

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5225079号
(P5225079)

(45) 発行日 平成25年7月3日(2013.7.3)

(24) 登録日 平成25年3月22日(2013.3.22)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 239/48 (2006.01)	C O 7 D 239/48 C S P
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
C O 7 D 239/42 (2006.01)	C O 7 D 239/42 Z
請求項の数 5 (全 337 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2008-515989 (P2008-515989)	(73) 特許権者	504294145
(86) (22) 出願日	平成18年6月8日(2006.6.8)		ライジェル ファーマシューティカルズ、
(65) 公表番号	特表2008-543778 (P2008-543778A)		インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成20年12月4日(2008.12.4)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/022590		80, サウス サン フランシスコ,
(87) 国際公開番号	W02006/133426		ヴェテランズ ブールバード 1180
(87) 国際公開日	平成18年12月14日(2006.12.14)	(74) 代理人	100102978
審査請求日	平成21年6月3日(2009.6.3)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	60/689,032	(74) 代理人	100119507
(32) 優先日	平成17年6月8日(2005.6.8)		弁理士 刑部 俊
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100142929
(31) 優先権主張番号	60/706,638		弁理士 井上 隆一
(32) 優先日	平成17年8月8日(2005.8.8)	(74) 代理人	100128048
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 新見 浩一
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 J A K 経路の阻害のための組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N 2 - (3 - アミノスルホニル - 4 - メチルフェニル) - 5 - フルオロ - N 4 - [4 - (プロピ - 2 - イニルオキシ) フェニル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミンである、化合物

【請求項 2】

J A K キナーゼの活性を阻害するために有効な量の、請求項 1 に記載の化合物を含む、J A K キナーゼの活性を阻害するための製薬組成物。

【請求項 3】

インビトロで J A K キナーゼの活性を阻害する方法であって、インビトロで J A K 3 キナーゼと、J A K キナーゼの活性を阻害するのに有効な化合物量とを接触させることを含み、該化合物は、請求項 1 に記載の化合物である、方法。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物を含む製薬組成物であって、J A K 3 キナーゼが役割を果たすシグナル伝達カスケードに関与する受容体を発現する細胞に接触させることにより、J A K 3 キナーゼが役割を果たすシグナル伝達カスケードを阻害するための製薬組成物。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物、および少なくとも 1 種の薬学的に許容できる賦形剤、希釈剤、保存剤、または安定化剤、もしくはそれらの混合物を含む、製薬製剤。

【発明の詳細な説明】

10

20

【技術分野】

【0001】

(I. 関連出願への相互参照)

本願は、2005年6月8日に出願された、米国仮特許出願第60/689,032号、2005年8月8日に出願された、米国仮特許出願第60/706,638号、2006年2月24日に出願された、米国仮特許出願第60/776,636号に対する利益を主張する。

【0002】

(II. 導入)

(A. 分野)

本開示は、JAK経路の変調またはJAKキナーゼ類、特にJAK3の阻害が治療的に有用となり得る病態の治療における化合物、プロドラッグ、ならびにこれらの化合物およびそれらのプロドラッグを用いる方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(B. 背景)

タンパク質キナーゼ類は、細胞内の種々のシグナル伝達過程の制御を担う構造的に関連した酵素の大きなファミリーを構成する(例えば、HardieおよびHanks、The Protein Kinase Facts Book、IおよびII、Academic Press、サンディエゴ、カルフォルニア州、1995年を参照)。タンパク質キナーゼ類は、それらの構造および触媒機能が保存されているため、共通の先祖遺伝子から発生したと考えられている。殆ど全てのキナーゼ類は、類似した250~300のアミノ酸触媒ドメインを含有する。該キナーゼ類は、それらがリン酸化する基質によってファミリーに分類される(例えば、タンパク質-チロシン、タンパク質-セリン/トレオニン、脂質など)。これらファミリーの各々に一般に相当する配列モチーフが同定されている(例えば、HanksおよびHunter、(1995)、FASEB J. 9:576-596頁; Knightonら、(1991)、Science 253:407-414頁; Hilesら(1992)、Cell 70:419-429頁; Kunzら、(1993)、Cell 73:585-596頁; Garcia-Bustosら(1994)、EMBO J. 13:2352-2361頁を参照)。

【0004】

JAKキナーゼ類(ヤヌスキナーゼ類)は、JAK1、JAK2、JAK3およびTYK2を含む細胞質タンパクチロシンキナーゼ類のファミリーである。JAKキナーゼ類の各々は、一定のサイトカインの受容体に対して選択的であるが、複数のJAKキナーゼ類は、特定のサイトカインまたはシグナル伝達経路により影響を及され得る。JAK3は、種々のサイトカイン受容体のガンマ(γ c)鎖に結合することが研究により示唆されている。特にJAK3は、受容体に選択的に結合し、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15およびIL-21に関するサイトカインシグナル伝達経路の一部である。JAK1は、とりわけサイトカインIL-2、IL-4、IL-7、IL-9およびIL-21に関する受容体と相互作用し、一方、JAK2は、とりわけIL-9およびTNF- α に関する受容体と相互作用する。一定のサイトカイン類がそれらの受容体(例えば、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15およびIL-21)に結合すると、受容体のオリゴマー化が生じ、近接する結合したJAKキナーゼ類の細胞質尾部が近接する結果となり、JAKキナーゼのチロシン残基のトランスリン酸化が促進される。このトランスリン酸化により、JAKキナーゼの活性化がもたらされる。

【0005】

リン酸化されたJAKキナーゼ類は、種々のSTAT(Signal Transducer and Activation of Transcription-転写のシグナルトランスデューサーおよびアクチベーター)タンパク質に結合する。チロシン残基のリン酸化により活性化されたDNA結合タンパク質であるSTATタンパク質は、シグ

10

20

30

40

50

ナル伝達分子および転写因子の双方として機能し、サイトカイン応答遺伝子のプロモーター内に存在する特定のDNA配列に最終的に結合する (Leonardら、(2000)、J. Allergy Clin. Immunol. 105:877-888)。JAK/STATシグナル伝達は、過敏症、喘息などの多くの異常免疫応答、移植 (同種移植) 拒絶、リウマチ様関節炎、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症などの自己免疫疾患、ならびに白血病およびリンパ腫などの固形および血液学的悪性疾患の媒介に関係している。JAK/STAT経路の薬学的介入の報告については、Frank、(1999)、Mol. Med. 5:432-456頁およびSeidelら、(2000)、Oncogene 19:2645-2656頁を参照されたい。

【0006】

特にJAK3は、種々の生物学的過程に関係している。例えば、IL-4およびIL-9により誘導されたマウス肥満細胞の増殖と生存は、JAK3およびガンマ鎖-シグナル伝達に依存することが示されている (Suzukiら、(2000)、Blood 96:2172-2180頁)。JAK3はまた、IgE受容体に媒介された肥満細胞の脱顆粒化応答において重要な役割を果たし (Malaviyaら、(1999)、Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807-813頁)、JAK3キナーゼの阻害により、アナフィラキシーを含む、I型過敏性反応が防止されることが示されている (Malaviyaら、(1999)、J. Biol. Chem. 274:27028-27038頁)。また、JAK3阻害により、同種移植拒絶に対する免疫抑制がもたらされることが示されている (Kirken、(2001)、Transpl. Proc. 33:3268-3270頁)。JAK3キナーゼはまた、リウマチ様関節炎の早期及び後期段階 (Muller-Ladnerら、(2000)、J. Immunol. 164:3894-3901頁)；家族性筋萎縮性側索硬化症 (Trieuら (2000)、Biochem. Biophys. Res. Commun. 267:22-25頁)；白血病 (Sudbeckら (1999)、Clin. Cancer Res. 5:1569-1582頁)；菌状息肉症、T細胞リンパ腫の形態 (Nielsenら、(1997)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:6764-6769頁)；および異常細胞増殖 (Yuら、(1997)、J. Immunol. 159:5206-5210頁；Catlett-Falconeら、(1999)、Immunity 10:105-115頁)に関与する機構に関係している。

【0007】

JAK3などのJAKキナーゼ類は、小児癌の最も共通した形態である急性リンパ球性白血病に罹っている小児の主要白血病細胞に多量に発現し、研究により、一定の細胞におけるSTAT活性化がアポトーシスを調節しているシグナルと関連づけられた (Demulinら、(1996)、Mol. Cell. Biol. 16:4710-6頁；Jurlanderら、(1997)、Blood. 89:4146-52頁；Kaneko、(1997)、Clin. Exp. Immun. 109:185-193頁；およびNakamuraら、(1996)、J. Biol. Chem. 271:19483-8頁)。それらはまた、リンパ球の分化、機能および生存に重要であることが知られている。特にJAK-3は、リンパ球、マクロファージ、および肥満細胞の機能において必須の役割を果たす。このJAKキナーゼの重要性を考慮に入れると、JAK3に選択的な化合物など、JAK経路を変調する化合物は、リンパ球、マクロファージ、または肥満細胞の機能が関与する疾患または病態の治療に有用であり得る (非特許文献1；非特許文献2)。JAK経路の標的化またはJAKキナーゼ類、特にJAK3の変調が治療的に有用であり得る病態としては、白血病、リンパ腫、移植拒絶 (例えば、脾臓移植拒絶)、骨髄移植適用 (例えば、移植片対宿主病)、自己免疫疾患 (例えば、糖尿病)、および炎症 (例えば、喘息、アレルギー性反応) が挙げられる。JAK3の阻害から恩恵を得ることができる病態は、下記により十分詳細に検討される。

【0008】

JAK経路の変調を含む治療により恩恵を得ることができる多くの病態に鑑みて、JA

10

20

30

40

50

K経路を変調する新規の化合物およびこれらの化合物を使用する方法は、多種多様の患者に実質的な治療の恩恵を提供し得ることが直ちに明らかとなる。本明細書では、J A K経路の標的化またはJ A Kキナーゼ類、特にJ A K 3の阻害が治療的に有用であり得る病態の治療に使用される、新規な2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物が提供される。

【0009】

J A K経路の変調に関連する特許および特許出願としては：米国特許第5728536号；米国特許第6080747号；米国特許第6080748号；米国特許第6133305号；米国特許第6177433号；米国特許第6210654号；米国特許第6313130号；米国特許第6316635号；米国特許第6433018号；米国特許第6486185号；米国特許第6506763号；米国特許第6528509号；米国特許第6593357号；米国特許第6608048号；米国特許第6610688号；米国特許第6635651号；米国特許第6677368号；米国特許第6683082号；米国特許第6696448号；米国特許第6699865号；米国特許第6777417号；米国特許第6784195号；米国特許第6825190号；米国特許出願公開第2001/0007033号；米国特許出願公開第2002/0026053号；米国特許出願公開第2002/0115173号；米国特許出願公開第2002/0137141号；米国特許出願公開第2002/0151574号；米国特許出願公開第2003/0040536号；米国特許出願公開第2003/0065180号；米国特許出願公開第2003/0069430号；米国特許出願公開第2003/0225151号；米国特許出願公開第2003/0236244号；米国特許出願公開第2004/0009996号；米国特許出願公開第2004/0072836号；米国特許出願公開第2004/0082631号；米国特許出願公開第2004/0102455号；米国特許出願公開第2004/0102506号；米国特許出願公開第2004/0127453号；米国特許出願公開第2004/0142404号；米国特許出願公開第2004/0147507号；米国特許出願公開第2004/0186157号；米国特許出願公開第2004/0205835号；および米国特許出願公開第2004/0214817号；および国際特許出願国際公開第95/03701号；国際公開第99/15500号；国際公開第00/00202号；国際公開第00/10981号；国際公開第00/47583号；国際公開第00/51587号；国際公開第00/55159号；国際公開第01/42246号；国際公開第01/45641号；国際公開第01/52892号；国際公開第01/56993号；国際公開第01/57022号；国際公開第01/72758号；国際公開第02/00661号；国際公開第02/43735号；国際公開第02/48336号；国際公開第02/060492号；国際公開第02/060927号；国際公開第02/096909号；国際公開第02/102800；国際公開第03/020698号；国際公開第03/048162号；国際公開第03/101989号；国際公開第04/016597号；国際公開第04/041789号；国際公開第04/041810号；国際公開第04/041814号；国際公開第04/046112号；国際公開第04/046120号；国際公開第04/047843号；国際公開第04/058749号；国際公開第04/058753号；国際公開第04/085388号；国際公開第04/092154号；国際公開第05/009957号；国際公開第05/016344号；国際公開第05/028475号；および国際公開第05/033107号が挙げられる。

【0010】

置換ピリミジンジアミン化合物を記載する特許および特許出願としては：米国特許出願公開第2004/0029902号；2005/0234049号、および国際公開第03/063794号、国際公開第04/014382号、および国際公開第05/016893号が挙げられ、それらの開示は、参照として本明細書に組み込まれている。置換ピリミジンジアミン化合物はまた、以下の国際特許出願公開番号に記載されている：国際公開第02/059110号、国際公開第03/074515号、国際公開第03/106416号、国際公開第03/066601号、国際公開第03/063794号、国際公

10

20

30

40

50

開第04/046118号、国際公開第05/016894号、国際公開第05/0122294号、国際公開第05/066156号、国際公開第03/002542号、国際公開第03/030909号、国際公開第00/039101号、国際公開第05/037800号および米国特許公開第2003/0149064号。

【0011】

上記刊行物の全ては、その全体が参照として本明細書に組み込まれ、個々の刊行物が具体的に個別に示されているのと同じ程度で、参照としてそれらの全体が本明細書に組み込まれている。

【非特許文献1】Kudlaczら、(2004) Am. J. Transplant 4 : 51-57

10

【非特許文献2】Changelian (2003) Science 302 : 875-878頁

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0012】

(I. 発明の概要)

本発明は、JAK経路の変調またはJAKキナーゼ類、特にJAK3の阻害が治療的に有用となり得る病態の治療における化合物、プロドラッグ、ならびにこれらの化合物およびそれらのプロドラッグを用いる方法に関する。

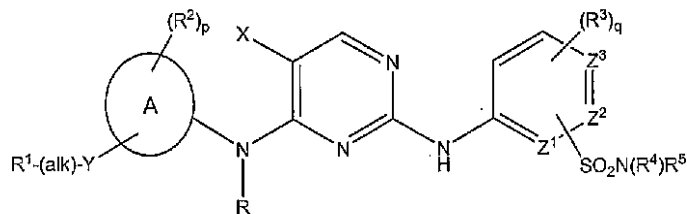
【0013】

20

本発明の一実施形態は、式I：

【0014】

【化8】



I

30

の化合物またはそれらの溶媒和物、プロドラッグまたは薬学的に許容できる塩を提供し、式中：

Xは、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルよりなる群から選択され；

Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルよりなる群から選択され；

A環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環式よりなる群から選択され、A環はインドリルでも、またはベンズイミダゾリルでもなく；

40

Yは、結合、 $-NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、酸素および硫黄よりなる群から選択され、式中、 R^7 は、独立して水素、アルキルまたは置換アルキルであり；

alkは、結合または直鎖あるいは分枝鎖アルキレン基であり、alkおよびYの各々が結合である場合、 R^1 は、単一の共有結合によりA環に結合しており；

R^1 は、シアノ、アシルアミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、カルボキシル、カルボキシルエステル、カルボキシルエステルオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、アシル、アミノアシルオキシ、およびアミノカルボニルアミノよりなる群から選択されるか；または

50

$R^1-alk-Y-$ は、 $R^{10}-C(O)-S-alk-C(O)-$ であり、式中、 alk は、本明細書に定義されるとおりであり、 R^{10} は、アルキルまたは置換アルキルであるか；または

$R^1-alk-Y-$ は、 $R^{11}R^{12}NS(O)_2-$ であり、式中、 R^{11} および R^{12} は、独立してアルキルまたは置換アルキルであり；

A環が単環である場合、 p は、0、1、2または3であるか、またはA環が多環を含む場合、 p は、0、1、2、3、4、または5であり；

R^2 の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択されるか、または同じカルノ上の2つの R^2 はオキソ(=O)を形成し；

Z^1 、 Z^2 、および Z^3 の各々は、独立して炭素または窒素であり、 Z^1 が窒素である場合、 Z^2 および Z^3 は炭素であり、 Z^2 が窒素である場合、 Z^1 および Z^3 は炭素であり、 Z^3 が窒素である場合、 Z^1 および Z^2 は炭素であり、 Z^1 、 Z^2 、または Z^3 が窒素である場合、 $SO_2R^4R^5$ は窒素に結合しておらず；

q は、0、1、2または3であり；

R^3 の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R^4 および R^5 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよび M^+ よりなる群から独立して選択され、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ または $^+N(R^6)_4$ よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、 R^6 は、水素またはアルキルであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であるか；または

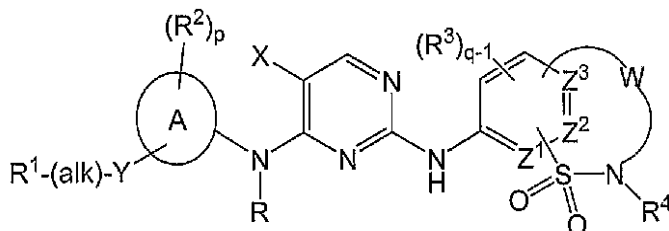
R^4 または R^5 は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Ba^{2+} よりなる群から選択される二価対イオンであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であるか；または

R^4 および R^5 は、それらに結合した窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素環式基を形成するか；または

q が1、2または3である場合、 R^5 は、1つの R^3 基とアルファ結合することによって一緒に、式II：

【0015】

【化9】



II

に示された縮合環を形成することができ、

式中、 W は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンおよび置換 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンよりなる群から選択され、式中、1つ以上の炭素原子は、酸素、硫黄、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ または NR^8 から選択された部分で置換されており、式中、 R^8 は、水素およびアルキルよりなる群から選択されるか、または $-N=C<$ 不飽和部位に関与する結合であり；

