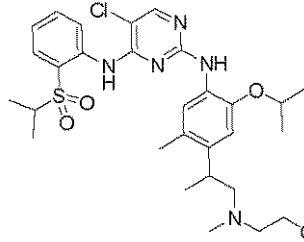
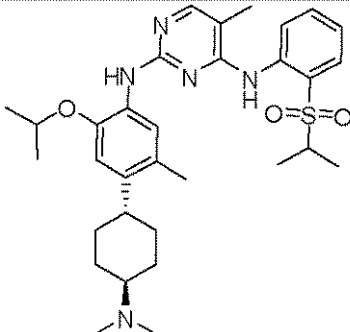
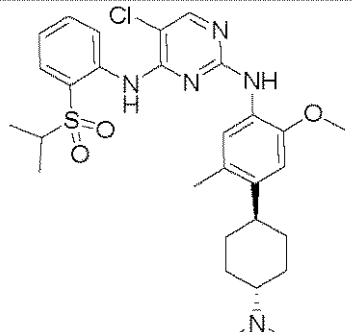
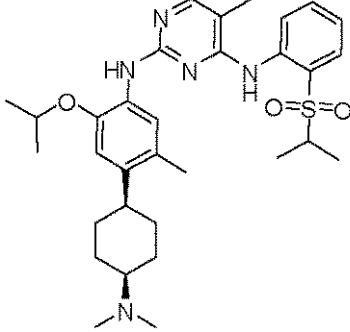
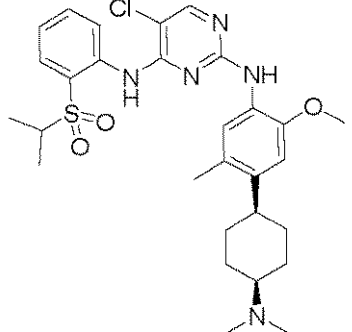
10

20

30

40

【表 4】

10	 5-クロロ-N2-(4-((1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(ヒロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ヒロリジン-2, 4-ジアミン	133	 2-((2-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピル)フェニルアミノ)ヒロリジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)プロピル)(メチルアミノ)エタノール
11	 N2-(4-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)-5-メチルヒロリジン-2, 4-ジアミン	134	 5-クロロ-N2-(4-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-メトキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)ヒロリジン-2, 4-ジアミン
12	 N2-(4-((1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)-5-メチルヒロリジン-2, 4-ジアミン	135	 5-クロロ-N2-(4-((1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-メトキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)ヒロリジン-2, 4-ジアミン

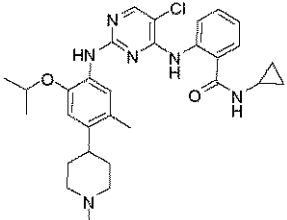
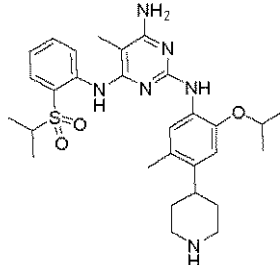
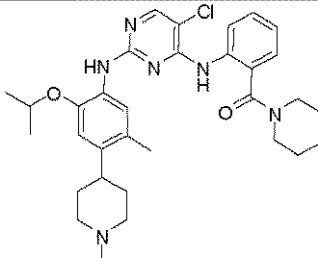
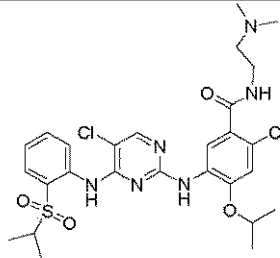
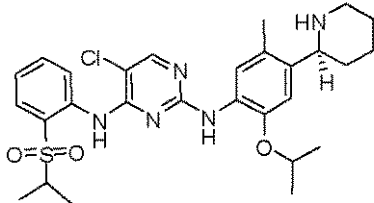
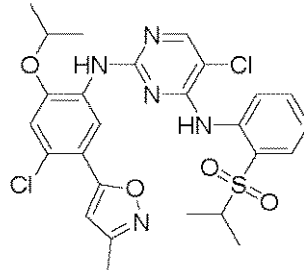
10

20

30

40

【表 5】

13	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N-シクロプロピルベンズアミド	136	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル-4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)-5-methylpyrimidin-2,4,6-triazine
14	 (2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン	137	 5-(4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル-4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-2-chloro-N-(2-(シクロプロピルアミノ)エチル)-4-イソプロポキシベンズアミド
15	 (S)-5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル-4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)-5-methylpyrimidin-2,4-diazine	138	 5-クロロ-N2-(4-クロロ-2-イソプロポキシ-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル-4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)phenyl)-5-methylpyrimidin-2,4-diazine

10

20

30

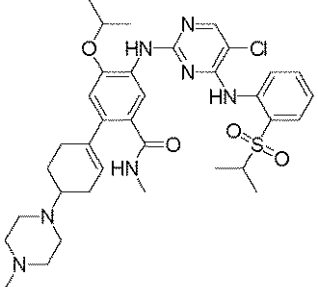
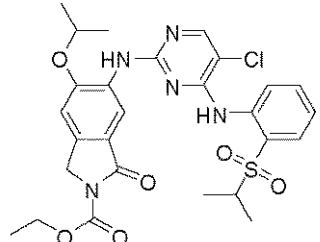
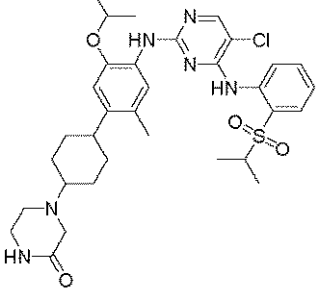
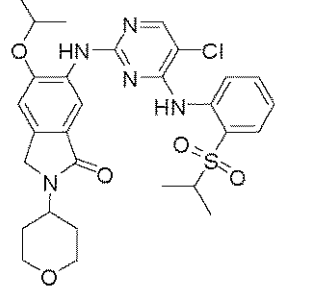
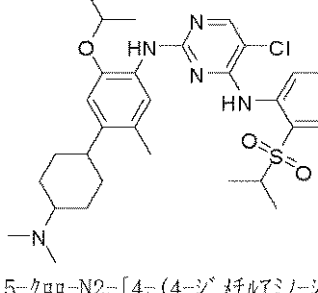
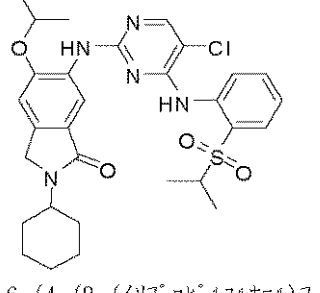
40

10

20

30

【表 7】

19	 5-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-ルスルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-シクロヘキサ-1-エニル]-ベンズアミド	142	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキサソイントリン-2-カルボン酸エチル
20	 4-[4-(4-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-ルスルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-2-メチル-フェニル)-シクロヘキシル]-ピペラジン-2-オン	143	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-イソプロポキシ-1-オン
21	 5-クロロ-N2-[4-(4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチル-フェニル]-N4-[2-(プロパン-2-ルスルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2, 4-ジアミン	144	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシル-5-イソプロポキシ-1-オン

10

20

30

40

10

20

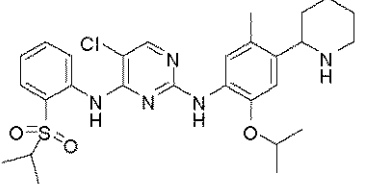
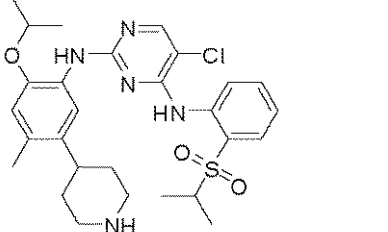
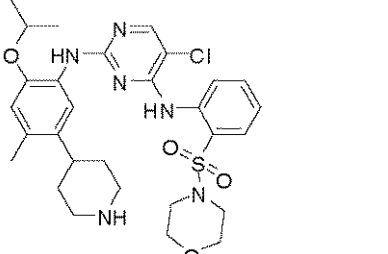
30

10

20

30

【表 10】

28	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	151	
29	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	152	
30	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	153	

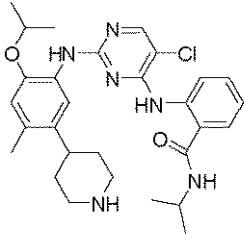
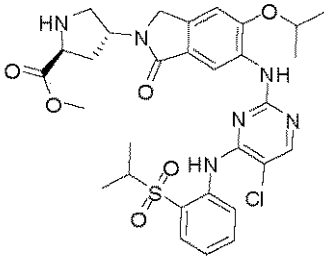
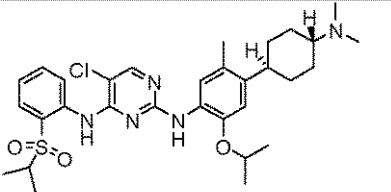
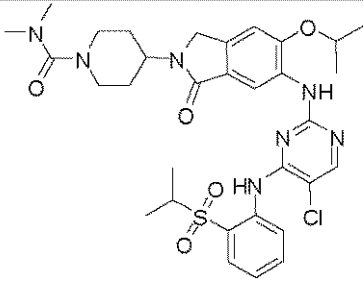
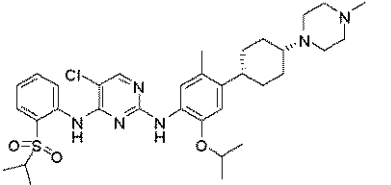
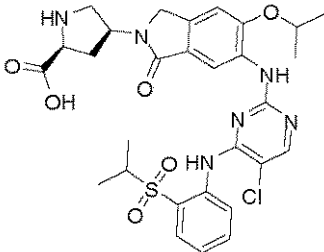
10

20

30

40

【表 1 1】

31	 2-(2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(ピロリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-4-イルアミノ)-N-イソプロピルベンズアミド	154	 (2S, 4R)-メチル 4-(6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキソイソインドリノン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート
32	 5-クロロ-N2-(4-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	155	 4-(6-{5-クロロ-4-[2-(プロパレン-2-スルホニル)フェニルアミノ]}-ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 ジメチルアミド
33	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-((1S, 4S)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	156	 (2S, 4S)-4-(6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキソイソインドリノン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

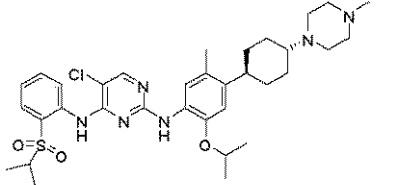
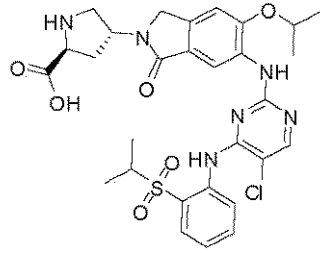
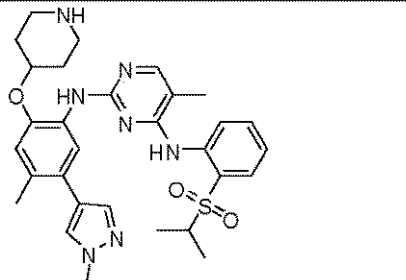
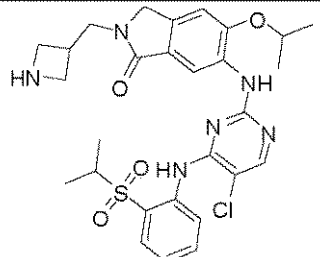
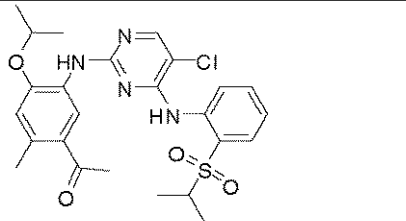
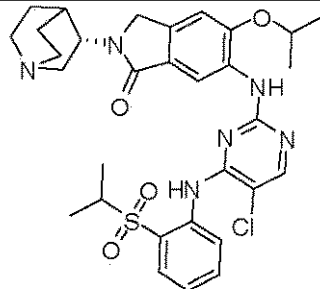
10

20

30

40

【表 1 2】

34	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピルスルホキシ-5-メチル-4-((1r, 4r)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	157	 (2S, 4R)-4-(6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルスルホキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸
35	 5-メチル-N2-[4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピペラジン-4-イルオキシ)-フェニル]-N4-[2-(プロパノン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2, 4-ジアミン	158	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-((アセチル)-3-イル)メチル)-5-イソプロピルスルホキシ-1-オキソイソインドリン-1-オン
36	 1-(5-{5-クロロ-4-[2-(プロパノン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-4-イソプロピルスルホキシ-2-メチル-フェニル)-エタノン	159	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルスルホキシ-2-(S)-キヌクリジン-3-イルイソインドリン-1-オン

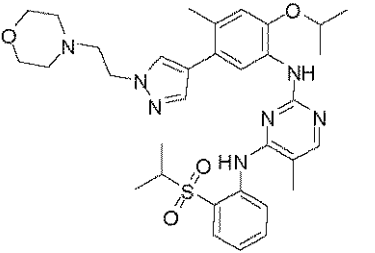
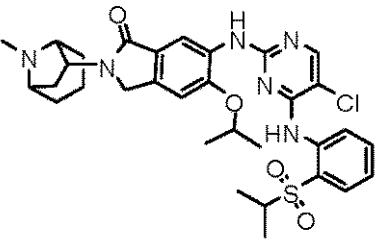
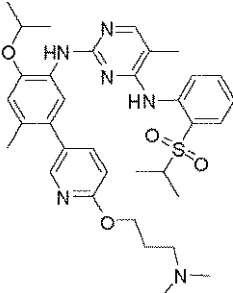
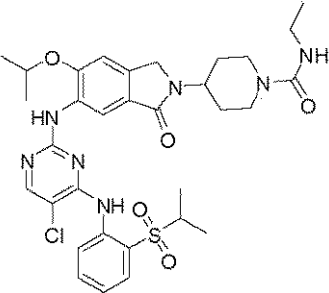
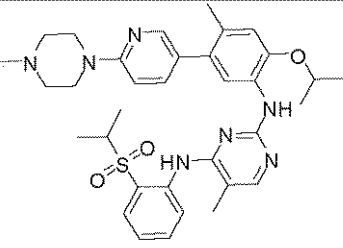
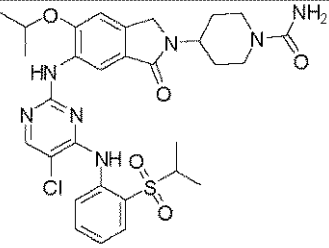
10

20

30

40

【表 1 3】

37	 N2-{2-イソプロポキシ-4-メチル-5-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル}-5-メチル-N4-[2-(プロパシ-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2, 4-ジ-アミン	160	 6-{5-クロロ-4-[2-(プロパシ-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-2-(8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)-2, 3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン
38	 N2-(5-(6-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)ピリジン-3-イル)-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジ-アミン	161	 4-(6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキソイソインドール-2-イル)-N-エチルピペリジン-1-カルボキサミド
39	 N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジ-アミン	162	 4-(6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキソイソインドール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

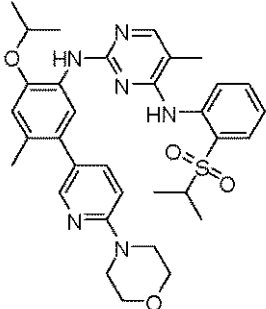
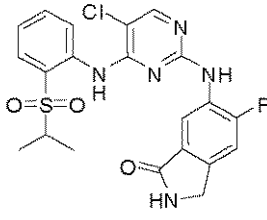
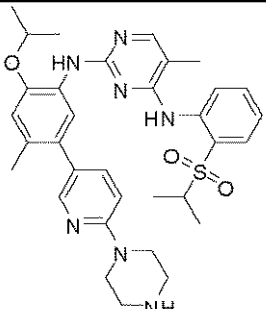
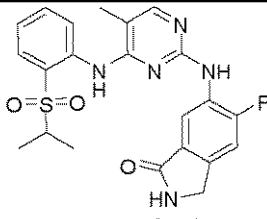
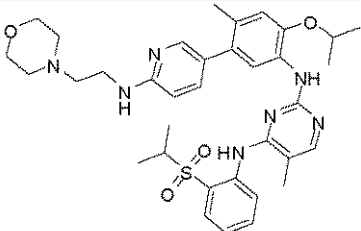
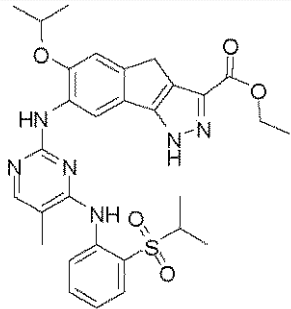
10

20

30

40

【表 1 4】

40	 N2-(2-イソプロピルキシン-4-メチル-5-(6-モルホリノビリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルビリジン-2,4-ジアミン	163	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロビリジン-2-イルアミノ)-5-フルオロイソインドリン-1-オン
41	 N2-(2-イソプロピルキシン-4-メチル-5-(6-(ヒペラジン-1-イル)ビリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルビリジン-2,4-ジアミン	164	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルビリジン-2-イルアミノ)-5-フルオロイソインドリン-1-オン
42	 N2-(5-(6-(2-モルホリエチルアミノ)ビリジン-3-イル)-2-イソプロピルキシン-4-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルビリジン-2,4-ジアミン	165	 7-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルビリジン-2-イルアミノ)-1,4-ジヒドロ-6-イソプロピルキシン-2-イル[1,2-c]ヒラゾール-3-カルボキシ酸エチル

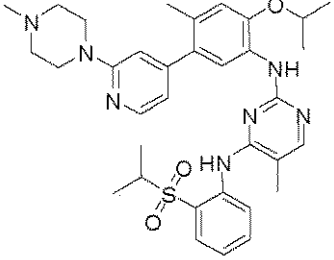
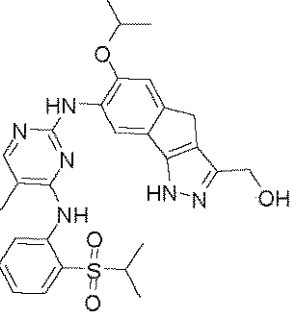
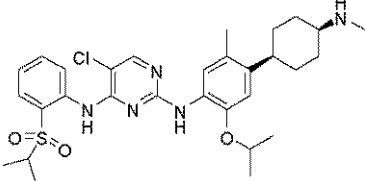
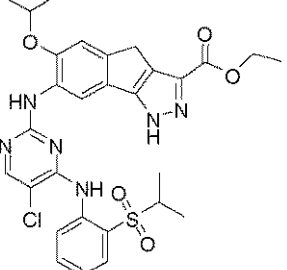
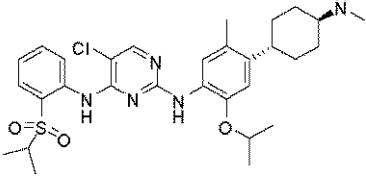
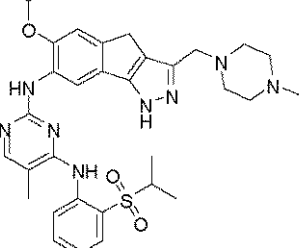
10

20

30

40

【表 15】

43	 N2-(2-イソプロピロキシ-4-メチル-5-(2-(4-メチルフェニル)ヒモラジシン-1-イル)ヒモラジシン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルヒモラジシン-2,4-ジアミン	166	 (7-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルヒモラジシン-2-イルアミノ)-1,4-ジヒドロ-6-イソプロピロキシインテンノ[1,2-c]ヒモラジール-3-イル)メタノール
44	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピロキシ-5-メチル-4-((1s,4s)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ヒモラジシン-2,4-ジアミン	167	 7-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロヒモラジシン-2-イルアミノ)-1,4-ジヒドロ-6-イソプロピロキシインテンノ[1,2-c]ヒモラジール-3-カルボキシ酸エチル
45	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピロキシ-5-メチル-4-((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ヒモラジシン-2,4-ジアミン	168	 N2-(1,4-ジヒドロ-6-イソプロピロキシ-3-((4-メチルフェニル)ヒモラジシン-1-イル)メチル)インテンノ[1,2-c]ヒモラジール-7-イル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルヒモラジシン-2,4-ジアミン

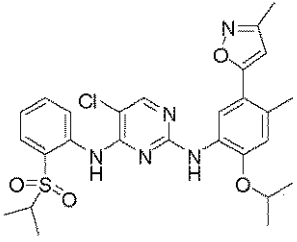
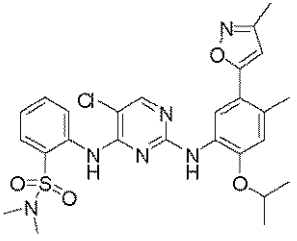
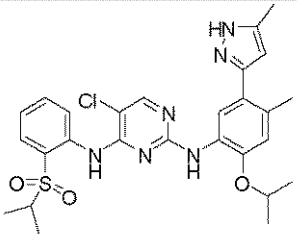
10

20

30

40

【表 16】

46	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン	169	
47	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	170	
48	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシフェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン	171	

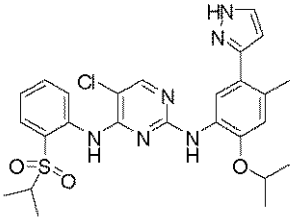
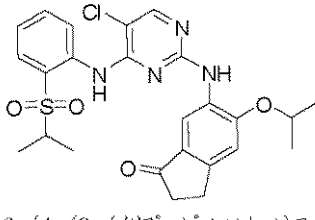
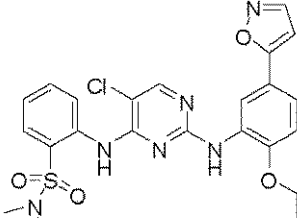
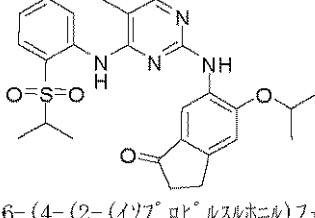
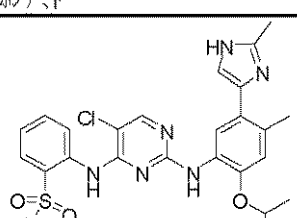
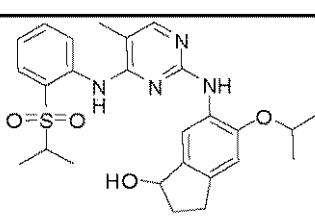
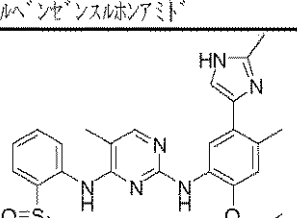
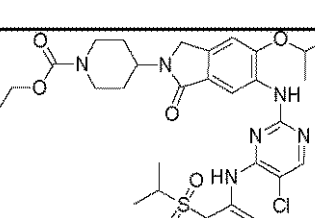
10

20

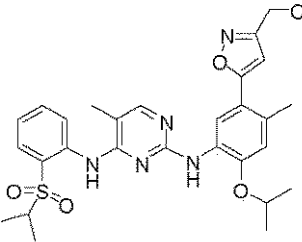
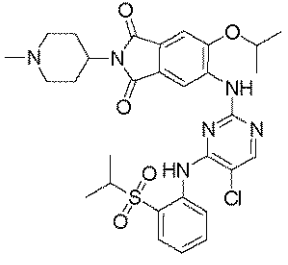
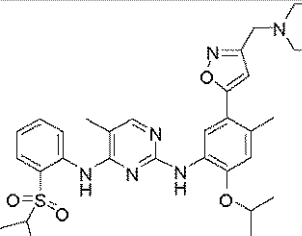
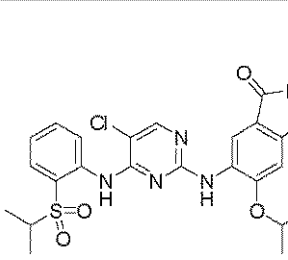
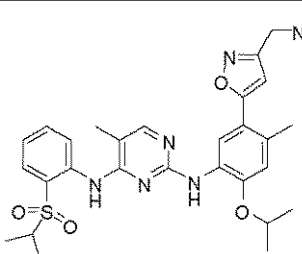
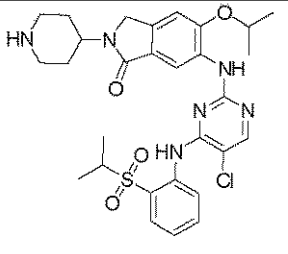
30

40

【表 17】

49	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピルスルホニル)-5-(1H-イミダゾール-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	172	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-5-イソプロピルキシンテン-1-オン	10
50	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロピル-5-(イソオキサゾール-5-イル)-4-メチルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	173	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-5-イソプロピルキシンテン-1-オン	20
51	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロピル-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	174	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-5-イソプロピルキシンテン-1-オール	30
52	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピル-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	175	 4-(6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピル-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニルアミノ)-5-イソプロピルキシンテン-1-カルボニル)エチル)-2-((2-((isopropylsulfonyl)amino)phenyl)amino)-5-chloropyrimidin-2-yl)-2-ethyl-1H-imidazole-4-carboxamide	40

【表 18】

53	 (5-(5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロピルキシン-2-メチルフェニル)イソキサゾール-3-イル)メタノール	176	 5-{5-クロロ-4-[2-(7-ロハノン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-6-イソプロピルキシン-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-イソイソントール-1,3-ジオン
54	 N2-(2-イソプロピルキシン-4-メチル-5-(3-((ピペリジン-1-イル)メチル)イソキサゾール-5-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン	177	 (2S,4S)-4-{6-{5-クロロ-4-[2-(7-ロハノン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロピルキシン-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソイソントール-2-イル)-ピペリジン-2-カルボキサン酸アミド
55	 N2-(5-(3-((ジエチルアミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)-2-イソプロピルキシン-4-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン	178	 6-{5-クロロ-4-[2-(7-ロハノン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロピルキシン-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロイソイソントール-1-オン

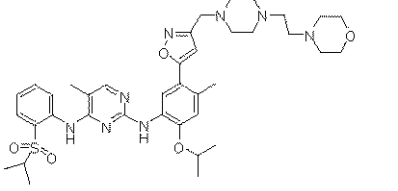
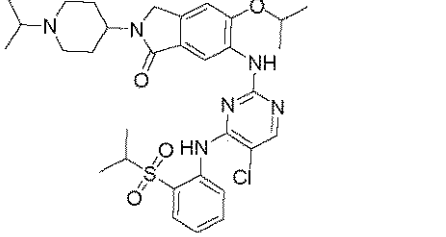
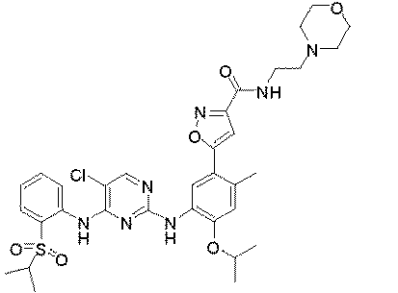
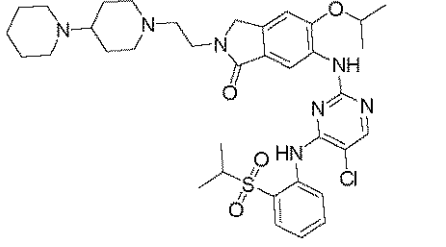
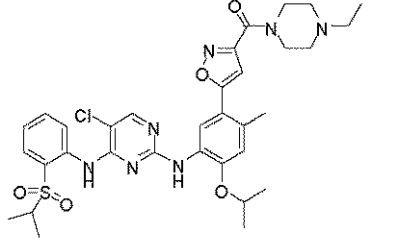
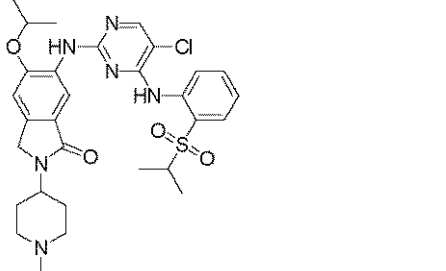
10

20

30

40

【表 19】

56	 N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル -5-(3-(4-(2-モルホリノエチル)ヒペラジン -1-イル)メチル)イソキサゾール-5-イル)フェニ ル)-N4-(2-(イソプロポキシ-4-メチル)フェニ ル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン	179	 6-(4-(2-(イソプロポキシ-4-メチル)フェニルアミノ)-5-クロ ロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ -2-(1-イソプロポキシ-4-メチル)イソイントリン-1-オン
57	 5-(5-(4-(2-(イソプロポキシ-4-メチル)フェニル アミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イ ソプロポキシ-2-メチルフェニル)-N-(2-モルホリノ エチル)イソキサゾール-3-カルボキサミド	180	 6-(4-(2-(イソプロポキシ-4-メチル)フェニルアミノ)-5-クロ ロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ -2-(2-(4-(ヒペラジン-1-イル)ヒペラジン-1- イル)エチル)イソイントリン-1-オン
58	 (5-(5-(4-(2-(イソプロポキシ-4-メチル)フェニル アミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4- イソプロポキシ-2-メチルフェニル)イソキサゾール -3-イル)(4-エチルヒペラジン-1-イル)メタノン	181	 6-{5-クロロ-4-[2-(7-プロパン-2-スルホニル)-フェニル アミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ -2-(1-メチル-ヒペラジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ -イソイントリン-1-オン

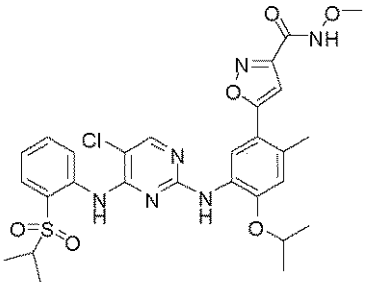
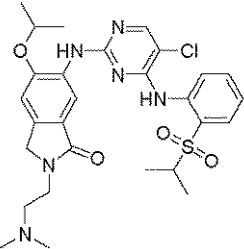
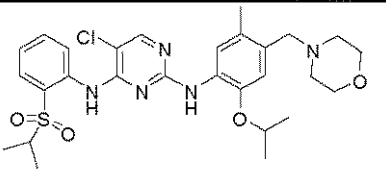
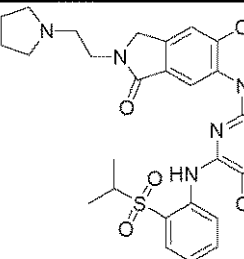
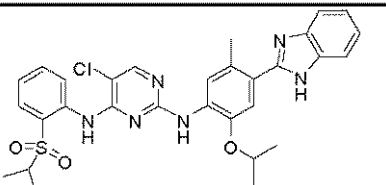
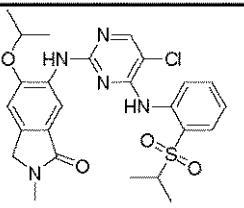
10

20

30

40

【表 20】

59	 5-(5-(4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロピルオキシ-2-メチルフェニル)-N-メトキシイソキサゾール-3-カルボキサミド	182	 6-(4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-(シメチルアミノ)エチル)ピペリジン-4-イル)-5-イソプロピルオキシイソイントリン-1-オン
60	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピルオキシ-5-メチル-4-モルホリノ-4-イルメチルフェニル)-N4-[2-(プロパシ-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2, 4-ジアミン	183	 6-(4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルオキシ-2-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)イソイントリン-1-オン
61	 N2-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-イソプロピルオキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)-ピリミジン-2, 4-ジアミン	184	 6-(4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルオキシ-2-メチルイソイントリン-1-オン

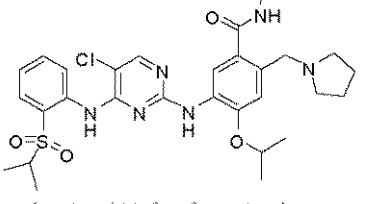
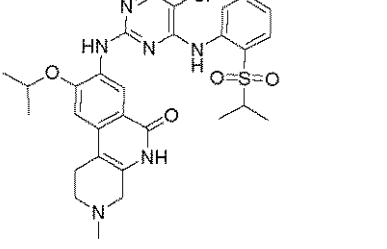
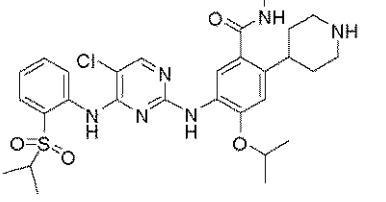
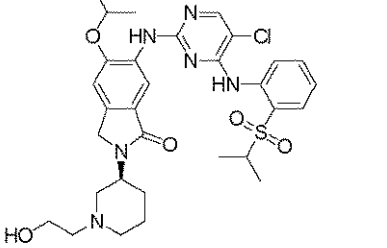
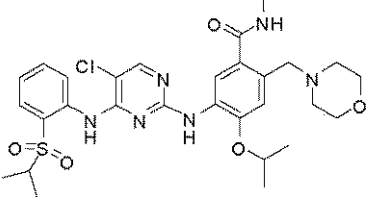
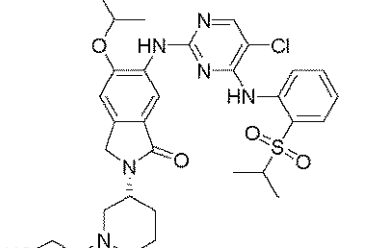
10

20

30

40

【表 2 1】

62	 5-(4-(2-(イソプロピルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)ベンズアミド	185	 8-(5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-9-イソプロポキシ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[c][1,7]ナフチリジン-6(5H)-オン
63	 5-(4-(2-(イソプロピルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ベンズアミド	186	 (S)-6-(5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)-5-イソプロポキシナフチリジン-1-オン
64	 5-(4-(2-(イソプロピルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-(モルホリノメチル)ベンズアミド	187	 (R)-6-(5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)-5-イソプロポキシナフチリジン-1-オン

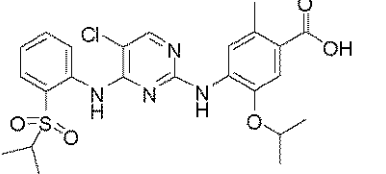
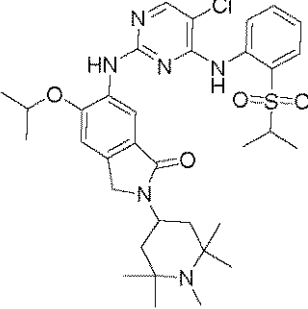
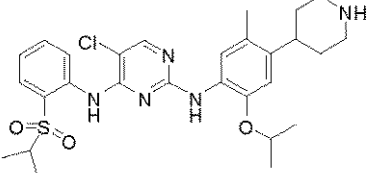
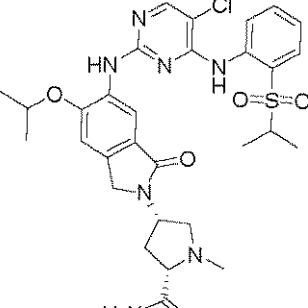
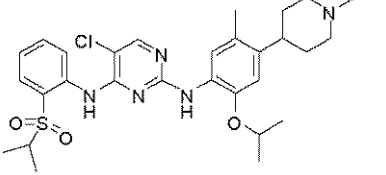
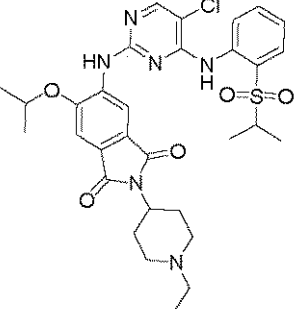
10

20

30

40

【表 2 2】

65	 4-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシ-2-メチル安息香酸	188	 6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシ-2-(1,2,2,6,6-ヘンタメチルピペリジン-4-イル)イソインドリン-1-オン
66	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピルキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-[2-(プロパノ-2-スルホニル)フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン	189	 (2S,4S)-4-(6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド
67	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピルキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-[2-(プロパノ-2-スルホニル)フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン	190	 5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロピルキシイソインドリン-1,3-ジオン

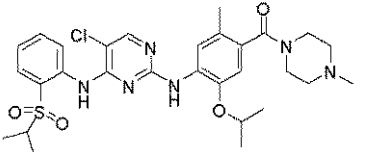
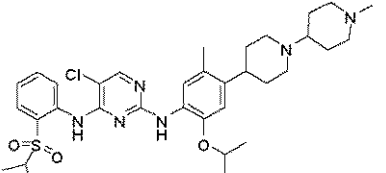
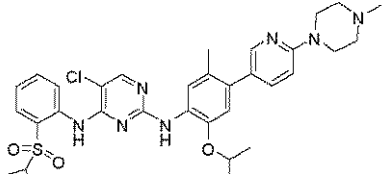
10

20

30

40

【表 2 3】

68	 (4-(4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピル-6-キシ-2-メチルフェニル)-(4-メチルピペラジン-1-イル)メタン	191	
69	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピル-6-キシ-5-メチル-4-(1-(1-メチルピペラジン-4-イル)ピペラジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジ-アミン	192	
70	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピル-6-キシ-5-メチル-4-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペラジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジ-アミン	193	

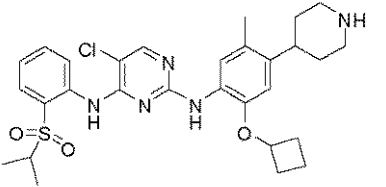
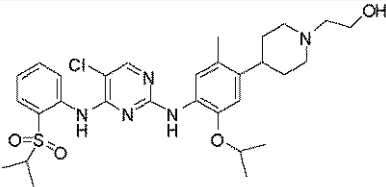
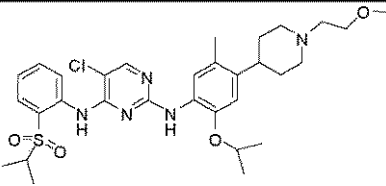
10

20

30

40

【表 2 4】

71	 5-クロロ-N2-(2-シクロプロピトキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	194	
72	 2-[4-(4-{5-クロロ-4-[2-(7-プロピル-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロピル-2-メチルフェニル)-ピペリジン-1-イル]-エタノール	195	
73	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピル-2-メチルフェニル)-N4-(2-(isopropoxy)phenyl)pyrimidin-2,4-diamine	196	

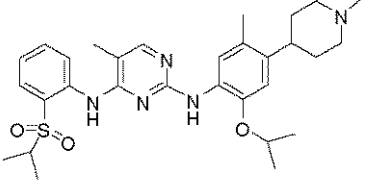
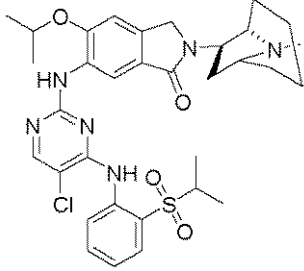
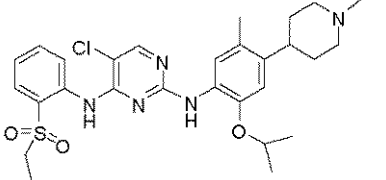
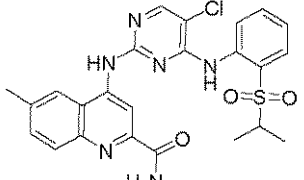
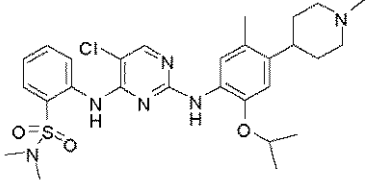
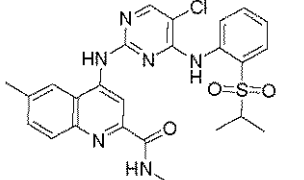
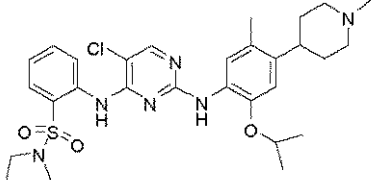
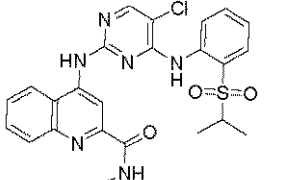
10

20

30

40

【表 25】

74	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン	197	 6-(4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル)フェニルアミノ))-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-2-((6S, 7R)-9-メチル-9-アザ-ビシクロ[4.2.1]ノナン-7-イル)イソインドリン-1-オン
75	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	198	 4-{5-クロロ-4-[2-(7-プロポキシ-2-スルホニル)フェニルアミノ]}-ピリミジン-2-イルアミノ}-6-メチルキノリン-2-カルボン酸アミド
76	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ))-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	199	 4-{5-クロロ-4-[2-(7-プロポキシ-2-スルホニル)フェニルアミノ]}-ピリミジン-2-イルアミノ}-6-メチルキノリン-2-カルボン酸メチルアミド
77	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	200	 4-{5-クロロ-4-[2-(7-プロポキシ-2-スルホニル)フェニルアミノ]}-ピリミジン-2-イルアミノ}-キノリン-2-カルボン酸(2-モルホリン-4-イルエチル)-アミド

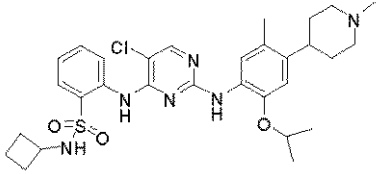
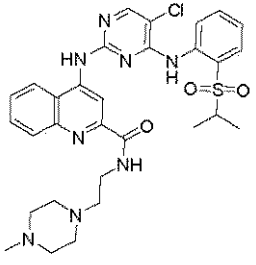
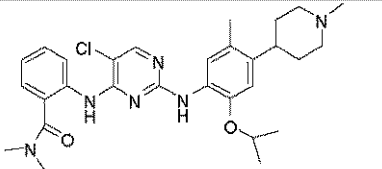
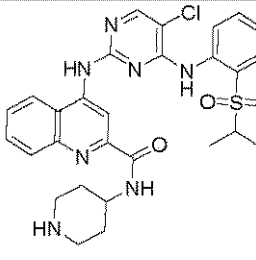
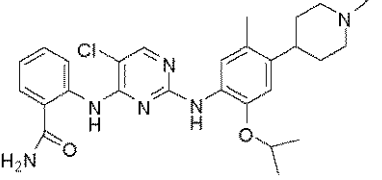
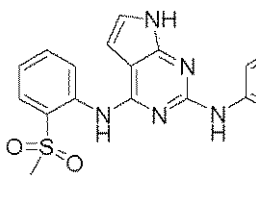
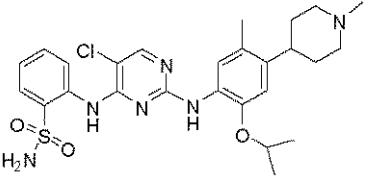
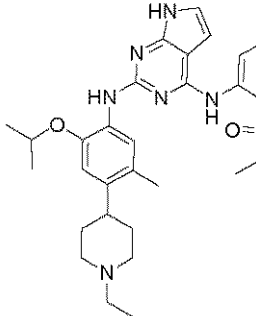
10

20

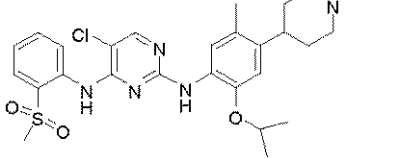
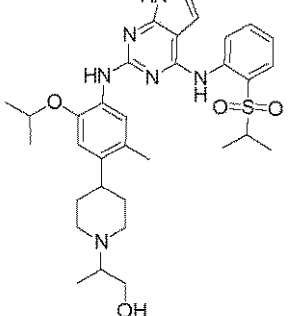
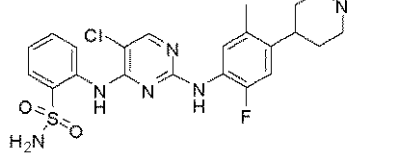
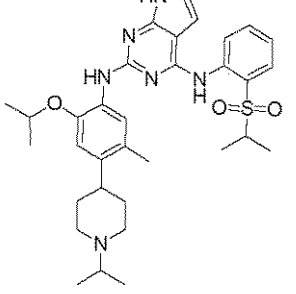
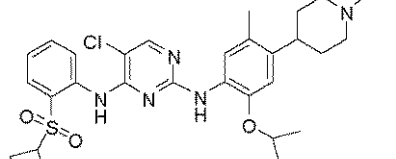
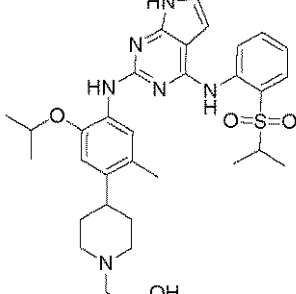
30

40

【表 26】

78	 5-クロロ-N4-(2-(シクロプロピルアミノスルホニル)フェニル)-N2-(2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)ヒ°リミジソン-2, 4-ジ°アミン	201	 4-{5-クロロ-4-[2-(プロポキシ-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ヒ°リミジソン-2-イルアミノ}-キノリン-2-カルボ°ン酸 [2-(4-メチル-ヒ°ラジソン-1-イル)-エチル]-アミト°	10
79	 2-(2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-クロロヒ°リミジソン-4-イルアミノ)-N, N-ジ°メチルベンズ°アミト°	202	 4-{5-クロロ-4-[2-(プロポキシ-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ヒ°リミジソン-2-イルアミノ}-キノリン-2-カルボ°ン酸 ヒ°リミジソン-4-イルアミト°	20
80	 2-(2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-クロロヒ°リミジソン-4-イルアミノ)ベンズ°アミト°	203	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ヒ°リミジソン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-7H-ヒ°ロ[2, 3-d]ヒ°リミジソン-2, 4-ジ°アミン	30
81	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(アミノスルホニル)フェニル)ヒ°リミジソン-2, 4-ジ°アミン	204	 N2-(4-(1-エチル-ヒ°リミジソン-4-イル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)-7H-ヒ°ロ[2, 3-d]ヒ°リミジソン-2, 4-ジ°アミン	40

【表 27】

82	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	205	 2-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシ-2-メチルフェニル)フェニルアミノ)-7H-ベンゾ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オール
83	 5-クロロ-N2-(2-フルオロ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(アミンスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	206	 N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-2-メチルフェニル)-7H-ベンゾ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン
84	 5-クロロ-N4-(2-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	207	 2-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシ-2-メチルフェニル)フェニルアミノ)-7H-ベンゾ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)エタノール

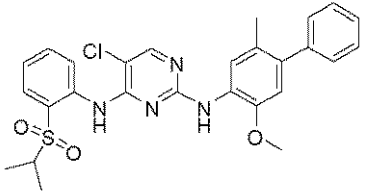
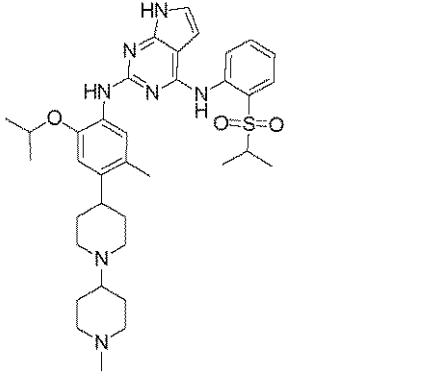
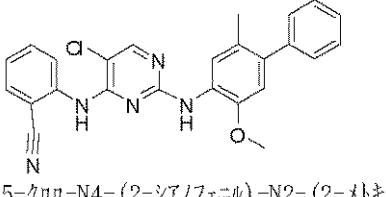
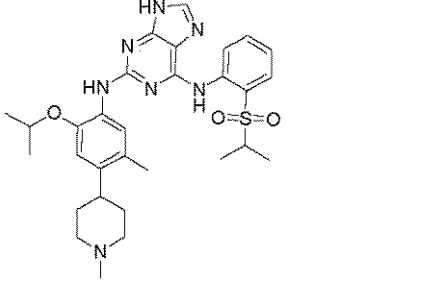
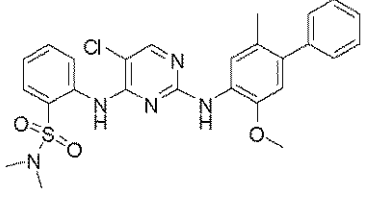
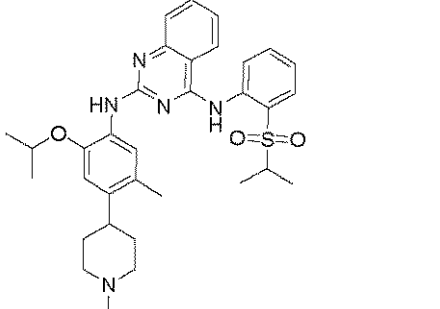
10

20

30

40

【表 28】

85	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-フェニル)-フェニルピリミジン-2,4-ジアミン	208	 N2-(2-イソプロピルキシ-5-メチル-4-(1'-メチル-1,4'-ビピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-7H-ビロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン
86	 5-クロロ-N4-(2-シアノフェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-フェニル)-フェニルピリミジン-2,4-ジアミン	209	 N2-(2-イソプロピルキシ-5-メチル-4-(1-メチルビペリジン-4-イル)フェニル)-N6-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-9H-プリン-2,6-ジアミン
87	 2-(5-クロロ-2-(5-メトキシ-2-メチルフェニル-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	210	 N2-(2-イソプロピルキシ-5-メチル-4-(1-メチルビペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)キナザリン-2,4-ジアミン

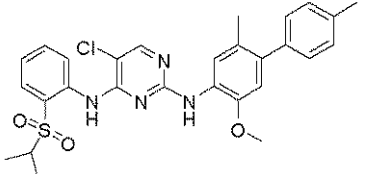
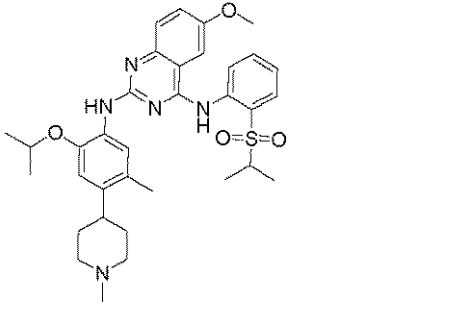
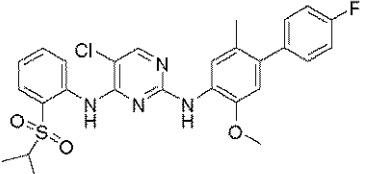
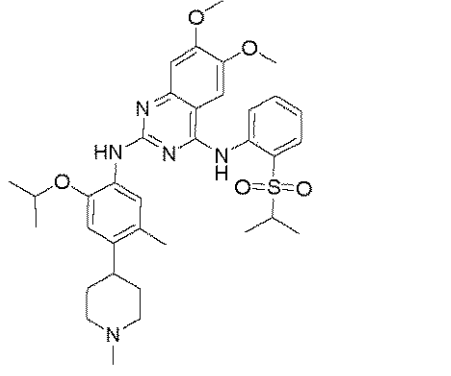
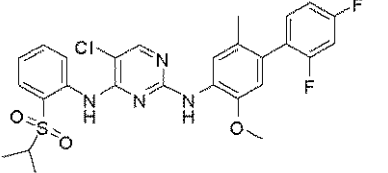
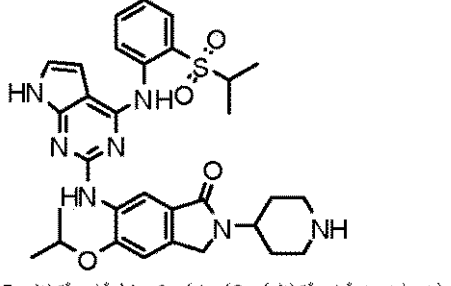
10

20

30

40

【表 29】

88	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(4-メチルフェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	211	 N2-(2-イソプロピルホキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-6-メトキシキノザリン-2,4-ジアミン
89	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(4-フルオロフェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	212	 N2-(2-イソプロピルホキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-6,7-ジメトキシキノザリン-2,4-ジアミン
90	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	213	 5-イソプロピルホキシ-6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(ピペリジン-4-イル)イソインドルリン-1-オン

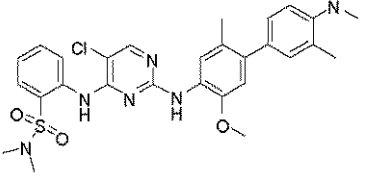
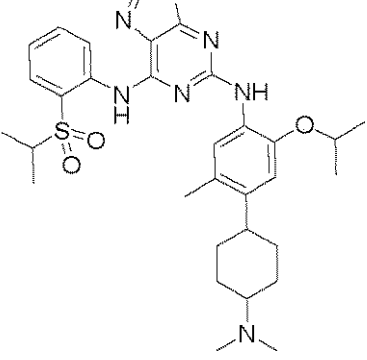
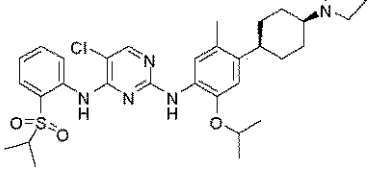
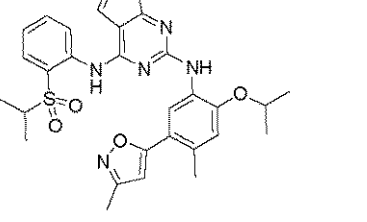
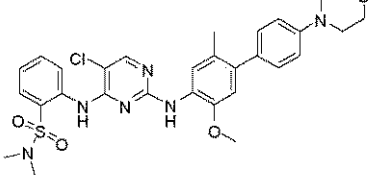
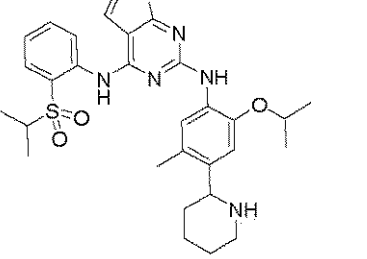
10

20

30

40

【表 30】

91	 2-(5-クロロ-2-(4'-ジメチルアミノ)-5-メトキシ-2,3'-ジメチルフェニル-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	214	 N2-(4-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N6-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)-9H-プリン-2,6-ジアミン
92	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-((1s,4s)-4-(ピリミジン-1-イル)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	215	 N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン
93	 2-(5-クロロ-2-(5-メトキシ-2-メチル-4'-ホルリノフェニル-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	216	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン

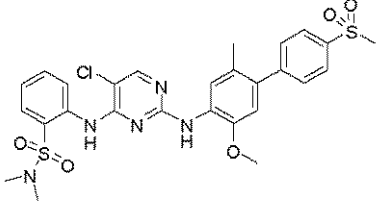
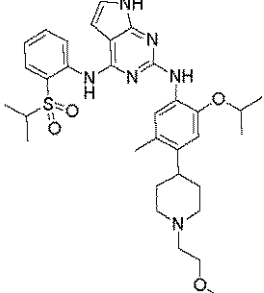
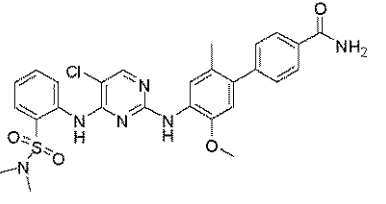
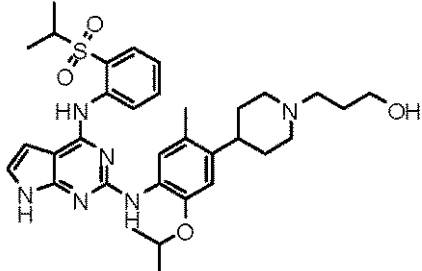
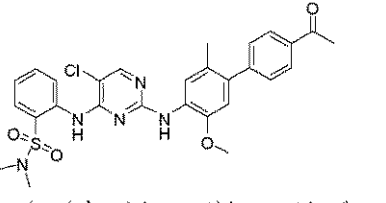
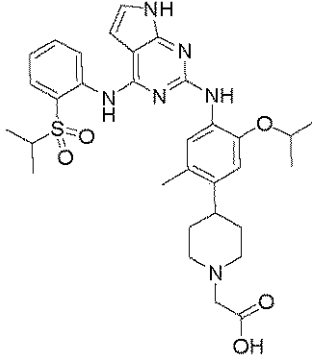
10

20

30

40

【表 3 1】

94	 2-(5-クロロ-2-(5-メトキシ-2-メチル-4'-(メチルスルホニル)ビフェニル-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	217	 N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン
95	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-カルボキسامイド	218	 3-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オール
96	 2-(2-(4'-アセチル-5-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-5-クロロピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	219	 2-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)酢酸

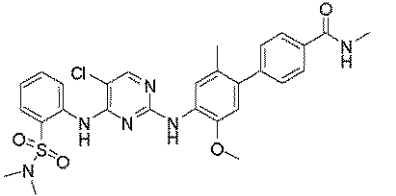
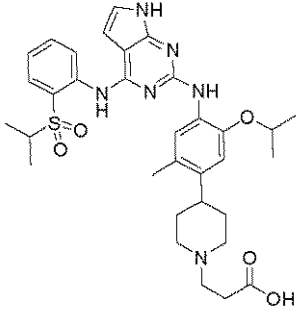
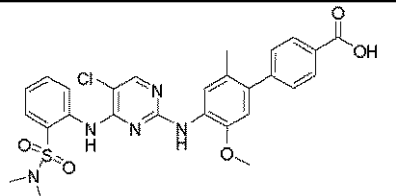
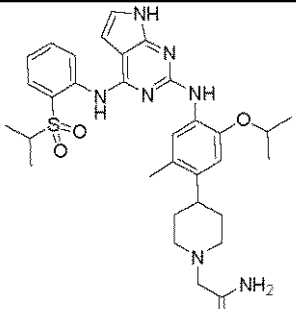
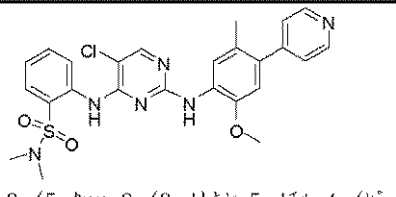
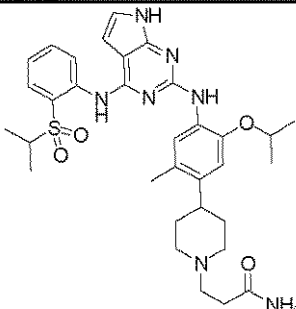
10

20

30

40

【表 3 2】

97	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-N,2'-ジメチルピフェニル-4-カルボキサミド	220	 3-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシル)スルホニル)フェニルアミノ)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)プロパノ酸
98	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルピフェニル-4-カルボキサン酸	221	 2-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシル)スルホニル)フェニルアミノ)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)アセトアミド
99	 2-(5-クロロ-2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	222	 3-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシル)スルホニル)フェニルアミノ)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)プロパノアミド

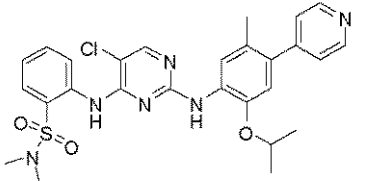
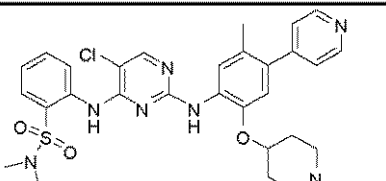
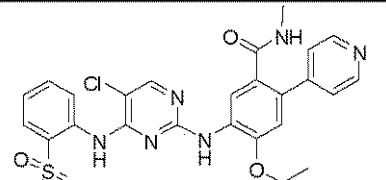
10

20

30

40

【表 3 3】

100	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	223	
101	 2-(5-クロロ-2-(5-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-4-(ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	224	
102	 5-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ベンゼンアミド	225	

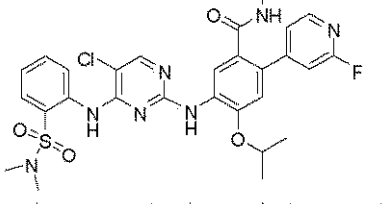
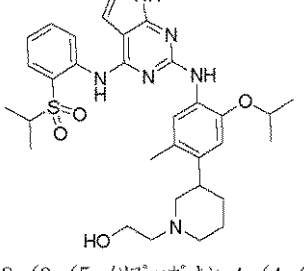
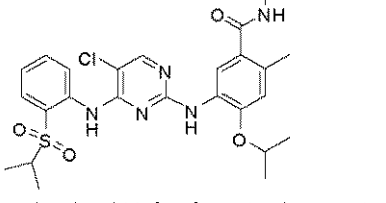
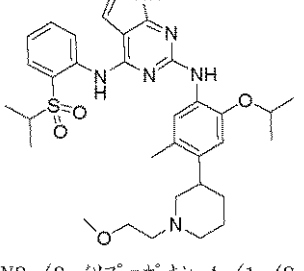
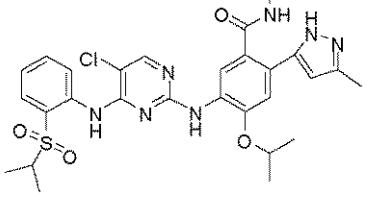
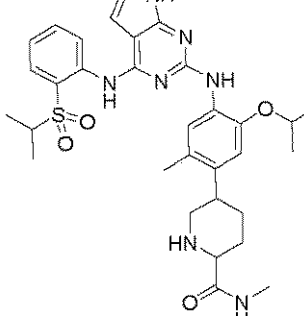
10

20

30

40

【表 3 4】

103	 5-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-イソプロポキシ-N-メチルベンズアミド	226	 2-(3-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)エタノール
104	 5-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N,2-ジメチルベンズアミド	227	 N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン
105	 5-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンズアミド	228	 5-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-N-メチルピペリジン-2-カルボキサミド

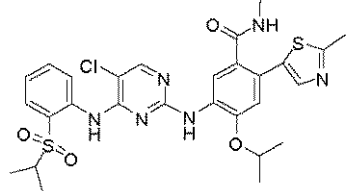
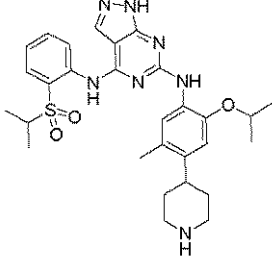
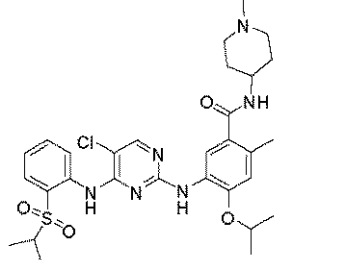
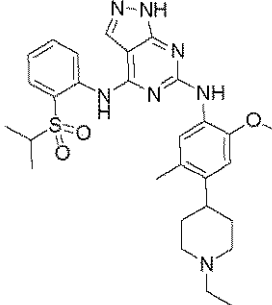
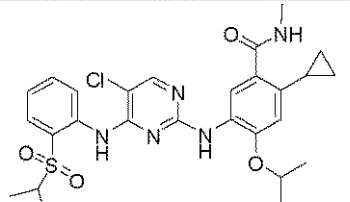
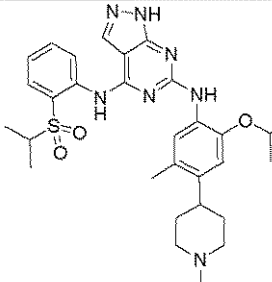
10

20

30

40

【表 3 5】

106  5-(4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロピル-2-メチル-N-(2-メチルチアゾール-5-イル)ベンズアミド	229  N6-(2-イソプロピル-5-メチル-4-(ヒドロキシ)-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン
107  5-(4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロピル-2-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド	230  N6-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-イソプロピル-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン
108  5-(4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-シクロプロピル-4-イソプロピル-2-メチル-N-(2-メチルチアゾール-5-イル)ベンズアミド	231  N6-(2-イソプロピル-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン

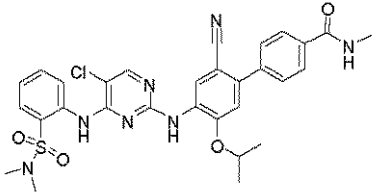
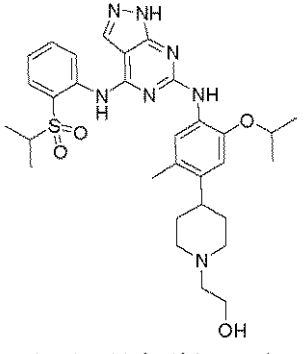
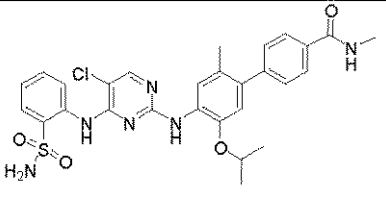
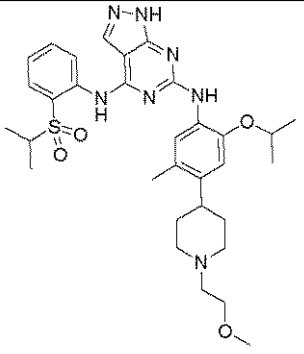
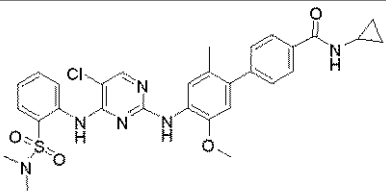
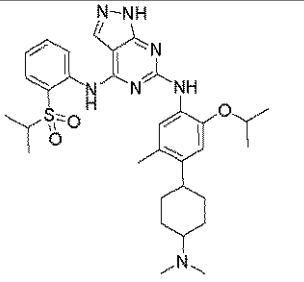
10

20

30

40

【表 3 6】

109	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2'-シアノ-5'-イソプロポキシ-N-メチルピフェニル-4-カルボキサミド	232	 2-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)エタノール
110	 5-クロロ-N4-(2-(スルホニルアミノ)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(3-メチル-4-(メチルアセトアミド)フェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	233	 N6-(2-イソプロポキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン
111	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-シクロプロピル-5'-メトキシ-2'-メチルピフェニル-4-カルボキサミド	234	 N6-(4-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン

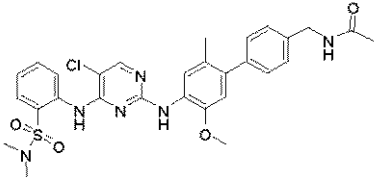
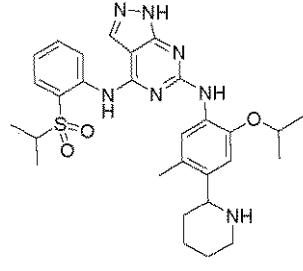
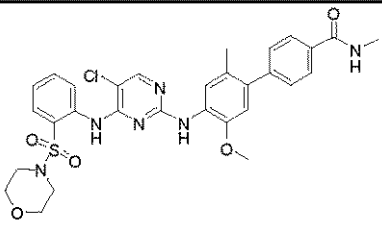
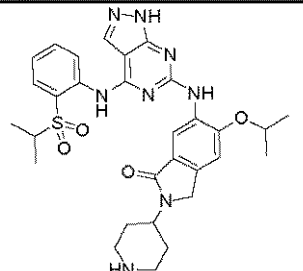
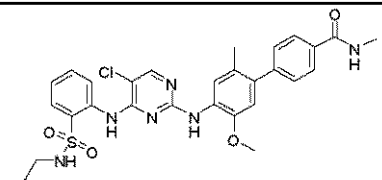
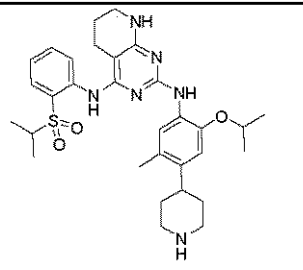
10

20

30

40

【表 37】

112	 N-((4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-イル)メチル)アセトアミド	235	 N6-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン
113	 5-クロロ-N4-(2-(モルホリノスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(4-(メチルアセトアミド)フェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	236	 5-イソプロポキシ-6-(4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-(ピペリジン-4-イル)イソインドール-1-オン
114	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N-(シクロプロピルメチル)スルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-N,2'-ジメチルビフェニル-4-カルボキサミド	237	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラゾロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン

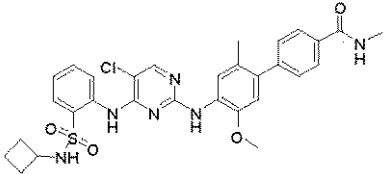
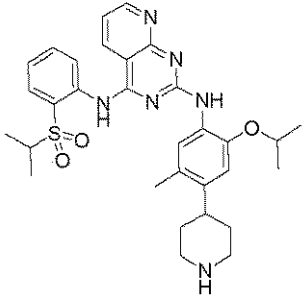
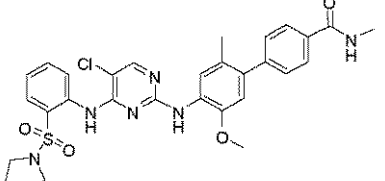
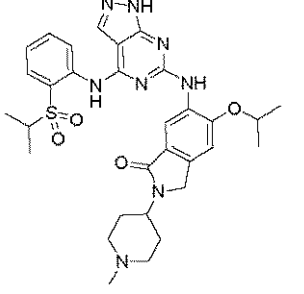
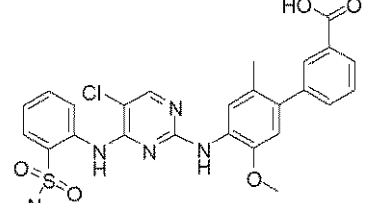
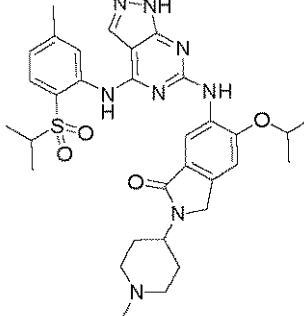
10

20

30

40

【表 38】

115	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N-シクロプロピルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-N,2'-ジメチルピフェニル-4-カルボキサミド	238	 N2-(2-イソプロピルキニ-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルsulfonyl)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン
116	 5-クロロ-N4-(2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(4-アセトアミド)メチルフェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	239	 5-イソプロピルキニ-6-(4-(2-(イソプロピルsulfonyl)フェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)イソイントリン-1-オン
117	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルピフェニル-3-カルボン酸	240	 5-イソプロピルキニ-6-(4-(2-(イソプロピルsulfonyl)フェニルアミノ)-5-メチルフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)イソイントリン-1-オン

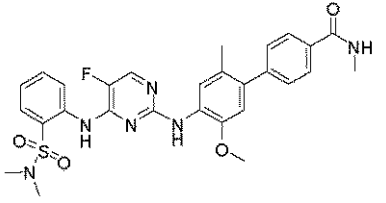
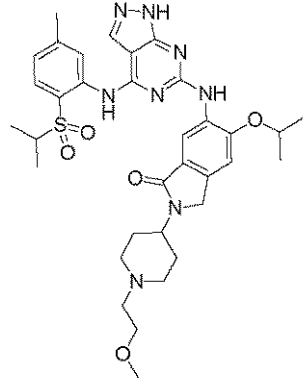
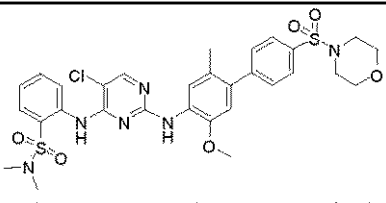
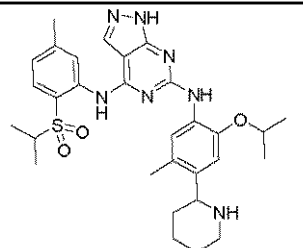
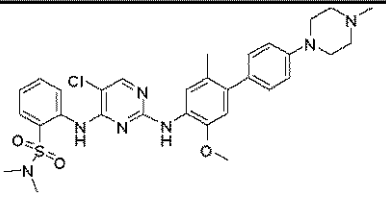
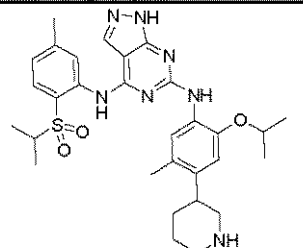
10

20

30

40

【表 3 9】

118	 4'-(4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-N,2'-ジメチルピフェニル-4-カルボキサミド	241	 5-イソプロポキシ-6-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)-5-メチルフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリノ-1-オン
119	 2-(5-クロロ-2-(5-メトキシ-2-メチル-4'-(モルホリノスルホニル)ピフェニル-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	242	 N6-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)-5-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン
120	 2-(5-クロロ-2-(5-メトキシ-2-メチル-4'-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピフェニル-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	243	 N6-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)-5-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン

10

20

30

40

10

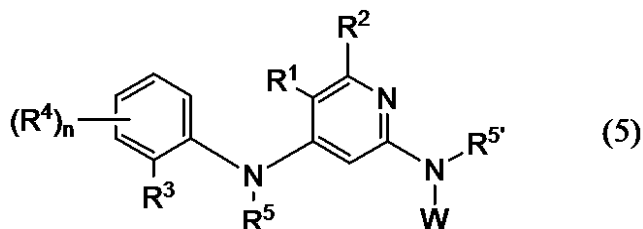
20

30

40

式(5)：

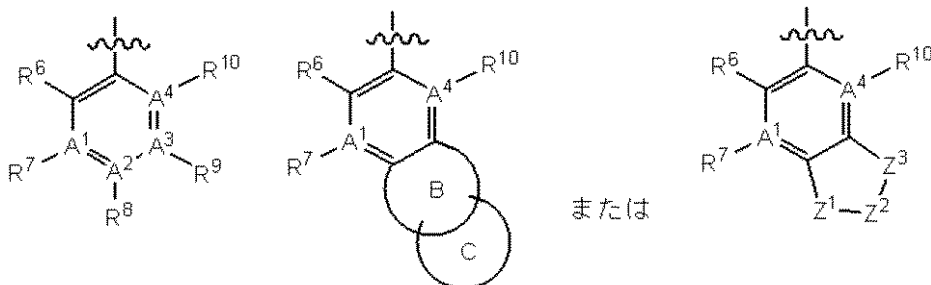
【化 8】



[式中、

Wは、

【化 9】



であり；

A¹およびA⁴は、独立して、CまたはNであり；A²およびA³はそれぞれCであるか、あるいは、R⁶およびR⁷が環を形成するときA²およびA³の一方がNであり；

BおよびCは、独立して、所望により置換されている5～7員の炭素環式環、アリール、N、OもしくはSを含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；

Z¹、Z²およびZ³は、独立して、NR^{1 1}、C=O、CR-OR、(CR₂)₁₋₂または=C-R^{1 2}であり；R¹およびR²は、独立して、ハロ、OR^{1 2}、NR(R^{1 2})、SR^{1 2}、または所望により置換されているC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニルであるか、あるいは、R¹およびR²の一方がHであり；R³は、(CR₂)₀₋₂SO₂R^{1 2}、(CR₂)₀₋₂SO₂NRR^{1 2}、(CR₂)₀₋₂CO₁₋₂R^{1 2}、(CR₂)₀₋₂CONRR^{1 2}またはシアノであり；R⁴、R⁶、R⁷およびR^{1 0}は、1個の炭素原子に結合しているとき、独立して、H、所望により置換されているC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニル；OR^{1 2}、NR(R^{1 2})、ハロ、ニトロ、SO₂R^{1 2}、(CR₂)_pR^{1 3}またはXであり；ただし、R⁶およびR⁷は同時にHではなく；R、R⁵およびR^{5'}は、独立して、HまたはC₁₋₆アルキルであり；R⁸およびR⁹は、独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、ハロまたはXであるか、あるいは、R⁸およびR⁹の一方がHであり；ただしR⁸およびR⁹の一方がXであり；あるいは、R¹およびR²、または、R⁶およびR⁷、R⁷およびR⁸、または、R⁹およびR^{1 0}が、1個の炭素原子に結合しているとき、所望により置換されている5～7員の単環式または縮合炭素環式環、アリール、または、N、Oおよび／またはSを含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成してもよく、あるいは、Nに結合しているとき、R⁷、R⁸、R⁹およびR^{1 0}は、存在せず；R^{1 1}は、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、(CR₂)_pCO₁₋₂R、(CR₂)_pOR、(CR₂)_pR^{1 3}、(CR₂)_pNRR^{1 2}、(CR₂)_pCONRR^{1 2}または(CR₂)_pSO₁₋₂R^{1 2}であり；R^{1 2}およびR^{1 3}は、独立して、所望により置換されている3～7員の飽和または部分的に不飽和の炭素環式環、または、N、Oおよび／またはSを含む5～7員のヘテロ環式

10

20

30

40

50

環；アリールまたはヘテロアリールであるか；あるいは、 $R^{1,2}$ は、 H 、 C_{1-6} アルキルであり；

X は、 $(CR_2)_q Y$ 、シアノ、 $CO_{1-2} R^{1,2}$ 、 $CONR(R^{1,2})$ 、 $CONR(CR_2)_p NR(R^{1,2})$ 、 $CONR(CR_2)_p OR^{1,2}$ 、 $CONR(CR_2)_p SR^{1,2}$ 、 $CONR(CR_2)_p S(O)_{1-2} R^{1,2}$ 、または $(CR_2)_{1-6} NR(CR_2)_p OR^{1,2}$ であり；
 Y は、所望により置換されている 3～12 員の炭素環式環、5～12 員のアリール、または、 N 、 O および／または S を含み、かつ $(CR_2)_q Y$ において q が0であるときヘテロアリールまたはヘテロ環式環の炭素原子を介して A^2 または A^3 またはこれらの両方に結合している 5～12 員のヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；および
 n 、 p および q は、独立して、0～4である。]

10

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R^1 が、ハロまたは C_{1-6} アルキルであり；

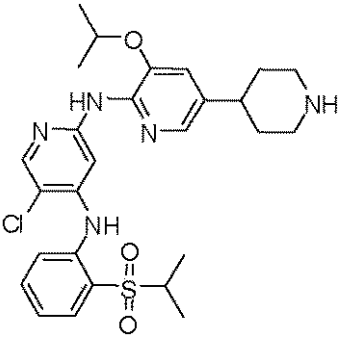
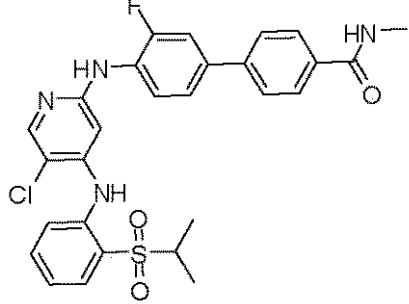
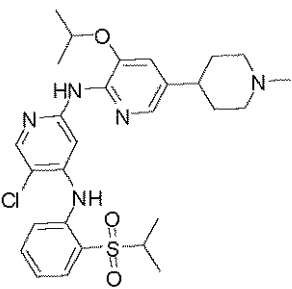
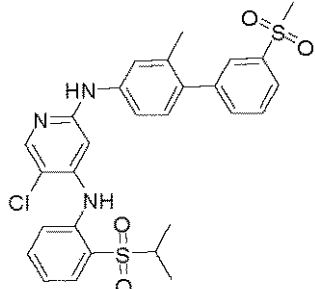
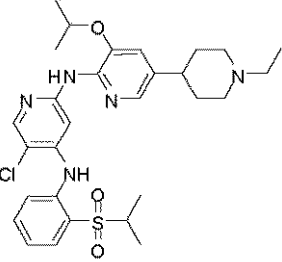
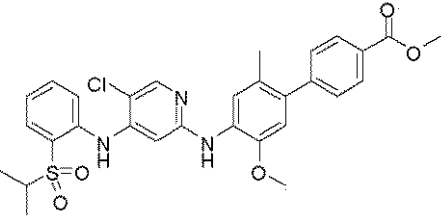
R^2 が、 H または NH_2 であるか、あるいは、

R^1 および R^2 が、一体となって、所望により置換されている 5～6 員のアリール、または、1～3 個の窒素原子を含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成する、

請求項 12 に記載された化合物。

【請求項 14】

【表 4 1】

247	 5-クロロ-N2-(3-イソプロポキシ-5-(ヒ°リジ°ン-4-イル)ヒ°リジ°ン-2-イル)-N4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニル)ヒ°リジ°ン-2, 4-ジ°アミン	252	 4'-(5-クロロ-4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニルアミノ)ヒ°リジ°ン-2-イルアミノ)-3'-フルオロ-N-メチルヒ°フェニル-4-カルボ°キサミド°
248	 5-クロロ-N2-(3-イソプロポキシ-5-(1-メチルヒ°ヘ°リジ°ン-4-イル)ヒ°リジ°ン-2-イル)-N4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニル)ヒ°リジ°ン-2, 4-ジ°アミン	253	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニル)-N2-(2-メチル-3'-(メチルスルホニル)ヒ°フェニル-4-イル)ヒ°リジ°ン-2, 4-ジ°アミン
249	 5-クロロ-N2-(5-(1-エチルヒ°ヘ°リジ°ン-4-イル)-3-イソプロポキシヒ°リジ°ン-2-イル)-N4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニル)ヒ°リジ°ン-2, 4-ジ°アミン	254	 4'-(5-クロロ-4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニルアミノ)ヒ°リジ°ン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルヒ°フェニル-4-カルボ°ン酸メチル

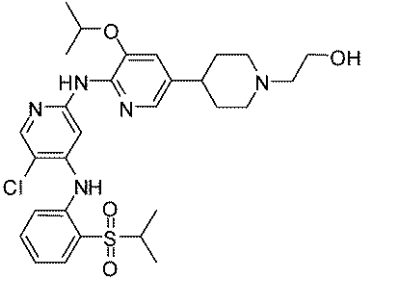
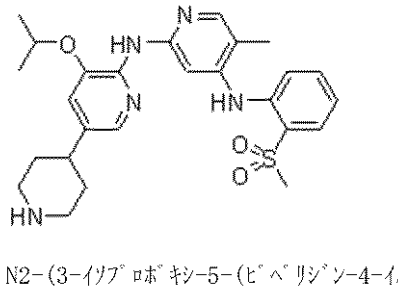
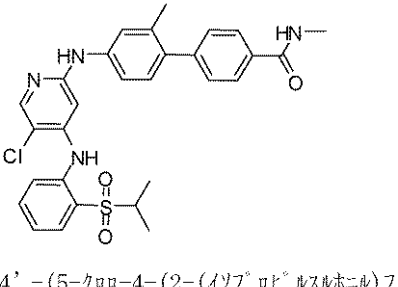
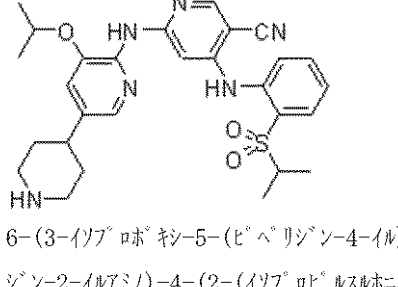
10

20

30

40

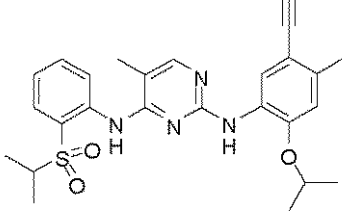
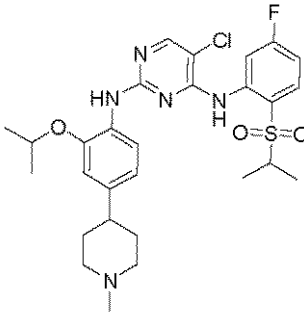
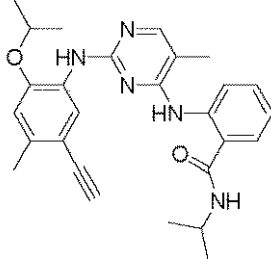
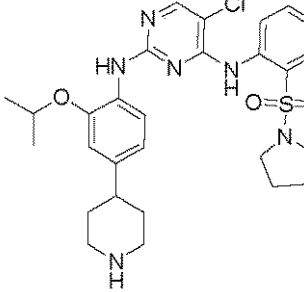
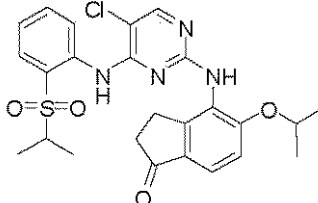
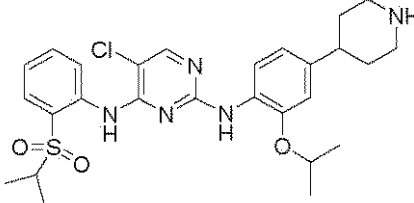
【表 4 2】

250	 2-(4-(6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール	255	 N2-(3-イソプロポキシ-5-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-N4-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-2,4-ジ-アミン
251	 4'-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-N,2'-ジメチルピフェニル-4-カルボキسامト	256	 6-(3-イソプロポキシ-5-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イルアミノ)-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ニコチノニトリル

からなる群から選択される、請求項 1 2 に記載された化合物。

【請求項 1 5】

【表 4 3】

257	 N2-(5-エチル-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニル)-5-メチル-N4-[2-(プロポキシ-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2, 4-ジアミン	274	 5-クロロ-N4-(5-フルオロ-2-(イソプロポキシ-4-メチルフェニル)-N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン
258	 2-(2-(5-エチル-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-N-イソプロポキシ-4-メチルフェニル-2-アミン	275	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン
259	 4-(4-(2-(イソプロポキシ-4-メチルフェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-5-イソプロポキシ-4-メチルフェニル)-N-イソプロポキシ-4-メチルフェニル-2-アミン	276	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-4-メチルフェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン

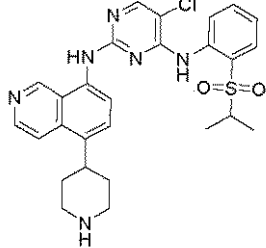
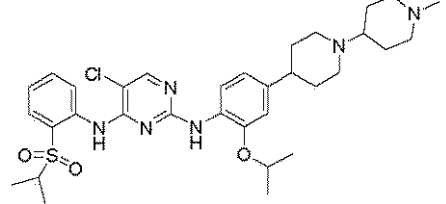
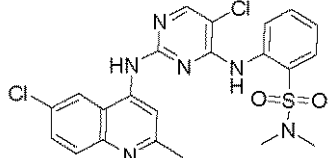
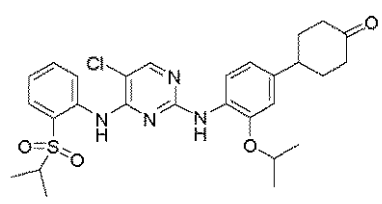
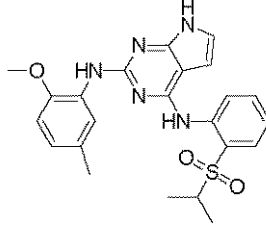
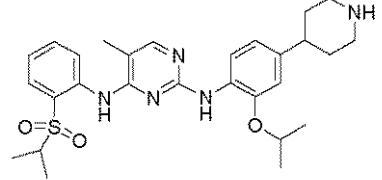
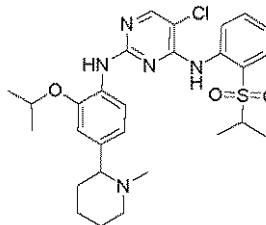
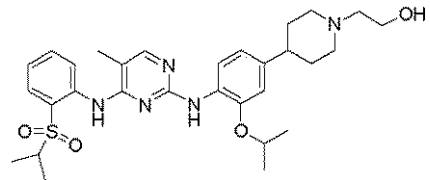
10

20

30

40

【表 4 4】

260		277	
5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシル)フェニル)-N2-(5-(ヒペリジン-4-イル)イソキノリン-8-イル)ヒペリジン-2, 4-ジアミン		5-クロロ-N2-(2-(イソプロポキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシル)フェニル)ヒペリジン-2, 4-ジアミン	
261		278	
2-[5-クロロ-2-(6-クロロ-2-メチルキノリン-4-イルアミノ)-ヒペリジン-4-イルアミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド		4-(4-(4-(2-(イソプロポキシル)フェニルアミノ)-5-クロロヒペリジン-2-イルアミノ)-3-イソプロポキシフェニル)シクロヘキサノン	
262		279	
N4-(2-(イソプロポキシル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)-7H-ヒペリジン[2, 3-d]ヒペリジン-2, 4-ジアミン		N2-(2-(イソプロポキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシル)フェニル)-5-メチルヒペリジン-2, 4-ジアミン	
263		280	
5-クロロ-N2-(2-(イソプロポキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシル)フェニル)ヒペリジン-2, 4-ジアミン		2-(4-(4-(4-(2-(イソプロポキシル)フェニルアミノ)-5-メチルヒペリジン-2-イルアミノ)-3-イソプロポキシフェニル)ヒペリジン-1-イル)エタノール	

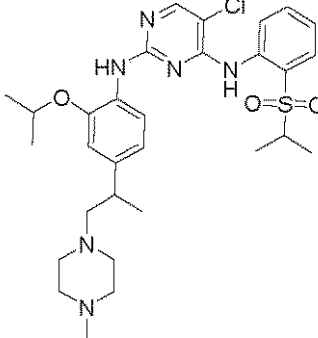
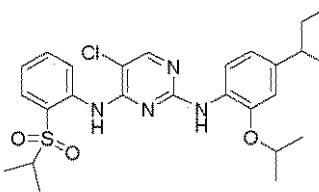
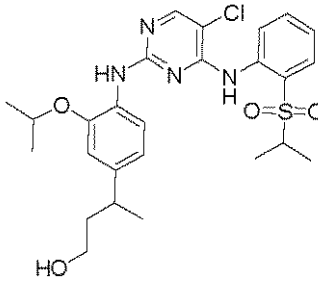
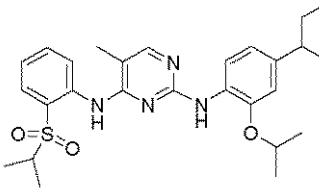
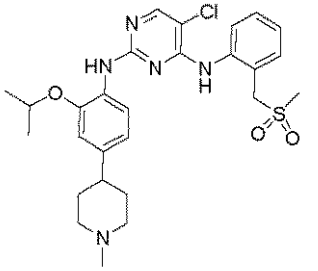
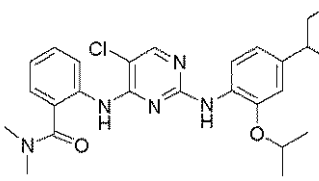
10

20

30

40

【表 4 5】

264	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパノ-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパノ-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン
265	 3-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-イソプロポキシフェニル)プロパノ-1-オール	 N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパノ-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン
266	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパノ-2-イル)フェニル)-N4-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	 2-(2-(2-イソプロポキシ-4-(1-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパノ-2-イル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド

10

20

30

40

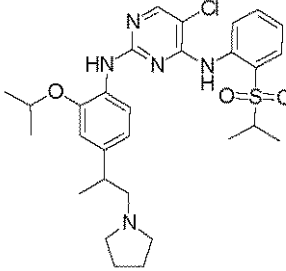
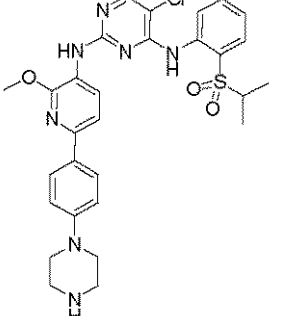
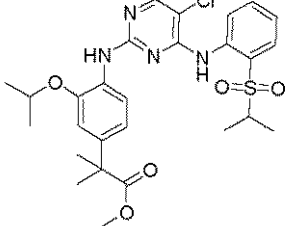
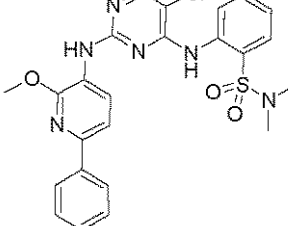
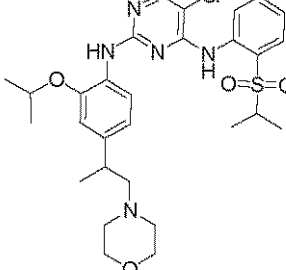
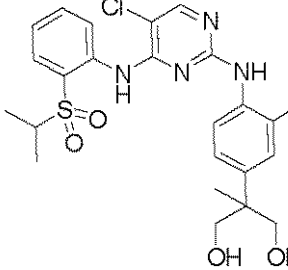
10

20

30

40

【表 47】

270	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-(4-(4-イソプロポキシフェニル)プロパ-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジ-アミン	287	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-6-(4-(4-ヘキサメチレン-1-イル)フェニル)ピリミジン-3-イル)ピリミジン-2, 4-ジ-アミン
271	 2-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-イソプロポキシフェニル)-2-メチルプロパン酸メチル	288	 2-(5-クロロ-2-(2-メトキシ-6-フェニルピリミジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
272	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-モルホリノプロパ-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジ-アミン	289	 2-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-イソプロポキシフェニル)-2-メチルプロパン-1, 3-ジ-オール

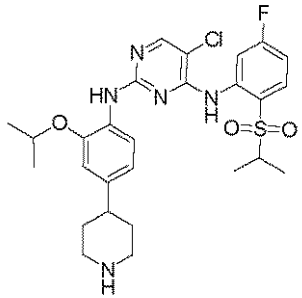
10

20

30

40

【表 4 8】

273	 5-クロロ-N4-(5-フルオロ-2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-イソプロポキシ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン		

10

20

30

40

からなる群から選択される化合物。

【請求項 16】

50

治療有効量の請求項 1～15 の何れか 1 項に記載された化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 17】

未分化リンパ腫キナーゼを阻害する方法であって、細胞または組織系、または哺乳動物の対象に、治療有効量の請求項 1～15 の何れか 1 項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩を投与し、それによって該キナーゼを阻害することを含む方法。

【請求項 18】

自己免疫疾患、移植疾患、感染性疾患または細胞増殖障害である、未分化リンパ腫キナーゼが介在する状態を処置する医薬の製造における、請求項 1～15 の何れか 1 項に記載された化合物、または所望により第 2 治療薬と混合したその医薬組成物の使用。

10

【請求項 19】

リンパ腫、骨肉腫、黒色腫、または乳癌、腎臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、卵巣癌、膵臓癌、神経の癌、肺癌、子宮癌または消化器の腫瘍である、細胞増殖障害を処置する医薬の製造における、請求項 1～15 の何れか 1 項に記載された化合物、または所望により第 2 治療薬と組み合わせたその医薬組成物の使用。

【請求項 20】

当該第 2 治療薬が化学療法薬である、請求項 19 に記載された使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

関連出願の相互引用

本出願は、米国仮特許出願第 60/869,299 号 (2006 年 12 月 8 日出願) (言及することによって、その全体が本明細書に組み込まれる) の利益を主張している。

【0002】

技術分野

本発明は、タンパク質キナーゼ阻害剤、より特定のには新規のピリミジンおよびピリジン誘導体およびその医薬組成物、および医薬としてのその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

背景技術

30

未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) は、受容体チロシンキナーゼのインシュリン受容体スーパーファミリーのメンバーであり、造血器腫瘍および非造血器腫瘍における発癌に関係している。神経芽細胞腫および神経膠芽腫において全長 ALK 受容体タンパク質の異常発現が報告されており、未分化大細胞リンパ腫において ALK 融合タンパク質が生じる。ALK 融合タンパク質の研究はまた、ALK 陽性悪性腫瘍を有する患者のための新規の治療的処置の可能性を上昇させる (Pulford et al., Cell. Mol. Life Sci. 61:2939-2953 (2004))。