以上は、

a l kが結合であり、Yが結合である場合、 R^1 は、シアノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、またはアミノアカルボニルアミノではなく；

a l kが $-CH_2-$ であり、Yが酸素であり、 R^1 がフェニルである場合、A環はシクロアルキルではなく；

a l kが結合であり、Yが結合であり、A環がフェニルである場合、 R^1 は、複素環式、置換複素環式でも、アミノアシルオキシでもなく；

Yまたは $R^1 - a l k - Y -$ が、 $-NR^7C(O)O-$ または $-NR^7C(O)NR^7-$ のA環への直接結合を提供する場合、 R^7 は水素であり；

Yが、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-OC(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ または $-NR^7C(O)NR^7-$ であり、a l kが、結合である場合、 R^1 は、アシル、アシルアミノ、アミノアシル、またはアミノカルボニルアミノではない、という条件である。

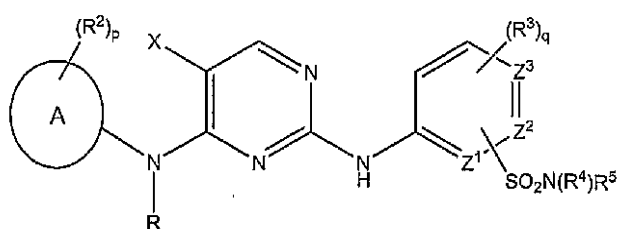
10

【0016】

本発明の別の実施形態は、式III：

【0017】

【化10】



III

20

の化合物、またはそれらの溶媒和物、プロドラッグ、薬学的に許容できる塩を提供し、式中：

Xは、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルよりなる群から選択され；

30

Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルよりなる群から選択され；

A環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環式よりなる群から選択され、A環はインドリルでも、ベンズイミダゾリルでもなく；

pは、0、1、2または3であり；

R^2 の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、スルホニル、オキソ、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

40

Z^1 、 Z^2 、および Z^3 の各々は、独立して炭素または窒素であり、 Z^1 が、窒素である場合、 Z^2 および Z^3 は炭素であり、 Z^2 が、窒素である場合、 Z^1 および Z^3 は、炭素であり、 Z^3 が、窒素である場合、 Z^1 および Z^2 は炭素であり、 Z^1 、 Z^2 、または Z^3 が窒素である場合、 $SO_2R^4R^5$ は窒素に結合せず；

qは、0、1、2または3であり；

R^3 の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

50

R^4 および R^5 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよび M^+ よりなる群から独立して選択され、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ または $N(R^6)_4^+$ よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、 R^6 は、水素またはアルキルであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であるか；または

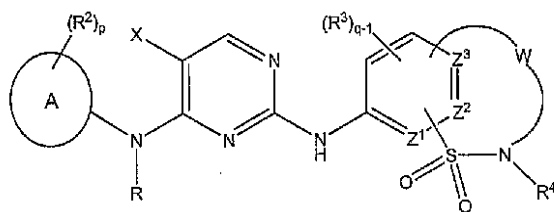
R^4 または R^5 は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Ba^{2+} よりなる群から選択される二価対イオンであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であるか；または

R^4 および R^5 は、それらに結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式基または置換複素環式基を形成するか；または

q が 1、2 または 3 である場合、 R^5 は、1 つの R^3 基とアルファ結合することによって一緒にあり、式 IV：

【0018】

【化11】



IV

に示された縮合環を形成することができ、

式中、 W は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンおよび置換 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンよりなる群から選択され、式中、1 つ以上の炭素原子は、酸素、硫黄、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ または NR^8 から選択された部分で置換されており、式中、 R^8 は、水素およびアルキルよりなる群から選択されるか、または $-N=C<$ 不飽和部位に関与する結合であり；

以上は、

$p = 0$ である場合、 X はブロモではなく；

A 環がシクロアルキルである場合、 X はブロモではなく；

$p = 2$ であり、 R^2 の各々が、メトキシ、ハロ、トリハロメチルまたはトリハロメトキシである場合、 R^4 および R^5 は、1 つの水素および 1 つのメチルではなく；

$p = 2$ および R^2 が、フルオロおよびメチルである場合、 R は、置換アルケニルではなく；および

A 環がフェニルであり、 $p = 1$ であり、 R^2 がクロロである場合、 R^4 および R^5 は、1 つの水素および 1 つのメチルではない、という条件である。

【0019】

本発明のさらに別の実施形態は、以下のものよりなる群から選択される化合物を提供する：

【0020】

10

20

30

【化 1 2】

化合物	名称
I-1	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シアノメチル-4,5-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-2	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-シアノメチル-4,5-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-3	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(3-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-4	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(3-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-5	N4-(3-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-N2-3-(4-メチルペラジーン-1-イル)スルホニルフェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-6	N4-(3-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-N2-4-(4-メチルペラジーン-1-イル)スルホニルフェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-7	N2-(4-アミノスルホニル-3-メチル)フェニル-N4-(3-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-8	N2-(3-アミノスルホニル-4-イソ-プロピルフェニル)-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-9	N2-[3-アミノスルホニル-4-(4-メチルペラジーン-1-イル)フェニル]-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチル)フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-10	N2-[3-アミノスルホニル-4-(4-メチルペラジーン-1-イル)フェニル]-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチル)フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-11	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチル)フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-12	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチル)フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-13	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチル)フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-14	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチル)フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-15	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-16	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-17	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-18	N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-N2-[4-(4-メチルペラジーン-1-イル)スルホニル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-19	N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-N2-[3-(4-メチルペラジーン-1-イル)スルホニル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-20	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-21	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-22	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-23	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-24	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-25	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-26	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-27	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-28	N2-(4-アミノスルホニル-3-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-29	N2-(4-アミノスルホニル-3-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-30	N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニル)フェニル-2,4-ピリジンジアミン(68);
I-31	N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニル)フェニル-2,4-ピリジンジアミン(69);
I-32	N2-(4-アミノスルホニル-3-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-33	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;

【0021】

10

20

30

40

[illegible]

【化 1 4】

化合物	名称
I-67	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ]フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-68	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ]フェニル-6-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-69	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ]フェニル-3-メチルフェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-70	ラセミ体N2-(4-アミノスルホニル-3-メトキシ)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ]フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-71	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ]-3,5-ジメチルフェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-72	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ]-3,5-ジメチルフェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-73	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)-1-メチル]エトキシフェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-74	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)-1-メチル]エトキシフェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-75	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)-1-メチル]エトキシフェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-76	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)-1-メチル]エトキシフェニル-6-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-77	N2-(4-アミノスルホニル-3-メトキシ)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)-1-メチル]エトキシフェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-78	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(N-シアロアセチル)アミノフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン
I-79	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[4-(N-シアロアセチル)アミノフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-80	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(N-シアロアセチル)アミノフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-81	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(N-シアロアセチル)アミノフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-82	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[3-クロロ-4-(N-シアロアセチル)アミノフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-83	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[3-クロロ-4-(N-シアロアセチル)アミノフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-84	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-[3-メトキシ-4-(N-シアロアセチル)アミノフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-85	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[3-メトキシ-4-(N-シアロアセチル)アミノフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-86	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(N-シアロアセチル-Nメチル)アミノフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-87	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[4-(N-シアロアセチル-N-メチル)アミノフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-88	N4-(3-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-89	N4-(3-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-5-フルオロ-N2-[3-(4-メチルペンチン-1-イル)スルホニル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-90	N4-(3-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-91	N4-(3-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-92	N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-メチル)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-93	N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3,5-ジメチル)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-94	N4-(4-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-95	N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-メチル)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-96	N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3,5-ジメチル)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-97	N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-クロロ)フェニル-N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-98	N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-クロロ)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
I-99	N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-クロロ)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;

【0023】

10

20

30

40

【 0 0 2 4 】

[illegible]

40

[illegible]

【 0 0 2 5 】

【 0 0 2 6 】

[illegible]

40

【化 1 8】

化合物	名称
I-199	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-(1-ベンジル-3-メチル-(1H)-ピラゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
I-200	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2,4-ジピロ-3-オキソ-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン; リアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン(76);
I-201	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2,4-ジピロ-3-オキソ-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-202	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2,4-ジピロ-3-オキソ-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-203	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリイチルオキシフェニル)-2,4-ビスジシアミン];
I-204	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリイチルオキシフェニル)-2,4-ビスジシアミン];
I-205	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリイチルオキシフェニル)-2,4-ビスジシアミン];
I-206	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリイチルオキシフェニル)-2,4-ビスジシアミン];
I-207	5-フルオロ-N2-(3-モルホリスルホニルフェニル)-N4-[4-(2-モルホリイチルオキシフェニル)-2,4-ビスジシアミン];
I-208	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリイチルオキシフェニル)-2,4-ビスジシアミン];
I-209	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリイチルオキシフェニル)-2,4-ビスジシアミン];
I-210	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリイチルオキシフェニル)-2,4-ビスジシアミン];
I-211	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリイチルオキシフェニル)-2,4-ビスジシアミン];
I-212	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリイチルオキシフェニル)-2,4-ビスジシアミン];
I-213	5-フルオロ-N4-(4-メトキシカルボニルメチレンオキシフェニル)-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
I-214	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[3-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-215	5-フルオロ-N2-[3-(N-メトキシカルボニルメチレンオキシフェニル)アミノスルホニルフェニル]-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-216	N2-(3-アミノスルホニル-5-クロロ-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-217	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-218	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-219	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-220	N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-221	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[3-クロロ-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
I-222	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-フルオロ-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-223	N2-(3-アミノスルホニル-5-クロロ-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-フルオロ-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-224	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ-5-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-フルオロ-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-225	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
I-226	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-フルオロ-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-N4-メチル-2,4-ビスジシアミン;

【0027】

10

20

30

40

【化 19】

化合物	名称
I-227	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-メチルイソキサゾール-N4-(4-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-228	5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-N2-(4-メチル-3-プロポニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリジンジアミン;
I-229	5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-N2-(4-メチル-3-(2-メチルプロポニル)アミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリジンジアミン;
I-230	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン(59-X=H);
I-231	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-232	N2-(3-アセトアミドスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-233	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-234	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-235	5-フルオロ-N2-(3-(N-メチル)アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-236	5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-N2-(3-N-プロポニルアミドスルホニルフェニル)-2,4-ピリジンジアミン;
I-237	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-238	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-239	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-240	N2-(3-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-241	5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-N2-(3-N-プロポニルアミドスルホニルフェニル)-2,4-ピリジンジアミン;
I-242	N2-(3-アセトアミドスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-243	N2-(3-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-244	N2-(4-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-245	N2-[4-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-246	N2-[4-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-247	N2-(3-(N-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イル)メチンオキシフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-248	N2-(3-(N-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イル)メチンオキシフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-249	N2-[3-(N-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イル)メチンオキシフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
I-250	N2-(3-(N-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イル)メチンオキシフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチンオキシフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;

【0028】

10

20

30

40

【 0 0 2 9 】

化合物	名称
I-251	N2-(3-アミノスルホニル-4-(4-メチルペラジン-1-イル)フェニル)-5-フルオロ-N4-[2-フルオロ-4-(5-メチルオキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-252	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン(6Q);
I-253	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-254	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-255	5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-[3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-256	N2-[4-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-257	N2-[3-(N-5-メチル-1,3-ジオキソリン-2-オン-4-イル)メチレンアミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-258	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-259	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-260	5-フルオロ-N2-[3-(N-メチル)アミノスルホニル-4-メチルフェニル]-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-261	N2-[3-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-262	5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-N2-[3-(N-プロピルペンタド)スルホニルフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-263	N2-[4-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-264	5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-N2-[3-(N-プロピルペンタド)スルホニルフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-265	N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロ-5-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-266	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-267	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチレンフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-268	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-クロロフェニル)-2,4-ピリミジンアミン];
I-269	5-フルオロ-N2-(4-N-メチルアミノスルホニル)3-メトキシフェニル-N4-(4-トリフルオロメトキシ-3-クロロフェニル)-2,4-ピリミジンアミン;
I-270	5-フルオロ-N4-(3-ヒドロキシフェニル)-N2-(4-N-メチルアミノスルホニル)-3-メトキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-271	N2-(5-N,N-ジエチルアミノスルホニル-2-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-[3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;
I-272	5-フルオロ-N4-(4-[3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-N2-(5-ペピジンスルホニルフェニル)-2,4-ピリミジンアミン;
I-273	5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-N2-[3-(N-プロピルペンタド)スルホニルフェニル]-2,4-ピリミジンアミン; ナトリウム塩;
I-274	5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシフェニル]-N2-[3-(4-メチルペラジン-1-イル)スルホニルフェニル]-2,4-ピリミジンアミン;

40

【化 2 1】

【0030】

化合物	名称
I-275	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-6-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-276	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-277	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-6-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン(71);
I-278	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-279	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-280	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-281	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-6-フルオロ-N4-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-282	5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチル]フェニル-N4-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-283	N2-[3-(2-N,N-ジエチルアミノ)フェニル]アミノスルホニルフェニル-5-フルオロ-N4-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-284	N2-[4-(2-N,N-ジエチルアミノ)フェニル]アミノスルホニルフェニル-5-フルオロ-N4-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
I-285	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
II-1	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[3-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-2	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[3-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-3	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[3-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]フェニル]-5-フルオロ-N2,4-ピリジンジアミン;
II-4	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-5	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-6	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-7	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-8	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[3-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-9	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-(N-メチルピペリジン-3-イル)オキシフェニル-2,4-ピリジンジアミン;
II-10	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-(N-メチルピペリジン-3-イル)オキシフェニル-2,4-ピリジンジアミン;
II-11	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-12	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-13	5-フルオロ-N2-[3-N-(メチルアミノ)スルホニル]-4-メチル]フェニル-N4-[4-(3-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-14	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-15	N2-[3,5-ビス(アミノ)スルホニル]フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-16	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-17	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-18	5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノ)スルホニル]-4-メチル]フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
II-19	N2-(3-アミノ)カルボニル-5-メチル]フェニル-5-フルオロ-N2-[4-(1-メチルピペリジン-3-イル)アミド]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
II-20	N2-(3-アミノ)カルボニル-5-メチル]フェニル-5-フルオロ-N2-[4-(1-メチルピペリジン-5-イル)アミド]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
II-21	N2-(3-アミノ)カルボニル-5-メチル]フェニル-5-フルオロ-N2-[4-(1-メチルピペリジン-5-イル)アミド]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;
II-22	N2-(3-アミノ)カルボニル-5-メチル]フェニル-5-フルオロ-N2-[4-(1H-ピラゾール-5-イル)アミド]フェニル-2,4-ピリジンジアミン;

10

20

30

40

【化 2 2】

化合物	名称
III-1	5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノホルニ)-4-メチルフェニル]-6-フルオロ-N4-(4-シアノメチルフェニル)-2,4-ビスベンジジン;
III-2	N2-[4-(2-N,N-ジエチルアミノフェニル)アミノホルニフェニル]-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチルフェニル)-2,4-ビスベンジジン;
III-3	N2-(4-アミノホルニフェニル)-N4-(4-シアノメチルフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-4	N2-(3-アミノホルニフェニル)-N4-(4-シアノメチルフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-5	N4-(4-シアノメチルフェニル)-5-フルオロ-N2-[3-(4-メチルベンジジン-1-イル)ホルニフェニル]-2,4-ビスベンジジン;
III-6	N4-(4-シアノメチルフェニル)-5-フルオロ-N2-[4-(4-メチルベンジジン-1-イル)ホルニフェニル]-2,4-ビスベンジジン;
III-7	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-(4-シアノメチルフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-8	N2-(3-アミノホルニ)-4-クロロフェニル-N4-(4-シアノメチルフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-9	N2-(4-アミノホルニ)-3-メチルフェニル-N4-(4-シアノメチルフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-10	N2-(3-アミノホルニ)-4-フルオロフェニル-N4-(4-シアノメチルフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-11	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-(4-シアノメチルフェニル)-5-メチル-N2,4-ビスベンジジン;
III-12	N2-(3-アミノホルニ)-4-クロロフェニル-N4-[4-(2-シアノフェニル)フェニル]-5-メチル-N2,4-ビスベンジジン;
III-13	N2-(3-アミノホルニ)-4-クロロフェニル-N4-[4-(2-シアノフェニル)フェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-14	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-[4-(2-シアノフェニル)フェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-15	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-[4-(2-シアノフェニル)フェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-16	N2-(3-アミノホルニ)-4-フルオロフェニル-N4-[4-(2-シアノフェニル)フェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-17	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-[4-(2-シアノフェニル)フェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-18	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-[4-(2-シアノフェニル)フェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-19	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-[4-(2-シアノフェニル)フェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-20	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-[4-(2-シアノフェニル)フェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-21	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-[3-クロロ-4-(2-シアノフェニル)フェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-22	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-[3-クロロ-4-(2-シアノフェニル)フェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-23	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-(4-シアノフェニル)-2-メチルフェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-24	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-(4-シアノフェニル)-2-メチルフェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-25	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-(4-シアノフェニル)-3-メチルフェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-26	N2-(3-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-(4-シアノフェニル)-2-メチルフェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-27	N2-(4-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N4-(4-シアノフェニル)-2-メチルフェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-28	N4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノホルニフェニル)-2,4-ビスベンジジン;
III-29	N4-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノホルニフェニル)-2,4-ビスベンジジン;
III-30	N4-(4-シアノフェニル)-3-トリフルオロメチルフェニル]-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-アミノホルニフェニル)-2,4-ビスベンジジン;
III-31	N4-(4-シアノフェニル)-3-トリフルオロメチルフェニル]-5-フルオロ-N2-(3-アミノホルニフェニル)-2,4-ビスベンジジン;
III-32	N4-(4-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N2-(3-アミノホルニフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;
III-33	N4-(4-アミノホルニ)-4-メチルフェニル-N2-(3-アミノホルニフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビスベンジジン;