【0004】

接着斑キナーゼ (FAK) は、インテグリン介在アウトサイドーイン・シグナルカスケード (integrin-mediated outside-in signal cascade) において、重要な酵素である (D. Schläpfer et al., Prog Biophys Mol Biol 1999, 71, 43578)。シグナル伝達カスケードのトリガーは、Y397 の自己リン酸化である。リン酸化された Y397 は、Src ファミリーのチロシンキナーゼのための SH2 ドッキング部位である；結合された c-Src キナーゼは、FAK 中の他のチロシン残基をリン酸化する。これらのうち、リン酸化された Y925 は、Grb2 小アダプタータンパク質の SH2 部位のための結合部位となる。Grb2 の FAK への直接結合は、下流の標的、例えば Ras-ERK2/MAP キナーゼ・カスケードの活性化のための重要な段階の一つである。

40

【0005】

ゼータ鎖関連タンパク質キナーゼ 70 (ZAP-70) は、タンパク質チロシンキナーゼファミリーのメンバーであり、慢性リンパ球性白血病 (CLL) において、予後に重要である可能性がある。ZAP-70 は、T 細胞および NK 細胞シグナル伝達において重要であることが知られているが、正常な末梢 B 細胞には存在せず、予後不良な未変異の CLL の多数において

50

発現され、変異されたIgVH遺伝子を有するほとんどの症例では存在しない。ZAP-70はまた、他のB細胞腫瘍の少数で発現される(Orchard et al., Leuk. Lymphoma 46:1689-98 (2005))。

【0006】

インシュリン様増殖因子(IGF-1)シグナルは、IGF-1受容体(IGF-1R)が支配的な要素である癌に大きく関係している。IGF-1Rは、腫瘍形質転換および悪性細胞の生存に重要であるが、正常な細胞増殖にも一部だが関係している。IGF-1Rの標的は、癌治療のための見込みのある選択肢であることを示唆している(Larsson et al., Br. J. Cancer 92:2097-2101 (2005))。

【先行技術文献】

10

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Pulford et al., Cell. Mol. Life Sci. 61:2939-2953 (2004)

【非特許文献2】D. Schlaepfer et al., Prog Biophys Mol Biol 1999, 71, 43578

【非特許文献3】Orchard et al., Leuk. Lymphoma 46:1689-98 (2005)

【非特許文献4】Larsson et al., Br. J. Cancer 92:2097-2101 (2005)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

明らかになったALK、FAK、ZAP-70およびIGF-1Rの疾患に関連する役割のために、ALK、FAK、ZAP-70および／またはIGF-1Rの阻害に応答する疾患を処置するおよび予防するのに有用である化合物について、継続的な要請がある。

20

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の開示

本発明は、新規のピリミジンおよびピリジン誘導体、その医薬組成物、および医薬としてのその使用に関する。

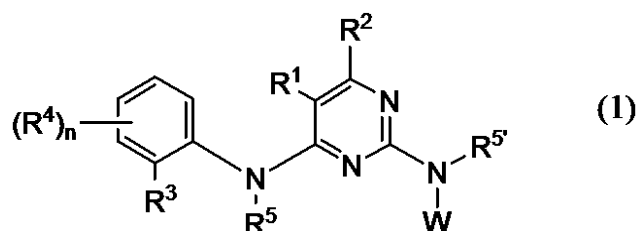
【発明を実施するための形態】

【0010】

一つの態様において、本発明は、式(1)：

30

【化1】

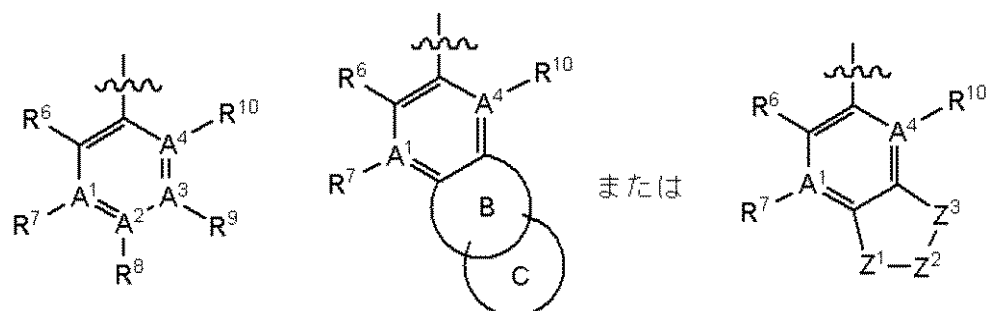


[式中、

Wは、

40

【化2】



50

であり；

A^1 および A^4 は、独立して、C または N であり；

A^2 および A^3 はそれぞれ C であるか、あるいは、 R^6 および R^7 が環を形成するとき A^2 および A^3 の一方が N であり；

B および C は、独立して、所望により置換されている 5～7 員の炭素環式環、アリール、N、O もしくは S を含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；

Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、独立して、 NR^{11} 、 $C=O$ 、 $CR-OR$ 、 $(CR_2)_{1-2}$ または $=C-R^{12}$ であり；

R^1 および R^2 は、独立して、ハロ、 OR^{12} 、 $NR(R^{12})$ 、 SR^{12} 、または所望により置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであるか、あるいは、 R^1 および R^2 の一方が H であり；

R^3 は、 $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$ 、 $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$ 、 $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$ 、 $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ またはシアノであり；

R^4 、 R^6 、 R^7 および R^{10} は、独立して、所望により置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニル； OR^{12} 、 $NR(R^{12})$ 、ハロ、ニトロ、 SO_2R^{12} 、 $(CR_2)_pR^{13}$ または X であるか、あるいは、 R^4 、 R^7 および R^{10} は、独立して H であり；

R、 R^5 および R^5' は、独立して、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^8 および R^9 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ハロまたは X であるか、あるいは、 R^1 および R^2 が環を形成するとき R^8 および R^9 の一方が H であり；ただし、 R^8 および R^9 の一方が X であり；

あるいは、炭素原子に結合しているとき、 R^1 および R^2 、または R^6 および R^7 、 R^7 および R^8 、または R^9 および R^{10} は、所望により置換されている 5～7 員の単環式または縮合炭素環式環、アリール、または、N、O および／または S を含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成してもよく、あるいは、N に結合しているとき、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、存在せず；

R^{11} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $(CR_2)_pCO_{1-2}R$ 、 $(CR_2)_pOR$ 、 $(CR_2)_pR^{13}$ 、 $(CR_2)_pNRR^{12}$ 、 $(CR_2)_pCONRR^{12}$ または $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$ であり；

R^{12} および R^{13} は、独立して、所望により置換されている 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環式環、または、N、O および／または S を含む 5～7 員のヘテロ環式環；アリールまたはヘテロアリールであるか；あるいは、 R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキルであり；

X は、 $(CR_2)_qY$ 、シアノ、 $CO_{1-2}R^{12}$ 、 $CONR(R^{12})$ 、 $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$ 、 $CONR(CR_2)_pOR^{12}$ 、 $CONR(CR_2)_pSR^{12}$ 、 $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ 、または $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$ であり；

Y は、所望により置換されている 3～12 員の炭素環式環、5～12 員のアリール、または、N、O および／または S を含み、かつ $(CR_2)_qY$ における q が 0 であるときヘテロアリールまたはヘテロ環式環の炭素原子を介して A^2 または A^3 またはこれらの両方に結合している 5～12 員のヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；

n、p および q は、独立して、0～4 である。]

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0011】

上記の式(1)において、 R^1 は、ハロまたは C_{1-6} アルキルであってもよく； R^2 は、H または NH_2 であるか；または R^1 および R^2 は、一体となって、所望により置換されている 5～6 員のアリール、または、1～3 個の窒素原子を含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成する。別の例において、式(1)における R^3 は、 SO_2R^{12} 、 SO_2NH_2 、 SO_2NRR^{12} 、 CO_2NH_2 、 $CONRR^{12}$ 、 $CO_{1-2}R^{12}$ 、またはシアノであってもよく； R^{12} は、 C_{1-6} アルキル、所望により置換されている C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリ

10

20

30

40

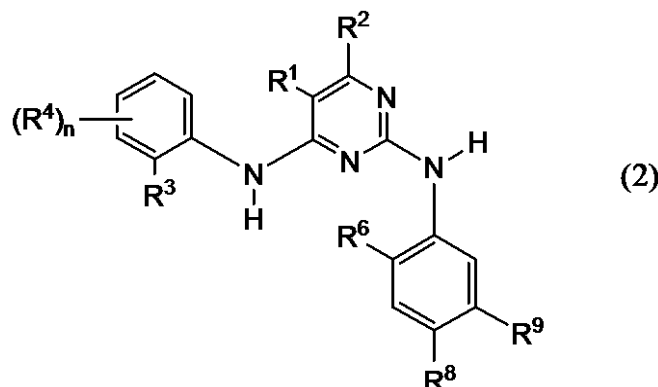
50

ジニル、モルホリニルまたはアゼチジニルである。さらに別の例において、式(1)における R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^7 および R^{10} は独立してHであり、 n は0である。別の例において、式(1)における R^6 は、ハロまたは OR^{12} であってもよく、 R^{12} は C_{1-6} アルキルである。

【0012】

一つの態様において、本発明は、式(2)：

【化3】



10

[式中、

R^1 は、ハロまたは C_{1-6} アルキルであり、

20

R^2 は、Hであるか、あるいは

R^1 および R^2 は、一体となって、1個または2個の窒素原子を含む、所望により置換されている5～6員のヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成し；

R^6 は、イソプロポキシまたはメトキシであり；

R^8 および R^9 の一方が $(CR_2)_q Y$ であり、他方が C_{1-6} アルキル、シアノ、 $CO_{1-2}R^{12}$ 、 $CONR(R^{12})$ または $CONR(CR_2)_p NR(R^{12})$ であり；

Y は、所望により置換されている C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、またはフェニルであるか、あるいは、 Y は、ピリジル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、ヘプタメチレンイミン、またはオクタメチレンイミンであり、これらはそれぞれ、 $(CR_2)_q Y$ における q が0であるとき1個の炭素原子を介して該フェニル環に結合しており；

30

n は、0～1であり；

q は、0～4である。]

を有する化合物を提供する。

【0013】

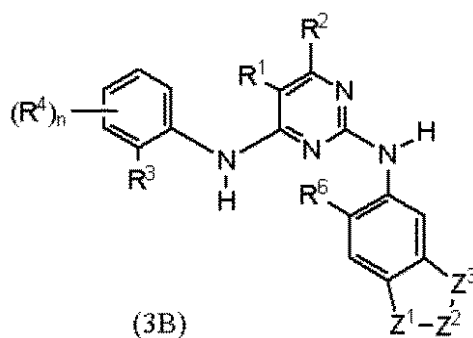
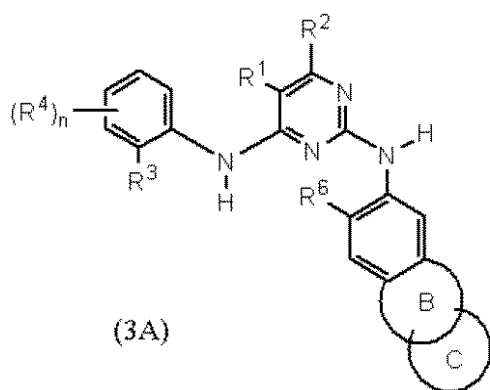
上記の式(2)において、 R^8 および R^9 の一方が $(CR_2)_q Y$ であってもよく、他方が C_{1-6} アルキルであり； n および q は独立して0である。幾つかの例において、 Y は、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼチジニルである。別の例において、 R^1 はハロまたは C_{1-6} アルキルであり； R^2 はHである。

40

【0014】

別の態様において、本発明は、式(3A)または(3B)：

【化 4】

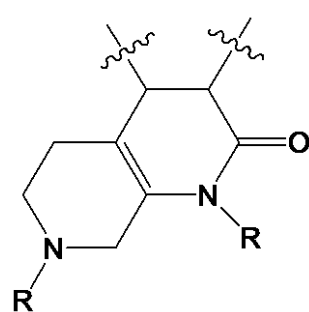


10

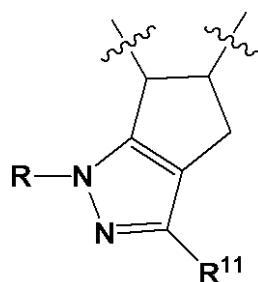
[式中、

BおよびCは、一体となって、

【化 5】



または

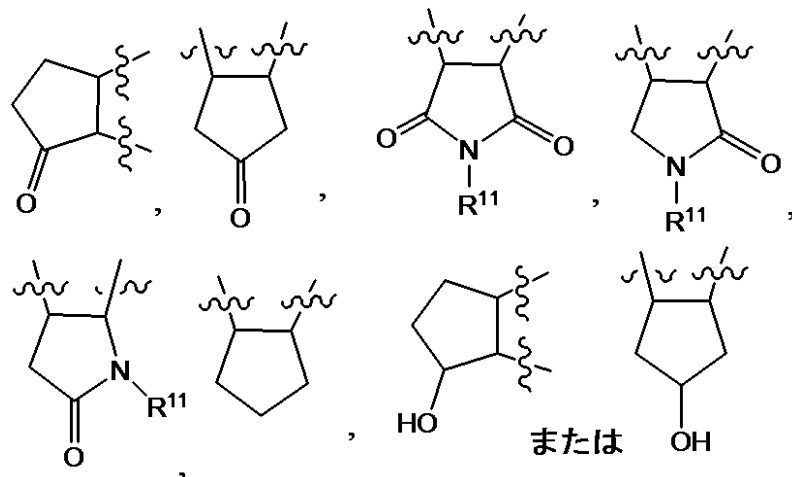


20

を形成し；

Z¹、Z²およびZ³は、一体となって、

【化 6】



30

またはその互変異性体を形成し；

R¹は、ハロまたはC₁ - 6アルキルであり、R²はHであるか、あるいは、R¹およびR²は、一体となって、所望により置換されている5～7員の炭素環式環、アリール、または、N、Oおよび／またはSを含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成し；R⁶は、イソプロポキシまたはメトキシである。]

を有する化合物を提供する。

【0015】

上記の(3A)または(3B)において、R¹¹は、それぞれ、(CR₂)_pCO₁₋₂R、(CR₂)_pOR、(CR₂)_pR¹³、(CR₂)_pNRR¹²または(CR₂)_pCONRR

50

^{1 2}であってもよく；

R および R^{1 2} は、独立して、H または C₁ - 6 アルキルであり；

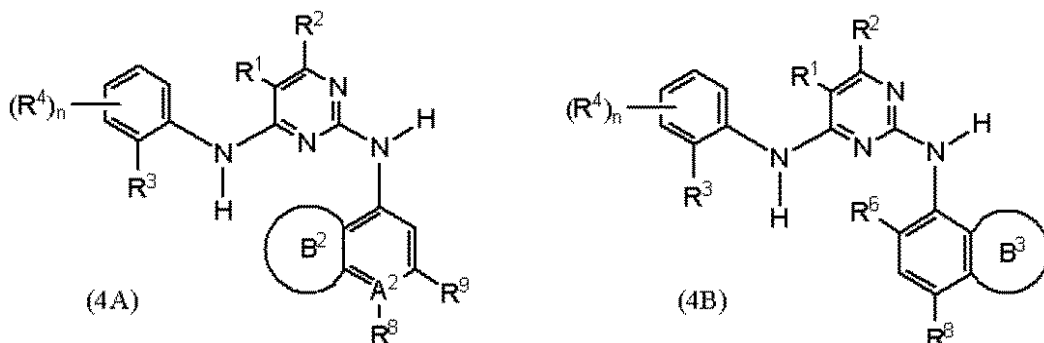
R^{1 3} は、所望により置換されているピペリジニル、アゼチジル、テトラヒドロピラニル、シクロヘキシル、モルホリニル、ピロリジニル、ヘプタメチレンイミン、オクタメチレンイミン、二環式アミンまたはジアミン誘導体、キヌクリジン-3-イル、8-メチル-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタ-6-イル、または9-メチル-9-アザ-ビスクロ[4.2.1]ノナン-7-イルである。

【0016】

さらに別の態様において、本発明は、式(4A)または式(4B)：

【化7】

10



20

[式中、

R¹ は、ハロまたは C₁ - 6 アルキルであり、

R² は H であるか、あるいは

R¹ および R² は、一体となって、所望により置換されている 5～7 員の炭素環式環、アリール、または、N、O および / または S を含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成し；

R⁶ は、イソプロポキシまたはメトキシであり；

B² および B³ は、独立して、所望により置換されている 5～6 員のアリールまたは N、O もしくは S を含むヘテロアリールである。]

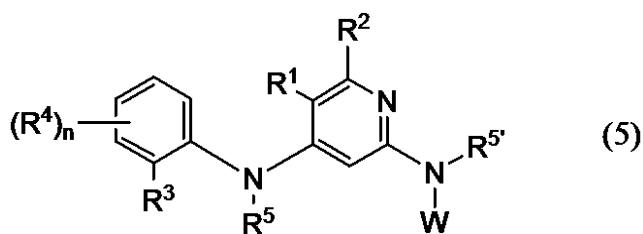
を有する化合物を提供する。

【0017】

30

別の態様において、本発明は、式(5)：

【化8】

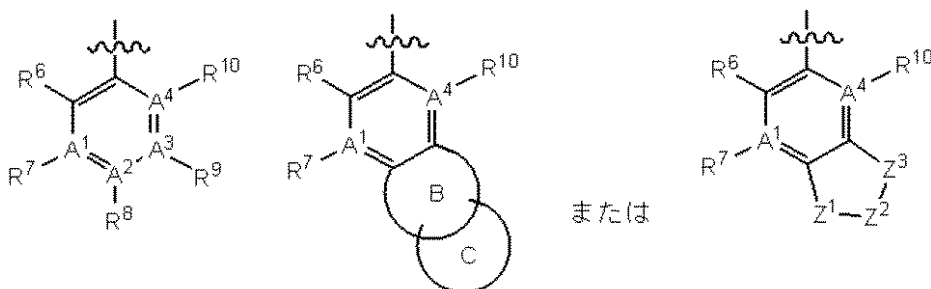


40

[式中、

W は、

【化9】



または

50

であり；

A^1 および A^4 は、独立して、C または N であり；

A^2 および A^3 はそれぞれ C であるか、あるいは、 R^6 および R^7 が環を形成するとき A^2 および A^3 の一方が N であり；

B および C は、独立して、所望により置換されている 5～7 員の炭素環式環、アリール、N、O もしくは S を含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；

Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、独立して、 NR^{11} 、 $C=O$ 、 $CR-OR$ 、 $(CR_2)_{1-2}$ または $=C-R^{12}$ であり；

R^1 および R^2 は、独立して、ハロ、 OR^{12} 、 $NR(R^{12})$ 、 SR^{12} 、または所望により置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであるか、あるいは、 R^1 および R^2 の一方が H であり；

R^3 は、 $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$ 、 $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$ 、 $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$ 、 $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ またはシアノであり；

R^4 、 R^6 、 R^7 および R^{10} は、1 個の炭素原子に結合しているとき、独立して、H、所望により置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニル； OR^{12} 、 $NR(R^{12})$ 、ハロ、ニトロ、 SO_2R^{12} 、 $(CR_2)_pR^{13}$ または X であり；ただし、 R^6 および R^7 は同時に H ではなく；

R 、 R^5 および R^5' は、独立して、H または C_{1-6} アルキルであり；

R^8 および R^9 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ハロまたは X であるか、あるいは、 R^8 および R^9 の一方が H であり；ただし R^8 および R^9 の一方が X であり；

あるいは、 R^1 および R^2 、または、 R^6 および R^7 、 R^7 および R^8 、または、 R^9 および R^{10} が、1 個の炭素原子に結合しているとき、所望により置換されている 5～7 員の単環式または縮合炭素環式環、アリール、または、N、O および／または S を含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成してもよく、あるいは、N に結合しているとき、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、存在せず；

R^{11} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $(CR_2)_pCO_{1-2}R$ 、 $(CR_2)_pOR$ 、 $(CR_2)_pR^{13}$ 、 $(CR_2)_pNRR^{12}$ 、 $(CR_2)_pCONRR^{12}$ または $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$ であり；

R^{12} および R^{13} は、独立して、所望により置換されている 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環式環、または、N、O および／または S を含む 5～7 員のヘテロ環式環；アリールまたはヘテロアリールであるか；あるいは、 R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキルであり；

X は、 $(CR_2)_qY$ 、シアノ、 $CO_{1-2}R^{12}$ 、 $CONR(R^{12})$ 、 $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$ 、 $CONR(CR_2)_pOR^{12}$ 、 $CONR(CR_2)_pSR^{12}$ 、 $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ 、または $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$ であり；

Y は、所望により置換されている 3～12 員の炭素環式環、5～12 員のアリール、または、N、O および／または S を含み、かつ $(CR_2)_qY$ において q が 0 であるときヘテロアリールまたはヘテロ環式環の炭素原子を介して A^2 または A^3 またはこれらの両方に結合している 5～12 員のヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；

n、p および q は、独立して、0～4 である。]

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0018】

さらに別の態様において、本発明は、式(1)、(2)、(3A)、(3B)、(4A)、(4B)または(5)を有する化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0019】

さらに別の態様において、本発明は、ALK、FAK、ZAP-70 および／または IGF-1R を調節する方法であって、それが必要な系または対象に、治療有効量の式(1)、(2)、(3A)、(3B)、(4A)、(4B)または(5)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、あ

10

20

30

40

50

るいはその医薬組成物を投与し、それによって当該ALK、FAK、ZAP-70および／またはIGF-1Rを調節する方法を提供する。本発明はまた、ALK、FAK、ZAP-70および／またはIGF-1Rの阻害に応答する状態を処置し、寛解させ、または予防する方法であって、該処置が必要な系または対象に、有効量の式(1)、(2)、(3A)、(3B)、(4A)、(4B)または(5)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは所望により第2治療薬と組み合わせたその医薬組成物を投与し、それによって該状態を処置することを含む方法を提供する。あるいは、本発明は、ALK、FAK、ZAP-70および／またはIGF-1Rが介在する状態を処置する医薬の製造における、式(1)、(2)、(3A)、(3B)、(4A)、(4B)または(5)を有する化合物の使用を提供する。特定の態様において、本発明の化合物は、単独で、または、ALKが介在する状態を処置する第2治療薬と組み合わせて用いられ得る。ここで、該状態は、自己免疫疾患、移植疾患、感染性疾患または細胞増殖障害である。

10

【0020】

さらに、本発明は、細胞増殖障害を処置する方法であって、該処置が必要な系または対象に、式(1)、(2)、(3A)、(3B)、(4A)、(4B)または(5)を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは所望により第2治療薬と組み合わせた医薬組成物を投与し、それによって該状態を処置する方法を提供する。あるいは、本発明は、細胞増殖障害を処置する医薬の製造における、式(1)、(2)、(3A)、(3B)、(4A)、(4B)または(5)を有する化合物の使用を提供する。特定の例において、本発明の化合物は、単独で、または細胞増殖障害を処置する化学療法薬と組み合わせて用いられ得る。該障害は、リンパ腫、骨肉腫、黒色腫、または、乳癌、腎臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、

20

【0021】

上記の本発明の化合物を使用する方法において、式(1)、(2)、(3A)、(3B)、(4A)、(4B)または(5)を有する化合物は、細胞または組織を含む系に、または哺乳動物の対象に、例えばヒトまたは動物に投与され得る。

【0022】

定義

“アルキル”は、1個の基および他の基(例えばハロ置換アルキルおよびアルコキシ)の構成要素として記載し、また、直鎖であっても分枝であってもよい。本明細書で用いられる、所望により置換されているアルキル、アルケニルまたはアルキニルは、所望によりハロゲン化されていてもよく(例えば CF_3)、または、1個以上の置換された炭素を有していてもよく、または、ヘテロ原子、例えばNR、OまたはSと置き換えられた炭素を有していてもよい(例えば $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、アルキルチオール、チオアルコキシ、アルキルアミン類など)。

30

【0023】

“アリール”は、炭素原子を含む単環式または縮合二環式芳香環を言う。“アリーレン”は、アリール基から誘導される二価の基を意味する。例えば、アリール基は、フェニル、インデニル、インダニル、ナフチル、または、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルであってもよく、所望によりオルト位、メタ位またはパラ位で置換されていてもよい。

40

【0024】

本明細書で用いられる“ヘテロアリール”は、1個以上の環員がヘテロ原子であるときの、上記アリールと定義される。ヘテロアリール類の例は、ピリジル、ピラジニル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾ[1,3]ジオキソール、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリミジニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピロリル、イソキノリニル、プリニル、チアゾリル、テトラジニル、ベンゾチアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなどを含み、これらに限定されない。

【0025】

50

本明細書で用いられる“炭素環式環”は、所望により、例えば＝Oで置換されていてもよい、炭素原子を含む飽和または部分的に不飽和の、単環式、縮合二環式または架橋多環式環を言う。炭素環式環の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピレン、シクロヘキサノンなどを含み、これらに限定されない。

【0026】

本明細書で用いられる“ヘテロ環式環”は、1個以上の環炭素がヘテロ原子であるときの、上記炭素環式環と定義される。例えば、ヘテロ環式環は、N、O、S、－N＝、－S－、－S(O)－、－S(O)₂－、または－NR－(ここで、Rは、水素、C₁－4アルキルまたは保護基であり得る。)を含み得る。ヘテロ環式環の例は、モルホリノ、ピロリジニル、ピロリジニル－2－オン、ペラジニル、ペリジニル、ペリジニルオン(piperidinyllone)、1,4－ジオキサ－8－アザースピロ[4.5]デカ－8－イル、1,2,3,4－テトラヒドロキノリニルなどを含み、これらに限定されない。本明細書で用いられるヘテロ環式環は、二環式アミン類および二環式ジアミン類を含んでいてもよい。

【0027】

本明細書で用いられる用語“共投与”または“組み合わせ投与”などは、1人の患者への複数の選択された治療薬の投与を含むことを意味し、また、これらの薬物が、必ずしも同じ投与経路によって、または同時に投与されない処置レジメを含むことを意図している。

【0028】

本明細書で用いる用語“薬学的組み合わせ”は、複数活性成分の混合または組み合わせから得られる製品を言い、また、複数活性成分の固定化された組み合わせおよび固定化されていない組み合わせの双方を含む。用語“固定化された組み合わせ”は、複数活性成分、例えば式(1)の化合物および併用薬が、両方とも、一人の患者に、1つのものまたは投与形で、同時に投与されることを意味する。用語“固定化されていない組み合わせ”は、複数活性成分、例えば式(1)の化合物および併用薬が、別個のものとして、一人の患者に、同時に、一緒に(concurrently)または特定の時間制限なしで連続して、両方とも投与されることを意味する。ここで、このような投与は、患者の身体中で、複数活性成分の治療有効量を提供する。後者はまた、例えば3種以上の活性成分の投与である、カクテル療法に適用される。

【0029】

用語“治療有効量”は、細胞、組織、臓器、系、動物またはヒトにおいて生物学的または医学的応答をもたらす、研究者、獣医、医師または他の臨床医によって求められる対象化合物の量を意味する。

【0030】

対象化合物についての用語“投与”または“投与する”は、本発明の化合物およびそのプロドラッグを、処置が必要な対象に提供することを意味する。

【0031】

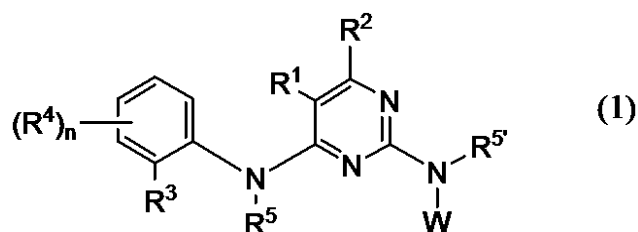
本発明の実施態様

本発明は、新規のピリミジンおよびピリジン誘導体、およびその医薬組成物、および該化合物の使用方法を提供する。

【0032】

一つの態様において、本発明は、式(1)：

【化10】



10

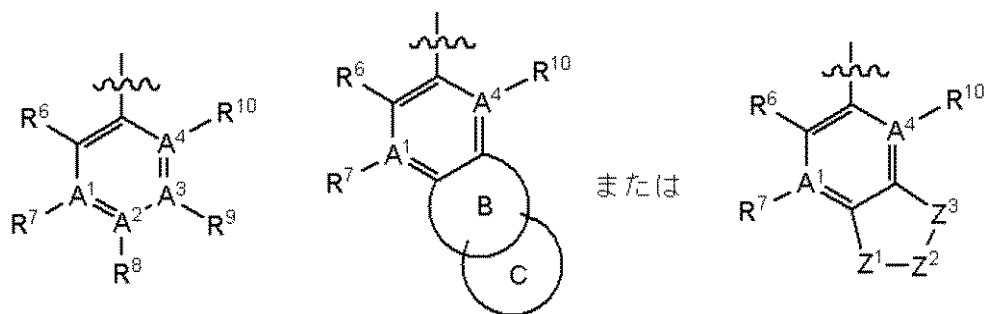
20

30

40

50

[式中、
Wは、
【化11】



10

であり；

A^1 および A^4 は、独立して、C または N であり；

A^2 および A^3 はそれぞれ C であるか、あるいは、 R^6 および R^7 が環を形成するとき A^2 および A^3 の一方が N であり；

B および C は、独立して、所望により置換されている 5～7 員の炭素環式環、アリール、N、O もしくは S を含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；

Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、独立して、 NR^{11} 、 $C=O$ 、 $CR-OR$ 、 $(CR_2)_{1-2}$ または $=C-R^{12}$ であり；

20

R^1 および R^2 は、独立して、ハロ、 OR^{12} 、 $NR(R^{12})$ 、 SR^{12} 、または所望により置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルであるか、あるいは、 R^1 および R^2 の一方が H であり；

R^3 は、 $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$ 、 $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$ 、 $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$ 、 $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ またはシアノであり；

R^4 、 R^6 、 R^7 および R^{10} は、独立して、所望により置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニル； OR^{12} 、 $NR(R^{12})$ 、ハロ、ニトロ、 SO_2R^{12} 、 $(CR_2)_pR^{13}$ または X であるか、あるいは、 R^4 、 R^7 および R^{10} は、独立して H であり；

R、 R^5 および $R^{5'}$ は、独立して、H または C_{1-6} アルキルであり；

30

R^8 および R^9 は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、ハロまたは X であるか、あるいは、 R^1 および R^2 が環を形成するとき R^8 および R^9 の一方が H であり；ただし、 R^8 および R^9 の一方が X であり；

あるいは、炭素原子に結合しているとき、 R^1 および R^2 、または R^6 および R^7 、 R^7 および R^8 、または R^9 および R^{10} は、所望により置換されている 5～7 員の単環式または縮合炭素環式環、アリール、または、N、O および / または S を含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成してもよく、あるいは、N に結合しているとき、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、存在せず；

R^{11} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $(CR_2)_pCO_{1-2}R$ 、 $(CR_2)_pOR$ 、 $(CR_2)_pR^{13}$ 、 $(CR_2)_pNRR^{12}$ 、 $(CR_2)_pCONRR^{12}$ または $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$ であり；

40

R^{12} および R^{13} は、独立して、所望により置換されている 3～7 員の飽和または部分的に不飽和の炭素環式環、または、N、O および / または S を含む 5～7 員のヘテロ環式環；アリールまたはヘテロアリールであるか；あるいは、 R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキルであり；

X は、 $(CR_2)_qY$ 、シアノ、 $CO_{1-2}R^{12}$ 、 $CONR(R^{12})$ 、 $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$ 、 $CONR(CR_2)_pOR^{12}$ 、 $CONR(CR_2)_pSR^{12}$ 、 $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ 、または $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$ であり；

Y は、所望により置換されている 3～12 員の炭素環式環、5～12 員のアリール、または、N、O および / または S を含む、かつ $(CR_2)_qY$ における q が 0 であるときヘテロ

50

アリールまたはヘテロ環式環の炭素原子を介して A^2 または A^3 またはこれらの両方に結合している 5～12 員のヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；

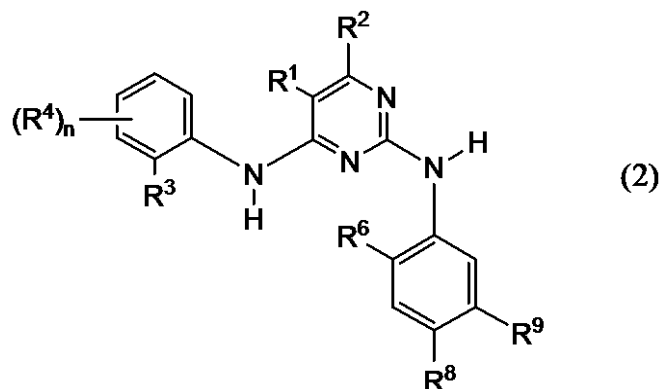
n 、 p および q は、独立して、0～4 である。]

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0033】

一つの態様において、本発明は、式(2)：

【化12】



[式中、

R^1 は、ハロまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^2 は、Hであるか、あるいは

R^1 および R^2 は、一体となって、1個または2個の窒素原子を含む、所望により置換されている 5～6 員のヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成し；

R^6 は、イソプロポキシまたはメトキシであり；

R^8 および R^9 の一方が $(CR_2)_q Y$ であり、他方が C_{1-6} アルキル、シアノ、 $CO_{1-2} R^{12}$ 、 $CONR(R^{12})$ または $CONR(CR_2)_p NR(R^{12})$ であり；

Y は、所望により置換されている C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、またはフェニルであるか、あるいは、 Y は、ピリジル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、ヘプタメチレンイミン、またはオクタメチレンイミンであり、これらはそれぞれ、 $(CR_2)_q Y$ における q が 0 であるとき 1 個の炭素原子を介して該フェニル環に結合しており；

n は、0～1 であり；

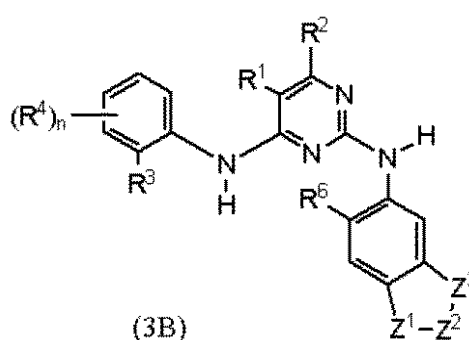
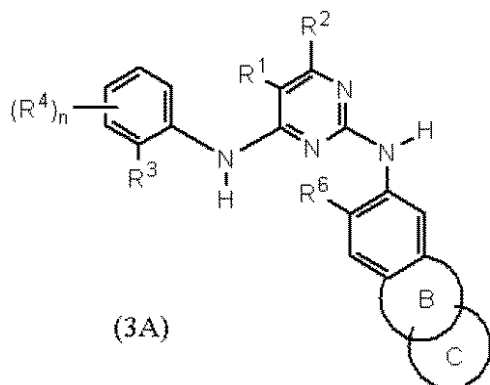
q は、0～4 である。]

を有する化合物を提供する。

【0034】

別の態様において、本発明は、式(3A)または(3B)：

【化13】

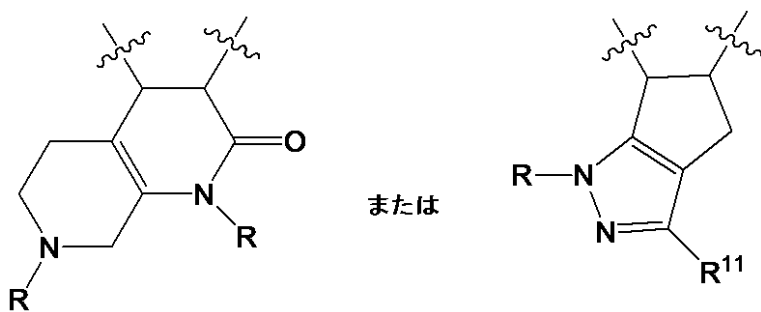


[式中、

50

BおよびCは、一体となって、

【化14】

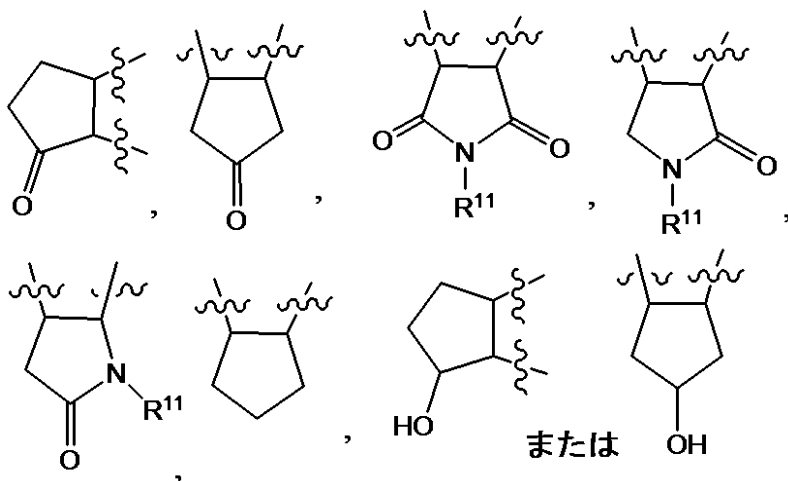


10

を形成し；

Z¹、Z²およびZ³は、一体となって、

【化15】



20

またはその互変異性体を形成し；

R¹は、ハロまたはC₁ - 6アルキルであり、

R²はHであるか、あるいは、

R¹およびR²は、一体となって、所望により置換されている5～7員の炭素環式環、アリール、または、N、Oおよび／またはSを含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成し；

30

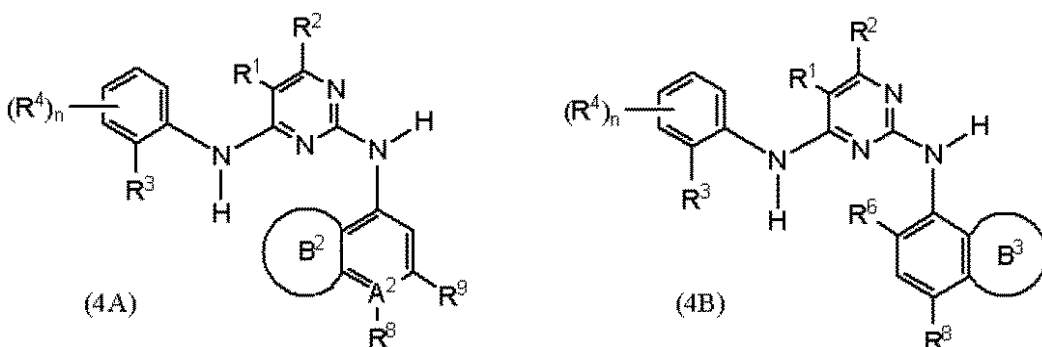
R⁶は、イソプロポキシまたはメトキシである。]

を有する化合物を提供する。

【0035】

さらに別の態様において、本発明は、式(4A)または式(4B)：

【化16】



40

[式中、

R¹は、ハロまたはC₁ - 6アルキルであり、

R²はHであるか、あるいは

R¹およびR²は、一体となって、所望により置換されている5～7員の炭素環式環、ア

50

リール、または、N、Oおよび／またはSを含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成し；

R⁶は、イソプロポキシまたはメトキシであり；

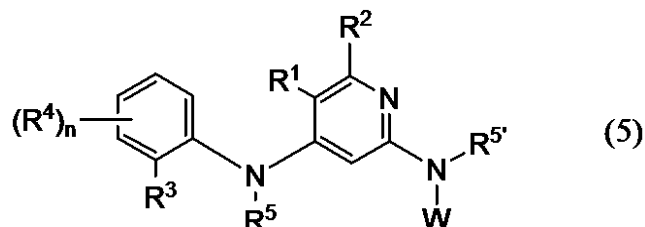
B²およびB³は、独立して、所望により置換されている5～6員のアリールまたはN、OもしくはSを含むヘテロアリールである。]

を有する化合物を提供する。

【0036】

別の態様において、本発明は、式(5)：

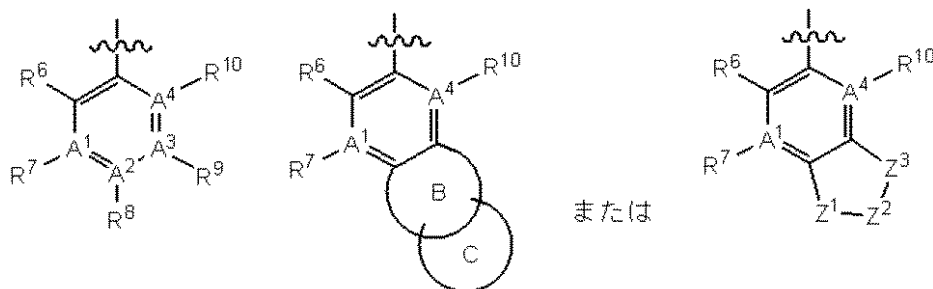
【化17】



[式中、

Wは、

【化18】



であり；

A¹およびA⁴は、独立して、CまたはNであり；

A²およびA³はそれぞれCであるか、あるいは、R⁶およびR⁷が環を形成するときA²およびA³の一方がNであり；

BおよびCは、独立して、所望により置換されている5～7員の炭素環式環、アリール、N、OもしくはSを含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；

Z¹、Z²およびZ³は、独立して、NR¹¹、C=O、CR-OR、(CR₂)₁₋₂または=C-R¹²であり；

R¹およびR²は、独立して、ハロ、OR¹²、NR(R¹²)、SR¹²、または所望により置換されているC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニルであるか、あるいは、R¹およびR²の一方がHであり；

R³は、(CR₂)₀₋₂SO₂R¹²、(CR₂)₀₋₂SO₂NR(R¹²)、(CR₂)₀₋₂CO₁₋₂R¹²、(CR₂)₀₋₂CONR(R¹²)またはシアノであり；

R⁴、R⁶、R⁷およびR¹⁰は、1個の炭素原子に結合しているとき、独立して、H、所望により置換されているC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニル；OR¹²、NR(R¹²)、ハロ、ニトロ、SO₂R¹²、(CR₂)_pR¹³またはXであり；ただし、R⁶およびR⁷は同時にHではなく；

R、R⁵およびR^{5'}は、独立して、HまたはC₁₋₆アルキルであり；

R⁸およびR⁹は、独立して、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、ハロまたはXであるか、あるいは、R⁸およびR⁹の一方がHであり；ただしR⁸およびR⁹の一方がXであり；

あるいは、R¹およびR²、または、R⁶およびR⁷、R⁷およびR⁸、または、R⁹およびR¹⁰が、1個の炭素原子に結合しているとき、所望により置換されている5～7員

10

20

30

40

50

の単環式または縮合炭素環式環、アリール、または、N、Oおよび／またはSを含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環を形成してもよく、あるいは、Nに結合しているとき、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} は、存在せず；

R^{11} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $(CR_2)_p CO_{1-2}R$ 、 $(CR_2)_p OR$ 、 $(CR_2)_p R^{13}$ 、 $(CR_2)_p NRR^{12}$ 、 $(CR_2)_p CONRR^{12}$ または $(CR_2)_p SO_{1-2}R^{12}$ であり；

R^{12} および R^{13} は、独立して、所望により置換されている3～7員の飽和または部分的に不飽和の炭素環式環、または、N、Oおよび／またはSを含む5～7員のヘテロ環式環；アリールまたはヘテロアリールであるか；あるいは、 R^{12} は、H、 C_{1-6} アルキルであり；

Xは、 $(CR_2)_q Y$ 、シアノ、 $CO_{1-2}R^{12}$ 、 $CONR(R^{12})$ 、 $CONR(CR_2)_p NR(R^{12})$ 、 $CONR(CR_2)_p OR^{12}$ 、 $CONR(CR_2)_p SR^{12}$ 、 $CONR(CR_2)_p S(O)_{1-2}R^{12}$ 、または $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_p OR^{12}$ であり；

Yは、所望により置換されている3～12員の炭素環式環、5～12員のアリール、または、N、Oおよび／またはSを含み、かつ $(CR_2)_q Y$ においてqが0であるときヘテロアリールまたはヘテロ環式環の炭素原子を介して A^2 または A^3 またはこれらの両方に結合している5～12員のヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；

n、pおよびqは、独立して、0～4である。]

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0037】

上記のそれぞれの式において、Yまたは R^{13} は、独立して、ヘテロ環式環であってもよく、該環は、二環式アミンであっても二環式ジアミンであってもよい。二環式アミンおよび二環式ジアミンの例は、所望により置換されているヘキサメチレンイミン；ヘプタメチレンイミン；キヌクリジン；3-アザビシクロ(3,3,0)オクタン；3,8-ジアザビシクロ[3,2,1]オクタン；オクタヒドロ-1H-ピリド[3,4-C]アゼピン；オクタヒドロピロリジン；6-アザビシクロ[3,2,1]オクタン；3-アザビシクロ[3,2,1]オクタン；2,5-ジアザビシクロ[2,2,1]ヘプタン；1-アザビシクロ[2,2,1]ヘプタン；2-アザビシクロ[2,2,1]ヘプタン；1,4-ジアザビシクロ[4,4,0]デカン；1,4-ジアザビシクロ[4,3,0]ノナン；1-アザビシクロ[3,2,1]オクタン；3-アザビシクロ[3,3,0]オクタン；8-アザビシクロ[3,2,1]オクタン；3,9-ジアザビシクロ[4,2,1]ノナン；オクタヒドロピロロ[3,4-C]ピロール；オクタヒドロピロロ[3,4-B]ピロール；ヘキサヒドロピロロ[3,2-B]ピロール；ヘキサヒドロピロロ[3,2-C]ピロール；1,4-ジアザビシクロオクタン；1,5-ジアザビシクロオクタン；3,7-ジアザビシクロ[4,2,0]オクタン；3,7-ジアザビシクロ[3,3,1]ノナン；オクタヒドロピロロ[3,4-C]ピリジン；オクタヒドロピロロ[3,4-B]ピリジン；オクタヒドロシクロペンタ[C]ピロリジン；ヘキサヒドロシクロペンタ[C]ピロリジン；8-アザビシクロ[3,2,1]オクタン；デカヒドロキノリン；デカヒドロイソキノリン；デカヒドロピリド[3,4-B]アゼピン；デカヒドロピリド[4,3-B]アゼピン；9-アザビシクロ[3,3,1]ノナン；ビスピジン；3-アザビシクロ[3,1,0]ヘキサン；8-アザビシクロ[3,2,1]オクタン；2-アザビシクロ[3.3.1]ノナン；テトラヒドロキノリン；テトラヒドロイソキノリン；2,5-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン；デカヒドロ-2,7-ナフチリジン；1,4-ジアゼパン；アゾナン；オクタヒドロ-1H-インドール；オクタヒドロ-1H-イソインドール；2-アザビシクロ[3,3,0]オクタン；6-アザビシクロ[3,2,1]オクタン；7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン；デカヒドロピラジノ[1,2-a]アゼピン；3,8-ジアザビシクロ[3,2,1]オクタン；3-アザビシクロ[3,2,1]オクタン；3-アザトリシクロ[4,2,1,0(2,5)]ノナン；2,6-ジアザスピロ[3,5]ノナン；6-アザビシクロ[2,1,0]ヘキサンなどを含み、これらに限定されない。

【0038】

上記のそれぞれの式において、不斉炭素原子は何れも、(R)-、(S)-または(R,S)

10

20

30

40

50

一配置で存在し得る。従って、本化合物は、異性体の混合物として、または純粋な異性体、例えば純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在し得る。さらに、本発明は、本発明の化合物の可能性のある互変異性体を含む。

【0039】

上記のそれぞれの式において、所望により置換された部分はそれぞれ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニルまたは $C_3 - 6$ アルキニルで置換されていてもよく、これらはそれぞれ、所望によりハロゲン化されていてもよく、あるいは、所望によりN、S、O、またはそれらの組み合わせで置き換えられた(例えば、ヒドロキシル $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルコキシ $C_1 - C_8$ アルキル)；あるいは、先に記載したハロ、アミノ、アミジノ、 $C_1 - 6$ アルコキシ；ヒドロキシル、メチレンジオキシ、カルボキシ； $C_1 - 8$ アルキルカルボニル、 $C_1 - 8$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $C_1 - 8$ アルキルカルバモイル、スルファモイル、シアノ、オキソ、ニトロ、または所望により置換されている炭素環式環、ヘテロ環式環、アリールもしくはヘテロアリールで置換された炭素有していてもよい。

【0040】

薬理および有用性

本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩は、細胞なしのキナーゼアッセイおよび細胞アッセイにおいてin vitroで試験したとき、有益な薬理的性質を示し、従って、それらは医薬として有用である。

【0041】

一つの態様において、式(1)、(2)、(3A)、(3B)、(4A)、(4B)または(5)の化合物は、未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)およびNPM-ALK融合タンパク質のチロシンキナーゼ活性を阻害し得る。このタンパク質チロシンキナーゼは、ヌクレオフォスミン(NPM)およびALKの遺伝子融合に由来し、ALKリガンドに独立のタンパク質チロシンキナーゼ活性をもたらす。NPM-ALKは、例えば未分化大細胞リンパ腫(ALCL)および非ホジキンリンパ腫(NHL)、特にALK+NHLまたはアルコマ(Alkomas)、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍(IMT)および神経芽細胞腫において、血液疾患および腫瘍性疾患を引き起こす造血細胞および他のヒトの細胞におけるシグナル伝達に重要な役割を果たす(Duyster et al. 2001 Oncogene 20, 5623-5637)。NPM-ALKに加えて、他の融合遺伝子が、ヒトの血液疾患および腫瘍性疾患で確認されている；例えばTPM3-ALK(非筋細胞トロポミオシンとALKとの融合)。

【0042】

ALKチロシンキナーゼ活性の阻害は、既知の方法、例えばJ. Wood et al. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000)に記載されたVEGF-Rキナーゼアッセイと同様の方法で、ALKの組み換えキナーゼドメインを用いて証明され得る。一般的に、GST-ALKタンパク質チロシンキナーゼを用いたin vitro酵素アッセイは、96ウェル・プレート中で、20mM Tris HCl(pH=7.5)、3mM MgCl₂、10mM MnCl₂、1mM DTT、0.1μCi/アッセイ(=30μl)[γ-³³P]-ATP、2μM ATP、3μg/mL ポリ(Glu, Tyr 4:1) ポリ-EY(Sigma P-0275)、1% DMSO、25ng ALK酵素におけるフィルター結合アッセイとして行われる。アッセイを環境温度で10分間インキュベートする。50μlの125mM EDTAを添加することによって反応を終了させ、先にメタノールで湿らせたMAIP Multiscreen plate (Millipore, Bedford, MA, USA)に、該反応混合物を移し、H₂Oで5分間再水和する。洗浄後(0.5% H₃PO₄)、プレートを液体シンチレーション計数機で計数する。%阻害の線形回帰分析によって、IC₅₀値を計算する。

【0043】

式(1)、(2)、(3A)、(3B)、(4A)、(4B)または(5)の化合物は、マウスのBaF3細胞を過剰発現するヒトのNPM-ALK (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Germany)の増殖を強く阻害し得る。NPM-ALKの発現は、BaF3細胞株を、NPM-ALKをコードする発現ベクターpCIneo(商標)(Promega Corp., Madison WI, USA)で

トランスフェクトし、続いて、G418耐性細胞を選択することによって達成され得る。トランスフェクトされていないBaF3細胞は、細胞生存について、IL-3に依存する。対照的に、NPM-ALK発現BaF3細胞(以後、BaF3-NPM-ALKと呼ぶ)は、NPM-ALKキナーゼによって増殖シグナルを得るため、IL-3非存在下でも増殖し得る。従って、NPM-ALKキナーゼの推定阻害剤は、増殖シグナルを止め、抗増殖活性をもたらし得る。しかしながら、NPM-ALKキナーゼの推定阻害剤の抗増殖活性は、NPM-ALKに独立なメカニズムを介して増殖シグナルを与えるIL-3の添加によって克服され得る。FLT3キナーゼを用いた類似の細胞系もまた記載されている(E Weisberg et al. Cancer Cell ; 1, 433-443 (2002)を参照のこと)。

【0044】

本発明の化合物の阻害活性は以下の通り決定され得る。一般的に、BaF3-NPM-ALK細胞(15,000/マイクロタイタープレート・ウェル)を、96ウェル・マイクロタイタープレートに移す。ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した試験化合物を、DMSO最終濃度が1%(v/v)を越えないように、一連の濃度(希釈シリーズ)で加える。添加後、該プレートを、試験化合物を含まないコントロール培地が2細胞分裂周期を経る間である2日間インキュベートする。BaF3-NPM-ALK細胞の増殖は、YOPRO(商標)色素の方法[T Idzior ek et al. J. Immunol. Methods ; 185: 249-258 (1995)]によって測定される：20mM クエン酸ナトリウム(pH 4.0)、26.8mM 塩化ナトリウム、0.4% NP40、20mM EDTAおよび20mMを含む、25μlの溶解緩衝液を、それぞれのウェルに加える。細胞の溶解を室温で60分以内で完了させ、DNAに結合したYOPRO(商標)の総量を、Cytofluor II 96-well reader (PerSeptive Biosystems)を用いて、以下の設定で測定することによって決定する：励起(nm) 485/20および放出(nm) 530/25。

【0045】

IC₅₀値は、式：

$$IC_{50} = [(ABS_{\text{試験化合物}} - ABS_{\text{開始時}}) / (ABS_{\text{コントロール}} - ABS_{\text{開始時}})] \times 100$$
 (ABS=吸収)を用いて、コンピューターを使ったシステムによって決定され得る。

【0046】

これらの実験において、IC₅₀値は、阻害剤なしのコントロールを用いて得られる値の50%未満である細胞数となる、対象の試験化合物の濃度として示される。遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物は、例えば、本明細書で記載されたin vitro試験によって示された通り、有益な薬理学的性質を示し得る。一般的に、本発明の化合物は、1nMから10μMのIC₅₀値を有する。幾つかの例において、本発明の化合物は、0.01μMから5μMのIC₅₀値を有する。別の例において、本発明の化合物は、0.01μMから1μMの、より特定のには、1nMから1μMのIC₅₀値を有する。また、別の例において、本発明の化合物は、1nM未満の、または10μMより大きいIC₅₀値を有する。本発明の化合物は、ALKに対して、10μMで、50%より大きい%阻害を示し、別の態様において、約70%より大きい%阻害を示し得る。

【0047】

本発明の化合物の抗増殖作用はまた、ヒトKARPAS-299リンパ腫細胞株(DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germany)(WG Dirks et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002)に記載されている)において、BaF3-NPM-ALK細胞株について上で記載した方法と同じ方法を用いて証明され得る。幾つかの態様において、本発明の化合物は、約0.01から1μMの範囲のIC₅₀を有する阻害活性を示し得る。ALKの自己リン酸化に対する本発明の化合物の作用は、ヒトKARPAS-299リンパ腫細胞株において、WG Dirks et al. Int. J. Cancer 100, 49-56 (2002)に記載されたイムノブロットによって証明され得る。

【0048】

別の態様において、本発明の化合物は、接着斑キナーゼ(FAK)を阻害し得る。また、本発明の化合物は、例えば特定の腫瘍の処置において、FAKと関連するシグナルカスケードの機能不全によって引き起こされる障害を処置するための医薬として有用であり得る。内因性FAKシグナル伝達の阻害は、運動性の低下をもたらし、細胞死を誘発する場合もある

。他方、外因性発現によるFAKシグナル伝達の増加は、細胞運動性を増加させる。さらに、FAKは、浸潤性および転移性の上皮癌、間葉系癌、甲状腺癌および前立腺癌において、過剰発現される。結果として、FAKの阻害剤は、抗腫瘍増殖および転移のための薬物となるようである。本発明の化合物は、従って、腫瘍性疾患、特に乳癌、腸(結腸および直腸)の癌、胃癌、卵巣癌、前立腺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肝臓癌、黒色腫、膀胱癌および頭頸部癌に罹患している脊椎動物、より特定のには哺乳動物を、予防および／または処置するのに有用であり得る。

【0049】

FAK阻害と免疫系の間の関係は、例えばG.A. van Seventer et al., Eur. J. Immunol. 2001, 31, 1417-1427に記載されている。従って、本発明の化合物は、例えば、免疫系障害、Tリンパ球、Bリンパ球、肥満細胞および／または好酸球が介在する疾患または障害、例えば急性または慢性の臓器または組織の同種または異種移植片拒絶反応、アテローム性動脈硬化症、血管障害による血管閉塞、例えば血管形成、再狭窄、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、CNS疾患、例えばアルツハイマー病、または筋萎縮性側索硬化症；癌；感染性疾患、例えばAIDS；敗血症ショックまたは成人呼吸窮迫症候群、虚血／再灌流傷害、例えば心筋梗塞、卒中、腸虚血、腎不全またはまたは出血性ショック、または外傷性ショックに罹患している脊椎動物、より特定のには哺乳動物を、予防および／または処置するのに有用である。

【0050】

さらに別の態様において、本発明の化合物は、ゼータ鎖関連タンパク質キナーゼ 70 (ZAP-70)を阻害し得る。本発明の薬物のZAP-70タンパク質チロシンキナーゼ相互作用は、例えば、水性溶液中、ヒトZAP-70タンパク質チロシンキナーゼによるLAT-11(T細胞活性化のためのリンカー)のリン酸化を妨げる能力によって証明され得る。従って、本発明の化合物は、ZAP-70阻害が役割を果たす障害または疾患を予防または処置するのに有用であり得る。

【0051】

本発明の化合物はまた、インシュリン様増殖因子受容体 1 (IGF-1R)を阻害し得る。また、本発明の化合物は、IGF-1R介在疾患の処置に有用であり得る。IGF-1R介在疾患の例は、増殖性疾患、例えば腫瘍、例えば乳癌、腎臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、卵巣癌、膵臓癌、神経の癌、肺癌、子宮癌および消化器の腫瘍、ならびに骨肉腫および黒色腫を含み、これらに限定されない。本発明の化合物のIGF-1Rチロシンキナーゼ活性の阻害剤としての効果は、細胞捕獲ELISAを用いて証明され得る。このアッセイにおいて、IGF-1Rの(IGF-1)誘発自己リン酸化に対する本発明の化合物の活性を測定する。

【0052】

本発明の化合物はまた、急性または慢性炎症性疾患または障害、または自己免疫疾患、例えば関節リウマチ、骨関節炎、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、糖尿病(I型およびII型)およびその合併症、呼吸器疾患、例えば喘息、または炎症性肝臓傷害、炎症性糸球体傷害、免疫介在傷害または疾病の皮膚症状、炎症性および過剰増殖性皮膚疾患(例えば乾癬、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、刺激性接触皮膚炎およびさらに湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎)、炎症性眼疾患、例えばシ

【0053】

前記に従って、本発明は、

- (1) 医薬として使用するための本発明の化合物；
- (2) ALK阻害剤、FAK阻害剤、ZAP-70阻害剤および／またはIGF-1R阻害剤として使用するための、例えば前記の特定の適応の何れかに使用するための本発明の化合物；
- (3) 例えば、前記の適応の何れかに使用するための医薬組成物であって、1種以上の薬学的に許容される希釈剤または担体と共に、活性成分として本発明の化合物を含む医薬組成物；

10

20

30

40

50

- (4) 必要な患者において、前記の特定の適応の何れかを処置する方法であって、有効量の本発明の化合物またはそれと同じものを含む医薬組成物に投与することを含む方法；
- (5) ALK、FAK、ZAP-70および／またはIGF-1Rの活性化が役割を果たすかまたは関係している疾患または状態の処置または予防のための医薬を製造するための本発明の化合物の使用；
- (6) 上記の(4)において定義した方法であって、治療有効量の本発明の化合物と、1種以上のさらなる薬物を、例えば同時にまたは連続して共投与する(ここで、当該さらなる薬物は、前記の特定の適応の何れかに有用なものである。)ことを含む方法；
- (7) 治療有効量の本発明の化合物と、1種以上のさらなる薬物(ここで、当該さらなる薬物は、前記の特定の適応の何れかに有用なものである。)を含む組み合わせ；
- (8) 未分化リンパ腫キナーゼの阻害に応答する疾患の処置または予防のための医薬の製造における、本発明の化合物の使用；
- (9) 処置される疾患が、未分化大細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、神経芽細胞腫および腫瘍性疾患から選択される、(8)に記載された使用；
- (10) 該化合物が実施例の何れか1つに記載された化合物またはその薬学的に許容される塩である、(8)または(9)に記載された使用；
- (11) 未分化リンパ腫キナーゼの阻害に応答する疾患、特に未分化大細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、神経芽細胞腫および腫瘍性疾患から選択される疾患を処置する方法であって、有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法；
- を提供する。

10

20

【0054】

投与と医薬組成物

一般的に、本発明の化合物は、治療有効量で、当技術分野で既知の有用な且つ許容される何れかの方法を介して、単独でまたは1種以上の治療薬と組み合わせての何れかで投与される。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および関連の健康状態、用いられる化合物の力価、および当業者に既知の他の因子に依存して、広く変化し得る。例えば、腫瘍性疾患および免疫系障害の処置のために、求められる投与量はまた、投与方法、処置されるべき特定の状態および望ましい効果に依存して変化する。

【0055】

一般的に、約0.01から約100mg/kg体重、または特に約0.03から2.5mg/kg体重の1日投与量で、全身に与えられるとき、満足のいく結果を示す。より大きな哺乳動物(例えばヒト)で、適応される1日用量は、約0.5mgから約2000mgの、より特定的には約0.5mgから約100mgの範囲であってもよく、便宜的には、例えば1日4回までの分割投与で、または徐放形で投与される。経口投与に適切な単位投与形は、約1から50mgの活性成分を含む。

30

【0056】

本発明の化合物は、何れかの慣用の経路によって、例えば経腸で、例えば経口で、例えば錠剤またはカプセル剤の形態で；非経腸で、例えば注射可能な溶液または懸濁液の形態で；あるいは、局所で、例えばローション、ゲル、軟膏またはクリームで、または鼻用形態または坐剤の形態で投与され得る。

40

【0057】

少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせた、遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物を含む医薬組成物が、慣用の方法で、混合、造粒、コーティング、溶解または凍結乾燥工程によって製造され得る。例えば、少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせた本発明の化合物を含む医薬組成物は、慣用の方法で、薬学的に許容される担体または希釈剤と混合することによって製造され得る。経口投与のための単位投与形は、例えば約0.1mgから約500mgの活性な物質を含む。

【0058】

50

一つの態様において、医薬組成物は、活性成分の溶液であり、懸濁液または分散液を含み、例えば等張性水溶液である。活性成分のみを、または担体(例えばマンニトール)と共に含む、凍結乾燥した組成物の場合は、分散液または懸濁液は、使用前に作られ得る。医薬組成物は、滅菌処理されていてもよく、かつ／またはアジュバント、例えば保存料、安定剤、湿化剤または乳化剤、溶液促進剤、浸透圧調節用塩および／または緩衝剤を含んでいてもよい。適切な保存料は、抗酸化剤(例えばアスコルビン酸)、殺菌剤(例えばソルビン酸または安息香酸)を含み、これらに限定されない。溶液または懸濁液は、さらに、粘度増加剤(カルボキシメチルセルロース ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドン、ゼラチンを含み、これらに限定されない)、または、可溶化剤(例えばTween 80(ポリオキシエチレン(20)ソルビタン モノオレート))を含んでいてもよい。

10

【0059】

油中懸濁液は、油成分として、植物油、注射目的に慣例の合成もしくは半合成油脂を含んでもよい。その例は、8から22個の炭素原子を、幾つかの具体的態様において12から22個の炭素原子を有する長鎖脂肪酸を酸成分として含む液体脂肪酸エステルを含む。適切な液体脂肪酸エステル類は、ラウリン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ベヘン酸、または対応する不飽和酸、例えばオレイン酸、エライジン酸、エルカ酸、ブラシジン酸およびリノール酸を含み、これらに限定されない。望ましいならば、抗酸化剤、例えばビタミンE、 γ -カロチンまたは3,5-ジ-tert-butyl-4-ヒドロキシトルエンを含んでいてもよい。これらの脂肪酸エステル類のアルコール成分は、6個の炭素原子を有し、一価アルコールであっても多価アルコールであってもよく、例えば一価、二価または三価のアルコールである。適切なアルコール成分は、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールまたはペンタノール、またはそれらの異性体；グリコールおよびグリセロールを含み、これらに限定されない。

20

【0060】

他の適切な脂肪酸エステル類は、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、LABRAFIL(登録商標) M 2375、(ポリオキシエチレン グリセロール)、LABRAFIL(登録商標) M 1944 CS (杏仁油の加アルコール分解により製造される不飽和ポリグリコール化グリセリド、グリセリドおよびポリエチレン グリコール エステルを含む)、LABRASOL(商標) (TCMの加アルコール分解により製造される飽和ポリグリコール化グリセリド、グリセリドおよびポリエチレン グリコール エステルを含む；全てGaKefosse、Franceより購入)、および／またはMIGLYOL(登録商標) 812 ($C_{8}-C_{12}$ 長鎖飽和脂肪酸のトリグリセリド、Huels AG、Germanyより購入)、および植物油、例えば綿実油、アーモンド油、オリーブ油、ひまし油、ごま油、大豆油、または落花生油を含み、これらに限定されない。

30

【0061】

経口投与のための医薬組成物は、例えば、活性成分を1種以上の固体担体と合わせ、望ましいならば、得られた混合物を造粒し、該混合物または顆粒をさらなる賦形剤を含めることによって加工し、錠剤または錠剤コアを形成する。

40

【0062】

適切な担体は、糖類、(例えば乳糖、ショ糖、マンニトールまたはソルビトール)、セルロース調製物、および／またはリン酸カルシウム(例えばリン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム)、さらに、結合剤、例えば澱粉(例えばとうもろこし、小麦、米またはじゃがいもの澱粉)、メチルセルロース、ヒドロキシプロピル メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース ナトリウム、および／またはポリビニルピロリドン、および／または、望ましいならば、崩壊剤、例えば上記の澱粉、カルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸またはその塩(例えばアルギン酸ナトリウム)を含み、これらに限定されない。さらなる賦形剤は、流動性調整剤および滑沢剤、例えば、珪酸、タルク、ステアリン酸またはその塩(例えばステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カル

50

シウム)、および／またはポリエチレン グリコールまたはその誘導体を含む。

【0063】

錠剤コアは、とりわけ、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレン グリコールおよび／または二酸化チタンを含んでいてもよい濃縮糖溶液の使用によって、あるいは、適切な有機溶媒または溶媒混合物中のコーティング溶液の使用によって、あるいは、腸溶性コーティングの製造のための適切なセルロース調製物(例えば、フタル酸 アセチルセルロースまたはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース)の溶液の使用によって、適切な、所望により腸溶性のコーティングと共に提供されてもよい。例えば同定または活性成分の異なる用量を示す目的で、染料または顔料を錠剤または錠剤コーティングに加えてもよい。

10

【0064】

経口投与のための医薬組成物はまた、ゼラチンを含む硬カプセル剤、または、ゼラチン および可塑剤(例えばグリセロールまたはソルビトール)を含む密封軟カプセル剤を含み得る。硬カプセル剤は、例えば充填剤(例えばとうもろこし澱粉)、結合剤および／または滑剤(例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウム)、所望により安定剤と混合した活性成分を顆粒の形態で含んでもよい。軟カプセル剤において、活性成分は、安定剤および界面活性剤(例えばポリオキシエチレン ソルビタン脂肪酸エステル・タイプ)をまた含んでもよい適切な液体賦形剤、例えば油脂、パラフィン・オイルまたは液体ポリエチレン グリコール、またはエチレンもしくはプロピレン グリコールの脂肪酸エステルに、溶解または懸濁してもよい。

20

【0065】

直腸投与に適切な医薬組成物は、例えば、活性成分と坐剤の基剤の組み合わせを含む坐剤である。適切な坐剤の基剤は、例えば、天然または合成トリグリセリド、パラフィン炭化水素類、ポリエチレン グリコールまたは高次アルカノール類である。

【0066】

非経腸投与に適切な医薬組成物は、粘性増加物質(例えばカルボキシメチルセルロース ナトリウム、ソルビトールおよび／またはデキストラン)、望ましいならば安定剤を含む、水に溶解可能な形態(例えば水溶性の塩)の活性成分の水溶液、または水性注射用懸濁液を含み得る。活性成分はまた、所望により賦形剤と共に、凍結乾燥させた形態であってもよく、非経腸投与前に適切な溶媒を添加することによって溶液にすることができる。例えば非経腸投与に用いられる溶液はまた、点滴用溶液として用いられ得る。注射可能な製剤の製造は、通常、滅菌条件下で行われ、例えばアンプルまたはバイアルに充填され、容器が密封されている。

30

【0067】

本発明の化合物は、唯一の活性成分として、または、腫瘍性疾患に有用な、または免疫調節レジメに有用な別の薬物と共に投与され得る。例えば、本発明の化合物は、上記の種々の疾患に有効な医薬組成物、例えばシクロホスファミド、5-フルオロウラシル、フルダラビン、ゲムシタビン、シスプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド、イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、リツキサニ、ドキソルビシン、ゲフィチニブまたはイマチニブ；あるいは、シクロスポリン類、ラパマイシン類、アスコマイシン類またはそれらの免疫抑制アナログ、例えばシクロスポリンA、シクロスポリンG、FK-506、シロリムスまたはエベロリムス、コルチコステロイド、例えばプレドニゾン、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、金塩、スルファサラジン、抗マラリア剤、ブレキナル(brequinar)、レフルノミド、ミゾリビン、ミコフェノール酸、ミコフェノール酸モフェチル、15-デオキシスピリゲリン、免疫抑制モノクローナル抗体、例えば白血球受容体に対するモノクローナル抗体、例えばMHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD25、CD28、I CD40、CD45、CD58、CD80、CD86、CD152、CD137、CD154、ICOS、LFA-1、VLA-4またはそれらのリガンド、または他の免疫調節化合物(例えばCTLA4lg)と組み合わせて、本発明に従って使用され得る。

40

【0068】

50

本発明はまた、a)本明細書に開示された遊離形または薬学的に許容される塩形の本発明の化合物である第1薬物、および、b)少なくとも1種の併用薬(co-agent)を含む、薬学的組み合わせ、例えばキットを提供する。該キットは、その投与のための説明書を含み得る。

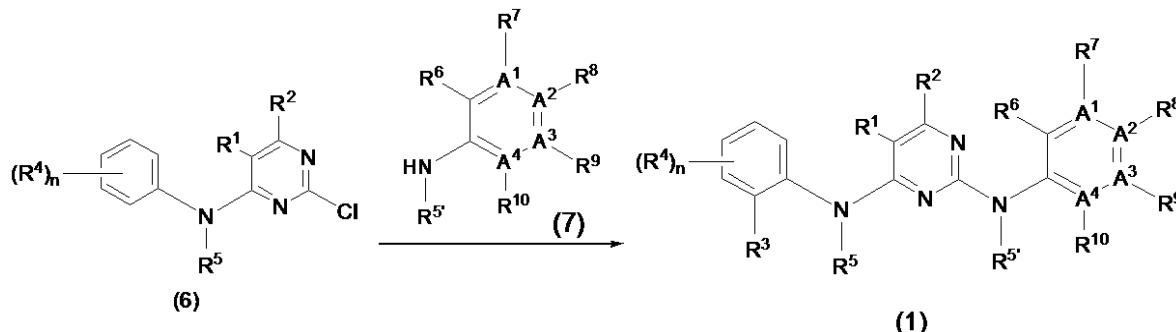
【0069】

本発明の化合物の合成方法

式(1)の化合物は、反応スキームIに従って製造され得る。

反応スキームI

【化19】



ここで、それぞれの置換基は、本発明の概要で定義した通りである。

【0070】

式(1)の化合物は、式(6)の化合物を、式(7)の化合物と、パラジウム触媒(例えば酢酸パラジウムなど)、リガンド(例えばxantphosなど)および塩基(例えば炭酸セシウムなど)の存在下で、適切な溶媒(例えばTHFなど)中で反応させることによって合成され得る。該反応は、約70℃から約180℃の温度範囲で行い、完了するのに10分から8時間かかり得る。

【0071】

あるいは、式(1)の化合物は、式(6)の化合物を、式(7)の化合物と、酸(例えばHCl、TsOHなど)の存在下で、適切な溶媒(例えば2-プロパノールなど)中で反応させることによって合成され得る。該反応は、約70℃から約150℃の温度範囲で行い、完了までに12時間未満かかり得る。

【0072】

本発明の化合物を合成するための追加的工程

塩を含む本発明の化合物はまた、水和物の形態で得られ、あるいは、その結晶は、例えば結晶化に用いた溶媒を含んでもよい(溶媒和物として存在)。塩は、適切な塩基性反応剤、例えば炭酸アルカリ金属塩、炭酸水素アルカリ金属塩、または水酸化アルカリ金属塩(例えば炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウム)で処理することによって、通常、遊離形に変換され得る。遊離形の新規化合物とその塩の形態の密接な関連性を、新規化合物の精製または単離における中間体として用いられ得る塩を含めて考慮すると、前記および後記の遊離の化合物についての全ての記載は、適切なときは、対応する塩についても記載していると解されるべきである。

【0073】

塩形成基を有する本発明の化合物の塩は、それ自身既知の方法で製造され得る。式(1)、(2)、(3A)、(3B)、(4A)、(4B)または(5)の化合物の酸付加塩は、従って、酸または適切なアニオン交換反応剤で処理することによって得られる。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、例えば、無機酸または有機酸との酸付加塩として、塩基性窒素原子を有する式(1)、(2)、(3A)、(3B)、(4A)、(4B)または(5)の化合物から形成され得る。

【0074】

適切な無機酸は、ハロゲン酸、例えば塩酸、硫酸、またはリン酸を含み、これらに限定されない。適切な有機酸は、カルボン酸、リン酸、スルホン酸またはスルファミン酸、例

10

20

30

40

50

例えば酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アミノ酸、例えばグルタミン酸またはアスパラギン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサンカルボン酸、アダマンタンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、4-アミノサルチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、桂皮酸、メタン-もしくはエタン-スルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1,5-ナフタレン-ジスルホン酸、2-,3-もしくは4-メチルベンゼンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸、ドデシル硫酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸、N-メチル-, N-エチル-もしくはN-プロピル-スルファミン酸、または他の有機プロトン酸、例えばアスコルビン酸を含み、これらに限定されない。

10

【0075】

単離または精製の目的のために、薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過塩素酸塩を使用することも可能である。治療的使用のためには、薬学的に許容される塩または遊離の化合物のみが用いられる(適切な場合は医薬製剤の形態で)。

【0076】

酸化されていない形態の本発明の化合物は、本発明の化合物のN-オキシドから、還元剤(例えば硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化リンなど)で、適切な不活性有機溶媒(例えばアセトニトリル、エタノール、水性ジオキサンなど)中、0から80℃で処理することによって製造され得る。

20

【0077】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に既知の方法によって製造され得る(例えば、さらなる詳細については、Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol.4, p1985を参照のこと)。例えば、適切なプロドラッグは、誘導体化されていない本発明の化合物を、適切なカルバミル化剤(例えば1,1-アシルオキシアルキルカルボクロリデート、パラ-ニトロフェニルカーボネートなど)と反応させることによって製造され得る。

【0078】

本発明の化合物の保護誘導体は、当業者に既知の手段によって合成され得る。保護基の付加および除去に適応可能な技術の詳細な記載は、T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999で見出され得る。

30

【0079】

本発明の化合物は、本化合物のラセミ混合物を光学活性な分割剤と反応させ、一組のジアステレオアイソマー混合物を形成し、該ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、個々の立体異性体として製造され得る。エナンチオマーの分離は、本発明の化合物の共有結合性ジアステレオマー誘導体を用いて、または分離可能な複合体(例えば結晶性ジアステレオマー塩)を用いることによって行い得る。ジアステレオマーは、固有の性質(例えば融点、沸点、溶解度、反応性など)を有し、これらの相違を利用することによって、容易に分離され得る。ジアステレオマーは、分別結晶、クロマトグラフィー、または、溶解度の違いに基づく分離/分割法によって分離され得る。次いで、光学的に純粋なエナンチオマーは、分離剤と共に、ラセミ化を起こさない何れかの実用的な手順によって回収される。ラセミ混合物からの化合物の立体異性体の分離に適応可能な技術のより詳細な記載は、Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981で見出され得る。

40

【0080】

要約すると、本発明の化合物は、
(a) 反応スキーム I の工程；および

50

- (b) 所望により本発明の化合物を薬学的に許容される塩に変換すること；
 (c) 所望により本発明の化合物の塩を、塩ではない形態に変換すること；
 (d) 所望により酸化されていない形態の本発明の化合物を薬学的に許容されるN-オキシドに変換すること；
 (e) 所望により本発明の化合物のN-オキシドを、その酸化されていない形態に変換すること；
 (f) 所望により本発明の化合物の個々の異性体を、異性体混合物から分離すること；
 (g) 所望により誘導体化されていない本発明の化合物を、薬学的に許容されるプロドラッグ誘導体に変換すること；および
 (h) 所望により本発明の化合物のプロドラッグ誘導体を、その誘導体化されていない形態に変換すること；
 を含む工程によって合成され得る。

10

【0081】

出発物質の製造は、特記されない限り、該化合物が既知であるか、当技術分野で既知の方法と類似の方法によって製造され得るか、または下記の実施例で開示された通りに製造され得る。当業者は、上記の変換が本発明の化合物の製造方法のただの代表例であって、他の周知の方法も同様に用いられ得ることを認識するであろう。本発明は、さらに、下記の本発明の化合物の製造を説明した実施例によって説明され、これらに限定されない。

【0082】

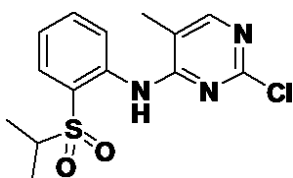
中間体の製造

20

中間体1

2-クロロ-N-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-アミン

【化20】



DMF/DMSO(25/2.5ml)の混合物中の730mgのNaHの懸濁液に、0℃で、DMF/DMSO(10ml, 比=9/1)中の2.53g(12.69mmol)の2-(イソプロピルスルホニル)ベンゼンアミンを滴下する。該溶液を0℃で30分間攪拌し、10mlのDMF/DMSO(比=9/1)に希釈した4.11g(25.3mmol, 2当量)の2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジンを滴下する。該溶液を室温まで温め、終夜攪拌する。後処理後、粗生成物を冷CH₃CNから数バッチで直接結晶化し、2-クロロ-N-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-アミンを薄いクリーム色の結晶を得る。

30

ESMS m/z 326.1 (M + H⁺).

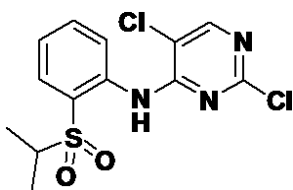
【0083】

中間体2

40

2,5-ジクロロ-N-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-4-アミンの合成

【化21】



2-クロロ-N-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-アミンの合成について記載された手順と同じ手順を用いて、2,5-ジクロロ-N-(

50

2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-4-アミンをクリーム色の固体として単離する。

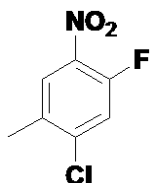
ESMS m/z 346.0 ($M + H^+$).

【0084】

中間体3

2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロトルエン

【化22】



10

250 mlの濃硫酸中の100 g (0.7 mol)の2-クロロ-4-フルオロトルエンの溶液に、85 g (0.875 mol)の KNO_3 を、0℃で少しずつ加える(KNO_3 の全量の添加は約1時間で終了する)。赤色がかった混合物を、終夜ゆっくりと室温まで昇温し、碎いた水でクエンチし、EtOAcで抽出する。有機層を合わせ、 $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮する。次いで、粗製の油状物を大きなシリカのプラグ(溶出液=97/3 ヘキサン/EtOAc)で精製し、2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロトルエンを薄黄色の油状物として得る。これを放置すると固化する。

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 Mz): 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

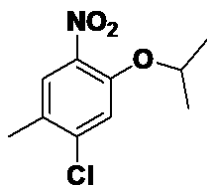
20

【0085】

中間体4

2-クロロ-4-イソプロポキシ-5-ニトロトルエン

【化23】



30

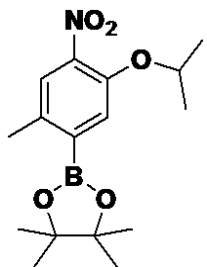
250 mlの2-プロパノール中の、25 g (0.131 mol)の2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロトルエンの溶液に、208 g (0.659 mol, 5当量)の CS_2CO_3 を加える。該混合物を60℃で終夜攪拌し、大部分の2-プロパノールを減圧下で蒸発させる。水を加え、該溶液をEtOAcで抽出する。有機層を合わせ、 $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮し、粗生成物をシリカのプラグで濾過し(溶出液=95/5 ヘキサン/EtOAc)、2-クロロ-4-イソプロポキシ-5-ニトロトルエンを、薄黄色の綿状固体として得る。

【0086】

中間体5

2-メチル-4-ニトロ-5-イソプロポキシフェニルボロン酸ピナコールエステル

【化24】



40

100 mlの乾燥ジオキサン中の、5.09 gの2-クロロ-4-イソプロポキシ-5-ニトロトルエン(0.02216 mol)、6.20 g (0.02437 mol)のピナコール ジボラ

50

ン、595mg(0.00212mol)のPCy₃、1.014g(0.00108mol)のPd₂dba₃および3.16g(0.0322mol)のKOAcの混合物を、100℃で終夜加熱する。室温まで冷却した後、暗色の溶液をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させる。粗製の油状物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し(溶出液=95/5ヘキサン/EtOAc)、2-メチル-4-ニトロ-5-イソプロポキシフェニルボロン酸ピナコールエステルを油状物として得る。これを放置すると固化する。

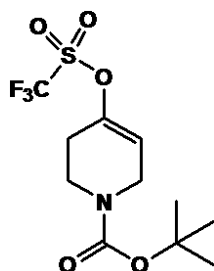
¹H NMR (CDCl₃, 400 Mz): 7.51 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.36 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 1.35 (s, 12H).

【0087】

中間体6

4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化25】



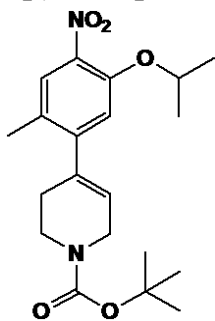
THF(100ml)中のN-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン(10.17g, 0.05mol)の溶液を、THF(100ml)中のLDA(40mlの1.5Mシクロヘキサン溶液, 0.06mol)の冷却(-78℃)した溶液に、激しく撹拌しながら、N₂下で滴下する。該反応混合物を-78℃で30分間放置した後、THF(50ml)中のフェニルトリフルオロスルホンイミド(19.85g, 0.055mol)の溶液を加える。次いで該反応混合物を室温まで温め、3時間撹拌する。該反応物を、0℃で、100mlの飽和水性NH₄Clでクエンチし、セライトで濾過する。濾液を100mlのEtOAcに加え、層を分離する。有機層をH₂Oで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮する。粗生成物をシリカのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(溶出液としてヘキサン中0~30% EtOAc, EtOH中2%のKMnO₄でTLCを染色してチェック)、4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを黄色の油状物として得る。

【0088】

中間体7

4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化26】



110mlのDME/H₂O(10:1(v/v))中の、2-メチル-4-ニトロ-5-イソプロポキシフェニルボロン酸ピナコールエステル(2.04g, 6.4mmol)、および4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.2g, 9.6mmol)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(365mg, 0.32mmol)およびCs₂CO₃(4.2g, 12.8mmol)を加える。該反応混合物

を、 N_2 下、 $80^\circ C$ で終夜加熱する。室温に冷却した後、該反応物をセライトで濾過し、濾液を 100 ml の EtOAc で希釈し、 H_2O で、そして塩水で連続して洗浄し、最後に真空中で濃縮する。粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し（溶出液としてヘキサン中 $5\% \sim 15\%$ EtOAc）、4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル を黄色の油状物として得る。

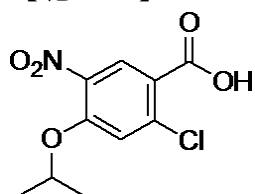
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 7.59 (s, $1H$), 6.96 (s, $1H$), 5.67 (ブロード s, $1H$), 4.73 (m, $1H$), 4.06 (m, $2H$), 3.65 (m, $2H$), 2.37 (m, $2H$), 2.25 (s, $3H$), 1.50 (s, $9H$), 1.33 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, $6H$).

【0089】

中間体 8

2-クロロ-4-イソプロポキシ-5-ニトロ安息香酸

【化27】



2-プロパノール (100 ml) 中の、2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ安息香酸 (5.0 g , 22.8 mmol)、および炭酸セシウム (29.7 g , 91.1 mmol) の混合物を、 $50^\circ C$ で終夜加熱する。溶媒を真空中で除去し、 100 ml の水を加える。水性濃塩酸をこの溶液に $0^\circ C$ で $pH = 2$ になるまで滴下する。形成した沈殿生成物を濾過によって単離し、水によって洗浄し、真空中で乾燥し、2-クロロ-4-イソプロポキシ-5-ニトロ安息香酸 を得る。

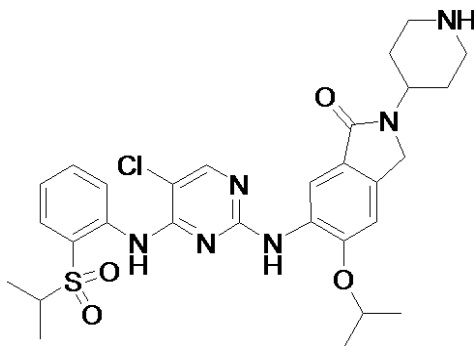
【実施例】

【0090】

実施例 1

6-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン (178)

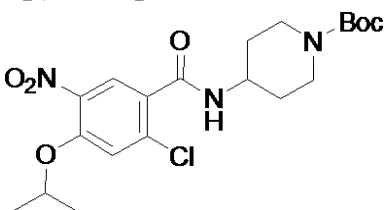
【化28】



【0091】

段階 1 および 2: 4-(2-クロロ-4-イソプロポキシ-5-ニトロベンゾイルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化29】



10

20

30

40

50

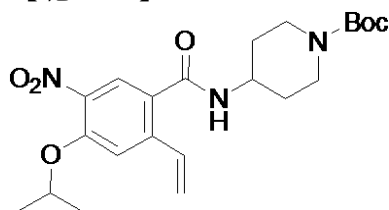
DCM(200ml)およびDMF(1ml)中の、2-クロロ-4-イソプロポキシ-5-ニトロ安息香酸(中間体8, 10g, 38.5mmol)の溶液に、塩化チオニル(9.17g, 77mmol)を、シリンジを介してゆっくりと加える。該混合物を3時間攪拌し、次いで濃縮乾固する。得られた白色の固体、すなわち塩化2-クロロ-4-イソプロポキシ-5-ニトロベンゾイルを、真空下で乾燥させる。DCM(100ml)中の、4-アミノペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.44g, 7.2mmol)およびトリエチルアミン(3ml, 21.6mmol)の混合物に、DCM(10ml)に溶解した塩化2-クロロ-4-イソプロポキシ-5-ニトロベンゾイル(2g, 7.2mmol)を、シリンジを介してゆっくりと加える。該混合物を室温で3時間攪拌し、次いで濃縮する。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、水で、そして塩水でそれぞれ洗浄する。溶媒を蒸発させた後、表題化合物を明黄色の固体として得る。これをさらに精製することなく次の段階に直接用いる。

10

【0092】

段階3: 4-(4-イソプロポキシ-5-ニトロ-2-ビニルベンゾイルアミノ)-ペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化30】



20

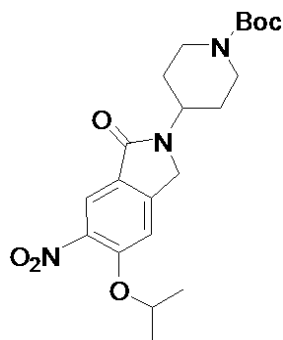
THF/H₂O(100/25ml)中の、前の段階で得られた4-(2-クロロ-4-イソプロポキシ-5-ニトロベンゾイルアミノ)-ペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(7.2mmol)、ビニルボロン酸ジブチルエステル(1.72g, 9.4mmol)、および炭酸ナトリウム(5.34g, 50.4mmol)の混合物に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(442mg, 5%mmol)を加える。該混合物をN₂で3分間バージし、90℃で、N₂下、終夜、コンデンサーを備えた丸底フラスコ中で加熱する。該混合物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぐ。該混合物を酢酸エチル(3×100ml)で抽出する。有機抽出物を合わせて、塩水で洗浄し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し(ヘキサン中40% 酢酸エチル)、4-(4-イソプロポキシ-5-ニトロ-2-ビニルベンゾイルアミノ)-ペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色の固体として得る。

30

【0093】

段階4、5および6: 4-(5-イソプロポキシ-6-ニトロ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化31】



40

先の段階で得られた4-(4-イソプロポキシ-5-ニトロ-2-ビニルベンゾイルアミノ)-ペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.9g, 4.38mmol)を、DCM(100ml)に溶解し、-78℃に冷却する。溶液の色が青/灰色に変わるま

50

で、 $O_3(g)$ を該溶液に通気する。次いで、青色が消失するまで、該溶液を $N_2(g)$ でパージする。該溶液を室温まで温め、DCM(100ml)中で予め膨潤させたトリフェニルホスフィン樹脂(5g)で処理する。30分後、該混合物を濾過し、濾液を濃縮し、得られた残渣をDCM/TF A(100ml/25ml)に溶解する。この混合物にトリエチルシラン(4.6ml, 17.5mmol)を加える。得られた混合物を室温で終夜攪拌する。該反応混合物を濃縮し、DCMに再度溶解する。該DCM溶液を、1N 水性HCl(3×20ml)で洗浄する。合わせた水層を濃い水性NaOHでpH=12まで処理する。水層を酢酸エチル(3×30ml)で抽出する。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。有機溶媒の蒸発後、明黄色の固体が得られる。

【0094】

該固体を、メタノールおよびトリエチルアミンの混合物(100ml, 9:1(v/v))に溶解する。この混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(680mg, 3.1mmol)を加える。50℃で30分間攪拌した後、該混合物を濃縮し、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し(溶出液=ヘキサン中40~50% 酢酸エチル)、4-(5-イソプロポキシ-6-ニトロ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.74 (q, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (d, 6H).

【0095】

段階7、8および9

メタノール中の、先の段階で得られた4-(5-イソプロポキシ-6-ニトロ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(850mg, 2mmol)の溶液に、Pd/C(10%, 炭素上, 100mg)を加える。該混合物を1atmの水素ガス下で水素化する。4時間後、該混合物を濾過し、濃縮する。黄色の固体として得られたアニリンを、さらに精製することなく次の段階に用いる。THF(20ml)中の、先の段階で得られた粗生成物(2mmol)、(2,5-ジクロロ-ピリミジン-4-イル)-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-アミン(中間体2, 770mg, 2.2mmol)、炭酸セシウム(1.3g, 4mmol)およびxantphos(115mg, 0.2mmol)の混合物に、酢酸パラジウム(22mg, 5%mmol)を、マイクロ波チューブ中で加える。該混合物を N_2 で3分間パージする。密封管を、マイクロ波照射下で、150℃で20分間加熱する。該混合物を冷却し、濾過し、濃縮する。残渣を、シリカゲルのフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し(溶出液=ヘキサン中65% 酢酸エチル)、黄色の固体を得る。該固体をDCM/TF A(1/1, 10ml)で1時間処理し、続いて真空下で濃縮する。分取RP LC-MSを用いて最終的な精製を行い、6-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン(178)を白色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.38 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.60-9.50 (br, 1H), 9.34-9.21 (br, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.41 (d, 6H), 2.30 (d, 6H);

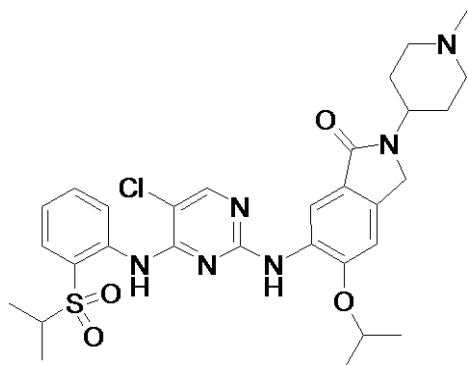
ESMS m/z 599.2 ($M + H^+$).

【0096】

実施例2

6-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン(181)

【化 3 2】

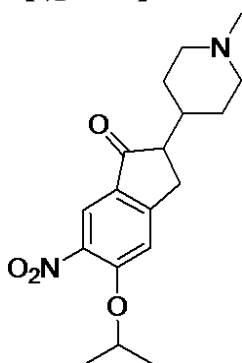


10

【0097】

段階 1: 5-イソプロポキシ-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-6-ニトロ-インダン-1-オン

【化 3 3】



20

THF (5 ml) およびメタノール (5 ml) 中の、5-イソプロポキシ-6-ニトロ-2-ピペリジン-4-イル-インダン-1-オン (実施例 1, 段階 5) の溶液に、ホルムアルデヒド (104.2 μ l, 1.39 mmol) および 10 滴の AcOH を、連続して加える。該反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (175.1 mg, 2.78 mmol) を一度に加え、該反応物をさらに 30 分間攪拌する。該反応物を、飽和水性 NH₄Cl によってクエンチし、真空で濃縮し、油状残渣を得る。この油状物を EtOAc と塩水の層間に分配し、有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (DCM 中 5% MeOH)、5-イソプロポキシ-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-6-ニトロ-インダン-1-オンを得る。MS m/z 333.2 (M+1).

30

【0098】

段階 2 および 3

先に記載した手順 (実施例 1, 段階 7 および 8) に従って、段階 1 の生成物を用いて、表題化合物である 6-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン (181) を白色の固体として得る。

40

¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆ + 微量の D₂O) δ 8.46 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.14 (d, 6H);

MS m/z 613 (M+1).