【0031】

10

20

30

40

【化 2 3】

化合物	名称
III-34	N4-(4-アミノカルボニルメチルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-35	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-エチルカルボニルメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-36	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-エチルカルボニルメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-37	N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル-N4-(4-エチルカルボニルメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-38	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(3-シクロプロピルカルボニルメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-39	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(3-シクロプロピルカルボニルメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-40	N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル-N4-(3-シクロプロピルカルボニルメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-41	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シクロプロピルカルボニルメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-42	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シクロプロピルカルボニルメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-43	N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル-N4-(4-シクロプロピルカルボニルメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-44	N4-(4-アクリルアミドメチルフェニル)-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-45	N4-(4-アクリルアミドメチルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-46	N4-(4-アクリルアミドメチルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-47	N4-[4-(2-アミノカルボキシエチル)フェニル]-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-アミノスルホニルフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
III-48	N4-[4-(2-アミノカルボキシエチル)フェニル]-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-49	N4-[4-(2-アミノカルボキシエチル)フェニル]-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-50	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メチルピラリル)-3-アミノカルボニルメチルフェニル]-2,4-ビスジシアミン;
III-51	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(1-エチルピラリル)-5-アミノカルボニルメチルフェニル]-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-52	N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-エチルピラリル]-5-アミノカルボニルメチルフェニル]-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-53	N4-[4-(2-アミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル)-N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-54	N4-[4-(2-アミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル)-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-55	N4-[4-(2-アミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル)-N2-(3-アミノスルホニル)-4-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-56	N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル)-N4-[4-(2-ジメチルアミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル]-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-57	N2-(3-アミノスルホニル)-4-フルオロフェニル)-N4-[4-(2-ジメチルアミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル]-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-58	N2-(3-アミノスルホニル)-4-フルオロフェニル)-N4-[4-(2-ジメチルアミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル]-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-59	N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ジメチルアミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
III-60	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ジメチルアミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
III-61	N2-(3-アミノスルホニル)-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ジメチルアミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
III-62	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-ペンシルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-63	N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル)-N4-(4-ペンシルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-64	N2-(3-アミノスルホニル)-4-フルオロフェニル)-N4-(4-ペンシルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-65	N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル)-N4-(4-ペンシルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
III-66	N2-(3-アミノスルホニル)-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ペンシルメチル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;

【0032】

10

20

30

40

【化 2 5】

化合物	名称
III-100	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-(1, 2, 4-トリアザリル)メチル)フェニル]-2, 4-ピリジンジアミン;
III-101	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-(1, 2, 4-トリアザリル)メチル)フェニル]-2, 4-ピリジンジアミン;
III-102	5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-[4-(1-(1, 2, 4-トリアザリル)メチル)フェニル]-2, 4-ピリジンジアミン;
III-103	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-N-メチルホリメチレンフェニル)-2, 4-ピリジンジアミン;
III-104	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-N-メチルホリメチレンフェニル)-2, 4-ピリジンジアミン;
III-105	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルオキシフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-N-メチルホリメチレンフェニル)-2, 4-ピリジンジアミン;
III-106	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサゾール-5-イル)エチレンフェニル]-2, 4-ピリジンジアミン;
III-107	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-オキソホリメチレンフェニル)-2, 4-ピリジンジアミン;
III-108	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-オキソホリメチレンフェニル)-2, 4-ピリジンジアミン;
III-109	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-オキソホリメチレンフェニル)-2, 4-ピリジンジアミン;
III-110	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1, 1-ジオキソオキソホリ-4-イル)メチル)フェニル]-2, 4-ピリジンジアミン;
III-111	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1, 1-ジオキソオキソホリ-4-イル)メチル)フェニル]-2, 4-ピリジンジアミン;
III-112	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルオキシフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1, 1-ジオキソオキソホリ-4-イル)メチル)フェニル]-2, 4-ピリジンジアミン;
III-113	N4-(3-アミノカルボニルアミノメチル)フェニル-N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-114	N4-(3-アミノカルボニルアミノメチル)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-115	N4-(3-アミノカルボニルアミノメチル)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-116	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(3-エチルアミノカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-117	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(3-エチルアミノカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-118	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(3-エチルアミノカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-119	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-エチルアミノカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-120	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-エチルアミノカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-121	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-エチルアミノカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-122	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(2-エチルアミノカルボニルアミノ)エチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-123	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-(2-エチルアミノカルボニルアミノ)エチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-124	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(2-エチルアミノカルボニルアミノ)エチル)フェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-125	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(N-カルバモイル-N-プロピル)アミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-126	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(N-カルバモイル-N-プロピル)アミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-127	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[4-(N-カルバモイル-N-プロピル)アミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリジンジアミン;
III-128	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジンメチル)フェニル]-2, 4-ピリジンジアミン-6-トルエンスルホン酸塩;
III-129	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジンメチル)フェニル]-2, 4-ピリジンジアミン-6-トルエンスルホン酸塩;
IV-1	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(1, 3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-2, 4-ピリジンジアミン;
IV-2	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(1, 3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-2, 4-ピリジンジアミン;
IV-3	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(1, 3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-2, 4-ピリジンジアミン;

【0034】

10

20

30

40

【化 2 6】

化合物	名称
IV-4	5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノホルニ)-4-メチルフェニル]-N4-[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IV-5	N2-(3-アミノホルニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IV-6	N2-(3-アミノホルニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IV-7	5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノホルニ)-4-メチルフェニル]-N4-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IV-8	N2-(4-アミノホルニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IV-9	N2-(3-アミノホルニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(N-メチルアミノホルニル)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IV-10	N2-(3-アミノホルニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(N-メチルアミノホルニル)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IV-11	N2-(3-アミノホルニル)フェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(N-メチルアミノホルニル)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IV-12	N2-(3-アミノホルニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(N-メチルアミノホルニル)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-1	N2-(3-アミノホルニル)-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチルオキシベンゼン-5-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-2	N2-(3-アミノホルニル)-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-オキソ-4-(2-ピリジルメチ)-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-3	N2-(3-アミノホルニル)-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-オキソ-4-(2-ピリジルメチ)-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-4	ラセミ体N2-(4-アミノホルニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-メチル-3-オキソ-4-(4-メチルベンジル)-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-5	ラセミ体N2-(3-アミノホルニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-メチル-3-オキソ-4-(4-メチルベンジル)-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-6	N2-(4-アミノホルニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-オキソ-4-シアノメチル-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-7	N2-(3-アミノホルニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-オキソ-4-シアノメチル-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-8	N2-(3-アミノホルニル)-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-オキソ-4-シアノメチル-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-9	(R/S)-N2-(3-アミノホルニル)-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-メチル-3-オキソ-4-(4-メチルベンジル)-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-10	(R/S)-N2-(4-アミノホルニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-メチル-3-オキソ-4-(4-メチルベンジル)-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-11	N2-(4-アミノホルニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-オキソ-4-シアノメチル-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-12	N2-(3-アミノホルニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-オキソ-4-シアノメチル-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-13	N2-(3-アミノホルニル)-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-オキソ-4-シアノメチル-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
V-14	N2-(3-アミノホルニル)-4-メチルフェニル)-N4-[2,2-ジメチル-3-オキソ-4-シアノメチル-5-ピリド[1,4]オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
V-15	N2-(3-アミノホルニル)-4-フルオロフェニル)-N4-[2,2-ジメチル-3-オキソ-4-シアノメチル-5-ピリド[1,4]オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
V-16	N2-(3-アミノホルニル)-4-メチルフェニル)-N4-[2-シアノエチレン-ベンゾチオフェン-5-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
V-17	N-2-(3-アミノホルニルフェニル)-N4-[2,2-ジメチル-3-オキソ-4H-ピリド[1,4]オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
V-18	N2-(3-アミノホルニル)-4-メチルフェニル)-N4-[2,2-ジメチル-3-オキソ-4H-ピリド[1,4]オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
V-19	(4R)-N2-(3-アミノホルニル)-4-メチルフェニル)-N4-(1-シアノメチレンカルボニル-4-メチルピペジン-3-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン; (4S)-N2-(3-アミノホルニル)-4-メチルフェニル)-N4-(1-シアノメチレンカルボニル-4-メチルピペジン-3-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VIII-1	5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチルオキシフェニル]-N2-(3-メチル-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;および
VIII-2	N4-(3-フルオロ-4-シアノメチレンオキシフェニル)-5-フルオロ-N2-(5-メチル-2H-1,1-ジオキサシド-1,2,4-ペンチアジン-7-イル)-2,4-ピリジンジアミン;

10

20

30

40

本発明の別の実施形態は、以下のものよりなる群から選択される化合物を提供する：

【0035】

【化 2 7】

化合物	名称
VI-1	5-フルオロ-N4-(3-ヒドロキシフェニル)-N2-[4-(N-メチル)アミノホルミル-3-メトキシフェニル]-2,4-ビスベンジアミン;
VI-2	N2-(3-アミノホルミル-4-クロロフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-3	N2-(3-アミノホルミル-4-クロロフェニル)-N4-(3,4-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-4	N2-(3-アミノホルミル-4-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-5	N2-(3-アミノホルミル-4-メチルフェニル)-N4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-6	N2-(3-アミノホルミル-4-メチルフェニル)-N4-(3,4-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-7	N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N2-[3-(N-メトキシホルミル)アミノホルミル-2,4-ビスベンジアミン];
VI-8	N4-(3,4-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-N2-[3-(N-メトキシホルミル)アミノホルミル-2,4-ビスベンジアミン];
VI-9	N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N2-[3-(4-メチルペンチン-1-イル)アミノホルミル-2,4-ビスベンジアミン];
VI-10	N4-(3,4-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-N2-[3-(4-メチルペンチン-1-イル)アミノホルミル-2,4-ビスベンジアミン];
VI-11	N2-(3-アミノホルミル-4-クロロフェニル)-N4-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-12	N2-[3-(N-アセチル)アミノホルミル-4-クロロフェニル]-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-13	N2-(3-アミノホルミル-5-クロロ-4-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-14	N2-(3-アミノホルミル-5-クロロ-4-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-15	N2-(3-アミノホルミル-4-フルオロ-5-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-16	N2-(3-アミノホルミル-4-フルオロ-5-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-17	N2-(3-アミノホルミル-4-クロロ-5-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-18	N2-(3-アミノホルミル-4-クロロ-5-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-19	N2-(3-アミノホルミル-4-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N4-メチル-2,4-ビスベンジアミン;
VI-20	N2-(3-アミノホルミル-4-フルオロ-5-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N4-メチル-2,4-ビスベンジアミン;
VI-21	N2-(3-アミノホルミル-4-クロロ-5-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N4-メチル-2,4-ビスベンジアミン;
VI-22	N2-(3-アミノホルミル-4-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N4-メチル-2,4-ビスベンジアミン;
VI-23	N2-(3-アミノホルミル-4-フルオロ-5-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N4-メチル-2,4-ビスベンジアミン;
VI-24	N2-(3-アミノホルミル-4-メチルフェニル)-5-カルボエトキシ-N4-(N-カルボエトキシメチレン-N-3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2,4-ビスベンジアミン;
VI-25	N2-(3-アミノホルミル-4-メチルフェニル)-5-カルボエトキシ-N4-(N-カルボエトキシメチレン-N-3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2,4-ビスベンジアミン;
VI-26	N2-(3-アミノホルミル-4-メチルフェニル)-5-ブトキシ-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2,4-ビスベンジアミン;
VI-27	N2-(3-アミノホルミル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2,4-ビスベンジアミン;
VI-28	N2-(3-アミノホルミル-4-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-トリメチルシリルアセチレン-2,4-ビスベンジアミン;
VI-29	N2-(3-アミノホルミル-4-メトキシフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-30	N2-(3-アミノホルミル-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-31	N2-(3-アミノホルミル-4-フル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスベンジアミン;
VI-32	N2-(3-アミノホルミル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2,4-ビスベンジアミン;
VI-33	N2-(3-アミノホルミル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2,4-ビスベンジアミン;

【0036】

10

20

30

40

【化 2 8】

化合物	名称
V1-34	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル-5-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
V1-35	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
V1-36	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
V1-37	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル-5-メチルフェニル)-N4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
V1-38	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
V1-39	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
V1-40	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル-5-メチルフェニル)-N4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
V1-41	N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
V1-42	N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
V1-43	N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
V1-44	N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
V1-45	N2-(3-アミノスルホニル-4-イソ-プロピルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
V1-46	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメチルメチルフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
V1-47	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメチルメチルフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
V1-48	N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメチルメチルフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
V1-49	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-メチルメチルフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
V1-50	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
V1-51	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
V1-52	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
V1-53	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロピ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
V1-54	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-ピリフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
V1-55	N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロピ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
V1-56	5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(プロピ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
V1-57	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(プロピ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
V1-58	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(プロピ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
V1-59	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[3-クロロ-4-(プロピ-2-イルオキシ)フェニル]-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
V1-60	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-フルオロ-4-(プロピ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
V1-61	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-(プロピ-2-イルオキシ)フェニル]-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
V1-62	N2-[3-プロピオニルアミノスルホニル-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(プロピ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
V1-63	N2-[3-アミノスルホニル-4-(2-プロピル)フェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(プロピ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
V1-64	N4-[4-(2-メチルアミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル]-5-フルオロ-N2-(3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ビスジシアミン;
V1-65	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロピ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
V1-66	N4-[4-(2-メチルアミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル]-5-フルオロ-N2-(3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ビスジシアミン ナトリウム塩

【0037】

10

20

30

40

【化 2 9】

化合物	名称
VI-67	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-(2-(プロポ-2-イル)アミ)フェニル]-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
VI-68	5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-メチルアミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(プロポ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-69	5-フルオロ-N2-[4-メチル-3-((1-メチルピペラジン-4-イル)アミ)スルホニル]フェニル]-N4-[4-(プロポ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-70	N2-[3-アミノスルホニル-4-(1-メチルピペラジン-4-イル)フェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(プロポ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-71	N4-[4-(2-(アミノカルボニルアミ)エチル)フェニル]-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
VI-72	N4-[4-(2-(アミノカルボニルアミ)エチル)フェニル]-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
VI-73	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロポ-2-イルオキシ)カルボニルアミ(メチル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-74	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロポ-2-イルオキシ)カルボニルアミ(メチル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-75	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロポ-2-イルアミ)スルホニル]フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-76	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロポ-2-イルアミ)スルホニル]フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-77	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロポ-2-イルアミ)スルホニル]フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-78	5-フルオロ-N2-[3-(プロポ-2-イルアミ)スルホニル]フェニル]-N4-[4-(プロポ-2-イルオキシ)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-79	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(プロポ-2-イルアミ)スルホニル]フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-80	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(プロポ-2-イルアミ)スルホニル]フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-81	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(プロポ-2-イルアミ)スルホニル]フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-82	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-83	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-84	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-85	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-86	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-87	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-88	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ヒドロキシプロピル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-89	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ヒドロキシプロピル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-90	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ヒドロキシプロピル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-91	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-92	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-93	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-94	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-チオメチルカルボニル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-95	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル]-5-フルオロ-N4-(4-チオメチルカルボニル)フェニル]-2,4-ビスジシアミン;
VI-96	N2-(3-フルアミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シア-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
VI-97	N2-(3-フルアミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
VI-98	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シア-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;
VI-99	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シア-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ビスジシアミン;

【0038】

10

20

30

40

【化 3 0】

化合物	名称
VI-100	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-101	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-102	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-ヒドロキシフェニル]-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-103	N4-[4-(2-シアノエチル)-3-メチルフェニル]-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-104	N4-[4-(2-シアノエチル)-3-メチルフェニル]-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-105	N4-(3,4-ジクロロフェニル)-N4-メチル-5-フルオロ-N2-[3-(N,N-ジエチル)アミノスルホニル-4-メトキシフェニル]-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-106	2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メトキシ-3-クロロフェニル)-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-107	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メトキシ-3-クロロフェニル)-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-108	N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-N2-(3-N,N-ジエチルアミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-109	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3,4-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-110	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3,4-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-111	N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-112	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-113	N2,N4-ビス-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-114	N2,N4-ビス-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-115	N2,N4-ビス-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VI-116	N2-[3-アミノスルホニル-4-(4-メチルピリジン-1-イル)フェニル]-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-1	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[2,5,4R]-1-(2-シアノアセチル)-2-メトキシカルボニルピリジン-4-イル]-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-2	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[2,5,4S]-1-(2-シアノアセチル)-2-メトキシカルボニルピリジン-4-イル]-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-3	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(1-ベンジル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-4	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチルピリジン-3-イル)-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-5	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(1-シアノメチルカルボニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-6	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-メトキシピリジ-6-イル)-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-7	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(2-アミノ-3-メトキシピリジ-6-イル)-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-8	N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(2-アミノ-3-メトキシピリジ-6-イル)-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-9	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[2-アミノ-3-メトキシピリジ-6-イル]-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-10	N4-(2-アミノ-3-メトキシピリジ-6-イル)-N2-[3-(エトキシカルボニル)メチレン]アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-11	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2,4-トリメチル-1,3-トリオキソペンゾ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-12	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2,4-トリメチル-1,3-トリオキソペンゾ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-13	N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-[(N-エチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-14	N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[(N-エチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-15	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[(N-エチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-5-フルオロ-N2,4-ビス(ジメチルアミン);
VII-16	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-2,4-ビス(ジメチルアミン);