【0099】

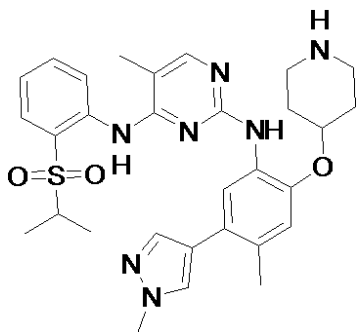
実施例 3

5-メチル-N²-[4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2

50

—(ピペリジン—4—イルオキシ)—フェニル]—N⁴—[2—(プロパン—2—スルホニル)—フェニル]—ピリミジン—2,4—ジアミン(35)

【化34】

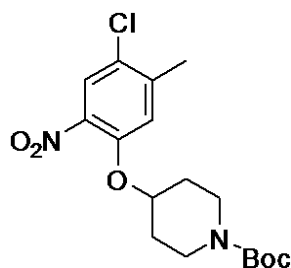


10

【0100】

段階1: 4-(4-クロロ-5-メチル-2-ニトロフェノキシ)—ピペリジン—1—カルボン酸 tert—ブチルエステル

【化35】



20

7.5 mlのTHF中の4-クロロ-5-メチル-2-ニトロフェノール(3.752 g, 20.0 mmol)、4-ヒドロキシ—ピペリジン—1—カルボン酸 tert—ブチルエステル(4.83 g, 24 mmol)およびトリフェニルホスフィン(6.23 g, 24 mmol)の混合物に、ジイソプロピル アゾジカルボキシレート(4.73 ml, 24.5 mmol)を、数回に分けて22℃で1時間かけて加える。該反応物を、同じ温度で、さらに2時間攪拌する。該反応混合物を真空中で濃縮する。残渣を50 mlのエーテルに溶かし、22℃で14時間放置する。得られた結晶を濾過によって除去する。濾液を真空中で濃縮し、残渣を330 gのSiO₂カラム(ISCO)で、ヘキサン中20から40% 酢酸エチルの濃度勾配を溶出液として用いて精製し、4-(4-クロロ-5-メチル-2-ニトロフェノキシ)—ピペリジン—1—カルボン酸 tert—ブチルエステルを暗黄色の粘稠な油状物として得る。

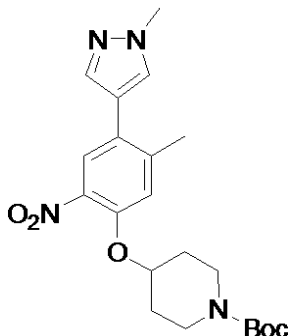
30

MS (ES⁺); 315.1 (MH⁺ - C₄H₈), 393.1 (MNa⁺).

【0101】

段階2: 4-[5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ニトロフェノキシ]—ピペリジン—1—カルボン酸 tert—ブチルエステル

【化36】



40

4 mlの1,4-ジオキサン/H₂O(3/1)中の、先の段階で得られた4-(4-クロロ-5-メチル-2-ニトロフェノキシ)—ピペリジン—1—カルボン酸 tert—ブチルエステル(375.8 mg, 1.01 mmol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル

50

ー[1, 3, 2]ジオキサボロランー2-イル)ー1H-ピラゾール(Boron Molecular, 224.4 mg, 1.08 mmol)、リン酸三カリウムー水和物(392 mg)、Pd₂(dba)₃(45 mg)およびジシクロホスフィノビフェニル(43 mg)の混合物を、密封管中、マイクロ波照射下で、150℃で20分間加熱する。該反応混合物をセライトの小さいなプラグで濾過し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮する。残渣をSiO₂カラム(ISCO)を用いて精製し、4-[5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ー2-ニトロフェノキシ]ーピペリジンー1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得る。

MS (ES+); 417.3 (MH+), 439.2 (MNa+).

【0102】

段階3、4および5

実施例1の合成に記載された手順(段階7、8および9)と同じ手順を用いて、分取RPLC-MSを用いて最終的な精製を行い、5-メチル-N²-[4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ー2-(ピペリジン-4-イルオキシ)ーフェニル]ーN⁴-[2-(プロパン-2-スルホニル)ーフェニル]ーピリミジン-2,4-ジアミン(35)を得る。

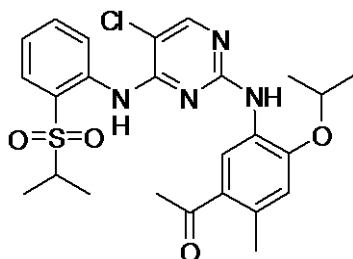
MS (ES+): 576.3 (MH+).

【0103】

実施例4

1-(5-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)ーフェニルアミノ]ーピリミジン-2-イルアミノ}-4-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ーエタノン(36)

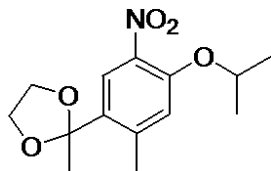
【化37】



【0104】

段階1: 2-(4-イソプロポキシ-2-メチル-5-ニトロフェニル)ー2-メチルー[1, 3]ジオキサラン

【化38】



60 mlのベンゼン中の1-(4-イソプロポキシ-2-メチル-5-ニトロフェニル)ーエタノン(0.788 g, 3.32 mmol)、エチレングリコール(1.8 ml)およびp-トルエンスルホン酸ー水和物(6.3 mg)の混合物を、Dean-Starkトラップで、18時間還流する。該反応混合物を100 mlの酢酸エチルで希釈し、それぞれ100 mlの飽和水性NaHCO₃で、H₂Oで、そして飽和塩水で連続して洗浄する。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮し、2-(4-イソプロポキシ-2-メチル-5-ニトロフェニル)ー2-メチルー[1, 3]ジオキサランを黄色の結晶として得る。

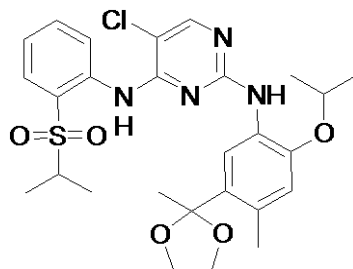
MS (ES+): 282.2 (MH+).

【0105】

段階2および3: 5-クロロ-N²-[2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(2-メチルー[1, 3]ジオキサランー2-イル)ーフェニル]ーN⁴-[2-(プロパン-2-スル

ホニル)ーフェニル]ーピリミジンー2,4ージアミン

【化39】



実施例1の合成に記載された手順(段階7および8)と同じ手順を用いて、出発物質として先の段階で得られた2-(4-イソプロポキシ-2-メチル-5-ニトロフェニル)-2-メチル-[1,3]ジオキサランを用いて、シリカゲルのクロマトグラフィーを用いて精製し(ヘキサン中2%から20% EtOAcの濃度勾配)、5-クロロ-N2-[2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)ーフェニル]ーN4-[2-(プロパン-2-スルホニル)ーフェニル]ーピリミジン-2,4-ジアミンを白色の固体として得る。

MS (ES+): 561.2 (MH+).

【0106】

段階4

5mlの1,4-ジオキササン中の、先の段階で得られた5-クロロ-N2-[2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(2-メチル-[1,3]ジオキサラン-2-イル)ーフェニル]ーN4-[2-(プロパン-2-スルホニル)ーフェニル]ーピリミジン-2,4-ジアミン(84mg, 0.15mmol)の溶液を、1mlの1N 水性HClで、22℃で2時間処理する。該反応物を後処理し、1-(5-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)ーフェニルアミノ]ーピリミジン-2-イルアミノ}-4-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)ーエタノン(36)を得る。

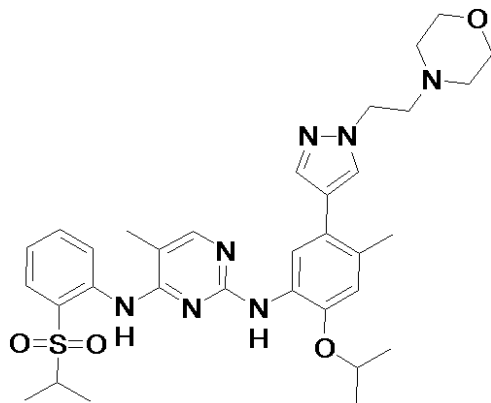
MS (ES+): 517.2 (MH+).

【0107】

実施例5

N²-{2-イソプロポキシ-4-メチル-5-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーフェニル}-5-メチル-N⁴-[2-(プロパン-2-スルホニル)ーフェニル]ーピリミジン-2,4-ジアミン(37)}

【化40】



【0108】

段階1: 4-ブロモ-5-メチル-2-ニトロフェノール

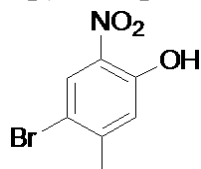
10

20

30

40

【化 4 1】



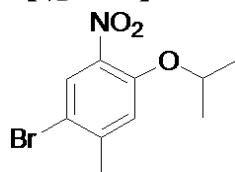
30 ml のジクロロメタン中の、4-ブロモ-3-メチルフェノール(1.122 g, 6.00 mmol)および $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ (372 mg) を、0.38 ml の濃 HNO_3 で、22 °C で処理する。同じ温度で1時間攪拌した後、さらに0.1 ml の濃 HNO_3 を加え、該反応物をさらに1時間攪拌する。該反応混合物を H_2O で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣を SiO_2 カラム (ISCO) を用いて精製し、黄色の結晶として4-ブロモ-5-メチル-2-ニトロフェノール、および橙色の結晶として副生成物であるその回転異性体の混合物を得る。

10

【0109】

段階 2: 1-ブロモ-4-イソプロポキシ-2-メチル-5-ニトロベンゼン

【化 4 2】



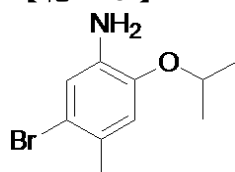
20

10 ml の THF 中の、先の段階で得られた4-ブロモ-5-メチル-2-ニトロフェノール(0.66 g, 2.84 mmol)、2-プロパノール(0.262 ml)およびトリフェニルホスフィン(894 mg)の混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.671 ml)を、22 °C で加える。該反応混合物を真空中で濃縮する。残渣を SiO_2 カラム (ISCO) を用いて精製し、1-ブロモ-4-イソプロポキシ-2-メチル-5-ニトロベンゼンを明黄色の固体として得る。

【0110】

段階 3: 5-ブロモ-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニルアミン

【化 4 3】



30

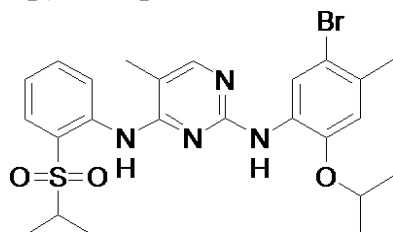
20 ml のエタノール中の、先の段階で得られた1-ブロモ-4-イソプロポキシ-2-メチル-5-ニトロベンゼン(0.734 g, 2.68 mmol)および鉄(粉末, 325メッシュ, 1.05 g)に、1 ml の 1 N 水性 HCl を氷浴中で冷却しながら加える。添加後、該反応物を2時間還流する。次いで、さらに0.5 g の鉄を加え、該反応物をさらに2時間還流する。該反応混合物を冷却し、セライトのパッドで濾過する。濾液を真空中で濃縮し、5-ブロモ-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニルアミンを橙色の油状物として得る。該生成物を、さらに精製することなく次の段階に用いる。

40

【0111】

段階 4: N2-(5-ブロモ-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニル)-5-メチル-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン

【化 4 4】



先の段階で得られた 5-ブロモ-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニルアミン(537mg, 2.20mmol)および 2-クロロ-N-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-アミン(中間体 1, 652mg, 2.00mmol)を、メタンスルホン酸(0.143ml)の存在下、4mlの 2-プロパノール中で、密封管中、マイクロ波照射下で、140℃で30分間縮合させる。後処理後、N2-(5-ブロモ-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニル)-5-メチル-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミンを得る。

MS (ES+): 535.1 (MH+).

【0112】

段階 5

1mlの 1,4-ジオキサン/H₂O(3/1(v/v))中の、先の段階で得られた N2-(5-ブロモ-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニル)-5-メチル-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン(53mg, 0.099mmol)、4-{2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-エチル}-モルホリン(Boron Molecular, 61mg, 0.20mmol)、K₃PO₄(58mg)、Pd₂(dba)₃(10mg)、およびトリシクロヘキシルホスフィン(8mg)の混合物を、密封管中、マイクロ波照射下で、150℃で20分間加熱する。該反応混合物を、セライトの小さなプラグで濾過し、濃縮する。分取RP LC-MSを用いて最終的な精製を行い、N2-{2-イソプロポキシ-4-メチル-5-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}-5-メチル-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン(37)を得る。

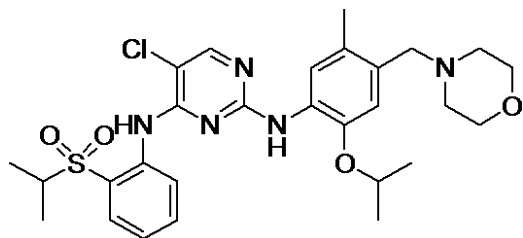
MS (ES+): 634.3 (MH+).

【0113】

実施例 6

5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン(60)

【化 4 5】



【0114】

段階 1 および 2: 1-クロロ-5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロベンゼン

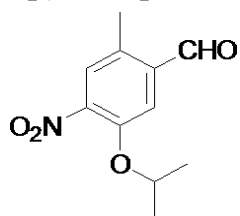
10

20

30

40

【化 4 6】

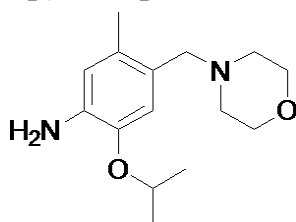


THF/H₂O (20/5 ml) 中の、1-クロロ-2-メチル-4-ニトロ-5-イソプロポキシベンゼン(中間体 4, 870 mg, 3.77 mmol)、ビニルボロン酸ジブチルエステル(1.24 ml, 5.6 mmol)、および炭酸ナトリウム(2.8 g, 26.4 mmol)の混合物に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(132 mg, 5 %mmol)を加える。反応管を密封し、該混合物をN₂で3分間バージし、次いで、90℃で、N₂下で終夜加熱する。該反応物を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぐ。粗製の反応混合物を、酢酸エチル(3×100 ml)で抽出する。有機抽出物を合わせて、塩水で洗浄し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し(ヘキサン中10% 酢酸エチル)、1-メチル-5-ニトロ-4-プロポキシ-2-ビニルベンゼンを黄色の固体として得る。先の段階で得られた1-メチル-5-ニトロ-4-プロポキシ-2-ビニルベンゼン(360 mg, 1.63 mmol)を、DCM(20 ml)に溶解させ、-78℃に冷却する。溶液の色が青/灰色に変わるまで、該溶液にO₃(g)を通気する。次いで、青色が消失するまで該溶液をN₂(g)でバージする。該溶液を室温まで温め、DCM(30 ml)中で予め膨潤させたトリフェニルホスフィン樹脂(2 g)で処理する。30分後、該混合物を濾過し、濾液を濃縮し、2-メチル-4-ニトロ-5-プロポキシベンズアルデヒドを黄色の固体として得る。

【0115】

段階 3 および 4 : 2-イソプロポキシ-5-メチル-4-モルホリン-4-イルメチルフェニルアミン

【化 4 7】



MeOH/THF (0.5/0.5 ml) 中の、先の段階で得られた2-メチル-4-ニトロ-5-プロポキシベンズアルデヒド(34 mg, 0.152 mmol)の溶液に、酢酸(5滴)を加える。該混合物を室温で1時間攪拌する。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(20 mg, 0.30 mmol)を加える。30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加することによって、該反応物をクエンチする。該反応混合物を酢酸エチル(3×5 ml)で抽出する。有機相を合わせて、濃縮し、アミン生成物を黄色の油状物として得る。これをさらに精製することなく次の段階に直接用いる。メタノール(5 ml)中の、先の段階で得られた生成物の溶液に、Pd/C(10%/炭素, 2 mg)を加える。該混合物を1 atmの水素下で水素化する。4時間後、該混合物を濾過し、濃縮する。得られたアニリン生成物(黄色の固体)を、さらに精製することなく次の段階に用いる。

【0116】

段階 5

THF (2 ml) 中の、先の段階で得られたアニリン生成物(0.152 mmol)、(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-アミン(中間体 2, 52 mg, 0.152 mmol)、炭酸セシウム(99 mg, 0.30 mmol)、およびxantphos(8 mg, 0.02 mmol)の混合物に、酢酸パラジウム(2 mg, 5 %mmol)を、マイクロ波チューブ中で加える。該混合物をN₂で3分間バージし、次いで、密封管を、マイクロ

波照射下、150℃で20分間加熱する。該反応物を濾過し、濃縮し、分取RP LC-MS(マストリガー)によって精製し、表題化合物である5-クロロ-N²-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-N⁴-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン(60)を黄色の固体として得る。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.35 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.70-4.63 (br, 1H), 4.30-4.18 (br, 2H), 4.15-4.10 (br, 2H), 4.00-3.97 (br, 2H), 3.52-3.46 (br, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.95-2.84 (br, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (d, 12H);

ESMS m/z 574.2 (M + H⁺).

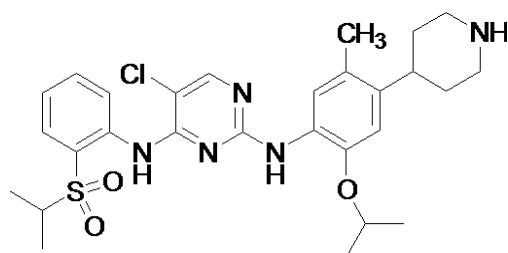
10

【0117】

実施例7

5-クロロ-N²-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-ピペリジン-4-イル-フェニル)-N⁴-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン(66)

【化48】

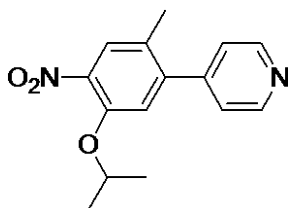


20

【0118】

段階1: 4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロ-フェニル)-ピリジン

【化49】



30

4-ピリジンボロン酸(147mg, 1.20mmol, 1.1当量)を、ジオキサンおよびH₂O(15ml)の2:1(v/v)混合物に溶解し、N₂を5分間通気する。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(100mg, 0.109mmol, 0.1当量)、2-ジシクロヘキシルホスフィン-2',6'-ジメトキシビフェニル(112mg, 0.272mmol, 0.25当量)、1-クロロ-5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロ-ベンゼン(中間体4, 250mg, 1.09mmol, 1.0当量)、およびK₃PO₄(462mg, 2.18mmol, 2.0当量)を、N₂ブランケット下に加える。反応容器を密封し、マイクロ波照射下、150℃で20分間加熱する。室温まで冷却した後、該反応物を酢酸エチルで希釈し、1N 40

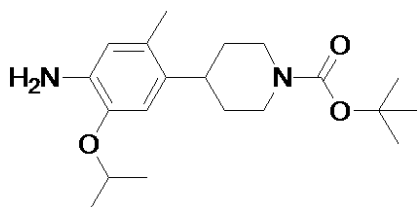
水性NaOH(2×)で洗浄し、次いで有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過する。濃縮後、粗生成物を、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(ヘキサンからヘキサン中30%酢酸エチルの濃度勾配)、4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロ-フェニル)-ピリジンを褐色の固体として得る。

ESMS m/z 273.1 (M + H⁺).

【0119】

段階2および3: 4-(4-アミノ-5-イソプロポキシ-2-メチル-フェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 50】



酢酸(30 ml)に溶解した先の段階で得られた4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-ピリジン(438 mg, 1.61 mmol)を、TFA(0.24 ml, 3.22 mmol)およびPtO₂(176 mg, 40%(w/w))で処理する。該反応混合物を、1 atmのH₂下で36時間激しく攪拌する。該反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮する。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、1 N 水性NaOH(2×)で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過する。濃縮後、粗生成物(391 mg)を無水CH₂Cl₂(30 ml)に溶解する。TEA(0.44 ml, 3.15, 2当量)を加え、続いてBoc₂O(344 mg, 1.57当量, 1当量)を加える。該反応物を室温で30分間攪拌する。該反応物を真空下で濃縮する。得られた残渣を、シリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(ヘキサンからヘキサン中30% 酢酸エチルの濃度勾配)、4-(4-アミノ-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを粘着性の泡沫として得る。

ESMS m/z 293.1 (M-tBu+H)⁺.

【0120】

段階4および5

先の段階で得られた4-(4-アミノ-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(170 mg, 0.488 mmol)、(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)-[2-(プロパン-2-スルホニル)フェニル]アミン(中間体2, 169 mg, 0.488 mmol, 1当量)、xantphos(28 mg, 0.049 mmol, 0.1当量)、酢酸パラジウム(5.5 mg, 0.024 mmol, 0.05当量)、およびCs₂CO₃(477 mg, 1.46 mmol, 3当量)を、無水THF(6 ml)に溶解する。N₂を反応混合物に5分間通気し、次いで反応容器を密封し、マイクロ波照射で、150℃で20分間加熱する。該反応物を濾過し、濾液を真空下で濃縮する。濃縮後、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し(ヘキサンからヘキサン中30% 酢酸エチルの濃度勾配)、4-(4-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)フェニルアミノ]}ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、黄色のフィルム状物質として得る：ESMS m/z 658.3 (M+H⁺)。この生成物(105 mg, 0.160 mmol)をCH₂Cl₂(3 ml)に溶解し、TFA(3 ml)で処理する。45分後、該反応物を真空下で濃縮する。Et₂O中1 N HCl(5 ml×2)を添加すると、生成物である塩酸塩の沈殿が起こる。溶媒を傾斜によって除去する。得られた5-クロロ-N²-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-ピペリジン-4-イルフェニル)-N⁴-[2-(プロパン-2-スルホニル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン(66)を、高真空下で乾燥し、灰白色の粉末を得る。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+微量のD₂O) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 3H), 3.10-2.91 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.22 (d, 6H), 1.13 (d, 6H);

ESMS m/z 558.1 (M+H⁺).

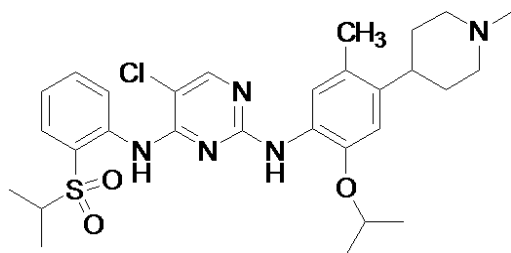
【0121】

実施例8

5-クロロ-N²-[2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]-N⁴-[2-(プロパン-2-スルホニル)フェニル]ピリミジ

ン-2,4-ジアミン(67)

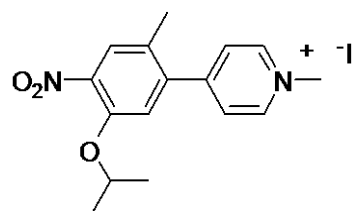
【化51】



【0122】

段階1: ヨウ化 4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-1-メチルピリジニウム

【化52】



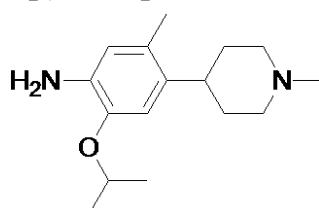
4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-ピリジン(実施例7, 段階1, 217mg, 0.797mmol)を、無水THF(9ml)に溶解する。ヨードメタン(0.10ml, 1.61mmol, 2当量)を加え、該反応物を、40℃で、密封管中、2日間攪拌する。揮発成分を真空下で除去し、ヨウ化 4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-1-メチルピリジニウムを褐色の固体として得る。

ESMS m/z 287.1 (M⁺).

【0123】

段階2および3: 2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-フェニルアミン

【化53】



先の段階から得られたヨウ化 4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-1-メチルピリジニウム(0.697mmol)をCH₃OH(20ml)に溶解し、0℃まで冷却する。NaBH₄(264mg, 6.97mmol, 10当量)をゆっくりと加える。この添加が完了した後、冷却浴を除き、該反応物を室温で1時間攪拌する。1N 水性HCl(14ml)をゆっくりと添加することによって、反応をクエンチする。CH₃OHを真空によって一部除去する。得られた残渣を、EtOAcと1N 水性NaOHの層間に分配する。さらに、水層がpH>12になるまで、50% 水性NaOHを加える。EtOAc層を、1N 水性NaOH(2×)で洗浄し、次いで有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。濃縮後、粗生成物(175mg)を酢酸(10ml)に溶解する。TFA(0.15ml, 3当量)およびPtO₂(53mg, 30%(w/w))を加え、該反応物を、50psiのH₂ガス下、Parr Shaker中で、14時間置く。該反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮する。得られた残渣をEtOAcと1N 水性NaOHの層間に分配する。さらに、水層がpH>12になるまで、50% 水性NaOHを加える。EtOAc層を1N 水性NaOH(2×)で洗浄し、次いで有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イ

10

20

30

40

50

ル)ーフェニルアミンを得る。これをさらに精製することなく段階4に用いる。

ESMS m/z 263.2 ($M + H^+$).

【0124】

段階4

実施例7(段階4)の合成に記載された手順と同じ手順を用いて、分取RP LC-MSを用いて最終精製を行い、5-クロロ-N²-[2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)ーフェニル]ーN⁴-[2-(プロパン-2-スルホニル)ーフェニル]ーピリミジン-2,4-ジアミン(67)を薄黄色の粉末として得る。

(HCl塩, DMSO-d₆ + 微量のD₂O) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 4H), 1.19 (d, 6H), 1.11 (d, 6H);

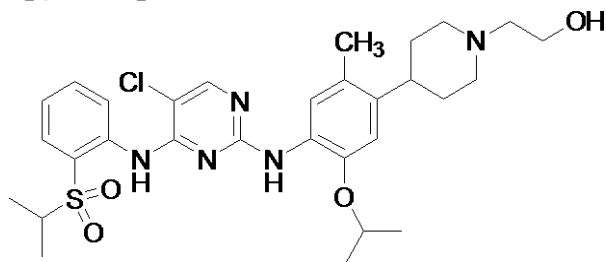
ESMS m/z 572.2 ($M + H^+$).

【0125】

実施例9

2-[4-(4-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)ーフェニルアミノ]ーピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-2-メチル-フェニル)ーピペリジン-1-イル]ーエタノール(72)

【化54】



5-クロロ-N²-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-ピペリジン-4-イルーフェニル)ーN⁴-[2-(プロパン-2-スルホニル)ーフェニル]ーピリミジン-2,4-ジアミン(実施例7, 0.087 mmol)を、無水DMF(1 ml)に溶解する。TEA(0.04 ml, 0.262 mmol, 3当量)を添加し、続いて無水DMF(0.7 ml)に溶解した2-ブロモ-エタノール(0.019 ml, 0.262 mmol, 3当量)を添加する。反応容器を密封し、70℃で12時間加熱する。室温まで冷却後、該反応物を酢酸エチルで希釈し、1 N 水性NaOH(5×)で洗浄し、次いで有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過する。濃縮後、粗生成物を分取RP LC-MSを用いて精製し、2-[4-(4-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)ーフェニルアミノ]ーピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-2-メチル-フェニル)ーピペリジン-1-イル]ーエタノール(72)を黄色の粉末として得る。

ESMS m/z 602.2 ($M + H^+$).

【0126】

実施例10

2-[4-(6-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)ーフェニルアミノ]ーピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)ーピペリジン-1-イル]ーアセトアミド(149)

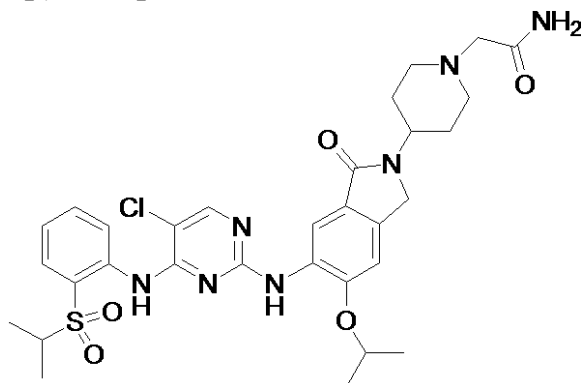
10

20

30

40

【化 5 5】



10

DMF (1.5 ml) 中の、6-〔5-クロロ-4-〔2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ〕-ピリミジン-2-イルアミノ〕-5-イソプロポキシ-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン(実施例 1, 20 mg, 0.033 mmol) およびトリエチルアミン(23 μ l, 0.165 mmol)の混合物に、2-ブロモ-アセトアミド(10 mg, 0.066 mmol)を加える。該混合物を60℃で4時間攪拌する。該反応物を濾過し、濾液をマストリガー分取RP LC-MSによって精製し、表題化合物である2-〔4-(6-〔5-クロロ-4-〔2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ〕-ピリミジン-2-イルアミノ〕-5-イソプロポキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-イル〕-アセトアミド(136)を白色の固体として得る。

20

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.41 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (br, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.19-4.15 (br, 2H), 3.87-3.78 (br, 2H), 2.37-2.19 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.40 (d, 6H), 1.25 (d, 6H);
ESMS m/z 656.2 ($M + H^+$).

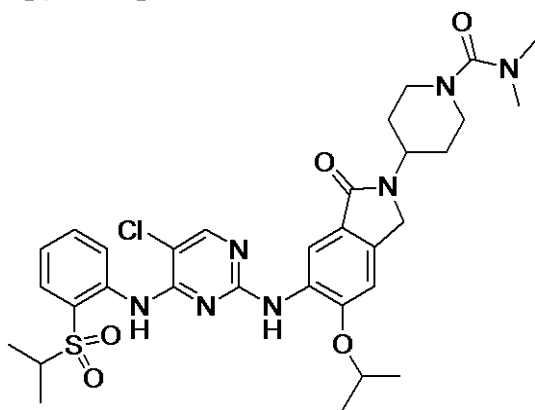
【0127】

実施例 11

4-(6-〔5-クロロ-4-〔2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ〕-ピリミジン-2-イルアミノ〕-5-イソプロポキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 ジメチルアミド(155)

30

【化 5 6】



40

DMF (1.5 ml) 中の 6-〔5-クロロ-4-〔2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ〕-ピリミジン-2-イルアミノ〕-5-イソプロポキシ-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン(実施例 1, 20 mg, 0.033 mmol) およびトリエチルアミン(23 μ l, 0.165 mmol)の混合物に、塩化ジメチルカルバミル(11 mg, 0.1 mmol)を加える。該混合物を室温で1時間攪拌する。該反応物を濾過し、濾液をマストリガー分取RP LC-MSによって精製し、表題化合物である4-(6-〔5-クロロ-4-〔2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ〕-ピリミジン-2-イ

50

ルアミノ}-5-イソプロポキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 ジメチルアミド(155)を白色の固体として得る。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.26 (br, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 3H), 2.88 (s, 6H), 1.88-1.84 (m, 3H), 1.36 (d, 6H), 1.25 (d, 6H);

ESMS m/z 670.2 ($M + H^+$).

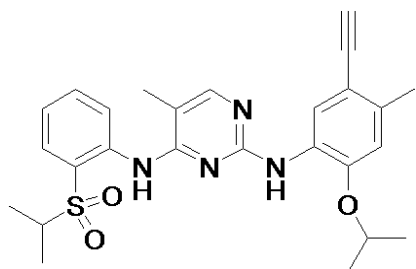
【0128】

実施例 12

N2-(5-エチニル-2-イソプロポキシ-4-メチル-フェニル)-5-メチル-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン(257)

10

【化57】

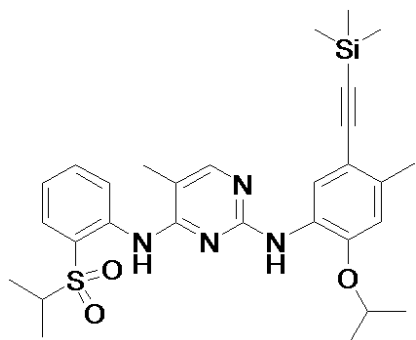


20

【0129】

段階1: N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-5-メチル-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン

【化58】



30

1 mlの1,4-ジオキササン中の、N2-(5-ブロモ-2-イソプロポキシ-4-メチル-フェニル)-5-メチル-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン(実施例5, 段階4, 110 mg, 0.21 mmol)、エチニルトリメチルシラン(0.14 ml)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.10 ml)、PdCl₂(PhCN)₂(12 mg)、^tBu₃PHBF₄(17 mg)およびCuI(4 mg)の混合物を、22℃で20時間攪拌し、続いて60℃でさらに2時間加熱する。該反応混合物をセライトの小さいプラグで濾過し、濃縮する。残渣を、4 gのSiO₂カラム(ISCO)で、ヘキサン中0~20% 酢酸エチルの濃度勾配を溶出液として用いて精製し、N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-5-メチル-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミンを黄色の粘稠な油状物として得る。

40

【0130】

段階2

2.5 mlのTHF中の、先の段階で得られたN2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-5-メチル-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン(0.102 g, 0.18 mmol)

50

の溶液を、T B A F (0 . 5 ml , T H F 中 1 M) および 3 0 μ l の A c O H で、2 2 $^{\circ}$ C で 2 時間処理する。該反応混合物を濃縮し、残渣を、4 g の S i O ₂ カラム (I S C O) を用いて精製し、N 2 - (5 - エチニル - 2 - イソプロポキシ - 4 - メチル - フェニル) - 5 - メチル - N 4 - [2 - (プロパン - 2 - スルホニル) - フェニル] - ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (2 5 7) を得る。

MS (ES⁺) : 479.2 (MH⁺) .

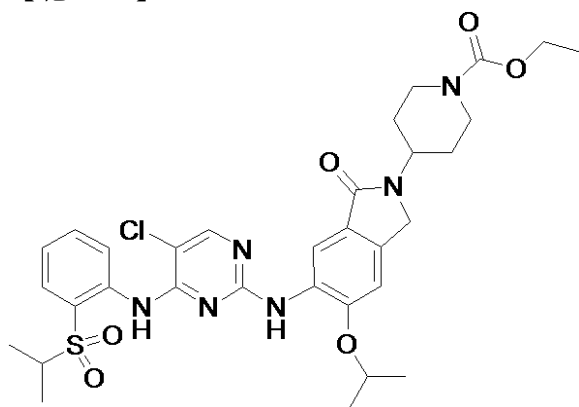
【 0 1 3 1 】

実施例 1 3

4 - (6 - { 5 - クロロ - 4 - [2 - (プロパン - 2 - スルホニル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - 5 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (1 7 5)

10

【 化 5 9 】



20

D M F (0 . 5 ml) 中の、6 - { 5 - クロロ - 4 - [2 - (プロパン - 2 - スルホニル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - 5 - イソプロポキシ - 2 - ピペリジン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン (実施例 1 , 1 5 mg , 0 . 0 2 5 m mol) およびトリエチルアミン (3 7 . 5 μ l , 0 . 2 5 mmol) の混合物に、クロロ蟻酸エチル (5 . 4 mg , 0 . 0 5 mmol) を加える。該混合物を室温で 1 時間攪拌する。粗製の反応混合物を、マストリガー分取 RP LC-MS によって精製し、表題化合物である 4 - (6 - { 5 - クロロ - 4 - [2 - (プロパン - 2 - スルホニル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - 5 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (1 7 5) を白色の固体として得る。

30

¹H NMR 400 MHz (DMSO-*d*₆ + 微量の D₂O) δ 8.55 (d , 1H) , 8.32 (s , 1H) , 8.14 (s , 1H) , 7.82 (dd , 1H) , 7.74 (t , 1H) , 7.34 (t , 1H) , 7.28 (s , 1H) , 4.73 (m , 2H) , 4.39 (s , 2H) , 4.12 (m , 2H) , 4.06 (q , 2H) , 3.46 (m , 1H) , 2.92 (m 2H) , 1.76 (m , 2H) , 1.68 (m , 2H) , 1.29 (d , 6H) , 1.20 (t , 3H) , 1.17 (d , 6H) ;

MS *m/z* 671 (M+1) .

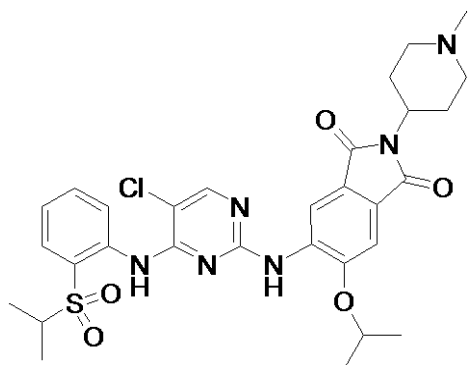
【 0 1 3 2 】

実施例 1 4

5 - { 5 - クロロ - 4 - [2 - (プロパン - 2 - スルホニル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - 6 - イソプロポキシ - 2 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (1 7 6)

40

【化 60】

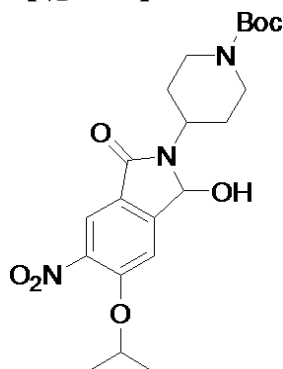


10

【0133】

段階 1: 4-(1-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-5-ニトロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【化 61】



20

50 mlのDCMに溶解した4-(4-イソプロポキシ-5-ニトロ-2-ビニル-ベンゾイルアミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例1, 段階3, 1.2 g, 2.77 mmol)を、 -78°C まで冷却する。出発物質が消費されるまでオゾンガスをこの溶液に通気し、次いで窒素ガスを該溶液に5分間通気する。該反応混合物を室温まで温める。10 mlのDCM中のトリフェニルホスフィン樹脂(2.77 g)を加え、得られた混合物を1.5時間攪拌する。樹脂を濾過によって除去し、濾液を濃縮する。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ(DCM中5% MeOH)、4-(1-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-5-ニトロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得る。

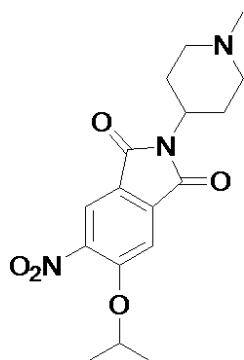
30

MS m/z 336.2 (M-Boc + H^+).

【0134】

段階 2、3 および 4: 5-イソプロポキシ-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-6-ニトロインダン-1,3-ジオン

【化 62】



40

50

D M F (4 ml) 中の先の段階で得られた 4-(1-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-5-ニトロ-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (173.9 mg, 0.4 mmol) の溶液に、重クロム酸ピリジニウム (286.5 mg, 0.8 mmol) を一度に加える。室温で 2 時間攪拌した後、該反応混合物を 25 ml の水に注ぎ、該生成物を E t O A c で抽出する。有機抽出物を N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、真空で濃縮し、粗製の 4-(5-イソプロポキシ-6-ニトロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを得る。これを、さらに精製することなく次の段階に直接用いる。

【 0 1 3 5 】

3 ml の D C M 中の、先の段階で合成された 4-(5-イソプロポキシ-6-ニトロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの溶液に、T F A (3 ml) を加える。該反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。濃縮後、水 (5 ml) を粗製の反応混合物に加え、N a H C O₃ を添加することによって、得られた混合物を p H = 8 に中和し、該生成物を D C M で抽出する。有機抽出物を、N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、真空で濃縮し、粗製の 5-イソプロポキシ-6-ニトロ-2-ピペリジン-4-イル-イソインドール-1,3-ジオンを得る。これを、さらに精製することなく次の段階に直接用いる。

【 0 1 3 6 】

T H F (5 ml) およびメタノール (5 ml) 中の、先の段階で得られた 5-イソプロポキシ-6-ニトロ-2-ピペリジン-4-イル-イソインドール-1,3-ジオンの溶液に、ホルムアルデヒド (30 μ l, 0.4 mmol) および 2 滴の A c O H を、連続して加える。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (50.4 mg, 0.8 mmol) を一度に加え、得られた混合物を、さらに 30 分間攪拌する。飽和水性 N H₄ C l を添加することによって、反応をクエンチし、続いて真空で濃縮し、油状残渣を得る。この油状物を、E t O A c と塩水の層間に分配する。有機抽出物を N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、濃縮する。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ (D C M 中 5 % M e O H)、5-イソプロポキシ-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-6-ニトロインダン-1,3-ジオンを得る。

MS m/z 347.2 (M+1).

【 0 1 3 7 】

段階 5 および 6

先に記載された手順 (実施例 1, 段階 7 および 8) に従って、段階 4 の手順を用いて、表題化合物である 5-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-6-イソプロポキシ-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-イソインドール-1,3-ジオン (176) を黄色の固体として得る。

¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆ + 微量の D₂O) δ 8.44 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.35 (d, 6H), 1.13 (d, 6H);

MS m/z 627 (M+1).

【 0 1 3 8 】

実施例 15

(2 S, 4 S) - 4 - (6 - { 5 - クロロ - 4 - [2 - (プロパン - 2 - スルホニル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - 5 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸アミド (177)

10

20

30

40

CC(C)S(=O)(=O)c1ccc(Nc2nc(Nc3cc(OC(C)C)ccc3C(=O)N4CCCC4C(=O)N5C(=O)N)nc2Cl)c1

10

段階 1： (2 S, 4 S) - 4 - (6 - {5 - クロロ - 4 - [2 - (プロパン - 2 - スルホニル) - フェニルアミノ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ} - 5 - イソプロポキシ - 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

CC(C)S(=O)(=O)c1ccc(Nc2ncnc(Nc3cc(OC(C)C)cc4c3c(=O)n5c4CCN5C(=O)OC)cc2)c(Cl)c1

20

先に記載された手順(実施例1)に従って、4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの代わりにN-Boc-cis-4-アミノ-L-プロリンメチルエステルを用いて、(2*S*, 4*S*)-4-(6-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを合成する。

30

MS m/z 643.2 (M+1).

段階 2

段階1で合成した(2S, 4S)-4-(6-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(20mg, 0.03mmol)を、MeOH中7Nアンモニア溶液(3ml, 21mmol)に溶解する。得られた溶液を、マイクロ波照射を用いて、120℃で1時間加熱する。室温まで冷却した後、該反応混合物を真空中で濃縮し、飽和水性NaHCO₃でpH=8まで中和し、DCMで抽出する。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、(2S, 4S)-4-(6-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]}-ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド(177)を黄色の固体として得る。

40

¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆ + 微量のD₂O) δ 8.47 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.31(t, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.43 (dd, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.22 (d, 6H), 1.10 (d, 6H);

MS m/z 628 (M+1).

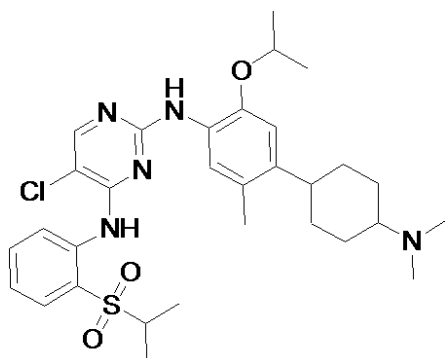
50

【0141】

実施例 16

5-クロロ-N2-[4-(4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチル-フェニル]-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン(21)

【化65】

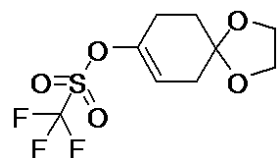


10

【0142】

段階 1: 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル トリフルオロメタンスルホネート

【化66】



20

トルエン(4.7 ml, 2.34 mmol)中の、0.5 M KHMDSの溶液を、乾燥THF(18 ml)中の、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-オン(1.80 mmol)およびN-フェニルトリフルオロメタンスルホニイミド(2.34 mmol)の溶液に、-78℃で、アルゴン下に加える。-78℃で4時間攪拌した後、H₂Oで該混合物をクエンチし、ジエチルエーテルで抽出し、MgSO₄で乾燥させる。後処置し、シリカのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 90:10)にかけた後、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル トリフルオロメタンスルホネートを単離する。

30

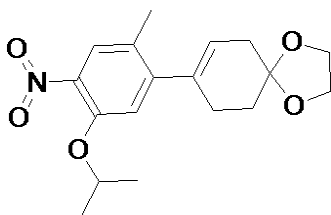
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.66 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.90 (t, 2H).

MS (ES⁺): 289.0 (M+1)⁺.

【0143】

段階 2: 8-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン

【化67】



40

[Pd(PPh₃)₄](0.013 mmol)およびK₃PO₄・H₂O(0.045 mmol)を含むTHF(3 ml)中の、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル トリフルオロメタンスルホネート(0.03 mmol)および2-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体 5, 0.04 mmol)の溶液を、攪拌しながら、80℃で、アルゴン下、16時間加熱する。

50

後処理し、シリカのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 4:1)にかけた後、8-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エンが得られる。

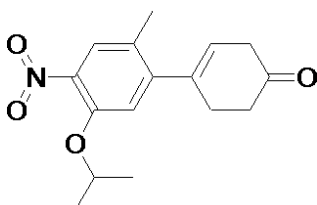
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.62 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (t, 2H), 1.29 (d, 6H).

MS (ES⁺): 334.16 (M+1)⁺.

【0144】

段階3: 4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)シクロヘキサ-3-エノン

【化68】



2.5 mlのTFAおよび CH_2Cl_2 (1:4 (v/v))中の、8-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン(0.1 mmol)の溶液を、室温で6時間攪拌する。後処理し、シリカのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 4:1)にかけた後、4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)シクロヘキサ-3-エノンが得られる。

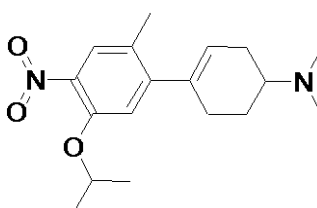
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.63 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.37 (d, 6H).

MS (ES⁺): 290.13 (M+1)⁺.

【0145】

段階4: 4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルシクロヘキサ-3-エンアミン

【化69】



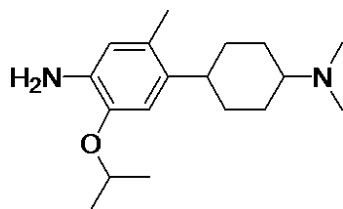
2 mlの1,2-ジクロロエタン中の、4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)シクロヘキサ-3-エノン(0.1 mmol)およびジメチルアミン(0.11 mmol)の溶液に、AcOH(0.1 mmol)および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.11 mmol)を加える。該反応混合物を、室温で10時間攪拌する。後処理し、シリカのフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 /MeOH 9:1)にかけた後、4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルシクロヘキサ-3-エンアミンが得られる。

MS (ES⁺): 319.19 (M+1)⁺.

【0146】

段階5: 4-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルアニリン

【化 70】



10 ml の MeOH 中の 4-(5-イソプロポキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルシクロヘキサ-3-エンアミン(0.1 mmol)の溶液に、Pd/C(5 mg)を、アルゴン下で加える。該懸濁液を、1 atm の H₂ 下で、6 時間攪拌する。濾過後、溶媒を除去し、4-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルアニリンが得られる。

MS (ES⁺): 291.24 (M+1)⁺.

【0147】

段階 6

先に記載された手順(実施例 7, 段階 4)に従って、段階 5 から得られた生成物を用いて、表題化合物である 5-クロロ-N 2-[4-(4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチル-フェニル]-N 4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン(21)を合成する。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 6.89-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 4H), 1.64-2.01 (m, 8H), 1.25-1.32 (m, 12H);

MS (ES⁺): 600.3 (M+1)⁺.

【0148】

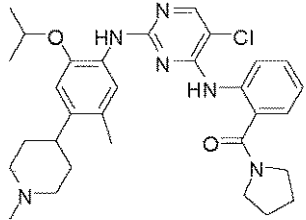
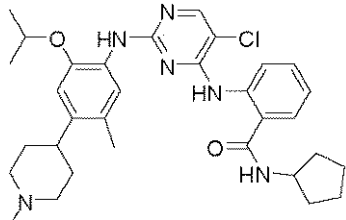
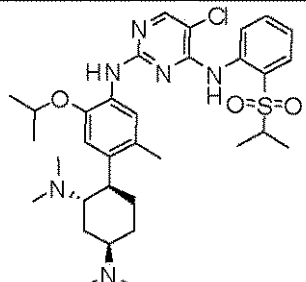
本発明の化合物の例を以下に示す。表 1 は式(1A)の化合物の例を示す。

表 1

10

20

【表 1】

	構造	物理学的データ ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) および/またはMS (m/z)
1	 (2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン	MS (ES ⁺): 563.1 (M+1) ⁺ .
2	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N-シクロペンチルベンズアミド	MS (ES ⁺): 577.2 (M+1) ⁺ .
3	 N2-(4-((1R, 2S, 4R)-2, 4-ビス(シメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシルフェニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 643.3 (M+1) ⁺ .

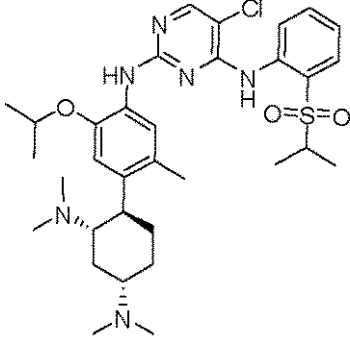
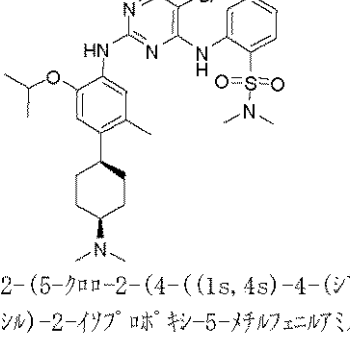
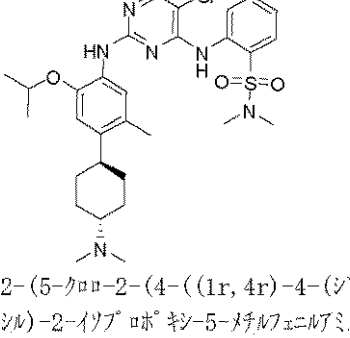
10

20

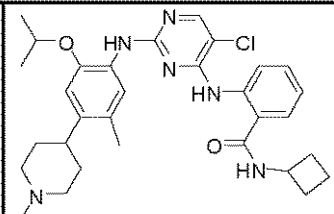
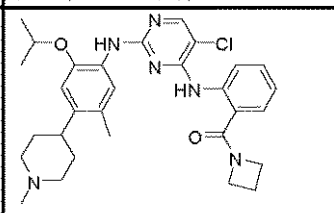
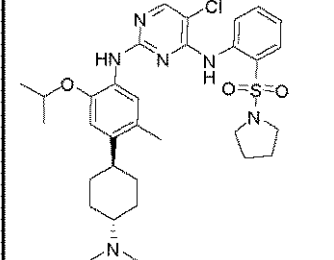
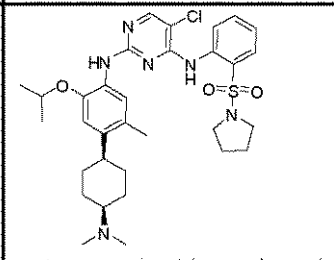
30

40

【表 2】

4	 N2-(4-((1R, 2S, 4S)-2, 4-ビス(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-クロロフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 643.3 (M+1) ⁺ .
5	 2-(5-クロロ-2-(4-((1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
6	 2-(5-クロロ-2-(4-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .

【表 3】

7	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N-シクロブチルベンズアミド	MS (ES ⁺): 563.1 (M+1) ⁺ .
8	 アセチルピリジン-1-イル(2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)メタノン	MS (ES ⁺): 549.1 (M+1) ⁺ .
9	 5-クロロ-N2-(4-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 627.2 (M+1) ⁺ .
10	 5-クロロ-N2-(4-((1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 627.2 (M+1) ⁺ .

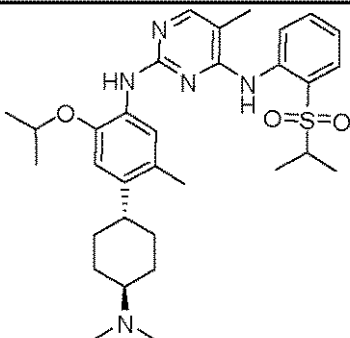
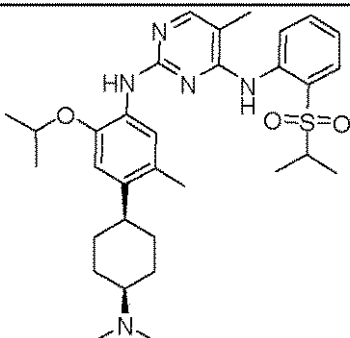
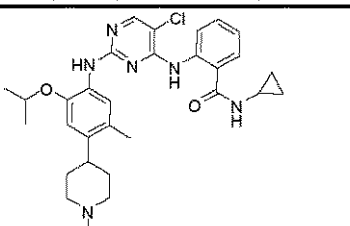
10

20

30

40

【表 4】

11	 N2-(4-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 580.8 (M+1) ⁺ .
12	 N2-(4-((1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 580.8 (M+1) ⁺ .
13	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N-シクロプロピルベンズアミド	MS (ES ⁺): 549.1 (M+1) ⁺ .

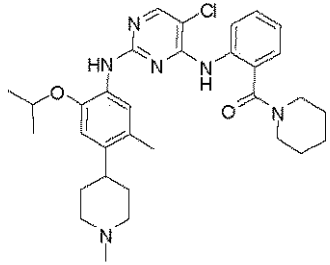
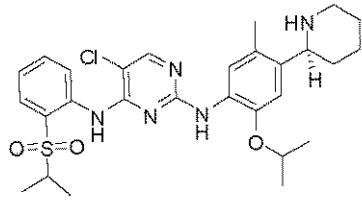
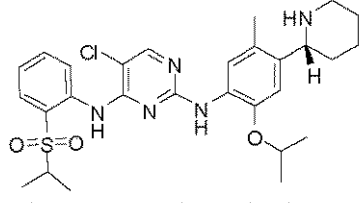
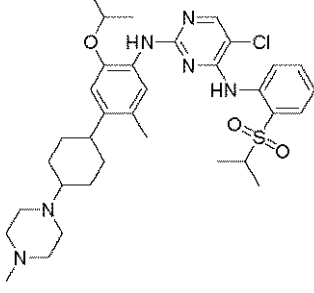
10

20

30

40

【表 5】

14	 (2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)フェニルアミノ)フェニル(ピペリジン-1-イル)メタン	MS (ES ⁺): 577.1 (M+1) ⁺ .
15	 (S)-5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
16	 (R)-5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
17	 (cis, trans)-5-クロロ-N2-{2-イソプロポキシ-5-メチル-4-[4-(4-メチルピペリジン-1-イル)-シクロヘキシル]フェニル}-N4-[2-(プロパノ-2-ルボニル)フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.34-8.37 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 6.86-6.96 (d, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 3.34-3.53 (m, 1H), 2.15-2.91 (m, 12H), 1.94-1.97 (m, 4H), 1.23-1.72 (m, 20H); MS (ES ⁺): 654.8 (M+1) ⁺ .

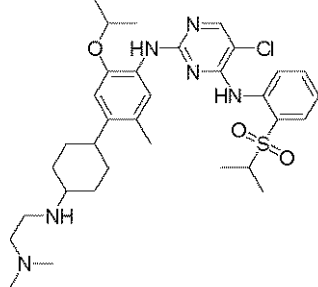
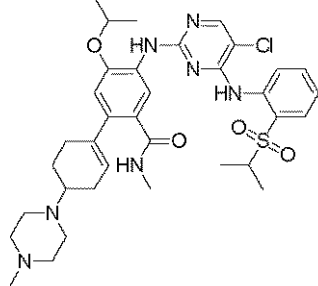
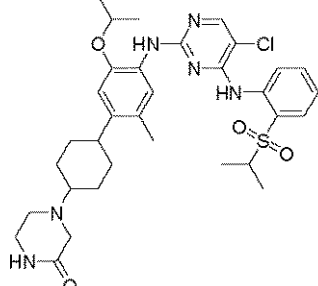
10

20

30

40

【表 6】

18	 (cis, trans)-5-クロロ-N2-{4-[4-(2-ジイソプロピルアミノエチルアミノ)-シクロヘキシル]-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル}-N4-[2-(p-ロハノン-2-スルホニル)-フェニル]-N2,4-ジアミン	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.35-8.37 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 7.7-7.74 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 6.89-7.03 (d, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 3.30-3.60 (m, 5H), 3.01 (s, 6H), 2.81-2.84 (m, 1H), 1.25-2.30 (m, 24H); MS (ES ⁺): 643.3 (M+1) ⁺ .
19	 5-{5-クロロ-4-[2-(p-ロハノン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-N-メチル-N-(2-イソプロピルアミノエチル)-2-[4-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-シクロヘキサ-1-エニル]-ヘンズアミド}	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.51-8.56 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 2.66-3.32 (m, 15H), 1.22-2.21 (m, 18H); MS (ES ⁺): 696.2 (M+1) ⁺ .
20	 4-[4-{5-クロロ-4-[2-(p-ロハノン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-N-メチル-N-(2-イソプロピルアミノエチル)-2-[4-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-シクロヘキサ-1-エニル]-ヘンズアミド}	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.34-8.36 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 6.90-7.01 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.36-3.62 (m, 6H), 1.65-2.42 (m, 12H), 1.24-1.31 (m, 12H); MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .

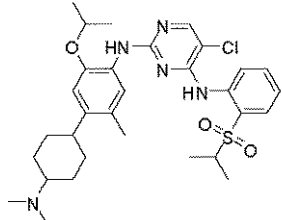
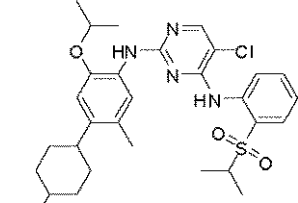
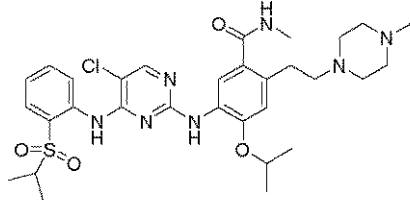
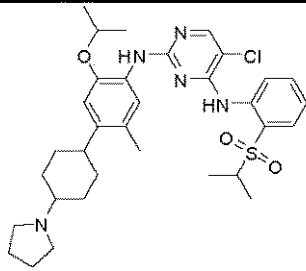
10

20

30

40

【表 7】

21	 5-クロロ-N2-[4-(4-ジメチルアミノ-シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチル-フェニル]-N4-[2-(プロパノン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 6.89-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 4H), 1.64-2.01 (m, 8H), 1.25-1.32 (m, 12H); MS (ES ⁺): 600.3 (M+1) ⁺ .
22	 5-クロロ-N2-[2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(4-メチルアミノ-シクロヘキシル)-フェニル]-N4-[2-(プロパノン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.32-8.34 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.40-7.41 (d, 1H), 6.91-7.02 (d, 1H), 4.61-4.66 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 2.74-2.78 (d, 3H), 2.17-2.28 (m, 4H), 1.64-2.03 (m, 8H), 1.24-1.31 (m, 12H); MS (ES ⁺): 586.2 (M+1) ⁺ .
23	 5-(4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)ベンズアミド	MS (ES ⁺): 645.2 (M+1) ⁺
24	 5-クロロ-N2-[2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-フェニル]-N4-[2-(プロパノン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 6.88-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.65-3.85 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.16-3.20 (m, 2H), 2.77-2.96 (m, 1H), 1.22-2.35 (m, 28H); MS (ES ⁺): 626.3 (M+1) ⁺ .

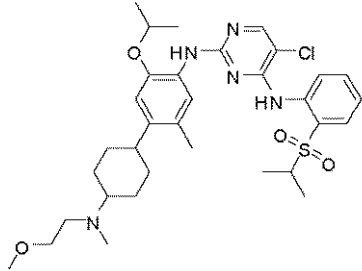
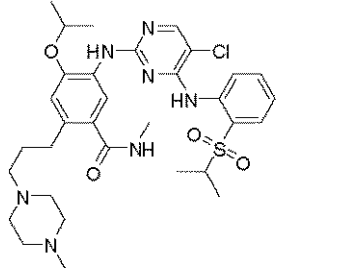
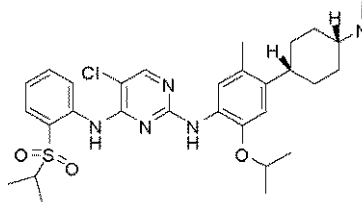
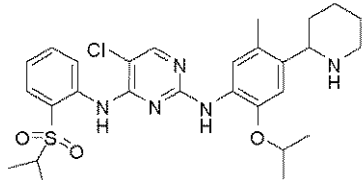
10

20

30

40

【表 8】

25	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-((2-メトキシエチル)-メチルアミノ)-シクロヘキシル)-5-メチルフェニル)-N4-[2-(プロピル-2-スルホニル)-フェニル]-ビ°リミジ°ン-2,4-ジ°アミン	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 6.90-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.32-3.77 (m, 8H), 2.90-2.99 (m, 3H), 2.77-2.96 (m, 1H), 1.22-2.33 (m, 24H); MS (ES ⁺): 644.3 (M+1) ⁺ .
26	 5-{5-クロロ-4-[2-(プロピル-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ビ°リミジ°ン-2-イルアミノ}-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-[3-(4-メチル-ビ°ヘ°ラジ°ン-1-イル)-プロピル]-ヘ°ン°ス°アミト°	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.44-8.46 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 8H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.06-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.81-2.87 (m, 5H), 2.16-2.20 (m, 2H), 1.27-1.39 (m, 12H); MS (ES ⁺): 658.3 (M+1) ⁺ .
27	 5-クロロ-N2-(4-((1s,4s)-4-(ジ°メチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピル-スルホニル)フェニル)-ビ°リミジ°ン-2,4-ジ°アミン	MS (ES ⁺): 600.2 (M+1) ⁺ .
28	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ビ°ヘ°ラジ°ン-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピル-スルホニル)フェニル)-ビ°リミジ°ン-2,4-ジ°アミン	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .

10

20

30

40

10

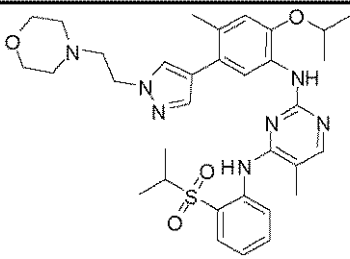
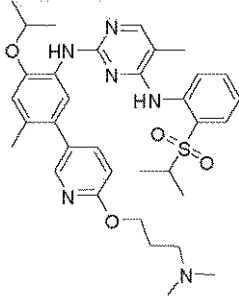
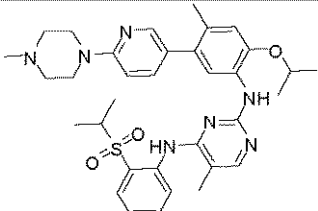
20

30

40

33	5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル -4-((1<i>s</i>, 4<i>s</i>)-4-(4-メチルピペラジンを1-イル)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .
34	5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル -4-((1<i>r</i>, 4<i>r</i>)-4-(4-メチルピペラジンを1-イル)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .
35	5-メチル-N2-[4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ヒペリシノン-4-イルオキシ)-フェニル]-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-ヒドリミジン-2, 4-ジアミン	1. 10 (6H, d, J=5.7), 1.89 (2H, br), 2.03 (2H, br), 2.16 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.05 (2H, br), 3.49 (3H, br), 3.89 (3H, s), 4.72 (1H, br), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, br), 7.30 (1H, br), 7.41 (1H, br.s), 7.46 (1H, br.s), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, J= 7.4), 7.95 (1H, br), 8.04 (1H, br.s), 9.79 (2H, br.s). MS (ES ⁺): 576.3 (M+1) ⁺ .
36	1-(5-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ヒドリミジン-2-イルアミノ}-4-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)-エタノン	1. 10 (6H, d, J=5.7), 1.89 (2H, br), 2.03 (2H, br), 2.16 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.05 (2H, br), 3.49 (3H, br), 3.89 (3H, s), 4.72 (1H, br), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, br), 7.30 (1H, br), 7.41 (1H, br.s), 7.46 (1H, br.s), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, J= 7.4), 7.95 (1H, br), 8.04 (1H, br.s), 9.79 (2H, br.s). MS (ES ⁺): 517.2 (M+1) ⁺ .

【表 1 1】

37	 N2-{2-イソプロポキシ-4-メチル-5-[1-(2-モルホリノ-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル}-5-メチル-N4-[2-(7-プロピル-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン	1.14 (6H, d, J=6.8), 1.25 (6H, d, J=6.0), 2.12 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.52 (DMSOと重複), 3.14 (2H, 非常にブロード) 3.45 (1H, sept, J=6.8), 3.70 (4H, 非常にブロード), 3.93 (2H, 非常にブロード), 4.6 (1 or 2H, br.s), 4.63 (1H, sept, J= 6.1), 6.99 (1H, s), 7.23 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.78 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.33 (1H, br. s), アニリノNH欠失. MS (ES⁺): 634.3 (M+1)⁺.
38	 N2-(5-(6-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)ピリジン-3-イル)-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン	1.06 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (6H, s), 2.19 (2H, br.m), 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.25 (2H, m), 3.39 (1H, m), 4.39 (2H, t, J=6.1), 4.70 (1H, sept, J=6.1), 6.86 (1H, d, J=8.5), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, br.s), 7.35 (2H, br.s), 7.48 (1H, br.m), 7.74 (1H, br.d, J=6.4), 7.84 (2H, br.s), 8.05 (1H, br.s), 9.76 (1H, s), 10.15 (1H, br.s). MS (ES⁺): 633.8 (M+1)⁺.
39	 N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン	1.06 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (6H, s), 2.19 (2H, br.m), 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.25 (2H, m), 3.39 (1H, m), 4.39 (2H, t, J=6.1), 4.70 (1H, sept, J=6.1), 6.86 (1H, d, J=8.5), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, br.s), 7.35 (2H, br.s), 7.48 (1H, br.m) 7.74 (1H, br.d, J=6.4), 7.84 (2H, br.s), 8.05 (1H, br.s), 9.76 (1H, s), 10.15 (1H, br.s). MS (ES⁺): 630.8 (M+1)⁺.

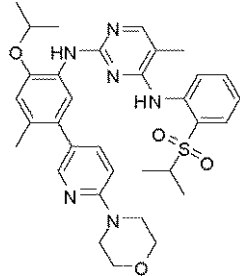
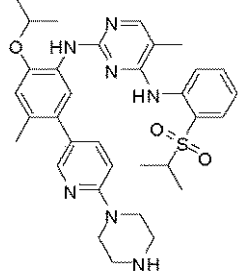
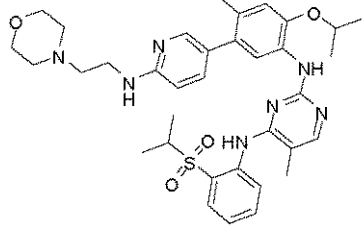
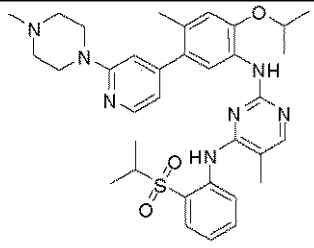
10

20

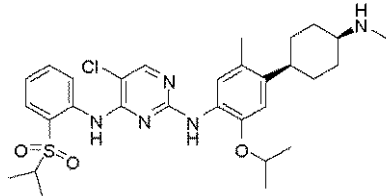
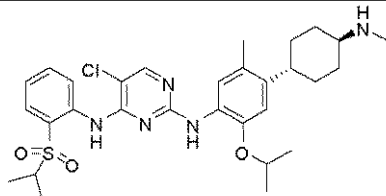
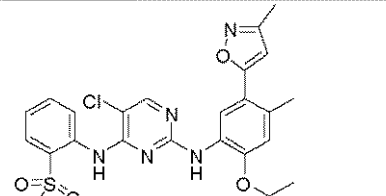
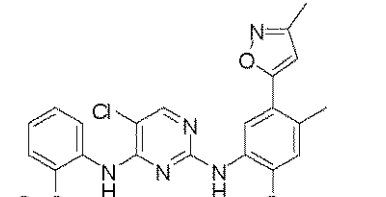
30

40

【表 1 2】

40	 N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(6-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチルピリジン-2,4-ジ-アミン	1.08 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.59 (4H, br), 3.78 (4H, br), 4.70 (1H, sept, J=6.1), 7.02 (1H, br.s), 7.07 (1H, s), 7.24 (1H, br.s), 7.35 (2H, br.s), 7.49 (1H, br.s), 7.75 (1H, br.d, J=6.8), 7.81 (1H, br.s), 7.86 (1H, br), 8.04 (1H, br.s), 9.76 (1H, br.s). MS (ES⁺): 617.8 (M+1)⁺.	10
41	 N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチルピリジン-2,4-ジ-アミン	1.12 (6H, d, J=6.7), 1.31 (6H, d, J=6.0), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.25 (4H, br.s), 3.39 (1H, sept, J=6.8), 3.75 (4H, br.t, J=5.1), 4.68 (1H, sept, J=6.1), 6.90 (1H, d, J=9.0), 6.98 (1H, s), 7.01 (1H, br.s), 7.11 (1H, br.s), 7.44 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=7.7), 7.92 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.23 (1H, br.s), 8.90 (1H, br.s), 8.94 (1H, br.s). MS (ES⁺): 616.8 (M+1)⁺.	20
42	 N2-(5-(6-(2-メチル-2-エチルアミノ)ピリジン-3-イル)-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチルピリジン-2,4-ジ-アミン	MS (ES⁺): 660.8 (M+1)⁺.	30
43	 N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチルピリジン-2,4-ジ-アミン	1.13 (6H, d, J=6.8), 1.32 (6H, d, 6.0), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.76 (3H, br.s), 3.1 (4H, 非常にブロード), 3.38 (H₂O重複), 3.40 (1H, sept, J=6.8), 4.36 (1H, 非常にブロード), 4.70 (1H, sept, J=6.0), 6.60 (1H, d, J=4.7), 6.73 (1H, s), 7.00 (3H, br), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J=1.8, 7.5), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=5.1), 8.31 (1H, br.d, J=7.6), 8.91 (1H, s). 630.8 (M+1)⁺.	40

【表 13】

44	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-((1s, 4s)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシフェニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 586.3 (M+1) ⁺
45	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-((1r, 4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシフェニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 586.3 (M+1) ⁺
46	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシフェニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.15 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.93 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (2H, m), 6.96 (1H, s), 6.18 (1H, s), 4.68 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.26 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 556.2 (M+1)⁺.
47	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.20 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.97 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (2H, m), 7.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 4.74 (1H, m), 2.68 (6H, s), 2.43 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz). MS (ES⁺): 557.2 (M+1)⁺.

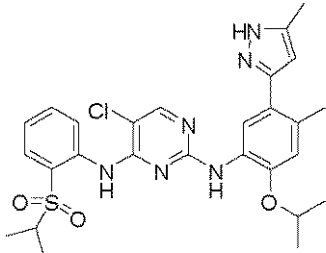
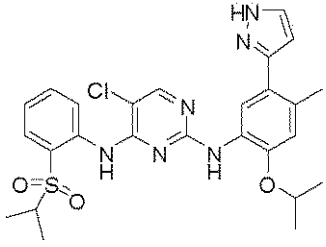
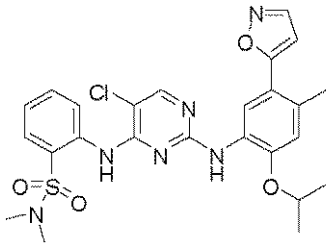
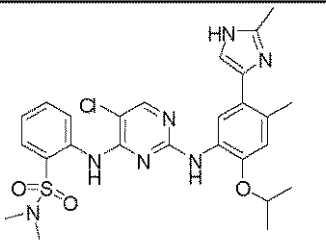
10

20

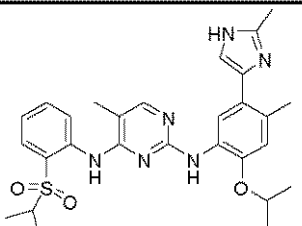
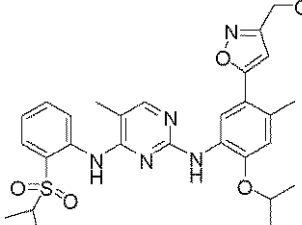
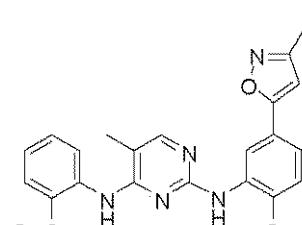
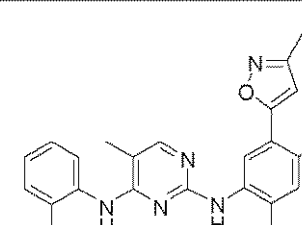
30

40

【表 1 4】

48	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.29 (1H, s), 8.13 (1H, bs), 7.97 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.75 (1H, s), 7.35 (2H, m), 7.09 (1H, s), 6.41 (1H, s), 4.80 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.36 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 555.2 (M+1)⁺.	10
49	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.27 (1H, s), 8.20 (1H, bs), 7.90 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.81 (1H, bs), 7.67 (1H, s), 7.37 (2H, bs), 7.08 (1H, s), 6.45 (1H, s), 4.76 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.41 (3H, s), 1.35 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 541.2 (M+1)⁺.	20
50	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-(イソキサゾール-5-イル)-4-メチルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.31 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.03 (1H, bs), 7.92 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.17 (2H, bs), 6.99 (1H, s), 6.34 (1H, s), 4.69 (1H, m), 2.64 (6H, s), 2.39 (3H, s), 1.27 (6H, d, J = 6.0 Hz). MS (ES⁺): 543.2 (M+1)⁺.	30
51	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.18 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.72 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.29 (2H, bs), 7.21 (2H, bs), 7.00 (1H, s), 4.68 (1H, m), 2.65 (6H, s), 2.58 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.27 (6H, d, J = 6.0 Hz). MS (ES⁺): 556.2 (M+1)⁺.	40

【表 15】

52	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.10 (1H, bs), 7.90 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, s), 7.48 (1H, bs), 7.36 (2H, bs), 7.12 (1H, s), 4.70 (1H, m), 3.39 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.34 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.24 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 535.2 (M+1)⁺.
53	 (5-(5-(4-(2-(イソプロポキシ)フェニルアミノ))-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)イソキサゾール-3-イル)メタノール	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.39 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.19 (1H, bs), 7.10 (1H, bs), 6.97 (1H, s), 6.29 (1H, s), 4.78 (1H, m), 4.66 (2H, s), 3.39 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.41 (6H, d, J = 5.6 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 552.6 (M+1)⁺.
54	 N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(3-((ピペラジン-1-イル)メチル)イソキサゾール-5-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.98 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.88 (1H, s), 6.25 (1H, s), 4.67 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.22 (1H, m), 3.03 (4H, bs), 2.61 (4H, bs), 2.35 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.30 (6H, d, J = 5.6 Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 620.8 (M+1)⁺.
55	 N2-(5-(3-((ジエチルアミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.89 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.90 (1H, s), 6.47 (1H, s), 4.69 (1H, m), 4.19 (2H, s), 3.24 (1H, m), 3.00 (4H, bs), 2.38 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.22 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 607.8 (M+1)⁺.

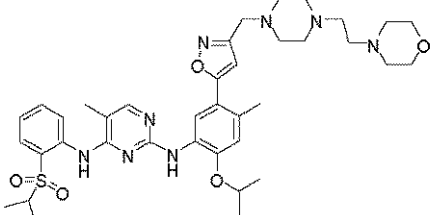
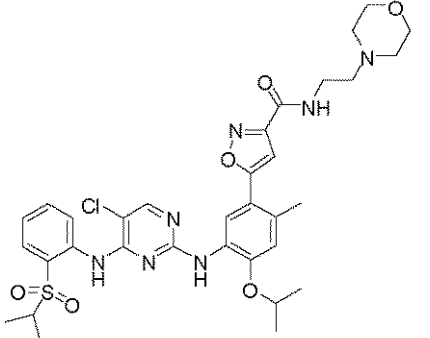
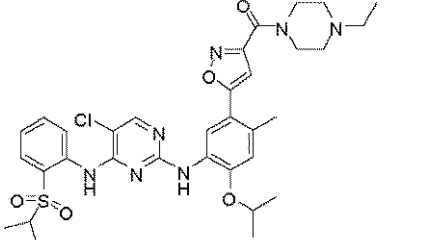
10

20

30

40

【表 16】

56	 N2-(2-イソプロピル⁶オキソ⁴-メチル⁵-(3-((4-(2-メチルホリノエチル)ピ⁶ペラジ^ン-1-イル)メチル)イソキサゾール⁵-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピル⁶スルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン^ン-2,4-ジアミン	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.28 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.87 (1H, s), 6.25 (1H, s), 4.66 (1H, m), 3.61 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.21 (1H, m), 2.34-2.59 (12H, m), 2.35 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.29 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 733.4 (M+1)⁺.
57	 5-(5-(4-(2-(イソプロピル⁶スルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピ⁶リミジン^ン-2-イルアミノ)-4-イソプロピル⁶キシ-2-メチルフェニル)-N-(2-メチルホリノエチル)イソキサゾール⁵-3-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.33 (1H, s), 8.17 (1H, bs), 7.93 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.91 (1H, s), 7.37-7.39 (2H, m), 7.17 (1H, s), 6.83 (1H, s), 4.84 (1H, m), 4.11 (2H, dd, J = 2.8 and 12.8 Hz), 3.83-3.88 (4H, m), 3.70 (2H, d, J = 12.4 Hz), 3.42-3.48 (3H, m), 3.21 (2H, m), 2.54 (3H, s), 1.36 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 698.2 (M+1)⁺.
58	 (5-(5-(4-(2-(イソプロピル⁶スルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピ⁶リミジン^ン-2-イルアミノ)-4-イソプロピル⁶キシ-2-メチルフェニル)イソキサゾール⁵-3-イル) (4-エチルピ⁶ペラジ^ン-1-イル)メタノン	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.33 (1H, s), 8.12 (1H, bs), 7.93 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35-7.44 (2H, m), 7.15 (1H, s), 6.76 (1H, s), 4.85 (1H, m), 3.66-3.76 (4H, m), 3.38-3.43 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.54 (3H, s), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.37 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 682.3 (M+1)⁺.

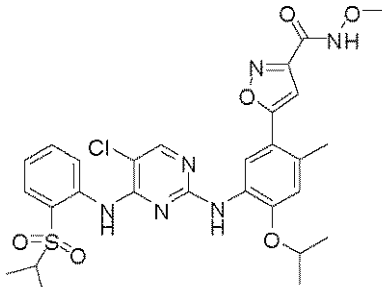
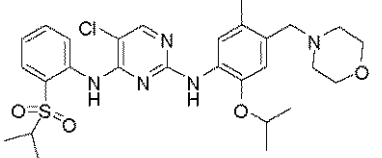
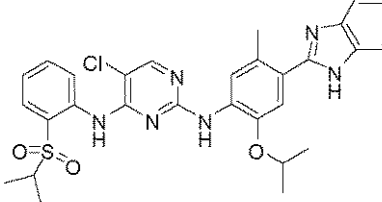
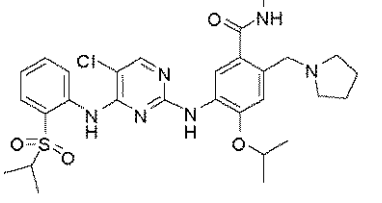
10

20

30

40

【表 17】

59	 5-(5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロ ヒリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロピルキシ-2-メチルフェニ ル)-N-メトキシイソキサゾール-3-カルボキサミド	¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.17 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.02 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.21 (1H, bs), 7.12 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.71 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.39 (3H, s), 1.28 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.17 (6H, d, J = 6.8 Hz). MS (ES⁺): 615.1 (M+1)⁺.
60	 5-クロロ-N2-(2-(イソプロピルキシ-5-メチル-4-モルホリノ-4-イル メチルフェニル)-N4-[2-(プロピル-2-スルホニル)-フェニル]- ヒリミジン-2,4-ジアミン	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.35 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.70-4.63 (br, 1H), 4.30-4.18 (br, 2H), 4.15-4.10 (br, 2H), 4.00-3.97 (br, 2H), 3.52-3.46 (br, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.95-2.84 (br, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (d, 12H). MS (ES⁺): 574.2 (M+1)⁺.
61	 N2-(4-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-イソプロ ピルキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロ ピルスルホニル)フェニル)ヒリミジン-2,4-ジアミン	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.43 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.40-7.37 (, 3H), 4.46-4.43 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.15 (d, 6H). MS (ES⁺): 591.2 (M+1)⁺.
62	 5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロヒリ ミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロピルキシ-N-メチル-2-((ヒロ リジン-1-イル)メチル)ベンズアミド	MS (ES⁺): 601.2 (M+1)⁺.

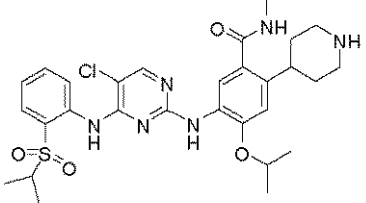
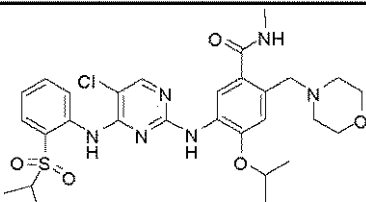
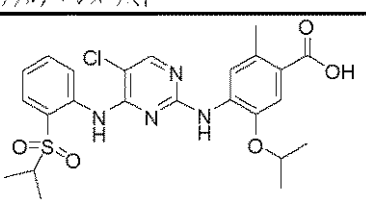
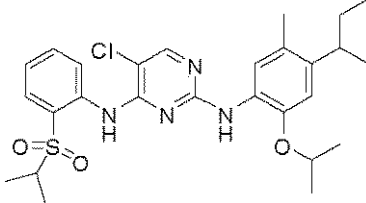
10

20

30

40

【表 18】

63	 5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)ヘンズアミド	¹H NMR: (DMSO-d₆+微量のD₂O): δ 8.46(d, 1H); 8.30(s, 1H); 7.83(s, 1H); 7.81(s, 1H); 7.58(t, 1); 7.33(t, 1H); 6.88(s, 1H); 4.65(m, 1H); 3.37(m, 1H); 3.35(d, 2H); 3.18(m, 1H); 2.98(m, 2H); 2.65(s, 3H); 1.90(d, 2H); 1.84(m, 2H); 1.28(d, 6H); 1.17(d, 6H). MS (ES⁺): 602.2 (M+1)⁺.
64	 5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-(モルホリンメチル)ヘンズアミド	¹H NMR: (DMSO-d₆+微量のD₂O): δ 8.48(d, 1H); 8.36(s, 1H); 8.27(s, 1H); 7.82(dd, 1H); 7.52(m, 1H); 7.36(d, 1H); 7.33(s, 1H); 4.76(m, 1H); 4.39(s, 2H); 4.01(d, 2H); 3.70(t, 2H); 3.44(m, 1H); 3.36(d, 2H); 3.19(t, 2H); 2.66(s, 3H); 1.30(d, 6H); 1.18(d, 6H). MS (ES⁺): 617.2 (M+1)⁺.
65	 4-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチル安息香酸	(TFA塩, CD₃OD) δ 8.44 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H, CD₃ODピークによって部分的に不明瞭), 2.36 (s, 3H), 1.41 (d, 6H), 1.31 (d, 6H). MS (ES⁺): 519.1 (M+1)⁺.
66	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-N-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-[2-(プロパノ-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン	(HCl塩, DMSO-d₆+微量のD₂O) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 3H), 3.10-2.91 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.22 (d, 6H), 1.13 (d, 6H). MS (ES⁺): 558.1 (M+1)⁺.

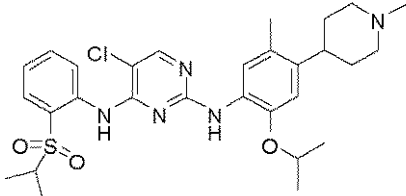
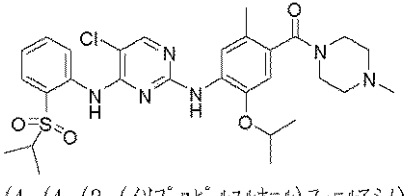
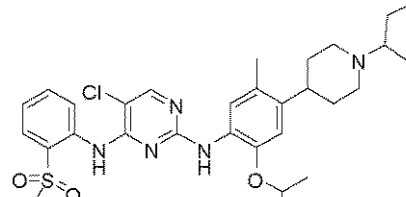
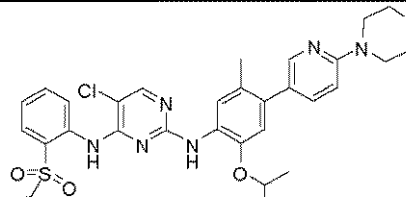
10

20

30

40

【表 19】

67	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-[2-(プロポキシ-2-スルホニル)フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン	(HCl塩, DMSO-d₆+微量のD₂O) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 4H), 1.19 (d, 6H), 1.11 (d, 6H). MS (ES⁺): 572.2 (M+1)⁺.
68	 (4-(4-(2-(イソプロポキシ-2-スルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)(4-メチルピペリジン-1-イル)メタノン	MS (ES⁺): 601.2 (M+1)⁺.
69	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-2-スルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES⁺): 655.3 (M+1)⁺.
70	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(6-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-2-スルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES⁺): 650.3 (M+1)⁺.

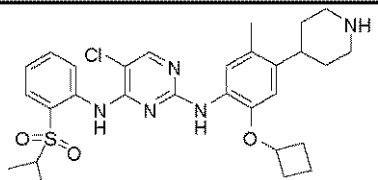
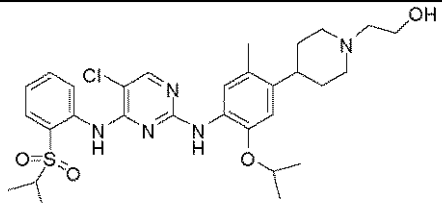
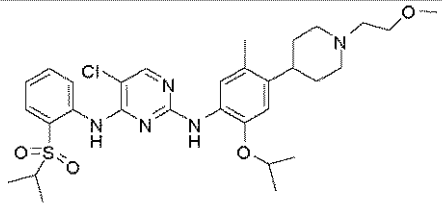
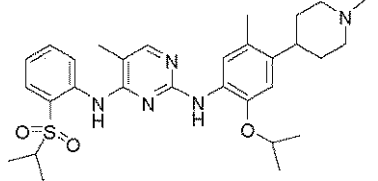
10

20

30

40

【表 20】

71	 5-クロロ-N2-(2-(シクロプロプ^トキシ-5-メチル-4-(ピ^ペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロ^ピルスルホニル)フェニル)ピ^リミジン-2,4-ジ^アミン	MS (ES ⁺): 570.2 (M+1) ⁺ .
72	 2-[4-(4-{5-クロロ-4-[2-(ピ^ペリジン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-5-イソプロ^ピロキシ-2-メチル-フェニル)-ピ^ペリジン-1-イル]-エタノール	MS (ES ⁺): 602.2 (M+1) ⁺ .
73	 5-クロロ-N2-(2-イソプロ^ピロキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)ピ^ペリジン-4-イル)-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロ^ピルスルホニル)フェニル)ピ^リミジン-2,4-ジ^アミン	MS (ES ⁺): 616.3 (M+1) ⁺ .
74	 N2-(2-イソプロ^ピロキシ-5-メチル-4-(1-メチルピ^ペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロ^ピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピ^リミジン-2,4-ジ^アミン	¹ H NMR (HCl塩, DMSO-d ₆ +微量のD ₂ O, 400 MHz) 8.04 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 552.7 (M+1) ⁺ .

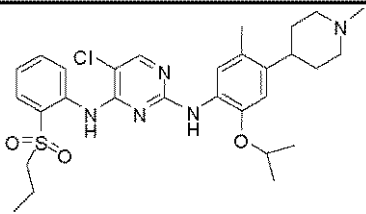
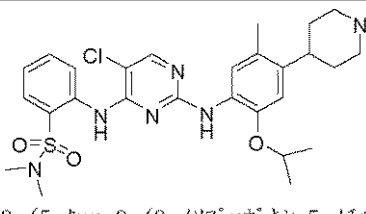
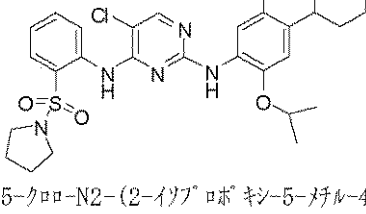
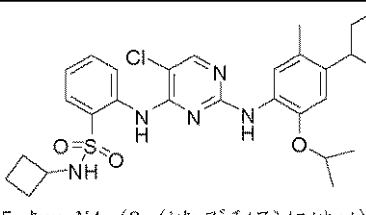
10

20

30

40

【表 2 1】

75	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(7-ロビルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン	¹ H NMR (HCl塩, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.15 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.19 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 0.82 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ . MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .
76	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-N4-(2-(7-ロビルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン	¹ H NMR (HCl塩, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.14 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 573.1 (M+1) ⁺ .
77	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン	¹ H NMR (HCl塩, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.14 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.13 (m, 6H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 573.1 (M+1) ⁺ . MS (ES ⁺): 599.3 (M+1) ⁺ .
78	 5-クロロ-N4-(2-(シクロプロピルアミノスルホニル)フェニル)-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン	¹ H NMR (HCl塩, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.17 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.91 (m, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 599.3 (M+1) ⁺ .

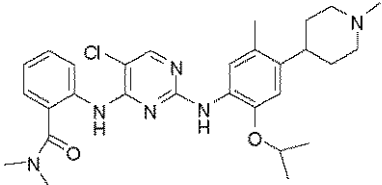
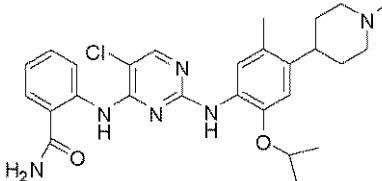
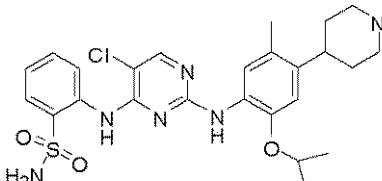
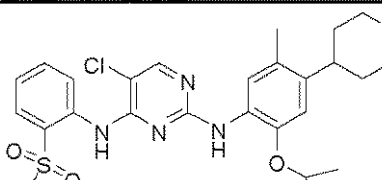
10

20

30

40

【表 2 2】

79	 2-(2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド	¹ H NMR (HCl塩, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.15 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 537.3 (M+1) ⁺ .
80	 2-(2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-4-イルアミノ)ベンズアミド	¹ H NMR (HCl塩, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.28 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 509.2 (M+1) ⁺ .
81	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(アミノスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	¹ H NMR (HCl塩, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 545.2 (M+1) ⁺ .
82	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	¹ H NMR (HCl塩, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 544.2 (M+1) ⁺ .

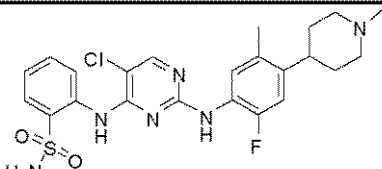
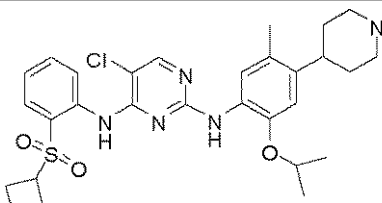
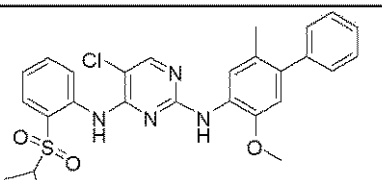
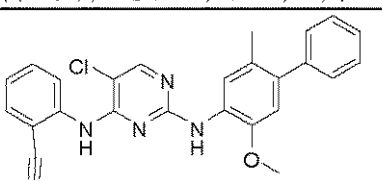
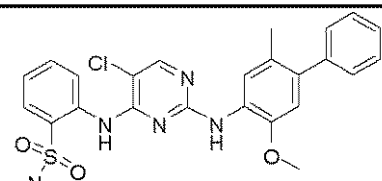
10

20

30

40

【表 2 3】

83	 5-クロロ-N2-(2-(フルオロ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(アミノスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン	¹ H NMR (HCl塩, DMSO-d ₆ , 400 MHz) 9.61 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.82 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 2H). MS (ES ⁺): 505.2 (M+1) ⁺ .
84	 5-クロロ-N4-(2-(シクロブチルスルホニル)フェニル)-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン	¹ H NMR (HCl塩, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 6H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 584.2 (M+1) ⁺ .
85	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-フェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン	MS (ES ⁺): 523.2 (M+1) ⁺ .
86	 5-クロロ-N4-(2-シアノフェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-フェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジ-アミン	MS (ES ⁺): 442.1 (M+1) ⁺ .
87	 2-(5-クロロ-2-(5-メトキシ-2-メチルピペリジン-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	MS (ES ⁺): 524.1 (M+1) ⁺ .

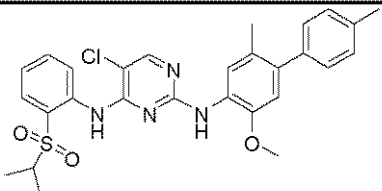
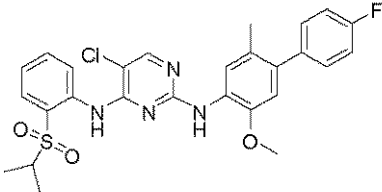
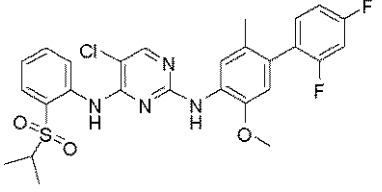
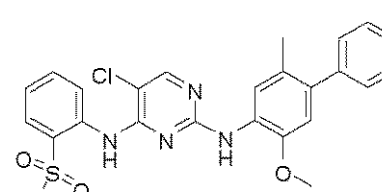
10

20

30

40

【表 2 4】

88	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(4-メチルフェニル)-フェニル)ヒ°リミジ°ン-2,4-ジ°アミン	MS (ES ⁺): 537.0 (M+1) ⁺ .
89	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(4-フルオロフェニル)-フェニル)ヒ°リミジ°ン-2,4-ジ°アミン	MS (ES ⁺): 541.1 (M+1) ⁺ .
90	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(2,4-ジ°フルオロフェニル)-フェニル)ヒ°リミジ°ン-2,4-ジ°アミン	MS (ES ⁺): 559.0 (M+1) ⁺ .
91	 2-(5-クロロ-2-(4'-(ジ°メチルアミノ)-5-メトキシ-2,3'-ジ°メチルヒ°フェニル-4-イルアミノ)ヒ°リミジ°ン-4-イルアミノ)-N,N-ジ°メチルベンゼンスルホニルアミト°	MS (ES ⁺): 581.2 (M+1) ⁺ .