【0039】

10

20

30

40

【化 3 1】

化合物	名称
VII-17	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-(メチルアミノカルボニル)-1,2,3,4-チオピロロイキン-7-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-18	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-(メチルアミノカルボニル)-1,2,3,4-チオピロロイキン-7-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-19	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(メチルアミノカルボニル)-1,2,3,4-チオピロロイキン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-20	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(メチルアミノカルボニル)-1,2,3,4-チオピロロイキン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-21	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3,4-ジピロロ-(1H)-キリン-2-オン-6-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-22	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(3-メチルピロロイキン-5-イル)-2,4-ピリジンジアミン];
VII-23	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(2-メチルピロロイキン-5-イル)-2,4-ピリジンジアミン];
VII-24	N4-(3,4-エチレンジオキサフェニル)-5-フルオロ-N2-[4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-25	N4-(3,4-エチレンジオキサフェニル)-5-フルオロ-N2-[4-(N-メチルアミノカルボニル)-3-メチルフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-26	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)-2,3-ジピロピロフラン-5-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-27	ラセミ体N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)-2,3-ジピロピロフラン-5-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-28	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-(クロマン-4-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン];
VII-29	N2-(4-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-(クロマン-4-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン];
VII-30	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-オキソ-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-31	N2-(4-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-オキソ-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-32	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-オキソ-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-33	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソ-ベンズ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-34	N2-(4-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソ-ベンズ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-35	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソ-ベンズ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-36	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-オキソ-4-シアノメチル-ベンズ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-37	N4-(2,2-ジメチル-3-オキソ-4H-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-N2-[4-(N-メチルアミノカルボニル)-3-メチルフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-38	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2,2-ジメチル-3-オキソ-4H-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-39	5-アミノ-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2,2-ジメチル-3-オキソ-4H-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-40	N2-(4-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソ-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-41	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソ-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-42	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2,2,4-トリメチル-3-オキソ-ピリジ[1,4]オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-43	N2-(4-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2,2,4-トリメチル-3-オキソ-ピリジ[1,4]オキサジン-6-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-44	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-オキソ-4H-ベンズ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-45	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-オキソ-4H-ベンズ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-46	N2-(4-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2,2,4-トリメチル-1,3-トリアゾル-5-イル)-4-ピリジンジアミン;
VII-47	N2-(4-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-オキソ-4-メチル-ベンズ[1,4]チアジン-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;

【0040】

10

20

30

40

【化 3 2】

化合物	名称
VII-48	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソ-ペンズ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-49	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソ-ペンズ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-50	5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソ-ペンズ[1,4]チアジン-6-イル)-N2-(3-ピリジンスルホニルフェニル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-51	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[2,2-ジメチル-3-オキソ-4H-ピリド[1,4]オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-52	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-[2,2-ジメチル-3-オキソ-4H-5-ピリド[1,4]オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-53	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-アミノペンゾフラン-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-54	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(2-アミノカルボニルペンゾフラン-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-55	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジニルメチル)ペンゾ[1,4]オキサジン-7-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-56	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジニルメチル)ペンゾ[1,4]オキサジン-7-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-57	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(ペンゾチオフェン-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-58	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(ペンゾチオフェン-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-59	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-N-tert-ブチルカルボニルフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾフラン-6-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-60	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メチルスルホニル)インドリン-5-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-61	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メチルスルホニル)インドリン-5-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-62	5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノ)スルホニル]-4-メチルフェニル)-N4-[4-(1-メチルスルホニル)インドリン-5-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-63	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メチルスルホニル)インドリン-5-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
VII-64	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-2-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-65	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-3-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-66	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-3-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-67	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-5-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-68	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-5-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-69	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-70	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-71	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-メチルキノリン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-72	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-メチルキノリン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-73	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-74	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-75	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(2-N,N'-ジメチルアミン-キノリン-6-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-76	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(2-N,N'-ジメチルアミン-キノリン-6-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-77	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-8-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-78	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-8-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-79	N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-8-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-80	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-メチルキノリン-8-イル)-2,4-ピリジンジアミン;

【0041】

10

20

30

40

【化 3 3】

化合物	名称
VII-81	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-メチルキノリン-8-イル)-2,4-ピリジンジアミン;
VII-82	(1R,2R,3S,4S)N4-(3-アミノカルボニルピロクロ[2,2,1]ヘプタ-5-エン-2-イル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
VII-83	(1R,2R,3S,4S)N2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N4-(3-アミノカルボニルピロクロ[2,2,1]ヘプタ-5-エン-2-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;および
VIII-3	N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N2-(5-メチル-2H-1,1-ジオキソ-1,2,4-ベンゾチアジアジン-7-イル)-2,4-ピリジンジアミン

10

20

30

40

本発明のさらに別の態様は、以下のものから選択される化合物を提供する：

【0 0 4 2】

化合物	名称
IX-1	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(プロペン-3-イル)インドール-5-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
IX-2	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(プロペン-3-イル)インドール-5-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
IX-3	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(プロペン-3-イル)インドール-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
IX-4	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(プロペン-3-イル)インドール-6-イル]-2,4-ピリジンジアミン;
IX-5	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(1-シアマチレンインドール-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-6	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(1-シアマチレンインドール-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-7	N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(1-シアマチレンインドール-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-8	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(1-シアマチレンインドール-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-9	N4-[3-(アミノカルボニル)-1H-インドール-6-イル]-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-10	N4-[3-(アミノカルボニル)-1H-インドール-6-イル]-N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-11	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-シアマチル-1H-インドール-6-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-12	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シアマチル-1H-インドール-6-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-13	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シアマチル-1H-インドール-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-14	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-シアマチル-1H-インドール-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-15	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シアマチル-1H-インドール-7-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-16	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-シアマチル-1H-インドール-7-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-17	N2-(3-アミノスルホニル-4-(4-メチルピラジニ-1-イル)フェニル)-N4-(3-シアマチレン-1H-インドール-6-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-18	N2-(3-アミノスルホニル-4-(4-メチルピラジニ-1-イル)フェニル)-N4-(3-シアマチレン-1H-インドール-7-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-19	N4-(3-シアマチレン-1H-インドール-5-イル)-5-フルオロ-N2-[3-(1-メチル-4-アミノピラジニ)スルホニル-4-メチルフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IX-20	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-シアマチル-1-メチル-インドール-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-21	N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(2-シアバペンタレン-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-22	N2-(3-アミノスルホニル-4-イソ-プロピルフェニル)-N4-(2-シアバペンタレン-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-23	N4-[4-(1-アセチル-4-ペリジニル)カルボニルフェニル]-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-24	N4-[4-(1-アセチル-4-ペリジニル)カルボニルフェニル]-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-25	N4-[4-(1-アセチル-4-ペリジニル)カルボニルフェニル]-5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノ)スルホニル-4-メチルフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IX-26	N4-[4-(1-アセチル-4-ペリジニル)カルボニルフェニル]-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリジンジアミン;
IX-27	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-メチルピラジニ-1-イル)カルボニルフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IX-28	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-メチルピラジニ-1-イル)カルボニルフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IX-29	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メタンスルホニル-4-ペリジニル)カルボニルフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IX-30	N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メタンスルホニル-4-ペリジニル)カルボニルフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IX-31	5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノ)スルホニル-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(1-メタンスルホニル-4-ペリジニル)カルボニルフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;
IX-32	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メタンスルホニル-4-ペリジニル)カルボニルフェニル]-2,4-ピリジンジアミン;

10

20

30

40

【化 3 5】

化合物	名称
IX-33	5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(4-チオモルホリ)カルボニルフェニル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-34	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-チオモルホリ)カルボニルフェニル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-35	N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(4-チオモルホリ)カルボニルフェニル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-36	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-チオモルホリ)カルボニルフェニル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-37	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリ)カルボニルフェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスジシアンアミン;
IX-38	N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-[4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリ)カルボニルフェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスジシアンアミン;
IX-39	N4-[4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリ)カルボニルフェニル]-5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-40	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリ)カルボニルフェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスジシアンアミン;
IX-41	N4-(4-アセチルチオメチルカルボニルフェニル)-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビスジシアンアミン;
IX-42	N4-(4-アセチルチオメチルカルボニルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N2,4-ビスジシアンアミン;
IX-43	N4-(4-アセチルチオメチルカルボニルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスジシアンアミン;
IX-44	N2-(4-アセチルチオメチルカルボニルフェニル)-N4-[3,5-ジメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-フルオロ-N2,4-ビスジシアンアミン;
IX-45	N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-[4(R)-1-(2-シアノアセチル)-ピロリジン-4-イル]-5-フルオロ-N2,4-ビスジシアンアミン;
IX-46	N2-(3-アミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-(5-メトキシカルボニル)-チオフェン-2-イル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-47	N2-(3-アミノスルホニル)-5-フルオロ-N4-(5-メトキシカルボニル)-チオフェン-2-イル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-48	N2-(3-アミノスルホニル)-4-フルオロフェニル]-5-フルオロ-N4-(5-メトキシカルボニル)-チオフェン-2-イル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-49	N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(5-メトキシカルボニル)-チオフェン-2-イル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-50	N4-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-フルオロ-N2-[4-(N-メチル)アミノスルホニル]-3-メトキシフェニル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-51	N4-(3,5-ジメトキシフェニル)-5-フルオロ-N2-[4-(N-メチル)アミノスルホニル]-3-メトキシフェニル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-52	N4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-N2-[4-(N-メチル)アミノスルホニル]-3-メトキシフェニル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-53	N4-(3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-N2-[4-(N-メチル)アミノスルホニル]-3-メトキシフェニル]-2,4-ビスジシアンアミン;
IX-54	5-フルオロ-N2-[3-(N-メチル)アミノスルホニル]-4-メチルフェニル]-N4-[4-(2-ピリジニル)-3-クロロメチレンオキシフェニル]-2,4-ビスジシアンアミン;
X-1	6-カルボニルメトキシ-N4-(3,4-ジクロロフェニル)-N2-(3-N, N-ジエチルアミノスルホニル)-6-メトキシフェニル]-2,4-ビスジシアンアミン;
X-2	6-カルボニルメトキシ-N4-(3-N, N-ジエチルアミノスルホニル)-6-メトキシフェニル]-N4-[3-オキソ-ペンゾ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ビスジシアンアミン;
X-3	N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-メチルインドル-6-イルメチレン)-2,4-ビスジシアンアミン;

別の実施形態において、本発明は、JAKキナーゼの活性を阻害する方法を提供し、インビトロでJAK3キナーゼと、JAKキナーゼの活性を阻害するのに有効な化合物量とを接触させることを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表XIの化合物(CAS登録番号845817-97-2、CAS登録番号841290-42-4、およびCAS登録番号841290-41-3)から選択される。

【0044】

別の実施形態において、本発明は、T細胞媒介自己免疫疾患を治療する方法を提供し、

10

20

30

40

50

自己免疫疾患を治療するのに有効な化合物量を、このような自己免疫疾患を患っている患者に投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7-9 7-2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 2-4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 1-3）から選択される。

【0045】

さらに別の実施形態において、本発明は、T細胞媒介自己免疫疾患を治療する方法を提供し、自己免疫疾患を治療するのに有効な化合物量を、このような自己免疫疾患を患っている患者に投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7-9 7-2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 2-4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 1-3）から選択され、該化合物は、10 μ M以下の範囲のIC₅₀でSykキナーゼを阻害する化合物と組み合わせるか、またはそれに付属させて投与される。

10

【0046】

別の実施形態において、本発明は、移植レシピエントにおける同種移植片拒絶を治療するか、または予防する方法を提供し、該拒絶を治療するか、または予防するのに有効な化合物の量を、該移植レシピエントに投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7-9 7-2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 2-4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 1-3）から選択される。該拒絶は、HVGRまたはGVHRによっても媒介できる。ある実施形態において、同種移植片は、腎臓、心臓、肝臓および肺から選択される。該化合物は、免疫抑制剤と組み合わせるか、またはそれに付属させて任意に投与できる。ある好ましい実施形態において、該免疫抑制剤は、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、IMP DHの阻害剤、ミコフェノレート、ミコファノレートモフェチル、抗T細胞抗体およびOKT3から選択される。

20

【0047】

別の実施形態において、本発明は、I V型過敏性反応を治療するか、または予防する方法を提供し、該過敏性反応を治療するか、または予防するのに有効な化合物量を、対象に投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7-9 7-2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 2-4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 1-3）から選択される。好ましい実施形態において、該化合物は、アレルゲンへの曝露前に投与される。

30

【0048】

別の実施形態において、本発明は、JAK3キナーゼが役割を果たすシグナル伝達カスケードを阻害する方法を提供し、このようなシグナル伝達カスケードに関与する受容体を発現する細胞と、化合物とを接触させることを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7-9 7-2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 2-4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 1-3）から選択される。

【0049】

別の実施形態において、本発明は、JAKキナーゼ媒介疾患を治療するか、または予防する方法を提供し、JAKキナーゼ媒介疾患を治療するか、または予防するのに有効な化合物量を、対象に投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7-9 7-2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 2-4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 1-3）から選択される。好ましい実施形態において、JAKキナーゼ媒介疾患は、HVGR、GVHR、急性同種移植片拒絶、および慢性同種移植片拒絶よりなる群から選択される。

40

【0050】

別の実施形態において、本発明は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7-9 7-2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 2-4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 1-3）から選択される化合物またはそ

50

これらのプロドラッグ、および少なくとも1種の薬学的に許容できる賦形剤、希釈剤、保存剤、または安定剤、もしくはそれらの混合物を含んでなる製薬製剤を提供する。

【0051】

別の実施形態において、本発明は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物(CAS登録番号845817-97-2、CAS登録番号841290-42-4、およびCAS登録番号841290-41-3)から選択される化合物、またはそのプロドラッグを含んでなる製薬製剤、パッケージング、および使用説明書を含むキットを提供する。好ましい実施形態において、該キットは、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物(CAS登録番号845817-97-2、CAS登録番号841290-42-4、およびCAS登録番号841290-41-3)から選択される化合物またはそれらのプロドラッグ、および少なくとも1種の薬学的に許容できる賦形剤、希釈剤、保存剤、または安定剤、もしくはそれらの混合物、パッケージングおよび使用説明書を含む。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0052】

(I I I. 詳細な説明)

(A. 概要)

本発明は、式I~Vの化合物および組成物ならびにJAK経路の変調またはJAKキナーゼ、特にJAK3の阻害が、治療的に有用であり得る病態の治療においてこれらの化合物を用いる方法を包含する。

20

【0053】

(B. 定義)

他に指定されない限り、本明細書に用いられる以下の定義が適用される。

【0054】

「アルキル」とは、1個から10個の炭素、好ましくは1個から6個の炭素を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基のことである。この用語は、例えば、メチル(CH_3-)、エチル(CH_3CH_2-)、 n -プロピル($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピル($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、 n -ブチル($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソブチル($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、sec-ブチル($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$)、tert-ブチル($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)、 n -ペンチル($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、およびネオペンチル($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$)などの線状または分子状ヒドロカルビル基が挙げられる。

30

【0055】

「置換アルキル」とは、1個から5個の水素が、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、アルキニル、置換アルキニル、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、シリルおよびトリアルキルシリルよりなる群から選択される置換基で置換されたアルキル基のことであり、前記置換基は本明細書に定義されている。幾つかの実施形態

40

50

において、該アルキルは、1つから3つの前述の基を有する。他の実施形態において、該アルキルは、1つから2つの前述の基を有する。

【0056】

「アルキレン」とは、好ましくは1個から5個、より好ましくは1個から3個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖である二価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基のことである。この用語としては、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、 n -プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$) または ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) などの基により例示される。

【0057】

「置換アルキレン」とは、1個から3個の水素が、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式よりなる群から選択される置換基で置換されたアルキレン基のことであり、前記置換基は本明細書に定義されている。幾つかの実施形態において、該アルキレンは、1つから2つの前述の基を有する。

10

【0058】

「アルコキシ」とは、 $-\text{O}-$ アルキル基、 $-\text{O}-$ アルケニル基、および $-\text{O}-$ アルキニル基のことであり、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは本明細書に定義されているとおりである。

20

【0059】

「置換アルコキシ」とは、 $-\text{O}-$ （置換アルキル）基、 $-\text{O}-$ （置換アルケニル）基、および $-\text{O}-$ （置換アルキニル）基のことであり、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは本明細書に定義されているとおりである。

【0060】

「アシル」とは、 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 基、アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、アルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換アルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、アルキニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換アルキニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、シクロアルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換シクロアルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、アリール $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換アリール $-\text{C}(\text{O})-$ 基、ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})-$ 基、複素環式 $-\text{C}(\text{O})-$ 基、および置換複素環式 $-\text{C}(\text{O})-$ 基のことであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。アシルは、「アセチル」基 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ を含む。

30

【0061】

「アシルアミノ」とは、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ シクロアルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ シクロアルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アルキニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アリール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アリール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換ヘテロアリール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 複素環式基、および $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換複素環式基のことであり、式中 R^{20} は、水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

40

50

【0062】

「アシルオキシ」とは、アルキル-C(O)O-基、置換アルキル-C(O)O-基、アルケニル-C(O)O-基、置換アルケニル-C(O)O-基、アルキニル-C(O)O-基、置換アルキニル-C(O)O-基、アリール-C(O)O-基、置換アリール-C(O)O-基、シクロアルキル-C(O)O-基、置換シクロアルキル-C(O)O-基、シクロアルケニル-C(O)O-基、置換シクロアルケニル-C(O)O-基、ヘテロアリール-C(O)O-基、置換ヘテロアリール-C(O)O-基、複素環式-C(O)O-基、および置換複素環式-C(O)O-基のことであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