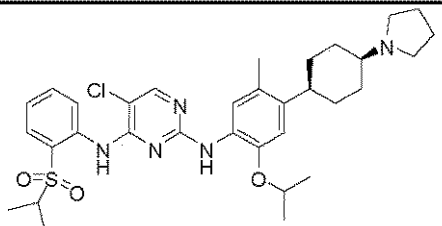
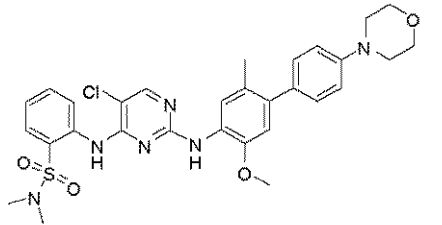
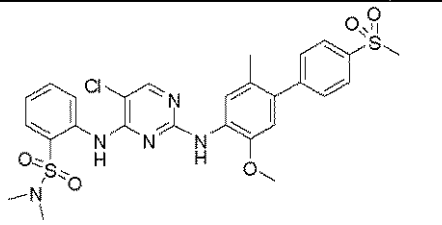
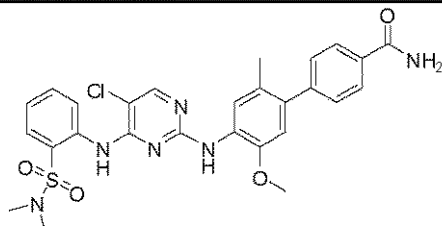
10

20

30

40

【表 25】

92	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル -4-((1<i>S</i>, 4<i>S</i>)-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)フェニ ル)-N4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニル)ピリミジン -2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 626.3 (M+1) ⁺ .
93	 2-(5-クロロ-2-(5-メトキシ-2-メチル-4'-モルホリノフェニル -4-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼ ンスルホニアミド	MS (ES ⁺): 609.2 (M+1) ⁺ .
94	 2-(5-クロロ-2-(5-メトキシ-2-メチル-4'-(メチルスルホニル)ピ フェニル-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチル ベンゼンスルホニアミド	MS (ES ⁺): 602.1 (M+1) ⁺ .
95	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミ ノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルピフェニル -4-カルボキサミド	MS (ES ⁺): 567.2 (M+1) ⁺ .

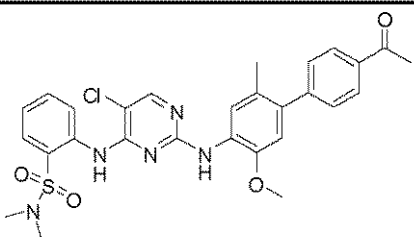
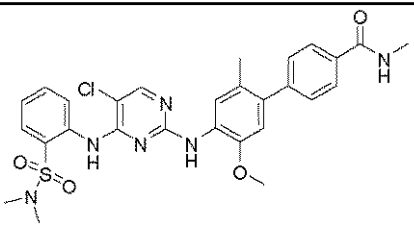
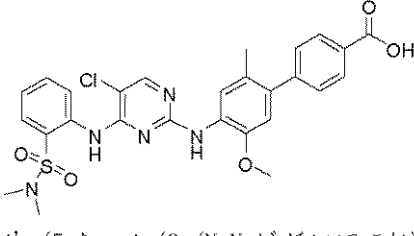
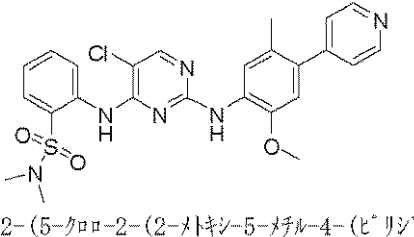
10

20

30

40

【表 2 6】

96	 2-(2-(4'-アセチル-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-イルアミノ)-5-クロロピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミト	MS (ES ⁺): 566.2 (M+1) ⁺ .
97	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-N,2'-ジメチルビフェニル-4-カルボキسامイト	MS (ES ⁺): 581.2 (M+1) ⁺ .
98	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸	MS (ES ⁺): 568.1 (M+1) ⁺ .
99	 2-(5-クロロ-2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミト	MS (ES ⁺): 525.1 (M+1) ⁺ .

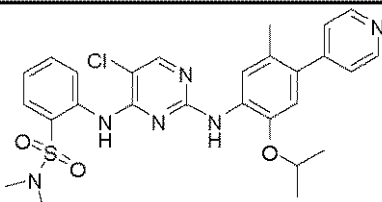
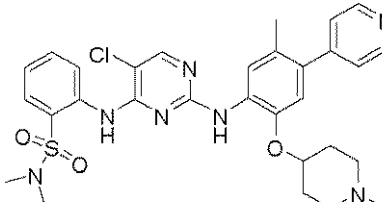
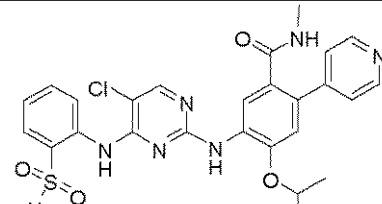
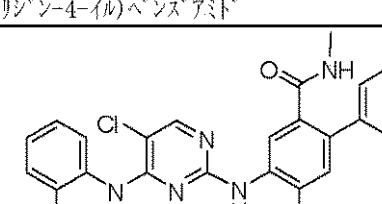
10

20

30

40

【表 27】

100	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホニルアミド	MS (ES ⁺): 553.2 (M+1) ⁺ .
101	 2-(5-クロロ-2-(5-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-4-(ピリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホニルアミド	MS (ES ⁺): 608.2 (M+1) ⁺ .
102	 5-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ベンゼンアミド	MS (ES ⁺): 596.2 (M+1) ⁺ .
103	 5-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-2-(2-フルオロピリジン-4-イル)-4-イソプロポキシ-N-メチルベンゼンアミド	MS (ES ⁺): 614.2 (M+1) ⁺ .

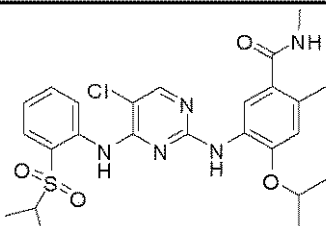
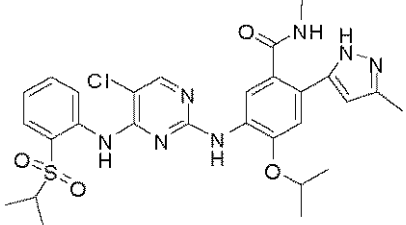
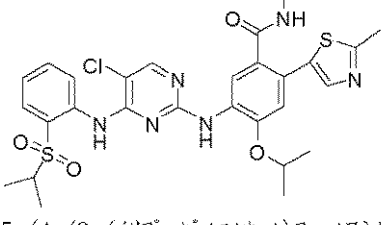
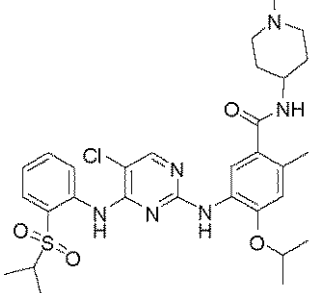
10

20

30

40

【表 28】

104	 5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロフェニル)-N-メチル-2-メチルフェニルアミン	MS (ES ⁺): 532.0 (M+1) ⁺ .
105	 5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロフェニル)-N-メチル-2-(3-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニルアミン	MS (ES ⁺): 598.2 (M+1) ⁺ .
106	 5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニルアミン	MS (ES ⁺): 615.2 (M+1) ⁺ .
107	 5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロフェニル)-N-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミン	MS (ES ⁺): 615.2 (M+1) ⁺ .

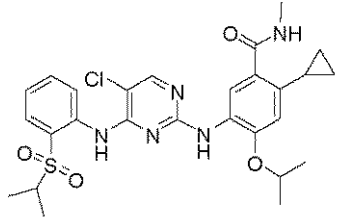
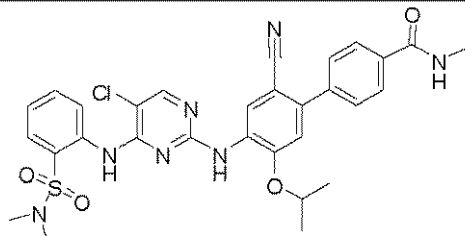
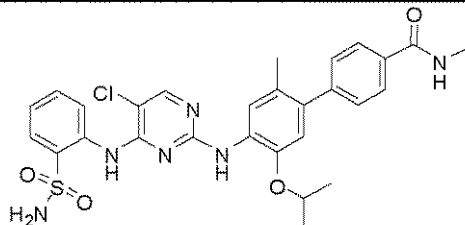
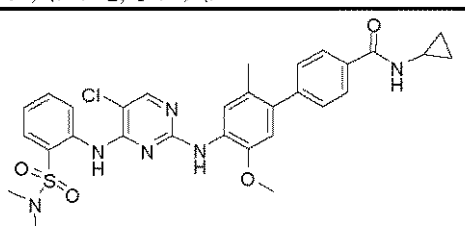
10

20

30

40

【表 29】

108	 5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-シクロプロピル-4-イソプロポキシ-N-メチルベンズアミド	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
109	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2'-シアミノ-5'-イソプロポキシ-N-メチルベンズフェニル-4-カルボキサミド	MS (ES ⁺): 620.2 (M+1) ⁺ .
110	 5-クロロ-N4-(2-(スルホニルアミノ)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(3-メチル-4-(メチルアセトアミド)フェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 581.2 (M+1) ⁺ .
111	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-シクロプロピル-5'-メトキシ-2'-メチルベンズフェニル-4-カルボキサミド	MS (ES ⁺): 607.2 (M+1) ⁺ .

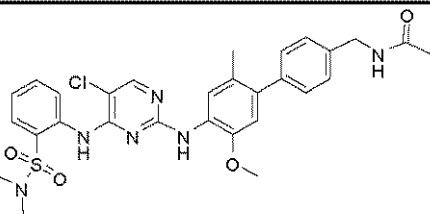
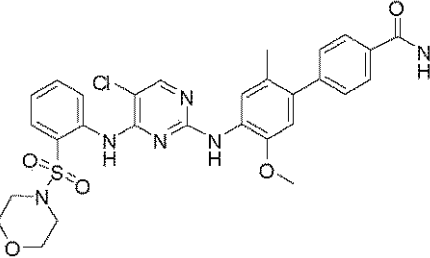
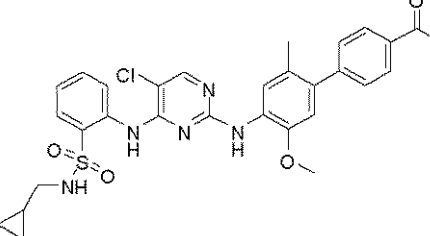
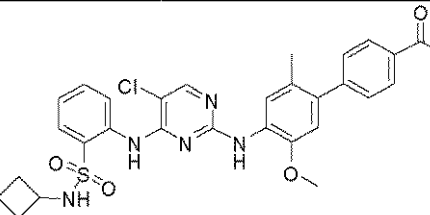
10

20

30

40

【表 30】

112	 N-(4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルフェニル-4-イル)メチル)アセトアミド	MS (ES ⁺): 595.2 (M+1) ⁺ .
113	 5-クロロ-N4-(2-(モルホリノスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(4-(メチルアセトアミド)フェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 623.2 (M+1) ⁺ .
114	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N-(シクロプロピルメチル)スルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-N,2'-ジメチルフェニル-4-カルボキサミド	MS (ES ⁺): 607.1 (M+1) ⁺ .
115	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N-(シクロブチル)スルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-N,2'-ジメチルフェニル-4-カルボキサミド	MS (ES ⁺): 607.1 (M+1) ⁺ .

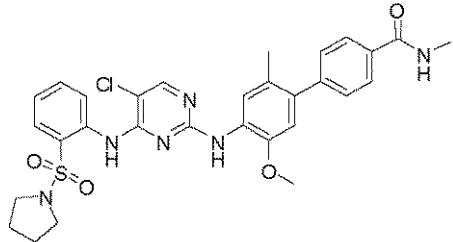
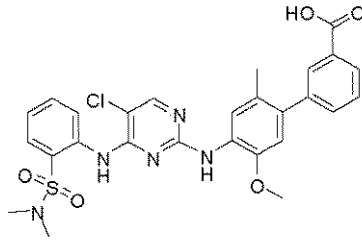
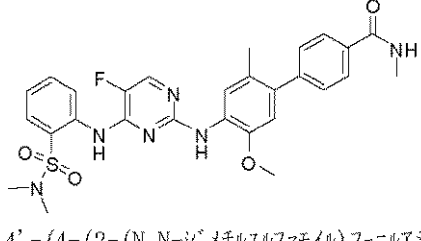
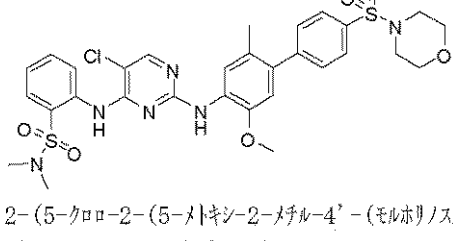
10

20

30

40

【表 3 1】

116	 5-クロロ-N4-(2-(ピロリジン-2-イル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-(4-アセトアミドメチルフェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 607.2 (M+1) ⁺ .
117	 4'-(5-クロロ-4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルピフェニル-3-カルボン酸	MS (ES ⁺): 568.1 (M+1) ⁺ .
118	 4'-(4-(2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニルアミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-N,2'-ジメチルピフェニル-4-カルボキسامイト	MS (ES ⁺): 565.2 (M+1) ⁺ .
119	 2-(5-クロロ-2-(5-メトキシ-2-メチル-4'-(モルホリノスルホニル)ピフェニル-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルペンセンスルホニアミド	MS (ES ⁺): 673.2 (M+1) ⁺ .

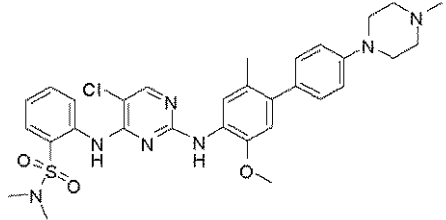
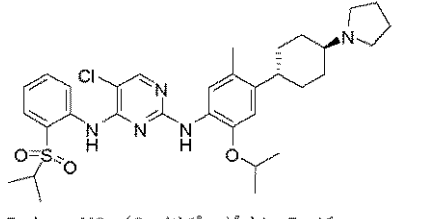
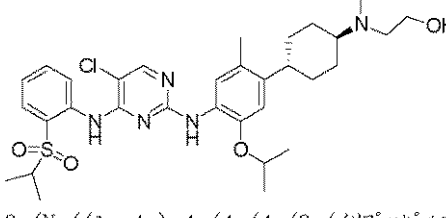
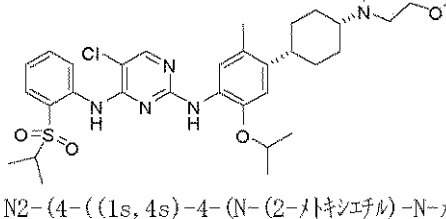
10

20

30

40

【表 3 2】

120	 2-(5-クロロ-2-(5-メトキシ-2-メチル-4'-(4-メチルピペラジーン-1-イル)ビフェニル-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホニアミド	MS (ES ⁺): 622.2 (M+1) ⁺ .
121	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-((1r, 4r)-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 626.3 (M+1) ⁺ .
122	 2-(N-((1r, 4r)-4-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)シクロヘキシル)-N-メチルアミノ)エタノール	MS (ES ⁺): 630.3 (M+1) ⁺ .
123	 N2-(4-((1s, 4s)-4-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 644.3 (M+1) ⁺ .

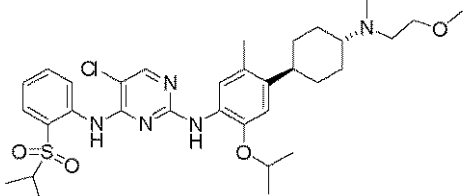
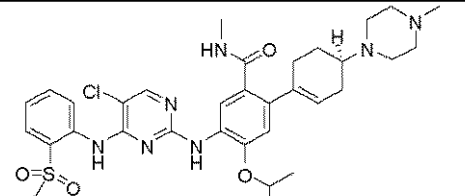
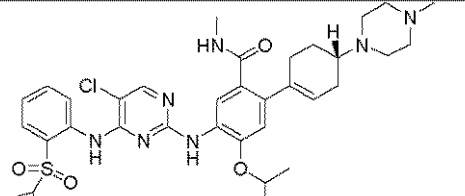
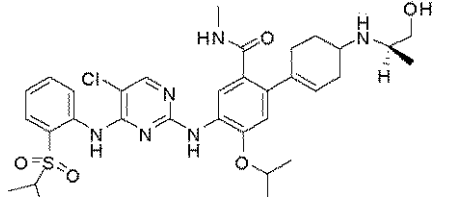
10

20

30

40

【表 3 3】

124	 N2-(4-((1r, 4r)-4-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 644.3 (M+1) ⁺ .
125	 5-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-((R)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサ-1-エニル)ベンゼンアミン	MS (ES ⁺): 696.3 (M+1) ⁺ .
126	 5-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチル-2-((S)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキサ-1-エニル)ベンゼンアミン	MS (ES ⁺): 696.3 (M+1) ⁺ .
127	 2-(4-((R)-1-ヒドロキシ-2-イルアミノ)シクロヘキサ-1-エニル)-5-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-N-メチルベンゼンアミン	MS (ES ⁺): 671.3 (M+1) ⁺ .

10

20

30

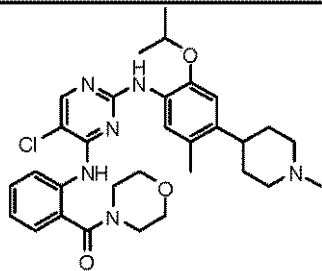
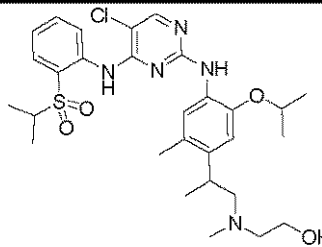
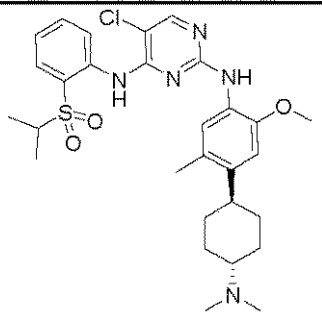
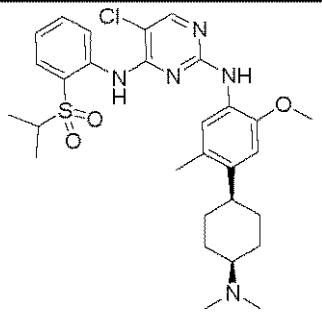
40

10

20

30

【表 3 5】

132	 (2-(5-クロロ-2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ヒンジシン-4-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタン	MS (ES ⁺): 579.1 (M+1) ⁺ .
133	 2-(2-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロポキシフェニル)フェニルアミノ)ヒンジシン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)プロピル)(メチル)アミノ)エタノール	MS (ES ⁺): 590.1 (M+1) ⁺ .
134	 5-クロロ-N2-(4-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-メトキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(2-(イソプロポキシフェニル)フェニル)ヒンジシン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 572.1 (M+1) ⁺ .
135	 5-クロロ-N2-(4-((1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-メトキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(2-(イソプロポキシフェニル)フェニル)ヒンジシン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 572.1 (M+1) ⁺ .

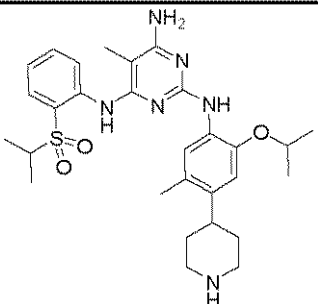
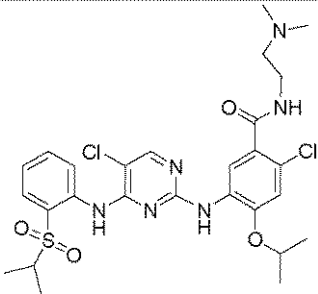
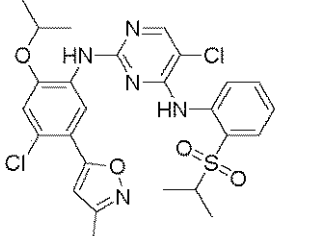
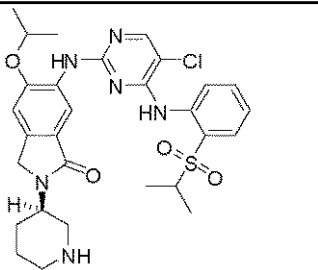
10

20

30

40

【表 3 6】

136	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)-5-メチルピペリジン-2,4,6-トリアミン	MS (ES ⁺): 552.7 (M+1) ⁺ .
137	 5-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロフェニル)-2-クロロ-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-イソプロポキシベンゾトリアジン-2-アミン	MS (ES ⁺): 610.0 (M+1) ⁺ .
138	 5-クロロ-N2-(4-クロロ-2-イソプロポキシ-5-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)-6-メチルベンゾトリアジン-2-アミン	MS (ES ⁺): 577.5 (M+1) ⁺ .
139	 6-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロフェニル)-5-イソプロポキシ-2-((R)-ピペリジン-3-イル)イソキントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 599.2 (M+1) ⁺ .

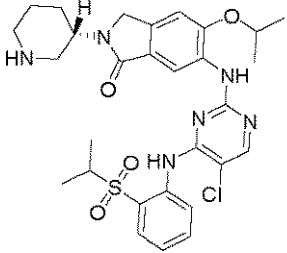
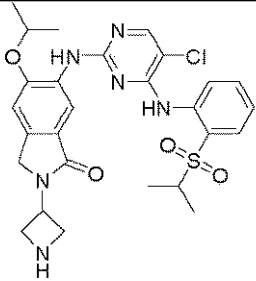
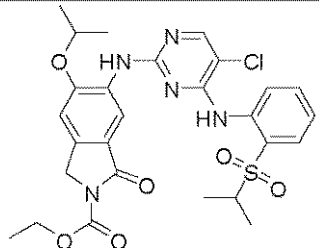
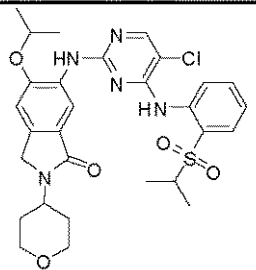
10

20

30

40

【表 3 7】

140	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-3-イルイソキントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 599.2 (M+1) ⁺ .
141	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-3-イルイソキントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 571.2 (M+1) ⁺ .
142	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-3-イルイソキントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .
143	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-3-イルイソキントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 600.2 (M+1) ⁺ .

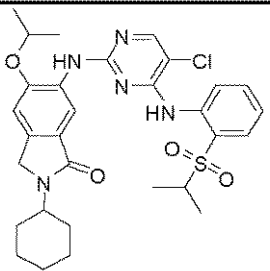
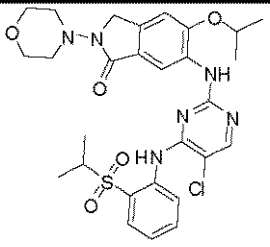
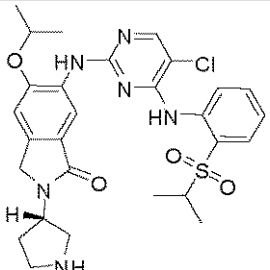
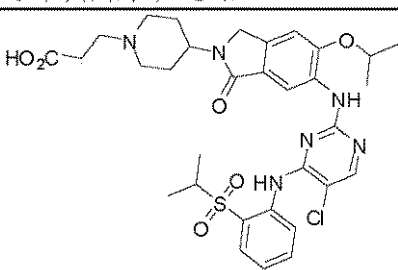
10

20

30

40

【表 3 8】

144	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシル-5-イソプロピルキシーイソイソントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 598.2 (M+1) ⁺ .
145	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシー-2-モルホリノイソイソントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
146	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシー-2-((S)-ピロリジン-3-イル)イソイソントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 585.2 (M+1) ⁺ .
147	 3-(4-(6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシー-1-オキソイソイソントリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロパノ酸	MS (ES ⁺): 671.2 (M+1) ⁺ .

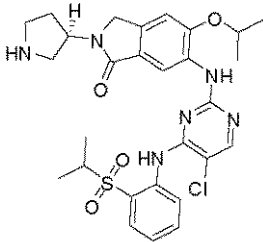
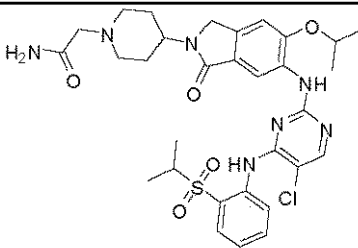
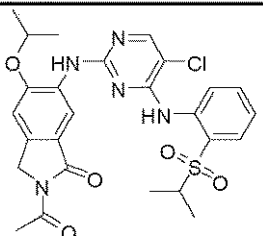
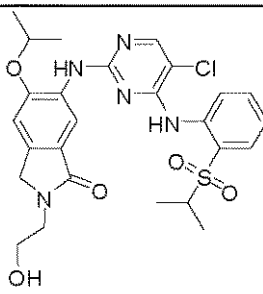
10

20

30

40

【表 3 9】

148	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロボキシ-2-((R)-ヒドロキシ-3-イル)イソインドリン-1-オン	MS (ES ⁺): 585.2 (M+1) ⁺ .
149	 2-[4-(6-(5-クロロ-4-[2-(プロピル-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ヒドロキシ-2-イルアミノ)-5-イソプロボキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドリン-2-イル)-ヒドロキシ-1-イル]-アセトアミド	MS (ES ⁺): 656.2 (M+1) ⁺ .
150	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-アセチル-5-イソプロボキシイソインドリン-1-オン	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
151	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-ヒドロキシエチル)-5-イソプロボキシイソインドリン-1-オン	MS (ES ⁺): 560.2 (M+1) ⁺ .

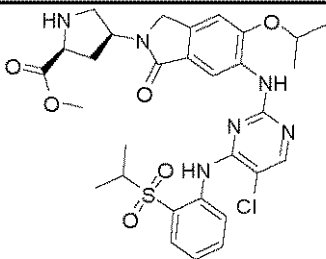
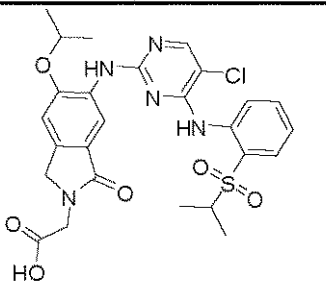
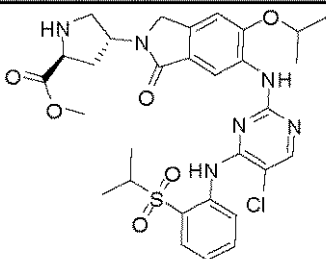
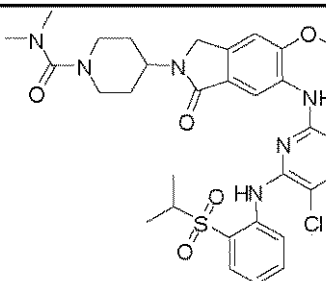
10

20

30

40

【表 40】

152	 (2S, 4S)-メチル 4-(6-(4-(2-(イソプロピル sulfonyl)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルピリジン-1-オキソイソインドール-2-イル)ピロリジン-2-カルボキシルレート	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .
153	 2-(6-(4-(2-(イソプロピル sulfonyl)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルピリジン-1-オキソイソインドール-2-イル)酢酸	MS (ES ⁺): 574.1 (M+1) ⁺ .
154	 (2S, 4R)-メチル 4-(6-(4-(2-(イソプロピル sulfonyl)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルピリジン-1-オキソイソインドール-2-イル)ピロリジン-2-カルボキシルレート	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .
155	 4-(6-(5-クロロ-4-[2-(7-ヒドロキシ-2-スルホニル)フェニルアミノ]-ピロリジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルピリジン-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボキシル酸ジメチルアミド	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.26 (br, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 3H), 2.88 (s, 6H), 1.88-1.84 (m, 3H), 1.36 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); ESMS m/z 670.2 (M + H) ⁺ .

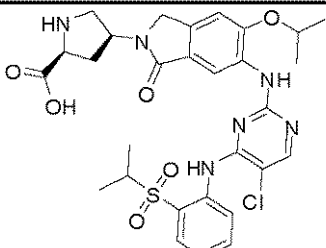
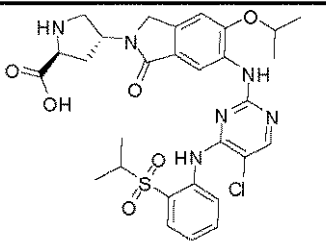
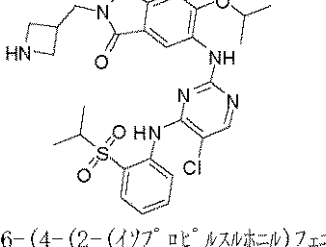
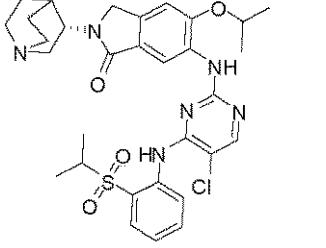
10

20

30

40

【表 4 1】

156	 (2S, 4S)-4-(6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ))-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸	MS (ES ⁺): 629.2 (M+1) ⁺ .
157	 (2S, 4R)-4-(6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ))-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸	MS (ES ⁺): 629.2 (M+1) ⁺ .
158	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ))-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-(アセチル)-5-イソプロポキシイソインドリン-1-オン	MS (ES ⁺): 585.2 (M+1) ⁺ .
159	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ))-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-2-((S)-オキサゾリジン-3-イル)イソインドリン-1-オン	MS (ES ⁺): 625.2 (M+1) ⁺ .

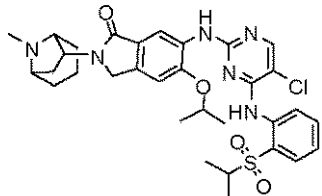
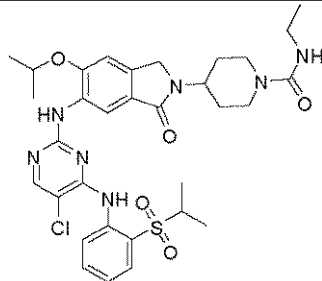
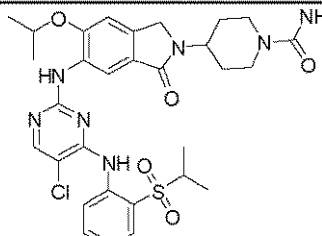
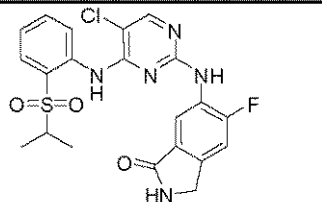
10

20

30

40

【表 4 2】

160	 6-〔5-クロロ-4-〔2-(プロパ-2-スルホニル)-フェニルアミノ〕-ピリミジン-2-イルアミノ〕-5-イソプロポキシ-2-(8-メチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-6-イル)-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン	MS (ES ⁺): 639.2 (M+1) ⁺ .
161	 4-(6-(4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-N-エチルピペリジン-1-カルボキサミド	MS (ES ⁺): 670.3 (M+1) ⁺ .
162	 4-(6-(4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド	MS (ES ⁺): 642.1 (M+1) ⁺ .
163	 6-(4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-フルオロイソインドリン-1-オン	MS (ES ⁺): 476.1 (M+1) ⁺ .

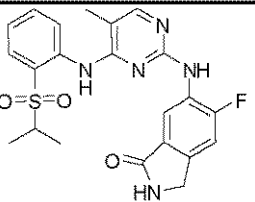
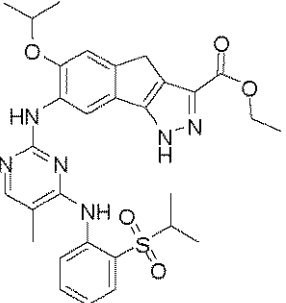
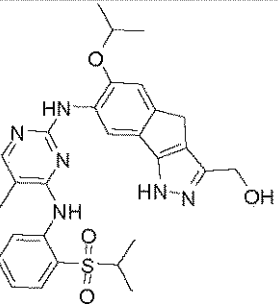
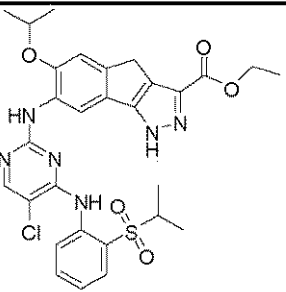
10

20

30

40

【表 4 3】

164	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-5-フルオロピロリントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 456.1 (M+1) ⁺ .
165	 7-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-1,4-ジヒドロ-6-イソプロポキシピリドノ[1,2-c]ピロリノール-3-カルボン酸エチル	MS (ES ⁺): 591.2 (M+1) ⁺ .
166	 7-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-1,4-ジヒドロ-6-イソプロポキシピリドノ[1,2-c]ピロリノール-3-イルメタノール	MS (ES ⁺): 549.2 (M+1) ⁺ .
167	 7-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-1,4-ジヒドロ-6-イソプロポキシピリドノ[1,2-c]ピロリノール-3-カルボン酸エチル	MS (ES ⁺): 611.2 (M+1) ⁺ .

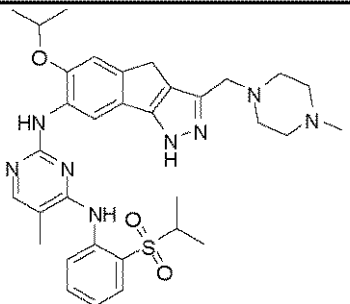
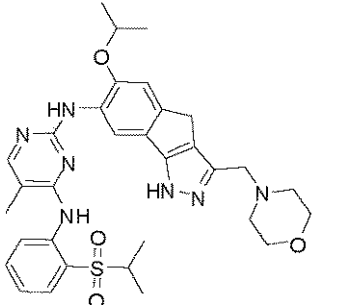
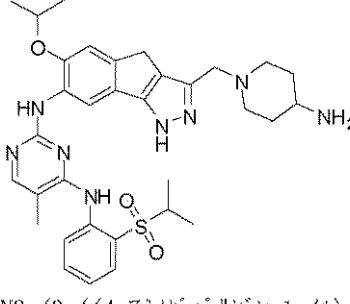
10

20

30

40

【表 4 4】

168	 N2-(1,4-ジヒドロ-6-イソプロポキシ-3-((4-メチルフェニル)ヒダジン-1-イル)メチル)インテノ[1,2-c]ピラゾール-7-イル)-N4-(2-(イソプロポルスルホニル)フェニル)-5-メチルピペリジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 631.3 (M+1) ⁺ .
169	 N2-(1,4-ジヒドロ-6-イソプロポキシ-3-(モルホリノメチル)インテノ[1,2-c]ピラゾール-7-イル)-N4-(2-(イソプロポルスルホニル)フェニル)-5-メチルピペリジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 618.3 (M+1) ⁺ .
170	 N2-(3-((4-アミノフェニル)ヒダジン-1-イル)メチル)-1,4-ジヒドロ-6-イソプロポキシインテノ[1,2-c]ピラゾール-7-イル)-N4-(2-(イソプロポルスルホニル)フェニル)-5-メチルピペリジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 631.3 (M+1) ⁺ .

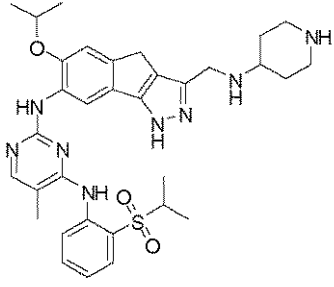
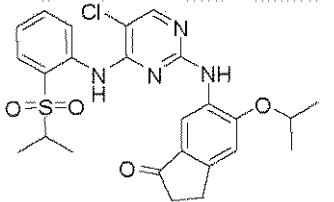
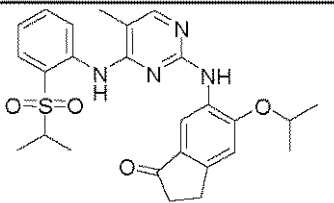
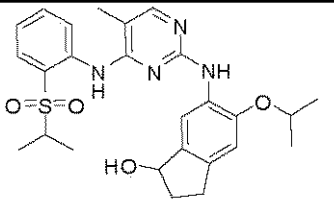
10

20

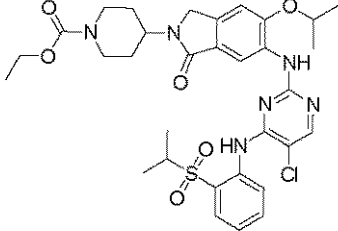
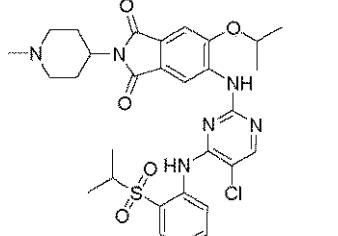
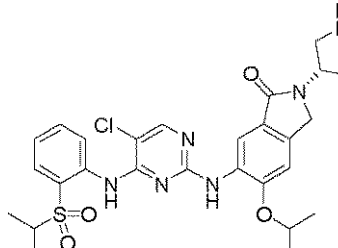
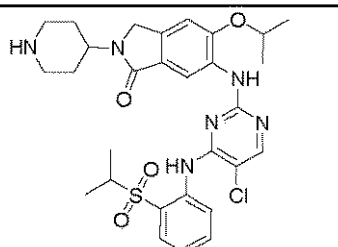
30

40

【表 4 5】

171	 N2-(1,4-ジヒドロ-6-イソプロポキシ-3-((ヒペリジン-4-イルアミノ)メチル)インテン[1,2-c]ピラゾール-7-イル)-N4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 631.3 (M+1) ⁺ .
172	 6-(4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-5-イソプロポキシベンズインテン-1-オン	MS (ES ⁺): 515.1 (M+1) ⁺ .
173	 6-(4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-5-イソプロポキシベンズインテン-1-オン	MS (ES ⁺): 495.2 (M+1) ⁺ .
174	 6-(4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-5-イソプロポキシベンズインテン-1-オール	MS (ES ⁺): 497.2 (M+1) ⁺ .

【表 4 6】

175	 4-(6-{5-クロロ-4-[2-(プロパ-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボキシ酸エチルエステル	$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (DMSO- d_6 +微量の D_2O) δ 8.55 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.17 (d, 6H); MS m/z 671 (M+1).
176	 5-{5-クロロ-4-[2-(プロパ-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-6-イソプロポキシ-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-イソインドール-1,3-ジオン	$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (DMSO- d_6 +微量の D_2O) δ 8.44 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.35 (d, 6H), 1.13 (d, 6H); MS m/z 627 (M+1).
177	 (2S,4S)-4-(6-{5-クロロ-4-[2-(プロパ-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピペリジン-2-カルボン酸アミド	$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (DMSO- d_6 +微量の D_2O) δ 8.47 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.43 (dd, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.22 (d, 6H), 1.10 (d, 6H); MS m/z 628 (M+1).
178	 6-{5-クロロ-4-[2-(プロパ-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-2-ピペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロイソインドール-1-オン	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.38 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.60-9.50 (br, 1H), 9.34-9.21 (br, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.41 (d, 6H), 2.30 (d, 6H); ESMS m/z 599.2 (M + H $^+$).

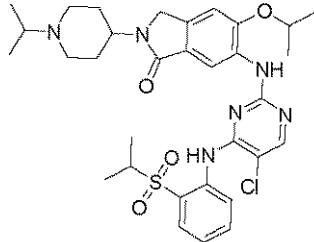
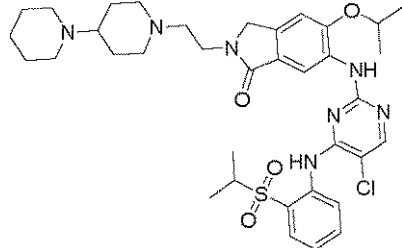
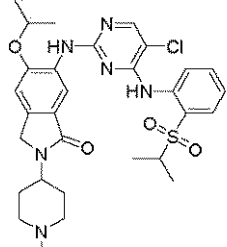
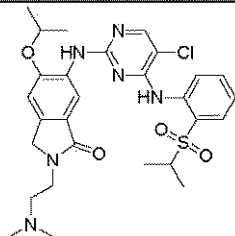
10

20

30

40

【表 4 7】

179	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシ-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)イソイントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 641.3 (M+1) ⁺ .
180	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシ-2-(2-(4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)イソイントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 710.3 (M+1) ⁺ .
181	 6-{5-クロロ-4-[2-(プロピル-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロピルキシ-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロイソイントリン-1-オン	¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆ +微量のD ₂ O) δ 8.46 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.14 (d, 6H); MS m/z 613 (M+1).
182	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-(シメチルアミノ)エチル)ピペリジン-4-イル)-5-イソプロピルキシイソイントリン-1-オン	8.60 (d, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.77 (dt, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.33 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.88 (t, 2H); 3.40 (m, 3H); 2.87 (s, 6H); 1.30 (d, 6H); 1.16 (d, 6H). MS (ES ⁺): 587.2 (M+1) ⁺ .

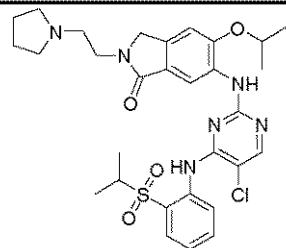
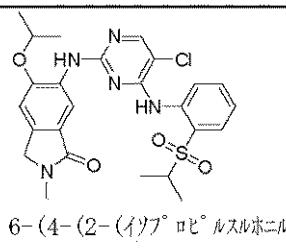
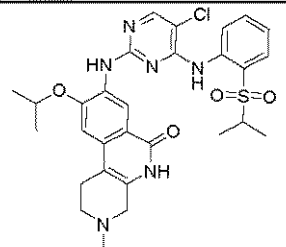
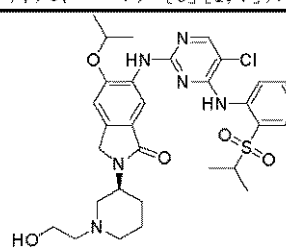
10

20

30

40

【表 4 8】

183	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-2-(1-(2-(ヒロリジン-1-イル)エチル)ヒロキシ)ピリジン-4-イル)イソイソントリン-1-オン	8.60(d, 1H) ; 8.32(s, 1H) ; 8.20(s, 1H) ; 7.83(dd, 1H) ; 7.78(dt, 1H) ; 7.35(s, 1H) ; 7.31(t, 1H) ; 4.76(m, 1H) ; 4.46(s, 2H) ; 3.87(t, 2H) ; 3.63(m, 2H) ; 3.48(m, 1H) ; 3.09(m, 2H) ; 2.05(m, 2H) ; 1.85(m, 2H) ; 1.30(d, 6H) ; 1.17(d, 6H) . MS (ES⁺): 613.2 (M+1)⁺.
184	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-2-メチルイソイソントリン-1-オン	8.53(d, 1H) ; 8.32(s, 1H) , 8.11(s, 1H) ; 7.81(dd, 1H) ; 7.73(dt, 1H) ; 7.33(t, 1H) ; 7.28(s, 1H) ; 4.72(m, 1H) ; 4.39(s, 2H) ; 3.30(m, 1H) ; 3.06(s, 3H) ; 1.28(d, 6H) , 1.15(d, 6H) . MS (ES⁺): 530.2 (M+1)⁺.
185	 8-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-9-イソプロポキシ-3-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゾ[c][1, 7]ナフチリジン-6(5H)-オン	MS (ES⁺): 597.1 (M+1)⁺.
186	 (S)-6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ヒロキシ)ピリジン-3-イル)-5-イソプロポキシイソイソントリン-1-オン	MS (ES⁺): 643.2 (M+1)⁺.

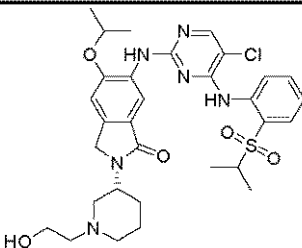
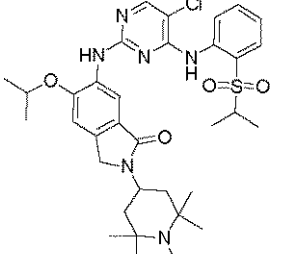
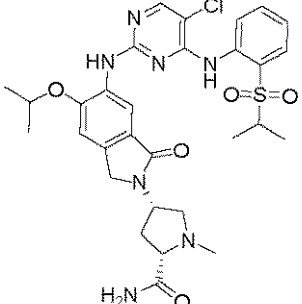
10

20

30

40

【表 4 9】

187	 (R)-6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-ヒドロキエチル)ピロリジン-3-イル)-5-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-1-オン	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .
188	 6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピル-2-(1,2,2,6,6-ペンタメチルピロリジン-4-イル)イソイントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 669.3 (M+1) ⁺ .
189	 (2S,4S)-4-(6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン-1-イル)-1-メチルピロリジン-2-カルボキサミド	MS (ES ⁺): 642.2 (M+1) ⁺ .

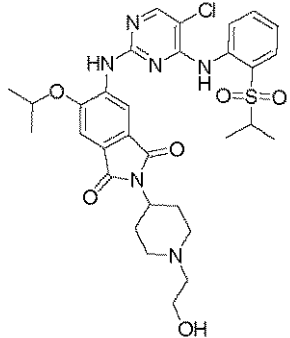
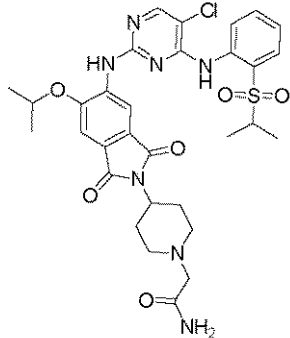
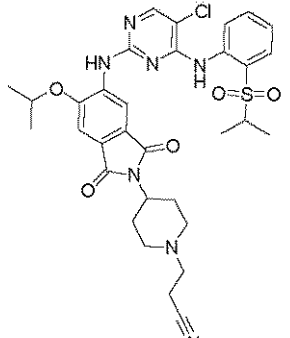
10

20

30

40

【表 50】

190	 5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)-6-イソプロポキシイソインドリン-1,3-ジオン	MS (ES ⁺): 657.2 (M+1) ⁺ .
191	 2-(4-(5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-6-イソプロポキシ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド	MS (ES ⁺): 670.2 (M+1) ⁺ .
192	 3-(4-(5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-6-イソプロポキシ-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロパニトリル	MS (ES ⁺): 666 (M+1) ⁺ .

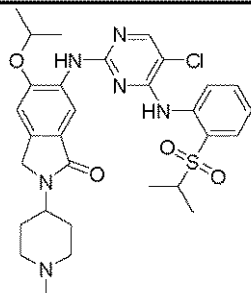
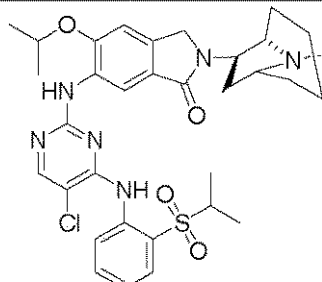
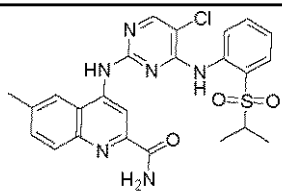
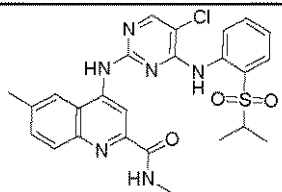
10

20

30

40

【表 5 2】

196	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシ-2-(1-メチルフェリジン-4-イル)イソイントリン-1-オン	^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.44 (s, 2H) ; 8.39 (s, 1H) ; 7.87 (dd, 1H) ; 7.78 (dt, 1H) ; 7.45 (s, 1H) ; 7.41 (m, 1H) ; 4.91 (m, 2H) ; 4.25 (m, 2H) ; 3.51 (m, 3H) ; 3.10 (m, 2H) ; 2.77 (s, 3H) ; 1.80 (m, 2H) ; 1.35 (d, 6H) ; 1.13 (d, 6H). MS (ES⁺): 614.2 (M+1)⁺.
197	 6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシ-2-((6S, 7R)-9-メチル-9-アザ-7-ヒンシクロ[4.2.1]ノナン-7-イル)イソイントリン-1-オン	MS (ES⁺): 654.2 (M+1)⁺.
198	 4-{5-クロロ-4-[2-(プロピル-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-6-メチルキノリン-2-カルボキシル酸アミド	^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10.04 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.47-8.63 (m, 3H), 8.18-8.23 (m, 2H), 7.97-7.99 (d, 1H), 7.54-7.82 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 1H), 3.31-3.33 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.15 (d, 6H). MS (ES⁺): 511.1 (M+1)⁺.
199	 4-{5-クロロ-4-[2-(プロピル-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-6-メチルキノリン-2-カルボキシル酸メチルアミド	^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.21-8.55 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.18 (m, 1H), 7.90-7.92 (d, 1H), 7.81-7.83 (dd, 1H), 7.51-7.67 (m, 4H), 7.18-7.21 (m, 1H), 3.13-3.16 (m, 1H), 3.03-3.05 (d, 3H), 1.23-1.25 (d, 3H). MS (ES⁺): 525.7 (M+1)⁺.

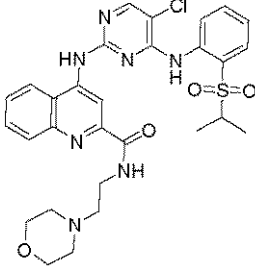
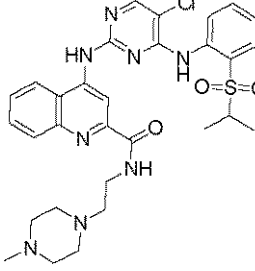
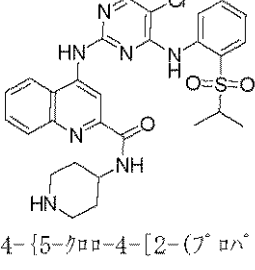
10

20

30

40

【表 5 3】

200	 4-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-ルスルホニル)-フェニルアミノ]- ピリミジン-2-イルアミノ}-キノリン-2-カルボン酸 (2-メチルホリ ン-4-イル-エチル)-アミド[*]	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.79 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.57-8.59 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.11-8.13 (d, 1H), 7.99-8.01 (d, 1H), 7.88-7.91 (dd, 1H), 7.20-7.78 (m, 4H), 7.24-7.26 (m, 1H), 3.78-3.80 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.58-2.60 (m, 2H), 1.25-1.31 (d, 3H). MS (ES ⁺): 610.7 (M+1) ⁺ .
201	 4-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-ルスルホニル)-フェニルアミノ]- ピリミジン-2-イルアミノ}-キノリン-2-カルボン酸 [2-(4-メチ ル-フェニル)-1-イル-エチル]-アミド[*]	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43-8.52 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.03-8.05 (d, 1H), 7.93-7.95 (d, 1H), 7.82-7.84 (dd, 1H), 7.54-7.72 (m, 4H), 7.16-7.20 (m, 1H), 4.43-4.48 (m, 8H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.23-1.25 (d, 6H). MS (ES ⁺): 623.8 (M+1) ⁺ .
202	 4-{5-クロロ-4-[2-(プロパン-2-ルスルホニル)-フェニルアミノ]- ピリミジン-2-イルアミノ}-キノリン-2-カルボン酸 フェニル -4-イルアミド[*]	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.92 (s, 1H), 8.68-8.70 (d, 1H), 8.46-8.48 (m, 2H), 8.26-8.28 (d, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.79-7.83 (t, 1H), 7.67-7.71 (t, 1H), 7.38-7.42 (t, 1H), 4.31-4.33 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 1.35-1.37 (d, 6H). MS (ES ⁺): 580.7 (M+1) ⁺ .

10

20

30

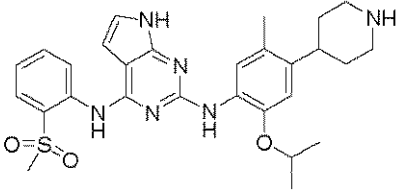
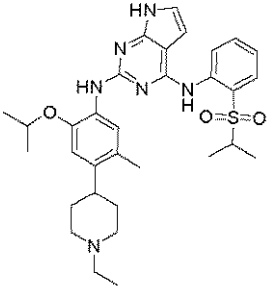
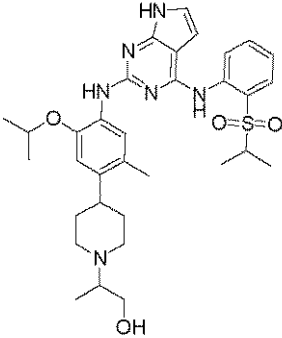
40

【0201】

表 2 は、式(1C)の化合物の例を示す。

表 2

【表 5 4】

	構造	物理学的データ ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) および/またはMS (m/z)
203	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-7H-ピロリジン[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 534.6 (M+1) ⁺
204	 N2-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-7H-ピロリジン[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 590.8 (M+1) ⁺
205	 2-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-7H-ピロリジン[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オール	MS (ES ⁺): 620.3 (M+1) ⁺

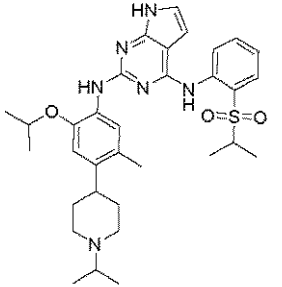
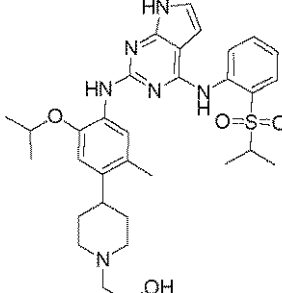
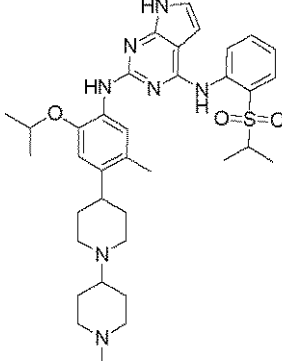
10

20

30

40

【表 5 5】

206	 N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-イソプロポキシ-4-イル)-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-4-イル)-5-メチルフェニル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 604.8 (M+1) ⁺ .
207	 2-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシ-4-イル)-5-メチルフェニル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピロ[2,3-d]ピリミジン-1-イル)エタノール	MS (ES ⁺): 606.8 (M+1) ⁺ .
208	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1'-メチル-1,4'-ビピロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-4-イル)-5-メチルフェニル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 659.8 (M+1) ⁺ .

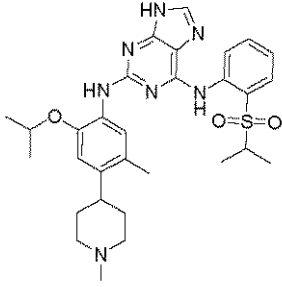
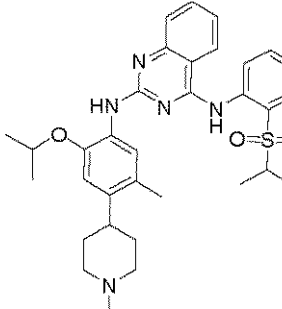
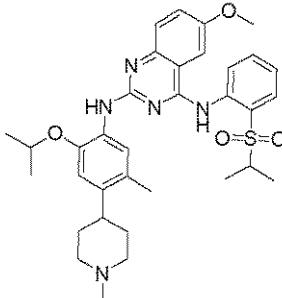
10

20

30

40

【表 5 6】

209	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N6-(2-(イソプロポルスルホニル)フェニル)-9H-プリン-2,6-ジ-アミン	MS (ES ⁺): 577.7 (M+1) ⁺ .
210	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポルスルホニル)フェニル)キナゾリン-2,4-ジ-アミン	MS (ES ⁺): 588.7 (M+1) ⁺ .
211	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポルスルホニル)フェニル)-6-メトキシキナゾリン-2,4-ジ-アミン	MS (ES ⁺): 618.8 (M+1) ⁺ .

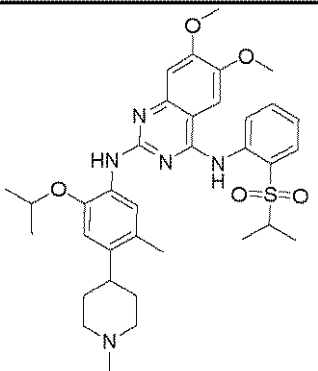
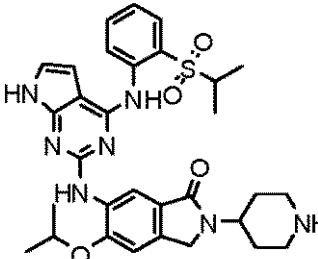
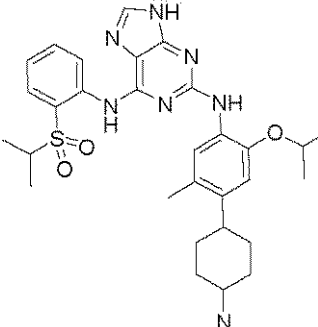
10

20

30

40

【表 57】

212	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)-6,7-ジメトキシピナゾリン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 648.8 (M+1) ⁺ .
213	 5-イソプロポキシ-6-(4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-イル)7H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミド-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)イソインドール-1-オン	MS (ES ⁺): 604.7 (M+1) ⁺ .
214	 N2-(4-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N6-(2-(イソプロポキシ)フェニル)-9H-ピナゾリン-2,6-ジアミン	MS (ES ⁺): 606.7 (M+1) ⁺ .

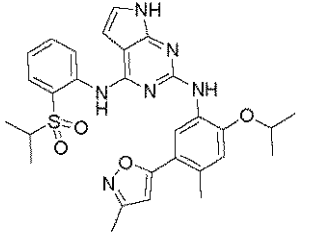
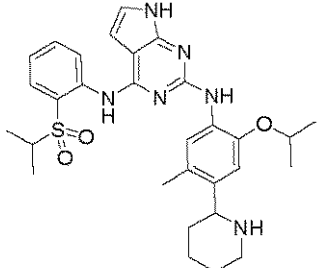
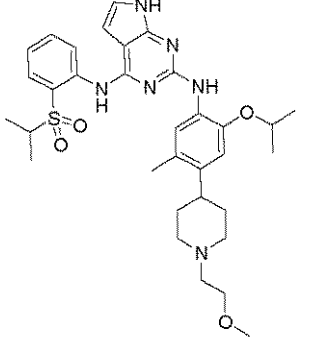
10

20

30

40

【表 58】

215	 N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)-7H-ビ[2,3-d]ヒピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 561.6 (M+1) ⁺ .
216	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)-7H-ビ[2,3-d]ヒピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 563.2 (M+1) ⁺ .
217	 N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)-7H-ビ[2,3-d]ヒピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 621.8 (M+1) ⁺ .

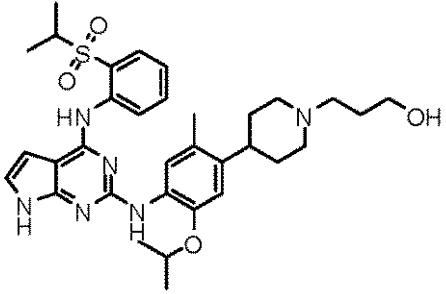
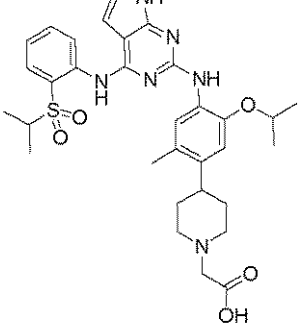
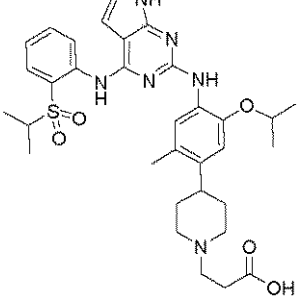
10

20

30

40

【表 59】

218	 3-(4-(5-イソプロピルホホキシ-4-(4-(2-(イソプロピルホホスルホニル)フェニルアミノ)-7H-ビロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ビロピリミジン-1-イル)プロパン-1-オール	MS (ES ⁺): 621.8 (M+1) ⁺ .
219	 2-(4-(5-イソプロピルホホキシ-4-(4-(2-(イソプロピルホホスルホニル)フェニルアミノ)-7H-ビロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ビロピリミジン-1-イル)酢酸	MS (ES ⁺): 621.7 (M+1) ⁺ .
220	 3-(4-(5-イソプロピルホホキシ-4-(4-(2-(イソプロピルホホスルホニル)フェニルアミノ)-7H-ビロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ビロピリミジン-1-イル)プロパン酸	MS (ES ⁺): 635.8 (M+1) ⁺ .

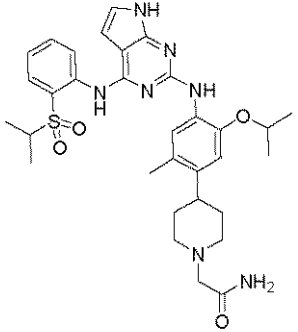
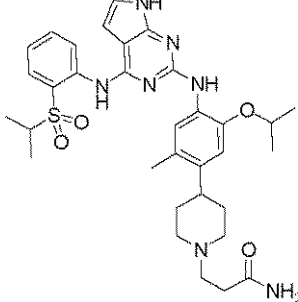
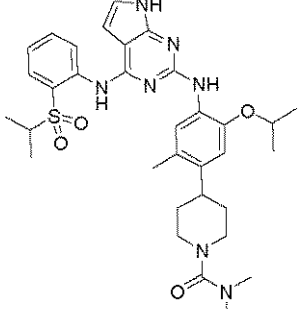
10

20

30

40

【表 60】

221	 2-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシ)ピリジン-2-イル)フェニルアミノ)-7H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピリジン-1-イル)アセトアミド	MS (ES ⁺): 620.2 (M+1) ⁺ .
222	 3-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシ)ピリジン-2-イル)フェニルアミノ)-7H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピリジン-1-イル)プロパンアミド	MS (ES ⁺): 634.8 (M+1) ⁺ .
223	 4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシ)ピリジン-2-イル)フェニルアミノ)-7H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-N,N-ジメチルピリジン-1-カルボキサミド	MS (ES ⁺): 634.8 (M+1) ⁺ .

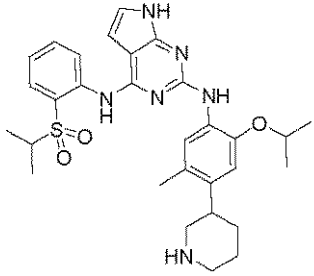
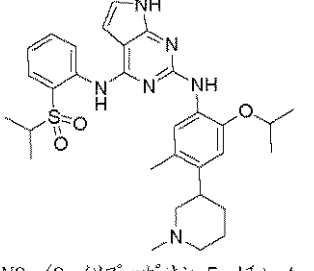
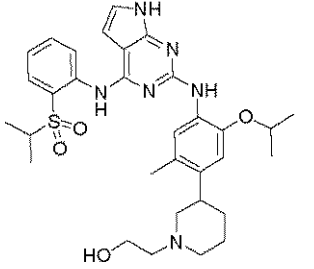
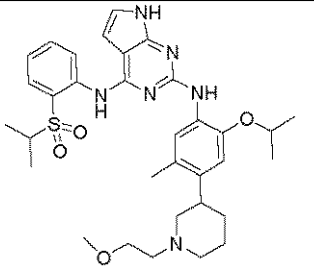
10

20

30

40

【表 6 1】

224	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル)フェニル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 563.7 (M+1) ⁺ .
225	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル)フェニル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 576.7 (M+1) ⁺ .
226	 2-(3-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル)フェニルアミノ)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)エタノール	MS (ES ⁺): 607.8 (M+1) ⁺ .
227	 N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル)-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-5-メチル)フェニル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 621.8 (M+1) ⁺ .

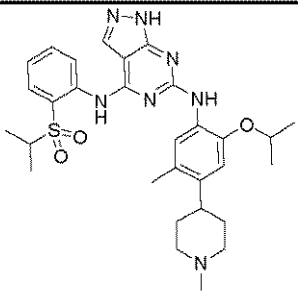
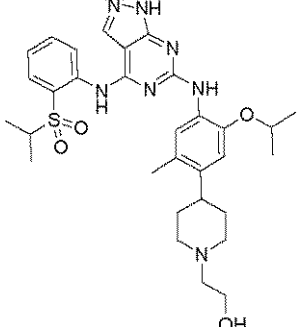
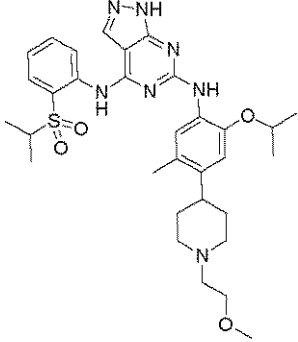
10

20

30

40

【表 6 3】

231	 N6-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン	MS (ES ⁺): 578.7 (M+1) ⁺ .
232	 2-(4-(5-イソプロポキシ-4-(4-(2-(イソプロポキシ)ピリジン-6-イル)フェニルアミノ))-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-メチルフェニル)-1H-ピペリジン-1-イル)エタノール	MS (ES ⁺): 608.7 (M+1) ⁺ .
233	 N6-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン	MS (ES ⁺): 622.7 (M+1) ⁺ .

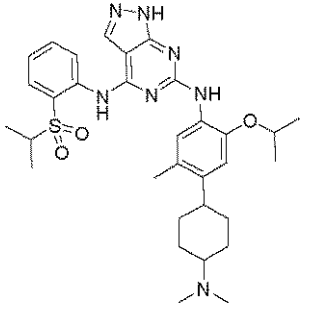
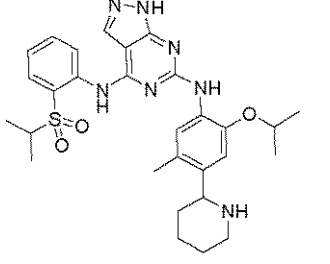
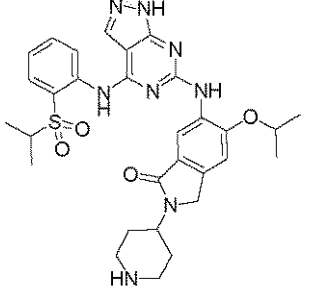
10

20

30

40

【表 6 4】

234	 N6-(4-(4-(isopropylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropoxy)phenyl)-1H-benzotriazole-4,6-diamine	MS (ES ⁺): 606.8 (M+1) ⁺ .
235	 N6-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropoxy)phenyl)-1H-benzotriazole-4,6-diamine	MS (ES ⁺): 564.7 (M+1) ⁺ .
236	 5-isopropoxy-6-(4-(2-(isopropoxy)phenyl)-1H-indolizin-1-one)-1H-benzotriazole-4,6-diamine	MS (ES ⁺): 605.7 (M+1) ⁺ .

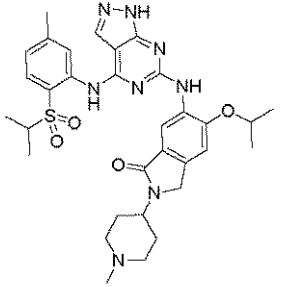
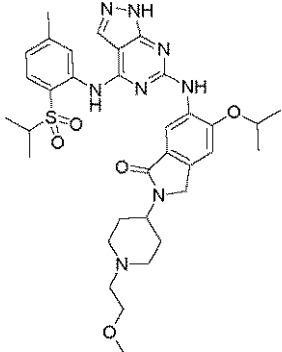
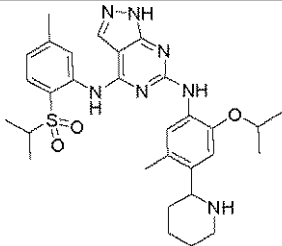
10

20

30

40

【表 6 6】

240	 5-イソプロピルホホキシ-6-(4-(2-(イソプロピルホホニル)-5-メチルフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)イソイントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 633.7 (M+1) ⁺ .
241	 5-イソプロピルホホキシ-6-(4-(2-(イソプロピルホホニル)-5-メチルフェニルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルアミノ)-2-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)イソイントリン-1-オン	MS (ES ⁺): 677.8 (M+1) ⁺ .
242	 N6-(2-イソプロピルホホキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルホホニル)-5-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジ-アミン	MS (ES ⁺): 578.7 (M+1) ⁺ .

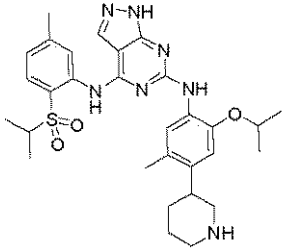
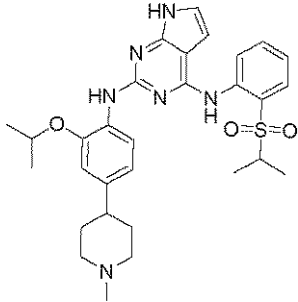
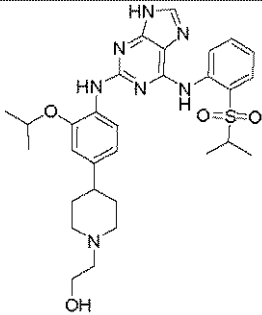
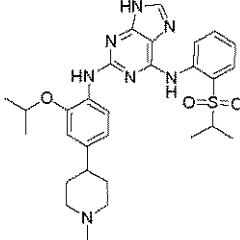
10

20

30

40

【表 67】

243	 N6-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)-5-メチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジ-アミン	MS (ES ⁺): 578.7 (M+1) ⁺ .
244	 N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-7H-ピラゾロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジ-アミン	MS (ES ⁺): 562.3 (M+1) ⁺ .
245	 2-(4-(3-イソプロポキシ-4-(6-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-9H-ピリジン-2-イルアミノ)フェニル)ピペリジン-1-イル)エタノール	MS (ES ⁺): 593.7 (M+1) ⁺ .
246	 N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N6-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-9H-ピリジン-2,6-ジ-アミン	MS (ES ⁺): 563.7 (M+1) ⁺ .

10

20

30

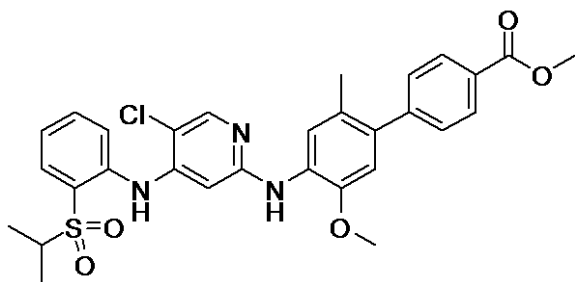
40

【0215】

実施例 17

4'-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル(254)

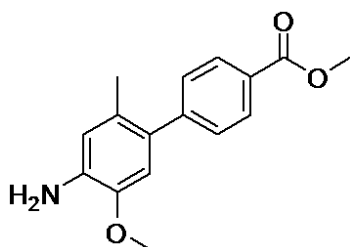
【化 7 1】



段階 1 : 4'-アミノ-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

10

【化 7 2】



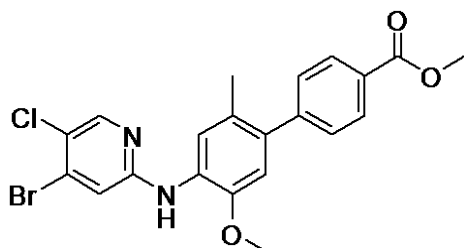
4'-アミノ-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル; MS m/z 272.1 (M+1) は、先に記載された手順(実施例 7, 段階 1 および 2)に従って、適切な反応剤を用いて合成され得る。

20

【0 2 1 6】

段階 2 : 4'-(4-ブロモ-5-クロロピリジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

【化 7 3】



30

段階 1 で合成された 4'-アミノ-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル (200 mg, 0.75 mmol)、2,4-ジブロモ-5-クロロピリジン (222 mg, 0.82 mmol, 1.1 当量)、 $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0.02 mmol, 0.025 当量)、xantphos (22 mg, 0.04 mmol, 0.05 当量)、および Cs_2CO_3 (365 mg, 1.1 mmol, 1.5 当量) を、THF (5 ml) に加える。得られた混合物に N_2 ガスを 5 分間通気し、次いで 150 °C で 4 時間加熱する。室温まで冷却した後、該反応混合物を EtOAc に希釈し、 H_2O で洗浄する。EtOAc 層を Mg_2SO_4 で乾燥し、真空で濃縮する。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ(ヘキサン-EtOAc)、4'-(4-ブロモ-5-クロロピリジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチルを得る。

40

MS m/z 461.0 (M+1).

【0 2 1 7】

段階 3 : 4'-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル (254)

段階 2 で合成された 4'-(4-ブロモ-5-クロロピリジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル (9 mg, 0.022 mmol)、

50

2-(イソプロピルスルホニル)アニリン(4 mg, 0.022 mmol, 1 当量)、Pd₂(dba)₃(1.7 mg, 0.002 mmol, 0.1 当量)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル(1.8 mg, 0.004 mmol, 0.2 当量)、およびナトリウム *tert*-ブトキシド(2.7 mg, 0.028 mmol, 1.3 当量)を、THF(1 ml)に加える。得られた混合物にN₂ガスを5分間通気し、次いで150℃で4時間加熱する。室温まで冷却した後、該反応混合物をEtOAcに希釈し、H₂Oで洗浄する。EtOAc層をMg₂SO₄で乾燥し、真空で濃縮する。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ(ヘキサン-EtOAc)、4'-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル(254)を得る。

10

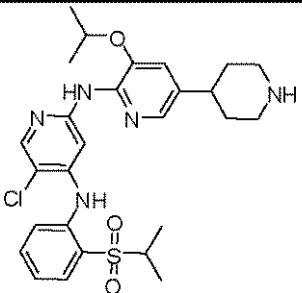
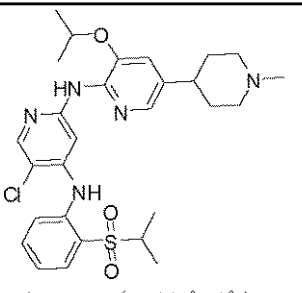
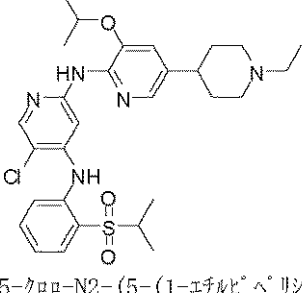
MS *m/z* 580.2 (M+1).

【0218】

本発明の化合物の例を以下に示す。表3は、式(5)の化合物の例を示す。

表 3

【表 6 8】

	構造	物理学的データ ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) および/またはMS (m/z)
247	 5-クロロ-N2-(3-イソプロポキシ-5-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 544.2 (M+1) ⁺ .
248	 5-クロロ-N2-(3-イソプロポキシ-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
249	 5-クロロ-N2-(5-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-イソプロポキシピリジン-2-イル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .

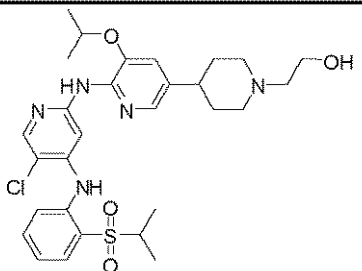
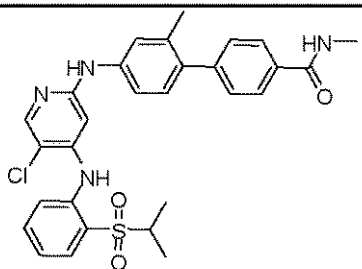
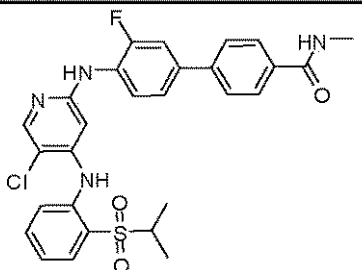
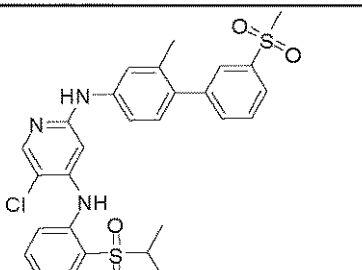
10

20

30

40

【表 6 9】

250	 2-(4-(6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルオキシピリジン-3-イル)ピペリン-1-イル)エタノール	MS (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .
251	 4'-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-N, 2'-ジメチルピフェニル-4-カルボキサミド	MS (ES ⁺): 549.2 (M+1) ⁺ .
252	 4'-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-3'-フルオロ-N-メチルピフェニル-4-カルボキサミド	MS (ES ⁺): 553.1 (M+1) ⁺ .
253	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メチル-3'-(メチルスルホニル)ピフェニル-4-イル)ピリジン-2, 4-ジアミン	MS (ES ⁺): 570.1 (M+1) ⁺ .

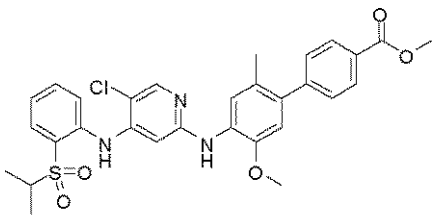
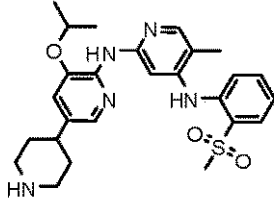
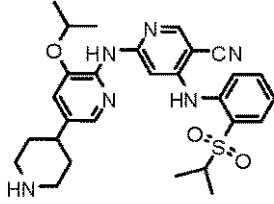
10

20

30

40

【表 7 0】

254	 4'-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-5'-メトキシ-2'-メチルフェニル-4-カルボキシルメチル	MS m/z 580.2 (M+1) ⁺ .
255	 N2-(3-イソプロポキシ-5-(4-(4-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-N4-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-2,4-ジイルアミノ	MS (ES ⁺): 495.6 (M+1) ⁺ .
256	 6-(3-イソプロポキシ-5-(4-(4-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-N4-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-2,4-ジイルアミノ)ニコチンニトリル	MS (ES ⁺): 534.6 (M+1) ⁺ .

10

20

30

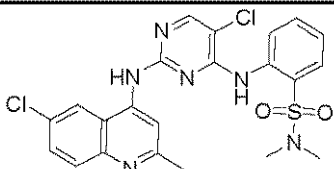
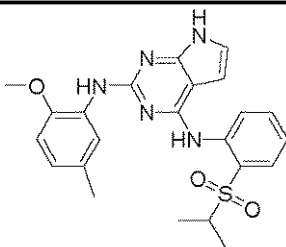
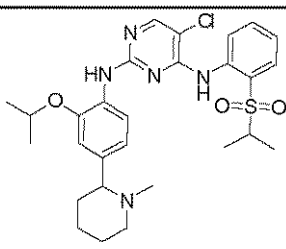
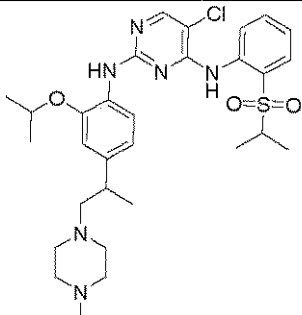
40

【0221】

表4は、未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)活性、接着斑キナーゼ(FAK)、ゼータ鎖関連タンパク質キナーゼ 70(ZAP-70)、インシュリン様増殖因子(IGF-1R)の阻害に応答する状態の処置、寛解または予防に有用であり得る他の化合物を示す。

表 4

【表 7 2】

261	 2-[5-クロロ-2-(6-クロロ-2-メチルキノリン-4-イルアミノ)- ピリミジン-4-イルアミノ]-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミ ト	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 8.34-8.37 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82-7.9 (m, 3H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 1H), 2.69 (s, 6H), 2.54 (s, 3H). MS (ES ⁺): 503.0 (M+1) ⁺ .
262	 N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ -5-メチルフェニル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-2,4- ジアミン	MS (ES ⁺): 451.5 (M+1) ⁺ .
263	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピルキシ-4-(1-メチルピペリジン -2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル) ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
264	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピルキシ-4-(1-(4-メチルピペラ ジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロ ピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .

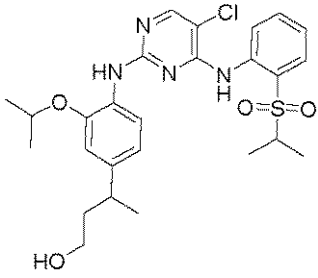
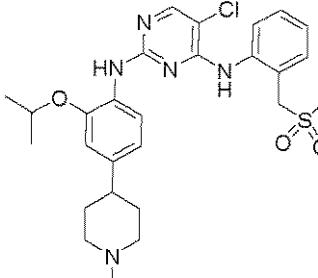
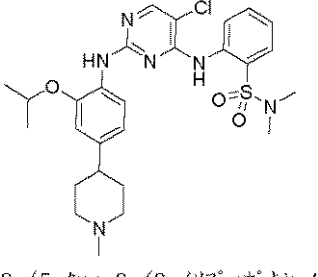
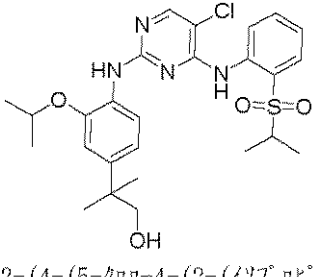
10

20

30

40

【表 7 3】

265	 3-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-イソプロピキソフェニル)プロpan-1-オール	MS (ES ⁺): 533.1 (M+1) ⁺ .
266	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピキソ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(メチルスルホニルメチル)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジ-アミン	MS (ES ⁺): 544.1 (M+1) ⁺ .
267	 2-(5-クロロ-2-(2-イソプロピキソ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N, N-ジメチルベンゼンスルホニアミド	MS (ES ⁺): 559.1 (M+1) ⁺ .
268	 2-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-イソプロピキソフェニル)-2-メチルプロpan-1-オール	MS (ES ⁺): 533.1 (M+1) ⁺ .

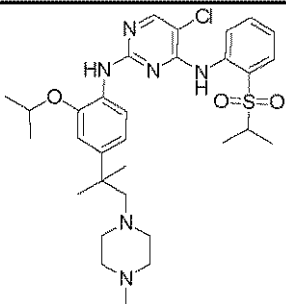
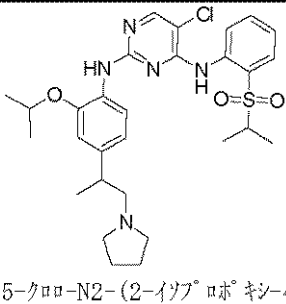
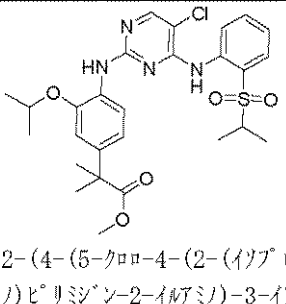
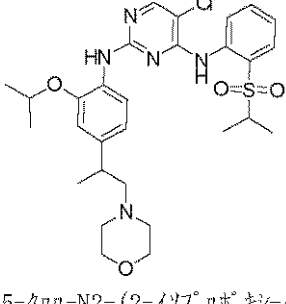
10

20

30

40

【表 7 4】

269	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピルホキシ-4-(2-メチル-1-(4-メチル ピラジール-1-イル)プロパ-2-イル)フェニ ル)-N4-(2-(イソプロピルホキシフェニル)ピリミジン -2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 615.3 (M+1) ⁺ .
270	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピルホキシ-4-(1-(ピラジール-1-イ ル)プロパ-2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルホキシ フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .
271	 2-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルホキシフェニル)アミ ノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-イソプロピルフェニル)-2-メ チルプロパ-2-イル酸メチル	MS (ES ⁺): 561.1 (M+1) ⁺ .
272	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピルホキシ-4-(1-モルホリノプロパ- 2-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルホキシフェニル) ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .

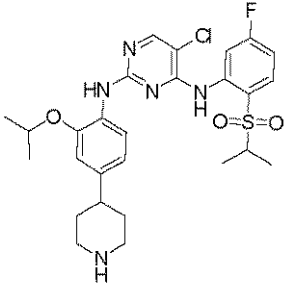
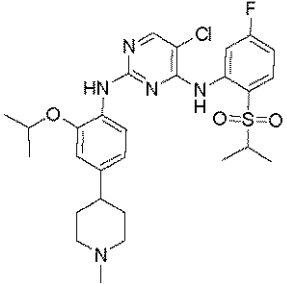
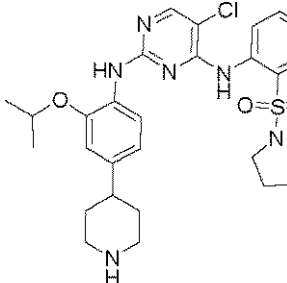
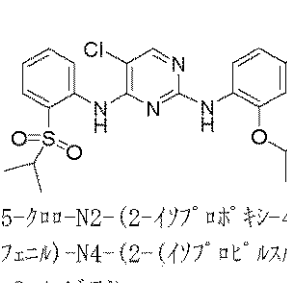
10

20

30

40

【表 7 5】

273	 5-クロロ-N4-(5-フルオロ-2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-イソプロピキシ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 562.1 (M+1) ⁺ .
274	 5-クロロ-N4-(5-フルオロ-2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-イソプロピキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 576.2 (M+1) ⁺ .
275	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピキシ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 571.1 (M+1) ⁺ .
276	 5-クロロ-N2-(2-イソプロピキシ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 544.1 (M+1) ⁺ .

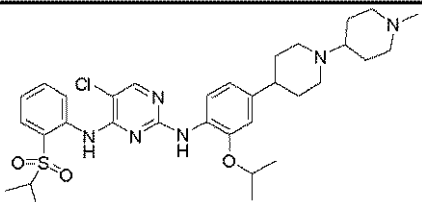
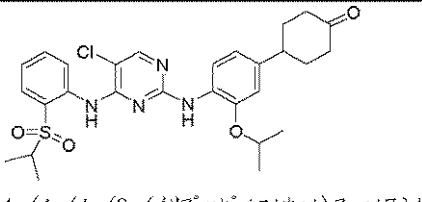
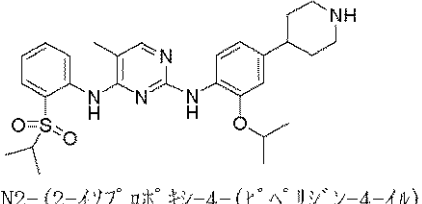
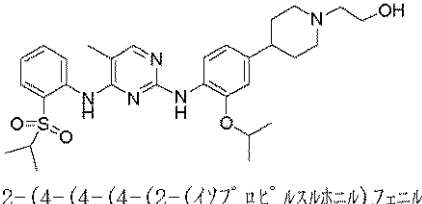
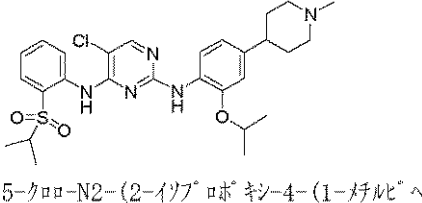
10

20

30

40

【表 76】

277	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 641.3 (M+1) ⁺ .
278	 4-(4-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-3-イソプロポキシフェニル)シクロヘキサノン	MS (ES ⁺): 557.1 (M+1) ⁺ .
279	 N2-(2-イソプロポキシ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 524.2 (M+1) ⁺ .
280	 2-(4-(4-(4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-3-イソプロポキシフェニル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-3-イソプロポキシフェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 568.7 (M+1) ⁺ .
281	 5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .

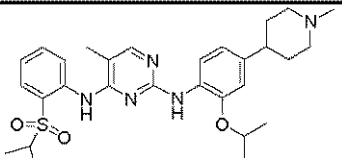
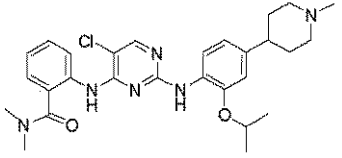
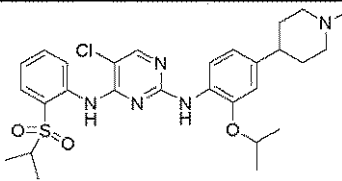
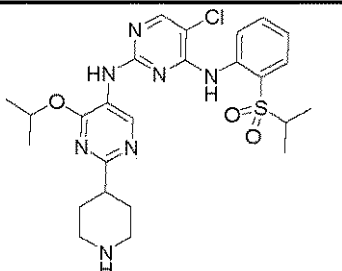
10

20

30

40

【表 77】

282	 N2-(2-イソプロポキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 538.7 (M+1) ⁺ .
283	 2-(2-(2-イソプロポキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド	MS (ES ⁺): 523.0 (M+1) ⁺ .
284	 2-(4-(4-(4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-3-イソプロポキシフェニル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド	MS (ES ⁺): 601.1 (M+1) ⁺ .
285	 5-クロロ-N2-(4-イソプロポキシ-2-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル)-N4-(2-(イソプロポキシスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 546.1 (M+1) ⁺ .

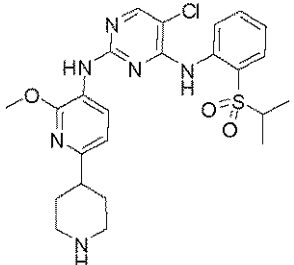
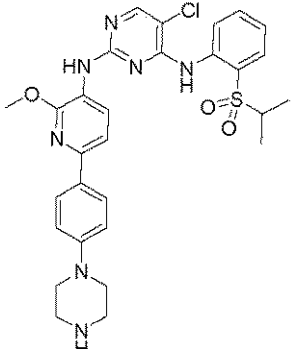
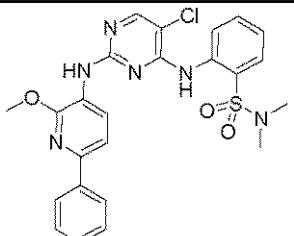
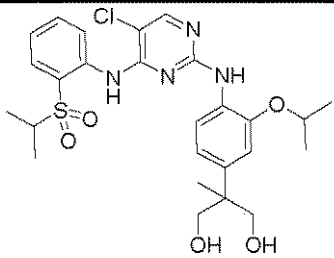
10

20

30

40

【表 7 8】

286	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-6-(4-(4-アミノ-2,4-ジフェニル)フェニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 517.1 (M+1) ⁺ .
287	 5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-6-(4-(4-アミノ-2,4-ジフェニル)フェニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン	MS (ES ⁺): 594.1 (M+1) ⁺ .
288	 2-(5-クロロ-2-(2-メトキシ-6-フェニルピリミジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホニミド	MS (ES ⁺): 511.1 (M+1) ⁺ .
289	 2-(4-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-イソプロピルキソフェニル)-2-メチルプロパン-1,3-ジオール	MS (ES ⁺): 548.1 (M+1) ⁺ .

【0229】

本発明の化合物は、下記のアッセイならびに当技術分野で既知の他のアッセイを用いて、ALKを阻害する能力について評価され得る。

【0230】

Ba/F3細胞株パネルおよび反応剤

Ba/F3は、マウスのIL-3依存プロBリンパ腫細胞株である。Ba/F3親細胞を用いて、TEL(50

アミノ酸 1-375) のアミノ末端部分またはBCRとの融合によって活性化された個々のチロシンキナーゼで安定に形質転換することによって、増殖および生存をIL-3に独立とした亜系統を作製する。Tel-チロシンキナーゼ(TK)融合物によって形質転換されたBa/F3細胞株を作製するために、Ba/F3親細胞を、それぞれのキナーゼドメインを有するレトロウイルスに感染させ、ピューロマイシン選択およびIL-3離脱を行い、IL-3独立形質転換Ba/F3細胞を得る。

【0231】

形質転換したBa/F3細胞をそれぞれ、10% FBS (Hycloneカタログ番号 SV30014.03, Logan, UT)、4.5 g/L ブドウ糖(Sigma #G5400, St.Louis, MO)、1.5 g/L 重炭酸ナトリウム(Biowhittaker #17-613E, Walkersville, MD)、およびPen/Strep (Gibco #10378-016, Carlsbad, CA)を加えたRPMI-1640培地(Gibcoカタログ番号 11875093, Carlsbad, CA)中で培養する。細胞を週に2回分ける。

【0232】

Ba/F3細胞生存阻害アッセイ

種々のTel-TK形質転換Ba/F3細胞株に対する試験化合物の能力を下記の通り決定する。指数関数的に増殖するBaF3 Tel-TK細胞を、新しい培地で、75,000細胞/mLに希釈し、384ウェル・プレートに、50 μ l /ウェルで、 μ Fill liquid dispenser (BioTek, Winooski, VT, USA)を用いて、播種する(3750細胞/ウェル)。それぞれの細胞株について2個のプレートで行う。試験化合物およびコントロール化合物をDMSOで連続希釈し、ポリプロピレン 384ウェル・プレートに配列する。50 nLの化合物を、ピントランスファー装置を用いて、アッセイ・プレートに移し、該プレートを、37°C (5% CO₂)で、48時間インキュベートする。25 μ lのBright-Glo (Promega, Madison, WI, USA)を加え、Analyst GT (Perkin Elmer, Wellesley, MA)を用いて発光を定量する。カスタム・カーブフィッティング・ソフトウェアを用いて、阻害濃度の対数の関数として、%細胞生存率のロジスティックフィッティングを作成する。IC₅₀は、DMSOコントロールの50%まで細胞生存率が減少するのに必要な化合物の濃度として内挿する。IL-3(最終1 ng/ml)の存在下で維持し、培養したBa/F3親細胞を、IL-3(最終1 ng/ml)を含む新しい培地で、上記と同じ手順に従って、75,000細胞/mLに希釈する。

【0233】

Kapas 299細胞アッセイ

ルシフェラーゼ遺伝子をコードするレトロウイルスを感染させることによって、ルシフェラーゼ化Karpas 299 (Karpas299-Luc)を作製し、10% FBS、1% P/S/L-Gluを加えたRPMI-1649培地中で培養する。1日目に、細胞を回収し、150,000細胞/mlの密度で再度懸濁する(細胞数をViCell (BD)を用いて測定する)。細胞を、希釈懸濁液から384ウェルアッセイプレートに、50 μ lの容積で、 μ Fill (Bio-TEK)を用いて分配する。連続希釈した化合物(DMSO中)を50 nlのピンヘッドを用いてプレートに移す。アッセイプレートを37°Cで48時間インキュベートする。4日目に、25 μ l /ウェルのBright-Glo試薬(Promega)を、 μ Fill (Bio-TEK)を用いて加える。30分以内に、Analyst GTを用いて、発光検出のための初期設定で、ルシフェラーゼのシグナルを測定する。

【0234】

酵素HTRFアッセイ

ALK酵素およびIGF1RおよびINSRを、Upstateから購入する。下記の試薬を社内で調製する；10×キナーゼ緩衝液(KB)(200 mM Tris(pH 7.0)、100 mM MgCl₂、30 mM MnCl₂、50 nM NaVO₄)、10 mM ATP、100 mg/ml BSA、0.5 M EDTA、4 M KF。Proxiplate-384 (Perkin-Elmer)をセットアップアッセイのために用いる。基質を含む全てのHTRF試薬(ビオチン-ポリマーGT (61GT0BLB)、Mab PT66-K (61T66KLB)、ストレプトアビジン-XL^{ent} (611SAXLB))を、CIS-US, Inc.から購入する。

【0235】

基質/ATPミックスを、ATP(最終濃度3 μ M)およびビオチン化ポリマーGT(最終

10

20

30

40

50

濃度 10 ng/μl) を 1 × K B に添加することによって調製し、Proxiplate-384に、5 μl / ウェルで、μFill (Bio-TEK) を用いて分配する。連続希釈した化合物 (DMSO 中) を、50 nL のピンヘッドを用いてプレートに移す。5 μl の調製した酵素ミックス (酵素 (最終濃度 5 ng/μl) を BSA および DTT と 1 × K B 中で混合する) を、キナーゼ反応を開始させるために、μFill (Bio-TEK) を用いて加える。アッセイ・プレートを室温で 2 時間インキュベートする。Mab PT66-K および ストレプトアビジン-XL^{ent} の双方を、KF (最終濃度 125 mM)、EDTA (最終濃度 50 mM) および BSA (最終濃度 100 μg/ml) を含む 0.5 × K B 溶液に添加することによって、検出ミックスを調製する。反応の最後に、10 μl の検出ミックスを加え、測定前に室温で 30 分間インキュベートする。HTRF シグナルを、Analyst-GT (molecular dynamic) を用いて検出する。

10

【0236】

U2OS 細胞における RE1-pGL3 を用いた IGF1-S3-5 または INSR-S3-5 についての レポーター・アッセイ

10% FBS を含む マッコイ 培地中、Seed 10M 細胞/T175 フラスコで播種し、4 日後、培地を吸引して除き、新しい培地を加える。翌日 (播種後 5 日目)、細胞をトリプシン処理し、PBS で 1 回洗浄し、次いで、P/S/G と共に 4% 脱脂血清を含む マッコイ 培地中に細胞を再度懸濁する。細胞を計数し、400,000 細胞/ml まで希釈する。

【0237】

95 ml の細胞 (400,000 細胞/ml (40 M)) のために、下記の DNA/Fugene6 ミックス: 5 ml の血清を含まない マッコイ 培地; 120 μg の DNA ミックス (20 μg の IGF1R-S3-5 または INSR-S3-5 + 100 μg の RE1-pGL3); および 240 μl の Fugene6 試薬を調製する。DNA/Fugene6 ミックスを 15 分間インキュベートした後、4% の脱脂した血清中の細胞に添加する。50 μl / ウェルを 384 ウェル・プレートに分配する。22 ~ 24 時間後、50 nL の連続希釈化合物をピンヘッドを用いて加える。30 分後、2 μl の 4% の脱脂した血清を含む Mc-Coy で希釈した 26 × IGF1 (または 100 × インシュリン) を、μFill を用いて加える。30 時間後、25 μl の 100% bright-glo を添加し、発光を測定するために Analyst-GT で測定する。

20

【0238】

本明細書に記載された実施例および態様は、例示の目的のためのみであり、それに照らした種々の修飾または変更は当業者に示唆されており、またこの明細書および請求の範囲の精神および範囲に含まれるべきである。本明細書で引用された全ての文献、特許および特許明細書は、全ての目的について、言及することによって本明細書に組み込まれている。

30

【手続補正書】

【提出日】平成25年3月19日 (2013.3.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

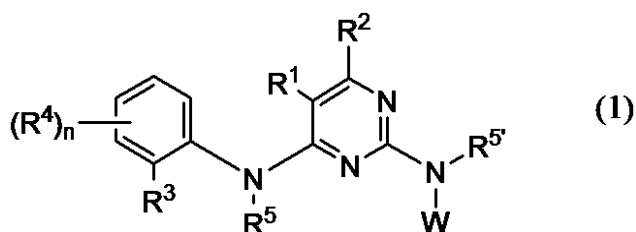
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1):

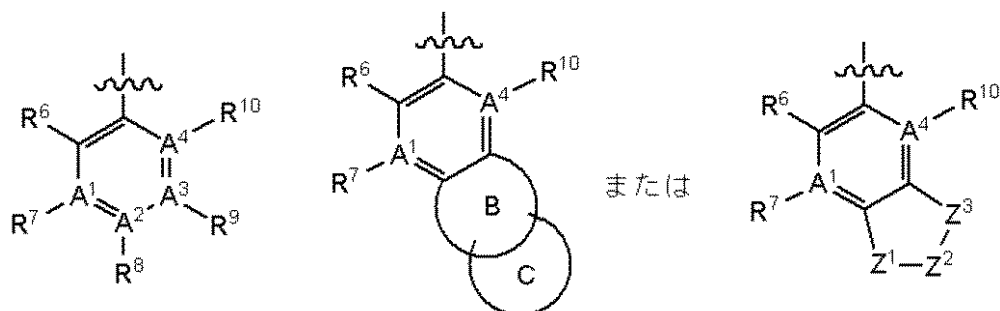
【化 1】



[式中、

Wは、

【化 2】



であり；

A¹およびA⁴は、独立して、Cであり；A²およびA³はそれぞれCであり；

BおよびCは、独立して、所望により置換されている5～7員の炭素環式環、アリール、N、OもしくはSを含むヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；

Z¹、Z²およびZ³は、独立して、NR^{1 1}、C=O、CR-OR、(CR₂)₁₋₂または=C-R^{1 2}であり；R¹は、ハロまたはC₁₋₅アルキルであり；R²は、Hであり；R³は、(CR₂)₀₋₂SO₂R^{1 2}、(CR₂)₀₋₂CO₁₋₂R^{1 2}またはシアノであり；R⁴、R⁷およびR^{1 0}は、独立してHであり；R、R⁵およびR^{5'}は、独立して、HまたはC₁₋₆アルキルであり；R⁶は、OR^{1 2}であり；R⁸およびR⁹の一方が(CR₂)_qYであり、他方がC₁₋₆アルキルであり；R^{1 1}は、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、(CR₂)_pCO₁₋₂R、(CR₂)_pOR、(CR₂)_pR^{1 3}、(CR₂)_pNRR^{1 2}、(CR₂)_pCONRR^{1 2}または(CR₂)_pSO₁₋₂R^{1 2}であり；R^{1 2}およびR^{1 3}は、独立して、所望により置換されている3～7員の飽和または部分的に不飽和の炭素環式環、または、N、Oおよび／またはSを含む5～7員のヘテロ環式環；アリールまたはヘテロアリールであるか；あるいは、R^{1 2}は、H、C₁₋₆アルキルであり；Yは、所望により置換されている3～12員の炭素環式環、5～12員のアリール、または、N、Oおよび／またはSを含み、かつ(CR₂)_qYにおけるqが0であるときヘテロアリールまたはヘテロ環式環の炭素原子を介してA²もしくはA³またはこれらの両方に結合している5～12員のヘテロアリールまたはヘテロ環式環であり；および

n、pおよびqは、独立して、0～4である。]

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

Yが、所望により置換されている3～12員の炭素環式環、5～12員のアリール、また

は、N、Oおよび／またはSを含み、かつ $(CR_2)_q Y$ における q が0であるときヘテロアリールの炭素原子を介して A^2 もしくは A^3 またはこれらの両方に結合している5～12員のヘテロアリールである、

請求項1に記載された化合物。

【請求項3】

R^3 が、 $SO_2 R^{12}$ 、 $CO_{1-2} R^{12}$ 、またはシアノであり；および

R^{12} が、 C_{1-6} アルキル、所望により置換されている C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはアゼチジニルである、

請求項1または2に記載された化合物。

【請求項4】

R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^7 および R^{10} が独立してHであり、 n が0である、請求項1～3の何れか1項に記載された化合物。

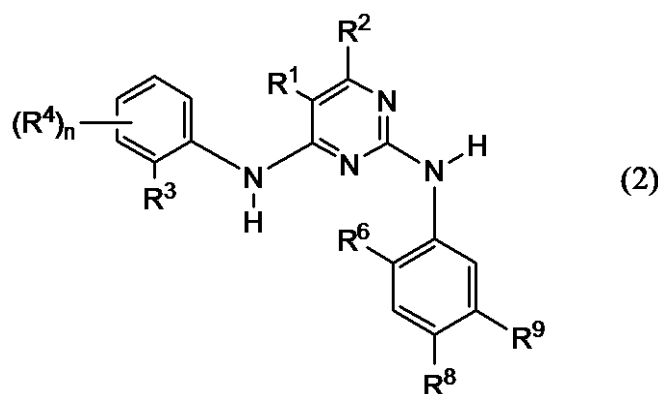
【請求項5】

R^6 が OR^{12} であり、 R^{12} が C_{1-6} アルキルである、請求項1～3の何れか1項に記載された化合物。

【請求項6】

式(2)：

【化3】



[式中、

R^1 は、ハロまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^2 は、Hであり；

R^6 は、イソプロポキシまたはメトキシであり；

R^8 および R^9 の一方が $(CR_2)_q Y$ であり、他方が C_{1-6} アルキルであり；

Y は、所望により置換されている C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、またはフェニルであるか、あるいは、 Y は、ピリジル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、またはベンゾイミダゾリルであり、これらはそれぞれ、 $(CR_2)_q Y$ における q が0であるとき1個の炭素原子を介して該フェニル環に結合しており；および

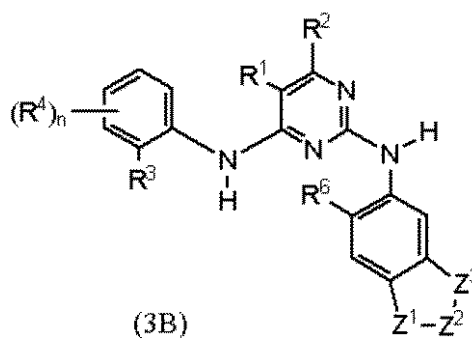
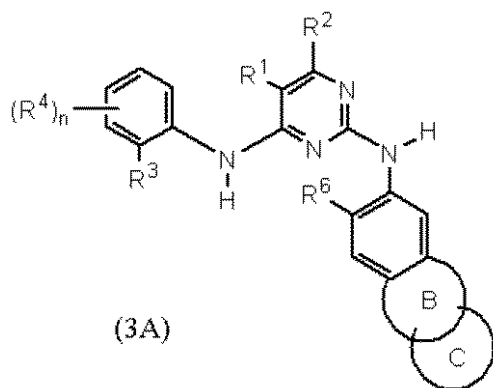
n および q は、0である。]

を有する化合物である、請求項1～3の何れか1項に記載された化合物。

【請求項7】

式(3A)または(3B)：

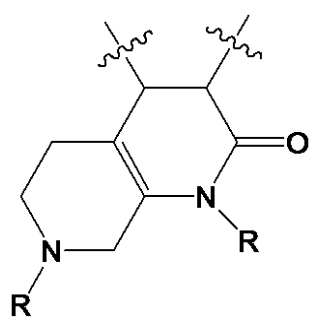
【化 4】



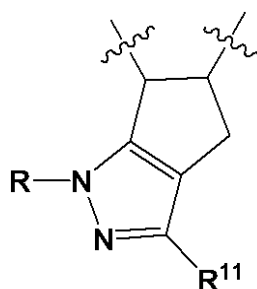
[式中、

BおよびCは、一体となって、

【化 5】



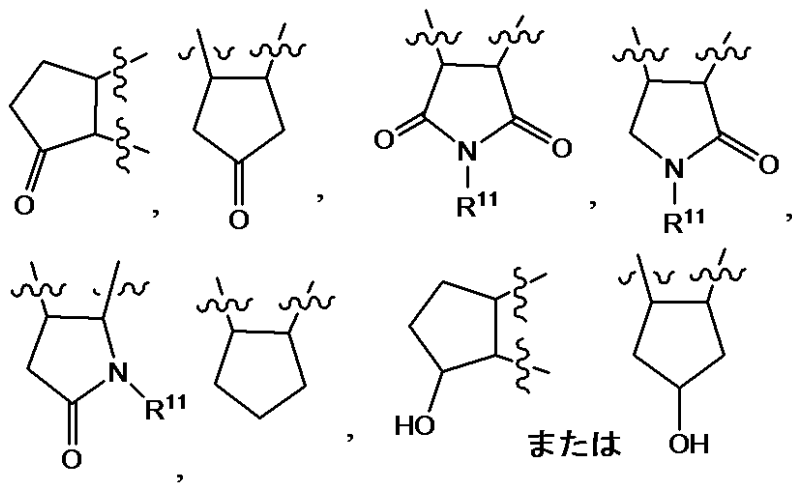
または



を形成し；

Z¹、Z²およびZ³は、一体となって、

【化 6】



またはその互変異性体を形成し；

R¹は、ハロまたはC₁ - 6 アルキルであり、R²はHであり；およびR⁶は、イソプロポキシまたはメトキシである。]

を有する化合物である、請求項1に記載された化合物。

【請求項 8】

R¹¹が、それぞれ、(CR₂)_pCO₁₋₂R、(CR₂)_pOR、(CR₂)_pR¹³、(CR₂)_pNRR¹²または(CR₂)_pCONRR¹²であり；RおよびR¹²は、独立して、HまたはC₁ - 6 アルキルであり；およびR¹³は、所望により置換されているピペリジニル、アゼチジル、テトラヒドロピラニル

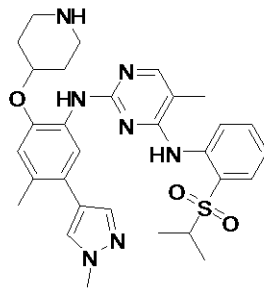
、シクロヘキシル、モルホリニル、ピロリジニル、ヘプタメチレンイミン、オクタメチレンイミン、二環式アミンまたはジアミン誘導体、キヌクリジン-3-イル、8-メチル-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタ-6-イル、または9-メチル-9-アザ-ビスクロ[4.2.1]ノナン-7-イルである、
請求項7に記載された化合物。

【請求項9】

次に示す化合物からなる群から選択される、請求項1に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

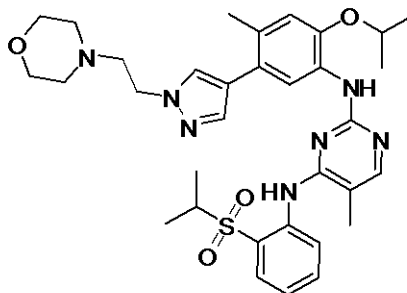
【表1】

35



5-メチル-N2-[4-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-N4-[2-(プロパノン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;

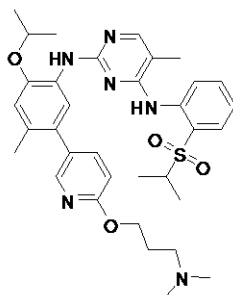
37



N2-[2-イソプロポキシ-4-メチル-5-[1-(2-モルホリノ-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-フェニル]-5-メチル-N4-[2-(プロパノン-2-スルホニル)-フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;

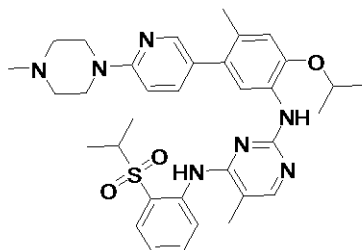
【表 2】

38



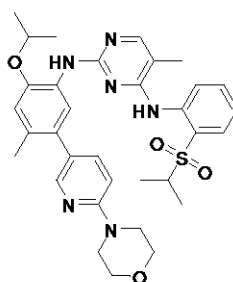
N2-(5-(6-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)ヒリジン-3-イル)-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン;

39



N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(6-(4-メチルペラジシン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン;

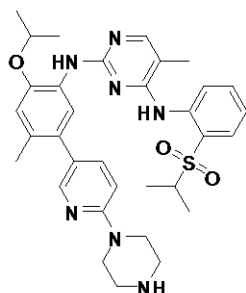
40



N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(6-モルホリノピリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン;

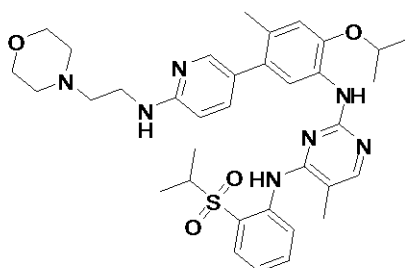
【表 3】

41



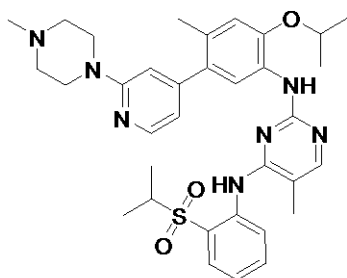
N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(6-(ヒンペラジソン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-4-メチル-5-(6-(ヒンペラジソン-2,4-ジアミン

42



N2-(5-(6-(2-モルホリノエチルアミノ)ピリジン-3-イル)-2-イソプロポキシ-4-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-4-メチル-5-(6-(ヒンペラジソン-2,4-ジアミン

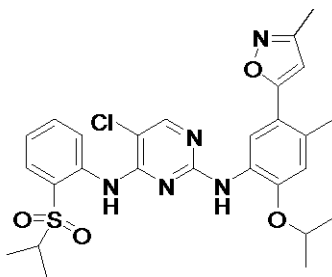
43



N2-(2-イソプロポキシ-4-メチル-5-(2-(4-メチルヒンペラジソン-1-イル)ピリジン-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ-4-メチル-5-(6-(ヒンペラジソン-2,4-ジアミン

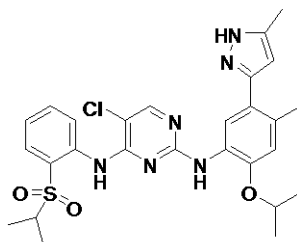
【表 4】

46



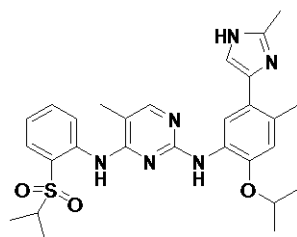
5-クロロ-N2-(2-イソプロピルキシ-4-メチル-5-(3-メチルイソ
オキサゾール-5-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピル
スルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

48



5-クロロ-N2-(2-イソプロピルキシ-4-メチル-5-(5-メチル
-1H-イミダゾール-3-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロ
ピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

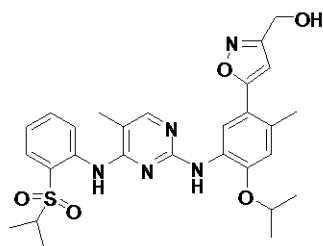
52



5-クロロ-N2-(2-イソプロピルキシ-4-メチル-5-(2-メチル
-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロ
ピルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

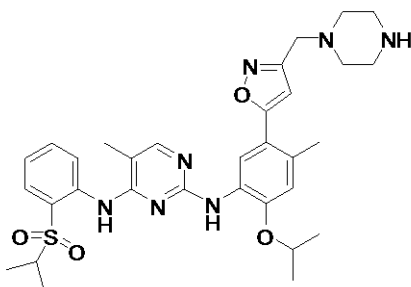
【表 5】

53



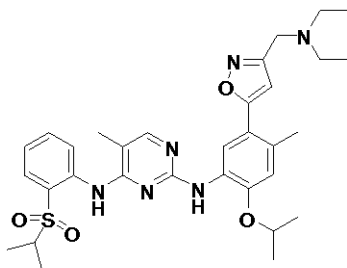
(5-(5-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ))-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロピルキシ-2-メチルフェニル)イソキサゾール-3-イル)メタノール;

54



N2-(2-イソプロピルキシ-4-メチル-5-(3-((4-tertブチルソニル)-1-イル)メチル)イソキサゾール-5-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン;

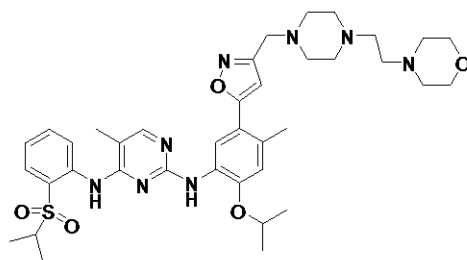
55



N2-(5-(3-((ジエチルアミノ)メチル)イソキサゾール-5-イル)-2-イソプロピルキシ-4-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン;

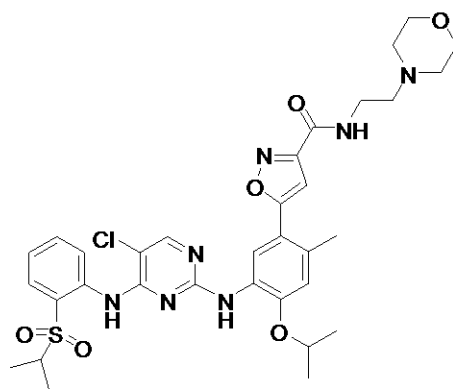
【表 6】

56



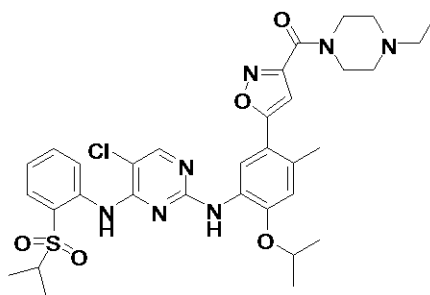
N2-(2-イソブ^ロホ^ルキシ-4-メチル-5-(3-((4-(2-モルホリノエチル)ヒ^ドラジ^ン-1-イル)メチル)イソオキサゾール-5-イル)フェニル)-N4-(2-(イソブ^ロホ^ルルスルホニル)フェニル)-5-メチルヒ^ドリミジ^ン-2,4-ジ^アミン;

57



5-(5-(4-(2-(イソフ[°]ロヒ[°]ルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロヒ[°]リミジ[°]ン-2-イルアミノ)-4-イソフ[°]ロホ[°]キシ-2-メチルフェニル)-N-(2-モルホリノエチル)イソオキサゾール-3-カルボ[°]キサミド[°];

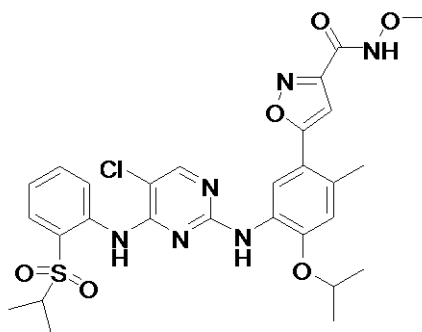
58



(5-(5-(4-(2-(1-イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロ-2-ピリミジン-2-イルアミノ)-4-イソプロポキシ-2-メチルフェニル)イソキサザール-3-イル)(4-エチルピペラジン-1-イル)

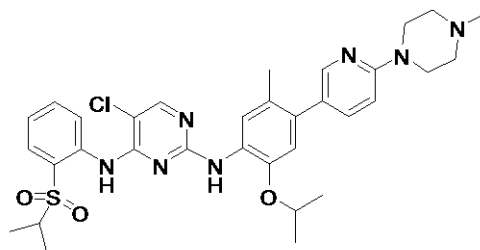
【表 7】

59



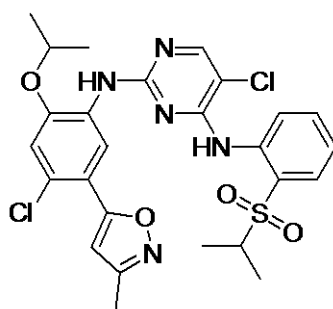
5-(5-(4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
 プロピル)シソ-2-イルアミノ)-4-イソプロピルオキシ-2-メチルフェ
 ニル)-N-メトキシイソキサザール-3-カルボキサミド;

70



5-クロロ-N2-(2-イソプロピルオキシ-5-メチル-4-(6-(4-メチ
 ルプロピル)ラシソ-1-イル)プロピル)シソ-3-イル)フェニ
 ル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニル)プロピル
 -2,4-ジアミン; および

138

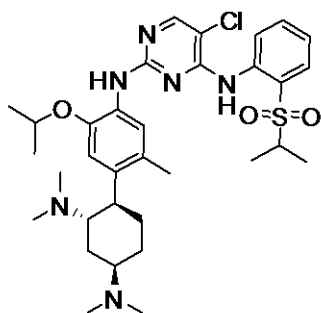


5-クロロ-N2-(4-クロロ-2-イソプロピルオキシ-5-(3-メチルイ
 ソキサザール-5-イル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピル)スルホ
 ニル)フェニル)プロピル-2,4-ジアミン;

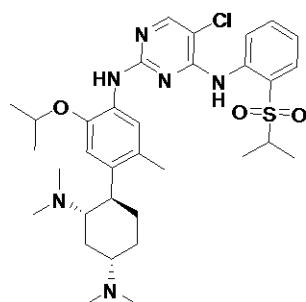
【請求項 10】

次に示す化合物からなる群から選択される、請求項 6 に記載された化合物またはその薬
 学的に許容される塩。

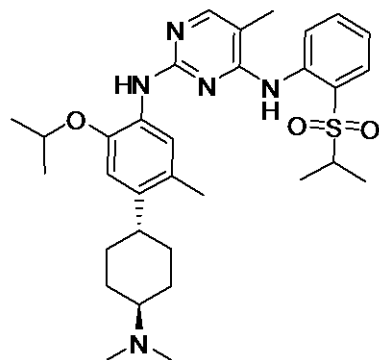
【表 8】



N2-(4-((1R,2S,4R)-2,4-ビス(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-ジアミン;

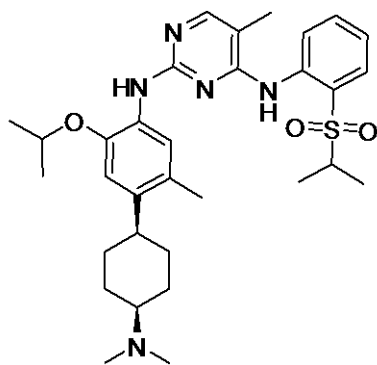


N2-(4-((1R,2S,4S)-2,4-ビス(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)ピリミジン-2-ジアミン;

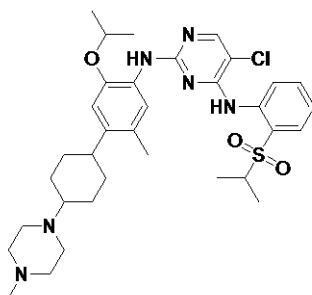


N2-(4-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン;

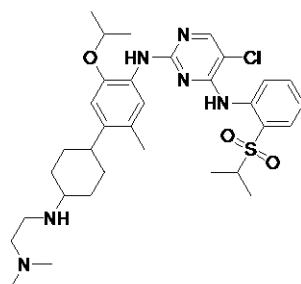
【表 9】



N2-(4-((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチルピリミジン-2,4-ジアミン;

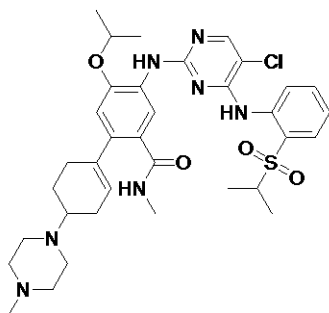


(*cis,trans*) 5-クロロ-N2-{2-イソプロポキシ-5-メチル-4-[4-(4-メチルピリジン-1-イル)シクロヘキシル]フェニル}-N4-[2-(7-ピロパン-2-スルホニル)フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;

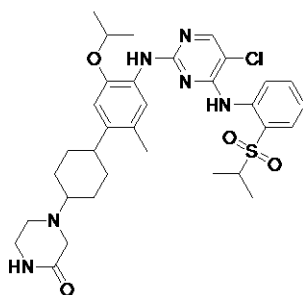


(*cis,trans*) 5-クロロ-N2-{4-[4-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)シクロヘキシル]-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル}-N4-[2-(7-ピロパン-2-スルホニル)フェニル]-ピリミジン-2,4-ジアミン;

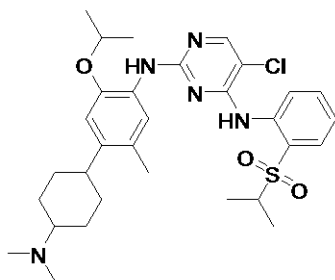
【表 10】



5-{5-クロロ-4-[2-(7°ロハ°ン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピ°リミジ°ン-2-イルアミノ}-4-イソプ°ロホ°キシ-N-メチル-2-[4-(4-メチル-ヒ°ペ°ラジ°ン-1-イル)-シクロヘキサ-1-エニル]-ヘ°ンズ°アミト°;

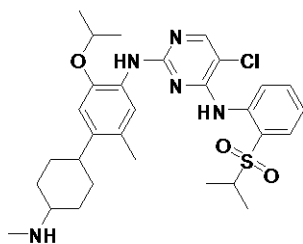


4-[4-(4-{5-クロロ-4-[2-(7°ロハ°ン-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピ°リミジ°ン-2-イルアミノ}-5-イソプ°ロホ°キシ-2-メチルフェニル)-シクロヘキシル]-ヒ°ペ°ラジ°ン-2-オン°;

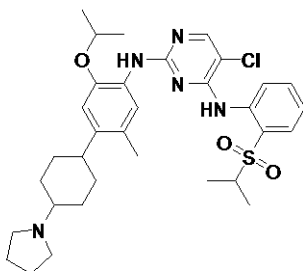


5-クロロ-N2-[4-(4-ジ°メチルアミノ-シクロヘキシル)-2-イソプ°ロホ°キシ-5-メチルフェニル]-N4-[2-(7°ロハ°ン-2-スルホニル)-フェニル]-ピ°リミジ°ン-2,4-ジ°アミソ°;

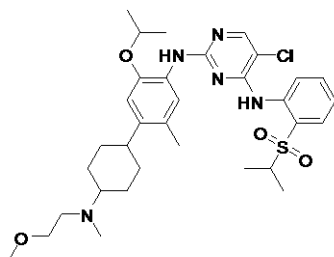
【表 1 1】



5-クロロ-N2-[2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(4-メチルアミノ-シクロヘキシル)-フェニル]-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-7°リミジソン-2,4-ジ°アミン;

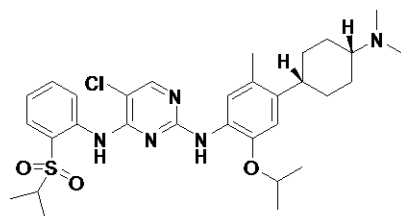


5-クロロ-N2-[2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシル)-フェニル]-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-7°リミジソン-2,4-ジ°アミン;

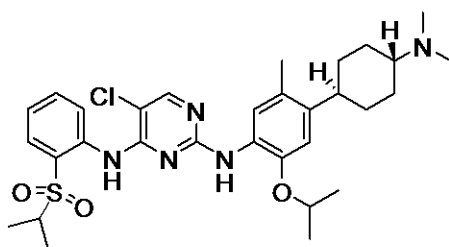


5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-4-{4-[(2-メトキシエチル)-メチルアミノ]-シクロヘキシル}-5-メチルフェニル)-N4-[2-(プロパン-2-スルホニル)-フェニル]-7°リミジソン-2,4-ジ°アミン;

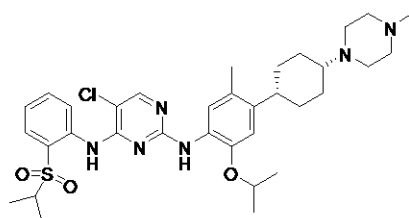
【表 1 2】



5-クロロ-N2-(4-((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソ
プロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシフェニル)
ピリミジン-2,4-ジアミン;



5-クロロ-N2-(4-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソ
プロポキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロポキシフェニル)
ピリミジン-2,4-ジアミン;

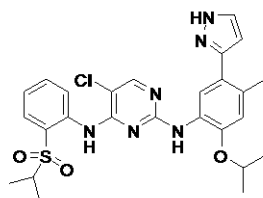


5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-((1s,4s)-4-(4-メチル
ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロポキシ
フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

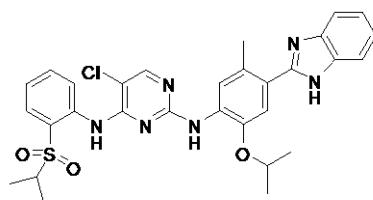
CC(C)(C)S(=O)(=O)c1ccc(Nc2nc(Nc3cc(OC(C)C)cc(C4CCN(CC4)CCN5CCN(CC5)CC)CC3)cnc2Cl)cc1CC(C)S(=O)(=O)c1ccc(Nc2nc(Nc3cc(OC(C)C)cc(C[C@H]4CCCC[C@@H]4N)cc3)cnc2Cl)c1CC(C)(C)S(=O)(=O)c1ccc(Nc2nc(Nc3cc(OC(C)C)c(C)[C@H]3C4CCCC[C@@H]4N)nc2Cl)c1

5-クロロ-N2-(2-イソプロピルキシ-5-メチル-4-((1*r*,4*r*)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ヒンジリン-2,4-ジアミン;

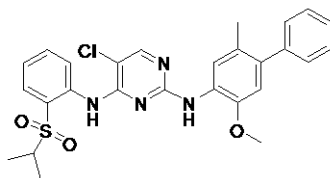
【表 1 4】



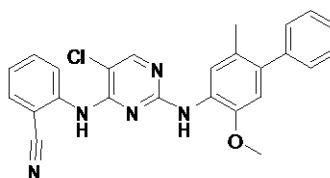
5-クロロ-N2-(2-イソプロピルオキシフェニル)-N4-(2-(イソプロピルオキシフェニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;



N2-(4-(1H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-2-イソプロピルオキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルオキシフェニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

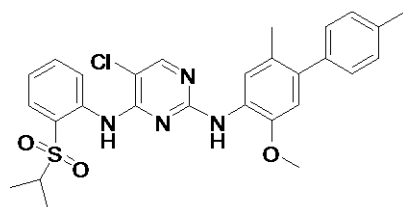


5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルオキシフェニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-フェニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

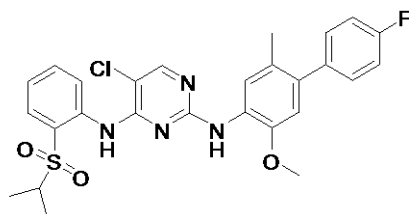


5-クロロ-N4-(2-シアノフェニル)-N2-(2-メトキシ-5-メチル-4-フェニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

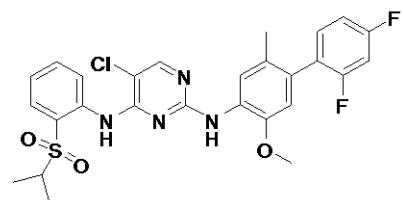
【表 15】



5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ
-5-メチル-4-(4-メチルフェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

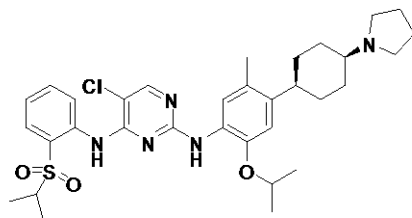


5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ
-5-メチル-4-(4-フルオロフェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

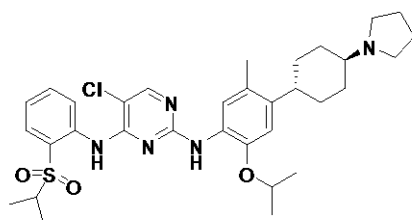


5-クロロ-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-N2-(2-メトキシ
-5-メチル-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-フェニル)ピリミジン-2,4-ジア
ミン;

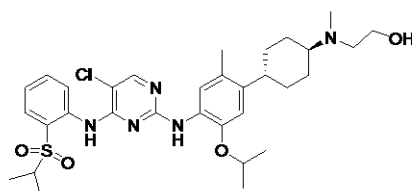
【表 16】



5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシフェニル)-N4-(2-(1-(4-(2-(2-イソプロポキシフェニル)ピリジン-4-イル)-4-(2-イソプロポキシフェニル)ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(2-イソプロポキシフェニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

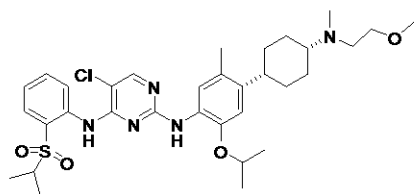


5-クロロ-N2-(2-イソプロポキシフェニル)-N4-(2-(1-(4-(2-(2-イソプロポキシフェニル)ピリジン-4-イル)-4-(2-イソプロポキシフェニル)ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)フェニル)-N4-(2-(2-イソプロポキシフェニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

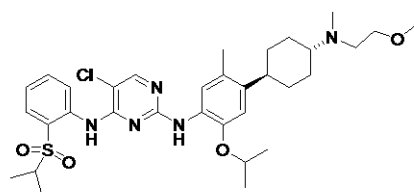


2-(N-((1r,4r)-4-(4-(4-(2-(2-イソプロポキシフェニル)ピリジン-4-イル)-4-(2-イソプロポキシフェニル)ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)-N-メチルアミノ)-5-イソプロポキシフェニル)-N-メチルアミノ)エタノール;

【表 17】

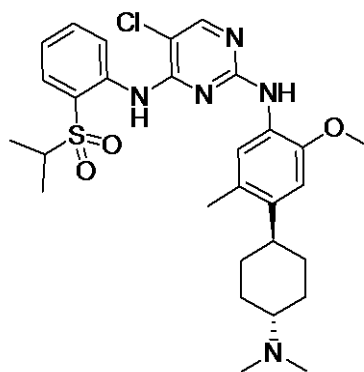


N2-(4-((1s,4s)-4-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

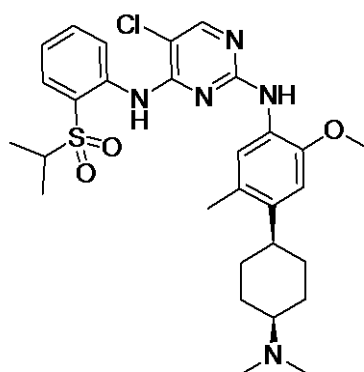


N2-(4-((1r,4r)-4-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ)シクロヘキシル)-2-イソプロポキシ-5-メチルフェニル)-5-クロロ-N4-(2-(イソプロルスルホニル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン;

【表 18】



5-クロロ-N2-(4-((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-メトキシ
-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン
-2,4-ジアミン; および



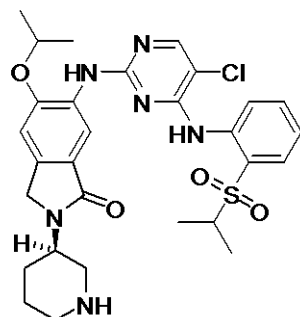
5-クロロ-N2-(4-((1*s*,4*s*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-2-メトキシ
-5-メチルフェニル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)ピリミジン
-2,4-ジアミン;

【請求項 11】

次に示す化合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩。

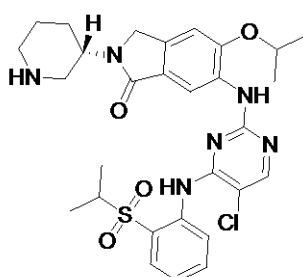
【表 19】

139



6-(4-(2-(イソプロピルホルボニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロボキシ-2-((R)-
ピペリジン-3-イル)イソインドリン-1-オン;

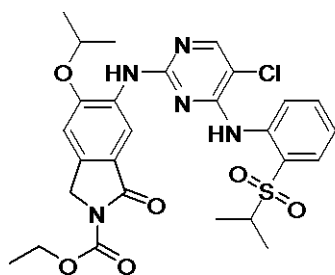
140



6-(4-(2-(イソプロピルホルボニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロボキシ-2-((S)-
ピペリジン-3-イル)イソインドリン-1-オン;

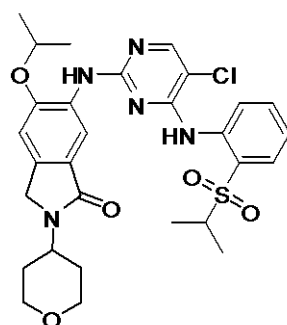
【表 20】

142



6-(4-(2-(イソプロピルオキシ)フェニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
 ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルオキシ-1-オキソイ
 ントリン-2-カルボン酸エチル;

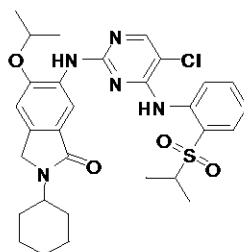
143



6-(4-(2-(イソプロピルオキシ)フェニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
 ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン
 -4-イル)-5-イソプロピルオキシイントリン-1-オン;

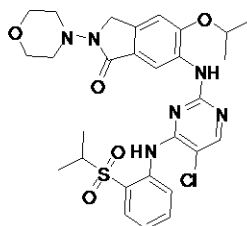
【表 2 1】

144



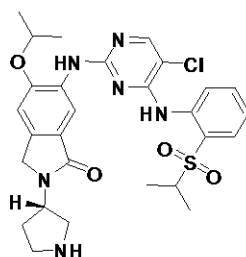
6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
ピリミジン-2-イルアミノ)-2-シクロヘキシル-5-イソプロ
キシ-イソイントリン-1-オン;

145



6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロキシ-2-モルホリ
ノ-イソイントリン-1-オン;

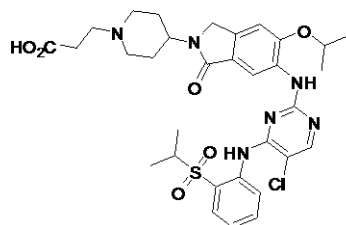
146



6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロキシ-2-((S)-
ピリジン-3-イル)イソイントリン-1-オン;

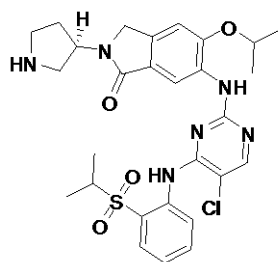
【表 2 2】

147



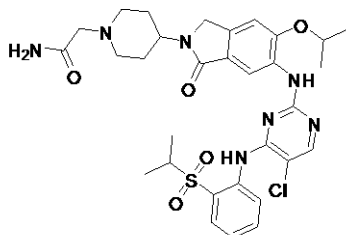
3-(4-(6-(4-(2-(イソプロピルチオホルミル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルチオキシ-1-オキソイソインドリル-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロパノ酸;

148



6-(4-(2-(イソプロピルチオホルミル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルチオキシ-2-((R)-ピロリジン-3-イル)イソインドリル-1-オン;

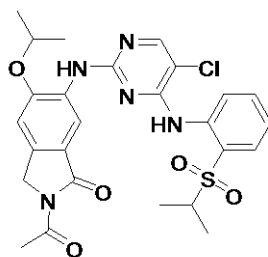
149



2-[4-(6-{5-クロロ-4-[2-(プロパノ-2-スルホニル)フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロピルチオキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-イル]-アセトアミド;

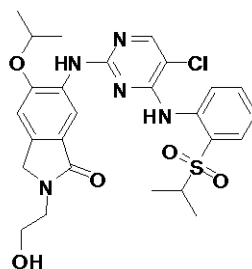
【表 2 3】

150



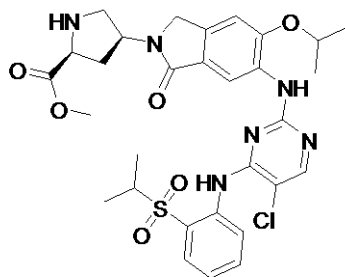
6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
ピリミジン-2-イルアミノ)-2-エチル-5-イソプロポキシイ
ソイントリン-1-オン;

151



6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(2-ヒドロキシエチル)-5-イ
ソプロポキシイソイントリン-1-オン;

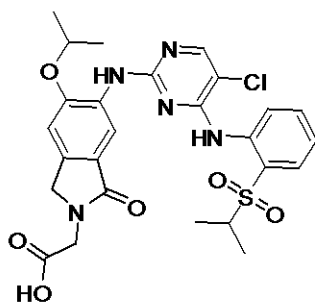
152



(2S,4S)-メチル 4-(6-(4-(2-(イソプロピルスルホニ
ル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-
イソプロポキシ-1-オキソイソイントリン-2-イル)ヒロリジ
ン-2-カルボキシレート;

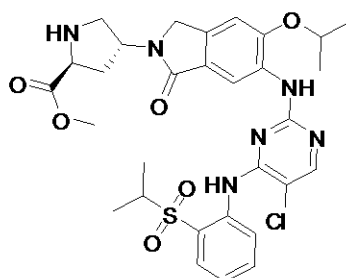
【表 2 4】

153



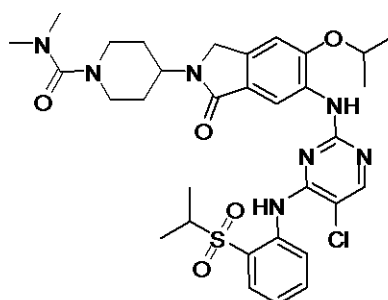
2-(6-(4-(2-(イソプロピルオキシフェニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルオキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)酢酸;

154



(2S,4R)-メチル 4-(6-(4-(2-(イソプロピルオキシフェニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルオキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート;

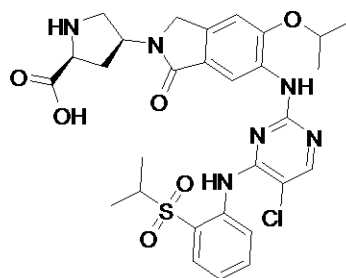
155



4-(6-{5-クロロ-4-[2-(7-プロピル-2-スルホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロピルオキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 ジメチルアミド;

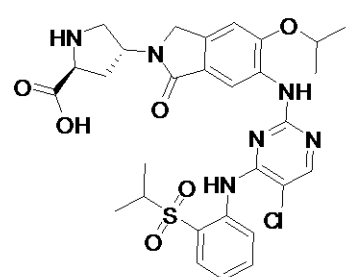
【表 2 5】

156



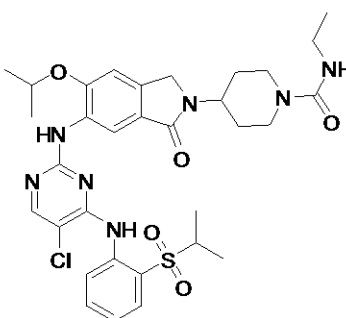
(2S,4S)-4-(6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシン-1-オキソイソイントリン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸;

157



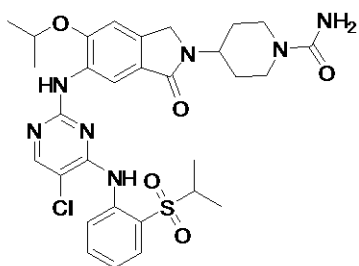
(2S,4R)-4-(6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシン-1-オキソイソイントリン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸;

161

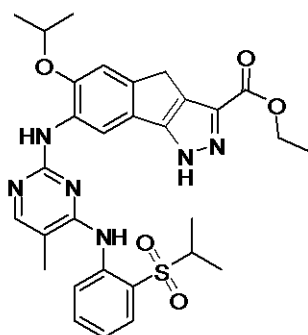


4-(6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシン-1-オキソイソイントリン-2-イル)-N-エチルピロリジン-1-カルボキサミド;

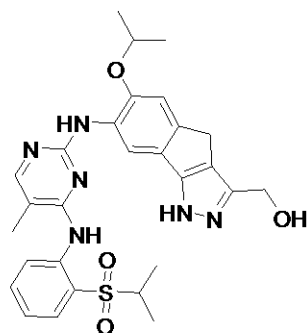
162



165



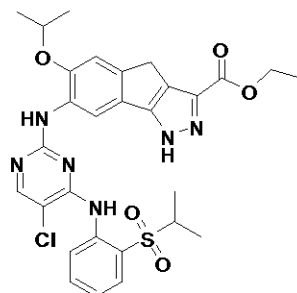
166



(7-(4-(2-(イソブ ロヒ ルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチルピ リミジ ン-2-イルアミノ)-1,4-ジ ヒト ロ-6-イソブ ロホ キシンテ ン[1,2-c]ヒ ヲラ ー ル-3-イル)メタノール;

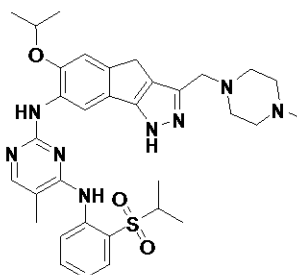
【表 27】

167



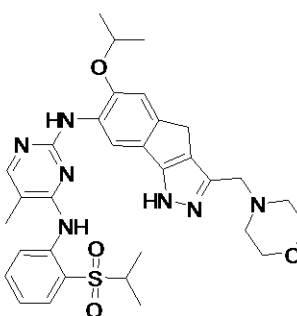
7-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロ
ロピリミジン-2-イルアミノ)-1,4-ジヒドロ-6-イソプロ
ピキシントール[1,2-c]ヒラゾール-3-カルボキ酸エチ
ル;

168



N2-(1,4-ジヒドロ-6-イソプロピキシ-3-((4-メチル
ヒペラジシン-1-イル)メチル)イントール[1,2-c]ヒラゾー
ル-7-イル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-
メチルピリミジン-2,4-ジアミン;

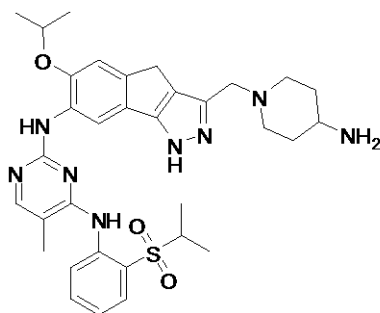
169



N2-(1,4-ジヒドロ-6-イソプロピキシ-3-(モルホリノ
メチル)イントール[1,2-c]ヒラゾール-7-イ
ル)-N4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-5-メチル
ピリミジン-2,4-ジアミン;

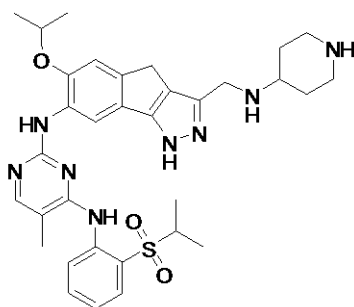
【表 28】

170



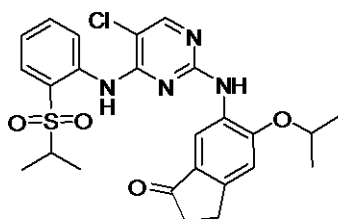
N2-(3-((4-アミノヒ°ヘ°リジン-1-イル)メチル)-1,4-ジヒト°ロ-6-イソプロ°ロホ°キシインテン°ノ[1,2-c]ヒ°ラゾール-7-イル)-N4-(2-(イソプロ°ロヒ°ルスルホニル)フェニル)-5-メチルヒ°リミジン-2,4-ジ°アミン;

171



N2-(1,4-ジヒト°ロ-6-イソプロ°ロホ°キシ-3-((ヒ°ヘ°リジン-4-イルアミノ)メチル)インテン°ノ[1,2-c]ヒ°ラゾール-7-イル)-N4-(2-(イソプロ°ロヒ°ルスルホニル)フェニル)-5-メチルヒ°リミジン-2,4-ジ°アミン;

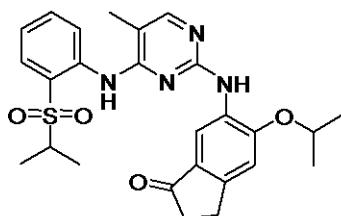
172



6-(4-(2-(イソプロ°ロヒ°ルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロヒ°リミジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒト°ロ-5-イソプロ°ロホ°キシインテン°ン-1-オン;

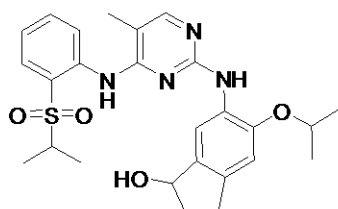
【表 29】

173



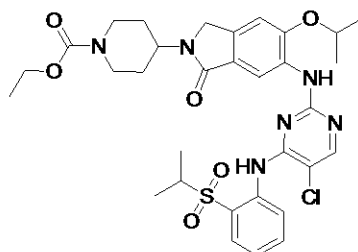
6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチル
ピリミジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-5-イソプロ
ピキシンテン-1-オン;

174



6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-メチル
ピリミジン-2-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-5-イソプロ
ピキシ-1H-インテン-1-オール;

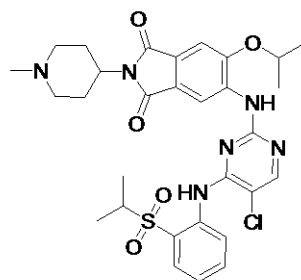
175



4-(6-(5-クロロ-4-[2-(プロパノン-2-スルホニル)フェニル
アミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピキシ-1-
オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ヒペリ
ジン-1-カルボン酸エチル エステル;

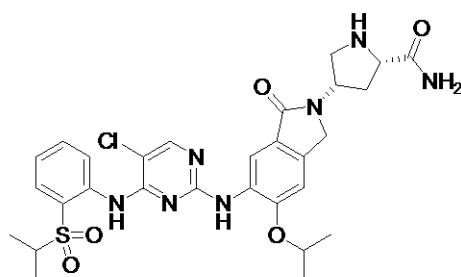
【表 30】

176



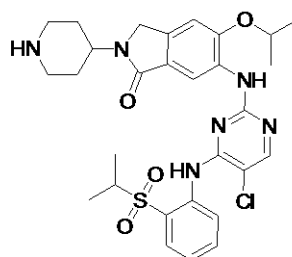
5-{5-クロロ-4-[2-(7[°]ロハ[°]ン-2-スルホニル)-フェニルアミ
ノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-6-イソプロポキシ-2-(1-
メチルピペリジン-4-イル)-イソイントール-1,3-ジオン;

177



(2*S*, 4*S*)-4-(6-{5-クロロ-4-[2-(7[°]ロハ[°]ン-2-スル
ホニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イ
ソプロポキシ-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソイントール-2-
イル)-ピリジン-2-カルボキサン酸 アミド;

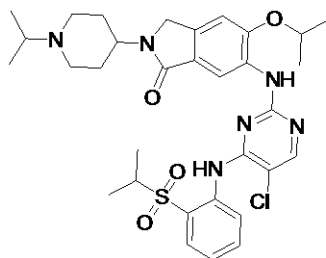
178



6-{5-クロロ-4-[2-(7[°]ロハ[°]ン-2-スルホニル)-フェニルアミ
ノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-2-ピ
ペリジン-4-イル-2,3-ジヒドロイソイントール-1-オ
ン;

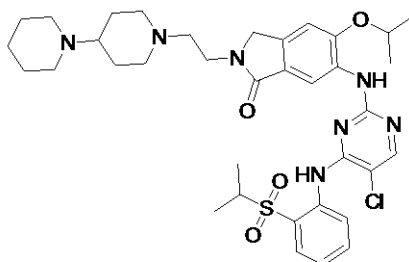
【表 3 1】

179



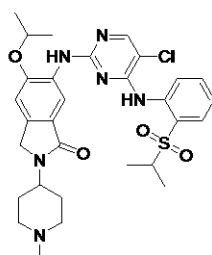
6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-2-(1-イ
ソプロピルヒペリジン-4-イル)イソイントリン-1-オン;

180



6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-2-(1-イ
ソプロピルヒペリジン-4-イル)イソイントリン-1-オン;

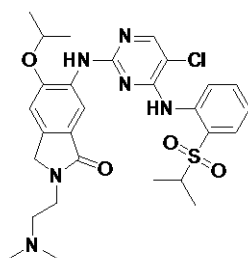
181



6-{5-クロロ-4-[2-(プロパノン-2-スルホニル)フェニルアミ
ノ]-ピリミジン-2-イルアミノ}-5-イソプロポキシ-2-(1-
メチルヒペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロイソイント
リン-1-オン;

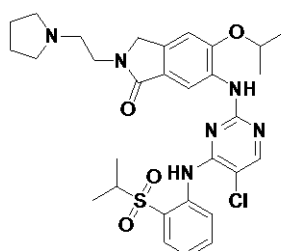
【表 3 2】

182



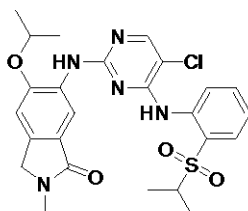
6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロ
ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチ
ル)ピロリジン-4-イル)-5-イソプロピルキシイソイント
リン-1-オン;

183



6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロ
ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシ
-2-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ピロリジン
-4-イル)イソイントリン-1-オン;

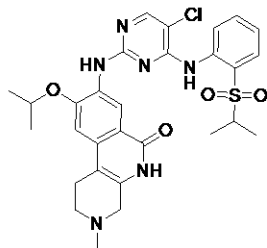
184



6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロ
ピリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシ-2-メチルイ
ソイントリン-1-オン;

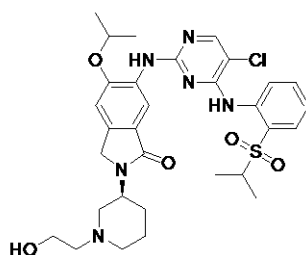
【表 3 3】

185



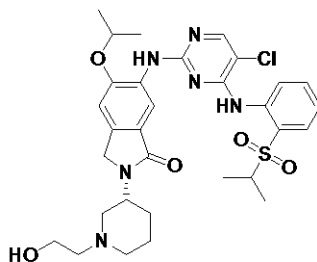
8-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルチオ)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-9-イソプロピルチオ-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゾ[c][1,7]ナフチリジン-6(5H)-オン;

186



(S)-6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルチオ)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリン-3-イル)-5-イソプロピルチオインдол-1-オン;

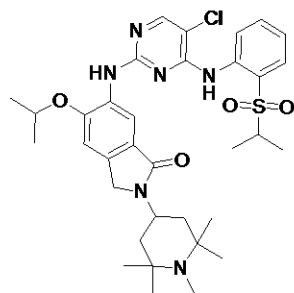
187



(R)-6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルチオ)フェニルアミノ)ピリジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリン-3-イル)-5-イソプロピルチオインдол-1-オン;

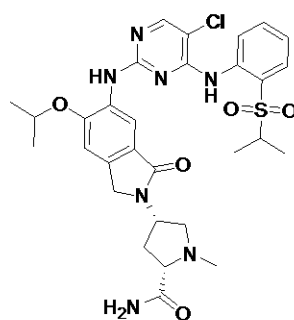
【表 3 4】

188



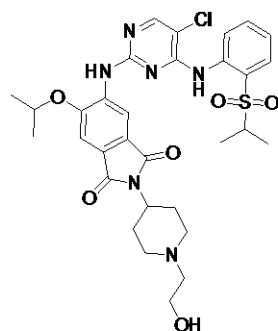
6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニルアミノ)ヒ
 リミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシ-2-(1,2,2,6,6-ヘ
 ンタメチルピペリジン-4-イル)イソイントリン-1-オン;

189



(2S,4S)-4-(6-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェ
 ニルアミノ)ヒリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロピルキシ-1-オ
 キソイソイントリン-2-イル)-1-メチルピペリジン-2-カルボキサミ
 ト;

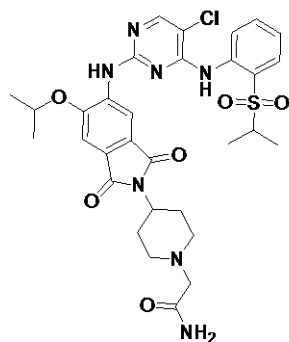
190



5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピル)スルホニル)フェニルアミノ)ヒ
 リミジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン
 -4-イル)-6-イソプロピルキシイソイントリン-1,3-ジオン;

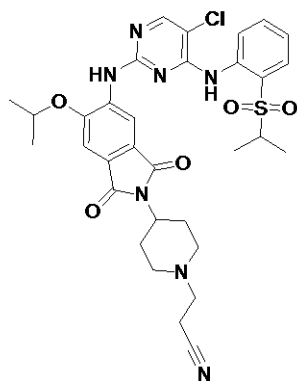
【表 3 5】

191



2-(4-(5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-6-イソプロポキシ-1,3-ジオキサソイントリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド；

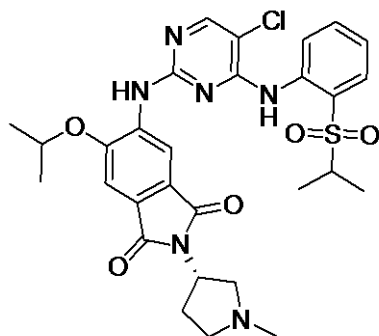
192



3-(4-(5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-6-イソプロポキシ-1,3-ジオキサソイントリン-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロピオニトリル；

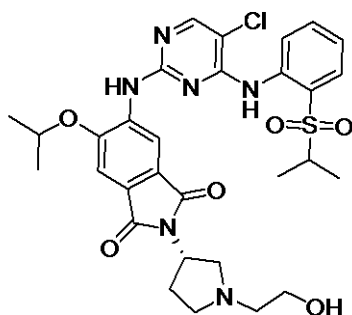
【表 3 6】

193



(S)-5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-6-イソプロピルキシ-2-(1-メチルピリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン;

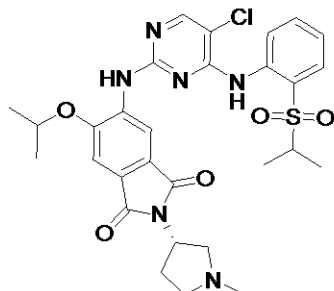
194



(S)-5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-(1-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-6-イソプロピルキシイソインドリン-1,3-ジオン;

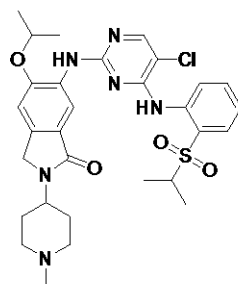
【表 3 7】

195



(S)-5-(5-クロロ-4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)ヒリミジン-2-イルアミノ)-6-イソプロポキシ-2-(1-メチルピリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン; および

196



6-(4-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニルアミノ)-5-クロロヒリミジン-2-イルアミノ)-5-イソプロポキシ-2-(1-メチルピリジン-4-イル)イソインドリン-1-オン;

【請求項 1 2】

治療有効量の請求項 1 ～ 1 1 の何れか 1 項に記載された化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

未分化リンパ腫キナーゼを阻害する方法であって、細胞または組織系、または哺乳動物の対象に、治療有効量の請求項 1 ～ 1 1 の何れか 1 項に記載された化合物またはその薬学的に許容される塩を投与し、それによって該キナーゼを阻害することを含む方法。

【請求項 1 4】

自己免疫疾患、移植疾患、感染性疾患または細胞増殖障害である、未分化リンパ腫キナーゼが介在する状態を処置する医薬の製造における、請求項 1 ～ 1 1 の何れか 1 項に記載された化合物、または所望により第 2 治療薬と混合したその医薬組成物の使用。

【請求項 1 5】

リンパ腫、骨肉腫、黒色腫、または乳癌、腎臓癌、前立腺癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、卵巣癌、膵臓癌、神経の癌、肺癌、子宮癌、消化器の腫瘍、非小細胞肺癌または神経芽細胞腫である、細胞増殖障害を処置する医薬の製造における、請求項 1 ～ 1 1 の何れか 1 項に記載された化合物、または所望により第 2 治療薬と組み合わせたその医薬組成物の使用。

【請求項 1 6】

細胞増殖障害が、非小細胞肺癌である、請求項 1 5 に記載の使用。

【請求項 1 7】

細胞増殖障害が、神経芽細胞腫である、請求項 1 5 に記載の使用。

【請求項 18】

当該第 2 治療薬が化学療法薬である、請求項 15 に記載された使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 453/02 (2006.01)	C 0 7 D 453/02	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 2 Z
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
	C 0 7 D 487/04	1 4 4
	C 0 7 D 487/04	1 4 2
	C 0 7 D 471/04	1 1 8 Z

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100146259

弁理士 橋本 諭志

(72)発明者 ピエールーイヴ・ミシェリー

アメリカ合衆国 9 2 0 6 9 カリフォルニア州サン・マルコス、コルテ・ブラボー 1 4 1 6 番

(72)発明者 ペイ・ウェイ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州サンディエゴ、ユニット 1 8 4、ニュー・セイレム・ストリート 8 6 8 8 番

(72)発明者 トーマス・エイチ・マーシルジェ

アメリカ合衆国 9 2 1 0 7 カリフォルニア州サンディエゴ、ナラガンセット・コート 1 8 4 4 番

(72)発明者 ウェンシュオ・ル

アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州サンディエゴ、ウォーリングフォード・コート 7 5 9 4 番

(72)発明者 チェン・ベイ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州サンディエゴ、クリークブリッジ・プレイス 1 1 0 4 8 番

(72)発明者 宇野 哲郎

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、ショアポイント・ウェイ 4 4 9 5 番

(72)発明者 ジン・ユンホ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、ティバートン・ロード 1 3 4 4 7 番

(72)発明者 ジアン・タオ

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州サンディエゴ、カリェ・マル・デ・マリポサ 1 0 7 2 1 番

F ターム (参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 CC08 EE04 FF01 GG04 HH04

4C063 AA01 AA03 BB09 CC29 CC51 CC62 DD07 DD10 DD12 DD22

DD25 DD26 DD29 EE01

4C064	AA06	CC01	DD01	EE08	FF01	GG09	GG14			
4C065	AA04	BB11	CC01	DD03	EE02	HH01	JJ01	KK01	LL07	PP13
4C084	AA19	MA02	NA05	ZB262						
4C086	AA01	AA02	AA03	BC42	BC69	BC82	CB05	CB06	CB09	CB11
	CB17	GA07	GA08	GA09	GA10	GA12	MA01	MA04	NA14	ZB08
	ZB26	ZC41								

【外国語明細書】

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS PROTEIN KINASE INHIBITORSCross-Reference to Related Applications

[0001] This application claims the benefit of U.S. provisional application serial no. 60/869,299, filed December 8, 2006, which is incorporated by reference herein in its entirety.

Technical Field

[0002] The invention relates to protein kinase inhibitors, more particularly novel pyrimidine and pyridine derivatives and pharmaceutical compositions thereof, and their use as pharmaceuticals.

Background Art

[0003] Anaplastic lymphoma kinase (ALK), a member of the insulin receptor superfamily of receptor tyrosine kinases, has been implicated in oncogenesis in hematopoietic and non-hematopoietic tumors. The aberrant expression of full-length ALK receptor proteins has been reported in neuroblastomas and glioblastomas; and ALK fusion proteins have occurred in anaplastic large cell lymphoma. The study of ALK fusion proteins has also raised the possibility of new therapeutic treatments for patients with ALK-positive malignancies. (Pulford et al., Cell. Mol. Life Sci. 61:2939-2953 (2004)).

[0004] Focal Adhesion Kinase (FAK) is a key enzyme in the integrin-mediated outside-in signal cascade (D. Schlaepfer et al., Prog Biophys Mol Biol 1999, 71, 43578). The trigger in the signal transduction cascade is the autophosphorylation of Y397. Phosphorylated Y397 is a SH2 docking site for Src family tyrosine kinases; the bound c-Src kinase phosphorylates other tyrosine residues in FAK. Among them, phosphorylated Y925 becomes a binding site for the SH2 site of Grb2 small adaptor protein. This direct binding of Grb2 to FAK is one of the key steps for the activation of down stream targets such as the Ras-ERK2/MAP kinase cascade.

[0005] Zeta-chain-associated protein kinase 70 (ZAP-70), a member of the protein tyrosine kinase family, is of potential prognostic importance in chronic lymphocytic leukemia (CLL). ZAP-70, known to be of importance in T and NK cell signaling but absent in normal peripheral B cells, is expressed in the majority of the poorer prognosis unmutated CLL and absent in most cases with mutated IgVH genes. ZAP-70 is also expressed in a minority of other B cell tumors. (Orchard et al., Leuk. Lymphoma 46:1689-98 (2005)).

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

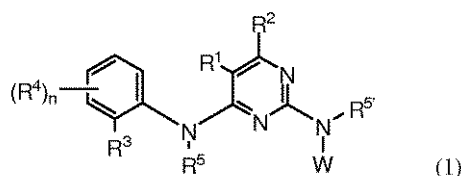
[0006] Insulin-like growth factor (IGF-1) signaling is highly implicated in cancer, with the IGF-1 receptor (IGF-1R) as the predominating factor. IGF-1R is important for tumor transformation and survival of malignant cells, but is only partially involved in normal cell growth. Targeting of IGF-1R has been suggested to be a promising option for cancer therapy. (Larsson et al., Br. J. Cancer 92:2097-2101 (2005)).

[0007] Because of the emerging disease-related roles of ALK, FAK, ZAP-70 and IGF-1R, there is a continuing need for compounds which may be useful for treating and preventing a disease which responds to inhibition of ALK, FAK, ZAP-70 and/or IGF-1R.

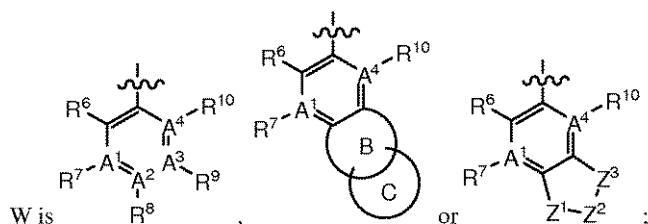
Disclosure of the Invention

[0008] The invention relates to novel pyrimidine and pyridine derivatives and pharmaceutical compositions thereof, and their use as pharmaceuticals.

[0009] In one aspect, the invention provides a having Formula (1):



or pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein



A¹ and A⁴ are independently C or N;

each A² and A³ is C, or one of A² and A³ is N when R⁶ and R⁷ form a ring;

B and C are independently an optionally substituted 5-7 membered carbocyclic ring, aryl, heteroaryl or heterocyclic ring containing N, O or S;

Z¹, Z² and Z³ are independently NR¹¹, C=O, CR-OR, (CR₂)₁₋₂ or =C-R¹²;

R¹ and R² are independently halo, OR¹², NR(R¹²), SR¹², or an optionally substituted C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl or C₂₋₆ alkynyl; or one of R¹ and R² is H;

R³ is (CR₂)₀₋₂SO₂R¹², (CR₂)₀₋₂SO₂NRR¹², (CR₂)₀₋₂CO₁₋₂R¹², (CR₂)₀₋₂CONRR¹² or cyano;

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

R^4 , R^6 , R^7 and R^{10} are independently an optionally substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; OR^{12} , $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12} , $(CR_2)_pR^{13}$ or X; or R^4 , R^7 and R^{10} are independently H;

R , R^5 and $R^{5'}$ are independently H or C_{1-6} alkyl;

R^8 and R^9 are independently C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo or X, or one of R^8 and R^9 is H when R^1 and R^2 form a ring; and provided one of R^8 and R^9 is X;

alternatively, R^1 and R^2 , or R^6 and R^7 , R^7 and R^8 , or R^9 and R^{10} , when attached to a carbon atom may form an optionally substituted 5-7 membered monocyclic or fused carbocyclic ring, aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S; or R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} are absent when attached to N;

R^{11} is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$, $(CR_2)_pCONRR^{12}$ or $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$;

R^{12} and R^{13} are independently an optionally substituted 3-7 membered saturated or partially unsaturated carbocyclic ring, or a 5-7 membered heterocyclic ring comprising N, O and/or S; aryl or heteroaryl; or R^{12} is H, C_{1-6} alkyl;

X is $(CR_2)_qY$, cyano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ or $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y is an optionally substituted 3-12 membered carbocyclic ring, a 5-12 membered aryl, or a 5-12 membered heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S and attached to A^2 or A^3 or both via a carbon atom of said heteroaryl or heterocyclic ring when q in $(CR_2)_qY$ is 0; and

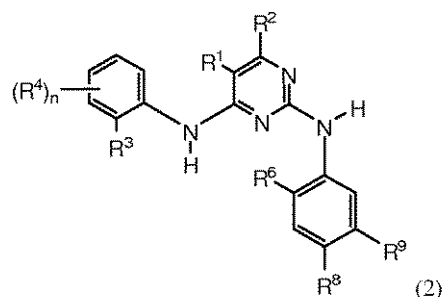
n, p and q are independently 0-4.

[0010] In the above Formula (1), R^1 may be halo or C_{1-6} alkyl; R^2 is H or NH_2 ; or R^1 and R^2 together form an optionally substituted 5-6 membered aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising 1-3 nitrogen atoms. In other examples, R^3 in Formula (1) may be SO_2R^{12} , SO_2NH_2 , SO_2NRR^{12} , CO_2NH_2 , $CONRR^{12}$, $CO_{1-2}R^{12}$, or cyano; and R^{12} is C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkenyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl or azetidiny. In yet other examples, R^5 , $R^{5'}$, R^7 and R^{10} in Formula (1) are independently H, and n is 0. In other examples, R^6 in Formula (1) may be halo or OR^{12} , and R^{12} is C_{1-6} alkyl.

[0011] In one embodiment, the invention provides compounds having Formula (2):

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304



wherein R^1 is halo or C_{1-6} alkyl;

R^2 is H; or

R^1 and R^2 together form an optionally substituted 5-6 membered heteroaryl or heterocyclic ring comprising one or two nitrogen atoms;

R^6 is isopropoxy or methoxy;

one of R^8 and R^9 is $(CR_2)_qY$ and the other is C_{1-6} alkyl, cyano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$ or $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$;

Y is an optionally substituted C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkenyl, or phenyl; or Y is pyridyl, pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, benzimidazolyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, heptamethyleneimine or octamethyleneimine, each of which is attached to the phenyl ring via a carbon atom when q in $(CR_2)_qY$ is 0;

n is 0-1; and

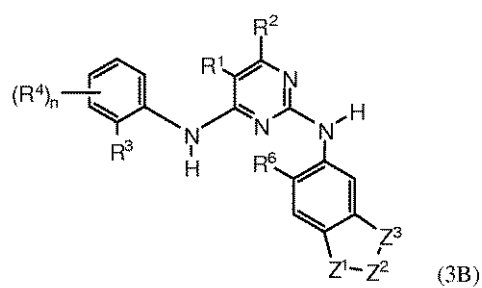
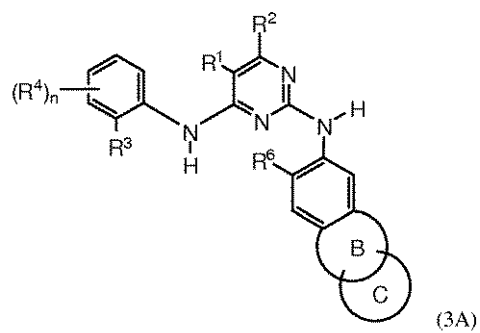
q is 0-4.

[0012] In the above Formula (2), one of R^8 and R^9 may be $(CR_2)_qY$ and the other is C_{1-6} alkyl; and n and q are independently 0. In some examples, Y is pyrrolidinyl, piperidinyl, azetidinyl. In other examples, R^1 is halo or C_{1-6} alkyl; and R^2 is H.

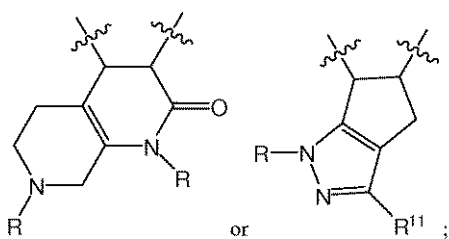
[0013] In another embodiment, the invention provides compounds having Formula (3A) or (3B):

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304



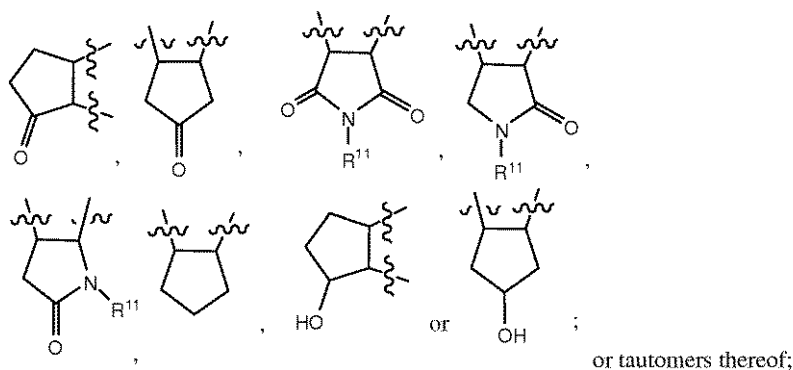
wherein B and C together form



Z^1 , Z^2 and Z^3 together form

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304



R¹ is halo or C₁₋₆ alkyl;

R² is H; or

R¹ and R² together form an optionally substituted 5-7 membered carbocyclic ring, aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S; and

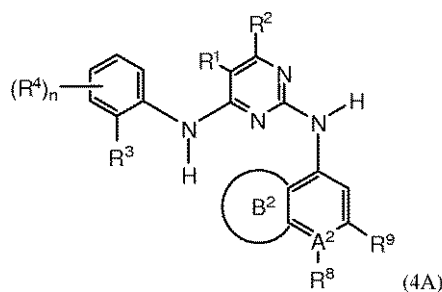
R⁶ is isopropoxy or methoxy.

[0014] In the above Formula (3A) or (3B), each R¹¹ may be (CR₂)_pCO₁₋₂R, (CR₂)_pOR, (CR₂)_pR¹³, (CR₂)_pNRR¹² or (CR₂)_pCONRR¹²;

R and R¹² are independently H or C₁₋₆ alkyl; and

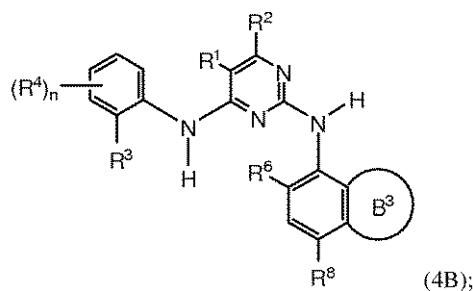
R¹³ is an optionally substituted piperidinyl, azetidyl, tetrahydropyranyl, cyclohexyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, heptamethyleneimine, octamethyleneimine, a bicyclic amine or diamine derivative, quinuclidin-3-yl, 8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-6-yl], or 9-methyl-9-aza-bicyclo[4.2.1]nonan-7-yl.

[0015] In yet another embodiment, the invention provides compounds having Formula (4A) or Formula (4B):



WO 2008/073687

PCT/US2007/085304



wherein R^1 is halo or C_{1-6} alkyl;

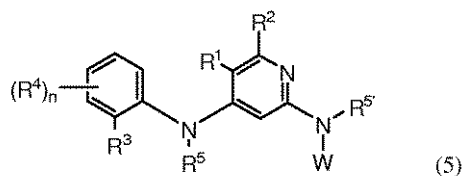
R^2 is H; or

R^1 and R^2 together form an optionally substituted 5-7 membered carbocyclic ring, aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S;

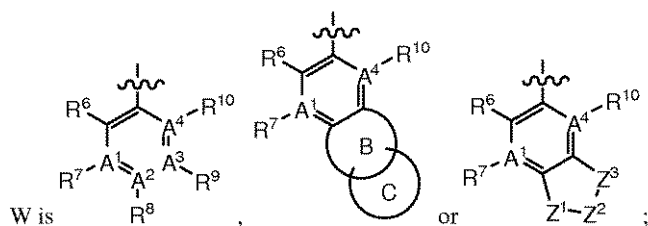
R^6 is isopropoxy or methoxy; and

B^2 and B^3 are independently an optionally substituted 5-6 membered aryl or heteroaryl containing N, O or S.

[0016] In another aspect, the invention provides compounds having Formula (5):



or pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein



A^1 and A^4 are independently C or N;

each A^2 and A^3 is C, or one of A^2 and A^3 is N when R^6 and R^7 form a ring;

B and C are independently an optionally substituted 5-7 membered carbocyclic ring, aryl, heteroaryl or heterocyclic ring containing N, O or S;

Z^1 , Z^2 and Z^3 are independently NR^{11} , $C=O$, $CR-OR$, $(CR_2)_{1-2}$ or $=C-R^{12}$;

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

R^1 and R^2 are independently halo, OR^{12} , $NR(R^{12})$, SR^{12} , or an optionally substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; or one of R^1 and R^2 is H;

R^3 is $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ or cyano;

R^4 , R^6 , and R^7 and R^{10} when attached to a carbon atom, are independently H, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; OR^{12} , $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12} , $(CR_2)_pR^{13}$ or X; provided R^6 and R^7 are not both H;

R , R^5 and $R^{5'}$ are independently H or C_{1-6} alkyl;

R^8 and R^9 are independently C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo or X, or one of R^8 and R^9 is H; and provided one of R^8 and R^9 is X;

alternatively, R^1 and R^2 , or R^6 and R^7 , R^7 and R^8 , or R^9 and R^{10} , when attached to a carbon atom may form an optionally substituted 5-7 membered monocyclic or fused carbocyclic ring, aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S; or R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} are absent when attached to N;

R^{11} is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$, $(CR_2)_pCONRR^{12}$ or $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$;

R^{12} and R^{13} are independently an optionally substituted 3-7 membered saturated or partially unsaturated carbocyclic ring, or a 5-7 membered heterocyclic ring comprising N, O and/or S; aryl or heteroaryl; or R^{12} is H, C_{1-6} alkyl;

X is $(CR_2)_qY$, cyano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ or $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y is an optionally substituted 3-12 membered carbocyclic ring, a 5-12 membered aryl, or a 5-12 membered heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S and attached to A^2 or A^3 or both via a carbon atom of said heteroaryl or heterocyclic ring when q in $(CR_2)_qY$ is 0; and

n, p and q are independently 0-4.

[0017] In yet another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound having Formula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) or (5), and a pharmaceutically acceptable excipient.

[0018] In yet another aspect, the invention provides methods for modulating ALK, FAK, ZAP-70 and/or IGF-1R, comprising administering to a system or a subject in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound having Formula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) or (5), or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, thereby modulating said ALK, FAK, ZAP-70 and/or IGF-1R. The invention also provides methods to

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

treat, ameliorate or prevent a condition which responds to inhibition of ALK, FAK, ZAP-70 and/or IGF-1R, comprising administering to a system or subject in need of such treatment an effective amount of a compound having Formula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) or (5), or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, and optionally in combination with a second therapeutic agent, thereby treating said condition. Alternatively, the present invention provides the use of a compound having Formula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) or (5) in the manufacture of a medicament for treating a condition mediated by ALK, FAK, ZAP-70 and/or IGF-1R. In particular embodiments, the compounds of the invention may be used alone or in combination with a second therapeutic agent to treat a condition mediated by ALK, wherein said condition is an autoimmune disease, a transplantation disease, an infectious disease or a cell proliferative disorder.

[0019] Furthermore, the invention provides methods for treating a cell proliferative disorder, comprising administering to a system or subject in need of such treatment an effective amount of a compound having Formula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) or (5), or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, and optionally in combination with a second therapeutic agent, thereby treating said condition. Alternatively, the present invention provides the use of a compound having Formula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) or (5) in the manufacture of a medicament for treating a cell-proliferative disorder. In particular examples, the compounds of the invention may be used alone or in combination with a chemotherapeutic agent to treat a cell proliferative disorder, including but not limited to, lymphoma, osteosarcoma, melanoma, or a tumor of breast, renal, prostate, colorectal, thyroid, ovarian, pancreatic, neuronal, lung, uterine or gastrointestinal tumor.

[0020] In the above methods for using the compounds of the invention, a compound having Formula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) or (5) may be administered to a system comprising cells or tissues, or to a mammalian subject such as a human or animal subject.

Definitions

[0021] "Alkyl" refers to a moiety and as a structural element of other groups, for example halo-substituted-alkyl and alkoxy, and may be straight-chained or branched. An optionally substituted alkyl, alkenyl or alkynyl as used herein may be optionally halogenated (e.g., CF₃), or may have one or more carbons that is substituted or replaced with a heteroatom, such as NR, O or S (e.g., -OCH₂CH₂O-, alkylthiols, thioalkoxy, alkylamines, etc).

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

[0022] "Aryl" refers to a monocyclic or fused bicyclic aromatic ring containing carbon atoms. "Arylene" means a divalent radical derived from an aryl group. For example, an aryl group may be phenyl, indenyl, indanyl, naphthyl, or 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl, which may be optionally substituted in the ortho, meta or para position.

[0023] "Heteroaryl" as used herein is as defined for aryl above, where one or more of the ring members is a heteroatom. Examples of heteroaryls include but are not limited to pyridyl, pyrazinyl, indolyl, indazolyl, quinoxalyl, quinolyl, benzofuranyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, benzo[1,3]dioxole, imidazolyl, benzo-imidazolyl, pyrimidinyl, furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, benzotriazolyl, tetrazolyl, pyrazolyl, thienyl, pyrrolyl, isoquinolyl, purinyl, thiazolyl, tetrazinyl, benzothiazolyl, oxadiazolyl, benzoxadiazolyl, etc.

[0024] A "carbocyclic ring" as used herein refers to a saturated or partially unsaturated, monocyclic, fused bicyclic or bridged polycyclic ring containing carbon atoms, which may optionally be substituted, for example, with =O. Examples of carbocyclic rings include but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopropylene, cyclohexanone, etc.

[0025] A "heterocyclic ring" as used herein is as defined for a carbocyclic ring above, wherein one or more ring carbons is a heteroatom. For example, a heterocyclic ring may contain N, O, S, -N=, -S-, -S(O), -S(O)₂-, or -NR- wherein R may be hydrogen, C₁₋₄alkyl or a protecting group. Examples of heterocyclic rings include but are not limited to morpholino, pyrrolidinyl, pyrrolidinyl-2-one, piperazinyl, piperidinyl, piperidinylone, 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, etc. Heterocyclic rings as used herein may encompass bicyclic amines and bicyclic diamines.

[0026] The terms "co-administration" or "combined administration" or the like as used herein are meant to encompass administration of the selected therapeutic agents to a single patient, and are intended to include treatment regimens in which the agents are not necessarily administered by the same route of administration or at the same time.

[0027] The term "pharmaceutical combination" as used herein refers to a product obtained from mixing or combining active ingredients, and includes both fixed and non-fixed combinations of the active ingredients. The term "fixed combination" means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula (1) and a co-agent, are both administered to a patient simultaneously in the form of a single entity or dosage. The term "non-fixed combination" means that the active ingredients, e.g. a compound of Formula (1) and a co-agent, are both

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

administered to a patient as separate entities either simultaneously, concurrently or sequentially with no specific time limits, wherein such administration provides therapeutically effective levels of the active ingredients in the body of the patient. The latter also applies to cocktail therapy, e.g. the administration of three or more active ingredients.

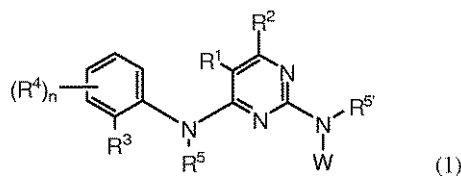
[0028] The term "therapeutically effective amount" means the amount of the subject compound that will elicit a biological or medical response in a cell, tissue, organ, system, animal or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician.

[0029] The term "administration" or "administering" of the subject compound means providing a compound of the invention and prodrugs thereof to a subject in need of treatment.

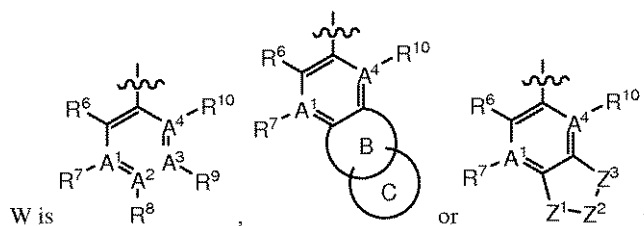
Modes of Carrying Out the Invention

[0030] The invention provides novel pyrimidine and pyridine derivatives and pharmaceutical compositions thereof, and methods for using such compounds.

[0031] In one aspect, the invention provides a having Formula (1):



or pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein



A¹ and A⁴ are independently C or N;

each A² and A³ is C, or one of A² and A³ is N when R⁶ and R⁷ form a ring;

B and C are independently an optionally substituted 5-7 membered carbocyclic ring, aryl, heteroaryl or heterocyclic containing N, O or S;

Z¹, Z² and Z³ are independently NR¹¹, C=O, CR-OR, (CR₂)₁₋₂ or =C-R¹²;

R¹ and R² are independently halo, OR¹², NR(R¹²), SR¹², or an optionally substituted C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl or C₂₋₆ alkynyl; or one of R¹ and R² is H;

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

R^3 is $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ or cyano;
 R^4 , R^6 , R^7 and R^{10} are independently an optionally substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; OR^{12} , $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12} , $(CR_2)_pR^{13}$ or X; or R^4 , R^7 and R^{10} are independently H;

R , R^5 and $R^{5'}$ are independently H or C_{1-6} alkyl;

R^8 and R^9 are independently C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo or X, or one of R^8 and R^9 is H when R^1 and R^2 form a ring; and provided one of R^8 and R^9 is X;

alternatively, R^1 and R^2 , or R^6 and R^7 , R^7 and R^8 , or R^9 and R^{10} , when attached to a carbon atom may form an optionally substituted 5-7 membered monocyclic or fused carbocyclic ring, aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S; or R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} are absent when attached to N;

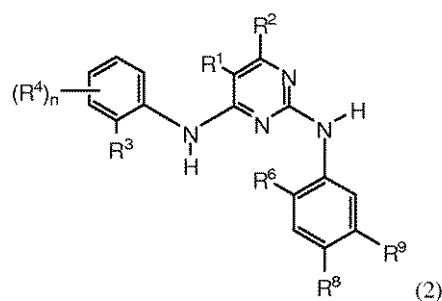
R^{11} is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$, $(CR_2)_pCONRR^{12}$ or $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$;

R^{12} and R^{13} are independently an optionally substituted 3-7 membered saturated or partially unsaturated carbocyclic ring, or a 5-7 membered heterocyclic ring comprising N, O and/or S; aryl or heteroaryl; or R^{12} is H, C_{1-6} alkyl;

X is $(CR_2)_qY$, cyano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ or $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y is an optionally substituted 3-12 membered carbocyclic ring, a 5-12 membered aryl, or a 5-12 membered heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S and attached to A^2 or A^3 or both via a carbon atom of said heteroaryl or heterocyclic ring when q in $(CR_2)_qY$ is 0; and
 n, p and q are independently 0-4.

[0032] In one embodiment, the invention provides compounds having Formula (2):



wherein R^1 is halo or C_{1-6} alkyl;

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

R^2 is H; or

R^1 and R^2 together form an optionally substituted 5-6 membered heteroaryl or heterocyclic ring comprising one or two nitrogen atoms;

R^6 is isopropoxy or methoxy;

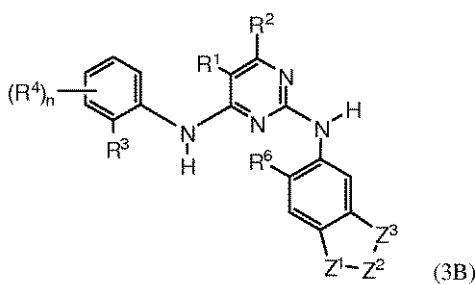
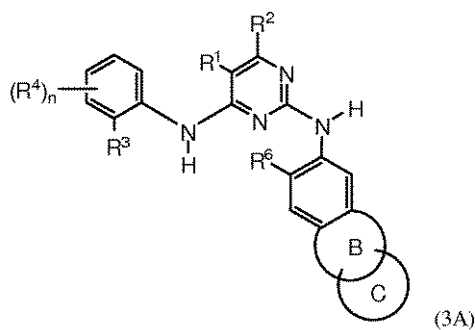
one of R^8 and R^9 is $(CR_2)_qY$ and the other is C_{1-6} alkyl, cyano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$ or $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$;

Y is an optionally substituted C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkenyl, or phenyl; or Y is pyridyl, pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, benzimidazolyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidyl, heptamethyleneimine or octamethyleneimine, each of which is attached to the phenyl ring via a carbon atom when q in $(CR_2)_qY$ is 0;

n is 0-1; and

q is 0-4.

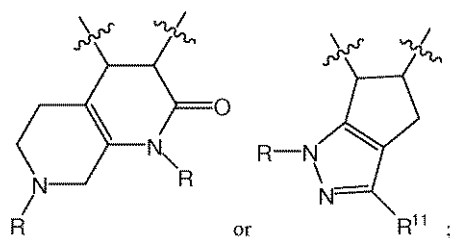
[0033] In another embodiment, the invention provides compounds having Formula (3A) or (3B):



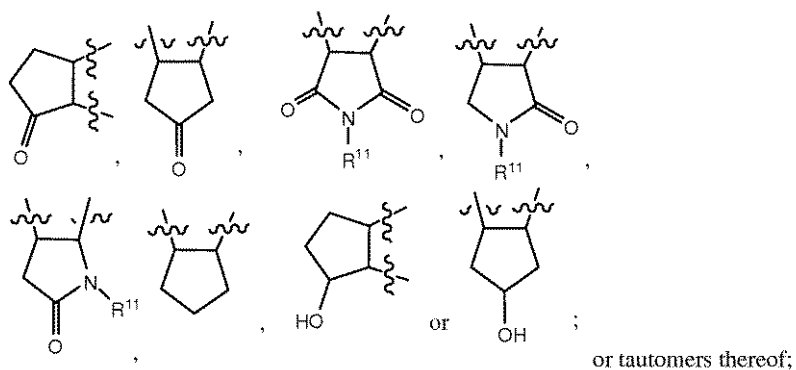
wherein B and C together form

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304



Z^1, Z^2 and Z^3 together form



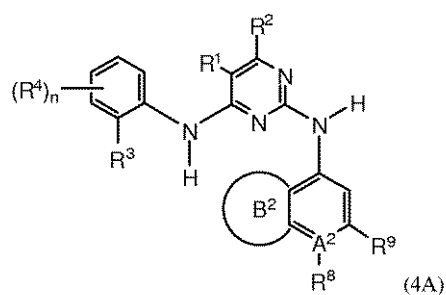
R¹ is halo or C₁₋₆ alkyl;

 $\mathbb{R}^2$ is $\mathbb{H}$; or

R¹ and R² together form an optionally substituted 5-7 membered carbocyclic ring, aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S; and

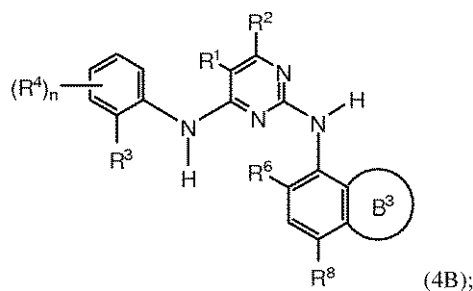
R⁶ is isopropoxy or methoxy.

[0034] In yet another embodiment, the invention provides compounds having Formula (4A) or Formula (4B):



WO 2008/073687

PCT/US2007/085304



wherein R^1 is halo or C_{1-6} alkyl;

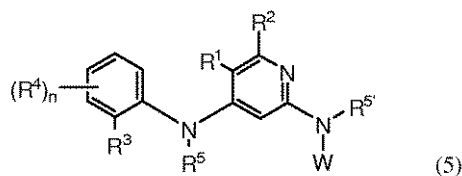
R^2 is H; or

R^1 and R^2 together form an optionally substituted 5-7 membered carbocyclic ring, aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S;

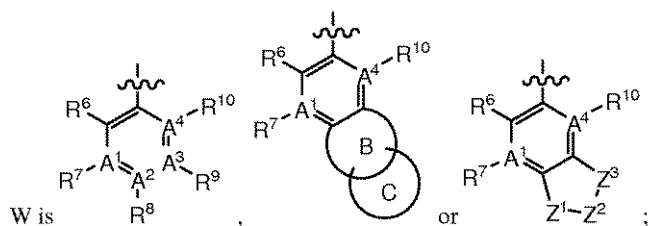
R^6 is isopropoxy or methoxy; and

B^2 and B^3 are independently an optionally substituted 5-6 membered aryl or heteroaryl containing N, O or S.