10

【0063】

「アミノ」とは、-NH₂のことである。

【0064】

「置換アミノ」とは、-NR^{2 1}R^{2 2}基のことであり、式中R^{2 1}およびR^{2 2}は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、-SO₂-アルキル、-SO₂-置換アルキル、-SO₂-アルケニル、-SO₂-置換アルケニル、-SO₂-シクロアルキル、-SO₂-置換シクロアルキル、-SO₂-シクロアルケニル、-SO₂-置換シクロアルケニル、-SO₂-アリール、-SO₂-置換アリール、-SO₂-ヘテロアリール、-SO₂-置換ヘテロアリール、-SO₂-複素環式および-SO₂-置換複素環式よりなる群から独立して選択され、式中R^{2 1}およびR^{2 2}は、任意ではあるが、双方とも水素でないという条件下で窒素と一緒に任意に結合されて複素環式基および置換複素環式基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。R^{2 1}が水素であり、R^{2 2}がアルキルである場合、置換アミノ基は、本明細書において時には「アルキルアミノ」のことである。R^{2 1}およびR^{2 2}がアルキルである場合、置換アミノ基は、本明細書において時には「ジアルキルアミノ」のことである。モノ置換アミノである場合、R^{2 1}またはR^{2 2}のいずれかが、水素であって、双方とも水素にはならないことを意味する。ジ置換アミノである場合、R^{2 1}、R^{2 2}のいずれも水素でないことを意味する。

20

30

【0065】

「アミノアシル」とは、-C(O)NR^{2 1}R^{2 2}基のことであり、式中R^{2 1}またはR^{2 2}は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式よりなる群から独立して選択され、R^{2 1}およびR^{2 2}は、任意ではあるが、窒素と一緒に結合されて複素環式基および置換複素環式基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

40

【0066】

「アミノチオカルボニル」とは、-C(S)NR^{2 1}R^{2 2}基のことであり、式中R^{2 1}およびR^{2 2}は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキ

50

ル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式よりなる群から独立して選択され、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、任意ではあるが、窒素と一緒に結合されて複素環式基および置換複素環式基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

【0067】

「アミノカルボニルアミノ」とは、 $-NR^{2\ 0}C(O)NR^{2\ 1}R^{2\ 2}$ 基のことであり、式中 $R^{2\ 0}$ は、水素またはアルキルであり、および $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式よりなる群から独立して選択され、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、任意ではあるが、窒素と一緒に結合されて複素環式基および置換複素環式基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

【0068】

「アミノチオカルボニルアミノ」とは、 $-NR^{2\ 0}C(S)NR^{2\ 1}R^{2\ 2}$ 基のことであり、式中 $R^{2\ 0}$ は、水素またはアルキルであり、および $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式よりなる群から独立して選択され、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、任意ではあるが、窒素と一緒に結合されて複素環式基および置換複素環式基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

【0069】

「アミノアシルオキシ」とは、 $-O-C(O)NR^{2\ 1}R^{2\ 2}$ 基のことであり、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式よりなる群から独立して選択され、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、任意ではあるが、窒素と一緒に結合されて複素環式基および置換複素環式基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

【0070】

「アミノスルホニル」とは、 $-SO_2NR^{2\ 1}R^{2\ 2}$ 基のことであり、式中 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式よりなる群から独立して選択され、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ は、任意ではあるが、窒素と一緒に結合されて複素環式基および置換複素環式基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキ

ル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

【0071】

「アミノスルホニルオキシ」とは、 $-O-SO_2NR^{21}R^{22}$ 基のことであり、式中 R^{21} および R^{22} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式よりなる群から独立して選択され、 R^{21} および R^{22} は、任意ではあるが、窒素と一緒に結合されて複素環式基および置換複素環式基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

10

【0072】

「アミノスルホニルアミノ」とは、 $-NR^{20}-SO_2NR^{21}R^{22}$ 基のことであり、式中 R^{20} は、水素またはアルキルであり、 R^{21} および R^{22} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式よりなる群から独立して選択され、 R^{21} および R^{22} は、任意ではあるが、窒素と一緒に結合されて複素環式基および置換複素環式基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

20

【0073】

「スルホニルアミノ」とは、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 基のことであり、式中 R^{21} および R^{22} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式よりなる群から独立して選択され、 R^{21} および R^{22} は、任意ではあるが、窒素と一緒に結合されて複素環式基および置換複素環式基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

30

【0074】

「アミジノ」とは、 $-C(=NR^{20})R^{21}R^{22}$ 基のことであり、式中 R^{20} 、 R^{21} および R^{22} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式よりなる群から独立して選択され、 R^{21} および R^{22} は、任意ではあるが、窒素と一緒に結合されて複素環式基および置換複素環式基を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

40

【0075】

「アリール」または「Ar」とは、単環（例えば、フェニル）または多縮合環（例えば

50

、ナフチルまたはアントリル)を有する6個から14個の炭素原子の一価の芳香族炭素環式基を表し、縮合された環は、芳香族であってもよいし、結合点が芳香族炭素原子であるという条件であれば芳香族でなくてもよい(例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンなど)。幾つかの代表的な例としては、1H-インデニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル(インダニル)、1, 2-ジヒドロナフタレニル(テトラレニル)、1, 4-ジヒドロナフタレニル(テトラレニル)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル(テトラリニル)、9, 10-ジヒドロフェナントレニル、9H-フルオレニル、4a, 10-ジヒドロアントラセニル、4a, 9, 9a, 10-テトラヒドロアントラセニル、フェナントレニル、アントラセニル、フェナレニルなどが挙げられる。好ましいアリアル基としては、フェニルおよびナフチルが挙げられる。

10

【0076】

「置換アリアル」とは、1個から5個の水素が、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリアル、置換アリアル、アリアルオキシ、置換アリアルオキシ、アリアルチオ、置換アリアルチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、置換ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルチオ、置換ヘテロアリアルチオ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオよりなる群から選択される置換基で置換されたアルキル基のことであり、前記置換基は本明細書に定義されている。幾つかの実施形態において、該アリアルは、1つから3つの前述の基を有する。他の実施形態において、該アリアルは、1つから2つの前述の基を有する。幾つかの実施形態において、アリアル基は、多縮合環(例えば、ナフチルまたはアントリル)を有し、縮合された環は、芳香族であっても、芳香族でなくてもよく(例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンなど)、非芳香族縮合環は、上記の置換基以外にもオキソと任意に置換できる。

20

30

【0077】

「アリアルオキシ」とは、含む-O-アリアル基のことであり、アリアルは本明細書に定義されているとおりである。例を挙げると、フェノキシ、ナフトキシなどがある。

【0078】

「置換アリアルオキシ」とは、-O- (置換アリアル) 基のことであり、置換アリアルは本明細書に定義されているとおりである。

40

【0079】

「アリアルチオ」とは、-S-アリアル基のことであり、アリアルは本明細書に定義されているとおりである。

【0080】

「置換アリアルチオ」とは、-S- (置換アリアル) 基のことであり、置換アリアルは本明細書に定義されているとおりである。

【0081】

「アルケニル」とは、2個から6個の炭素原子、好ましくは2個から4個の炭素原子を有し、少なくとも1つ、好ましくは1つから2つの不飽和部位を有する一価の不飽和ヒドロカルビル基のことである。

50

【0082】

「置換アルケニル」とは、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオよりなる群から選択される1つから3つの置換基を有するアルケニル基のことであり、いずれのヒドロキシ置換もビニル(不飽和)炭素原子に結合されないという条件で前記置換基は本明細書に定義されるとおりである。幾つかの実施形態において、該アルケニルは、1つから2つの前述の基を有する。

10

【0083】

「アルケニレン」とは、2個から10個の炭素原子、好ましくは2個から6個の炭素原子を有し、少なくとも1つ、好ましくは1~2つのビニル(二重結合)不飽和部位を有する二価の不飽和ヒドロカルビル基のことである。用語の「アルケニレン」は、不飽和の存在から生じるシスおよびトランス異性体の任意および全ての組み合わせを包含する。

20

【0084】

「置換アルケニレン」とは、いずれのヒドロキシル置換もビニル炭素原子に結合しないという条件で、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式よりなる群から選択される置換基で置換された1つから3つの置換基を有する二価のアルケニレン基のことである。幾つかの実施形態において、該アルケニレンは、1つから2つの前述の基を有する。

30

【0085】

「アルキニル」とは、2個から6個の炭素原子、好ましくは2個から3個の炭素原子を有し、少なくとも1つ、好ましくは1つから2つの三重結合不飽和部位を有する一価の不飽和ヒドロカルビル基のことである。

【0086】

「置換アルキニル」とは、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式、置換複

40

50

素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオよりなる群から選択される1つから3つの置換基を有するアルケニル基のことであり、いずれのヒドロキシ置換もアセチレン炭素原子に結合されないという条件で前記置換基は本明細書に定義されるとおりである。幾つかの実施形態において、該アルケニルは、1つから2つの前述の基を有する。

【0087】

「カルボキシル」または「カルボキシ」とは、 $-\text{COOH}$ またはその塩のことである。

【0088】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」とは、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルケニル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルケニル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキニル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキニル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アリール基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アリール基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ シクロアルキル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換シクロアルキル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ シクロアルケニル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換シクロアルケニル基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ヘテロアリール基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換ヘテロアリール基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 複素環式基、および $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換複素環式基のことであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

【0089】

「(カルボキシルエステル) アミノ」とは、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル基、置換 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルケニル基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルケニル基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキニル基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキニル基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アリール基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アリール基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ シクロアルキル基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換シクロアルキル基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ シクロアルケニル基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換シクロアルケニル基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ヘテロアリール基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換ヘテロアリール基、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 複素環式基、および $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換複素環式基のことであり、Rはアルキルまたは水素であり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

【0090】

「(カルボキシルエステル) オキシ」とは、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル基、置換 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルケニル基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルケニル基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキニル基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキニル基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アリール基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アリール基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ シクロアルキル基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換シクロアルキル基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ シクロアルケニル基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換シクロアルケニル基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ヘテロアリール基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換ヘテロアリール基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 複素環式基、および $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換複素環式基のことであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

【0091】

「カーボネートエステル」とは、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキル基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルケニル基、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルケニル

基、 $-O-C(O)-$ アルキニル基、 $-O-C(O)-$ 置換アルキニル基、 $-O-C(O)-$ アリール基、 $-O-C(O)-$ 置換アリール基、 $-O-C(O)-$ シクロアルキル基、 $-O-C(O)-$ 置換シクロアルキル基、 $-O-C(O)-$ シクロアルケニル基、 $-O-C(O)-$ 置換シクロアルケニル基、 $-O-C(O)-$ ヘテロアリール基、 $-O-C(O)-$ 置換ヘテロアリール基、 $-O-C(O)-$ 複素環式基、および $-O-C(O)-$ 置換複素環式基のことであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

10

【0092】

「シアノ」とは、 $-CN$ 基のことである。

【0093】

「シクロアルキル」とは、単環または縮合、架橋、およびスピロ環系を有する多環式環を有する3個から10個の炭素原子を有する環式アルキル基のことである。好適なシクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

【0094】

「シクロアルケニル」とは、単環または多環式環を有し、少なくとも1つの $>C=C<$ 環不飽和部位、好ましくは1つから2つの $>C=C<$ 環不飽和部位を有する3個から10

20

【0095】

「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」とは、オキソ、チオキソ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオよりなる群から選択される1つから5つの置換基を有するシクロアルキルまたはシクロアルケニル基のことであり、前記置換基は本明細書に定義される

30

40

【0096】

「シクロアルコキシ」とは、 $-O-$ シクロアルキルのことである。

【0097】

「置換シクロアルコキシ」とは、 $-O-$ (置換シクロアルキル)のことである。

【0098】

「シクロアルキルチオ」とは、 $-S-$ シクロアルキルのことである。

【0099】

「置換シクロアルキルチオ」とは、 $-S-$ (置換シクロアルキル)のことである。

50

【0100】

「シクロアルケニルオキシ」とは、 $-O-$ シクロアルケニルのことである。

【0101】

「置換シクロアルケニルオキシ」とは、 $-O-$ （置換シクロアルケニル）のことである。

【0102】

「シクロアルケニルチオ」とは、 $-S-$ シクロアルケニルのことである。

【0103】

「置換シクロアルケニルチオ」とは、 $-S-$ （置換シクロアルケニル）のことである。

【0104】

「グアニジノ」とは、 $-NHC(=NH)NH_2$ 基のことである。

【0105】

「置換グアニジノ」とは、 $-NRC(=NR)N(R)_2$ のことであり、式中Rの各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式よりなる群から独立して選択され、共通のグアニジノ窒素原子に結合した2つのR基は、任意ではあるが、少なくとも1つのRが水素でないという条件下で窒素と一緒に任意に結合されて複素環式基および置換複素環式基を形成し、前記置換基は本明細書に定義されているとおりである。

【0106】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨウドのことであり、好ましくはフルオロまたはクロロである。

【0107】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」とは、 $-OH$ 基のことである。

【0108】

「ヘテロアリール」とは、酸素、窒素および硫黄よりなる群から選択される1個から4個のヘテロ原子を含む5個から15個の環原子の芳香族基のことである。このようなヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジニルまたはフリル）または多縮合環（例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）を有することができ、縮合された環は、結合点が芳香族ヘテロアリール基の原子を介するという条件であれば、芳香族であってもなくてもよく、および／またはヘテロ原子を含有してもしなくてもよい。一実施形態において、ヘテロアリール基の窒素および／または硫黄の環原子は、任意に酸化されてN-オキシド（ $N \rightarrow O$ ）、スルフィニル、またはスルホニル部分を提供する。好ましい実施形態において、ヘテロアリール基は、5～14員のヘテロアリールであり、5～10員のヘテロアリールが特に好ましい。好ましいヘテロアリールとしては、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリジジニル、トリアジン、ピロリル、インドリル、チオフェニル、およびフラニルが挙げられる。

【0109】

「置換ヘテロアリール」とは、置換アリールに対して定義された置換基の同じ群よりなる群から選択される1つから5つの置換基で置換されているヘテロアリール基のことである。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは、1つから3つの前述の基を有する。他の実施形態において、ヘテロアリールは、1つから2つの前述の基を有する。幾つかの実施形態において、ヘテロアリール基は多縮合環を有し、縮合された環は、芳香族であってもそうでなくてもよく、非芳香族縮合環は、置換アリールに対して定義された置換基の同じ群以外にもオキソにより任意に置換できる。

【0110】

「ヘテロアリールオキシ」とは、 $-O-$ ヘテロアリール基のことである。

【0111】

「置換ヘテロアリールオキシ」とは、 $-O-$ （置換ヘテロアリール）基のことである。

【0112】

「ヘテロアリールチオ」とは、 $-S-$ ヘテロアリール基のことである。

【0113】

「置換ヘテロアリールチオ」とは、 $-S-$ （置換ヘテロアリール）基のことである。

【0114】

「複素環」または「複素環式」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」とは、縮合、架橋およびスピロ環系などの単環または多縮合環を有し、環内に1個から10個の炭素原子および窒素、硫黄または酸素よりなる群から選択される1個から4個のヘテロ原子を有する飽和基または不飽和基のことであり、縮合環系において、1つまたは複数の環は、結合点が非芳香族環を介するという条件でシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり得る。一実施形態において、複素環式基の窒素および／または硫黄原子は任意に酸化されてN-オキシド、スルフィニル、スルホニル部分を提供する。

10

【0115】

「置換複素環式」または「置換ヘテロシクロアルキル」または「置換ヘテロシクリル」とは、置換シクロアルキルに対して定義されたのと同じ置換基の1つから5つにより置換されているヘテロシクリル基のことである。幾つかの実施形態において、ヘテロシクリルは、1つから3つの前述の基を有する。

【0116】

「ヘテロシクリルオキシ」とは、 $-O-$ ヘテロシシル基のことである。

【0117】

「置換ヘテロシクリルオキシ」とは、 $-O-$ （置換ヘテロシシル）基のことである。

【0118】

「ヘテロシクリルチオ」とは、 $-S-$ ヘテロシシル基のことである。

20

【0119】

「置換ヘテロシクリルチオ」とは、 $-S-$ （置換ヘテロシシル）基のことである。

【0120】

複素環およびヘテロアリールの例としては、限定はしないが、アクリジン、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも称される）、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。

30

【0121】

典型的なヘテロアリール基としては、限定はしないが、アクリジン、アゼチジン、ベンズイミダゾール、ベンズイソキサゾール、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾジアキソール、ベンゾジオキサン、ベンゾフラン、ベンゾピロン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾキサジン、ベンゾキサゾール、ベンゾキサゾリン、カルバゾール、カルボリン、 β -カルボリン、クロマン、クロメン、シンノリン、ジヒドロインドール、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、フラン、イミダゾール、イミダゾリジン、イミダゾリン、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソキサゾール、モルホリニル、ナフチルピリジン、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、フタルイミド、ピペラジン、ピペリジン、プテリジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリドン、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリ

40

50

ジン、キノキサリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、テトラヒドロフラニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも称される）、チオフェン、トリアゾール、キサントニンなど、ならびに種々のそれらのヒドロ異性体から誘導される基が挙げられる。

【0122】

「ニトロ」とは、 $-\text{NO}_2$ 基のことである。

【0123】

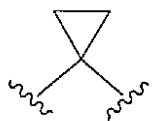
「オキシ」とは、原子 ($=\text{O}$) のことである。

【0124】

「スピロシクロアルキル」とは、以下の式：

【0125】

【化36】



により例示されるスピロ結合（両端が別の環系の鎖または部分中にある単一の原子に結合されるアルキレンまたは置換アルキレン架橋により形成される結合）によるシクロアルキル環を有する3個から10個の炭素原子の環式基のことである。

【0126】

「スルホニル」とは、 $-\text{SO}_2$ -アルキル基、 $-\text{SO}_2$ -置換アルキル基、 $-\text{SO}_2$ -アルケニル基、 $-\text{SO}_2$ -置換アルケニル基、 $-\text{SO}_2$ -シクロアルキル基、 $-\text{SO}_2$ -置換シクロアルキル基、 $-\text{SO}_2$ -シクロアルケニル基、 $-\text{SO}_2$ -置換シクロアルケニル基、 $-\text{SO}_2$ -アリール基、 $-\text{SO}_2$ -置換アリール基、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリール基、 $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロアリール基、 $-\text{SO}_2$ -複素環式基、および $-\text{SO}_2$ -置換複素環式基のことであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。スルホニルとしては、メチル $-\text{SO}_2$ -、フェニル $-\text{SO}_2$ -、および4-メチルフェニル $-\text{SO}_2$ -が挙げられる。

【0127】

「スルホニルオキシ」とは、 $-\text{OSO}_2$ -アルキル基、 $-\text{OSO}_2$ -置換アルキル基、 $-\text{OSO}_2$ -アルケニル基、 $-\text{OSO}_2$ -置換アルケニル基、 $-\text{OSO}_2$ -シクロアルキル基、 $-\text{OSO}_2$ -置換シクロアルキル基、 $-\text{OSO}_2$ -シクロアルケニル基、 $-\text{OSO}_2$ -置換シクロアルケニル基、 $-\text{OSO}_2$ -アリール基、 $-\text{OSO}_2$ -置換アリール基、 $-\text{OSO}_2$ -ヘテロアリール基、 $-\text{OSO}_2$ -置換ヘテロアリール基、 $-\text{OSO}_2$ -複素環式基、および $-\text{OSO}_2$ -置換複素環式基のことであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

【0128】

「チオアシル」とは、 $\text{H}-\text{C}(\text{S})-$ 、アルキル $-\text{C}(\text{S})-$ 基、置換アルキル $-\text{C}(\text{S})-$ 基、アルケニル $-\text{C}(\text{S})-$ 基、置換アルケニル $-\text{C}(\text{S})-$ 基、アルキニル $-\text{C}(\text{S})-$ 基、置換アルキニル $-\text{C}(\text{S})-$ 基、シクロアルキル $-\text{C}(\text{S})-$ 基、置換シクロアルキル $-\text{C}(\text{S})-$ 基、シクロアルケニル $-\text{C}(\text{S})-$ 基、置換シクロアルケニル $-\text{C}(\text{S})-$ 基、アリール $-\text{C}(\text{S})-$ 基、置換アリール $-\text{C}(\text{S})-$ 基、ヘテロアリール $-\text{C}(\text{S})-$ 基、置換ヘテロアリール $-\text{C}(\text{S})-$ 基、複素環式 $-\text{C}(\text{S})-$ 基、および

置換複素環式-C(S)-基のことであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は、本明細書に定義されているとおりである。

【0129】

「チオール」とは、-SH基のことである。

【0130】

「チオキソ」とは、原子(=S)のことである。

【0131】

「アルキルチオ」とは、アルキルが本明細書に定義されるとおりである-S-アルキル基のことである。

【0132】

「シリル」とは、-SiH₃基のことである。「トリアルキルシリル」とは、-SiR₃のことであり、式中各々のRは、アルキルまたは置換アルキルである。

【0133】

「置換アルキルチオ」とは、-S-（置換アルキル）基のことであり、置換アルキルは本明細書に定義されたとおりである。

【0134】

「立体異性体」または「立体異性体類」とは、1つまたは複数の立体中心のキラリティーが異なる化合物のことである。立体異性体類は、鏡像異性体およびジアステレオマーを含む。

【0135】

「互変異性体」とは、エノールーケトおよびイミン-エナミン互変異性体など、プロトンの位置が異なり、相互に変換される分子形態、またはピラゾール類、イミダゾール類、ベンズイミダゾール類、トリアゾール類、およびテトラゾール類などの-NH-部分および環=N-部分の双方に結合した環原子を含むヘテロアリール基の互変異性体のことである。

【0136】

「患者」とは、ヒトおよび非ヒト動物のことである。

【0137】

「薬学的に許容できる塩」とは、塩が当業界に周知の種々の有機および無機対イオンから誘導される化合物の薬学的に許容できる塩のことであり、単なる例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが挙げられ；分子が塩基性官能基を含有する場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの有機酸または無機酸の塩がある。

【0138】

「プロドラッグ」とは、活性な2, 4-ピリミジンジアミン薬物を放出させるために、体内などの使用条件下で変換を必要とし得る活性な2, 4-ピリミジンジアミン化合物（薬物）の誘導体のことである。プロドラッグは、活性薬物に変換されるまで薬理学的に不活性であることが多いが、そうでなくてもよい。プロドラッグは典型的には、活性に必要な部分であると考えられる活性な2, 4-ピリミジンジアミン薬物中の1つまたは複数の基をプロ基（下記に定義される）でマスクしてプロ部分を形成することにより得られる。この部分は、特定の使用条件下で開裂などの変換を受け、官能基を放出し、これによって活性な2, 4-ピリミジンジアミン薬物を放出する。プロ部分の開裂は、加水分解によるなど自発的に進行し得るか、あるいは酵素、光、酸または塩基などの別の作用物により、あるいは温度の変化などの物理的または環境パラメータに対する変化または曝露により触媒できるか、もしくは誘導できる。該作用物は、プロドラッグ投与される細胞内に存在する酵素、または胃の酸性条件など、使用条件に内因的としてもよいし、または外因的に供

10

20

30

40

50

給してもよい。

【0139】

「プロ基」とは、プロ部分を形成するように活性な2, 4-ピリミジンジアミン薬物内の官能基をマスクするために使用されると、該薬物をプロドラッグに変換させる保護基のタイプのことである。プロドラッグは典型的に、特定の使用条件下で開裂できる結合を介して薬物の官能基に結合される。したがって、プロ基は、特定の使用条件下で官能基を放出させるために開裂するプロ部分のその部分である。具体的な例として、式-NH-C(O)CH₃のアミドプロ部分は、プロ基-C(O)CH₃を含んでなる。さらにより具体的には、本発明の2, 4-ピリミジンジアミン化合物の1つまたは複数のスルホンアミド基が、-SO₂N(H)C(O)CH₃などのようにアシル基により保護される。

10

【0140】

「薬学的有効量」または「治療的有效量」とは、特定の障害または疾患もしくは1つまたは複数のその症状を治療し、および／またはその疾患または障害の発生を予防するのに十分な化合物量のことである。腫瘍発生増殖障害に関して、薬学的または治療的有效量は、特に、腫瘍を小さくするか、または腫瘍の増殖速度を減少させるのに十分な量を含んでなる。

【0141】

「溶媒和物」とは、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの組み合わせにより形成された化合物のことである。溶媒は、有機または無機化合物のいずれかであり得る。溶媒の幾つかの例としては、限定はしないが、メタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、水などが挙げられる。

20

【0142】

他に指定されない限り、本明細書に明白に定義されない置換基の命名は、官能基の末端部分を命名し、次いで結合点に対する隣接の官能基を命名することによって達成される。例えば、置換基「アリアルアルキルオキシカルボニル」とは、(アリアル)-(アルキル)-O-C(O)-基を称す。

【0143】

当然のことながら、上記に定義された全ての置換基において、それら自体に対してさらなる置換基を有する置換基を定義することによって達成されたポリマー類（例えば、置換アリアルが置換基として置換アリアル基を有し、置換基それ自体が、置換アリアル基により置換され、それがさらに置換アリアル基などにより置換されたもの）を、本明細書に包含する意図はない。このような場合において、このような最大置換数は3つである。例えば、置換アリアル基の連続置換は、一置換アリアル-(置換アリアル)-置換アリアルまでである。

30

【0144】

同様に、当然のことながら、上記の定義は、容認できない置換パターン（例えば、5つのフルオロ基で置換されたメチル）を含むものではない。このような容認できない置換パターンは、通常の当業者により容易に認識される。

【0145】

(C. 本発明の化合物)

40

本発明は、新規な2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物、これら化合物のプロドラッグ、化合物の製造方法、JAK経路の標的またはJAKキナーゼ、特にJAK3の阻害が、治療的に有用となり得る病態の治療におけるこれら化合物の使用法を提供する。これらの病態としては、限定はしないが、小児および成人の双方に影響を及ぼし、衰弱させ、致命的である疾患および障害、例えば、小児白血病白血病を含む、リンパ腫などの腫瘍学的疾患、移植拒絶などの自己免疫病態、および本明細書に記載された他の病態が挙げられる。これらの病態により引き起こされる重症度および苦痛を考慮に入れると、これらの病態を治療するために新規な治療を開発することは極めて重要なことである。

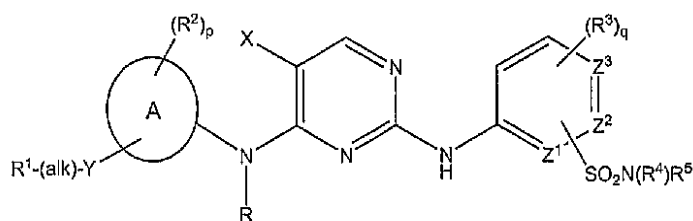
【0146】

一実施形態において、本発明は、式I：

50

【0147】

【化37】



I

の化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる塩を提供し、式中

Xは、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルよりなる群から選択され；

Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルよりなる群から選択され；

A環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環式よりなる群から選択され、A環はインドリルでも、またはベンズイミダゾリルでもなく；

Yは、結合、 $-NR^7-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、酸素および硫黄よりなる群から選択され、式中、 R^7 は、独立して水素、アルキルまたは置換アルキルであり；

alkは、結合または直鎖あるいは分枝鎖アルキレン基であり、alkおよびYの各々が結合である場合、 R^1 は、単一の共有結合によりA環に結合しており；

R^1 は、シアノ、アシルアミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、カルボキシル、カルボキシルエステル、カルボキシルエステルオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、アシル、アミノアシルオキシ、およびアミノカルボニルアミノよりなる群から選択されるか；または

$R^1-alk-Y$ は、 $R^{10}-C(O)-S-alk-C(O)-$ であり、式中、alkは、本明細書に定義されるとおりであり、 R^{10} は、アルキルまたは置換アルキルであるか；または

$R^1-alk-Y$ は、 $R^{11}R^{12}NS(O)_2-$ であり、式中、 R^{11} および R^{12} は、独立してアルキルまたは置換アルキルであり；

A環が単環である場合、pは、0、1、2または3であるか、またはA環が多環を含む場合、pは、0、1、2、3、4、または5であり；

R^2 の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択されるか、または同じ炭素上の2つの R^2 はオキソ(=O)を形成し；

Z^1 、 Z^2 、および Z^3 の各々は、独立して炭素または窒素であり、 Z^1 が窒素である場合、 Z^2 および Z^3 は炭素であり、 Z^2 が窒素である場合、 Z^1 および Z^3 は炭素であり、 Z^3 が窒素である場合、 Z^1 および Z^2 は炭素であり、 Z^1 、 Z^2 、または Z^3 が窒素である場合、 $SO_2R^4R^5$ は窒素に結合せず；

qは、0、1、2または3であり；

R^3 の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロ

10

20

30

40

50

アルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R^4 および R^5 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよび M^+ よりなる群から独立して選択され、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ または $N(R^6)_4^+$ よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、 R^6 は、水素またはアルキルであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であるか；または

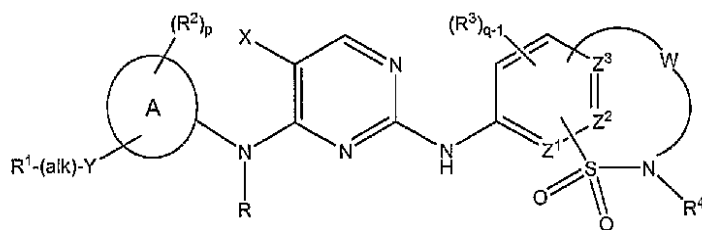
R^4 または R^5 は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Ba^{2+} よりなる群から選択される二価対イオンであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であり；または

R^4 および R^5 は、それらに結合される窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素環式基を形成するか；または

q が 1、2 または 3 である場合、 R^5 は、1 つの R^3 基とアルファ結合することによって一緒になり、式 I I：

【0148】

【化38】



II

に示された縮合環を形成することができ、

式中、W は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンおよび置換 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンよりなる群から選択され、式中、1 つ以上の炭素原子は、酸素、硫黄、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ または NR^8 から選択された部分で置換されており、式中、 R^8 は、水素およびアルキルよりなる群から選択されるか、または $-N=C<$ 不飽和部位に関与する結合であり；

以上は、

alk が結合であり、Y が結合である場合、 R^1 は、シアノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアカルボニルアミノではなく；

alk が $-CH_2-$ であり、Y が酸素であり、 R^1 がフェニルである場合、A 環はシクロアルキルではなく；

alk が結合であり、Y が結合であり、A 環がフェニルである場合、 R^1 は、複素環式、置換複素環式でもアミノアシルオキシでもなく；

Y または $R^1-alk-Y$ が、 $-NR^7C(O)O-$ または $-NR^7C(O)NR^7-$ の A 環への直接結合を提供する場合、 R^7 は水素であり；および

Y が、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)-$ 、 $-OC(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ または $-NR^7C(O)NR^7-$ であり、alk が、結合である場合、 R^1 は、アシル、アシルアミノ、アミノアシル、またはアミノカルボニルアミノではない、という条件である。

【0149】

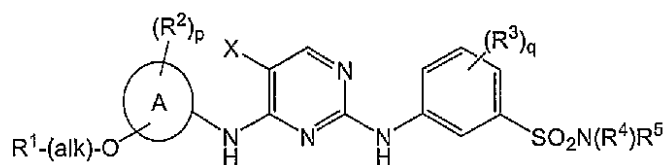
R^4 または R^5 が、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Ba^{2+} よりなる群から選択された二価対イオンである場合、スルホンアミドの窒素は、負電荷を担持するであろうが、対イオンは、2 つの親分子イオンに関連するか、あるいは別のアニオンを提供できる環上の別の基があり得る。例えば、塩化物または同様のアニオンは、二価金属 ($Mg^{++}Cl^-$ など) の電荷を満足させるために使用できる。

【0150】

本発明の一定の実施形態は、式 I A の構造：

【0151】

【化39】



IA

を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる塩を提供し、
式中

Xは、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルよりなる群から選択され；

Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルよりなる群から選択され；

A環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環式よりなる群から選択され、A環はインドリルでも、ベンズイミダゾリルでもなく；

alkは、結合または直鎖あるいは分枝鎖アルキレン基であり；

R¹は、シアノ、アシルアミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、カルボキシル、カルボキシルエステル、カルボキシルエステルオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、アシル、アミノアシルオキシ、およびアミノカルボニルアミノよりなる群から選択され；

A環が単環である場合、pは、0、1、2または3であるか、またはA環が多環を含む場合、pは、0、1、2、3、4、または5であり；

R²の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

qは、0、1、2または3であり；

R³の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R⁴およびR⁵は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよびM⁺よりなる群から独立して選択され、M⁺は、K⁺、Na⁺、Li⁺または⁺N(R⁶)₄よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、R⁶は、水素またはアルキルであり、SO₂NR⁴R⁵の窒素はN⁻であり；または

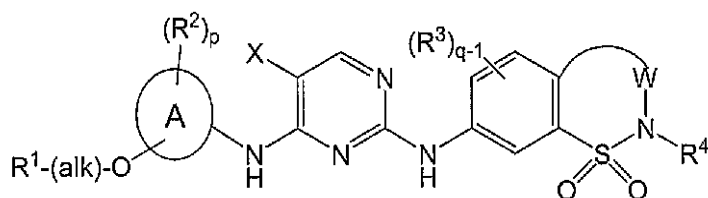
R⁴またはR⁵は、Ca²⁺、Mg²⁺、およびBa²⁺よりなる群から選択される二価対イオンであり、SO₂NR⁴R⁵の窒素はN⁻であり；または

R⁴およびR⁵は、それらに結合される窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素環式基を形成し；または

qが1、2または3である場合、R⁵は、1つのR³基とアルファ結合することによって一緒にになり、式IIA：

【0152】

【化 4 0】



IIA

に示された縮合環を形成することができ、

10

式中、Wは、C₁～C₃アルキレン、置換C₁～C₃アルキレン、C₂～C₃アルケニレンおよび置換C₂～C₃アルケニレンよりなる群から選択され、式中、1つまたは複数の炭素原子は、酸素、硫黄、S(O)、S(O)₂、C(O)またはNR⁸から選択された部分で置換されており、式中、R⁸は、水素およびアルキルよりなる群から選択されるか、または-N=C<不飽和部位に関与する結合である。

【0153】

A環は、フェニルであるのが好ましい。

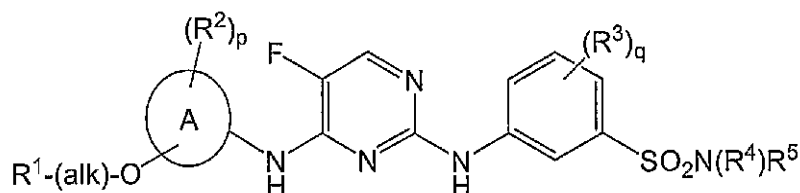
【0154】

他の実施形態としては、式IBの構造：

【0155】

20

【化 4 1】



IB

を有する化合物、およびそれらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる塩が挙げられ、

30

式中

A環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環式よりなる群から選択され、A環はインドリルでも、ベンズイミダゾリルでもなく；

alkは、結合または直鎖あるいは分枝鎖アルキレン基であり；

R¹は、シアノ、アシルアミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、カルボキシル、カルボキシルエステル、カルボキシルエステルオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、アシル、アミノアシルオキシ、およびアミノカルボニルアミノよりなる群から選択され；

A環が単環である場合、pは、0、1、2または3であるか、またはA環が多環を含む場合、pは、0、1、2、3、4、または5であり；

40

R²の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

qは、0、1、2または3であり；

R³の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロ

50

アルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R^4 および R^5 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよび M^+ よりなる群から独立して選択され、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ または $^+N(R^6)_4$ よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、 R^6 は、水素またはアルキルであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であるか；または