[0035] In another aspect, the invention provides compounds having Formula (5):



or pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein



A^1 and A^4 are independently C or N;

each A^2 and A^3 is C, or one of A^2 and A^3 is N when R^6 and R^7 form a ring;

B and C are independently an optionally substituted 5-7 membered carbocyclic ring, aryl, heteroaryl or heterocyclic ring containing N, O or S;

Z^1 , Z^2 and Z^3 are independently NR^{11} , $C=O$, $CR-OR$, $(CR_2)_{1-2}$ or $=C-R^{12}$;

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

R^1 and R^2 are independently halo, OR^{12} , $NR(R^{12})$, SR^{12} , or an optionally substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; or one of R^1 and R^2 is H;

R^3 is $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ or cyano;

R^4 , R^6 , and R^7 and R^{10} when attached to a carbon atom, are independently H, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; OR^{12} , $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12} , $(CR_2)_pR^{13}$ or X; provided R^6 and R^7 are not both H;

R , R^5 and $R^{5'}$ are independently H or C_{1-6} alkyl;

R^8 and R^9 are independently C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo or X, or one of R^8 and R^9 is H; and provided one of R^8 and R^9 is X;

alternatively, R^1 and R^2 , or R^6 and R^7 , R^7 and R^8 , or R^9 and R^{10} , when attached to a carbon atom may form an optionally substituted 5-7 membered monocyclic or fused carbocyclic ring, aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S; or R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} are absent when attached to N;

R^{11} is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$, $(CR_2)_pCONRR^{12}$ or $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$;

R^{12} and R^{13} are independently an optionally substituted 3-7 membered saturated or partially unsaturated carbocyclic ring, or a 5-7 membered heterocyclic ring comprising N, O and/or S; aryl or heteroaryl; or R^{12} is H, C_{1-6} alkyl;

X is $(CR_2)_qY$, cyano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ or $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y is an optionally substituted 3-12 membered carbocyclic ring, a 5-12 membered aryl, or a 5-12 membered heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S and attached to A^2 or A^3 or both via a carbon atom of said heteroaryl or heterocyclic ring when q in $(CR_2)_qY$ is 0; and

n, p and q are independently 0-4.

[0036] In each of the above formula, Y or R^{13} may independently be heterocyclic rings, which may be a bicyclic amine or bicyclic diamine. Examples of bicyclic amine and bicyclic diamines include but are not limited to an optionally substituted hexanemethyleneimine; heptamethyleneimine; quinuclidine; 3-azabicyclo(3,3,0)octane; 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octane; octahydro-1H-pyrido[3,4-C]azepine; octahydropyrrolizine; 6-azabicyclo[3,2,1]octane; 3-azabicyclo[3,2,1]octane; 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptane; 1-azabicyclo[2,2,1]heptane; 2-azabicyclo[2,2,1]heptane; 1,4-diazabicyclo[4,4,0]decane; 1,4-diazabicyclo[4,3,0]nonane; 1-azabicyclo[3,2,1]octane; 3-azabicyclo[3,3,0]octane; 8-azabicyclo[3,2,1]octane; 3,9-

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

diazabicyclo[4,2,1]nonane; octahydropyrrolo[3,4-C]pyrrole; octahydropyrrolo[3,4-B]pyrrole; hexahydropyrrolo[3,2-B]pyrrole; hexahydropyrrolo[3,2-C]pyrrole; 1,4-diazacyclooctane; 1,5-diazacyclooctane; 3,7-diazabicyclo[4,2,0]octane; 3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonane; octahydropyrrolo[3,4-C]pyridine; octahydropyrrolo[3,4-B]pyridine; octahydrocyclopenta[C]pyrrolidine; hexahydrocyclopenta[C]pyrrolidine; 8-azabicyclo[3,2,1]octane; decahydroquinoline; decahydroisoquinoline; decahydropyrido[3,4-B]azepine; decahydropyrido[4,3-B]azepine; 9-azabicyclo[3,3,1]nonane; bispidine; 3-azabicyclo[3,1,0]hexane; 8-azabicyclo[3,2,1]octane; 2-azabicyclo[3,3,1]nonane; tetrahydroquinoline; tetrahydroisoquinoline; 2,5-diazabicyclo[2,2,2]octane; decahydro-2,7-naphthyridine; 1,4-diazepane; azonane; octahydro-1H-indole; octahydro-1H-isoindole; 2-azabicyclo[3,3,0]octane; 6-azabicyclo[3,2,1]octane; 7-aza-bicyclo[2,2,1]heptane; decahydropyrazino[1,2-a]azepine; 3,8-diaza-bicyclo[3,2,1]octane; 3-azabicyclo[3,2,1]octane; 3-aza-tricyclo[4,2,1,0(2,5)]nonane; 2,6-diazaspiro[3,5]nonane; 6-azabicyclo[2,1,0]hexane, etc.

[0037] In each of the above formula, any asymmetric carbon atoms may be present in the (R)-, (S)- or (R,S)-configuration. The compounds may thus be present as mixtures of isomers or as pure isomers, for example, as pure enantiomers or diastereomers. The invention further encompasses possible tautomers of the inventive compounds.

[0038] In each of the above formula, each optionally substituted moiety may be substituted with C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl or C₃₋₆ alkynyl, each of which may be optionally halogenated or optionally having a carbon that may be replaced or substituted with N, S, O, or a combination thereof (for example, hydroxylC₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxyC₁₋₈alkyl); halo, amino, amidino, C₁₋₆alkoxy; hydroxyl, methylenedioxy, carboxy; C₁₋₈alkylcarbonyl, C₁₋₈alkoxycarbonyl, carbamoyl, C₁₋₈alkylcarbamoyl, sulfamoyl, cyano, oxo, nitro, or an optionally substituted carbocyclic ring, heterocyclic ring, aryl or heteroaryl as previously described.

Pharmacology and Utility

[0039] The compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts exhibit valuable pharmacological properties when tested in vitro in cell-free kinase assays and in cellular assays, and are therefore useful as pharmaceuticals.

[0040] In one aspect, compounds of Formula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) or (5) may inhibit the tyrosine kinase activity of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and the fusion protein of NPM-ALK. This protein tyrosine kinase results from a gene fusion of nucleophosmin (NPM)

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

and ALK, rendering the protein tyrosine kinase activity of ALK ligand independent. NPM-ALK plays a key role in signal transmission in a number of hematopoietic and other human cells leading to hematological and neoplastic diseases, for example in anaplastic large-cell lymphoma (ALCL) and non-Hodgkin's lymphomas (NHL), specifically in ALK+NHL or Alkomas, in inflammatory myofibroblastic tumors (IMT) and neuroblastomas. (Duyster et al. 2001 Oncogene 20, 5623-5637). In addition to NPM-ALK, other gene fusions have been identified in human hematological and neoplastic diseases; for example, TPM3-ALK (a fusion of nonmuscle tropomyosin with ALK).

[0041] The inhibition of ALK tyrosine kinase activity may be demonstrated using known methods, for example using the recombinant kinase domain of the ALK in analogy to the VEGF-R kinase assay described in J. Wood et al. Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000). In general, in vitro enzyme assays using GST-ALK protein tyrosine kinase are performed in 96-well plates as a filter binding assay in 20 mM Tris HCl, pH = 7.5, 3 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.1 μ Ci/assay (=30 μ l) [γ -³³P]-ATP, 2 μ M ATP, 3 μ g/mL poly (Glu, Tyr 4:1) Poly-EY (Sigma P-0275), 1 % DMSO, 25 ng ALK enzyme. Assays are incubated for 10 min at ambient temperature. Reactions are terminated by adding 50 μ l of 125 mM EDTA, and the reaction mixture is transferred onto a MAIP Multiscreen plate (Millipore, Bedford, MA, USA), previously wet with methanol, and rehydrated for 5 min with H₂O. Following washing (0.5 % H₃PO₄), plates are counted in a liquid scintillation counter. IC₅₀ values are calculated by linear regression analysis of the percentage inhibition.

[0042] Compounds of Formula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) or (5) may potently inhibit the growth of human NPM-ALK overexpressing murine BaF3 cells (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Germany). The expression of NPM-ALK may be achieved by transfecting the BaF3 cell line with an expression vector pCneoTM (Promega Corp., Madison WI, USA) coding for NPM-ALK and subsequent selection of G418 resistant cells. Non-transfected BaF3 cells depend on IL-3 for cell survival. In contrast, NPM-ALK expressing BaF3 cells (named BaF3-NPM-ALK hereinafter) can proliferate in the absence of IL-3 because they obtain proliferative signal through NPM-ALK kinase. Putative inhibitors of the NPM-ALK kinase therefore abolish the growth signal and may result in antiproliferative activity. The antiproliferative activity of putative inhibitors of the NPM-ALK kinase can however be overcome by addition of IL-3, which provides growth signals through an NPM-

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

ALK independent mechanism. An analogous cell system using FLT3 kinase has also been described (see, E Weisberg et al. Cancer Cell; 1, 433-443 (2002)).

[0043] The inhibitory activity of the compounds of the invention may be determined as follows. In general, BaF3-NPM-ALK cells (15,000/microtitre plate well) are transferred to 96-well microtitre plates. Test compounds dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) are added in a series of concentrations (dilution series) in such a manner that the final concentration of DMSO is not greater than 1 % (v/v). After the addition, the plates are incubated for two days during which the control cultures without test compound are able to undergo two cell-division cycles. The growth of the BaF3-NPM-ALK cells is measured by means of YOPRO™ staining [T Idziorek et al. J. Immunol. Methods; 185: 249-258 (1995)]: 25 µl of lysis buffer comprising 20 mM sodium citrate, pH 4.0, 26.8 mM sodium chloride, 0.4 % NP40, 20 mM EDTA and 20 mM is added to each well. Cell lysis is completed within 60 min at room temperature and total amount of YOPRO™ bound to DNA is determined by measurement using the Cytofluor II 96-well reader (PerSeptive Biosystems) with the following settings: Excitation (nm) 485/20 and Emission (nm) 530/25.

[0044] IC₅₀ values may be determined by a computer-aided system using the formula:

$$IC_{50} = [(ABS_{test} - ABS_{start}) / (ABS_{control} - ABS_{start})] \times 100. \text{ (ABS = absorption)}$$

[0045] The IC₅₀ value in those experiments is given as that concentration of the test compound in question that results in a cell count that is 50 % lower than that obtained using the control without inhibitor. The compounds of the invention in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, may exhibit valuable pharmacological properties, for example, as indicated by the *in vitro* tests described in this application. In general, compounds of the invention have IC₅₀ values from 1 nM to 10 µM. In some examples, compounds of the invention have IC₅₀ values from 0.01 µM to 5 µM. In other examples, compounds of the invention have IC₅₀ values from 0.01 µM to 1 µM, or more particularly from 1 nM to 1 µM. In yet other examples, compounds of the invention have IC₅₀ values of less than 1 nM or more than 10 µM. The compounds of the invention may exhibit a percentage inhibition of greater than 50%, or in other embodiments, may exhibit a percentage inhibition greater than about 70%, against ALK at 10 µM.

[0046] The antiproliferative action of the inventive compounds may also be determined in the human KARPAS-299 lymphoma cell line (DSMZ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germany, described in WG Dirks et

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

al. *Int. J. Cancer* 100, 49-56 (2002)) using the same methodology described above for the BaF3-NPM-ALK cell line. In some embodiments, compounds of the invention may exhibit inhibitory activity with an IC_{50} in the range from approximately 0.01 to 1 μ M. The action of the inventive compounds on autophosphorylation of the ALK may be determined in the human KARPAS-299 lymphoma cell line by means of an immunoblot as described in WG Dirks et al. *Int. J. Cancer* 100, 49-56 (2002).

[0047] In another aspect, the compounds of the invention may inhibit Focal Adhesion Kinase (FAK), and may be useful as pharmaceuticals to treat conditions caused by a malfunction of signal cascades connected with FAK, such as in the treatment of particular tumors. The inhibition of endogenous FAK signaling results in reduced motility, and in some cases induces cell death. On the other hand, enhancing FAK signaling by exogenous expression increases cell motility. In addition, FAK is overexpressed in invasive and metastatic epithelial, mesenchymal, thyroid and prostate cancers. Consequently, an inhibitor of FAK is likely to be a drug for anti-tumor growth and metastasis. The compounds of the invention may thus be useful to prevent and/or treat a vertebrate and more particularly a mammal, affected by a neoplastic disease, in particular breast tumor, cancer of the bowel (colon and rectum), stomach cancer and cancer of the ovary and prostate, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, cancer of liver, melanoma, bladder tumor and cancer of head and neck.

[0048] The relation between FAK inhibition and immuno-system is described e.g. in G.A. van Seventer et al., *Eur. J. Immunol.* 2001, 31, 1417-1427. Therefore, the compounds of the invention are, for example, useful to prevent and/or treat a vertebrate and more particularly a mammal, affected by immune system disorders, diseases or disorders mediated by T lymphocytes, B lymphocytes, mast cells and/or eosinophils e.g. acute or chronic rejection of organ or tissue allo- or xenografts, atherosclerosis, vascular occlusion due to vascular injury such as angioplasty, restenosis, hypertension, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, CNS disease such as Alzheimer disease or amyotrophic lateral sclerosis; cancer; infectious disease such as AIDS; septic shock or adult respiratory distress syndrome, ischemia/reperfusion injury e.g. myocardial infarction, stroke, gut ischemia, renal failure or hemorrhage shock, or traumatic shock.

[0049] In yet another aspect, the compounds of the invention may inhibit zeta chain-associate protein 70 (ZAP-70). ZAP-70 protein tyrosine kinase interaction of the agents of the invention may be demonstrated, for example, by their ability to prevent phosphorylation of

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

LAT-11 (linker for activation of T cell) by human ZAP-70 protein tyrosine kinase in aqueous solution. Therefore, the compounds of the invention may be useful for the prevention or treatment of disorders or diseases where ZAP-70 inhibition plays a role.

[0050] The compounds of the invention may also inhibit insulin like growth-factor receptor 1 (IGF-1R), and may be useful in the treatment of IGF-1 R mediated diseases. Examples of IGF-1R mediated diseases include but are not limited to proliferative diseases, such as tumors, for example breast, renal, prostate, colorectal, thyroid, ovarian, pancreas, neuronal, lung, uterine and gastro intestinal tumors, as well as osteosarcomas and melanomas. The efficacy of the compounds of the invention as inhibitors of IGF-1R tyrosine kinase activity may be demonstrated using a cellular capture ELISA. In this assay, the activity of the compounds of the invention against (IGF-1)-induced autophosphorylation of the IGF-1R is determined.

[0051] The compounds of the invention may also be useful in the treatment and/or prevention of acute or chronic inflammatory diseases or disorders or autoimmune diseases e.g. rheumatoid arthritis, osteoarthritis, systemic lupus erythematosus, Hashimoto's thyroiditis, multiple sclerosis, myasthenia gravis, diabetes (type I and II) and the disorders associated therewith, respiratory diseases such as asthma or inflammatory liver injury, inflammatory glomerular injury, cutaneous manifestations of immunologically-mediated disorders or illnesses, inflammatory and hyperproliferative skin diseases (such as psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, irritant contact dermatitis and further eczematous dermatitis, seborrhoeic dermatitis), s inflammatory eye diseases, e.g. Sjogren's syndrome, keratoconjunctivitis or uveitis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease or ulcerative colitis.

[0052] In accordance with the foregoing, the present invention provides:

- (1) a compound of the invention for use as a pharmaceutical;
- (2) a compound of the invention for use as an ALK inhibitor, FAK inhibitor, ZAP-70 inhibitor and/or IGF-1R inhibitor, for example for use in any of the particular indications hereinbefore set forth;
- (3) a pharmaceutical composition, e.g. for use in any of the indications herein before set forth, comprising a compound of the invention as active ingredient together with one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers;
- (4) a method for the treatment of any particular indication set forth hereinbefore in a subject in need thereof which comprises administering an effective amount of a compound of the invention or a pharmaceutical composition comprising same;

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

(5) the use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition in which ALK, FAK, ZAP-70 and/or IGF-1R activation plays a role or is implicated;

(6) the method as defined above under (4) comprising co-administration, e.g. concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective amount of a compound of the invention and one or more further drug substances, said further drug substance being useful in any of the particular indications set forth hereinbefore;

(7) a combination comprising a therapeutically effective amount of a compound of the invention and one or more further drug substances, said further drug substance being useful in any of the particular indications set forth hereinbefore;

(8) use of a compound of the invention for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease which responds to inhibition of the anaplastic lymphoma kinase;

(9) the use according to (8), wherein the disease to be treated is selected from anaplastic large cell lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, inflammatory myofibroblastic tumors, neuroblastomas and neoplastic diseases;

(10) the use according to (8) or (9), wherein the compound is or a pharmaceutically acceptable; salt of any one of the examples;

(11) a method for the treatment of a disease which responds to inhibition of the anaplastic lymphoma kinase, especially a disease selected from anaplastic large-cell lymphoma, non Hodgkin's lymphomas, inflammatory myofibroblastic tumors, neuroblastomas and neoplastic diseases, comprising administering an effective amount of a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Administration and Pharmaceutical Compositions

[0053] In general, compounds of the invention will be administered in therapeutically effective amounts via any of the usual and acceptable modes known in the art, either singly or in combination with one or more therapeutic agents. A therapeutically effective amount may vary widely depending on the severity of the disease, the age and relative health of the subject, the potency of the compound used and other factors known to those of ordinary skill in the art. For example, for the treatment of neoplastic diseases and immune system disorders, the required

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

dosage will also vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired.

[0054] In general, satisfactory results are indicated to be obtained systemically at daily dosages of from about 0.01 to about 100 mg/kg per body weight, or particularly, from about 0.03 to 2.5 mg/kg per body weight. An indicated daily dosage in the larger mammal, e.g. humans, may be in the range from about 0.5 mg to about 2000 mg, or more particularly, from about 0.5 mg to about 100 mg, conveniently administered, for example, in divided doses up to four times a day or in retard form. Suitable unit dosage forms for oral administration comprise from ca. 1 to 50 mg active ingredient.

[0055] Compounds of the invention may be administered as pharmaceutical compositions by any conventional route; for example, enterally, e.g., orally, e.g., in the form of tablets or capsules; parenterally, e.g., in the form of injectable solutions or suspensions; or topically, e.g., in the form of lotions, gels, ointments or creams, or in a nasal or suppository form.

[0056] Pharmaceutical compositions comprising a compound of the present invention in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent may be manufactured in a conventional manner by mixing, granulating, coating, dissolving or lyophilizing processes. For example, pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention in association with at least one pharmaceutical acceptable carrier or diluent may be manufactured in conventional manner by mixing with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. Unit dosage forms for oral administration contain, for example, from about 0.1 mg to about 500 mg of active substance.

[0057] In one embodiment, the pharmaceutical compositions are solutions of the active ingredient, including suspensions or dispersions, such as isotonic aqueous solutions. In the case of lyophilized compositions comprising the active ingredient alone or together with a carrier such as mannitol, dispersions or suspensions can be made up before use. The pharmaceutical compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. Suitable preservatives include but are not limited to antioxidants such as ascorbic acid, or microbicides, such as sorbic acid or benzoic acid. The solutions or suspensions may further comprise viscosity-increasing agents, including but not limited to, sodium

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

carboxymethylcellulose, carboxymethylcellulose, dextran, polyvinylpyrrolidone, gelatins, or solubilizers, e.g. Tween 80 (polyoxyethylene(20)sorbitan mono-oleate).

[0058] Suspensions in oil may comprise as the oil component the vegetable, synthetic, or semi-synthetic oils customary for injection purposes. Examples include liquid fatty acid esters that contain as the acid component a long-chained fatty acid having from 8 to 22 carbon atoms, or in some embodiments, from 12 to 22 carbon atoms. Suitable liquid fatty acid esters include but are not limited to lauric acid, tridecyl acid, myristic acid, pentadecyl acid, palmitic acid, margaric acid, stearic acid, arachidic acid, behenic acid or corresponding unsaturated acids, for example oleic acid, elaidic acid, erucic acid, brassidic acid and linoleic acid, and if desired, may contain antioxidants, for example vitamin E, 3-carotene or 3,5-di-tert-butyl-hydroxytoluene. The alcohol component of these fatty acid esters may have six carbon atoms and may be monovalent or polyvalent, for example a mono-, di- or trivalent, alcohol. Suitable alcohol components include but are not limited to methanol, ethanol, propanol, butanol or pentanol or isomers thereof; glycol and glycerol.

[0059] Other suitable fatty acid esters include but are not limited ethyl-oleate, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, LABRAFIL® M 2375, (polyoxyethylene glycerol), LABRAFIL® M 1944 CS (unsaturated polyglycolized glycerides prepared by alcoholysis of apricot kernel oil and comprising glycerides and polyethylene glycol ester), LABRASOL™ (saturated polyglycolized glycerides prepared by alcoholysis of TCM and comprising glycerides and polyethylene glycol ester; all available from GaKefosse, France), and/or MIGLYOL® 812 (triglyceride of saturated fatty acids of chain length C₈ to C₁₂ from Hüls AG, Germany), and vegetable oils such as cottonseed oil, almond oil, olive oil, castor oil, sesame oil, soybean oil, or groundnut oil.

[0060] Pharmaceutical compositions for oral administration may be obtained, for example, by combining the active ingredient with one or more solid carriers, and if desired, granulating a resulting mixture, and processing the mixture or granules by the inclusion of additional excipients, to form tablets or tablet cores.

[0061] Suitable carriers include but are not limited to fillers, such as sugars, for example lactose, saccharose, mannitol or sorbitol, cellulose preparations, and/or calcium phosphates, for example tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, and also binders, such as starches, for example corn, wheat, rice or potato starch, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and/or polyvinylpyrrolidone, and/or, if

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

desired, disintegrators, such as the above-mentioned starches, carboxymethyl starch, crosslinked polyvinylpyrrolidone, alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate. Additional excipients include flow conditioners and lubricants, for example silicic acid, talc, stearic acid or salts thereof, such as magnesium or calcium stearate, and/or polyethylene glycol, or derivatives thereof.

[0062] Tablet cores may be provided with suitable, optionally enteric, coatings through the use of, inter alia, concentrated sugar solutions which may comprise gum arabic, talc, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol and/or titanium dioxide, or coating solutions in suitable organic solvents or solvent mixtures, or, for the preparation of enteric coatings, solutions of suitable cellulose preparations, such as acetylcellulose phthalate or hydroxypropylmethylcellulose phthalate. Dyes or pigments may be added to the tablets or tablet coatings, for example for identification purposes or to indicate different doses of active ingredient.

[0063] Pharmaceutical compositions for oral administration may also include hard capsules comprising gelatin or soft-sealed capsules comprising gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The hard capsules may contain the active ingredient in the form of granules, for example in admixture with fillers, such as corn starch, binders, and/or glidants, such as talc or magnesium stearate, and optionally stabilizers. In soft capsules, the active ingredient may be dissolved or suspended in suitable liquid excipients, such as fatty oils, paraffin oil or liquid polyethylene glycols or fatty acid esters of ethylene or propylene glycol, to which stabilizers and detergents, for example of the polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester type, may also be added.

[0064] Pharmaceutical compositions suitable for rectal administration are, for example, suppositories comprising a combination of the active ingredient and a suppository base. Suitable suppository bases are, for example, natural or synthetic triglycerides, paraffin hydrocarbons, polyethylene glycols or higher alkanols.

[0065] Pharmaceutical compositions suitable for parenteral administration may comprise aqueous solutions of an active ingredient in water-soluble form, for example of a water-soluble salt, or aqueous injection suspensions that contain viscosity-increasing substances, for example sodium carboxymethylcellulose, sorbitol and/or dextran, and, if desired, stabilizers. The active ingredient, optionally together with excipients, can also be in the form of a lyophilizate and can be made into a solution before parenteral administration by the addition of suitable solvents. Solutions such as are used, for example, for parenteral administration can also be employed as

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

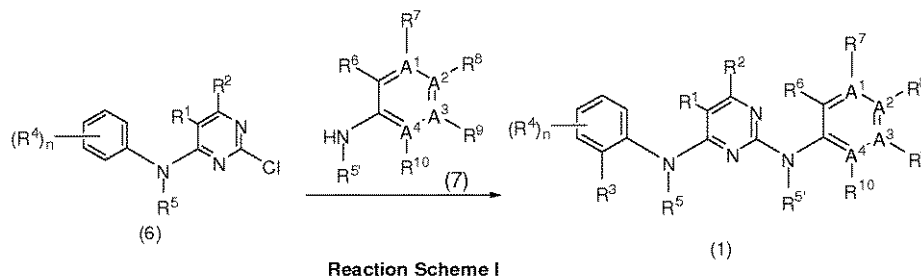
infusion solutions. The manufacture of injectable preparations is usually carried out under sterile conditions, as is the filling, for example, into ampoules or vials, and the sealing of the containers.

[0066] The compounds of the invention may be administered as the sole active ingredient, or together with other drugs useful against neoplastic diseases or useful in immunomodulating regimens. For example, the compounds of the invention may be used in accordance with the invention in combination with pharmaceutical compositions effective in various diseases as described above, e.g. with cyclophosphamide, 5-fluorouracil, fludarabine, gemcitabine, cisplatin, carboplatin, vincristine, vinblastine, etoposide, irinotecan, paclitaxel, docetaxel, rituxan, doxorubicine, gefitinib, or imatinib; or also with cyclosporins, rapamycins, ascomycins or their immunosuppressive analogs, e.g. cyclosporin A, cyclosporin G, FK-506, sirolimus or everolimus, corticosteroids, e.g. prednisone, cyclophosphamide, azathioprene, methotrexate, gold salts, sulfasalazine, antimalarials, brequinar, leflunomide, mizoribine, mycophenolic acid, mycophenolate, mofetil, 15-deoxyspergualine, immuno-suppressive monoclonal antibodies, e.g. monoclonal antibodies to leukocyte receptors, e.g. MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD152, CD137, CD154, ICOS, LFA-1, VLA-4 or their ligands, or other immunomodulatory compounds, e.g. CTLA4lg.

[0067] The invention also provides for a pharmaceutical combinations, e.g. a kit, comprising a) a first agent which is a compound of the invention as disclosed herein, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, and b) at least one co-agent. The kit can comprise instructions for its administration.

Processes for Making Compounds of the Invention

[0068] Compounds of Formula (1) may be prepared following Reaction Scheme I, in which each substituent is as defined in the Summary of the Invention:



WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

[0069] A compound of Formula (1) may be synthesized by reacting a compound of formula (6) with a compound of formula (7) in the presence of palladium catalyst (for example palladium acetate and the like), ligand (for example xantphos and the like) and base (for example cesium carbonate and the like) in a suitable solvent (for example, THF, and the like). The reaction proceeds in a temperature range of about 70°C to about 180°C and can take 10 min. to 8 hours to complete.

[0070] Alternatively, a compound of Formula (1) may be synthesized by reacting a compound of formula (6) with a compound of formula (7) in the presence of acid (for example HCl, TsOH and the like), in a suitable solvent (for example, 2-propanol, and the like). The reaction proceeds in a temperature range of about 70°C to about 150°C and can take up to 12 hours to complete.

Additional Processes for Making Compounds of the Invention

[0071] The compounds of the invention, including their salts, are also obtainable in the form of hydrates, or their crystals may include for example the solvent used for crystallization (present as solvates). Salts can usually be converted to compounds in free form, e.g., by treating with suitable basic agents, for example with alkali metal carbonates, alkali metal hydrogen carbonates, or alkali metal hydroxides, such as potassium carbonate or sodium hydroxide. In view of the close relationship between the novel compounds in free form and those in the form of their salts, including those salts that may be used as intermediates, for example in the purification or identification of the novel compounds, any reference to the free compounds hereinbefore and hereinafter is to be understood as referring also to the corresponding salts, as appropriate.

[0072] Salts of the inventive compounds with a salt-forming group may be prepared in a manner known per se. Acid addition salts of compounds of Formula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) or (5) may thus be obtained by treatment with an acid or with a suitable anion exchange reagent. Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention may be formed, for example, as acid addition salts, with organic or inorganic acids, from compounds of Formula (1), (2), (3A), (3B), (4A), (4B) or (5) with a basic nitrogen atom.

[0073] Suitable inorganic acids include, but are not limited to, halogen acids, such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid. Suitable organic acids include, but are not limited to, carboxylic, phosphoric, sulfonic or sulfamic acids, for example acetic acid, propionic

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

acid, octanoic acid, decanoic acid, dodecanoic acid, glycolic acid, lactic acid, fumaric acid, succinic acid, adipic acid, pimelic acid, suberic acid, azelaic acid, -malic acid, tartaric acid, citric acid, amino acids, such as glutamic acid or aspartic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, methylmaleic acid, cyclohexanecarboxylic acid, adamantanecarboxylic acid, benzoic acid, salicylic acid, 4-aminosalicylic acid, phthalic acid, phenylacetic acid, mandelic acid, cinnamic acid, methane- or ethane-sulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, benzenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, 1,5-naphthalene-disulfonic acid, 2-, 3- or 4-methylbenzenesulfonic acid, methylsulfuric acid, ethylsulfuric acid, dodecylsulfuric acid, N-cyclohexylsulfamic acid, N-methyl-, N-ethyl- or N-propyl-sulfamic acid, or other organic protonic acids, such as ascorbic acid.

[0074] For isolation or purification purposes, it is also possible to use pharmaceutically unacceptable salts, for example picrates or perchlorates. For therapeutic use, only pharmaceutically acceptable salts or free compounds are employed (where applicable in the form of pharmaceutical preparations).

[0075] Compounds of the invention in unoxidized form may be prepared from N-oxides of compounds of the invention by treating with a reducing agent (e.g., sulfur, sulfur dioxide, triphenyl phosphine, lithium borohydride, sodium borohydride, phosphorus trichloride, tribromide, or the like) in a suitable inert organic solvent (e.g. acetonitrile, ethanol, aqueous dioxane, or the like) at 0 to 80°C.

[0076] Prodrug derivatives of the compounds of the invention may be prepared by methods known to those of ordinary skill in the art (e.g., for further details see Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). For example, appropriate prodrugs may be prepared by reacting a non-derivatized compound of the invention with a suitable carbamylating agent (e.g., 1,1-acyloxyalkylcarbanochloridate, para-nitrophenyl carbonate, or the like).

[0077] Protected derivatives of the compounds of the invention may be made by means known to those of ordinary skill in the art. A detailed description of techniques applicable to the creation of protecting groups and their removal may be found in T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

[0078] Compounds of the invention may be prepared as their individual stereoisomers by reacting a racemic mixture of the compound with an optically active resolving agent to form a pair of diastereoisomeric compounds, separating the diastereomers and recovering the optically

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

pure enantiomers. Resolution of enantiomers may be carried out using covalent diastereomeric derivatives of the compounds of the invention, or by using dissociable complexes (e.g., crystalline diastereomeric salts). Diastereomers have distinct physical properties (e.g., melting points, boiling points, solubilities, reactivity, etc.) and may be readily separated by taking advantage of these dissimilarities. The diastereomers may be separated by fractionated crystallization, chromatography, or by separation/resolution techniques based upon differences in solubility. The optically pure enantiomer is then recovered, along with the resolving agent, by any practical means that would not result in racemization. A more detailed description of the techniques applicable to the resolution of stereoisomers of compounds from their racemic mixture may be found in Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

[0079] In summary, the compounds of the invention may be made by a process, which involves:

- (a) that of Reaction Scheme I; and
- (b) optionally converting a compound of the invention into a pharmaceutically acceptable salt;
- (c) optionally converting a salt form of a compound of the invention to a non-salt form;
- (d) optionally converting an unoxidized form of a compound of the invention into a pharmaceutically acceptable N-oxide;
- (e) optionally converting an N-oxide form of a compound of the invention to its unoxidized form;
- (f) optionally resolving an individual isomer of a compound of the invention from a mixture of isomers;
- (g) optionally converting a non-derivatized compound of the invention into a pharmaceutically acceptable prodrug derivative; and
- (h) optionally converting a prodrug derivative of a compound of the invention to its non-derivatized form.

[0080] Insofar as the production of the starting materials is not particularly described, the compounds are known or can be prepared analogously to methods known in the art or as disclosed in the Examples hereinafter. One of skill in the art will appreciate that the above transformations are only representative of methods for preparation of the compounds of the present invention, and that other well known methods can similarly be used. The present

WO 2008/073687

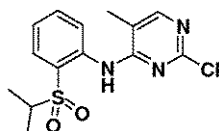
PCT/US2007/085304

invention is further exemplified, but not limited, by the following and Examples that illustrate the preparation of the compounds of the invention.

Preparation of Intermediates

Intermediate 1

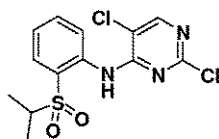
2-chloro-N-(2-(*iso*-propylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidin-4-amine



[0081] To a suspension of 730 mg of NaH in a mixture of DMF/DMSO (25/2.5 ml) is added drop-wise at 0°C, 2.53 g (12.69 mmol) of 2-(*iso*-propylsulfonyl)benzenamine in DMF/DMSO (10 ml, ratio 9/1). The solution is stirred 30 minutes at 0°C and 4.11 g (25.3 mmol, 2 eq.) of 2,4-dichloro-5-methylpyrimidine diluted in 10 ml of DMF/DMSO (ratio: 9/1) is added dropwise. The solution is warmed-up to room temperature and stirred overnight. After work-up, the crude product is directly crystallized from cold CH₃CN in several batches to afford 2-chloro-N-(2-(*iso*-propylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidin-4-amine as pale creamy colored crystals: ESMS *m/z* 326.1 (M + H⁺).

Intermediate 2

Synthesis of 2,5-dichloro-N-(2-(*iso*-propylsulfonyl)phenyl)pyrimidin-4-amine



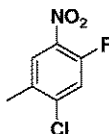
[0082] Using the same procedure described for the synthesis of 2-chloro-N-(2-(*iso*-propylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidin-4-amine, 2,5-dichloro-N-(2-(*iso*-propylsulfonyl)phenyl)pyrimidin-4-amine is isolated as a creamy colored solid: ESMS *m/z* 346.0 (M + H⁺).

Intermediate 3

2-chloro-4-fluoro-5-nitrotoluene

WO 2008/073687

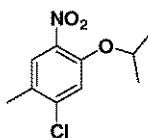
PCT/US2007/085304



[0083] To a solution of 100 g (0.7 mol) of 2-chloro-4-fluorotoluene in 250 ml of concentrated H_2SO_4 is added portion-wise 85 g (0.875 mol) of KNO_3 at 0°C (addition of the whole amount of KNO_3 is finished in about 1 hour). The reddish mixture is slowly warmed-up at room temperature overnight and quenched over crushed ice and extracted with EtOAc. The organic layers are combined, dried over MgSO_4 and concentrated. The crude oil is then purified over a large silica plug (eluent: 97/3 hexanes/EtOAc) to afford 2-chloro-4-fluoro-5-nitrotoluene as a pale yellow oil that solidifies upon standing. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Mz): 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

Intermediate 4

2-chloro-4-isopropoxy-5-nitrotoluene



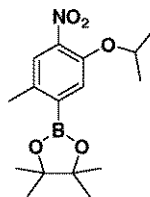
[0084] To a solution of 25 g (0.131 mol) of 2-chloro-4-fluoro-5-nitrotoluene in 250 ml of 2-propanol is added 208 g (0.659 mol, 5 eq.) of Cs_2CO_3 . The mixture is stirred at 60°C overnight and most of the 2-propanol is evaporated under reduced pressure. Water is added and the solution is extracted with EtOAc. The organic layers are combined, dried over MgSO_4 , concentrated and the crude product filtrated over a silica plug (eluent: 95/5 hexanes/EtOAc) to afford 2-chloro-4-isopropoxy-5-nitrotoluene as a pale yellow fluffy solid.

Intermediate 5

2-methyl-4-nitro-5-isopropoxy-phenylboronic acid pinacol ester

WO 2008/073687

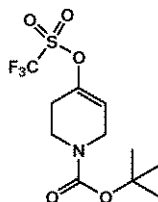
PCT/US2007/085304



[0085] A mixture of 5.09 g 2-chloro-4-isopropoxy-5-nitrotoluene (0.02216 mol), 6.20 g (0.02437 mol) of pinacol diborane, 595 mg (0.00212 mol) of PCy₃, 1.014 g (0.00108 mol) of Pd₂dba₃ and 3.16 g (0.0322 mol) of KOAc in 100 ml of dry dioxane is heated to 100°C overnight. After cooling to RT, the dark solution is filtered over Celite and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude oil is purified with silica gel column chromatography (eluent: 95/5 hexanes/EtOAc) to afford 2-methyl-4-nitro-5-isopropoxy-phenylboronic acid pinacol ester as an oil that solidifies upon standing. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Mz): 7.51 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.35 (s, 12H).

Intermediate 6

4-Trifluoromethanesulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



[0086] A solution of *N*-tert-Butoxycarbonyl-4-piperidone (10.17 g, 0.05 mol) in THF (100 mL) is added dropwise into a cooled (-78 °C), vigorously stirring solution of LDA (40 mL of 1.5 M solution in cyclohexanes, 0.06 mol) in THF (100 mL), under N₂. The reaction mixture is left at -78 °C for 30 min before adding a solution of phenyl trifluorosulfonimide (19.85 g, 0.055 mol) in THF (50 mL). Then the reaction mixture is warmed to room temperature and stirred for 3 h. The reaction is quenched at 0 °C with 100 mL of saturated aqueous NH₄Cl and filtered through Celite. The filtrate is added to 100 mL of EtOAc and the layers are separated. The organic layer is washed with H₂O, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product is purified by silica flash column chromatography (0-30% EtOAc in Hexanes as eluent and checked by TLC stained

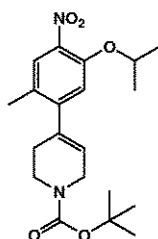
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

with 2% of KMnO_4 in EtOH) to afford 4-Trifluoromethanesulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow oil.

Intermediate 7

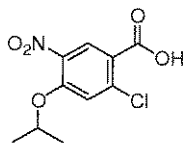
4-(5-Isopropoxy-2-methyl-4-nitro-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



[0087] To a solution of 2-methyl-4-nitro-5-isopropoxy-phenylboronic acid pinacol ester (2.04 g, 6.4 mmol) and 4-Trifluoromethanesulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3.2 g, 9.6 mmol) in 110 mL of DME/ H_2O (10:1 V/V) is added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (365 mg, 0.32 mmol) and Cs_2CO_3 (4.2 g, 12.8 mmol). The reaction mixture is heated under N_2 at 80 °C overnight. After cooling to room temperature, the reaction is filtered through Celite and the filtrate is diluted with 100 mL of EtOAc, sequentially washed with H_2O , brine, and finally concentrated in vacuo. The crude product is purified by silica gel flash chromatography (5%-15% EtOAc in Hexanes as eluent) to afford 4-(5-Isopropoxy-2-methyl-4-nitro-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow oil. ^1H NMR (CD_3OD , 400 Mz): 7.59 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.67 (broad s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

Intermediate 8

2-Chloro-4-isopropoxy-5-nitro-benzoic acid



[0088] A mixture of 2-chloro-4-fluoro-5-nitro-benzoic acid (5.0 g, 22.8 mmol) and cesium carbonate (29.7 g, 91.1 mmol) in 2-propanol (100 mL) is heated at 50°C overnight. The solvent

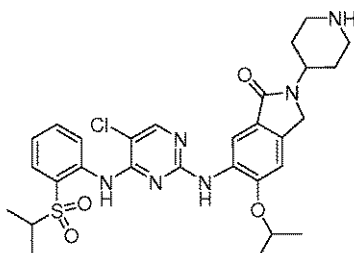
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

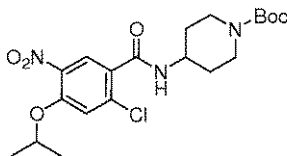
is removed *in vacuo* and 100 mL of water is added. Concentrated aqueous HCl is added dropwise to this solution at 0 °C until pH=2. The product precipitate which forms is isolated by filtration, washed by water and dried under vacuum to give 2-chloro-4-isopropoxy-5-nitro-benzoic acid.

Example 1

6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-piperidin-4-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (178)



Steps 1 and 2: 4-(2-Chloro-4-isopropoxy-5-nitro-benzoylamino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

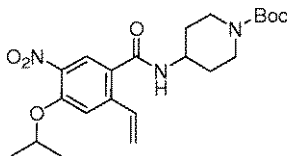


[0089] To a solution of 2-chloro-4-isopropoxy-5-nitro-benzoic acid (**Intermediate 8**, 10 g, 38.5 mmol) in DCM (200 mL) and DMF (1mL), is slowly added thionyl chloride (9.17 g, 77 mmol) via a syringe. The mixture is stirred for 3 hours, and is then concentrated to dryness. The obtained white solid, 2-chloro-4-isopropoxy-5-nitro-benzoyl chloride, is dried under vacuum. To a mixture of 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.44g, 7.2 mmol) and triethylamine (3 mL, 21.6 mmol) in DCM (100 mL), is slowly added 2-chloro-4-isopropoxy-5-nitro-benzoyl chloride (2g, 7.2 mmol) dissolved in DCM (10 mL) via syringe. The mixture is stirred at room temperature for 3 hours, and then is concentrated. The obtained solid is dissolved in ethyl acetate and is washed with water and brine respectively. After evaporation of the solvent, the title compound is obtained as light yellow solid, and is directly used for the next step without further purification.

WO 2008/073687

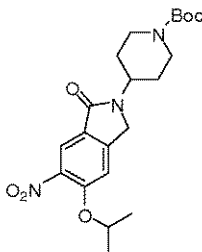
PCT/US2007/085304

Step 3: 4-(4-Isopropoxy-5-nitro-2-vinyl-benzoylamino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



[0090] To a mixture of 4-(2-chloro-4-isopropoxy-5-nitro-benzoylamino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (7.2 mmol) obtained in the previous step, vinylboronic acid dibutyl ester (1.72 g, 9.4 mmol) and sodium carbonate (5.34 g, 50.4 mmol) in THF/H₂O (100/25 mL) is added dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II) (442 mg, 5% mmol). The mixture is purged with N₂ for 3 min and heated at 90°C under N₂ for overnight in a round bottom flask equipped with a condenser. The mixture is cooled to room temperature and poured into saturated aqueous ammonia chloride solution. The mixture is extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The organic extracts are combined, washed with brine and concentrated. The crude product is purified with silica gel column chromatography (40% ethyl acetate in hexanes) to afford 4-(4-isopropoxy-5-nitro-2-vinyl-benzoylamino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as white solid.

Steps 4, 5 and 6: 4-(5-Isopropoxy-6-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



[0091] 4-(4-Isopropoxy-5-nitro-2-vinyl-benzoylamino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester obtained from previous step (1.9 g, 4.38mmol) is dissolved in DCM (100 mL) and is cooled to -78 °C. O₃ (g) is bubbled into the solution until the solution's color turns blue/gray. The solution is then purged with N₂ (g) until the blue color disappears. The solution is warmed to room temperature and treated with triphenyl phosphine resin (5 g) pre-swelled in DCM (100

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

mL). After 30 min, the mixture is filtered, the filtrate is concentrated, and the resulting residue dissolved in DCM/TFA (100mL / 25 mL). To this mixture is added triethyl silane (4.6 mL, 17.5 mmol). The resulting mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is concentrated and re-dissolved in DCM. The DCM solution is washed with 1N aqueous HCl (3 x 20 mL). The combined aqueous layer is treated with conc. aqueous NaOH until pH =12. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic layers are washed with brine, and dried over sodium sulfate. A light yellow solid is obtained after evaporation of the organic solvent.

[0092] The solid is dissolved in a mixture of methanol and triethylamine (100mL, 9:1 v/v). To this mixture is added di-tert-butyl dicarbonate (680 mg, 3.1mmol). After stirring at 50 °C for 30 minutes, the mixture is concentrated and purified by silica gel flash column chromatography (eluent: 40~50% ethyl acetate in hexanes) to afford 4-(5-Isopropoxy-6-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.74 (q, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (d, 6H).

Steps 7, 8 and 9

[0093] To a solution of 4-(5-isopropoxy-6-nitro-1-oxo-1,3-dihydro-isindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester from the previous step (850 mg, 2mmol) in methanol, is added Pd/C (10% on carbon, 100 mg). The mixture is hydrogenated under 1 atm of hydrogen gas. After 4 hours, the mixture is filtered and concentrated. The obtained aniline, as yellow solid, is used for next step without additional purification. To a mixture of the crude product (2 mmol) from previous step, (2,5-dichloro-pyrimidin-4-yl)-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-amine (**Intermediate 2**, 770mg, 2.2 mmol), cesium carbonate (1.3g, 4mmol), and xantphos (115 mg, 0.2mmol) in THF (20 mL), is added palladium acetate (22mg, 5% mmol) in a microwave tube. The mixture is purged with N₂ for 3 min. The sealed tube is heated at 150°C for 20 min under microwave irradiation. The mixture is cooled, filtered and concentrated. The residue is purified by silica gel flash column chromatography (eluent: 65% ethyl acetate in hexanes) to afford a yellow solid. The solid is treated with DCM/TFA (1/1, 10mL) for 1 hour followed by concentration under vacuum. Final purification using preparative RP LC-MS affords 6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-piperidin-4-yl-2,3-dihydro-isindol-1-one (**178**) as a white solid. ¹H NMR (400

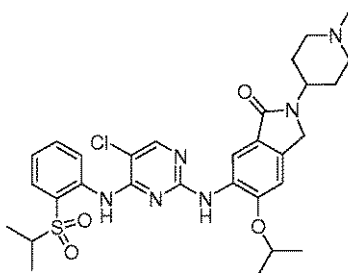
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

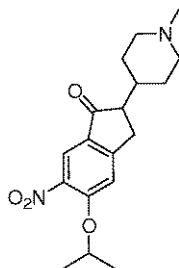
MHz, CDCl₃) δ 10.38 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.60-9.50 (br, 1H), 9.34-9.21 (br, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.41 (d, 6H), 2.30 (d, 6H); ESMS m/z 599.2 (M + H⁺).

Example 2

6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one (181)



Step 1: 5-Isopropoxy-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-6-nitro-indan-1-one



[0094] To a solution of 5-isopropoxy-6-nitro-2-piperidin-4-yl-indan-1-one (**Example 1, Step 5**) in THF (5 mL) and methanol (5 mL) is added formaldehyde (104.2 μ L, 1.39 mmol) and 10 drops of AcOH sequentially. The reaction mixture is stirred at room temperature for 1h, then sodium cyanoborohydride (175.1 mg, 2.78 mmol) is added in one portion, and the reaction is stirred for an additional 30 min. The reaction is quenched by saturated aqueous NH₄Cl and concentrated *in vacuo* to give an oily residue. This oil is partitioned between EtOAc and brine, the organic extract is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. Silica gel chromatography (5% MeOH in DCM) affords 5-isopropoxy-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-6-nitro-indan-1-one; MS m/z 333.2 (M+1).

WO 2008/073687

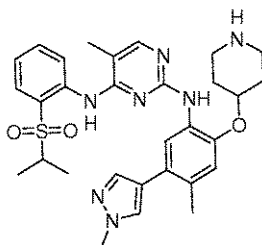
PCT/US2007/085304

Steps 2 and 3

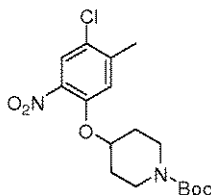
[0095] Following the procedures previously described (**Example 1, Steps 7 and 8**) using the product from Step 1 generates the title compound 6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-2,3-dihydro-isindol-1-one (**181**) as a white solid. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆ with trace D₂O) δ 8.46 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.14 (d, 6H); MS m/z 613 (M+1).

Example 3

5-Methyl-N²-[4-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-N⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (35)



Step 1: 4-(4-Chloro-5-methyl-2-nitro-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



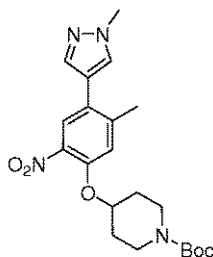
[0096] To a mixture of 4-Chloro-5-methyl-2-nitro-phenol (3.752 g, 20.0 mmol), 4-Hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (4.83 g, 24 mmol), and triphenylphosphine (6.23 g, 24 mmol) in 75 mL THF is added diisopropyl azodicarboxylate (4.73 mL, 245 mmol) in several portions at 22 °C for 1 h. The reaction is stirred at the same temperature for an additional 2 hrs. The reaction mixture is concentrated in vacuo. The residue is taken up in 50 mL ether, and let stand at 22 °C for 14 hrs. The resulting crystals are removed by filtration. The filtrate is

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

concentrated in vacuo, and the residue is purified over a 330 g SiO₂ column (ISCO) using a gradient of 20 to 40% ethyl acetate in hexanes as eluent, affording 4-(4-Chloro-5-methyl-2-nitro-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as dark yellow viscous oil. MS (ES+); 315.1 (MH+ - C₄H₈), 393.1 (MNa+).

Step 2: 4-[5-Methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-nitro-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



[0097] A mixture of 4-(4-Chloro-5-methyl-2-nitro-phenoxy)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester from the previous step (375.8 mg, 1.01 mmol), 1-Methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (Boron Molecular, 224.4 mg 1.08 mmol), potassium phosphate tribasic monohydrate (392 mg), Pd₂(dba)₃ (45 mg), and dicyclophosphinobiphenyl (43 mg) in 4 mL of 1,4-dioxane/H₂O (3/1) is heated in a sealed tube at 150 °C for 20 min under microwave radiation. The reaction mixture is filtered through a small plug of Celite, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue is purified using a SiO₂ column (ISCO), affording 4-[5-Methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-nitro-phenoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. MS (ES+); 417.3 (MH+), 439.2 (MNa+).

Steps 3, 4 and 5

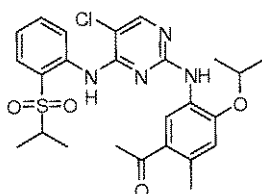
[0098] Utilizing the same procedures described in the synthesis of **Example 1** (Steps 7, 8 and 9) and final purification using preparative RP LC-MS affords 5-Methyl-N²-[4-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-N⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**35**). MS (ES+); 576.3 (MH+).

WO 2008/073687

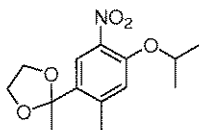
PCT/US2007/085304

Example 4

1-(5-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-4-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-ethanone (36)

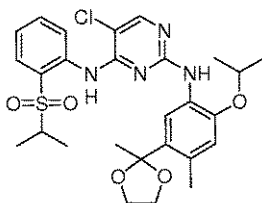


Step 1: 2-(4-Isopropoxy-2-methyl-5-nitro-phenyl)-2-methyl-[1,3]dioxolane



[0100] A mixture of 1-(4-Isopropoxy-2-methyl-5-nitro-phenyl)-ethanone (0.788 g, 3.32 mmol), ethyleneglycol (1.8 mL), and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (6.3 mg) in 60 mL of benzene is heated at reflux with a Dean-Stark trap for 18 hrs. The reaction mixture is diluted with 100 mL of ethyl acetate and successively washed with 100 mL each of aqueous saturated NaHCO₃, H₂O, and saturated brine. The organic phase is dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo, affording 2-(4-Isopropoxy-2-methyl-5-nitro-phenyl)-2-methyl-[1,3]dioxolane as yellow crystals. MS (ES⁺): 282.2 (MH⁺).

Steps 2 and 3: 5-Chloro-N2-[2-isopropoxy-4-methyl-5-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine



[0101] Utilizing the same procedures described in the synthesis of **Example 1** (Steps 7 and 8), using 2-(4-Isopropoxy-2-methyl-5-nitro-phenyl)-2-methyl-[1,3]dioxolane from the previous

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

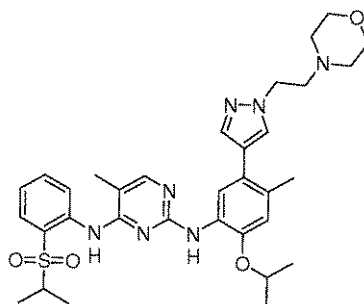
step as starting material and purification using silica gel chromatography (gradient 2% to 20% EtOAc in hexanes) affords 5-Chloro-N2-[2-isopropoxy-4-methyl-5-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine as a white solid. MS (ES+): 561.2 (MH+).

Step 4

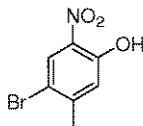
[0102] A solution of 5-Chloro-N2-[2-isopropoxy-4-methyl-5-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-phenyl]-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine from the previous step (84 mg, 0.15 mmol) in 5 mL 1,4-dioxane is treated with 1 mL of aqueous 1N HCl at 22 °C for 2 hrs. The reaction is worked up and affords 1-(5-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-4-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-ethanone (36). MS (ES+): 517.2 (MH+).

Example 5

N²-[2-Isopropoxy-4-methyl-5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phenyl]-5-methyl-N⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (37)



Step 1: 4-Bromo-5-methyl-2-nitro-phenol



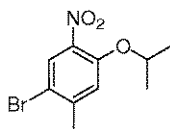
[0103] 4-Bromo-3-methyl-phenol (1.122 g, 6.00 mmol) and Yb(CF₃SO₃)₃ (372 mg) in 30 mL dichloromethane is treated with 0.38 mL of conc. HNO₃ at 22 °C. After stirring at the same temperature for 1 hr, an additional 0.1 mL of conc. HNO₃ is added, and the reaction is stirred for an additional hour. The reaction mixture is washed with H₂O, dried over anhydrous magnesium

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

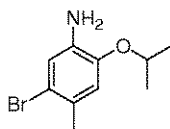
sulfate, filtered and concentrated. The residue is purified using a SiO₂ column (ISCO), affording a mixture of 4-Bromo-5-methyl-2-nitro-phenol as yellow crystals and its regioisomer by-product as orange crystals.

Step 2: 1-Bromo-4-isopropoxy-2-methyl-5-nitro-benzene



[0104] To a mixture of 4-Bromo-5-methyl-2-nitro-phenol from the previous step (0.66 g, 2.84 mmol), 2-propanol (0.262 mL), and triphenylphosphine (894 mg) in 10 mL THF is added diisopropyl asodicarboxylate (0.671 mL) at 22 °C. The reaction mixture is concentrated in vacuo. The residue is purified using a SiO₂ column (ISCO), affording 1-Bromo-4-isopropoxy-2-methyl-5-nitro-benzene as a bright yellow solid.

Step 3: 5-Bromo-2-isopropoxy-4-methyl-phenylamine

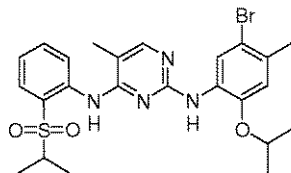


[0105] To 1-Bromo-4-isopropoxy-2-methyl-5-nitro-benzene from the previous step (0.734 g, 2.68 mmol) and iron (powder, 325 mesh, 1.05 g) in 20 mL ethanol is added 1 mL of 1N aqueous HCl with cooling in an ice bath. Following this addition, the reaction is heated at reflux for 2 hrs. Then an additional 0.5 g of iron is added and the reaction is heated at reflux for an additional 2 hrs. The reaction mixture is cooled down and filtered through a pad of Celite. The filtrate is concentrated in vacuo, affording 5-Bromo-2-isopropoxy-4-methyl-phenylamine as an orange oil. The product is used for the next step without further purification.

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

Step 4: N2-(5-Bromo-2-isopropoxy-4-methyl-phenyl)-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine



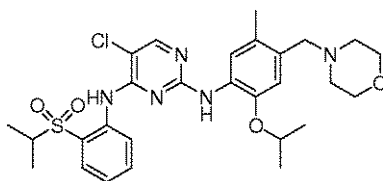
[0106] 5-Bromo-2-isopropoxy-4-methyl-phenylamine from the previous step (537 mg, 2.20 mmol) and 2-chloro-N-(2-(*iso*-propylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidin-4-amine (**Intermediate 1**, 652 mg, 2.00 mmol) in the presence of methanesulfonic acid (0.143 mL) in 4 mL 2-propanol are condensed at 140 °C for 30 min in a sealed tube under microwave irradiation. Following workup, N2-(5-Bromo-2-isopropoxy-4-methyl-phenyl)-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine is obtained. MS (ES⁺): 535.1 (MH⁺).

Step 5

[0107] A mixture of N2-(5-Bromo-2-isopropoxy-4-methyl-phenyl)-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine from the previous step (53 mg, 0.099 mmol), 4-{2-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-ethyl}-morpholine (Boron Molecular, 61 mg 0.20 mmol), K₃PO₄ (58 mg), Pd₂(dba)₃ (10 mg), and tricyclohexylphosphine (8 mg) in 1 mL of 1,4-dioxane/H₂O (3/1 v/v) is heated in a sealed tube at 150 °C for 20 min under microwave radiation. The reaction mixture is filtered through a small plug of Celite and concentrated. Final purification using preparative RP LC-MS affords N2-{2-Isopropoxy-4-methyl-5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phenyl}-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**37**). MS (ES⁺): 634.3 (MH⁺).

Example 6

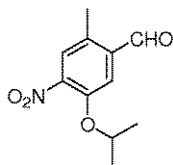
5-Chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**60**)



WO 2008/073687

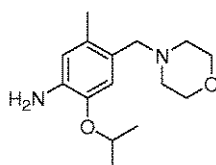
PCT/US2007/085304

Steps 1 and 2: 1-Chloro-5-isopropoxy-2-methyl-4-nitro-benzene



[0108] To a mixture of 1-chloro-2-methyl-4-nitro-5-isopropoxy-benzene (**Intermediate 4**, 870 mg, 3.77mmol), vinylboronic acid dibutyl ester (1.24 mL, 5.6 mmol), and sodium carbonate (2.8 g, 26.4mmol) in THF/H₂O (20/5 mL) is added dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II) (132 mg, 5% mmol). The reaction tube is sealed, the mixture is purged with N₂ for 3 min and then heated at 90°C under N₂ for overnight. The reaction is cooled to room temperature and poured into saturated aqueous ammonia chloride solution. The crude reaction mixture is extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The organic extracts are combined, washed with brine and concentrated. The crude product is purified with silica gel column chromatography (10% ethyl acetate in hexanes) to afford 1-methyl-5-nitro-4-propoxy-2-vinyl-benzene as a yellow solid. 1-Methyl-5-nitro-4-propoxy-2-vinyl-benzene obtained from the previous step (360 mg, 1.63mmol) is dissolved in DCM (20 mL) and is cooled to -78 °C. O₃ (g) is bubbled into the solution until the solution's color turns blue/gray. The solution is then purged with N₂ (g) until the blue color disappears. The solution is warmed to room temperature and treated with triphenylphosphine resin (2 g) pre-swelled in DCM (30 mL). After 30 min, the mixture is filtered, and the filtrate is concentrated to afford 2-methyl-4-nitro-5-propoxy-benzaldehyde as yellow solid.

Steps 3 and 4: 2-Isopropoxy-5-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenylamine



[0109] To a solution of 2-methyl-4-nitro-5-propoxy-benzaldehyde obtained in the previous step (34 mg, 0.152 mmol) in MeOH/THF (0.5/0.5 mL), is added acetic acid (5 drops). The mixture is stirred at room temperature for 1 hour. Sodium cyanoborohydride (20 mg, 0.30 mmol) is then added. After stirring for 30 min, the reaction is quenched by adding saturated

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

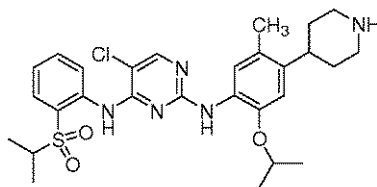
aqueous ammonium chloride solution. The reaction mixture is extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The organic phases are combined and concentrated to afford the amine product as a yellow oil which is directly used for the next step without further purification. To a solution of the product obtained in the previous step in methanol (5 mL), is added Pd/C (10% on carbon, 2 mg). The mixture is hydrogenated under 1 atm hydrogen. After 4 hours, the mixture is filtered and concentrated. The aniline product obtained (yellow solid), is used in the next step without further purification.

Step 5

[0110] To a mixture of the aniline product obtained in the previous step (0.152 mmol), (2,5-dichloro-pyrimidin-4-yl)-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-amine (**Intermediate 2**, 52 mg, 0.152 mmol), cesium carbonate (99 mg, 0.30 mmol) and xantphos (8 mg, 0.02 mmol) in THF (2 mL), is added palladium acetate (2 mg, 5% mmol) in a microwave tube. The mixture is purged with N₂ for 3 min and then the sealed tube is heated at 150 °C for 20 min. under microwave irradiation. The reaction is filtered, concentrated, and purified by mass-trigger preparative RP LC-MS to afford the title compound 5-Chloro-N²-(2-isopropoxy-5-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-N⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**60**) as a yellow solid: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.35(s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.70-4.63(br, 1H), 4.30-4.18 (br, 2H), 4.15-4.10 (br, 2H), 4.00-3.97 (br, 2H), 3.52-3.46 (br, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.95-2.84 (br, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (d, 12H); ESMS *m/z* 574.2 (M + H⁺).

Example 7

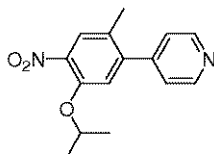
5-Chloro-N²-(2-isopropoxy-5-methyl-4-piperidin-4-yl-phenyl)-N⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**66**)



WO 2008/073687

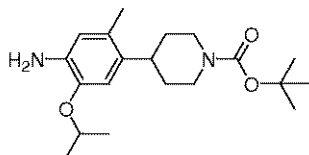
PCT/US2007/085304

Step 1: 4-(5-Isopropoxy-2-methyl-4-nitro-phenyl)-pyridine



[0111] 4-Pyridineboronic acid (147 mg, 1.20 mmol, 1.1 equiv.) is dissolved in a 2:1 v/v mixture of dioxane and H₂O (15 mL) and N₂ is bubbled through for 5 minutes. Tris(dibenzylidene acetone)dipalladium (0) (100 mg, 0.109 mmol, 0.1 equiv.), 2-dicyclohexylphosphine-2'-6'-dimethoxy biphenyl (112 mg, 0.272 mmol, 0.25 equiv.), 1-chloro-5-isopropoxy-2-methyl-4-nitro-benzene (**Intermediate 4**, 250 mg, 1.09 mmol, 1.0 equiv.) and K₃PO₄ (462 mg, 2.18 mmol, 2.0 equiv.) are added under a N₂ blanket. The reaction vessel is sealed and heated with microwave irradiation to 150 °C for 20 min. After cooling to room temperature, the reaction is diluted with ethyl acetate and washed with 1 N aqueous NaOH (2x), the organic layer is then dried over Na₂SO₄ and filtered. After concentration, the crude product is purified by silica gel chromatography (gradient from hexanes to 30% ethyl acetate in hexanes) to give 4-(5-Isopropoxy-2-methyl-4-nitro-phenyl)-pyridine as a brown solid: ESMS *m/z* 273.1 (M + H⁺).

Steps 2 and 3: 4-(4-Amino-5-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



[0112] 4-(5-Isopropoxy-2-methyl-4-nitro-phenyl)-pyridine from the previous step (438 mg, 1.61 mmol) dissolved in acetic acid (30 mL) is treated with TFA (0.24 mL, 3.22 mmol) and PtO₂ (176 mg, 40% w/w). The reaction mixture is vigorously stirred under 1 atm. H₂ for 36 hours. The reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated under vacuum. The resulting residue is diluted with ethyl acetate and washed with 1 N aqueous NaOH (2x), the organic layer is then dried over Na₂SO₄ and filtered. After concentration, the crude product (391 mg) is dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (30 mL). TEA is added (0.44 mL, 3.15, 2 equiv.) followed by Boc₂O (344 mg, 1.57 equiv, 1 equiv.). The reaction is stirred at room temperature for 30 min.

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

The reaction is concentrated under vacuum. The resulting residue is purified by silica gel chromatography (gradient from hexanes to 30% ethyl acetate in hexanes) to give 4-(4-amino-5-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a sticky foam: ESMS m/z 293.1 ($M-tBu+H$)⁺.

Steps 4 and 5

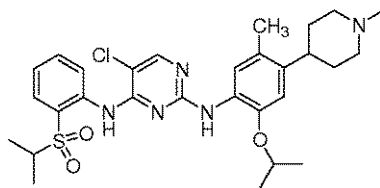
[0113] 4-(4-Amino-5-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (170 mg, 0.488 mmol) from the previous step, (2,5-Dichloro-pyrimidin-4-yl)-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-amine (**Intermediate 2**, 169 mg, 0.488 mmol, 1 equiv.), xantphos (28 mg, 0.049 mmol, 0.1 equiv.), palladium acetate (5.5 mg, 0.024 mmol, 0.05 equiv.), and Cs₂CO₃ (477 mg, 1.46 mmol, 3 equiv.) are dissolved in anhydrous THF (6 mL). N₂ is bubbled through the reaction mixture for 5 minutes and then the reaction vessel is sealed and heated with microwave irradiation to 150 °C for 20 min. The reaction is filtered and the filtrate concentrated under vacuum. After concentration, the crude product is purified by silica gel chromatography (gradient from hexanes to 30% ethyl acetate in hexanes) to give 4-(4-[5-chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-5-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a yellow film: ESMS m/z 658.3 ($M + H^+$). This product (105 mg, 0.160 mmol) is dissolved in CH₂Cl₂ (3 mL) and treated with TFA (3 mL). After 45 min., the reaction is concentrated under vacuum. 1 N HCl in Et₂O (5 mL x 2) is added causing the product HCl salt to precipitate. The solvent is removed by decantation. The resulting 5-Chloro-N²-(2-isopropoxy-5-methyl-4-piperidin-4-yl-phenyl)-N⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**66**) is dried under high vacuum, generating an off-white powder: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆ + trace D₂O) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 3H), 3.10-2.91 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.22 (d, 6H), 1.13 (d, 6H); ESMS m/z 558.1 ($M + H^+$).

Example 8

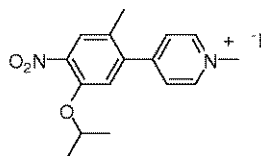
5-Chloro-N²-[2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-N⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**67**)

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

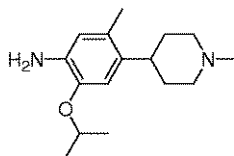


Step 1: 4-(5-Isopropoxy-2-methyl-4-nitro-phenyl)-1-methyl-pyridinium iodide



[0114] 4-(5-Isopropoxy-2-methyl-4-nitro-phenyl)-pyridine (**Example 7, Step 1**, 217 mg, 0.797 mmol) is dissolved in anhydrous THF (9 mL). Iodomethane (0.10 mL, 1.61 mmol, 2 equiv.) is added and the reaction is stirred at 40 °C in a sealed tube for 2 days. The volatiles are removed under vacuum generating 4-(5-Isopropoxy-2-methyl-4-nitro-phenyl)-1-methyl-pyridinium iodide as a brown solid: ESMS m/z 287.1 (M^+).

Steps 2 and 3: 2-Isopropoxy-5-methyl-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-phenylamine



[0115] 4-(5-Isopropoxy-2-methyl-4-nitro-phenyl)-1-methyl-pyridinium iodide from the previous step (0.697 mmol) is dissolved in CH₃OH (20 mL) and cooled to 0 °C. NaBH₄ (264 mg, 6.97 mmol, 10 equiv.) is slowly added. After this addition is complete, the cooling bath is removed and the reaction is stirred at room temperature for 1 h. The reaction is quenched by the slow addition of 1N aqueous HCl (14 mL). The CH₃OH is partially removed by vacuum. The resulting residue is partitioned between EtOAc and 1 N aqueous NaOH. Additional 50 % aqueous NaOH is added until the aqueous layer pH >12. The EtOAc layer is washed with 1 N aqueous NaOH (2x), the organic layer is then dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum. After concentration, the crude product (175 mg) is dissolved in acetic acid (10 mL). TFA (0.15 mL, 3 equiv.) and PtO₂ (53 mg, 30% w/w) are added and the reaction is placed

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

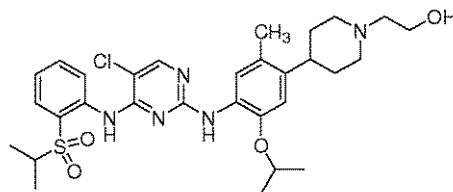
under 50 psi H₂ gas in a Parr Shaker for 14 h. The reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated under vacuum. The resulting residue is partitioned between EtOAc and 1 N aqueous NaOH. Additional 50% aqueous NaOH is added until the aqueous layer pH >12. The EtOAc layer is washed with 1 N aqueous NaOH (2x), the organic layer is then dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under vacuum to give 2-Isopropoxy-5-methyl-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-phenylamine which is used in Step 4 without further purification: ESMS *m/z* 263.2 (M + H⁺).

Step 4

[0116] Utilizing the same procedures described in the synthesis of **Example 7** (Step 4) and final purification using preparative RP LC-MS affords 5-Chloro-N²-[2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-phenyl]-N⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**67**) as a pale yellow powder: (HCl salt, DMSO-*d*₆ + trace D₂O) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 4H), 1.19 (d, 6H), 1.11 (d, 6H); ESMS *m/z* 572.2 (M + H⁺).

Example 9

2-[4-(4-[5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-5-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-ethanol (72)



[0117] 5-Chloro-N²-(2-isopropoxy-5-methyl-4-piperidin-4-yl-phenyl)-N⁴-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**Example 7**, 0.087 mmol) is dissolved in anhydrous DMF (1 mL). TEA (0.04 mL, 0.262 mmol, 3 equiv.) is added followed by 2-bromo-ethanol (0.019 mL, 0.262 mmol, 3 equiv.) dissolved in anhydrous DMF (0.7 mL). The reaction vessel is sealed and heated at 70 °C for 12 h. After cooling to room temperature, the reaction is diluted with ethyl acetate and washed with 1 N aqueous NaOH (5x), the organic layer is then dried over Na₂SO₄ and filtered. After concentration, the crude product is purified using preparative RP

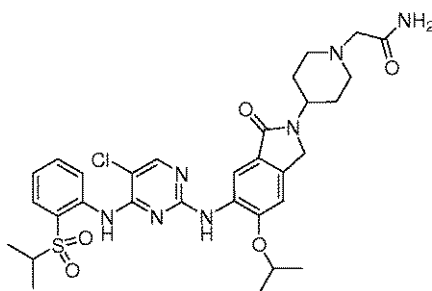
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

LC-MS to give 2-[4-(4-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-ethanol (**72**) as a yellow powder: ESMS m/z 602.2 ($M + H^+$).

Example 10

2-[4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-1-yl]-acetamide (**149**)



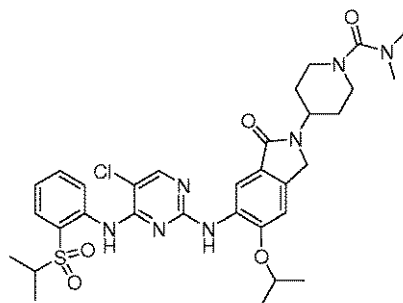
[0118] To a mixture of 6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-piperidin-4-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (**Example 1**, 20 mg, 0.033 mmol) and triethylamine (23 μ L, 0.165 mmol) in DMF (1.5 mL), is added 2-bromo-acetamide (10 mg, 0.066 mmol). The mixture is stirred at 60 °C for 4 hours. The reaction is filtered and the filtrate is purified by mass-trigger preparative RP LC-MS to afford the title compound 2-[4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-1-yl]-acetamide (**136**) as a white solid: ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 8.41 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (br, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.19-4.15 (br, 2H), 3.87-3.78 (br, 2H), 2.37-2.19 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.40 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); ESMS m/z 656.2 ($M + H^+$).

Example 11

4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid dimethylamide (**155**)

WO 2008/073687

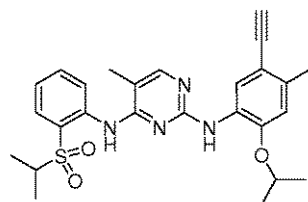
PCT/US2007/085304



[0119] To a mixture of 6-({5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-piperidin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one (**Example 1**, 20 mg, 0.033 mmol) and triethylamine (23 μ L, 0.165 mmol) in DMF (1.5 mL) is added dimethylcarbamyl chloride (11 mg, 0.1 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 1 hour. The reaction is filtered and the filtrate is purified by mass-trigger preparative RP LC-MS to afford the title compound 4-(6-({5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid dimethylamide (**155**) as a white solid: ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.26 (br, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 3H), 2.88 (s, 6H), 1.88-1.84 (m, 3H), 1.36 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); ESMS m/z 670.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Example 12

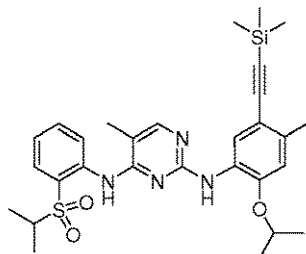
N2-(5-Ethynyl-2-isopropoxy-4-methyl-phenyl)-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**257**)



WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

Step 1: N2-(2-Isopropoxy-4-methyl-5-trimethylsilylethynyl-phenyl)-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine



[0120] A mixture of N2-(5-Bromo-2-isopropoxy-4-methyl-phenyl)-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**Example 5, Step 4**, 110 mg, 0.21 mmol), ethynyl-trimethyl-silane (0.14 mL), N,N-diisopropyl ethylamine (0.10 mL), PdCl₂(PhCN)₂ (12 mg), ^tBu₃PBF₄ (17 mg), and CuI (4 mg) in 1 mL 1,4-dioxane is stirred at 22 °C for 20 hrs followed by heating at 60 °C for an additional 2 hrs. The reaction mixture is filtered through a small Celite plug and concentrated. The residue is purified over a 4 g SiO₂ column (ISCO) using a gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexanes as eluent, affording N2-(2-Isopropoxy-4-methyl-5-trimethylsilylethynyl-phenyl)-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine as a yellow viscous oil.

Step 2

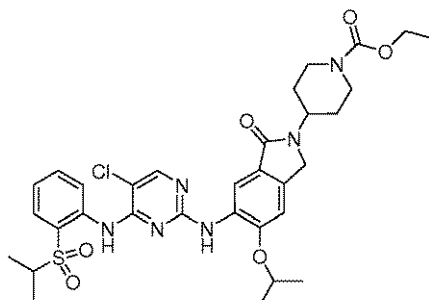
[0121] A solution of N2-(2-Isopropoxy-4-methyl-5-trimethylsilylethynyl-phenyl)-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine from the previous step (0.102 g, 0.18 mmol) in 2.5 mL THF is treated with TBAF (0.5 mL, 1M in THF) and 30 µL AcOH at 22 °C for 2 hrs. The reaction mixture is concentrated and the residue is purified using a 4 g SiO₂ column (ISCO), affording N2-(5-Ethynyl-2-isopropoxy-4-methyl-phenyl)-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**257**). MS (ES⁺): 479.2 (MH⁺).

Example 13

4-(6-(5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-indol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester (175)

WO 2008/073687

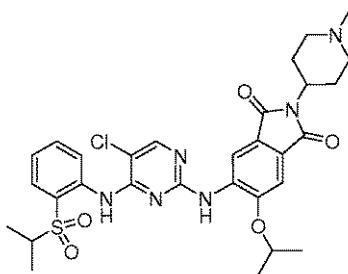
PCT/US2007/085304



[0122] To a mixture of 6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-piperidin-4-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-one (**Example 1**, 15 mg, 0.025 mmol) and triethylamine (37.5 μ L, 0.25 mmol) in DMF (0.5 mL), is added ethyl chloroformate (5.4 mg, 0.05 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 1 hour. The crude reaction mixture is purified by mass-trigger preparative RP LC-MS to afford the title compound 4-(6-{5-chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester (**175**) as a white solid. ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6 with trace D_2O) δ 8.55 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.17 (d, 6H); MS m/z 671 (M+1).

Example 14

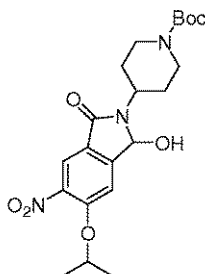
5-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-6-isopropoxy-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-isoindole-1,3-dione (**176**)



WO 2008/073687

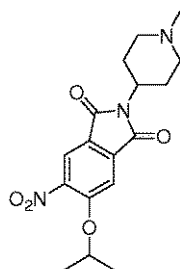
PCT/US2007/085304

Step 1: 4-(1-Hydroxy-6-isopropoxy-5-nitro-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



[0123] 4-(4-Isopropoxy-5-nitro-2-vinyl-benzoylamino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (**Example 1, Step 3**, 1.2 g, 2.77 mmol) dissolved in 50 mL of DCM is cooled to -78 °C. Ozone gas is bubbled through this solution until the starting material is consumed and then nitrogen gas is bubbled through the solution for 5 min. The reaction mixture is warmed to room temperature. Triphenylphosphine-resin (2.77 g) in 10 mL of DCM is added and the resulting mixture is stirred for 1.5 h. The resin is removed by filtration and the filtrate is concentrated. Silica gel chromatography (5% MeOH in DCM) affords 4-(1-hydroxy-6-isopropoxy-5-nitro-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester; MS m/z 336.2 (M-Boc + H^+).

Steps 2, 3 and 4: 5-Isopropoxy-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-6-nitro-indan-1,3-dione



[0124] To the solution of 4-(1-hydroxy-6-isopropoxy-5-nitro-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester from the previous step (173.9 mg, 0.4 mmol) in DMF (4 mL) is added pyridinium dichromate (286.5 mg, 0.8 mmol) in one portion. After stirring at room temperature for 2 h, the reaction mixture is poured into 25 mL of water and the product is extracted with EtOAc. The organic extracts are dried over Na_2SO_4 , filtered and

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

concentrated *in vacuo* to give crude 4-(5-isopropoxy-6-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, which is directly used in the next step without further purification.

[0125] To a solution of 4-(5-isopropoxy-6-nitro-1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester generated in the previous step in 3 mL of DCM is added TFA (3 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature for 1 h. After concentration, water (5 mL) is added to the crude reaction mixture, the resulting mixture is neutralized to pH=8 by adding NaHCO₃, and the product is extracted with DCM. The organic extracts are dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give crude 5-isopropoxy-6-nitro-2-piperidin-4-yl-isoindole-1,3-dione, which is directly used in the next step without further purification.

[0126] To a solution of the 5-isopropoxy-6-nitro-2-piperidin-4-yl-isoindole-1,3-dione generated in the previous step in THF (5 mL) and methanol (5 mL) are added formaldehyde (30 μ L, 0.4 mmol) and 2 drops of AcOH sequentially. The reaction mixture is stirred at room temperature for 1h, then sodium cyanoborohydride (50.4 mg, 0.8 mmol) is added in one portion and the resulting mixture is stirred for an additional 30 min. The reaction is quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl followed by concentration *in vacuo* to give an oily residue. This oil is partitioned between EtOAc and brine. The organic extract is dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Silica gel chromatography (5% MeOH in DCM) affords 5-isopropoxy-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-6-nitro-indan-1,3-dione; MS *m/z* 347.2 (M+1).

Steps 5 and 6

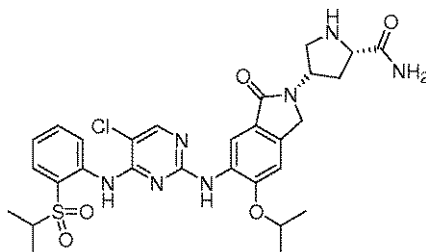
[0127] Following the procedures previously described (Example 1, Steps 7 and 8) using the product from Step 4 generates the title compound 5-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-6-isopropoxy-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-isoindole-1,3-dione (**176**) as a yellow solid. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆ with trace D₂O) δ 8.44 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.91(m, 2H), 4.25(m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.10(m, 2H), 2.77(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.35(d, 6H), 1.13(d, 6H); MS *m/z* 627 (M+1).

WO 2008/073687

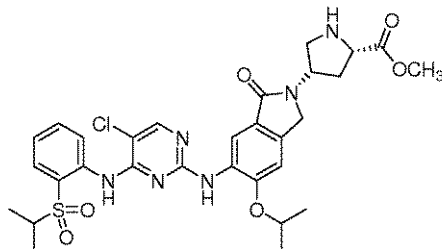
PCT/US2007/085304

Example 15

(2*S*, 4*S*)-4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (177)



Step 1: (2*S*, 4*S*)-4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester



[0128] Following the procedures previously described (**Example 1**) using *N*-Boc-*cis*-4-amino-L-proline methyl ester in place of 4-amino-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, generates (2*S*, 4*S*)-4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester; MS *m/z* 643.2 (*M*+1).

Step 2

[0129] (2*S*, 4*S*)-4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid methyl ester generated in Step 1 (20 mg, 0.03 mmol) is dissolved in 7 N ammonia solution in MeOH (3 mL, 21 mmol). The resulting solution is heated using microwave irradiation to 120 °C for 1 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture is concentrated *in vacuo*, neutralized to pH=8 with saturated aqueous NaHCO₃, and extracted with DCM. The organic extracts are dried

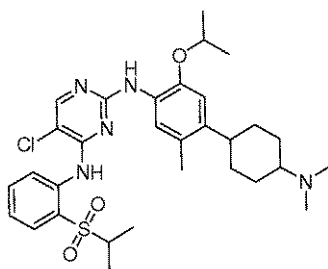
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

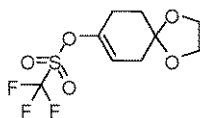
over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to give (2*S*, 4*S*)-4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide (**177**) as a yellow solid. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆ with trace D₂O) δ 8.47(d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.31(t, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.43 (dd, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.22 (d, 6H), 1.10 (d, 6H); MS m/z 628 (M+1).

Example 16

5-Chloro-N2-[4-(4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methyl-phenyl]-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**21**)



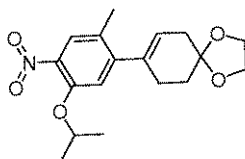
Step 1: 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl trifluoromethanesulfonate



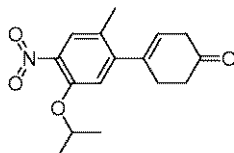
[0130] A solution of 0.5 M KHMDS in toluene (4.7 mL, 2.34 mmol) is added to a solution of 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one (1.80 mmol) and N-phenyltrifluoromethanesulfonimide (2.34 mmol) in dry THF (18 mL) at -78°C under argon. After stirring at -78°C for 4 hours, the mixture is quenched with H₂O, extracted with diethyl ether and dried with MgSO₄. After workup and silica flash chromatography (hexane/EtOAc 90:10), 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl trifluoromethanesulfonate is isolated: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.66 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.90 (t, 2H). MS (ES⁺): 289.0 (M+1)⁺.

WO 2008/073687

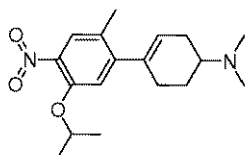
PCT/US2007/085304

Step 2: 8-(5-isopropoxy-2-methyl-4-nitrophenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene

[0131] A stirred solution of the 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl trifluoromethanesulfonate (0.03 mmol) and 2-(5-isopropoxy-2-methyl-4-nitrophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**Intermediate 5**, 0.04 mmol) in THF (3 mL), containing $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.013 mmol) and $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.045 mmol), is heated to 80°C under argon for 16 hours. After workup and silica flash chromatography (hexane/EtOAc 4:1), 8-(5-isopropoxy-2-methyl-4-nitrophenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene is obtained. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.62 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (t, 2H), 1.29 (d, 6H). MS (ES⁺): 334.16 (M+1)⁺.

Step 3: 4-(5-isopropoxy-2-methyl-4-nitrophenyl)cyclohex-3-enone

[0132] A solution of 8-(5-isopropoxy-2-methyl-4-nitrophenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-ene (0.1 mmol) in 2.5 mL of TFA and CH_2Cl_2 (1:4 v/v), is stirred at room temperature for 6 hours. After workup and silica flash chromatography (hexane/EtOAc 4:1), 4-(5-isopropoxy-2-methyl-4-nitrophenyl)cyclohex-3-enone is obtained. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.63 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.37 (d, 6H). MS (ES⁺): 290.13 (M+1)⁺.

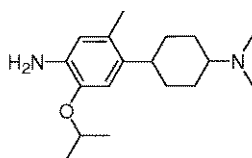
Step 4: 4-(5-isopropoxy-2-methyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylcyclohex-3-enamine

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

[0133] To a solution of 4-(5-isopropoxy-2-methyl-4-nitrophenyl)cyclohex-3-enone (0.1 mmol) and dimethylamine (0.11 mmol) in 2 mL of 1,2-dichloroethane, is added AcOH (0.1 mmol) and NaBH(OAc)₃ (0.11 mmol). The reaction mixture is stirred at room temperature for 10 hours. After workup and silica flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 9:1), 4-(5-isopropoxy-2-methyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylcyclohex-3-enamine is obtained. MS (ES⁺): 319.19 (M+1)⁺.

Step 5: 4-(4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylaniline



[0134] To a solution of 4-(5-isopropoxy-2-methyl-4-nitrophenyl)-N,N-dimethylcyclohex-3-enamine (0.1 mmol) in 10 mL of MeOH, is added Pd/C (5 mg) under argon. The suspension is stirred under 1 atm. H₂ for 6 hours. After filtering, solvent is removed and 4-(4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylaniline is obtained. MS (ES⁺): 291.24 (M+1)⁺.

Step 6

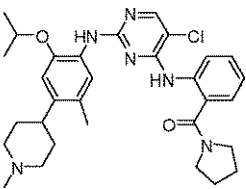
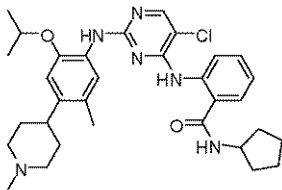
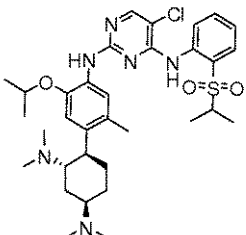
[0135] Following the procedure previously described (**Example 7, Step 4**) using the product from Step 5 generates the title compound 5-Chloro-N2-[4-(4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methyl-phenyl]-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (**21**). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.46--7.52 (m, 2H), 6.89-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 4H), 1.64-2.01 (m, 8H), 1.25-1.32 (m, 12H); MS (ES⁺): 600.3 (M+1)⁺.

[0136] Exemplary compounds of the invention are set forth below. Table 1 shows exemplary compounds of Formula (1A).

WO 2008/073687

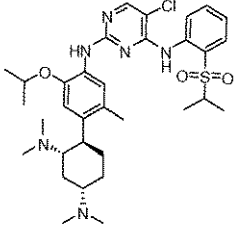
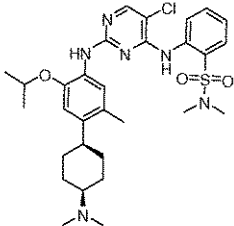
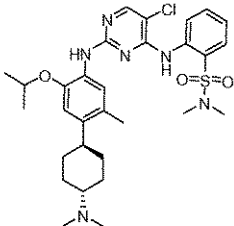
PCT/US2007/085304

Table 1

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
1	 (2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)phenyl)(pyrrolidin-1-yl)methanone	MS (ES ⁺): 563.1 (M+1) ⁺ .
2	 2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N-cyclopentylbenzamide	MS (ES ⁺): 577.2 (M+1) ⁺ .
3	 N2-(4-((1R,2S,4R)-2,4-bis(dimethylamino) cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 643.3 (M+1) ⁺ .

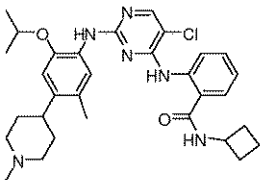
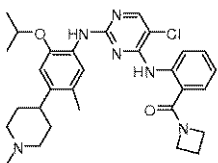
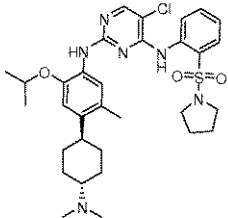
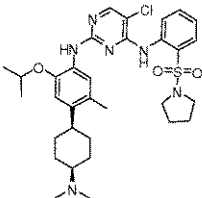
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
4	 N2-(4-((1R,2S,4S)-2,4-bis(dimethylamino) cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 643.3 (M+1) ⁺ .
5	 2-(5-chloro-2-(4-((1S,4S)-4-(dimethylamino) cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
6	 2-(5-chloro-2-(4-((1R,4R)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .

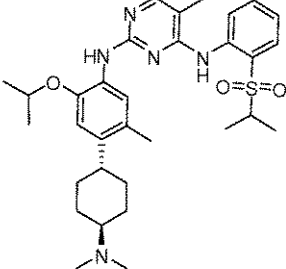
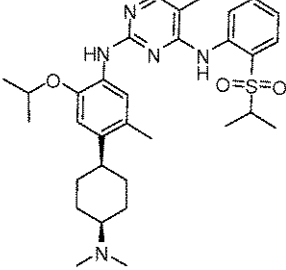
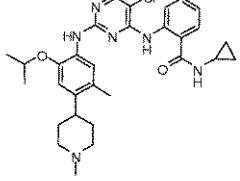
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
7	 2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N-cyclobutylbenzamide	MS (ES ⁺): 563.1 (M+1) ⁺ .
8	 azetidin-1-yl(2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)phenyl)methanone	MS (ES ⁺): 549.1 (M+1) ⁺ .
9	 5-chloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimethylamino) cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 627.2 (M+1) ⁺ .
10	 5-chloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimethylamino) cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 627.2 (M+1) ⁺ .

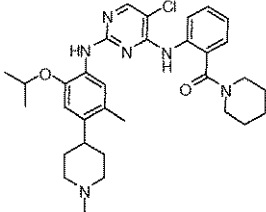
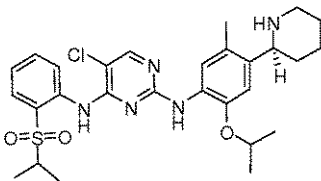
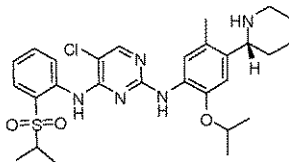
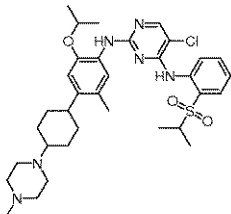
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
11	 N2-(4-((1r,4r)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 580.8 (M+1) ⁺ .
12	 N2-(4-((1s,4s)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 580.8 (M+1) ⁺ .
13	 2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N-cyclopropylbenzamide	MS (ES ⁺): 549.1 (M+1) ⁺ .

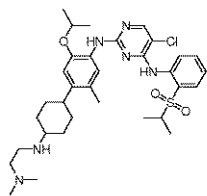
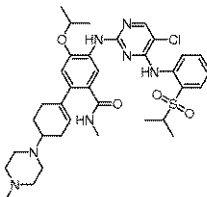
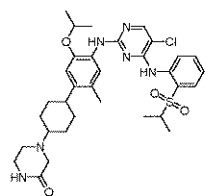
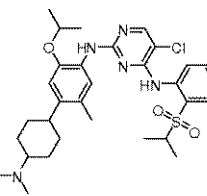
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
14	 (2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)phenyl)(piperidin-1-yl)methanone	MS (ES ⁺): 577.1 (M+1) ⁺ .
15	 (S)-5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
16	 (R)-5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
17	 (<i>cis,trans</i>) 5-Chloro-N2-{2-isopropoxy-5-methyl-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-cyclohexyl]-phenyl}-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.34-8.37 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 6.86-6.96 (d, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 3.34-3.53 (m, 1H), 2.15-2.91 (m, 12H), 1.94-1.97 (m, 4H), 1.23-1.72 (m, 20H); MS (ES ⁺): 654.8 (M+1) ⁺ .

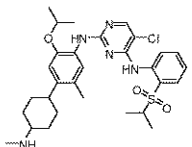
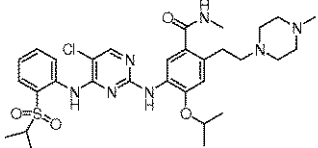
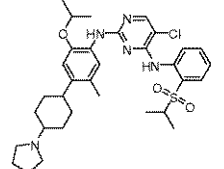
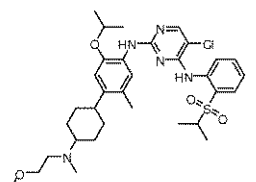
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
18	 (<i>cis,trans</i>) 5-chloro-N₂-[4-[4-(2-dimethylamino-ethyl amino)-cyclohexyl]-2-isopropoxy-5-methyl-phenyl]-N₄-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.35-8.37 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 7.7--7.74 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 6.89-7.03 (d, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 3.30-3.60 (m, 5H), 3.01 (s, 6H), 2.81-2.84 (m, 1H), 1.25-2.30 (m, 24H); MS (ES ⁺): 643.3 (M+1) ⁺ .
19	 5-[5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-4-isopropoxy-N-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-cyclohex-1-enyl]-benzamide	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.51-8.56 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 7.54--7.58 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 2.66-3.32 (m, 15H), 1.22-2.21 (m, 18H); MS (ES ⁺): 696.2 (M+1) ⁺ .
20	 4-[4-(4-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-cyclohexyl]-piperazin-2-one	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.34-8.36 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45--7.52 (m, 2H), 6.90-7.01 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.36-3.62 (m, 6H), 1.65-2.42 (m, 12H), 1.24-1.31 (m, 12H); MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .
21	 5-Chloro-N₂-[4-(4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methyl-phenyl]-N₄-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.46--7.52 (m, 2H), 6.89-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 4H), 1.64-2.01 (m, 8H), 1.25-1.32 (m, 12H); MS (ES ⁺): 600.3 (M+1) ⁺ .

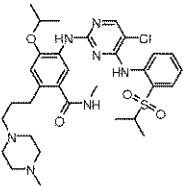
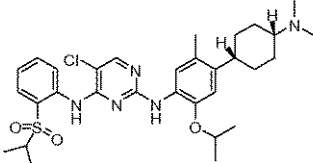
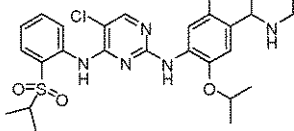
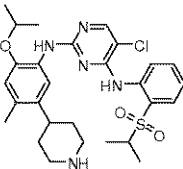
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
22	 5-Chloro-N2-[2-isopropoxy-5-methyl-4-(4-methylaminocyclohexyl)-phenyl]-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.32-8.34 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.40-7.41 (d, 1H), 6.91-7.02 (d, 1H), 4.61-4.66 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 2.74-2.78 (d, 3H), 2.17-2.28 (m, 4H), 1.64-2.03 (m, 8H), 1.24-1.31 (m, 12H); MS (ES ⁺): 586.2 (M+1) ⁺ .
23	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)benzamide	MS (ES ⁺): 645.2 (M+1) ⁺
24	 5-Chloro-N2-[2-isopropoxy-5-methyl-4-(4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-phenyl]-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 6.88-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.65-3.85 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.16-3.20 (m, 2H), 2.77-2.96 (m, 1H), 1.22-2.35 (m, 28H); MS (ES ⁺): 626.3 (M+1) ⁺ .
25	 5-Chloro-N2-(2-isopropoxy-4-{4-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-cyclohexyl}-5-methyl-phenyl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.36-8.38 (d, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 6.90-7.02 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.32-3.77 (m, 8H), 2.90-2.99 (m, 3H), 2.77-2.96 (m, 1H), 1.22-2.33 (m, 24H); MS (ES ⁺): 644.3 (M+1) ⁺ .

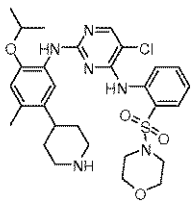
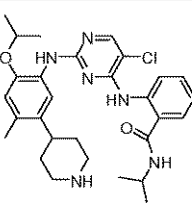
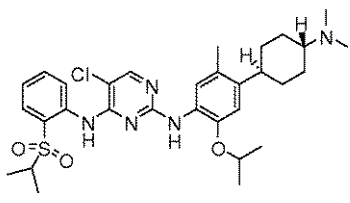
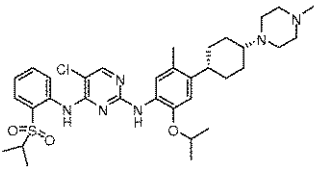
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
26	 5-[5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-4-isopropoxy-N-methyl-2-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-propyl]-benzamide	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.44-8.46 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 8H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.06-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.81-2.87 (m, 5H), 2.16-2.20 (m, 2H), 1.27-1.39 (m, 12H); MS (ES ⁺): 658.3 (M+1) ⁺ .
27	 5-chloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimethylamino) cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 600.2 (M+1) ⁺ .
28	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
29	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .

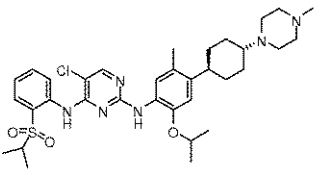
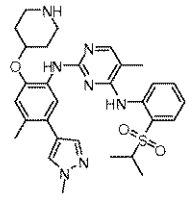
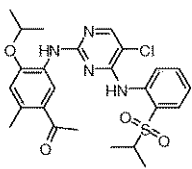
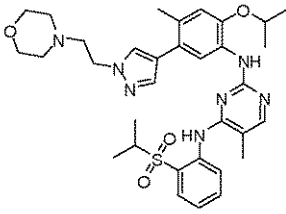
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
30	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2(morpholinosulfonamido)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
31	 2-(2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(piperidin-4-yl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino)-N-isopropylbenzamide	MS (ES ⁺): 537.3 (M+1) ⁺ .
32	 5-chloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimethylamino) cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 600.3 (M+1) ⁺ .
33	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-((1s,4s)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohexyl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .

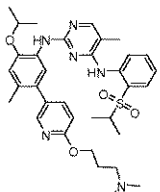
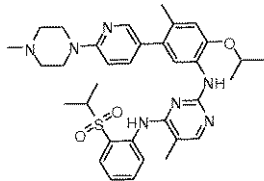
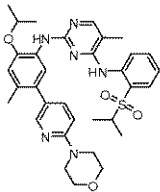
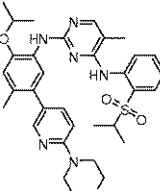
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
34	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-((1r,4r)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohexyl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .
35	 5-Methyl-N2-[4-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	1.10 (6H, d, J=5.7), 1.89 (2H, br), 2.03 (2H, br), 2.16 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.05 (2H, br), 3.49 (3H, br), 3.89 (3H, s), 4.72 (1H, br), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, br), 7.30 (1H, br), 7.41 (1H, br.s), 7.46 (1H, br.s), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, J= 7.4), 7.95 (1H, br), 8.04 (1H, br.s), 9.79 (2H, br.s). MS (ES ⁺): 576.3 (M+1) ⁺ .
36	 1-(5-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-4-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-ethanone	1.10 (6H, d, J=5.7), 1.89 (2H, br), 2.03 (2H, br), 2.16 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.05 (2H, br), 3.49 (3H, br), 3.89 (3H, s), 4.72 (1H, br), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, br), 7.30 (1H, br), 7.41 (1H, br.s), 7.46 (1H, br.s), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, d, J= 7.4), 7.95 (1H, br), 8.04 (1H, br.s), 9.79 (2H, br.s). MS (ES ⁺): 517.2 (M+1) ⁺ .
37	 N2-[2-Isopropoxy-4-methyl-5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phenyl]-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	1.14 (6H, d, J=6.8), 1.25 (6H, d, J=6.0), 2.12 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.52 (overlapping with DMSO), 3.14 (2H, very br.) 3.45 (1H, sept, J=6.8), 3.70 (4H, very br), 3.93 (2H, very br), 4.6 (1 or 2H, br.s), 4.63 (1H, sept, J= 6.1), 6.99 (1H, s), 7.23 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.78 (2H, m) 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.33 (1H, br.s), missing anilino NH. MS (ES ⁺): 634.3 (M+1) ⁺ .

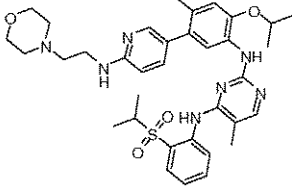
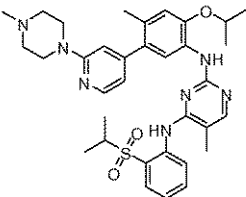
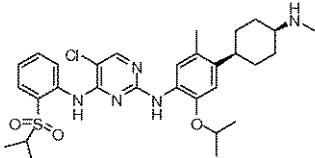
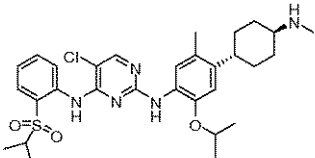
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
38	 N2-(5-(6-(3-(dimethylamino)propoxy)pyridin-3-yl)-2-isopropoxy-4-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	1.06 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (6H, s), 2.19 (2H, br.m), 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.25 (2H, m), 3.39 (1H, m), 4.39 (2H, t, J=6.1), 4.70 (1H, sept, J=6.1), 6.86 (1H, d, J=8.5), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, br.s), 7.35 (2H, br.s), 7.48 (1H, br.m), 7.74 (1H, br.d, J=6.4), 7.84 (2H, br.s), 8.05 (1H, br.s), 9.76 (1H, s), 10.15 (1H, br.s). MS (ES ⁺): 633.8 (M+1) ⁺ .
39	 N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	1.06 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (6H, s), 2.19 (2H, br.m), 2.80 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.25 (2H, m), 3.39 (1H, m), 4.39 (2H, t, J=6.1), 4.70 (1H, sept, J=6.1), 6.86 (1H, d, J=8.5), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, br.s), 7.35 (2H, br.s), 7.48 (1H, br.m), 7.74 (1H, br.d, J=6.4), 7.84 (2H, br.s), 8.05 (1H, br.s), 9.76 (1H, s), 10.15 (1H, br.s). MS (ES ⁺): 630.8 (M+1) ⁺ .
40	 N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(6-morpholinopyridin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	1.08 (6H, d, J=6.7), 1.28 (6H, d, J=6.0), 2.15 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.59 (4H, br), 3.78 (4H, br), 4.70 (1H, sept, J=6.1), 7.02 (1H, br.s), 7.07 (1H, s), 7.24 (1H, br.s), 7.35 (2H, br.s), 7.49 (1H, br.s), 7.75 (1H, br.d, J=6.8), 7.81 (1H, br.s), 7.86 (1H, br), 8.04 (1H, br.s), 9.76 (1H, br.s). MS (ES ⁺): 617.8 (M+1) ⁺ .
41	 N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	1.12 (6H, d, J=6.7), 1.31 (6H, d, J=6.0), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.25 (4H, br.s), 3.39 (1H, sept, J=6.8), 3.75 (4H, br.t, J=5.1), 4.68 (1H, sept, J=6.1), 6.90 (1H, d, J=9.0), 6.98 (1H, s), 7.01 (1H, br.s), 7.11 (1H, br.s), 7.44 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=7.7), 7.92 (1H, s), 8.04 (1H, d), 8.23 (1H, br.s), 8.90 (1H, br.s), 8.94 (1H, br.s). MS (ES ⁺): 616.8 (M+1) ⁺ .

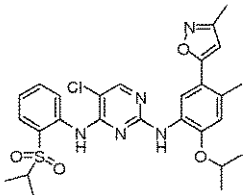
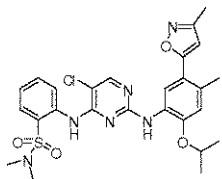
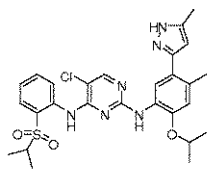
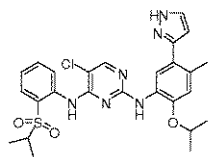
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
42	 N2-(5-(6-(2-morpholinoethylamino)pyridin-3-yl)-2-isopropoxy-4-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 660.8 (M+1) ⁺
43	 N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	1.13 (6H, d, J=6.8), 1.32 (6H, d, 6.0), 20.9 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.76 (3H, br.s), 3.1 (4H, very br.), 3.38 (H ₂ O overlap), 3.40 (1H, sept, J=6.8), 4.36 (1H, very br), 4.70 (1H, sept, J=6.0), 6.60 (1H, d, J=4.7), 6.73 (1H, s), 7.00 (3h, br) 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J=1.8, 7.5), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=5.1), 8.31 (1H, br.d, J=7.6), 8.91 (1H, s). 630.8 (M+1) ⁺
44	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-((1s,4s)-4-(methylamino)cyclohexyl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 586.3 (M+1) ⁺
45	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-((1r,4r)-4-(methylamino)cyclohexyl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 586.3 (M+1) ⁺

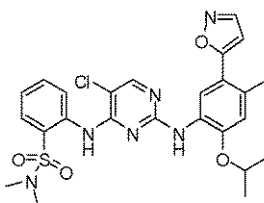
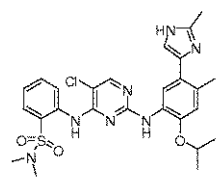
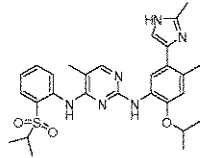
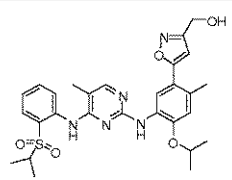
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
46	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.15 (1H, s), 8.12 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.93 (1H, s), 7.78 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (2H, m), 6.96 (1H, s), 6.18 (1H, s), 4.68 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.26 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.16 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 556.2 (M+1) ⁺ .
47	 2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(3-methylisoxazol-5-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.20 (1H, s), 8.12 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.97 (1H, s), 7.78 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (2H, m), 7.01 (1H, s), 6.24 (1H, s), 4.74 (1H, m), 2.68 (6H, s), 2.43 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.32 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz). MS (ES ⁺): 557.2 (M+1) ⁺ .
48	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.29 (1H, s), 8.13 (1H, bs), 7.97 (1H, s), 7.87 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.75 (1H, s), 7.35 (2H, m), 7.09 (1H, s), 6.41 (1H, s), 4.80 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.36 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.25 (3H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 555.2 (M+1) ⁺ .
49	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.27 (1H, s), 8.20 (1H, bs), 7.90 (1H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 7.81 (1H, bs), 7.67 (1H, s), 7.37 (2H, bs), 7.08 (1H, s), 6.45 (1H, s), 4.76 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.41 (3H, s), 1.35 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.25 (3H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 541.2 (M+1) ⁺ .

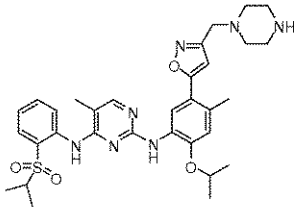
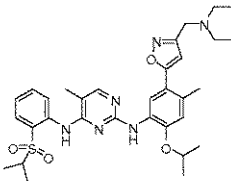
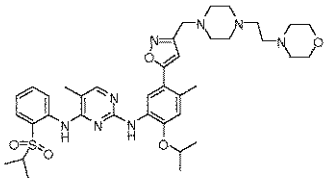
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
50	 2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-(isoxazol-5-yl)-4-methylphenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.31 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.03 (1H, bs), 7.92 (1H, s), 7.74 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.17 (2H, bs), 6.99 (1H, s), 6.34 (1H, s), 4.69 (1H, m), 2.64 (6H, s), 2.39 (3H, s), 1.27 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz). MS (ES ⁺): 543.2 (M+1) ⁺ .
51	 2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.18 (1H, s), 7.94 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 7.72 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.29 (2H, bs), 7.21 (2H, bs), 7.00 (1H, s), 4.68 (1H, m), 2.65 (6H, s), 2.58 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.27 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz). MS (ES ⁺): 556.2 (M+1) ⁺ .
52	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.10 (1H, bs), 7.90 (1H, s), 7.85 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.65 (1H, s), 7.48 (1H, bs), 7.36 (2H, bs), 7.12 (1H, s), 4.70 (1H, m), 3.39 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.34 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.24 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 535.2 (M+1) ⁺ .
53	 (5-(5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-methylphenyl)isoxazol-3-yl)methanol	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.39 (1H, s), 8.31 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.98 (1H, s), 7.81 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.19 (1H, bs), 7.10 (1H, bs), 6.97 (1H, s), 6.29 (1H, s), 4.78 (1H, m), 4.66 (2H, s), 3.39 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.41 (6H, d, <i>J</i> = 5.6 Hz), 1.27 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 552.6 (M+1) ⁺ .

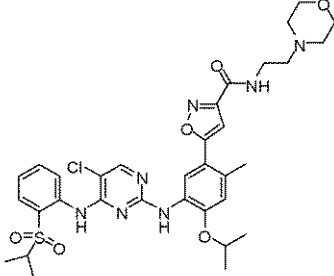
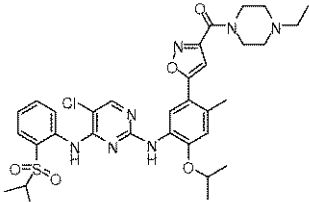
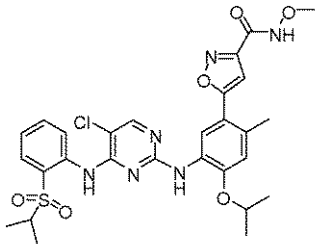
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
54	 N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(3-((piperazin-1-yl)methyl)isoxazol-5-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.31 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.29 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.71 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.11 (1H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.98 (1H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.88 (1H, s), 6.25 (1H, s), 4.67 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.22 (1H, m), 3.03 (4H, bs), 2.61 (4H, bs), 2.35 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.30 (6H, d, <i>J</i> = 5.6 Hz), 1.17 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 620.8 (M+1) ⁺ .
55	 N2-(5-(3-((diethylamino)methyl)isoxazol-5-yl)-2-isopropoxy-4-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.89 (1H, s), 7.72 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.15 (1H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.01 (1H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.90 (1H, s), 6.47 (1H, s), 4.69 (1H, m), 4.19 (2H, s), 3.24 (1H, m), 3.00 (4H, bs), 2.38 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.22 (6H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.17 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 607.8 (M+1) ⁺ .
56	 N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(3-((4-(2-morpholinoethyl)piperazin-1-yl)methyl)isoxazol-5-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.31 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.28 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.70 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.08 (1H, t, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.99 (1H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 6.87 (1H, s), 6.25 (1H, s), 4.66 (1H, m), 3.61 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.21 (1H, m), 2.34-2.59 (12H, m), 2.35 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.29 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.16 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 733.4 (M+1) ⁺ .

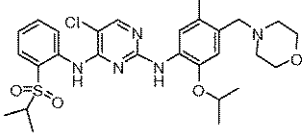
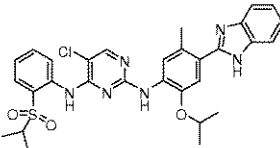
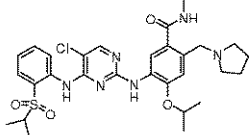
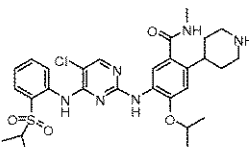
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
57	 5-(5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-methylphenyl)-N-(2-morpholinoethyl)isoxazole-3-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.33 (1H, s), 8.17 (1H, bs), 7.93 (1H, s), 7.92 (1H, d, <i>J</i> = 7.2 Hz), 7.91 (1H, s), 7.37-7.39 (2H, m), 7.17 (1H, s), 6.83 (1H, s), 4.84 (1H, m), 4.11 (2H, dd, <i>J</i> = 2.8 and 12.8 Hz) 3.83-3.88 (4H, m), 3.70 (2H, d, <i>J</i> = 12.4 Hz), 3.42-3.48 (3H, m), 3.21 (2H, m), 2.54 (3H, s), 1.36 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.26 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 698.2 (M+1) ⁺ .
58	 (5-(5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-methylphenyl)isoxazole-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)methanone	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.33 (1H, s), 8.12 (1H, bs), 7.93 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.91 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.35-7.44 (2H, m), 7.15 (1H, s), 6.76 (1H, s), 4.85 (1H, m), 3.66-3.76 (4H, m) 3.38-3.43 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.54 (3H, s), 1.42 (3H, t, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.37 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.27 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 682.3 (M+1) ⁺ .
59	 5-(5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-methylphenyl)-N-methoxyisoxazole-3-carboxamide	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.17 (1H, s), 8.06 (1H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.02 (1H, s), 7.77 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.21 (1H, bs), 7.12 (1H, t, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.51 (1H, s), 4.71 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.29 (1H, m), 2.39 (3H, s), 1.28 (6H, d, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.17 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz). MS (ES ⁺): 615.1 (M+1) ⁺ .

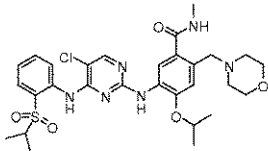
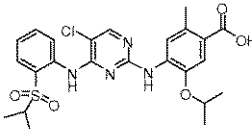
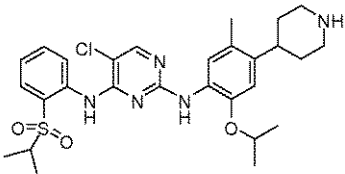
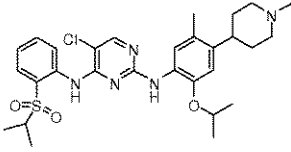
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
60	 5-Chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 10.35(s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 4.70-4.63(br, 1H), 4.30-4.18 (br, 2H), 4.15-4.10 (br, 2H), 4.00-3.97 (br, 2H), 3.52-3.46 (br, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.95-2.84 (br, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (d, 12H). MS (ES ⁺): 574.2 (M+1) ⁺ .
61	 N2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) 10.43 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.40-7.37 (, 3H), 4.46-4.43 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.15 (d, 6H). MS (ES ⁺): 591.2 (M+1) ⁺ .
62	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-((pyrrolidin-1-yl)methyl)benzamide	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
63	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(piperidin-4-yl)benzamide	¹ H NMR: (DMSO-d ₆ + trace D ₂ O): δ 8.46(d,1H);8.30(s,1H); 7.83(s,1H);7.81(s,1H);7.58(t,1); 7.33(t,1H);6.88(s,1H);4.65(m,1H);3.37 (m,1H);3.35(d,2H); 3.18 (m,1H); 2.98(m,2H); 2.65 (s,3H); 1.90(d,2H); 1.84(m,2H);1.28 (d,6H);1.17(d,6H). MS (ES ⁺): 602.2 (M+1) ⁺ .

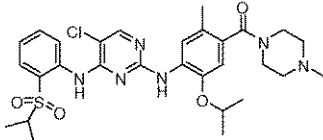
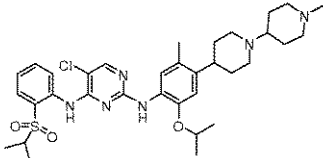
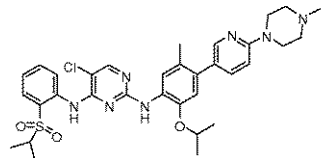
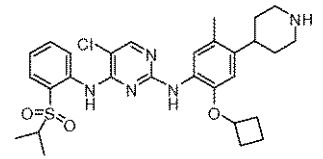
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
64	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(morpholinomethyl)benzamide	¹ H NMR: (DMSO-d ₆ + trace D ₂ O): δ 8.48(d,1H); 8.36(s,1H); 8.27(s,1H); 7.82(dd,1H); 7.52 (m,1H); 7.36(d,1H); 7.33(s,1H); 4.76(m,1H); 4.39 (s, 2H); 4.01 (d,2H); 3.70(t,2H); 3.44 (m,1H); 3.36(d,2H); 3.19 (t,2H); 2.66(s, 3H); 1.30(d,6H); 1.18(d,6H). MS (ES ⁺): 617.2 (M+1) ⁺ .
65	 4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-methylbenzoic acid	(TFA salt, CD ₃ OD) δ 8.44 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H, partially obscured by CD ₃ OD peak), 2.36 (s, 3H), 1.41 (d, 6H), 1.31 (d, 6H). MS (ES ⁺): 519.1 (M+1) ⁺ .
66	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	(HCl salt, DMSO-d ₆ + trace D ₂ O) δ 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 3H), 3.10-2.91 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.22 (d, 6H), 1.13 (d, 6H). MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
67	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	(HCl salt, DMSO-d ₆ + trace D ₂ O) δ 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.51-3.37 (m, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 4H), 1.19 (d, 6H), 1.11 (d, 6H). MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .

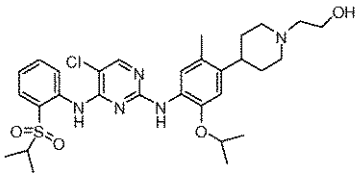
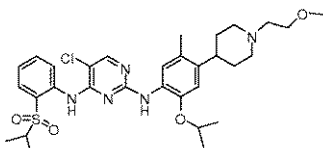
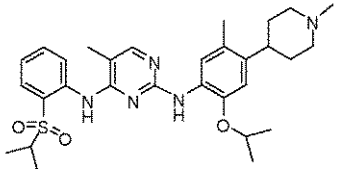
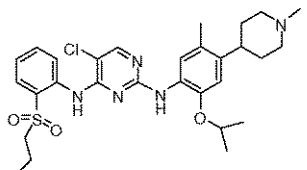
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
68	 (4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-methylphenyl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
69	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-(1-methylpiperidin-4-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 655.3 (M+1) ⁺ .
70	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 650.3 (M+1) ⁺ .
71	 5-chloro-N2-(2-cyclobutoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 570.2 (M+1) ⁺ .

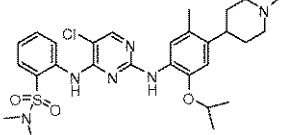
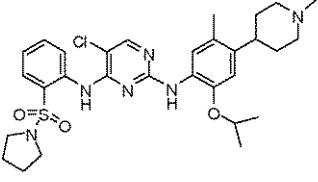
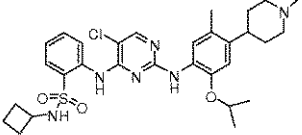
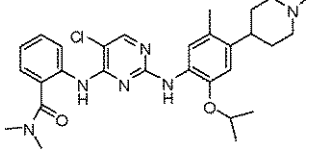
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
72	 2-[4-(4-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-5-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-ethanol	MS (ES ⁺): 602.2 (M+1) ⁺ .
73	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 616.3 (M+1) ⁺ .
74	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (HCl salt, DMSO-d ₆ + trace D ₂ O, 400 MHz) 8.04 (s, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 552.7 (M+1) ⁺ .
75	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(propylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (HCl salt, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.15 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.19 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 6H), 0.82 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ . MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .

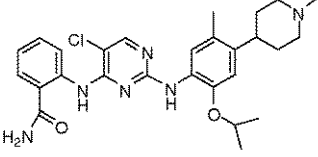
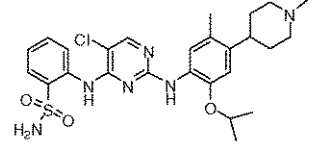
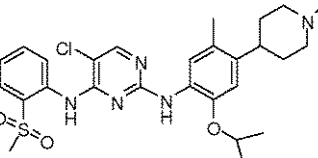
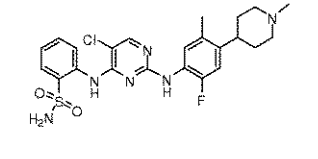
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
76	 2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	¹ H NMR (HCl salt, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.14 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (m, 4H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 573.1 (M+1) ⁺ .
77	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (HCl salt, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.14 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 573.1 (M+1) ⁺ . MS (ES ⁺): 599.3 (M+1) ⁺ .
78	 5-chloro-N4-(2-(cyclobutylaminosulfonyl)phenyl)-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (HCl salt, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.17 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.91 (m, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 599.3 (M+1) ⁺ .
79	 2-(2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzamide	¹ H NMR (HCl salt, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.15 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (m, 4H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 537.3 (M+1) ⁺ .

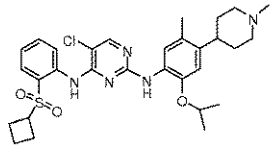
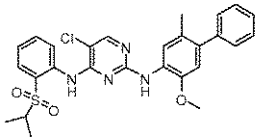
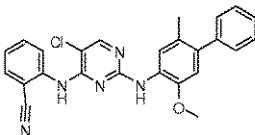
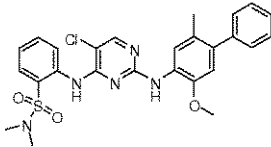
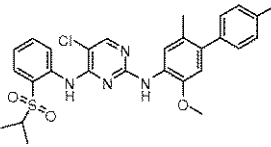
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
80	 2-(2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino)benzamide	¹ H NMR (HCl salt, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.28 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 509.2 (M+1) ⁺ .
81	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(aminosulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (HCl salt, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (m, 4H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 545.2 (M+1) ⁺ .
82	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(methylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (HCl salt, CD ₃ OD, 400 MHz) 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (m, 4H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 544.2 (M+1) ⁺ .
83	 5-chloro-N2-(2-fluoro-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(aminosulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (HCl salt, DMSO-d ₆ , 400 MHz) 9.61 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.82 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 2H). MS (ES ⁺): 505.2 (M+1) ⁺ .

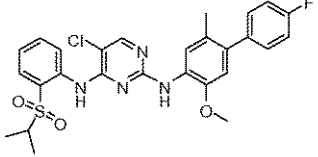
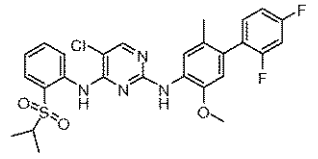
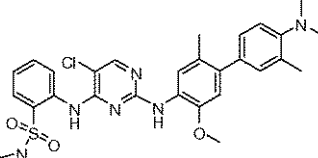
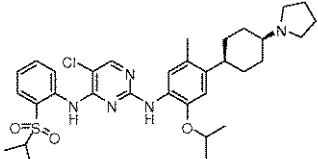
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
84	 5-chloro-N4-(2-(cyclobutylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	¹ H NMR (HCl salt, CD ₃ OD, 400 MHz): 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 6H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 584.2 (M+1) ⁺ .
85	 5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 523.2 (M+1) ⁺ .
86	 5-chloro-N4-(2-(cyanophenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 442.1 (M+1) ⁺ .
87	 2-(5-chloro-2-(5-methoxy-2-methylbiphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 524.1 (M+1) ⁺ .
88	 5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-(4-methylphenyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 537.0 (M+1) ⁺ .

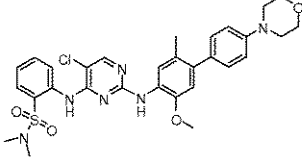
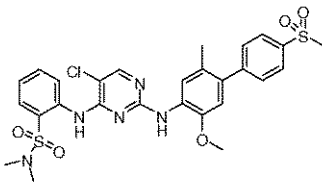
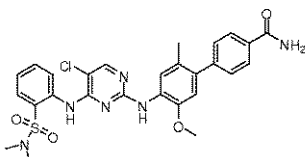
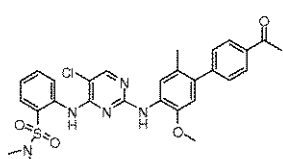
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
89	 5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-(4-fluorophenyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 541.1 (M+1) ⁺ .
90	 5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-(2,4-difluorophenyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 559.0 (M+1) ⁺ .
91	 2-(5-chloro-2-(4'-(dimethylamino)-5-methoxy-2,3'-dimethylbiphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 581.2 (M+1) ⁺ .
92	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-((1s,4s)-4-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 626.3 (M+1) ⁺ .

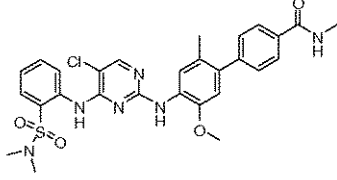
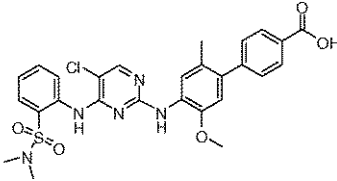
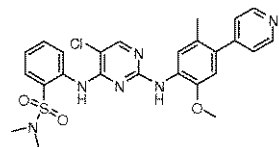
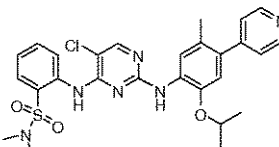
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
93	 2-(5-chloro-2-(5-methoxy-2-methyl-4'-morpholinobiphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 609.2 (M+1) ⁺ .
94	 2-(5-chloro-2-(5-methoxy-2-methyl-4'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 602.1 (M+1) ⁺ .
95	 4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxamide	MS (ES ⁺): 567.2 (M+1) ⁺ .
96	 2-(2-(4'-acetyl-5-methoxy-2-methylbiphenyl-4-ylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 566.2 (M+1) ⁺ .

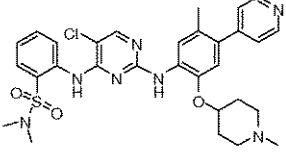
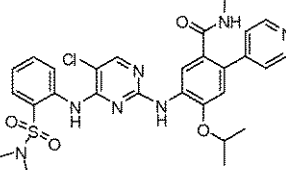
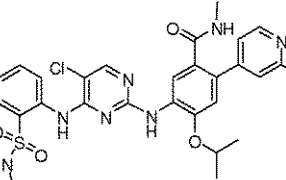
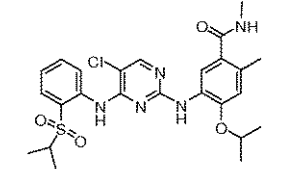
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
97	 4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-N,N-dimethylbiphenyl-4-carboxamide	MS (ES ⁺): 581.2 (M+1) ⁺ .
98	 4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-N,N-dimethylbiphenyl-4-carboxylic acid	MS (ES ⁺): 568.1 (M+1) ⁺ .
99	 2-(5-chloro-2-(2-methoxy-5-methyl-4-(pyridin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 525.1 (M+1) ⁺ .
100	 2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(pyridin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 553.2 (M+1) ⁺ .

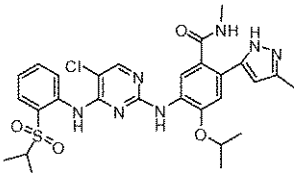
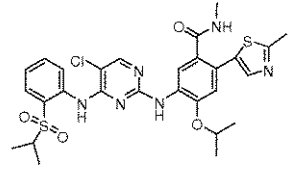
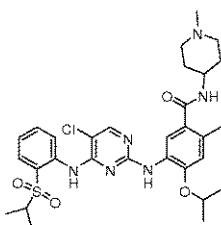
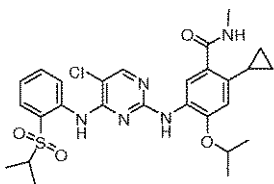
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
101	 2-(5-chloro-2-(5-methyl-2-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-4-(pyridin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 608.2 (M+1) ⁺ .
102	 5-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(pyridin-4-yl)benzamide	MS (ES ⁺): 596.2 (M+1) ⁺ .
103	 5-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-isopropoxy-N-methylbenzamide	MS (ES ⁺): 614.2 (M+1) ⁺ .
104	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N,2-dimethylbenzamide	MS (ES ⁺): 532.0 (M+1) ⁺ .

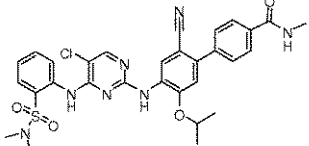
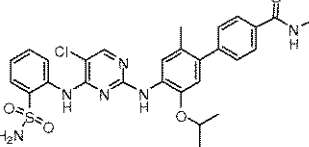
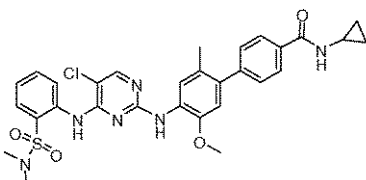
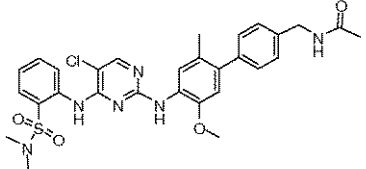
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
105	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamide	MS (ES ⁺): 598.2 (M+1) ⁺ .
106	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(2-methylthiazol-5-yl)benzamide	MS (ES ⁺): 615.2 (M+1) ⁺ .
107	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide	MS (ES ⁺): 615.2 (M+1) ⁺ .
108	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-cyclopropyl-4-isopropoxy-N-methylbenzamide	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .

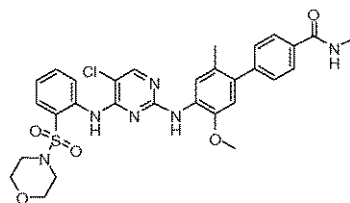
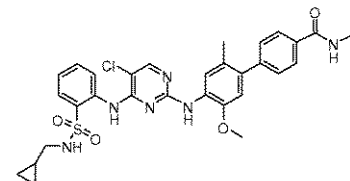
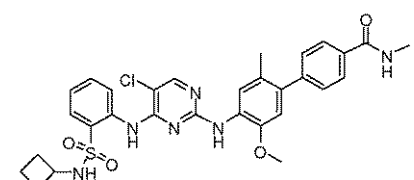
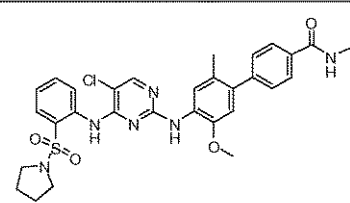
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
109	 4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2'-cyano-5'-isopropoxy-N-methylbiphenyl-4-carboxamide	MS (ES ⁺): 620.2 (M+1) ⁺ .
110	 5-chloro-N4-(2-(sulfonfylamino)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-(3-methyl-4-(methylacetamidophenyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 581.2 (M+1) ⁺ .
111	 4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-N-cyclopropyl-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxamide	MS (ES ⁺): 607.2 (M+1) ⁺ .
112	 N-((4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)methyl)acetamide	MS (ES ⁺): 595.2 (M+1) ⁺ .

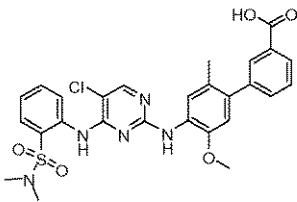
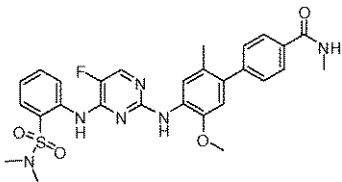
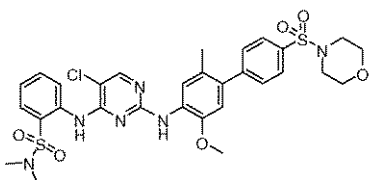
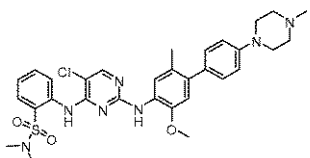
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
113	 5-chloro-N4-(2-(morpholinosulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-(4-(methylacetamidophenyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 623.2 (M+1) ⁺ .
114	 4'-(5-chloro-4-(2-(N-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-N,2'-dimethylbiphenyl-4-carboxamide	MS (ES ⁺): 607.1 (M+1) ⁺ .
115	 4'-(5-chloro-4-(2-(N-cyclobutylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-N,2'-dimethylbiphenyl-4-carboxamide	MS (ES ⁺): 607.1 (M+1) ⁺ .
116	 5-chloro-N4-(2-(pyrrolidinosulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-(4-(acetamidomethylphenyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 607.2 (M+1) ⁺ .

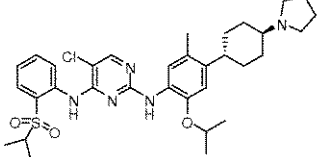
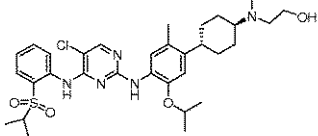
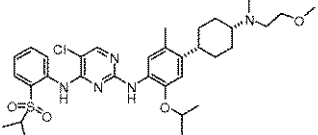
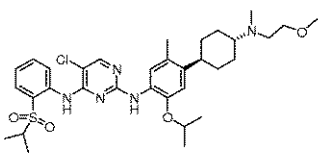
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
117	 4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-3-carboxylic acid	MS (ES ⁺): 568.1 (M+1) ⁺ .
118	 4'-(4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)-5-fluoropyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-N,2'-dimethylbiphenyl-4-carboxamide	MS (ES ⁺): 565.2 (M+1) ⁺ .
119	 2-(5-chloro-2-(5-methoxy-2-methyl-4'-(morpholinosulfonyl)biphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 673.2 (M+1) ⁺ .
120	 2-(5-chloro-2-(5-methoxy-2-methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)biphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 622.2 (M+1) ⁺ .

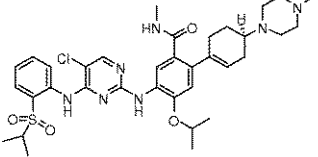
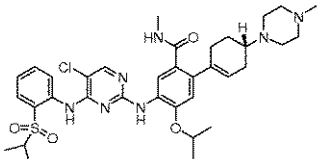
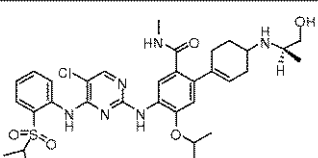
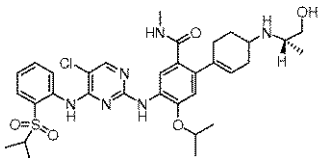
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
121	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-((1r,4r)-4-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 626.3 (M+1) ⁺ .
122	 2-(N-((1r,4r)-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-methylphenyl)cyclohexyl)-N-methylamino)ethanol	MS (ES ⁺): 630.3 (M+1) ⁺ .
123	 N2-(4-((1s,4s)-4-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 644.3 (M+1) ⁺ .
124	 N2-(4-((1r,4r)-4-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 644.3 (M+1) ⁺ .

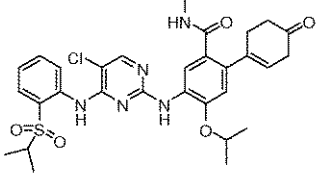
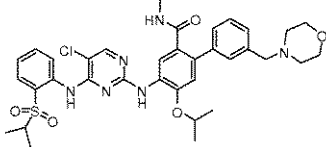
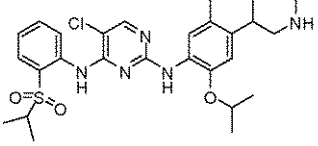
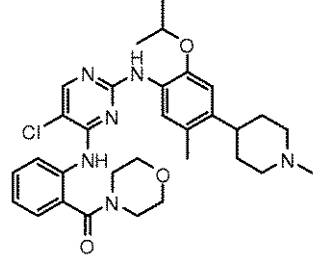
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
125	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-((R)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohex-1-enyl)benzamide	MS (ES ⁺): 696.3 (M+1) ⁺ .
126	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-((S)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohex-1-enyl)benzamide	MS (ES ⁺): 696.3 (M+1) ⁺ .
127	 2-(4-((R)-1-hydroxypropan-2-ylamino)cyclohex-1-enyl)-5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methylbenzamide	MS (ES ⁺): 671.3 (M+1) ⁺ .
128	 2-(4-((S)-1-hydroxypropan-2-ylamino)cyclohex-1-enyl)-5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methylbenzamide	MS (ES ⁺): 671.3 (M+1) ⁺ .

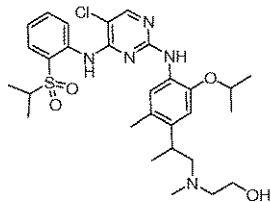
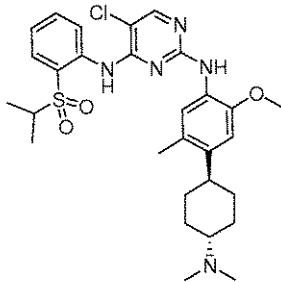
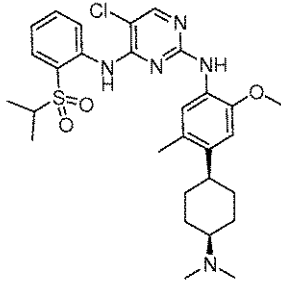
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
129	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(4-oxocyclohex-1-en-1-yl)benzamide	MS (ES ⁺): 612.2 (M+1) ⁺ .
130	 5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-isopropoxy-5-(N-methylcarboxamido)-4-(3-methyl-4-(3-morpholinomethyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 693.3 (M+1) ⁺ .
131	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
132	 (2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)phenyl)(morpholino)methanone	MS (ES ⁺): 579.1 (M+1) ⁺ .

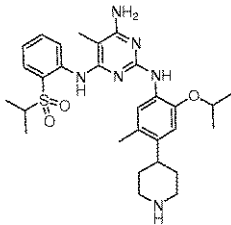
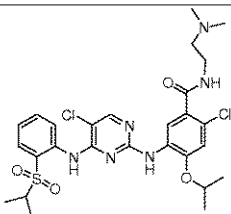
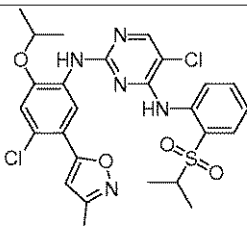
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
133	 2-((2-(4-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-methylphenyl)propyl)(methyl)amino)ethanol	MS (ES ⁺): 590.1 (M+1) ⁺ .
134	 5-chloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimethylamino) cyclohexyl)-2-methoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 572.1 (M+1) ⁺ .
135	 5-chloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimethylamino) cyclohexyl)-2-methoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 572.1 (M+1) ⁺ .

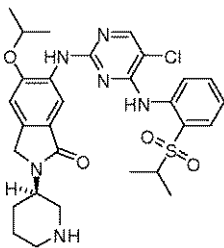
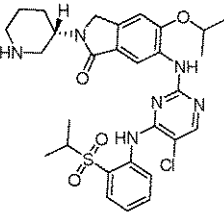
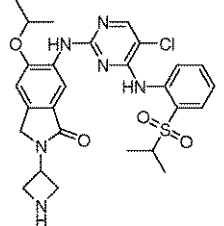
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
136	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)- N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine- 2,4,6-triamine	MS (ES ⁺): 552.7 (M+1) ⁺ .
137	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5- chloropyrimidin-2-ylamino)-2-chloro-N-(2- (dimethylamino)ethyl)-4-isopropoxybenzamide	MS (ES ⁺): 610.0 (M+1) ⁺ .
138	 5-chloro-N2-(4-chloro-2-isopropoxy-5-(3- methylisoxazol-5-yl)phenyl)-N4-(2- (isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 577.5 (M+1) ⁺ .

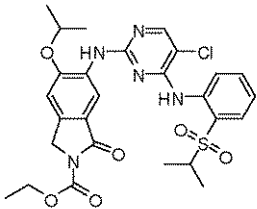
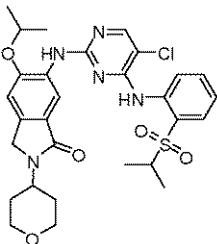
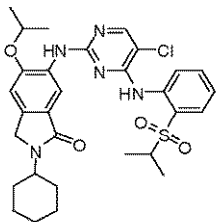
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
139	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-((R)-piperidin-3-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺); 599.2 (M+1) ⁺ .
140	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-((S)-piperidin-3-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺); 599.2 (M+1) ⁺ .
141	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-(azetidin-3-yl)-5-isopropoxyisoindolin-1-one	MS (ES ⁺); 571.2 (M+1) ⁺ .

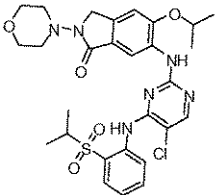
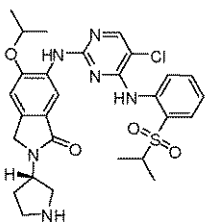
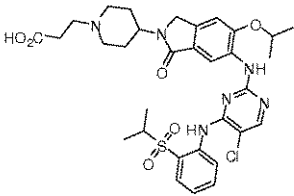
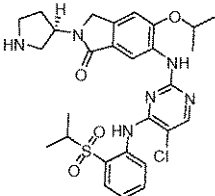
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
142	 Ethyl 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisoindoline-2-carboxylate	MS (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .
143	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5-isopropoxyisoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 600.2 (M+1) ⁺ .
144	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-cyclohexyl-5-isopropoxyisoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 598.2 (M+1) ⁺ .

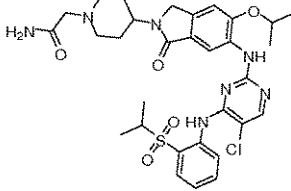
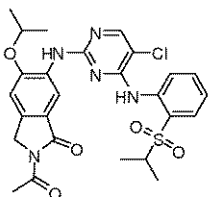
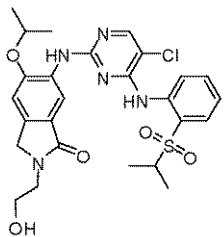
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
145	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-morpholinoisoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺
146	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-((S)-pyrrolidin-3-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 585.2 (M+1) ⁺
147	 3-(4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-1-yl)propanoic acid	MS (ES ⁺): 671.2 (M+1) ⁺
148	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-((R)-pyrrolidin-3-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 585.2 (M+1) ⁺

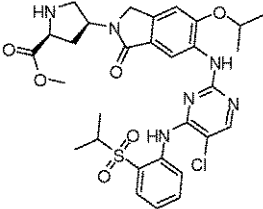
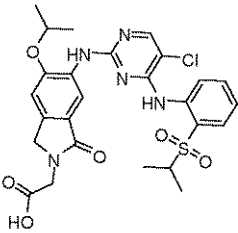
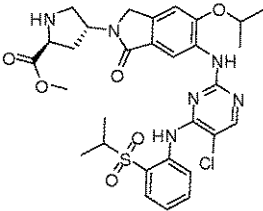
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
149	 2-[4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl-amino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-1-yl]-acetamide	MS (ES ⁺): 656.2 (M+1) ⁺ .
150	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-acetyl-5-isopropoxyisoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
151	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-(2-hydroxyethyl)-5-isopropoxyisoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 560.2(M+1) ⁺ .

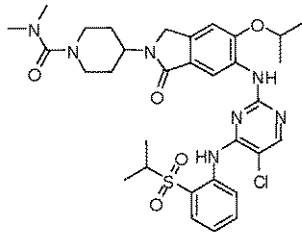
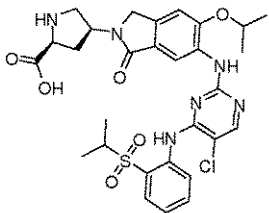
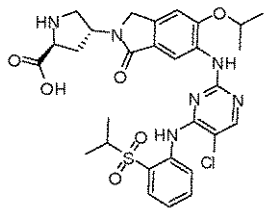
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
152	 (2S,4S)-methyl 4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisindolin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .
153	 2-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisindolin-2-yl)acetic acid	MS (ES ⁺): 574.1 (M+1) ⁺ .
154	 (2S,4R)-methyl 4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisindolin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .

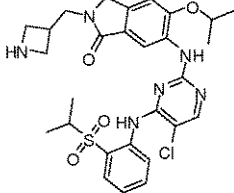
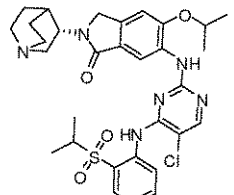
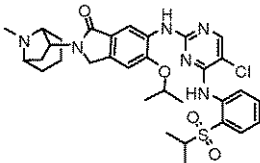
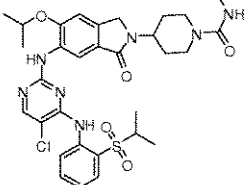
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
155	 4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid dimethylamide	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.29 (s, 1H), 8.26 (br, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 3H), 2.88 (s, 6H), 1.88-1.84 (m, 3H), 1.36 (d, 6H), 1.25 (d, 6H); ESMS m/z 670.2 (M + H ⁺).
156	 (2S,4S)-4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisoindolin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid	MS (ES ⁺): 629.2 (M+1) ⁺ .
157	 (2S,4R)-4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisoindolin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid	MS (ES ⁺): 629.2 (M+1) ⁺ .

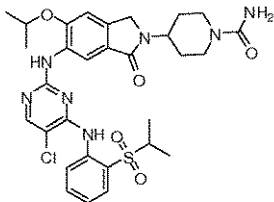
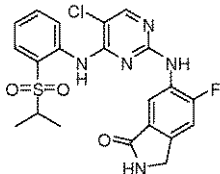
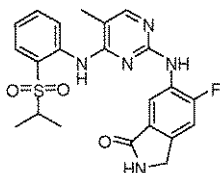
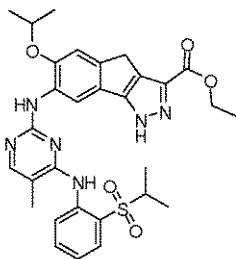
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
158	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-((azetidin-3-yl)methyl)-5-isopropoxyisoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 585.2 (M+1) ⁺ .
159	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-((S)-quinuclidin-3-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 625.2 (M+1) ⁺ .
160	 6-(5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-(8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one	MS (ES ⁺): 639.2 (M+1) ⁺ .
161	 4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-ethylpiperidine-1-carboxamide	MS (ES ⁺): 670.3 (M+1) ⁺ .

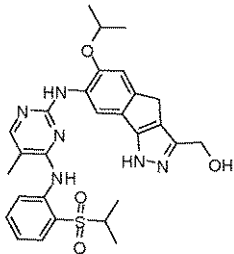
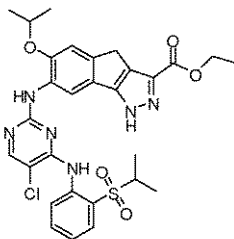
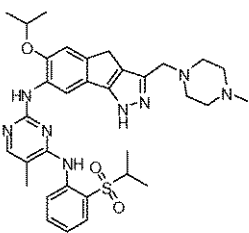
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
162	 4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-1-carboxamide	MS (ES ⁺): 642.1 (M+1) ⁺ .
163	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-fluoroisindolin-1-one	MS (ES ⁺): 476.1 (M+1) ⁺ .
164	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-5-fluoroisindolin-1-one	MS (ES ⁺): 456.1 (M+1) ⁺ .
165	 Ethyl 7-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-1,4-dihydro-6-isopropoxyindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylate	MS (ES ⁺): 591.2 (M+1) ⁺ .

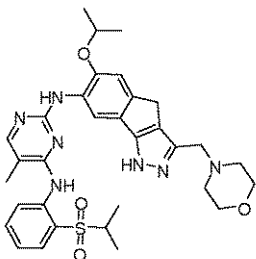
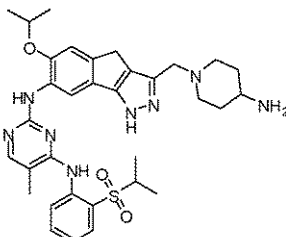
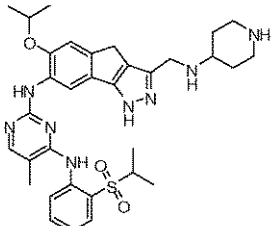
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
166	 (7-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-1,4-dihydro-6-isopropoxyindeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)methanol	MS (ES ⁺): 549.2 (M+1) ⁺ .
167	 Ethyl 7-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-1,4-dihydro-6-isopropoxyindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylate	MS (ES ⁺): 611.2 (M+1) ⁺ .
168	 N2-(1,4-dihydro-6-isopropoxy-3-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)indeno[1,2-c]pyrazol-7-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 631.3 (M+1) ⁺ .

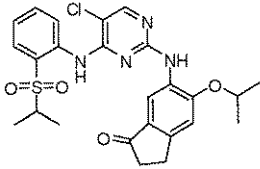
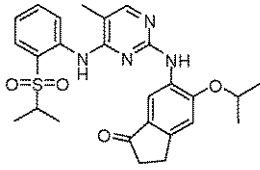
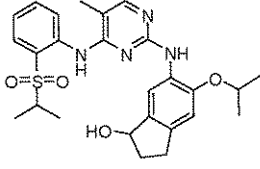
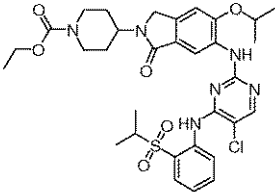
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
169	 N2-(1,4-dihydro-6-isopropoxy-3-(morpholinomethyl)indeno[1,2-c]pyrazol-7-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 618.3 (M+1) ⁺ .
170	 N2-(3-((4-aminopiperidin-1-yl)methyl)-1,4-dihydro-6-isopropoxyindeno[1,2-c]pyrazol-7-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 631.3 (M+1) ⁺ .
171	 N2-(1,4-dihydro-6-isopropoxy-3-((piperidin-4-ylamino)methyl)indeno[1,2-c]pyrazol-7-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 631.3 (M+1) ⁺ .

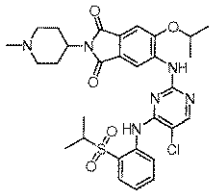
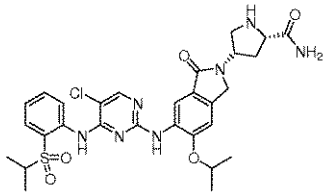
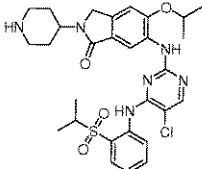
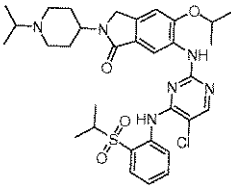
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
172	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2,3-dihydro-5-isopropoxyinden-1-one	MS (ES ⁺): 515.1 (M+1) ⁺ .
173	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-2,3-dihydro-5-isopropoxyinden-1-one	MS (ES ⁺): 495.2 (M+1) ⁺ .
174	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-2,3-dihydro-5-isopropoxy-1H-inden-1-ol	MS (ES ⁺): 497.2 (M+1) ⁺ .
175	 4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester	¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆ with trace D ₂ O) δ 8.55 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.17 (d, 6H); MS m/z 671 (M+1).

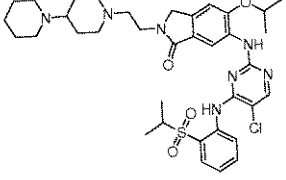
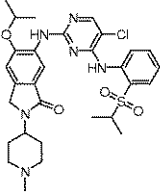
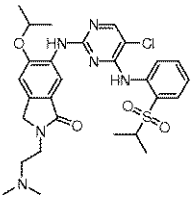
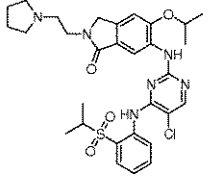
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
176	 5-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-6-isopropoxy-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-isoindole-1,3-dione	¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆ with trace D ₂ O) δ 8.44 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.35 (d, 6H), 1.13 (d, 6H); MS m/z 627 (M+1).
177	 (2S, 4S)-4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide	¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆ with trace D ₂ O) δ 8.47 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.43 (dd, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.22 (d, 6H), 1.10 (d, 6H); MS m/z 628 (M+1).
178	 6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-piperidin-4-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-one	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.38 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.60-9.50 (br, 1H), 9.34-9.21 (br, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.41 (d, 6H), 2.30 (d, 6H); ESMS m/z 599.2 (M + H ⁺).
179	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-(1-isopropylpiperidin-4-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 641.3 (M+1) ⁺ .

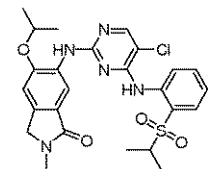
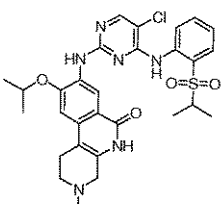
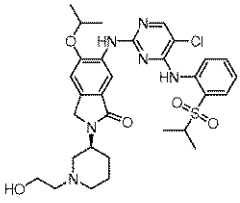
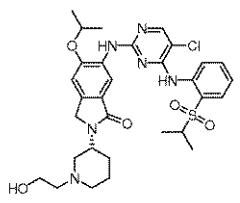
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
180	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-(2-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)ethyl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 710.3 (M+1) ⁺ .
181	 6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one	¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆ with trace D ₂ O) δ 8.46 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.98 (d, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.14 (d, 6H); MS m/z 613 (M+1).
182	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloro pyrimidin-2-ylamino)-2-(1-(2-(dimethylamino)ethyl) piperidin-4-yl)-5-isopropoxyisoindolin-1-one	8.60 (d, 1H), 8.33 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.77 (dt, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.33 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.44 (s, 2H); 3.88 (t, 2H); 3.40 (m, 3H); 2.87 (s, 6H); 1.30 (d, 6H); 1.16 (d, 6H). MS (ES ⁺): 587.2 (M+1) ⁺ .
183	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)piperidin-4-yl)isoindolin-1-one	8.60 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.78 (dt, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.31 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.46 (s, 2H); 3.87 (t, 2H); 3.63 (m, 2H); 3.48 (m, 1H); 3.09 (m, 2H); 2.05 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 1.30 (d, 6H); 1.17 (d, 6H). MS (ES ⁺): 613.2 (M+1) ⁺ .

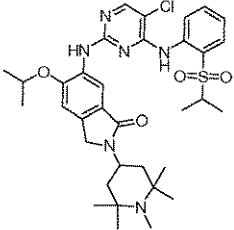
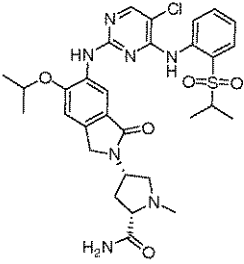
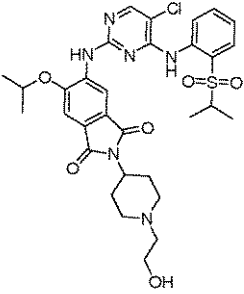
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
184	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-methylisoindolin-1-one	8.53(d, 1H); 8.32(s, 1H), 8.11(s, 1H); 7.81(dd, 1H); 7.73(dt, 1H); 7.33(t, 1H); 7.28(s, 1H); 4.72 (m, 1H); 4.39 (s, 2H); 3.30 (m, 1H); 3.06(s, 3H); 1.28 (d, 6H), 1.15 (d, 6H). MS (ES ⁺): 530.2 (M+1) ⁺ .
185	 8-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-9-isopropoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[c][1,7]naphthyridin-6(5H)-one	MS (ES ⁺): 597.1 (M+1) ⁺ .
186	 (S)-6-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)-5-isopropoxyisoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .
187	 (R)-6-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)-5-isopropoxyisoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 643.2 (M+1) ⁺ .

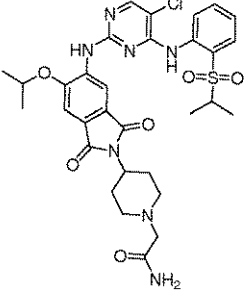
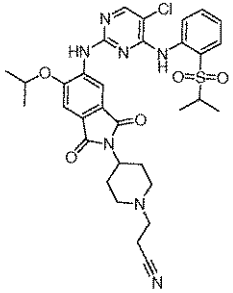
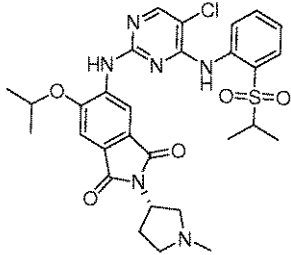
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
188	 6-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-(1,2,2,6,6-pentamethylpiperidin-4-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 669.3 (M+1) ⁺ .
189	 (2S,4S)-4-(6-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-1-methylpyrrolidine-2-carboxamide	MS (ES ⁺): 642.2 (M+1) ⁺ .
190	 5-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl)-6-isopropoxyisoindoline-1,3-dione	MS (ES ⁺): 657.2 (M+1) ⁺ .

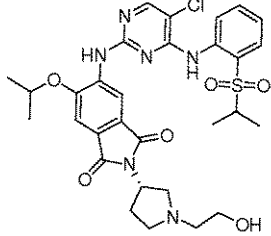
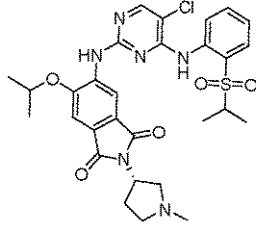
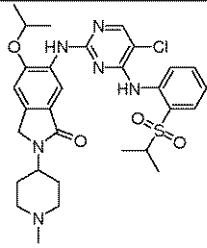
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
191	 2-(4-(5-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-6-isopropoxy-1,3-dioxoisindolin-2-yl)piperidin-1-yl)acetamide	MS (ES ⁺): 670.2 (M+1) ⁺ .
192	 3-(4-(5-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-6-isopropoxy-1,3-dioxoisindolin-2-yl)piperidin-1-yl)propanenitrile	MS (ES ⁺): 666 (M+1) ⁺ .
193	 (S)-5-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-6-isopropoxy-2-(1-methylpyrrolidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione	MS (ES ⁺): 613.1 (M+1) ⁺ .

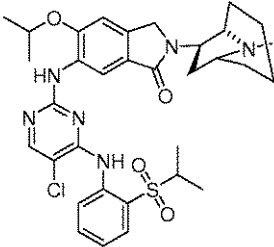
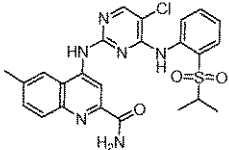
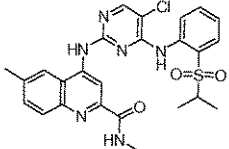
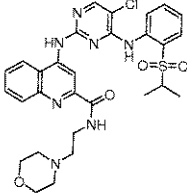
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
194	 (S)-5-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2-(1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl)-6-isopropoxyisoindoline-1,3-dione	MS (ES ⁺): 643.1 (M+1) ⁺ .
195	 (S)-5-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-6-isopropoxy-2-(1-methylpyrrolidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione	MS (ES ⁺): 613.1 (M+1) ⁺ .
196	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-(1-methylpiperidin-4-yl)isoindolin-1-one	8.44(s,2H);8.39(s,1H);7.87(dd,1H);7.78(dt,1H);7.45(s,1H);7.41(m,1H);4.91(m,2H); 4.25(m,2H); 3.51 (m,3H); 3.10 (m,2H); 2.77 (s,3H); 1.80(m,2H);1.35(d,6H);1.13(d,6H). MS (ES ⁺): 614.2 (M+1) ⁺ .

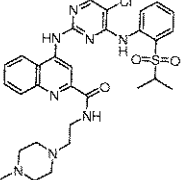
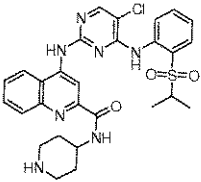
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
197	 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-((6S,7R)-9-methyl-9-aza-bicyclo[4.2.1]nonan-7-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 654.2 (M+1) ⁺ .
198	 4-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-6-methyl-quinoline-2-carboxylic acid amide	¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 10.04 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.47-8.63 (m, 3H), 8.18-8.23 (m, 2H), 7.97-7.99 (d, 1H), 7.54-7.82 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 1H), 3.31-3.33 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.15 (d, 6H). MS (ES ⁺): 511.1 (M+1) ⁺ .
199	 4-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-6-methyl-quinoline-2-carboxylic acid methylamide	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.21-8.55 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.18 (m, 1H), 7.90-7.92 (d, 1H), 7.81-7.83 (dd, 1H), 7.51-7.67 (m, 4H), 7.18-7.21 (m, 1H), 3.13-3.16 (m, 1H), 3.03-3.05 (d, 3H), 1.23-1.25 (d, 3H). MS (ES ⁺): 525.7 (M+1) ⁺ .
200	 4-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-quinoline-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-ethyl)-amide	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.79 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.57-8.59 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.11-8.13 (d, 1H), 7.99-8.01 (d, 1H), 7.88-7.91 (dd, 1H), 7.20-7.78 (m, 4H), 7.24-7.26 (m, 1H), 3.78-3.80 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.58-2.60 (m, 2H), 1.25-1.31 (d, 3H). MS (ES ⁺): 610.7 (M+1) ⁺ .

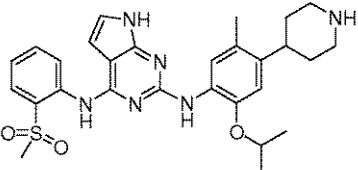
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
201	 4-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-quinoline-2-carboxylic acid [2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-amide	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43-8.52 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.03-8.05 (d, 1H), 7.93-7.95 (d, 1H), 7.82-7.84 (dd, 1H), 7.54-7.72 (m, 4H), 7.16-7.20 (m, 1H), 4.43-4.48 (m, 8H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.23-1.25 (d, 6H). MS (ES ⁺): 623.8 (M+1) ⁺ .
202	 4-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-quinoline-2-carboxylic acid piperidin-4-ylamide	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.92 (s, 1H), 8.68-8.70 (d, 1H), 8.46-8.48 (m, 2H), 8.26-8.28 (d, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.79-7.83 (t, 1H), 7.67-7.71 (t, 1H), 7.38-7.42 (t, 1H), 4.31-4.33 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.27-3.33 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 1.35-1.37 (d, 6H). MS (ES ⁺): 580.7 (M+1) ⁺ .

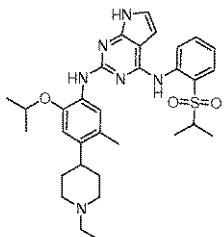
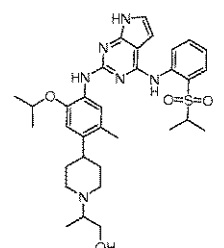
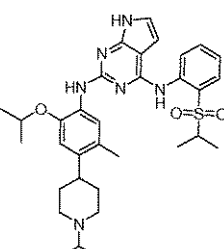
[0137] Table 2 shows exemplary compounds of Formula (1C).

Table 2

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
203	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(methylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 534.6 (M+1) ⁺

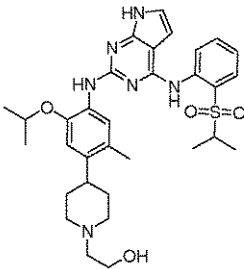
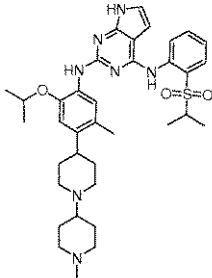
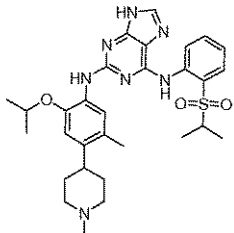
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
204	 N2-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 590.8 (M+1) ⁺ .
205	 2-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)propan-1-ol	MS (ES ⁺): 620.3 (M+1) ⁺ .
206	 N2-(2-isopropoxy-4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 604.8 (M+1) ⁺ .

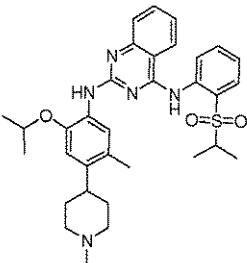
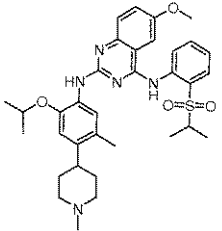
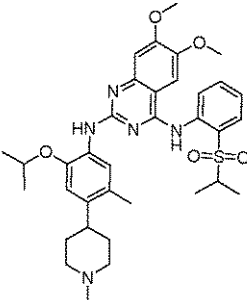
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
207	 2-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)ethanol	MS (ES ⁺): 606.8 (M+1) ⁺ .
208	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1'-methyl-1,4'-bipiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 659.8 (M+1) ⁺ .
209	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N6-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-9H-purine-2,6-diamine	MS (ES ⁺): 577.7 (M+1) ⁺ .

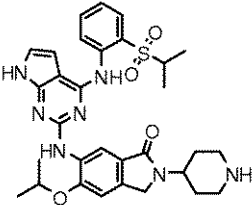
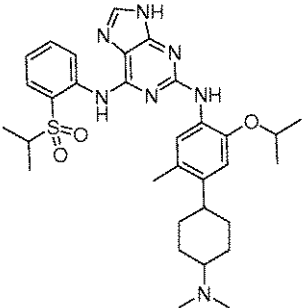
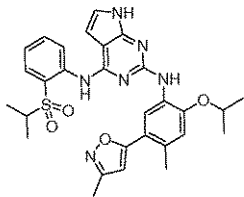
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
210	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)quinazoline-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 588.7 (M+1) ⁺ .
211	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-6-methoxyquinazoline-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 618.8 (M+1) ⁺ .
212	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-6,7-dimethoxyquinazoline-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 648.8 (M+1) ⁺ .

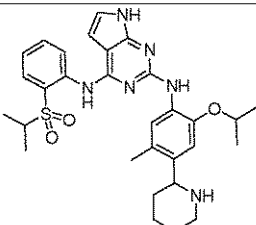
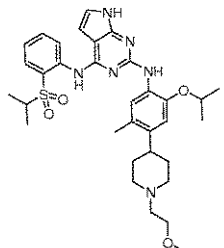
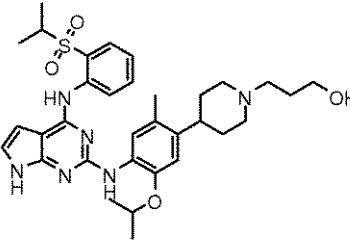
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
213	 5-isopropoxy-6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-(piperidin-4-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 604.7 (M+1) ⁺ .
214	 N2-(4-(4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N6-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-9H-purine-2,6-diamine	MS (ES ⁺): 606.7 (M+1) ⁺ .
215	 N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 561.6 (M+1) ⁺ .

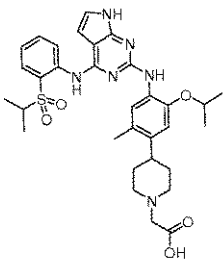
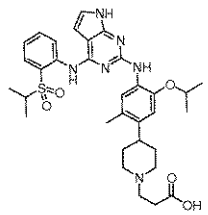
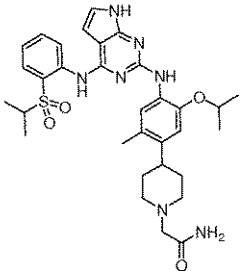
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
216	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 563.2 (M+1) ⁺ .
217	 N2-(2-isopropoxy-4-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 621.8 (M+1) ⁺ .
218	 3-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)propan-1-ol	MS (ES ⁺): 621.8 (M+1) ⁺ .

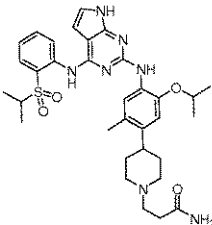
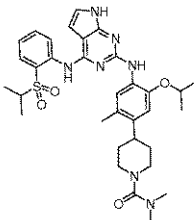
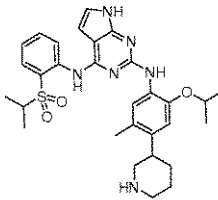
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
219	 2-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)acetic acid	MS (ES ⁺): 621.7 (M+1) ⁺ .
220	 3-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)propanoic acid	MS (ES ⁺): 635.8 (M+1) ⁺ .
221	 2-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)acetamide	MS (ES ⁺): 620.2 (M+1) ⁺ .

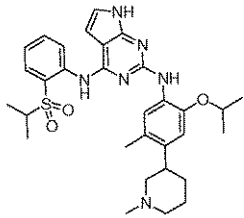
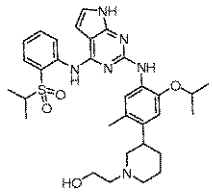
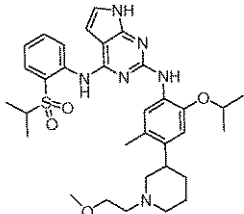
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
222	 3-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)propanamide	MS (ES ⁺): 634.8 (M+1) ⁺ .
223	 4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)-N,N-dimethylpiperidine-1-carboxamide	MS (ES ⁺): 634.8 (M+1) ⁺ .
224	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 563.7 (M+1) ⁺ .

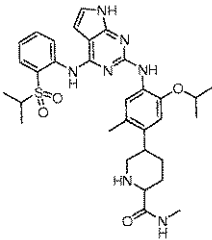
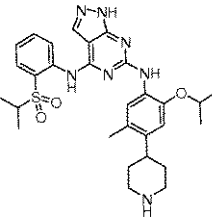
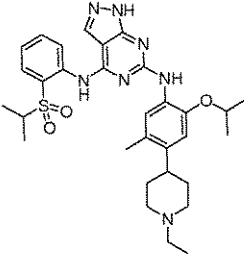
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
225	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 576.7 (M+1) ⁺ .
226	 2-(3-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)ethanol	MS (ES ⁺): 607.8 (M+1) ⁺ .
227	 N2-(2-isopropoxy-4-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 621.8 (M+1) ⁺ .

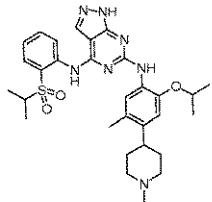
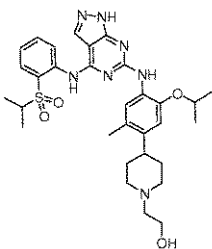
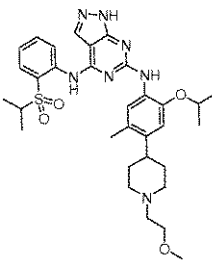
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
228	 5-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)-N-methylpiperidine-2-carboxamide	MS (ES ⁺): 620.7 (M+1) ⁺ .
229	 N6-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine	MS (ES ⁺): 564.7 (M+1) ⁺ .
230	 N6-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine	MS (ES ⁺): 592.7 (M+1) ⁺ .

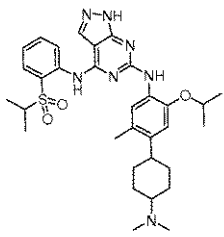
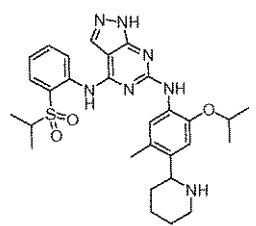
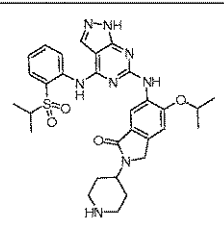
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
231	 N6-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine	MS (ES ⁺): 578.7 (M+1) ⁺ .
232	 2-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)ethanol	MS (ES ⁺): 608.7 (M+1) ⁺ .
233	 N6-(2-isopropoxy-4-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine	MS (ES ⁺): 622.7 (M+1) ⁺ .

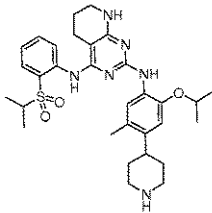
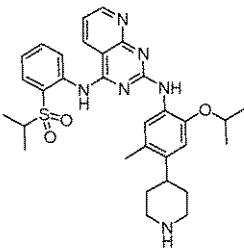
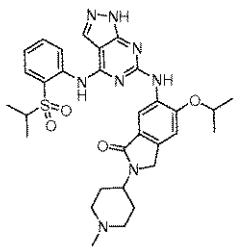
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
234	 N6-(4-(4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine	MS (ES ⁺): 606.8 (M+1) ⁺ .
235	 N6-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine	MS (ES ⁺): 564.7 (M+1) ⁺ .
236	 5-isopropoxy-6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-2-(piperidin-4-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 605.7 (M+1) ⁺ .

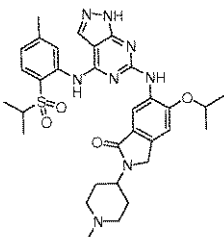
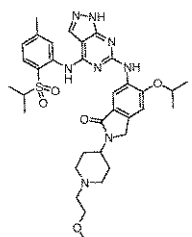
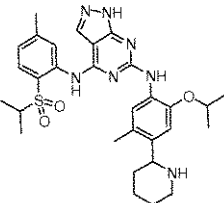
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
237	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 579.7 (M+1) ⁺ .
238	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 575.7 (M+1) ⁺ .
239	 5-isopropoxy-6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-2-(1-methylpiperidin-4-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 619.7 (M+1) ⁺ .

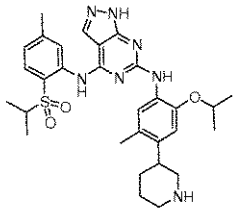
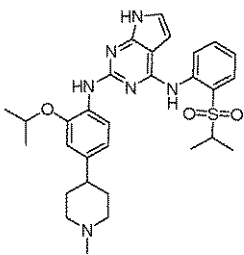
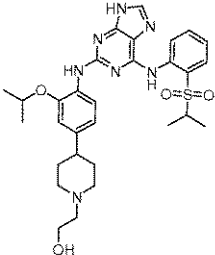
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
240	 5-isopropoxy-6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)-5-methylphenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-2-(1-methylpiperidin-4-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 633.7 (M+1) ⁺ .
241	 5-isopropoxy-6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)-5-methylphenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-2-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)isoindolin-1-one	MS (ES ⁺): 677.8 (M+1) ⁺ .
242	 N6-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)-5-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine	MS (ES ⁺): 578.7 (M+1) ⁺ .

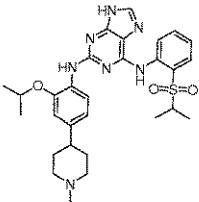
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
243	 N6-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)-5-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine	MS (ES ⁺): 578.7 (M+1) ⁺
244	 N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 562.3 (M+1) ⁺
245	 2-(4-(3-isopropoxy-4-(6-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-9H-purin-2-ylamino)phenyl)piperidin-1-yl)ethanol	MS (ES ⁺): 593.7 (M+1) ⁺

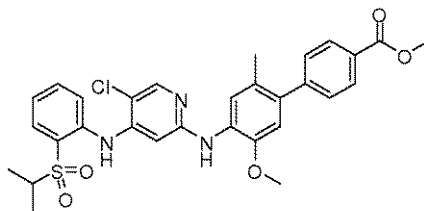
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

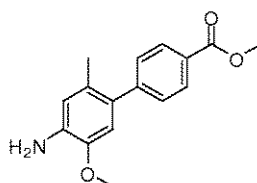
	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
246	 N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N6-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-9H-purine-2,6-diamine	MS (ES ⁺): 563.7 (M+1) ⁺

Example 17

Methyl 4'-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyridin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxylate (254)



Step 1: Methyl 4'-amino-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxylate

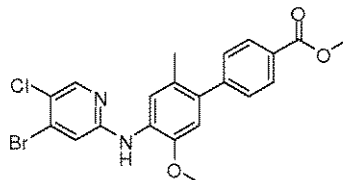


[0138] Methyl 4'-amino-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxylate; MS m/z 272.1 (M+1), may be synthesized following the procedures previously described (Example 7, Steps 1 and 2) using appropriate reagents.

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

Step 2: Methyl 4'-(4-bromo-5-chloropyridin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxylate



[0139] Methyl 4'-amino-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxylate generated in Step 1 (200 mg, 0.75 mmol), 2,4-dibromo-5-chloropyridine (222 mg, 0.82 mmol, 1.1 equiv), Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0.02 mmol, 0.025 equiv.), xantphos (22 mg, 0.04 mmol, 0.05 equiv.), and Cs₂CO₃ (365 mg, 1.1 mmol, 1.5 equiv.) are added to THF (5 mL). The resulting mixture is bubbled with N₂ gas for 5 minutes and then heated at 150 °C for 4 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted into EtOAc and washed with H₂O. The EtOAc layer is dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (hexanes-EtOAc) affords Methyl 4'-(4-bromo-5-chloropyridin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxylate; MS m/z 461.0 (M+1).

Step 3: Methyl 4'-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyridin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxylate (254)

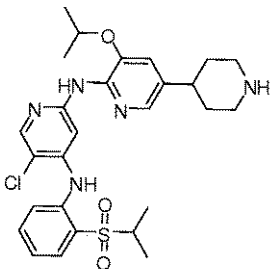
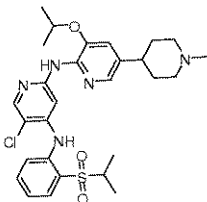
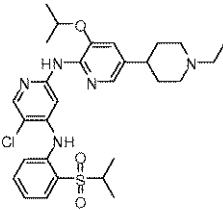
[0140] Methyl 4'-(4-bromo-5-chloropyridin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxylate generated in Step 2 (9 mg, 0.022 mmol), 2-(isopropylsulfonyl)aniline (4 mg, 0.022 mmol, 1 equiv), Pd₂(dba)₃ (1.7 mg, 0.002 mmol, 0.1 equiv.), 2-(Dicyclohexylphosphino)-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl (1.8 mg, 0.004 mmol, 0.2 equiv.), and Sodium *tert*-butoxide (2.7 mg, 0.028 mmol, 1.3 equiv.) are added to THF (1 mL). The resulting mixture is bubbled with N₂ gas for 5 minutes and then heated at 150 °C for 4 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture is diluted into EtOAc and washed with H₂O. The EtOAc layer is dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Silica gel chromatography (hexanes-EtOAc) affords Methyl 4'-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyridin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxylate (**254**); MS m/z 580.2 (M+1).

[0141] Exemplary compounds of the invention are set forth below. Table 3 shows exemplary compounds of Formula (5).

WO 2008/073687

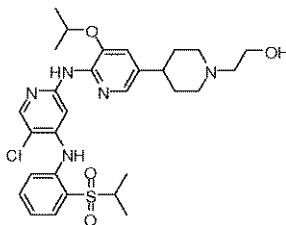
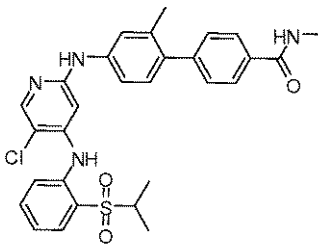
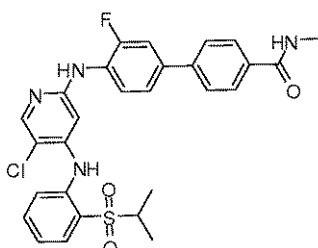
PCT/US2007/085304

Table 3

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
247	 5-chloro-N2-(3-isopropoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyridine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 544.2 (M+1) ⁺ .
248	 5-chloro-N2-(3-isopropoxy-5-(1-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyridine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 558.2 (M+1) ⁺ .
249	 5-chloro-N2-(5-(1-ethylpiperidin-4-yl)-3-isopropoxypyridin-2-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyridine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .

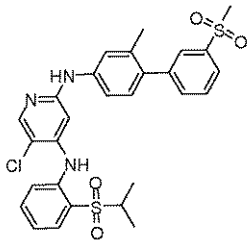
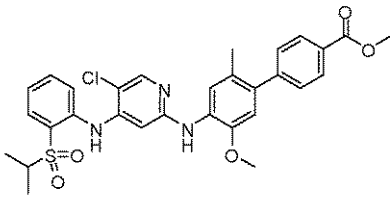
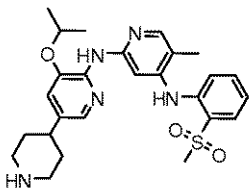
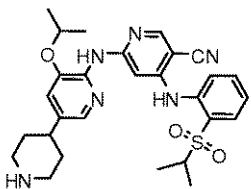
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
250	 2-(4-(6-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyridin-2-ylamino)-5-isopropoxy)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)ethanol	MS (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .
251	 4'-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyridin-2-ylamino)-N,2'-dimethylbiphenyl-4-carboxamide	MS (ES ⁺): 549.2 (M+1) ⁺ .
252	 4'-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyridin-2-ylamino)-3'-fluoro-N-methylbiphenyl-4-carboxamide	MS (ES ⁺): 553.1 (M+1) ⁺ .

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

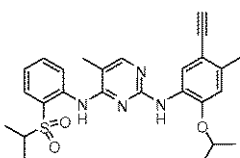
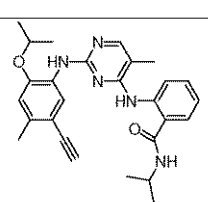
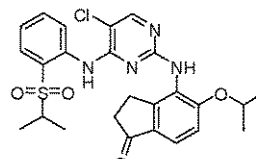
	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
253	 5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methyl-3'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)pyridine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 570.1 (M+1) ⁺ .
254	 Methyl 4'-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyridin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxylate	MS m/z 580.2 (M+1) ⁺ .
255	 N2-(3-isopropoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)-5-methyl-N4-(2-(methylsulfonyl)phenyl)pyridine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 495.6 (M+1) ⁺ .
256	 6-(3-isopropoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-ylamino)-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)nicotinonitrile	MS (ES ⁺): 534.6 (M+1) ⁺ .

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

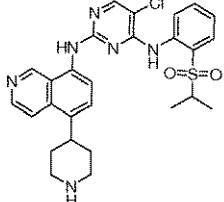
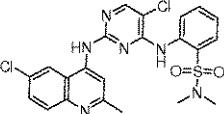
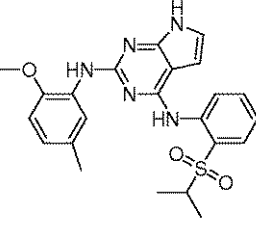
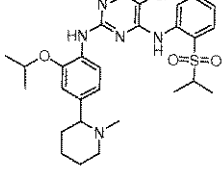
[0142] Table 4 shows other compounds which may be useful treating, ameliorating or preventing a condition which responds to inhibition of anaplastic lymphoma kinase (ALK) activity, focal adhesion kinase (FAK), zeta-chain-associated protein kinase 70 (ZAP-70), insulin-like growth factor (IGF-1R).

Table 4

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
257	 N2-(5-Ethynyl-2-isopropoxy-4-methyl-phenyl)-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 479.2 (M+1) ⁺ .
258	 2-(2-(5-ethynyl-2-isopropoxy-4-methylphenylamino)-5-methylpyrimidin-4-ylamino)-N-isopropylbenzamide	MS (ES ⁺): 458.6 (M+1) ⁺ .
259	 4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2,3-dihydro-5-isopropoxyinden-1-one	MS (ES ⁺): 515.1 (M+1) ⁺ .

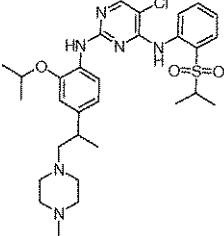
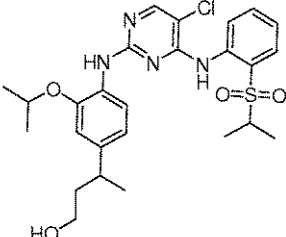
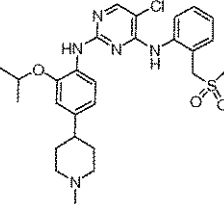
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
260	 5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(5-(piperidin-4-yl)isoquinolin-8-yl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 537.1 (M+1) ⁺ .
261	 2-[5-Chloro-2-(6-chloro-2-methyl-quinolin-4-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 8.34-8.37 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82-7.9 (m, 3H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 1H), 2.69 (s, 6H), 2.54 (s, 3H). MS (ES ⁺): 503.0 (M+1) ⁺ .
262	 N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 451.5 (M+1) ⁺ .
263	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .

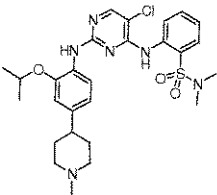
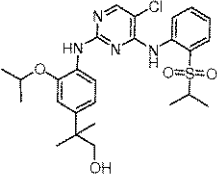
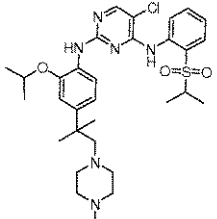
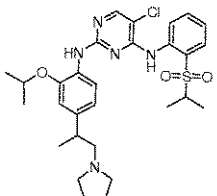
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
264	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 601.2 (M+1) ⁺ .
265	 3-(4-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)butan-1-ol	MS (ES ⁺): 533.1 (M+1) ⁺ .
266	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(methylsulfonylmethyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 544.1 (M+1) ⁺ .

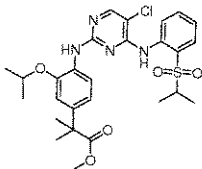
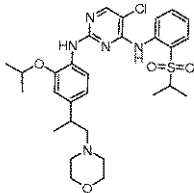
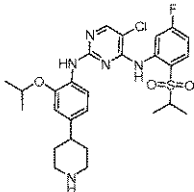
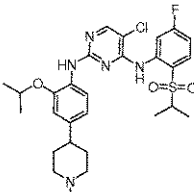
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
267	 2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 559.1 (M+1) ⁺ .
268	 2-(4-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)-2-methylpropan-1-ol	MS (ES ⁺): 533.1 (M+1) ⁺ .
269	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(2-methyl-1-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 615.3 (M+1) ⁺ .
270	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 572.2 (M+1) ⁺ .

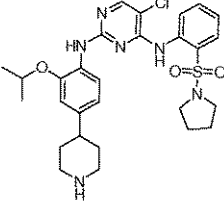
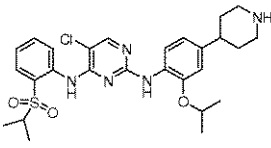
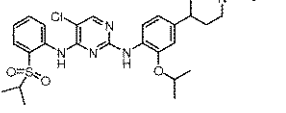
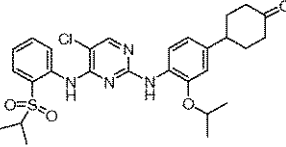
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
271	 Methyl 2-(4-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)-2-methylpropanoate	MS (ES ⁺): 561.1 (M+1) ⁺ .
272	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-morpholinopropan-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 588.2 (M+1) ⁺ .
273	 5-chloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-isopropoxy-4-(piperidin-4-yl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 562.1 (M+1) ⁺ .
274	 5-chloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 576.2 (M+1) ⁺ .

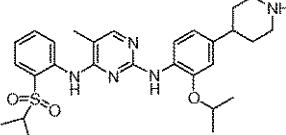
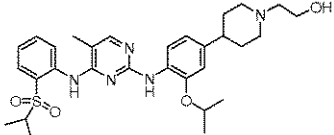
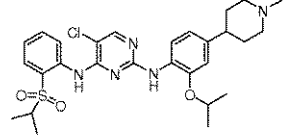
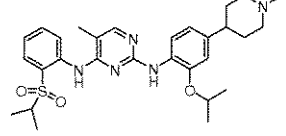
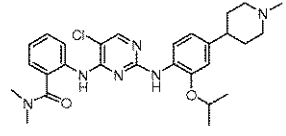
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
275	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 571.1 (M+1) ⁺ .
276	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 544.1 (M+1) ⁺ .
277	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-(1-methylpiperidin-4-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 641.3 (M+1) ⁺ .
278	 4-(4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)cyclohexanone	MS (ES ⁺): 557.1 (M+1) ⁺ .

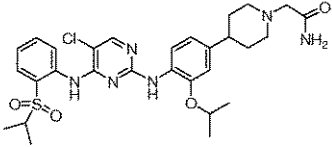
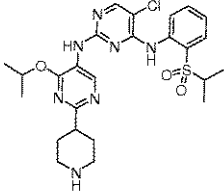
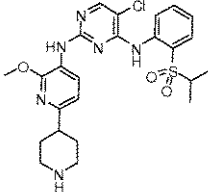
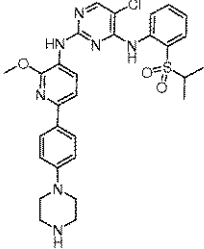
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
279	 N2-(2-isopropoxy-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 524.2 (M+1) ⁺ .
280	 2-(4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)piperidin-1-ylethanol	MS (ES ⁺): 568.7 (M+1) ⁺ .
281	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 558.1 (M+1) ⁺ .
282	 N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 538.7(M+1) ⁺ .
283	 2-(2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzamide	MS (ES ⁺): 523.0 (M+1) ⁺ .

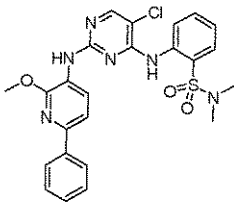
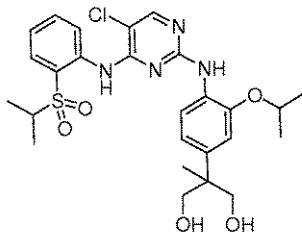
WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
284	 2-(4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)piperidin-1-ylacetamide	MS (ES ⁺): 601.1 (M+1) ⁺ .
285	 5-chloro-N2-(4-isopropoxy-2-(piperidin-4-yl)pyrimidin-5-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 546.1 (M+1) ⁺ .
286	 5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-6-(piperidin-4-yl)pyridin-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 517.1 (M+1) ⁺ .
287	 5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-6-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)pyridin-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine	MS (ES ⁺): 594.1 (M+1) ⁺ .

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

	Structure	Physical Data ¹ H NMR 400 MHz (DMSO-d ₆) and/or MS (m/z)
288	 2-(5-chloro-2-(2-methoxy-6-phenylpyridin-3-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide	MS (ES ⁺): 511.1 (M+1) ⁺ .
289	 2-(4-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)-2-methylpropane-1,3-diol	MS (ES ⁺): 548.1 (M+1) ⁺ .

[0143] Compounds of the present invention may be assessed for their ability to inhibit ALK using assays described below, as well as other assays known in the art.

Ba/F3 cell line panel and reagents

[0144] Ba/F3 is a murine IL-3-dependent pro-B lymphoma cell line. Parental Ba/F3 cells are used to generate a panel of sublines whose proliferation and survival is rendered IL-3-independent by stable transduction with individual tyrosine kinases activated by fusion with the amino-terminal portion of TEL (amino acid 1-375) or BCR. In order to generate Ba/F3 cell lines transformed by Tel-Tyrosine Kinase (TK) fusions, parental Ba/F3 cells are infected with a retrovirus harboring each kinase domain and subjected to puromycin selection and IL-3 withdrawal to obtain IL-3-independent, transformed Ba/F3 cells.

[0145] Each transformed Ba/F3 cells are cultured in RPMI-1640 media (Gibco Cat #11875093, Carlsbad, CA) supplemented with 10% FBS (Hyclone Cat #SV30014.03, Logan,

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

UT), 4.5 g/L glucose (Sigma #G5400, St.Louis, MO), 1.5 g/L sodium bicarbonate (Biowhittaker #17-613E, Walkersville, MD) and Pen/Strep (Gibco #10378-016, Carlsbad, CA). Cells are splitted twice weekly.