R^4 および R^5 は、それらに結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式基または置換複素環式基を形成する。

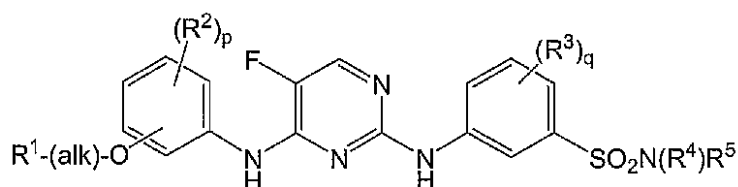
【0156】

さらに他の実施形態は、式 I C の構造：

10

【0157】

【化42】



IC

20

を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる塩を提供し、

式中

a l k は、結合または直鎖あるいは分枝鎖アルキレン基であり；

R^1 は、シアノ、アシルアミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、カルボキシル、カルボキシルエステル、カルボキシルエステルオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、アシル、アミノアシルオキシ、およびアミノカルボニルアミノよりなる群から選択され；

A 環が単環である場合、p は、0、1、2 または 3 であるか、または A 環が多環を含む場合、p は、0、1、2、3、4、または 5 であり；

30

R^2 の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

q は、0、1、2 または 3 であり；

R^3 の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

40

R^4 および R^5 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよび M^+ よりなる群から独立して選択され、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ または $^+N(R^6)_4$ よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、 R^6 は、水素またはアルキルであり、 $SO^2NR^4R^5$ の窒素は N^- であるか；または

R^4 および R^5 は、それらに結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式基または置換複素環式基を形成する。

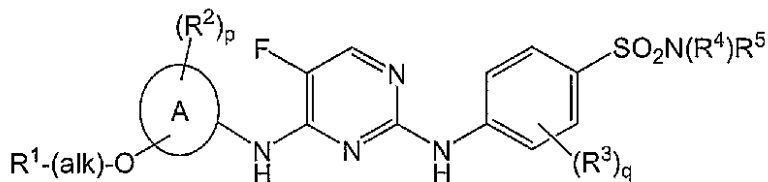
【0158】

他の実施形態としては、式 I D の構造：

【0159】

50

【化 4 3】



ID

を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる塩が挙げられ、
式中

A 環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環式よりなる群から選択され、A 環はインドリルでも、またはベンズイミダゾリルでもなく；

alk は、結合または直鎖あるいは分枝鎖アルキレン基であり；

R¹ は、シアノ、アシルアミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、カルボキシル、カルボキシルエステル、カルボキシルエステルオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、アシル、アミノアシルオキシ、およびアミノカルボニルアミノよりなる群から選択され；

A 環が単環である場合、p は、0、1、2 または 3 であるか、または A 環が多環を含む場合、p は、0、1、2、3、4、または 5 であり；

R² の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択されるか、または同じカルノ上の 2 つの R² はオキシ (=O) を形成し；

q は、0、1、2 または 3 であり；

R³ の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R⁴ および R⁵ は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよび M⁺ よりなる群から独立して選択され、M⁺ は、K⁺、Na⁺、Li⁺ または ⁺N(R⁶)₄ よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、R⁶ は、水素またはアルキルであり、SO₂NR⁴R⁵ の窒素は N⁻ であり；

R⁴ または R⁵ は、Ca²⁺、Mg²⁺、および Ba²⁺ よりなる群から選択される二価対イオンであり、SO₂NR⁴R⁵ の窒素は N⁻ であるか；または

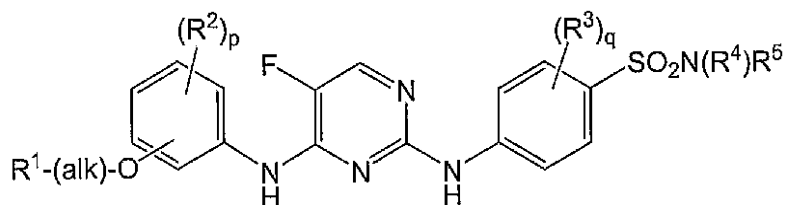
R⁴ および R⁵ は、それらに結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式基または置換複素環式基を形成する。

【0160】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式 IE の構造：

【0161】

【化 4 4】

**IE**

を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる塩を提供し、
式中

alkは、結合または直鎖あるいは分枝鎖アルキレン基であり；

R¹は、シアノ、アシルアミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、カルボキシル、カルボキシルエステル、カルボキシルエステルオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、アシル、アミノアシルオキシ、およびアミノカルボニルアミノよりなる群から選択され；

pは、0、1、2または3であり；

R²の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択されるか、または同じカルノ上の2つのR²はオキソ(=O)を形成し；

qは、0、1、2または3であり；

R³の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R⁴およびR⁵は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよびM⁺よりなる群から独立して選択され、M⁺は、K⁺、Na⁺、Li⁺または⁺N(R⁶)₄よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、R⁶は、水素またはアルキルであり、SO₂NR⁴R⁵の窒素はN⁻であり；

R⁴またはR⁵は、Ca²⁺、Mg²⁺、およびBa²⁺よりなる群から選択される二価対イオンであり、SO₂NR⁴R⁵の窒素はN⁻であるか；または

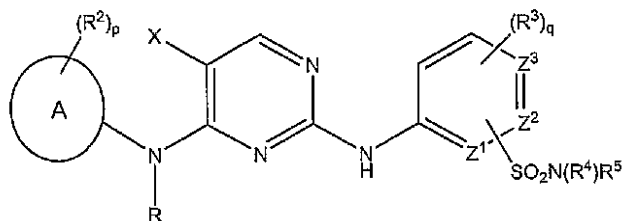
R⁴およびR⁵は、それらに結合される窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素環式基を形成する。

【0162】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式IIIの構造：

【0163】

【化 4 5】

**III**

10

20

30

40

50

を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる化合物の塩を提供し、

式中：

Xは、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルよりなる群から選択され；

Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルよりなる群から選択され；

A環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環よりなる群から選択され、A環はインドリルでも、またはベンズイミダゾリルでもなく；

pは、0、1、2または3であり；

R²の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、スルホニル、オキソ、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

Z¹、Z²、およびZ³の各々は、独立して炭素または窒素であり、Z¹が窒素である場合、Z²およびZ³は炭素であり、Z²が窒素である場合、Z¹およびZ³は炭素であり、Z³が窒素である場合、Z¹およびZ²は炭素であり、Z¹、Z²、またはZ³が窒素である場合、SO₂R⁴R⁵は窒素に結合せず；

qは、0、1、2または3であり；

R³の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R⁴およびR⁵は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよびM⁺よりなる群から独立して選択され、M⁺は、K⁺、Na⁺、Li⁺または⁺N(R⁶)₄よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、R⁶は、水素またはアルキルであり、SO₂NR⁴R⁵の窒素はN⁻であり；または

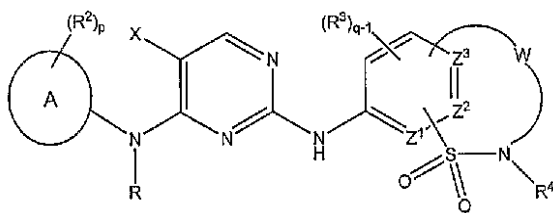
R⁴またはR⁵は、Ca²⁺、Mg²⁺、およびBa²⁺よりなる群から選択される二価対イオンであり、SO₂NR⁴R⁵の窒素はN⁻であり；または

R⁴およびR⁵は、それらに結合される窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素環式基を形成し；または

qが1、2または3である場合、R⁵は、式IV：

【0164】

【化46】



IV

に示された縮合環を形成するために、そのアルファに結合された1つのR³基と結合でき、

式中、Wは、C₁～C₃アルキレン、置換C₁～C₃アルキレン、C₂～C₃アルケニレンおよび置換C₂～C₃アルケニレンよりなる群から選択され、式中、1つまたは複数の炭素原子は、酸素、硫黄、S(O)、S(O)₂、C(O)またはNR⁸から選択され

た部分で置換されており、式中、 R^8 は、水素およびアルキルよりなる群から選択されるか、または $-N=C<$ 不飽和部位に関与する結合であり；

以上は、

$p = 0$ である場合、 X はプロモではなく；

A環がシクロアルキルである場合、 X はプロモではなく；

$p = 2$ であり、 R^2 の各々が、メトキシ、ハロ、トリハロメチルまたはトリハロメトキシである場合、 R^4 および R^5 は、1つの水素および1つのメチルではなく；

$p = 2$ であり、 R^2 がフルオロとメチルである場合、 R は置換アルケニルでなく；

A環がフェニル、 $p = 1$ であり、 R^2 がクロロである場合、 R^4 および R^5 は、1つの水素および1つのメチルではない、という条件である。

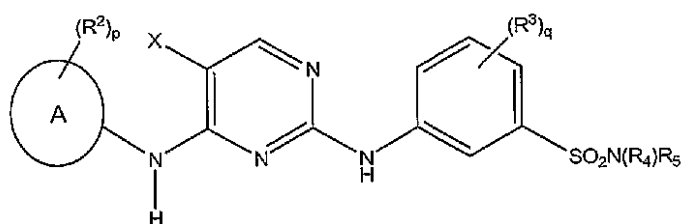
10

【0165】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式 I I I A の構造：

【0166】

【化47】



IIIA

20

を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる化合物の塩を提供し、

式中：

X は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルよりなる群から選択され；

A環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環よりなる群から選択され、A環はインドリルでも、ベンズイミダゾリルでもなく；

30

p は、0、1、2または3であり；

R^2 の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

q は、0、1、2または3であり；

R^3 の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

40

R^4 および R^5 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよび M^+ よりなる群から独立して選択され、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ または $^+N(R^6)_4$ よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、 R^6 は、水素またはアルキルであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であるか；または

R^4 または R^5 は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Ba^{2+} よりなる群から選択される二価対イオンであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であるか；または

R^4 および R^5 は、それらに結合される窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素環式基を形成し、 R^2 の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アル

50

コキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択される。

【0167】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式 I I I A の構造を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる化合物の塩を提供し、式中：

A 環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環よりなる群から選択され、A 環はインドリルでも、ベンズイミダゾリルでもなく；

p は、0、1、2 または 3 であり；

R² の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

q は、0、1、2 または 3 であり；

R³ の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択される。

【0168】

X は、フルオロまたはメチルであり；および

R⁴ および R⁵ は、水素、アルキル、置換アルキルおよびアシルよりなる群から独立して選択されるか；または

R⁴ および R⁵ は、それらに結合される窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素環式基を形成する。

【0169】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式 I I I A の構造を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる化合物の塩を提供し、式中：

A 環は、フェニルであり；

p は、0、1、2 または 3 であり；

R² の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

q は、0、1、2 または 3 であり；

R³ の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択される。

【0170】

X は、フルオロまたはメチルであり；および

R⁴ および R⁵ は、水素、アルキル、置換アルキルおよびアシルよりなる群から独立して選択されるか；または

R⁴ および R⁵ は、それらに結合される窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素

10

20

30

40

50

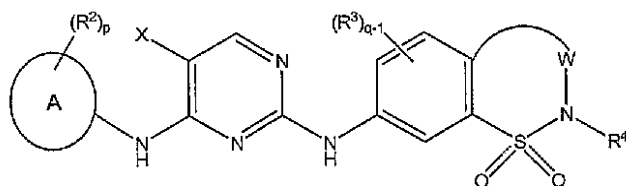
環式基を形成する。

【0171】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式 I V A の構造：

【0172】

【化48】



IVA

を有する化合物、プロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる化合物の塩を提供し、

式中：

Xは、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルよりなる群から選択され；

A環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環式よりなる群から選択され、A環はインドリルでも、ベンズイミダゾリルでもなく；

pは、0、1、2または3であり；

R^2 の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、スルホニル、オキソ、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

R^3 の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R^4 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよび M^+ よりなる群から独立して選択され、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ または ${}^+N(R^6)_4$ よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、 R^6 は、水素またはアルキルであり、 SO_2NR^4 の窒素は N^- であるか；または

R^4 は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Ba^{2+} よりなる群から選択される二価対イオンであり、 SO_2NR^4 の窒素は N^- であり；

q-1は、0、1または2であり；

Wは、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンおよび置換 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンよりなる群から選択され、式中、1つまたは複数の炭素原子は、酸素、硫黄、S(O)、S(O)₂、C(O)または NR^8 から選択された部分で置換されており、式中、 R^8 は、水素およびアルキルよりなる群から選択されるか、または $-N=C<$ 不飽和部位に関与する結合であり；

以上は、

p=0である場合、Xはプロモではなく；

A環がシクロアルキルである場合、Xはプロモではなく；

p=2であり、 R^2 の各々が、メトキシ、ハロ、トリハロメチルまたはトリハロメトキシである場合、 R^4 および R^5 は、1つの水素および1つのメチルではなく；

p=2であり、 R^2 がフルオロおよびメチルである場合、Rは置換アルケニルではなく

10

20

30

40

50

;

A環がフェニル、 $p = 1$ であり、 R^2 がクロロである場合、 R^4 および R^5 は、1つの水素および1つのメチルではない、という条件である。

【0173】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式I V Aの構造を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる化合物の塩を提供し、式中：

Xは、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルよりなる群から選択され；

A環は、フェニルであり；

pは、0、1、2または3であり；

R^2 の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、スルホニル、オキソ、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

R^3 の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R^4 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよび M^+ よりなる群から独立して選択され、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ または $^+N(R^6)_4$ よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、 R^6 は、水素またはアルキルであり、 SO^2NR^4 の窒素は N^- であるか；または

R^4 は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Ba^{2+} よりなる群から選択される二価対イオンであり、 SO_2NR^4 の窒素は N^- であり；

q-1は、0、1または2であり；および

Wは、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンおよび置換 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンよりなる群から選択され、式中、1つまたは複数の炭素原子は、酸素、硫黄、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ または NR^8 から選択された部分で置換されており、式中、 R^8 は、水素およびアルキルよりなる群から選択されるか、または $-N=C<$ 不飽和部位に関与する結合であり；

以上は、

p=0である場合、Xはプロモではなく；

A環がシクロアルキルである場合、Xはプロモではなく；

p=2であり、 R^2 の各々が、メトキシ、ハロ、トリハロメチルまたはトリハロメトキシである場合、 R^4 および R^5 は、1つの水素および1つのメチルではなく；

p=2であり、 R^2 がフルオロおよびメチルである場合、Rは置換アルケニルではなく；

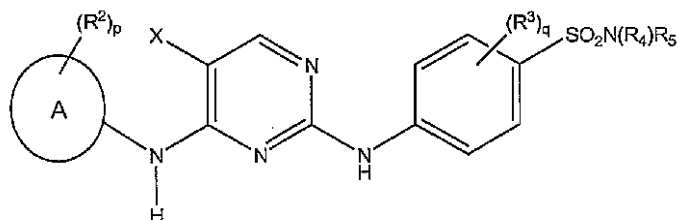
A環がフェニル、 $p = 1$ であり、 R^2 がクロロである場合、 R^4 および R^5 は、1つの水素および1つのメチルではない、という条件である。

【0174】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式I I I Bの構造：

【0175】

【化 4 9】



III B

を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる化合物の塩を提供し、

式中：

Xは、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルよりなる群から選択され；

A環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環よりなる群から選択され、A環はインドリルでも、またはベンズイミダゾリルでもなく；

pは、0、1、2または3であり；

R²の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

qは、0、1、2または3であり；

R³の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R⁴およびR⁵は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよびM⁺よりなる群から独立して選択され、M⁺は、K⁺、Na⁺、Li⁺または⁺N(R⁶)₄よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、R⁶は、水素またはアルキルであり、SO₂NR⁴R⁵の窒素はN⁻であるか；または

R⁴またはR⁵は、Ca²⁺、Mg²⁺、およびBa²⁺よりなる群から選択される二価対イオンであり、SO₂NR⁴R⁵の窒素はN⁻であるか；または

R⁴およびR⁵は、それらに結合される窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素環式基を形成する。

【0176】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式III Bの構造を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる化合物の塩を提供し、式中：

Xは、フルオロまたはメチルであり；

A環は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルおよび複素環よりなる群から選択され、A環はインドリルでも、ベンズイミダゾリルでもなく；

pは、0、1、2または3であり；

R²の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、

ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

q は、0、1、2 または 3 であり；

R³ の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R⁴ および R⁵ は、水素、アルキル、置換アルキルおよびアシルよりなる群から独立して選択されるか；または

R⁴ および R⁵ は、それらに結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式基または置換複素環式基を形成する。

【0177】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式 I I I B の構造を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる化合物の塩を提供し、式中：

X は、フルオロまたはメチルであり；

A 環は、フェニルであり；

p は、0、1、2 または 3 であり；

R² の各々は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、カーボネートエステル、ニトロ、およびハロよりなる群から独立して選択され；

q は、0、1、2 または 3 であり；

R³ の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R⁴ および R⁵ は、水素、アルキル、置換アルキルおよびアシルよりなる群から独立して選択されるか；または

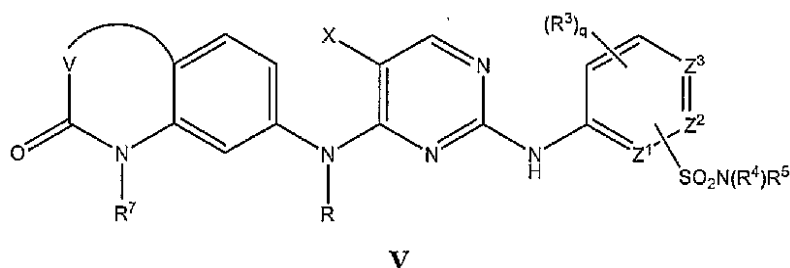
R⁴ および R⁵ は、それらに結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式基または置換複素環式基を形成する。