Ba/F3 cell viability inhibition assay

[0146] The potency of test compounds against various Tel-TK transformed Ba/F3 lines is determined as follows. Exponentially growing BaF3 Tel-TK cells are diluted in fresh medium to 75,000 cells/mL and seeded into 384-well plates (3750 cells/well) at 50 μ L/well using a μ Fill liquid dispenser (BioTek, Winooski, VT, USA). Duplicate plates are run for each cell line. Test and control compounds are serially diluted with DMSO and arrayed in a polypropylene 384-well plate. 50 nL of compound is transferred into the assay plates using a pin-transfer device, and the plates are incubated at 37 °C (5% CO₂) for 48 hours. 25 μ L Bright-Glo (Promega, Madison, WI, USA) is added and luminescence is quantified using Analyst GT (Perkin Elmer, Wellesley, MA). Custom curve-fitting software is used to produce a logistic fit of percent cell viability as a function of the logarithm of inhibitor concentration. The IC₅₀ is interpolated as the concentration of compound needed to reduce cell viability to 50% of a DMSO control. Parental Ba/F3 cells that are maintained and cultured in presence of IL-3 (1 ng/ml in final) are diluted in fresh medium containing IL-3 (1 ng/ml in final) to 75,000 cells/mL following the same procedure as described above.

Kapas 299 cellular assay

[0147] Luciferized Karpas 299 (Karpas299-Luc) is generated by infecting retrovirus encoding luciferase gene, and cultured in RPMI-1649 medium supplemented with 10% FBS, 1% P/S/L-Glu. At day 1, cells are harvested and resuspended at density of 150,000 cells/ml (cell number is measured using ViCell (BD)). Cells are dispensed from a diluted suspension into a 384-well assay plate in 50 μ l volume using μ Fill (Bio-TEK). Serially diluted compounds (in DMSO) are transferred into plate using 50 nL pinhead. Assay plates are incubated at 37 °C for 48 hours. At day 4, 25 μ L/well of Bright-Glo reagent (Promega) is added using μ Fill (Bio-TEK). Within 30 minutes, a luciferase signal is measured using Analyst GT in default setting for luminescence detection.

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

Enzymatic HTRF assay

[0148] ALK enzyme and IGF1R and INSR are purchased from Upstate. Following reagents are prepared in-house; 10 x kinas buffer (KB) (200 mM Tris (pH 7.0), 100 mM MgCl₂, 30 mM MnCl₂, 50 mM NaVO₄), 10 mM ATP, 100 mg/ml BSA, 0.5 M EDTA, 4 M KF. Proxiplate-384 from Perkin-Elmer is used for set up assay. All the HTRF reagents including substrate (Biotin-poly-GT (61GT0BLB), Mab PT66-K, (61T66KLB), Streptavidin-XL^{ent} (611SAXLB)) are purchased from CIS-US, Inc.

[0149] The substrate/ATP mix is prepared by adding ATP (final concentration, 3 μ M) and biotinylated poly-GT (final concentration, 10 ng/ μ l) into 1x KB, and dispensed into Proxiplate-384 at 5 μ l/well using μ Fill (Bio-TEK). Serially diluted compounds (in DMSO) are transferred into plate using 50 nL pinhead. 5 μ L of prepared Enzyme mix (enzyme (final concentration, 5 ng/ μ l), mixed with BSA and DTT in 1x KB) is added to initiate kinase reaction using μ Fill (Bio-TEK). Assay plate is incubated at room temperature for 2 hours. Detection mix is prepared by adding both Mab PT66-K and Streptavidin-XL^{ent} into 0.5 x KB solution containing KF (final concentration, 125 mM), EDTA (final concentration, 50 mM) and BSA (final concentration, 100 μ g/ml) in. At the end of reaction, 10 μ L of detection mix is added and incubated for 30 minutes at room temperature before measurement. HTRF signal is detected using Analyst-GT (molecular dynamic).

Reporter assay in U2OS cells using RE1-pGL3 for IGF1-S3-5 or INSR-S3-5

[0150] Seed 10M cells / T175 Flask in Mc Coy 10% FBS and 4 days later, suck off media and add fresh media. Next day (5 days after seeding), trypsinize cells, wash once with PBS, then resuspend cells in Mc-Coy media 4% delipidated serum with P/S/G. Count cells and dilute to 400,000 cells/ml.

[0151] For 95 ml of cells (400000 cells/ml (40M)), prepare the following DNA/Fugene6 mix: 5 ml Mc-Coy media without serum; 120 μ g DNA mix (20 μ g IGF1R-S3-5 or INSR-S3-5+100 μ g RE1-pGL3); and 240 μ L Fugene6 reagent. Incubate DNA/ Fugene6 mix for 15 min before adding it to cells in 4% delipidated serum. Dispense 50 μ L / well in 384 well plate. 22-24h later, add 50 nL of serially diluted compounds using pinhead. 30 min later, add 2 μ L of 26X IGF1 (or 100X Insulin) dose diluted in Mc-Coy 4% delipidated serum using μ -Fill. 30 hours later, add 25 μ L 100% bright-glo and read on Analyst-GT for measuring luminescence.

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

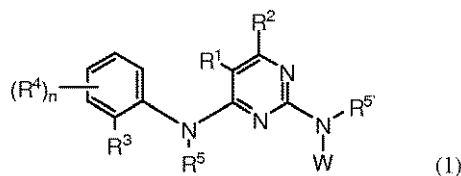
[0152] It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference for all purposes.

WO 2008/073687

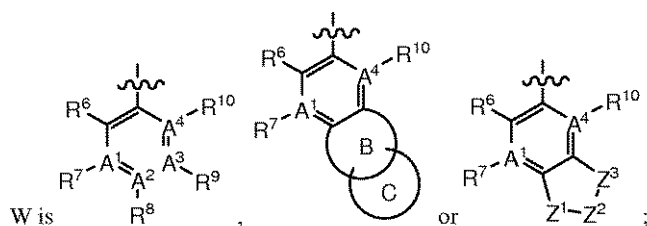
PCT/US2007/085304

Claims

1. A compound having Formula (1):



or pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein



A^1 and A^4 are independently C or N;

each A^2 and A^3 is C, or one of A^2 and A^3 is N when R^6 and R^7 form a ring;

B and C are independently an optionally substituted 5-7 membered carbocyclic ring,

aryl, heteroaryl or heterocyclic ring containing N, O or S;

Z^1 , Z^2 and Z^3 are independently NR^{11} , $C=O$, $CR-OR$, $(CR_2)_{1,2}$ or $=C-R^{12}$;

R^1 and R^2 are independently halo, OR^{12} , $NR(R^{12})$, SR^{12} , or an optionally substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; or one of R^1 and R^2 is H;

R^3 is $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ or cyano;

R^4 , R^6 , R^7 and R^{10} are independently an optionally substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; OR^{12} , $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12} , $(CR_2)_pR^{13}$ or X; or R^4 , R^7 and R^{10} are independently H;

R , R^5 and $R^{5'}$ are independently H or C_{1-6} alkyl;

R^8 and R^9 are independently C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo or X, or one of R^8 and R^9 is H when R^1 and R^2 form a ring; and provided one of R^8 and R^9 is X;

alternatively, R^1 and R^2 , or R^6 and R^7 , R^7 and R^8 , or R^9 and R^{10} , when attached to a carbon atom may form an optionally substituted 5-7 membered monocyclic or fused carbocyclic ring, aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S; or R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} are absent when attached to N;

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

R^{11} is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$, $(CR_2)_pCONRR^{12}$ or $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$;

R^{12} and R^{13} are independently an optionally substituted 3-7 membered saturated or partially unsaturated carbocyclic ring, or a 5-7 membered heterocyclic ring comprising N, O and/or S; aryl or heteroaryl; or R^{12} is H, C_{1-6} alkyl;

X is $(CR_2)_qY$, cyano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ or $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y is an optionally substituted 3-12 membered carbocyclic ring, a 5-12 membered aryl, or a 5-12 membered heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S and attached to A^2 or A^3 or both via a carbon atom of said heteroaryl or heterocyclic ring when q in $(CR_2)_qY$ is 0; and n, p and q are independently 0-4.

2. The compound of claim 1, wherein R^1 is halo or C_{1-6} alkyl;

R^2 is H or NH_2 ; or

R^1 and R^2 together form an optionally substituted 5-6 membered aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising 1-3 nitrogen atoms.

3. The compound of claim 1 or claim 2, wherein R^3 is SO_2R^{12} , SO_2NH_2 , SO_2NRR^{12} , CO_2NH_2 , $CONRR^{12}$, $CO_{1-2}R^{12}$, or cyano; and

R^{12} is C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkenyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl or azetidiny.

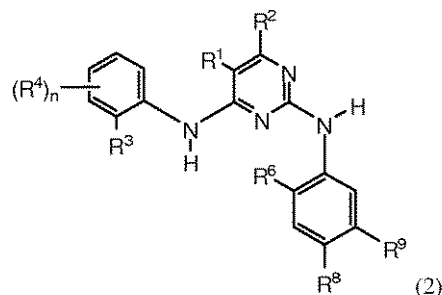
4. The compound of any one of claims 1-3, wherein R^5 , R^8 , R^7 and R^{10} are independently H, and n is 0.

5. The compound of any one of claims 1-3, wherein R^6 is OR^{12} , and R^{12} is C_{1-6} alkyl.

6. The compound of any one of claims 1-3, wherein said compound is of Formula (2):

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304



wherein R^1 is halo or C_{1-6} alkyl;

R^2 is H; or

R^1 and R^2 together form an optionally substituted 5-6 membered heteroaryl or heterocyclic ring comprising one or two nitrogen atoms;

R^6 is isopropoxy or methoxy;

one of R^8 and R^9 is $(CR_2)_qY$ and the other is C_{1-6} alkyl, cyano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$ or $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$;

Y is an optionally substituted C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkenyl, or phenyl; or Y is pyridyl, pyrazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, benzimidazolyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidyl, heptamethyleneimine or octamethyleneimine, each of which is attached to the phenyl ring via a carbon atom when q in $(CR_2)_qY$ is 0;

n is 0-1; and

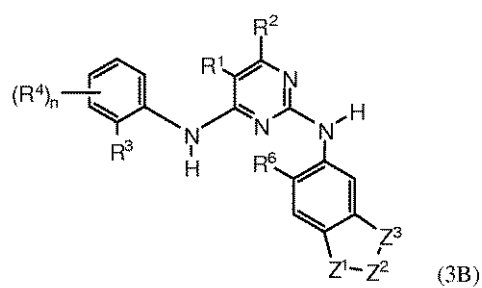
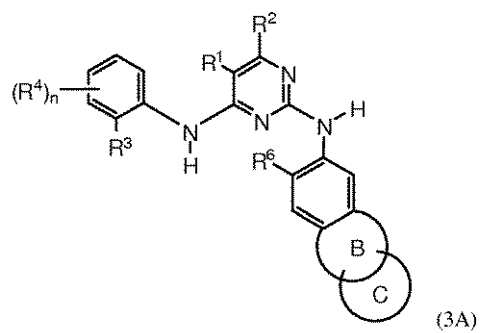
q is 0-4.

7. The compound of claim 6, wherein one of R^8 and R^9 is $(CR_2)_qY$ and the other is C_{1-6} alkyl; and n and q are independently 0.

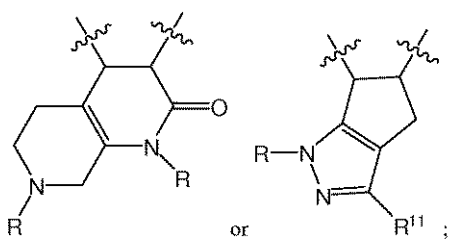
8. The compound of claim 1, wherein said compound is of Formula (3A) or (3B):

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304



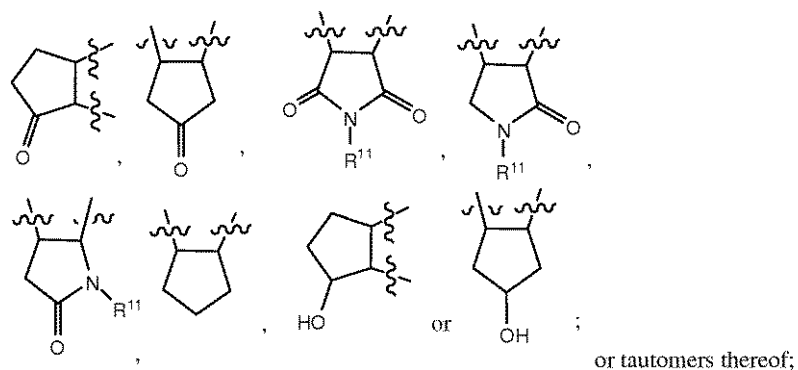
wherein B and C together form



Z^1 , Z^2 and Z^3 together form

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304



R^1 is halo or C_{1-6} alkyl;

R^2 is H; or

R^1 and R^2 together form an optionally substituted 5-7 membered carbocyclic ring, aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S; and

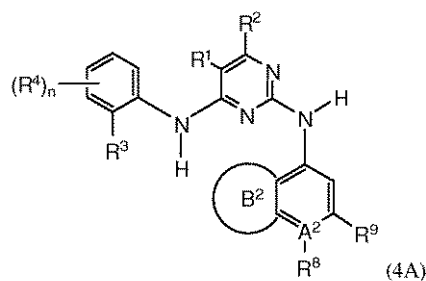
R^6 is isopropoxy or methoxy.

9. The compound of claim 8, wherein each R^{11} is $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$ or $(CR_2)_pCONRR^{12}$;

R and R^{12} are independently H or C_{1-6} alkyl; and

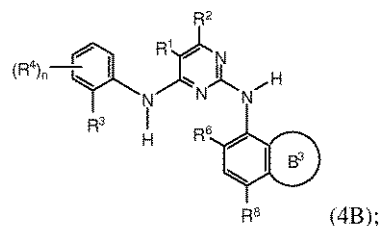
R^{13} is an optionally substituted piperidinyl, azetidyl, tetrahydropyranyl, cyclohexyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, heptamethyleneimine, octamethyleneimine, a bicyclic amine or diamine derivative, quinuclidin-3-yl, 8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-6-yl], or 9-methyl-9-aza-bicyclo[4.2.1]nonan-7-yl.

10. The compound of claim 1, wherein said compound is of Formula (4A) or Formula (4B):



WO 2008/073687

PCT/US2007/085304



wherein R^1 is halo or C_{1-6} alkyl;

R^2 is H; or

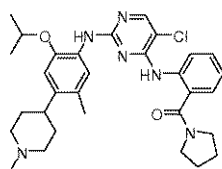
R^1 and R^2 together form an optionally substituted 5-7 membered carbocyclic ring, aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S;

R^6 is isopropoxy or methoxy; and

B^2 and B^3 are independently an optionally substituted 5-6 membered aryl or heteroaryl containing N, O or S.

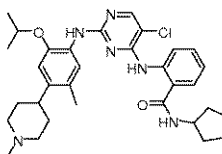
11. The compound of claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of

1



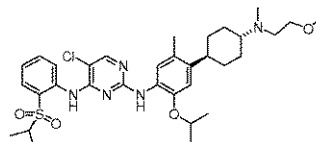
2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)phenyl(pyrrolidin-1-yl)methanone

2



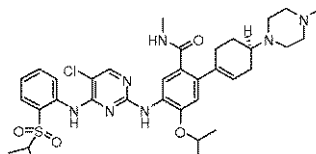
2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N-cyclopentylbenzamide

124



N2-(4-((1r,4r)-4-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

125

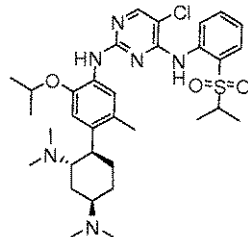


5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-((R)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohex-1-enyl)benzamide

WO 2008/073687

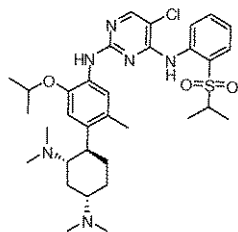
PCT/US2007/085304

3



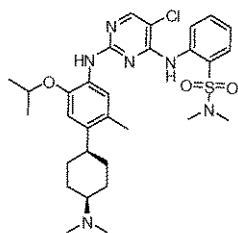
N2-(4-((1R,2S,4R)-2,4-bis(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

4



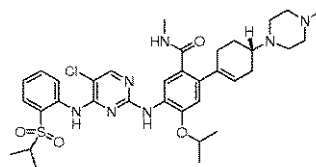
N2-(4-((1R,2S,4S)-2,4-bis(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

5



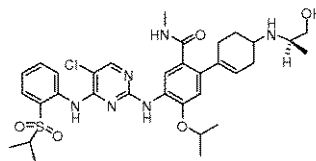
2-(5-chloro-2-(4-((1S,4S)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

126



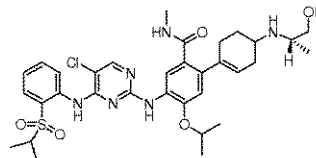
5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-((S)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohex-1-enyl)benzamide

127



2-(4-((R)-1-hydroxypropan-2-ylamino)cyclohex-1-enyl)-5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methylbenzamide

128

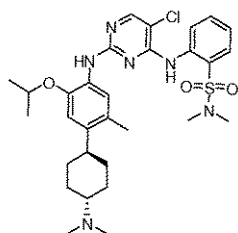


2-(4-((S)-1-hydroxypropan-2-ylamino)cyclohex-1-enyl)-5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methylbenzamide

WO 2008/073687

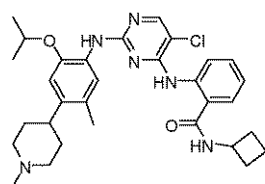
PCT/US2007/085304

6



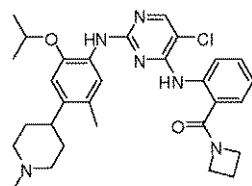
2-(5-chloro-2-(4-((1r,4r)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

7



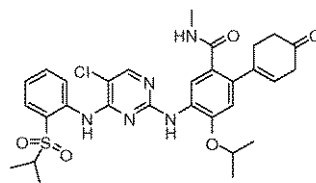
2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N-cyclobutylbenzamide

8



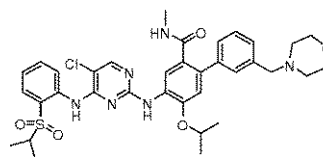
azetidin-1-yl(2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)phenyl)methanone

129



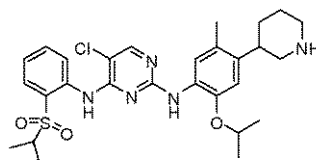
5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(4-oxocyclohex-1-enyl)benzamide

130



5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-isopropoxy-5-(N-methylcarboxamido)-4-(3-methyl-4-(3-morpholinomethyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

131

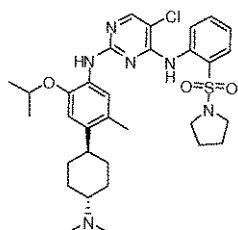


5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

WO 2008/073687

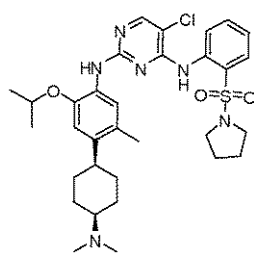
PCT/US2007/085304

9



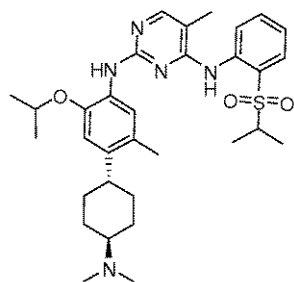
5-chloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

10



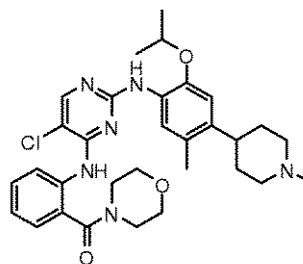
5-chloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

11



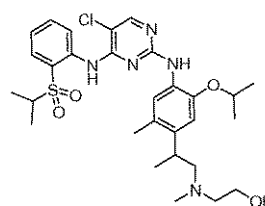
N2-(4-((1r,4r)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

132



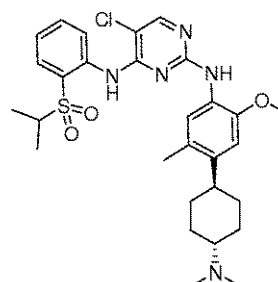
(2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)phenyl)(morpholino)methanone

133



2-((2-(4-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-methylphenyl)propyl)(methylamino)ethanol

134

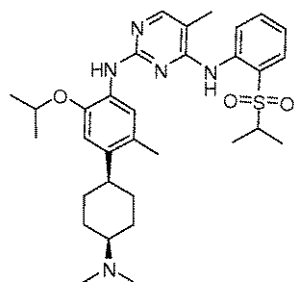


5-chloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-methoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

WO 2008/073687

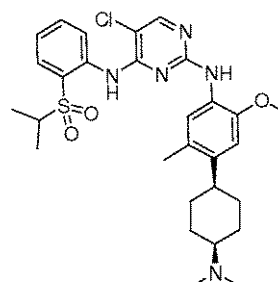
PCT/US2007/085304

12



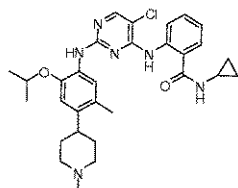
N2-(4-((1s,4s)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

135



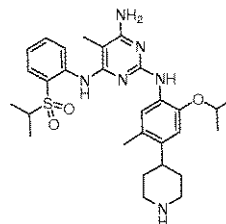
5-chloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-methoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

13



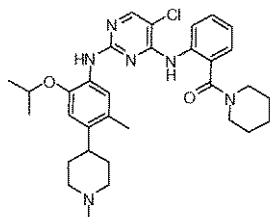
2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N-cyclopropylbenzamide

136



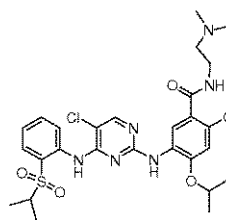
N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4,6-triamine

14



(2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)phenyl)(piperidin-1-yl)methanone

137

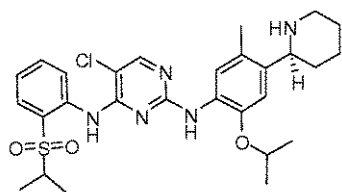


5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-chloro-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-isopropoxybenzamide

WO 2008/073687

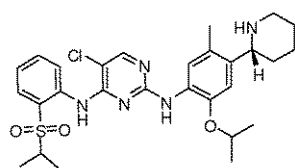
PCT/US2007/085304

15



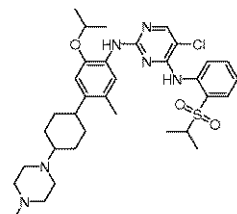
(S)-5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

16



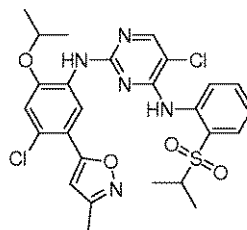
(R)-5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

17



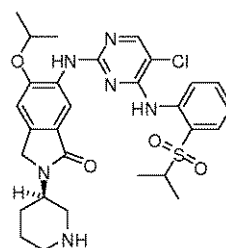
(*cis,trans*) 5-Chloro-N2-{2-isopropoxy-5-methyl-4-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-cyclohexyl]-phenyl}-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

138



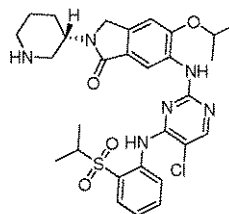
5-chloro-N2-(4-chloro-2-isopropoxy-5-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

139



6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-((R)-piperidin-3-yl)isoindolin-1-one

140

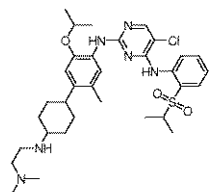


6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-((S)-piperidin-3-yl)isoindolin-1-one

WO 2008/073687

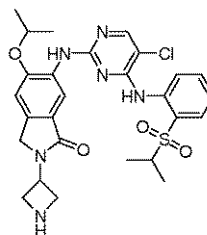
PCT/US2007/085304

18



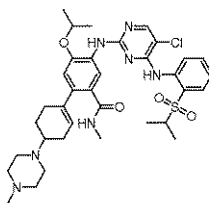
(*cis,trans*) 5-chloro-N2-{4-[4-(2-dimethylamino-ethyl amino)-cyclohexyl]-2-isopropoxy-5-methyl-phenyl}-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

141



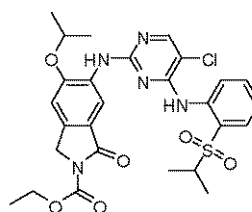
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-(azetidin-3-yl)-5-isopropoxyisindolin-1-one

19



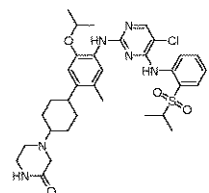
5-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-4-isopropoxy-N-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-cyclohex-1-enyl]-benzamide

142



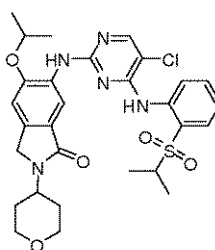
Ethyl 6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisindoline-2-carboxylate

20



4-[4-(4-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-cyclohexyl]-piperazin-2-one

143

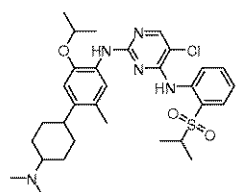


6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5-isopropoxyisindolin-1-one

WO 2008/073687

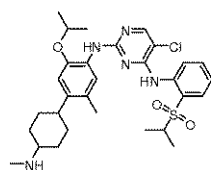
PCT/US2007/085304

21



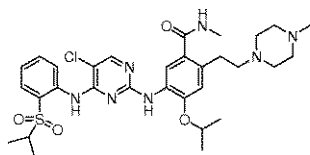
5-Chloro-N2-[4-(4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methyl-phenyl]-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

22



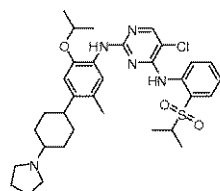
5-Chloro-N2-[2-isopropoxy-5-methyl-4-(4-methylamino-cyclohexyl)-phenyl]-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

23



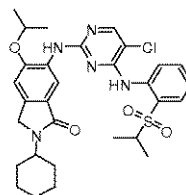
5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)benzamide

24



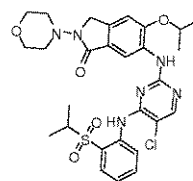
5-Chloro-N2-[2-isopropoxy-5-methyl-4-(4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-phenyl]-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

144



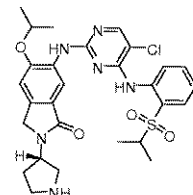
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-cyclohexyl-5-isopropoxyisoindolin-1-one

145



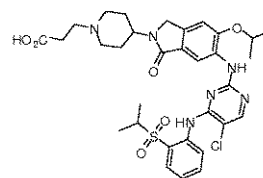
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-morpholinoisoindolin-1-one

146



6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-((S)-pyrrolidin-3-yl)isoindolin-1-one

147

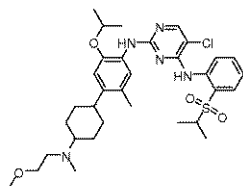


3-(4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidin-1-yl)propanoic acid

WO 2008/073687

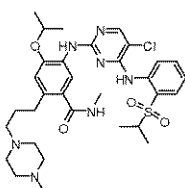
PCT/US2007/085304

25



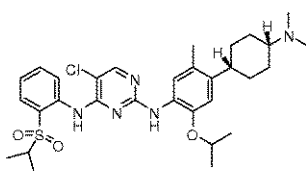
5-Chloro-N2-(2-isopropoxy-4-{4-[(2-methoxy-ethyl)-methyl-amino]-cyclohexyl}-5-methyl-phenyl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

26



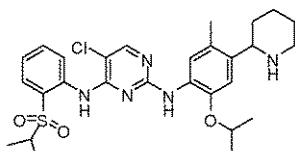
5-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-4-isopropoxy-N-methyl-2-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)-propyl]-benzamide

27



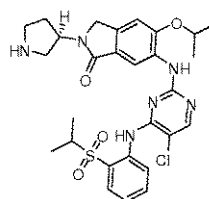
5-chloro-N2-(4-((1s,4s)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

28



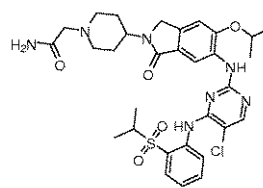
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

148



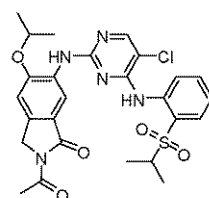
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-((R)-pyrrolidin-3-yl)isoindolin-1-one

149



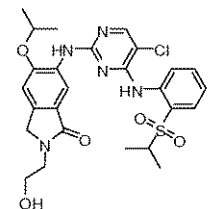
2-[4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl-amino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-1-yl]-acetamide

150



6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-acetyl-5-isopropoxyisoindolin-1-one

151

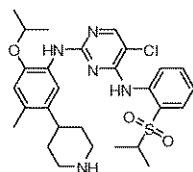


6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-(2-hydroxyethyl)-5-isopropoxyisoindolin-1-one

WO 2008/073687

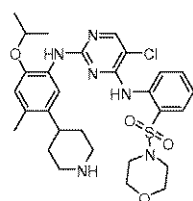
PCT/US2007/085304

29



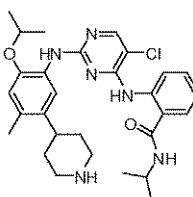
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl) pyrimidine-2,4-diamine

30



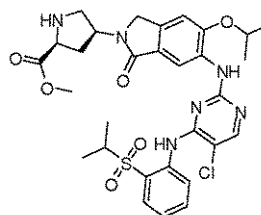
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2(morpholinosulfonamido)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

31



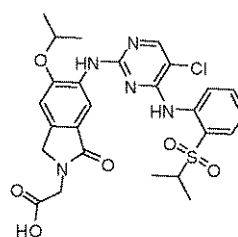
2-(2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(piperidin-4-yl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino)-N-isopropylbenzamide

152



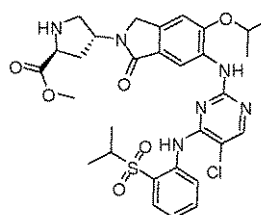
(2S,4S)-methyl 4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisindolin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate

153



2-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisindolin-2-yl)acetic acid

154

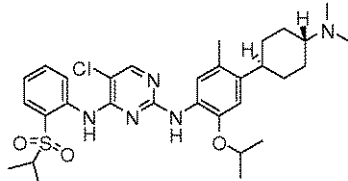


(2S,4R)-methyl 4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisindolin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate

WO 2008/073687

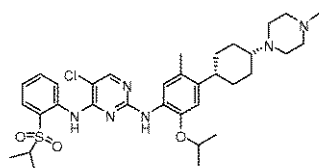
PCT/US2007/085304

32



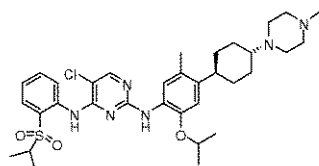
5-chloro-N2-(4-((1r,4r)-4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

33



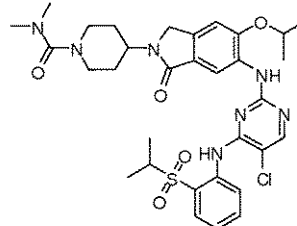
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-((1s,4s)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohexyl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

34



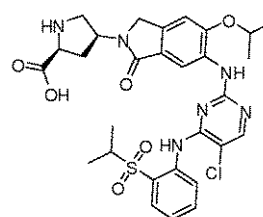
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-((1r,4r)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohexyl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

155



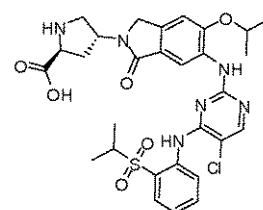
4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid dimethylamide

156



(2S,4S)-4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisindolin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid

157

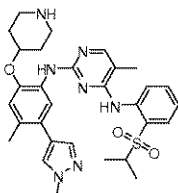


(2S,4R)-4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisindolin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylic acid

WO 2008/073687

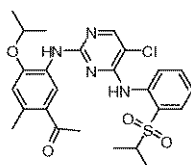
PCT/US2007/085304

35



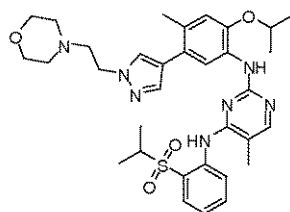
5-Methyl-N2-[4-methyl-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

36



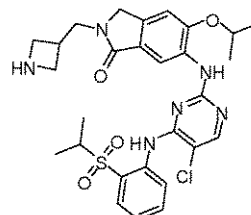
1-(5-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-4-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-ethanone

37



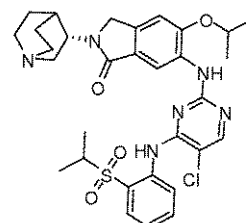
N2-[2-Isopropoxy-4-methyl-5-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-phenyl]-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

158



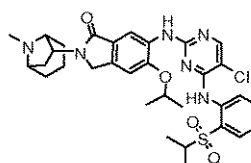
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-((azetidin-3-yl)methyl)-5-isopropoxyisoindolin-1-one

159



6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-((S)-quinuclidin-3-yl)isoindolin-1-one

160

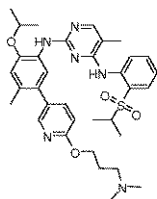


6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-(8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-yl)-2,3-dihydroisoindol-1-one

WO 2008/073687

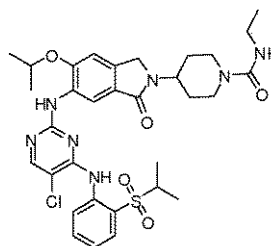
PCT/US2007/085304

38



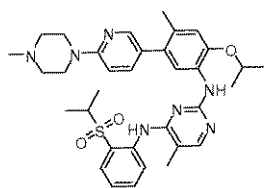
N2-(5-(6-(3-(dimethylamino)propoxy)pyridin-3-yl)-2-isopropoxy-4-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

161



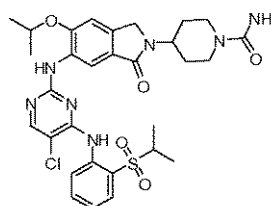
4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisindolin-2-yl)-N-ethylpiperidine-1-carboxamide

39



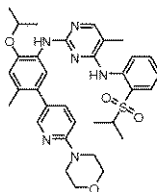
N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

162



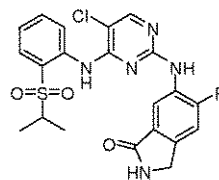
4-(6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-1-carboxamide

40



N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(6-morpholinopyridin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

163

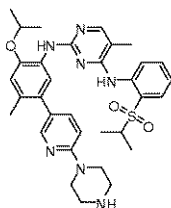


6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-fluoroisindolin-1-one

WO 2008/073687

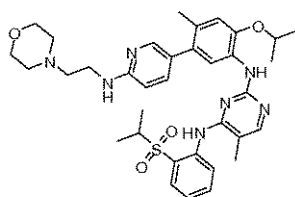
PCT/US2007/085304

41



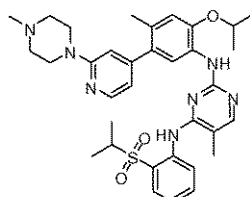
N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

42



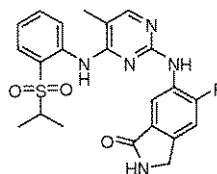
N2-(5-(6-(2-morpholinoethylamino)pyridin-3-yl)-2-isopropoxy-4-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

43



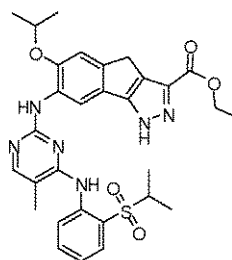
N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

164



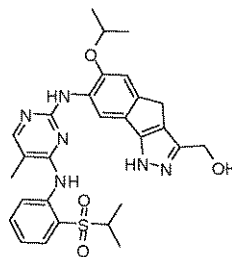
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-5-fluoroisoindolin-1-one

165



Ethyl 7-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-1,4-dihydro-6-isopropoxyindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylate

166

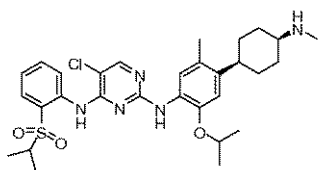


(7-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-1,4-dihydro-6-isopropoxyindeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)methanol

WO 2008/073687

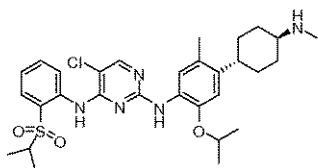
PCT/US2007/085304

44



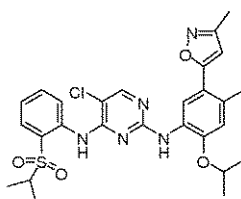
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-((1s,4s)-4-(methylamino)cyclohexyl) phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl) phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

45



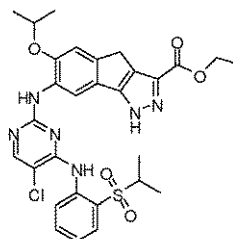
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-((1r,4r)-4-(methylamino)cyclohexyl) phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl) pyrimidine-2,4-diamine

46



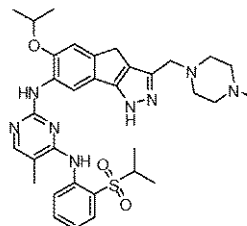
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

167



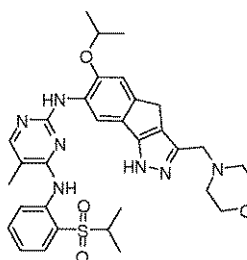
Ethyl 7-(4-(2-(isopropylsulfonyl) phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-1,4-dihydro-6-isopropoxyindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxylate

168



N2-(1,4-dihydro-6-isopropoxy-3-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)indeno[1,2-c]pyrazol-7-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

169

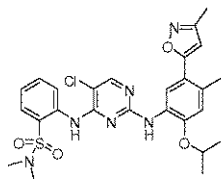


N2-(1,4-dihydro-6-isopropoxy-3-(morpholinomethyl) indeno[1,2-c]pyrazol-7-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl) phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

WO 2008/073687

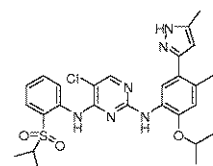
PCT/US2007/085304

47



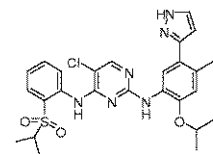
2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(3-methylisoxazol-5-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

48



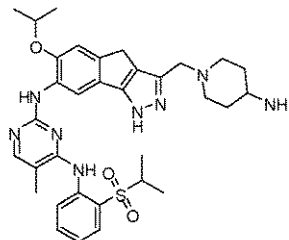
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

49



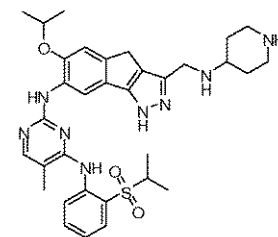
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

170



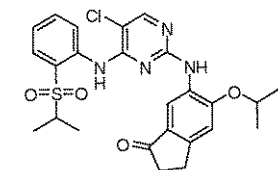
N2-(3-((4-aminopiperidin-1-yl)methyl)-1,4-dihydro-6-isopropoxyindeno[1,2-c]pyrazol-7-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

171



N2-(1,4-dihydro-6-isopropoxy-3-((piperidin-4-ylamino)methyl)indeno[1,2-c]pyrazol-7-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

172

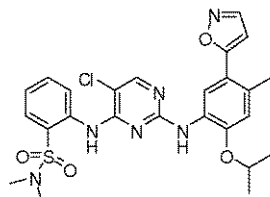


6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2,3-dihydro-5-isopropoxyinden-1-one

WO 2008/073687

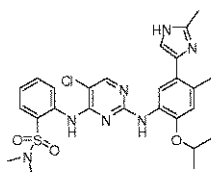
PCT/US2007/085304

50



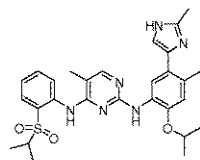
2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-(isoxazol-5-yl)-4-methylphenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

51



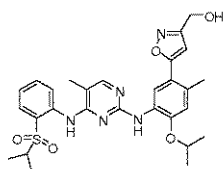
2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

52



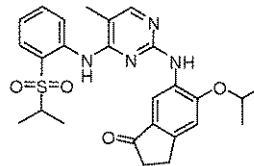
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

53



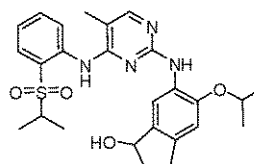
5-(5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-methylphenyl)isoxazol-3-ylmethanol

173



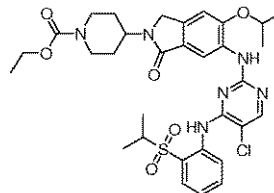
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-2,3-dihydro-5-isopropoxyinden-1-one

174



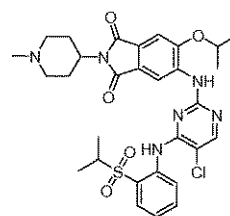
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-2,3-dihydro-5-isopropoxy-1H-inden-1-ol

175



4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

176

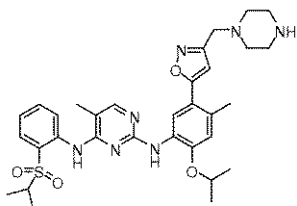


5-[5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-6-isopropoxy-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-isoindole-1,3-dione

WO 2008/073687

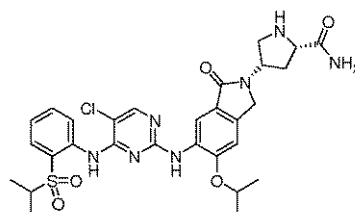
PCT/US2007/085304

54



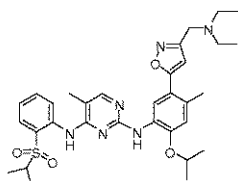
N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(3-((piperazin-1-yl)methyl)isoxazol-5-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

177



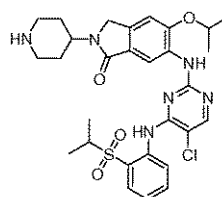
(2S, 4S)-4-(6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid amide

55



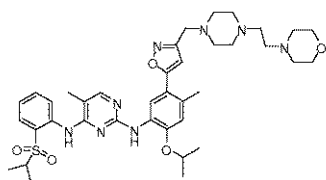
N2-(5-(3-((diethylamino)methyl)isoxazol-5-yl)-2-isopropoxy-4-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

178



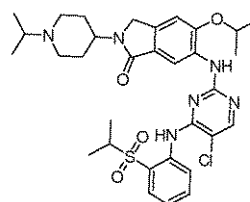
6-{5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino}-5-isopropoxy-2-piperidin-4-yl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

56



N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(3-((4-(2-morpholinoethyl)piperazin-1-yl)methyl)isoxazol-5-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

179

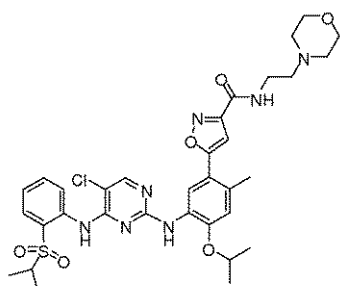


6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-(1-isopropylpiperidin-4-yl)isoindolin-1-one

WO 2008/073687

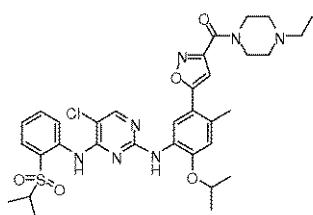
PCT/US2007/085304

57



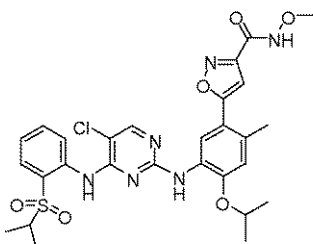
5-(5-(4-(2-(isopropylsulfonyl) phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-methylphenyl)-N-(2-morpholinoethyl)isoxazole-3-carboxamide

58



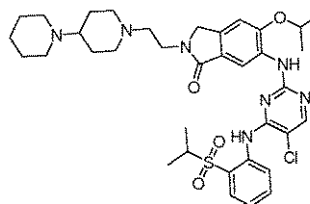
(5-(5-(4-(2-(isopropylsulfonyl) phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-methylphenyl)isoxazol-3-yl)(4-ethylpiperazin-1-yl)methanone

59



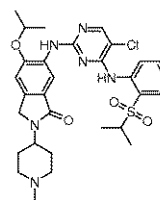
5-(5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-methylphenyl)-N-methoxyisoxazole-3-carboxamide

180



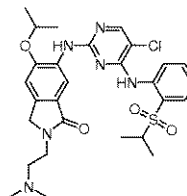
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-(2-(4-(piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)ethyl)isoindolin-1-one

181



6-[5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-5-isopropoxy-2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-2,3-dihydro-isoindol-1-one

182

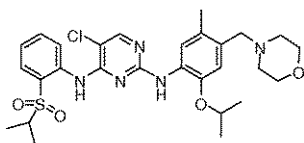


6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloro pyrimidin-2-ylamino)-2-(1-(2-(dimethylamino)ethyl) piperidin-4-yl)-5-isopropoxyisoindolin-1-one

WO 2008/073687

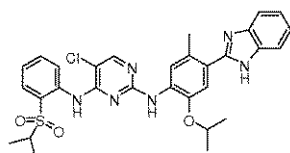
PCT/US2007/085304

60



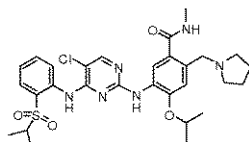
5-Chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

61



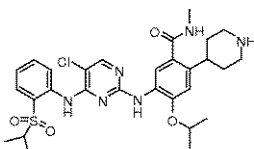
N2-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

62



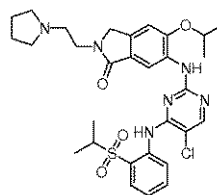
5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-((pyrrolidin-1-yl)methyl)benzamide

63



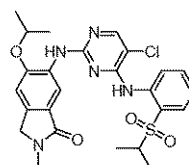
5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(piperidin-4-yl)benzamide

183



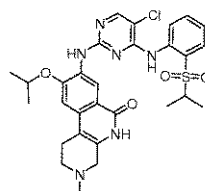
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)piperidin-4-yl)isoindolin-1-one

184



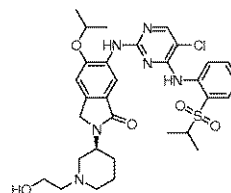
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-methylisoindolin-1-one

185



8-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-9-isopropoxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[c][1,7]naphthyridin-6(5H)-one

186

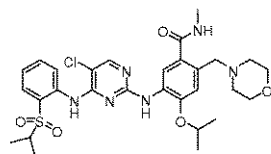


(S)-6-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)-5-isopropoxyisoindolin-1-one

WO 2008/073687

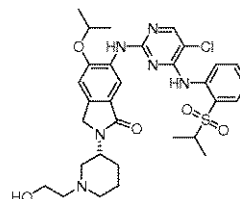
PCT/US2007/085304

64



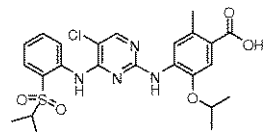
5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(morpholinomethyl)benzamide

187



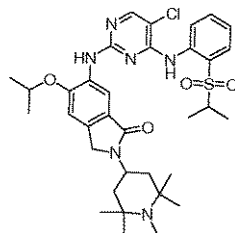
(R)-6-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)-5-isopropoxyisoindolin-1-one

65



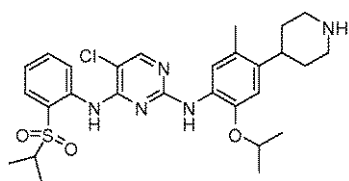
4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-methylbenzoic acid

188



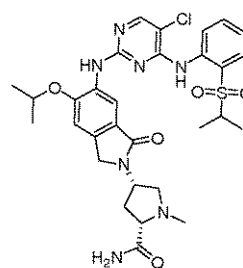
6-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-(1,2,2,6,6-pentamethylpiperidin-4-yl)isoindolin-1-one

66



5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

189

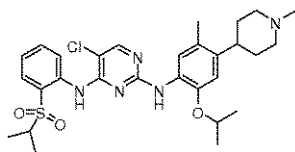


(2S,4S)-4-(6-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-1-oxoisoindolin-2-yl)-1-methylpyrrolidine-2-carboxamide

WO 2008/073687

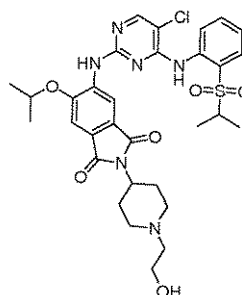
PCT/US2007/085304

67



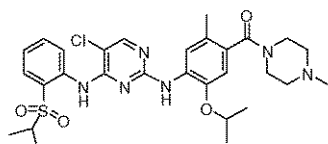
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

190



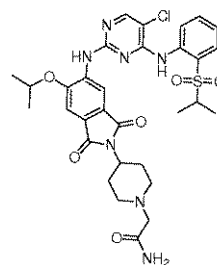
5-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl)-6-isopropoxyisoindoline-1,3-dione

68



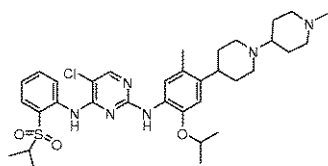
(4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-methylphenyl)(4-methylpiperazin-1-yl)methanone

191



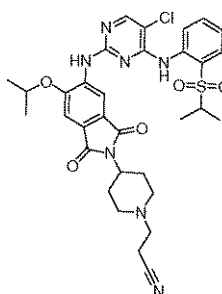
2-(4-(5-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-6-isopropoxy-1,3-dioxoisoindolin-2-yl)piperidin-1-yl)acetamide

69



5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

192

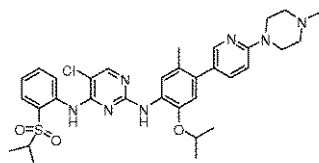


3-(4-(5-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-6-isopropoxy-1,3-dioxoisoindolin-2-yl)piperidin-1-yl)propanenitrile

WO 2008/073687

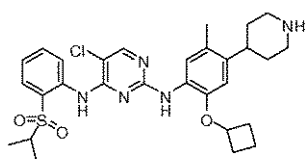
PCT/US2007/085304

70



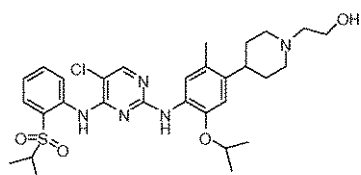
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

71



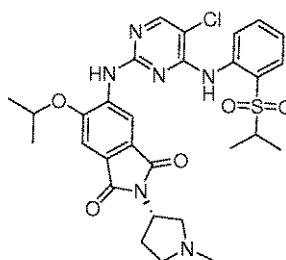
5-chloro-N2-(2-cyclobutoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

72



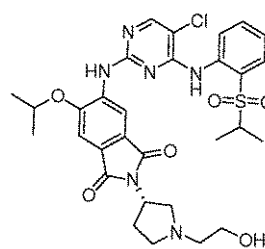
2-[4-(4-[5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-5-isopropoxy-2-methyl-phenyl)-piperidin-1-yl]-ethanol

193



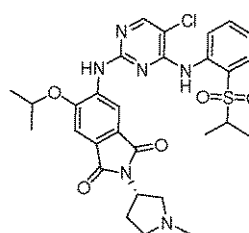
(S)-5-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-6-isopropoxy-2-(1-methylpyrrolidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

194



(S)-5-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2-(1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl)-6-isopropoxyisoindoline-1,3-dione

195

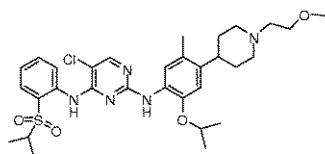


(S)-5-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-6-isopropoxy-2-(1-methylpyrrolidin-3-yl)isoindoline-1,3-dione

WO 2008/073687

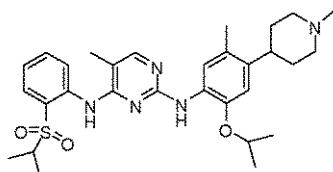
PCT/US2007/085304

73



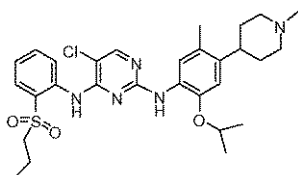
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

74



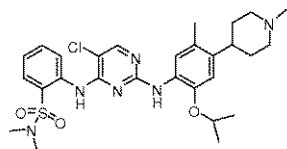
N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

75



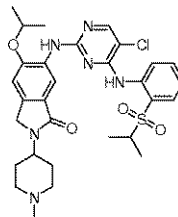
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(propylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

76



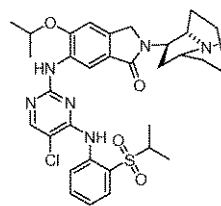
2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

196



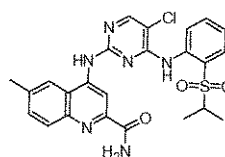
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-(1-methylpiperidin-4-yl)isoindolin-1-one

197



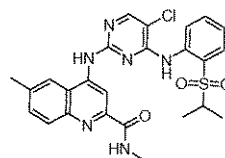
6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-((6S,7R)-9-methyl-9-azabicyclo[4.2.1]nonan-7-yl)isoindolin-1-one

198



4-[5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-6-methyl-quinoline-2-carboxylic acid amide

199

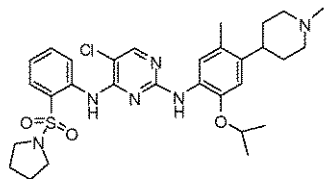


4-[5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-6-methyl-quinoline-2-carboxylic acid methylamide

WO 2008/073687

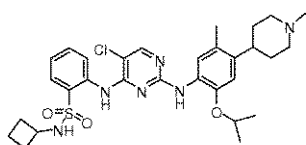
PCT/US2007/085304

77



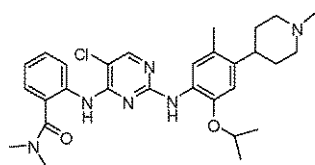
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl) pyrimidine-2,4-diamine

78



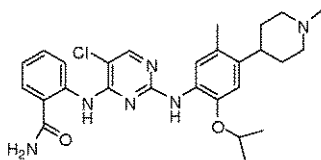
5-chloro-N4-(2-(cyclobutylaminosulfonyl)phenyl)-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

79



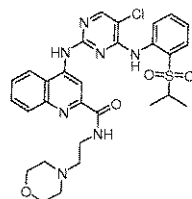
2-(2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzamide

80



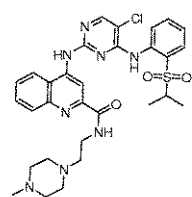
2-(2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino) benzamide

200



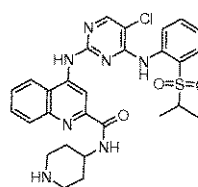
4-[5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-quinoline-2-carboxylic acid (2-morpholin-4-yl-ethyl)-amide

201



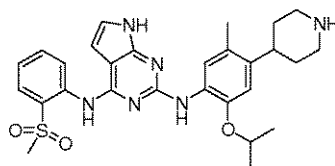
4-[5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-quinoline-2-carboxylic acid [2-(4-methylpiperazin-1-yl)-ethyl]-amide

202



4-[5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-quinoline-2-carboxylic acid piperidin-4-ylamide

203

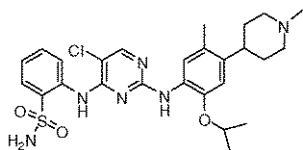


N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(methylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

WO 2008/073687

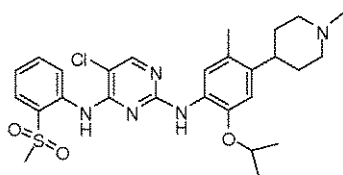
PCT/US2007/085304

81



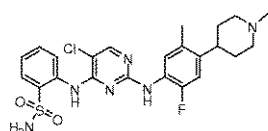
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(aminosulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

82



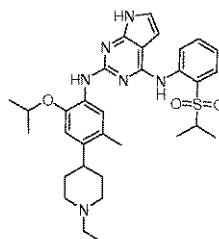
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(methylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

83



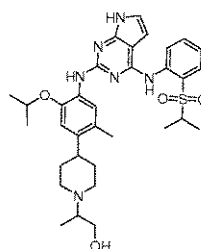
5-chloro-N2-(2-fluoro-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(aminosulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

204



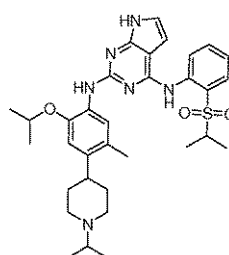
N2-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

205



2-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)propan-1-ol

206

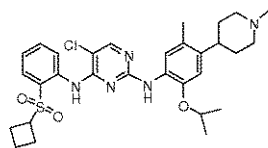


N2-(2-isopropoxy-4-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

WO 2008/073687

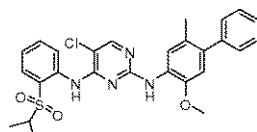
PCT/US2007/085304

84



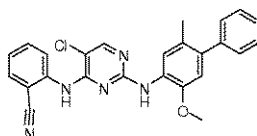
5-chloro-N4-(2-(cyclobutylsulfonyl)phenyl)-
N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-
methylpiperidin-4-yl)phenyl)pyrimidine-2,4-
diamine

85



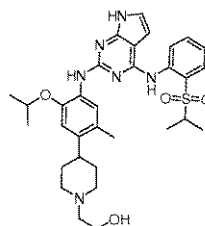
5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-
N2-(2-methoxy-5-methyl-4-phenyl)-
phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

86



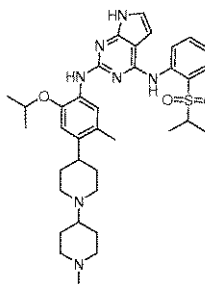
5-chloro-N4-(2-cyanophenyl)-N2-(2-
methoxy-5-methyl-4-phenyl)-
phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

207



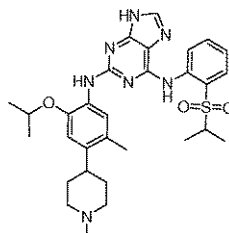
2-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-
(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-
methylphenyl)piperidin-1-yl)ethanol

208



N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1'-methyl-
1,4'-bipiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-
(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-
pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

209

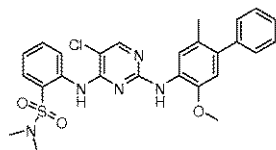


N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-
methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N6-(2-
(isopropylsulfonyl)phenyl)-9H-purine-2,6-
diamine

WO 2008/073687

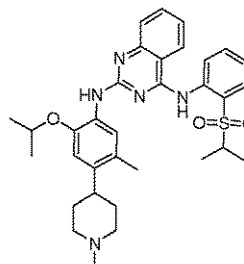
PCT/US2007/085304

87



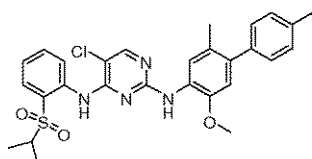
2-(5-chloro-2-(5-methoxy-2-methylbiphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

210



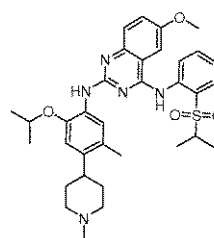
N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)quinazoline-2,4-diamine

88



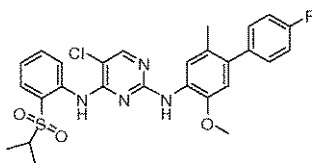
5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-(4-methylphenyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

211



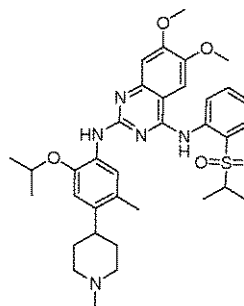
N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-6-methoxyquinazoline-2,4-diamine

89



5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-(4-fluorophenyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

212

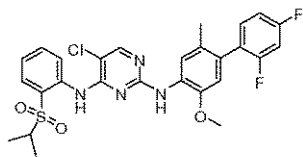


N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-6,7-dimethoxyquinazoline-2,4-diamine

WO 2008/073687

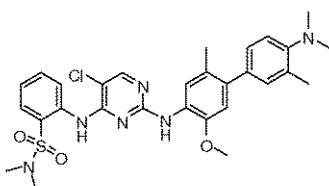
PCT/US2007/085304

90



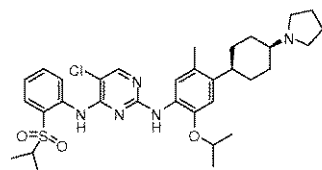
5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl) phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-(2,4-difluorophenyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

91



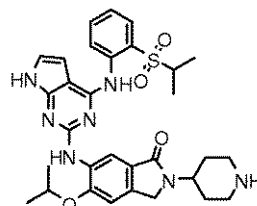
2-(5-chloro-2-(4'-(dimethylamino)-5-methoxy-2,3'-dimethylbiphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

92



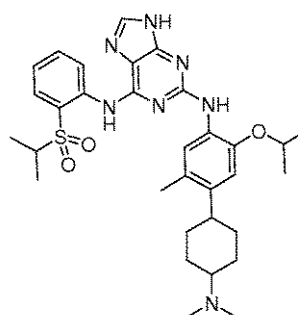
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-((1s,4s)-4-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

213



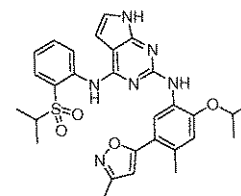
5-isopropoxy-6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-(piperidin-4-yl)isoindolin-1-one

214



N2-(4-(4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N6-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-9H-purine-2,6-diamine

215

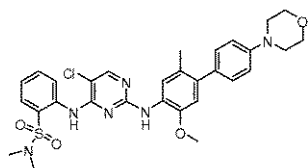


N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(3-methylisoxazol-5-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

WO 2008/073687

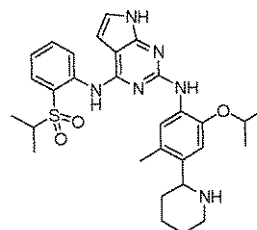
PCT/US2007/085304

93



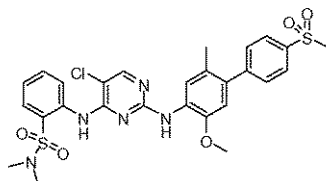
2-(5-chloro-2-(5-methoxy-2-methyl-4'-morpholinobiphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

216



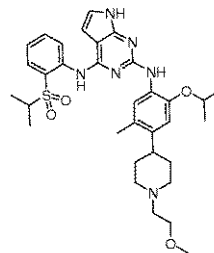
N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

94



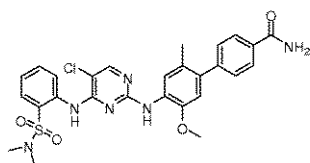
2-(5-chloro-2-(5-methoxy-2-methyl-4'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

217



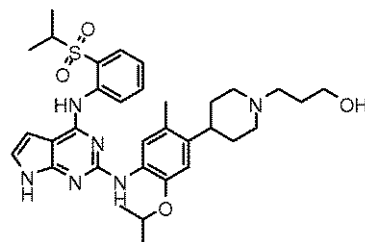
N2-(2-isopropoxy-4-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

95



4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxamide

218

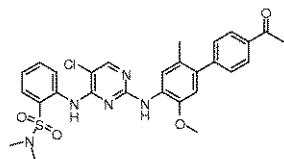


3-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)propan-1-ol

WO 2008/073687

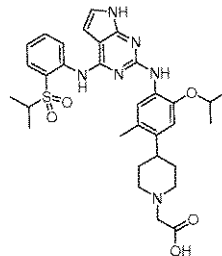
PCT/US2007/085304

96



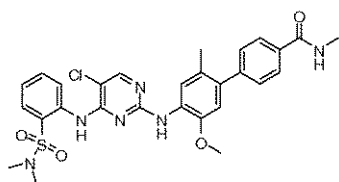
2-(2-(4'-acetyl-5-methoxy-2-methylbiphenyl-4-ylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

219



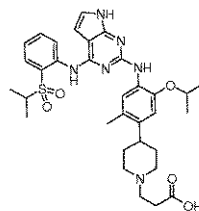
2-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl) phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)acetic acid

97



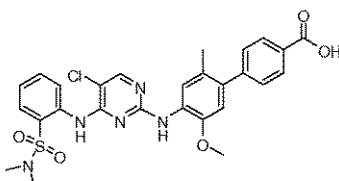
4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl) phenylamino) pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-N,2'-dimethylbiphenyl-4-carboxamide

220



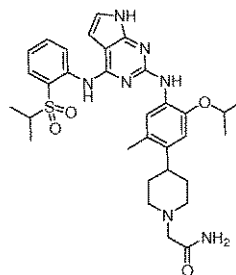
3-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl) phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)propanoic acid

98



4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl) phenylamino) pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxylic acid

221

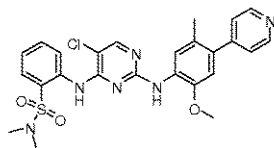


2-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl) phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)acetamide

WO 2008/073687

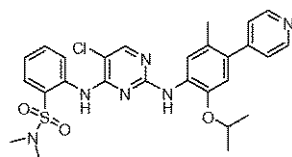
PCT/US2007/085304

99



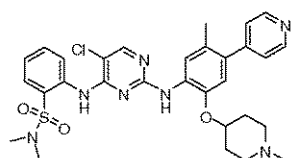
2-(5-chloro-2-(2-methoxy-5-methyl-4-(pyridin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

100



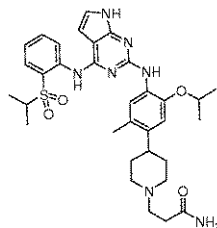
2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(pyridin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

101



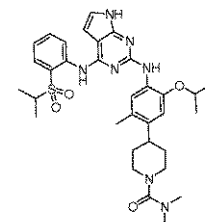
2-(5-chloro-2-(5-methyl-2-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-4-(pyridin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

222



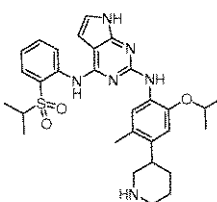
3-(4-(5-isopropoxy-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-ylpropanamide

223



4-(5-isopropoxy-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)-N,N-dimethylpiperidine-1-carboxamide

224

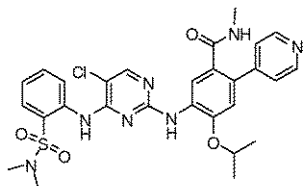


N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

WO 2008/073687

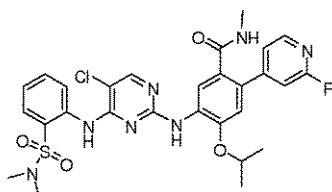
PCT/US2007/085304

102



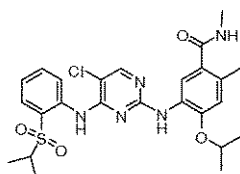
5-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(pyridin-4-yl)benzamide

103



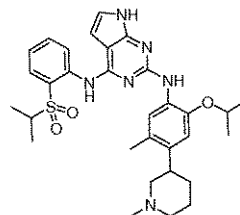
5-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-2-(2-fluoropyridin-4-yl)-4-isopropoxy-N-methylbenzamide

104



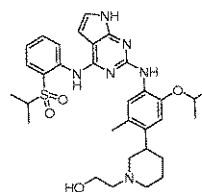
5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N,N-dimethylbenzamide

225



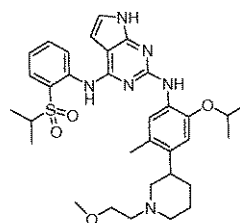
N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

226



2-(3-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)ethanol

227

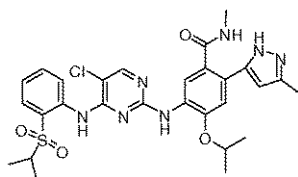


N2-(2-isopropoxy-4-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

WO 2008/073687

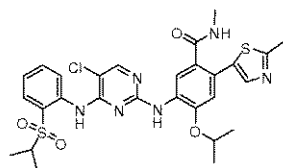
PCT/US2007/085304

105



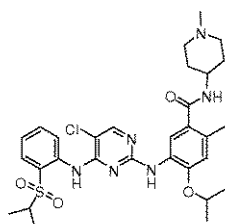
5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamide

106



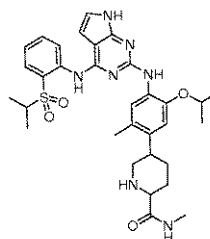
5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(2-methylthiazol-5-yl)benzamide

107



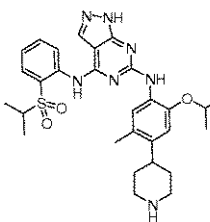
5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-2-methyl-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide

228



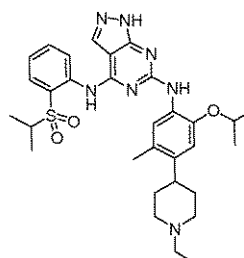
5-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-2-methylphenyl)-N-methylpiperidine-2-carboxamide

229



N6-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine

230

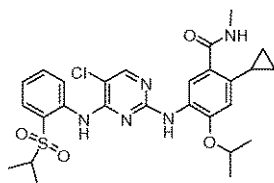


N6-(4-(1-ethylpiperidin-4-yl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine

WO 2008/073687

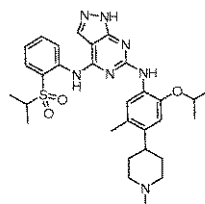
PCT/US2007/085304

108



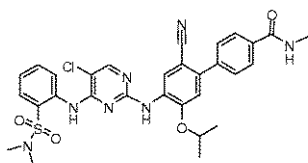
5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2-cyclopropyl-4-isopropoxy-N-methylbenzamide

231



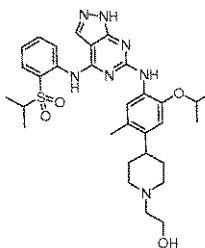
N6-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine

109



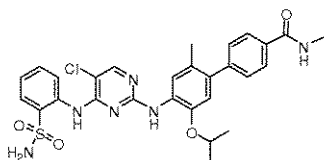
4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino) pyrimidin-2-ylamino)-2'-cyano-5'-isopropoxy-N-methylbiphenyl-4-carboxamide

232



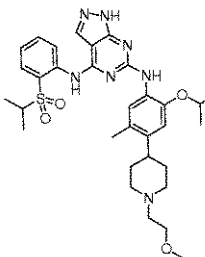
2-(4-(5-isopropoxy-4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-2-methylphenyl)piperidin-1-yl)ethanol

110



5-chloro-N4-(2-(sulfonylamino)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-(3-methyl-4-(methylacetamidophenyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

233

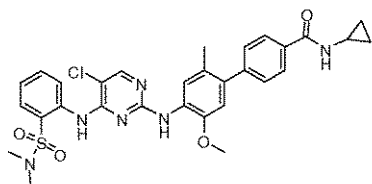


N6-(2-isopropoxy-4-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine

WO 2008/073687

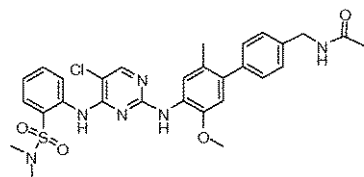
PCT/US2007/085304

111



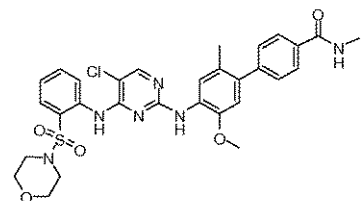
4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-N-cyclopropyl-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxamide

112



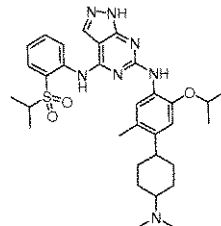
N-((4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-yl)methyl)acetamide

113



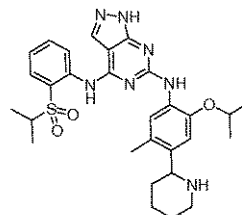
5-chloro-N4-(2-(morpholinosulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-(4-methylacetamidophenyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

234



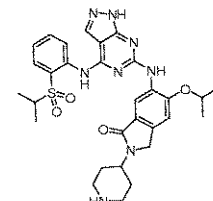
N6-(4-(4-(dimethylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine

235



N6-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine

236

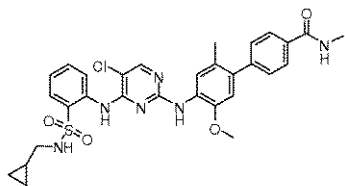


5-isopropoxy-6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-2-(piperidin-4-yl)isoindolin-1-one

WO 2008/073687

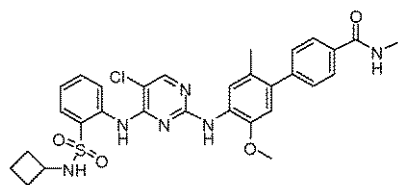
PCT/US2007/085304

114



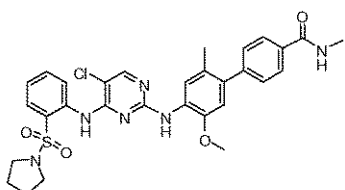
4'-(5-chloro-4-(2-(N-(cyclopropylmethyl)sulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-N,2'-dimethylbiphenyl-4-carboxamide

115



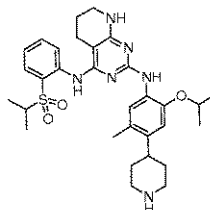
4'-(5-chloro-4-(2-(N-cyclobutylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-N,2'-dimethylbiphenyl-4-carboxamide

116



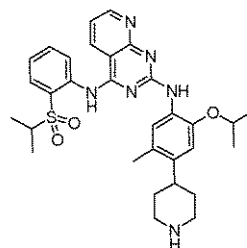
5-chloro-N4-(2-(pyrrolidinosulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methyl-4-(4-acetamidomethylphenyl)-phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

237



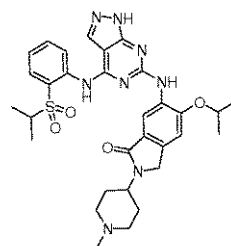
N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

238



N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

239

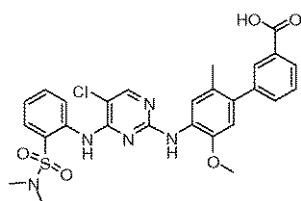


5-isopropoxy-6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-2-(1-methylpiperidin-4-yl)isoindolin-1-one

WO 2008/073687

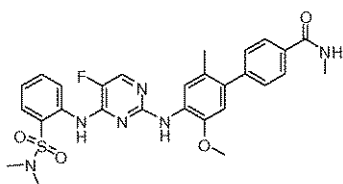
PCT/US2007/085304

117



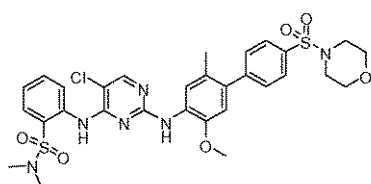
4'-(5-chloro-4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-3-carboxylic acid

118



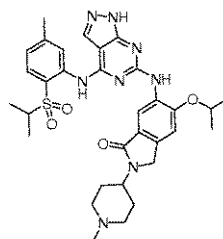
4'-(4-(2-(N,N-dimethylsulfamoyl)phenylamino)-5-fluoropyrimidin-2-ylamino)-5'-methoxy-N,2'-dimethylbiphenyl-4-carboxamide

119



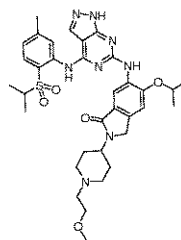
2-(5-chloro-2-(5-methoxy-2-methyl-4'-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

240



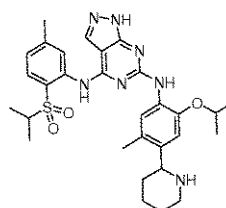
5-isopropoxy-6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)-5-methylphenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-2-(1-methylpiperidin-4-yl)isoindolin-1-one

241



5-isopropoxy-6-(4-(2-(isopropylsulfonyl)-5-methylphenylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-ylamino)-2-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)isoindolin-1-one

242

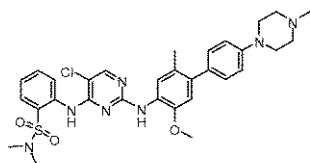


N6-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)-5-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine

WO 2008/073687

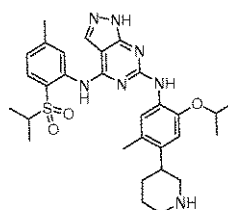
PCT/US2007/085304

120



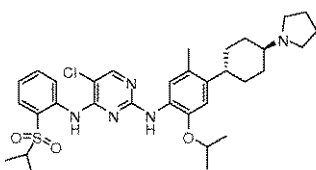
2-(5-chloro-2-(5-methoxy-2-methyl-4'-(4-methylpiperazin-1-yl)biphenyl-4-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

243



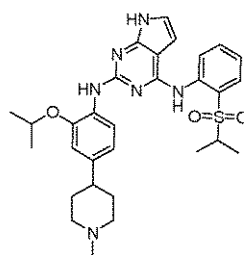
N6-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)-5-methylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diamine

121



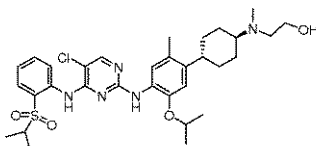
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-((1r,4r)-4-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

244



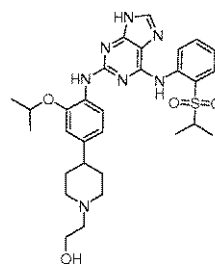
N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-7H-pyrazolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

122



2-(N-((1r,4r)-4-(4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-5-isopropoxy-2-methylphenyl)cyclohexyl)-N-methylamino)ethanol

245

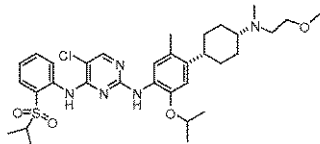


2-(4-(3-isopropoxy-4-(6-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-9H-purin-2-ylamino)phenyl)piperidin-1-yl)ethanol; and

WO 2008/073687

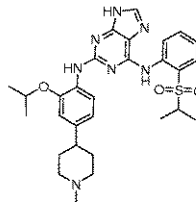
PCT/US2007/085304

123



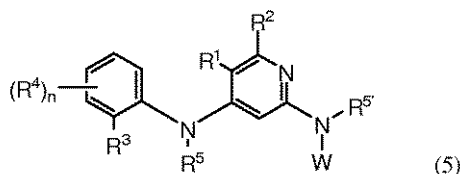
N2-(4-((1*s*,4*s*)-4-(*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamino)cyclohexyl)-2-isopropoxy-5-methylphenyl)-5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl) phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

246

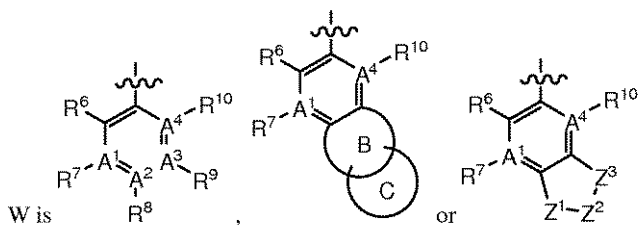


N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N6-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-9H-purine-2,6-diamine.

12. A compound having Formula (5):



or pharmaceutically acceptable salts thereof; wherein



A^1 and A^4 are independently C or N;

each A^2 and A^3 is C, or one of A^2 and A^3 is N when R^6 and R^7 form a ring;

B and C are independently an optionally substituted 5-7 membered carbocyclic ring,

aryl, heteroaryl or heterocyclic ring containing N, O or S;

Z^1, Z^2 and Z^3 are independently NR^{11} , $\text{C}=\text{O}$, $\text{CR}-\text{OR}$, $(\text{CR}_2)_{1,2}$ or $=\text{C}-\text{R}^{12}$;

R¹ and R² are independently halo, OR¹², NR(R¹²), SR¹², or an optionally substituted C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl or C₂₋₆ alkynyl; or one of R¹ and R² is H;

R^3 is $(CR_2)_{0-2}SO_2R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}SO_2NRR^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CO_{1-2}R^{12}$, $(CR_2)_{0-2}CONRR^{12}$ or cyano;

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

R^4 , R^6 , and R^7 and R^{10} when attached to a carbon atom, are independently H, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; OR^{12} , $NR(R^{12})$, halo, nitro, SO_2R^{12} , $(CR_2)_pR^{13}$ or X; provided R^6 and R^7 are not both H;

R , R^5 and R^5 are independently H or C_{1-6} alkyl;

R^8 and R^9 are independently C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo or X, or one of R^8 and R^9 is H; and provided one of R^8 and R^9 is X;

alternatively, R^1 and R^2 , or R^6 and R^7 , R^7 and R^8 , or R^9 and R^{10} , when attached to a carbon atom may form an optionally substituted 5-7 membered monocyclic or fused carbocyclic ring, aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S; or R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} are absent when attached to N;

R^{11} is H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, $(CR_2)_pCO_{1-2}R$, $(CR_2)_pOR$, $(CR_2)_pR^{13}$, $(CR_2)_pNRR^{12}$, $(CR_2)_pCONRR^{12}$ or $(CR_2)_pSO_{1-2}R^{12}$;

R^{12} and R^{13} are independently an optionally substituted 3-7 membered saturated or partially unsaturated carbocyclic ring, or a 5-7 membered heterocyclic ring comprising N, O and/or S; aryl or heteroaryl; or R^{12} is H, C_{1-6} alkyl;

X is $(CR_2)_qY$, cyano, $CO_{1-2}R^{12}$, $CONR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pNR(R^{12})$, $CONR(CR_2)_pOR^{12}$, $CONR(CR_2)_pSR^{12}$, $CONR(CR_2)_pS(O)_{1-2}R^{12}$ or $(CR_2)_{1-6}NR(CR_2)_pOR^{12}$;

Y is an optionally substituted 3-12 membered carbocyclic ring, a 5-12 membered aryl, or a 5-12 membered heteroaryl or heterocyclic ring comprising N, O and/or S and attached to A^2 or A^3 or both via a carbon atom of said heteroaryl or heterocyclic ring when q in $(CR_2)_qY$ is 0; and n, p and q are independently 0-4.

13. The compound of claim 12, wherein R^1 is halo or C_{1-6} alkyl;

R^2 is H or NH_2 ; or

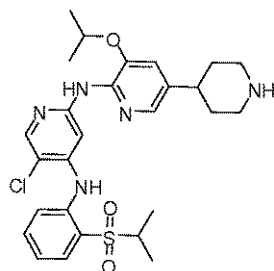
R^1 and R^2 together form an optionally substituted 5-6 membered aryl, or heteroaryl or heterocyclic ring comprising 1-3 nitrogen atoms.

14. The compound of claim 12, selected from the group consisting of

WO 2008/073687

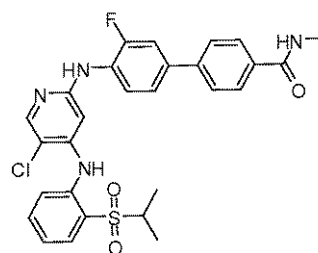
PCT/US2007/085304

247



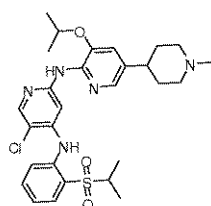
5-chloro-N2-(3-isopropoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyridine-2,4-diamine

252



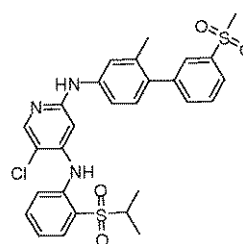
4'-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyridin-2-ylamino)-3'-fluoro-N-methylbiphenyl-4-carboxamide

248



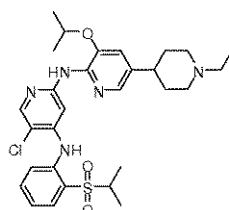
5-chloro-N2-(3-isopropoxy-5-(1-methylpiperidin-4-yl)pyridin-2-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyridine-2,4-diamine

253



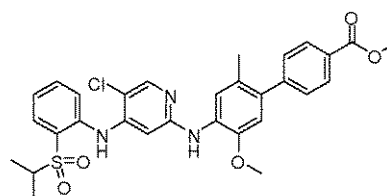
5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methyl-3'-(methylsulfonyl)biphenyl-4-yl)pyridine-2,4-diamine

249



5-chloro-N2-(5-(1-ethylpiperidin-4-yl)-3-isopropoxy-pyridin-2-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyridine-2,4-diamine

254

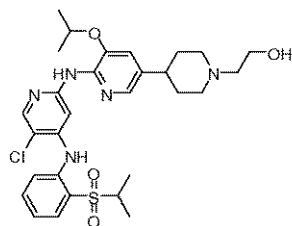


Methyl 4'-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyridin-2-ylamino)-5'-methoxy-2'-methylbiphenyl-4-carboxylate

WO 2008/073687

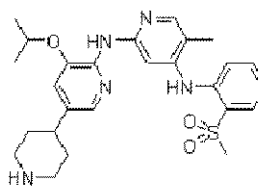
PCT/US2007/085304

250



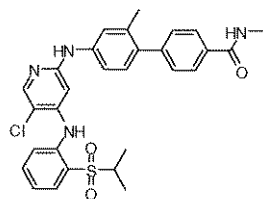
2-(4-(6-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyridin-2-ylamino)-5-isopropoxy)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)ethanol

255



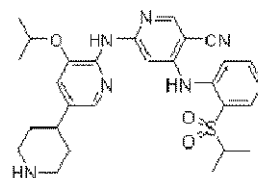
N2-(3-isopropoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-yl)-5-methyl-N4-(2-(methylsulfonyl)phenyl)pyridine-2,4-diamine; and

251



4'-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyridin-2-ylamino)-N,N'-dimethylbiphenyl-4-carboxamide

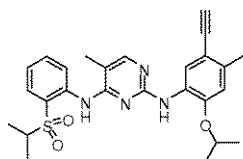
256



6-(3-isopropoxy-5-(piperidin-4-yl)pyridin-2-ylamino)-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)nicotinonitrile.

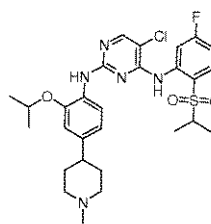
15. A compound selected from the group consisting of

257



N2-(5-Ethynyl-2-isopropoxy-4-methylphenyl)-5-methyl-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

274

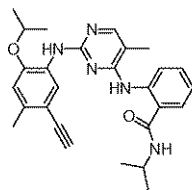


5-chloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-isopropoxy-4-(1-methyl piperidin-4-yl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

WO 2008/073687

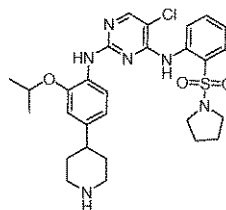
PCT/US2007/085304

258



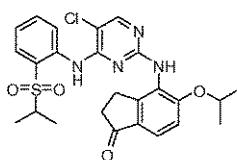
2-(2-(5-ethynyl-2-isopropoxy-4-methylphenylamino)-5-methylpyrimidin-4-ylamino)-N-isopropylbenzamide

275



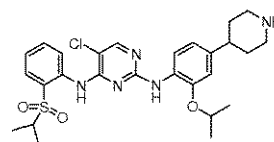
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

259



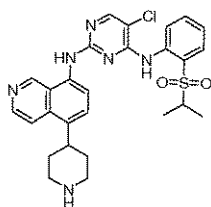
4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-2,3-dihydro-5-isopropoxyindene-1-one

276



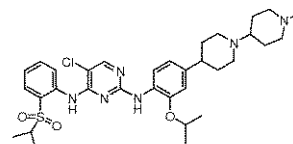
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

260



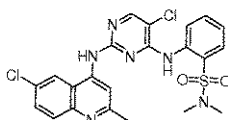
5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(5-(piperidin-4-yl)isoquinolin-8-yl)pyrimidine-2,4-diamine

277



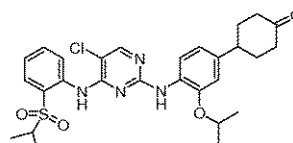
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-(1-methylpiperidin-4-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

261



2-[5-Chloro-2-(6-chloro-2-methylquinolin-4-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

278

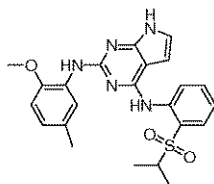


4-(4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)cyclohexanone

WO 2008/073687

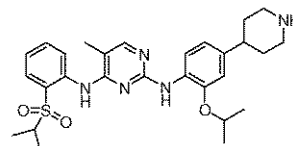
PCT/US2007/085304

262



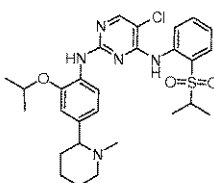
N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-5-methylphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamine

279



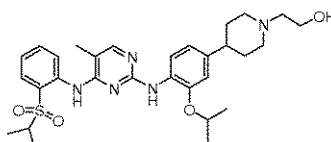
N2-(2-isopropoxy-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

263



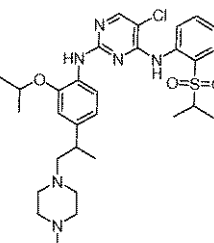
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

280



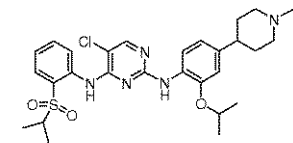
2-(4-(4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-methylpyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)piperidin-1-yl)ethanol

264



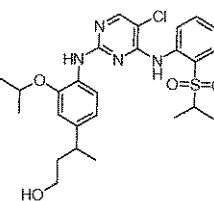
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

281



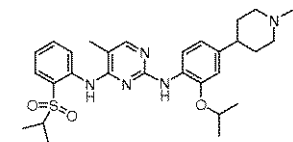
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

265



3-(4-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)butan-1-ol

282

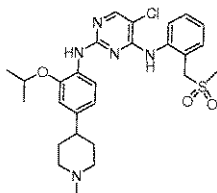


N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine

WO 2008/073687

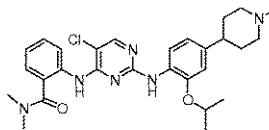
PCT/US2007/085304

266



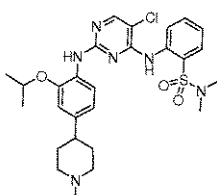
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(methylsulfonylmethyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

283



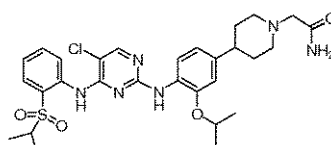
2-(2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzamide

267



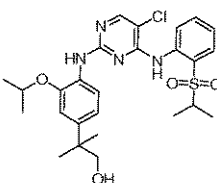
2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide

284



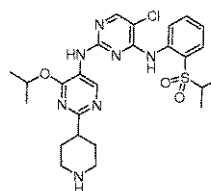
2-(4-(4-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)piperidin-1-yl)acetamide

268



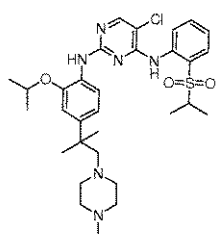
2-(4-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)-2-methylpropan-1-ol

285



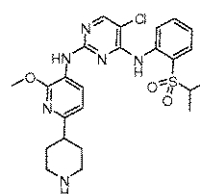
5-chloro-N2-(4-isopropoxy-2-(piperidin-4-yl)pyrimidin-5-yl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

269



5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(2-methyl-1-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

286

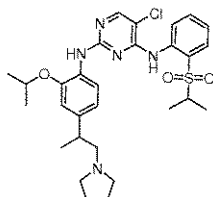


5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-6-(piperidin-4-yl)pyridin-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine

WO 2008/073687

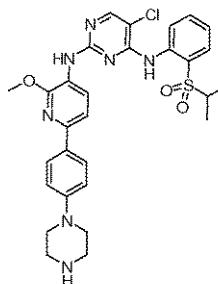
PCT/US2007/085304

270



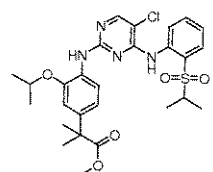
5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

287



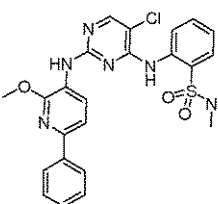
5-chloro-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-methoxy-6-(4-(piperazin-1-yl)phenyl)pyridin-3-yl)pyrimidine-2,4-diamine

271



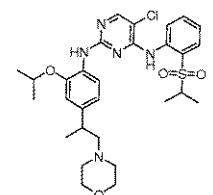
Methyl 2-(4-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)-2-methylpropanoate

288



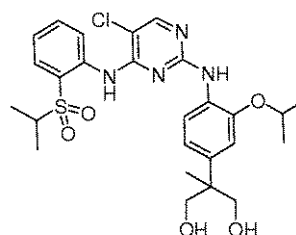
2-(5-chloro-2-(2-methoxy-6-phenylpyridin-3-ylamino)pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide; and

272



5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-morpholinopropan-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

289

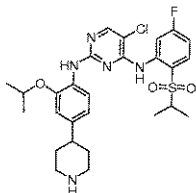


2-(4-(5-chloro-4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)pyrimidin-2-ylamino)-3-isopropoxyphenyl)-2-methylpropane-1,3-diol.

WO 2008/073687

PCT/US2007/085304

273



5-chloro-N4-(5-fluoro-2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-isopropoxy-4-(piperidin-4-yl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine

16. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-15 and a pharmaceutically acceptable carrier.

17. A method for inhibiting anaplastic lymphoma kinase, comprising administering to a cell or tissue system or to a mammalian subject, a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1-15, or pharmaceutically acceptable salts thereof, thereby inhibiting said kinase.

18. The use of a compound of any one of claims 1-15, or a pharmaceutical composition thereof, for the manufacture of a medicament for treating a condition mediated by anaplastic lymphoma kinase, and optionally in combination with a second therapeutic agent, wherein said condition is an autoimmune disease, a transplantation disease, an infectious disease or a cell proliferative disorder.

19. The use of a compound of any one of claims 1-15, or a pharmaceutical composition thereof, for the manufacture of a medicament for treating a cell proliferative disorder, and optionally in combination with a second therapeutic agent, wherein said cell proliferative disorder is lymphoma, osteosarcoma, melanoma, or a tumor of breast, renal, prostate, colorectal, thyroid, ovarian, pancreatic, neuronal, lung, uterine or gastrointestinal tumor.

20. The use of claim 19, wherein said second therapeutic agent is a chemotherapeutic agent.

(57) Abstract: The invention provides novel pyrimidine and pyridine derivatives and pharmaceutical compositions thereof, and methods for using such compounds. For example, the pyrimidine and pyridine derivatives of the invention may be used to treat, ameliorate or prevent a condition which responds to inhibition of anaplastic lymphoma kinase (ALK) activity, focal adhesion kinase (FAK), zeta-chain-associated protein kinase 70 (ZAP-70), insulin-like growth factor (IGF-1R), or a combination thereof.