【0178】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式 V の構造：

【0179】

【化50】



を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できるそれらの塩を提供し、
式中：

X は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルよりなる群から選択され；

R は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置

10

20

30

40

50

換アルキニル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルよりなる群から選択され；

Z^1 、 Z^2 、および Z^3 の各々は、独立して炭素または窒素であり、 Z^1 が、窒素である場合、 Z^2 および Z^3 は炭素であり、 Z^2 が、窒素である場合、 Z^1 および Z^3 は、炭素であり、 Z^3 が、窒素である場合、 Z^1 および Z^2 は炭素であり、 Z^1 、 Z^2 、または Z^3 が窒素である場合、 $SO_2R^4R^5$ は窒素に結合せず；

q は、0、1、2または3であり；

R^3 の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R^4 および R^5 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよび M^+ よりなる群から独立して選択され、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ または $^+N(R^6)_4$ よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、 R^6 は、水素またはアルキルであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であり；または

R^4 または R^5 は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Ba^{2+} よりなる群から選択される二価対イオンであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であり；または

R^4 および R^5 は、それらに結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式基または置換複素環式基を形成されるか；あるいは

R^4 および R^5 は、水素、アルキル、置換アルキルおよびアシルよりなる群から独立して選択されるか；または

R^4 および R^5 は、それらに結合される窒素原子と一緒にあって、複素環式基または置換複素環式基を形成し；

R^7 は、水素、アルキルまたは置換アルキルよりなる群から選択され；

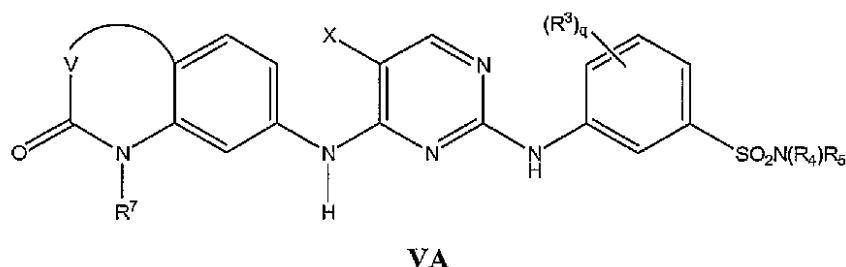
V は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンおよび置換 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンよりなる群から選択され、式中、1つまたは複数の炭素原子は、酸素、硫黄、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または NR^8 から選択されたヘテロ原子で置換されており、式中、 R^8 は、水素およびアルキルよりなる群から選択されるか、または $-N=C<$ 不飽和部位に関与する結合である。

【0180】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式VAの構造：

【0181】

【化51】



を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる塩を提供し、

式中：

X は、フルオロまたはメチルであり；

q は、0、1、2または3であり；

R^3 の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R^4 および R^5 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよび M^+ よりなる群から独立して選択され、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ または $^+N(R^6)_4$ よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、 R^6 は、水素またはアルキルであり、 SO_2NR

$^4R^5$ の窒素は N^- であるか；または

R^4 または R^5 は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Ba^{2+} よりなる群から選択される二価対イオンであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であるか；または

R^4 および R^5 は、それらに結合される窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素環式基を形成するか；あるいは

R^4 および R^5 は、水素、アルキル、置換アルキルおよびアシルよりなる群から独立して選択されるか；または

R^4 および R^5 は、それらに結合される窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素環式基を形成し；

R^7 は、水素、アルキルまたは置換アルキルよりなる群から選択され；

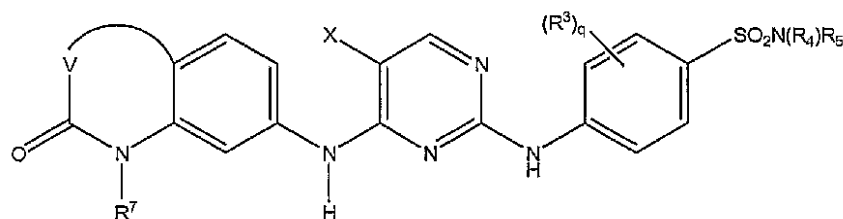
V は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンおよび置換 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンよりなる群から選択され、式中、1 つまたは複数の炭素原子は、酸素、硫黄、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または NR^8 から選択されたヘテロ原子で置換されており、式中、 R^8 は、水素およびアルキルよりなる群から選択されるか、または $-N=C<$ 不飽和部位に参与する結合である。

【0182】

本発明のさらに他の好ましい実施形態は、式 VB の構造：

【0183】

【化52】



VB

を有する化合物、それらのプロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる塩を提供し、

式中：

X は、フルオロまたはメチルであり；

q は、0、1、2 または 3 であり；

R^3 の各々は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、ハロ、複素環式および置換複素環式よりなる群から独立して選択され；

R^4 および R^5 は、水素、アルキル、置換アルキル、アシルおよび M^+ よりなる群から独立して選択され、 M^+ は、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ または $^+N(R^6)_4$ よりなる群から選択される金属対イオンであり、式中、 R^6 は、水素またはアルキルであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であるか；または

R^4 または R^5 は、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、および Ba^{2+} よりなる群から選択される二価対イオンであり、 $SO_2NR^4R^5$ の窒素は N^- であり；または

R^4 および R^5 は、それらに結合される窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素環式基を形成するか；あるいは

R^4 および R^5 は、水素、アルキル、置換アルキルおよびアシルよりなる群から独立して選択されるか；または

R^4 および R^5 は、それらに結合される窒素原子と一緒に、複素環式基または置換複素環式基を形成し；

R^7 は、水素、アルキルまたは置換アルキルよりなる群から選択され；

V は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンおよび置換 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンよりなる群から選択され、式中、1 つまたは複数の炭素

10

20

30

40

50

原子は、酸素、硫黄、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、または NR^8 から選択されたヘテロ原子で置換されており、式中、 R^8 は、水素およびアルキルよりなる群から選択されるか、または $-N=C<$ 不飽和部位に関与する結合である。

【0184】

当業者であれば判ることであるが、本明細書に記載された2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物が、プロドラッグを作製するためにプロ基によりマスクできる。このようなプロドラッグは、通常、それらの活性な薬物形態に変換されるまで薬理的に不活性であるが、そうである必要はない。実際、本発明に記載された多くの2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、使用条件下で加水分解できるか、あるいは開裂できるプロ部分を含む。例えば、エステル基は通常、胃の酸性条件に曝された場合、酸触媒加水分解を受けるか、または腸または血液の塩基性条件下に曝された場合、塩基性加水分解を受けて親のカルボン酸を生成する。したがって、エステル部分を含む2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物であれば、対象に経口投与された場合、そのエステル形態が薬理的に活性であろうとなかろうとも、それらの対応するカルボン酸のプロドラッグであると考えればよい。

【0185】

プロ基（類）が代謝される機序は重要ではなく、上記のとおり胃の酸性条件下で加水分解により、および／または体内の消化管および／または組織または臓器に存在する酵素により代謝させることができる。実際、プロ基（類）は、体内の特定の部位において代謝されるように選択できる。例えば、多くのエステル類は、胃に見られる酸性条件下で開裂される。2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物に胃内で化学的に開裂されるように設計されたプロドラッグは、このようなエステル類などのプロ基を使用できる。あるいは、プロ基は、ATPアーゼおよびキナーゼなどエステラーゼ類、アミダーゼ類、リポラーゼ類、ホスファターゼ類などの酵素存在下で代謝されるように設計できる。インビボで代謝できる結合を含むプロ基は周知であり、例えば、限定はしないが、エーテル類、チオエーテル類、シリルエーテル類、シリルチオエーテル類、エステル類、チオエステル類、カーボネート類、チオカーボネート類、カルバメート類、チオカルバメート類、尿素類、チオ尿素類、カルボキサミド類などが挙げられる。幾つかの場合において、例えば、肝臓のチトクロームP450などの酸化酵素により代謝可能な基に酸化される「前駆体」基を選択できる。

【0186】

プロドラッグにおいて、任意の利用できる官能基部分は、プロ基によりマスクしてプロドラッグを生成できる。プロ部分に包含されるプロ基によりマスクできる2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物内の官能基としては、限定はしないが、アミン類（第一級および第二級）、ヒドロキシル類、スルファニル類（チオール類）、カルボキシル類などが挙げられる。当業界では、プロドラッグを得るために活性な2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物の官能基をマスクするのに好適な多種多様のプロ基ならびにその結果得られるプロ部分が周知である。例えば、ヒドロキシル官能基は、ヒドロキシル基を提供するインビボで加水分解できるスルホネート、エステルまたはカーボネートプロ部分としてマスクできる。アミノ官能基が、アミド、カルバメート、イミン、尿素、ホスフェニル、ホスホリルまたはスルフェニルプロ部分としてマスクされればよく、この部分が、アミノ基を提供するためにインビボで加水分解されればよい。カルボキシル基が、エステル（シリルエステル類およびチオエステル類など）、アミドまたはヒドラチドプロ部分としてマスクされればよく、この部分がカルボキシル基を提供するためにインビボで加水分解されればよい。好適なプロ基およびそれぞれのプロ部分の他の具体的な例は、当業者にとって明らかであろう。これらプロ基の全てを単独で、または組合わせてプロドラッグに含ませることもできる。

【0187】

2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物および該化合物を使用する方法の幾つかの実施形態において、プロドラッグ（類）は、例えば、2, 4-ピリミジンジアミン部分のN2窒素原子、2, 4-置換ピリミジンジアミン部分のN4窒素原子などの任意に利用できる

第一級または第二級アミン、および／または2, 4-ピリミジンジアミン化合物上の置換基に含まれる第一級または第二級窒素原子に結合できる。

【0188】

2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物および該化合物を使用する方法の特定の実施形態において、本明細書に記載されたプロドラッグは、2, 4-ピリミジンジアミン部分のN4において、二環式環の窒素原子、2, 4-ピリミジンジアミン部分のN2窒素、および／または2, 4-ピリミジンジアミン部分のN4窒素の1つ以上に少なくとも1つのプロ基を含む置換または非置換窒素含有二環式環により置換される2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物である。

【0189】

上記のとおり、生物活性基、例えば、本明細書に記載された2, 4-置換ピリミジンジアミン類を得るために、例えば、胃内に見られる酸性条件下などの所望の使用条件下で、および／またはインビボで見られる酵素によって、代謝できるのであれば、プロ基の本性は重要ではない。したがって、当業技術者であれば判ることであるが、該プロ基が公知のまたは将来に発見されるであろうヒドロキシル、アミンまたはチオール保護基のいずれをも実質的に含むことができる。好適な保護基の非限定例は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis、Greene & Wuts、第2版、John Wiley & Sons、ニューヨーク、1991年（特に10-142頁（アルコール類）、277-308頁（チオール類）および309-405頁（アミン類）、それらの開示は参照として本明細書に組み込まれている。）に見ることができる。

【0190】

さらに、プロ基（類）の本性もまた、プロドラッグに所望の特性を付与するように選択できる。例えば、親油性基は、水溶性を減少させるために使用でき、親水性基は、水溶性を増加させるために使用できる。この方法において、特に選択された投与様式に適合したプロドラッグを得ることができる。プロドラッグはまた、例えば、改善された受動的腸管吸収、改善された輸送媒介腸管吸収、高速代謝に対する保護（緩徐放出プロドラッグ）、組織選択的送達、標的組織における受動的濃縮、標的特定の輸送など、他の性質をプロドラッグに付与するように設計できる。これらの特性をプロドラッグに付与できる基は周知であり、例えば、Ettmayerら、2004年、J. Med. Chem. 47（10）：2393-2404頁に記載されており、その開示は参照として本明細書に組み込まれている。これらの参考文献に記載された種々の基の全ては、本明細書に記載されたプロドラッグに利用できる。

【0191】

上記のとおり、プロドラッグ（類）はまた、活性薬物と比較してプロドラッグの水溶性を増加させるために選択できる。したがって、プロ基（類）は、薬物分子に改善された水溶性を付与するのに好適な基（類）を含むか、または好適な基（類）であり得る。このような基は周知であり、例えば、限定はしないが、アミン、アルコール、カルボン酸、亜リン酸、スルホキシド、糖、アミノ酸、チオール、ポリオール、エーテル、チオエーテルおよび四級アミン塩の1つ以上により置換されたアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、またはシクロヘテロアルキル基などの親水性基が挙げられる。

【0192】

任意の特定のプロ基が所望の投与様式に適しているのかについては、生化学的アッセイにおいて確認できる。例えば、プロドラッグが特定の組織または臓器に注射により投与され、組織または臓器に発現される種々の酵素（類）の本性が公知である場合、この特定のプロドラッグを、単離酵素（類）による生化学的アッセイの代謝について試験することができる。あるいは、特定のプロドラッグを、組織および／または臓器抽出物による活性な2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物に対する代謝について試験することもできる。組織および／または臓器抽出物の使用は、標的組織または臓器に発現される酵素の本性（類）が未知であるか、または単離酵素が好適に利用できない場合に特に好適であり得る。当

業技術者であれば、このようなインビトロ試験を用いて特定の適用に好適な代謝性質（動態など）を有するプロ基を容易に選択できるであろう。もちろん、特定のプロドラッグを、インビトロ動物モデルにおける好適な代謝について試験することもできるであろう。

【0193】

多数の参考文献は、例えば、E t t m a y e r ら、上記文献および B u n g a a r d ら、(1989) J. Med. Chem. 32 (12) : 2503-2507 頁など、プロドラッグの使用および合成を教示する。さらに、2, 4-ピリミジンジアミン類のプロドラッグの調製および使用は、「Pyrimidinediamine Prodrugs and their Uses」が標題で2005年2月18日に出願された米国特許仮出願第60/654, 620号に教示されており、その開示は、参照としてその全体が本明細書に組み込まれている。

10

【0194】

当業者であれば判ることであるが、多くの化合物およびそれらのプロドラッグ、ならびに具体的に記載されおおよび／または本明細書に例示された種々の化合物種が、互変異性、配座異性、幾何異性および／または光学異性の現象を示してもよい。例えば、本発明の化合物およびプロドラッグは、1つまたは複数のキラル中心および／または二重結合を含むことができ、その結果、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、鏡像異性体およびジアステレオマーなどの立体異性体として、ならびにラセミ混合物などのそれらの混合物として存在できる。別の例として、本発明の化合物およびプロドラッグは、エノール体、ケト体およびそれらの混合物など、数種の互変異性体で存在してもよい。種々の化合物名として、本明細書および請求項内の式および化合物の図面は、可能な互変異性体、配座異性体、光学異性体または幾何異性体の1つを表しているにすぎず、当然のことながら、本発明は、本明細書に記載された1つまたは複数の有用性を有する化合物またはプロドラッグの任意の互変異性体、配座異性体、光学異性体および／または幾何異性体ならびにこれら種々の異なる異性体混合物を包含する。アトロプ異性体は、単結合についての回転障害から生じる立体異性体であり、その回転に対する障壁は、配座異性体の単離を可能にするほど十分に高い (E l i e l, E. L. ; W i l e n, S. H. Stereochemistry of Organic Compounds ; Wiley & Sons : ニューヨーク、1994年 ; 14章)。立体性原子の不在下で、キラリティー要素を導入するので、アトロプ異性体は重要である。本発明は、例えば、2, 4-ピリミジンジアミンコ

20

30

【0195】

種々の置換基の性質に依って、本発明の2, 4-ピリミジンジアミン化合物およびプロドラッグは、塩の形態であり得る。このような塩としては、薬学的な使用に好適な塩（「薬学的に許容できる塩」）、獣医学的な使用に好適な塩などが挙げられる。このような塩は、当業界に周知のとおり、酸または塩基から誘導できる。

【0196】

一実施形態において、該塩は薬学的に許容できる塩である。一般に、薬学的に許容できる塩は、ヒトへの投与に好適であり、親化合物の1つまたは複数の所望の生理学的活性を実質的に保持する塩である。薬学的に許容できる塩としては、無機酸類または有機酸類により形成された酸付加塩が挙げられる。薬学的に許容できる酸付加塩の形成に好適な無機酸類としては、例えば、限定はしないが、ヒドロハロゲン化物酸類（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸など）、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。薬学的に許容できる酸付加塩の形成に好適な有機酸類としては、例えば、限定はしないが、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、パルミチン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸

40

50

、経皮酸、マンデル酸、アルキルスルホン酸類（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1，2－エタンジスルホン酸、2－ヒドロキシエタンスルホン酸など）、アリールスルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、4－クロロベンゼンスルホン酸、2－ナフタレンスルホン酸および4－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸など）、4－メチルピシクロ〔2．2．2〕－オクター2－エン－1－カルボン酸、グルコヘプトン酸、3－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、t－ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などが挙げられる。

【0197】

薬学的に許容できる塩としてはまた、親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン（例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたはアルミニウムイオン）により置換されるか、または有機塩基（例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N－メチルグルカミン、モルホリン、ピペリジン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、アンモニアなど）と配位して形成される塩が挙げられる。

10

【0198】

2，4－ピリミジンジアミン化合物およびそれらのプロドラッグ、ならびにそれらの塩はまた、当業界に周知である水和物、溶媒和物およびN－オキシド類の形態でであり得る。

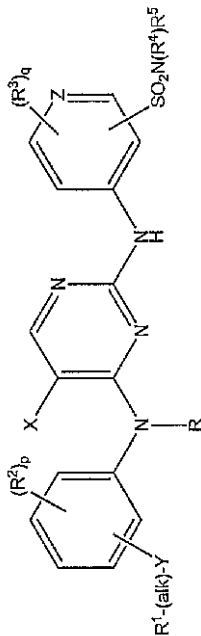
【0199】

別の実施形態において、本発明は、表I～XIに選択された化合物、またはその立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、または薬学的に許容できる塩を提供する。

20

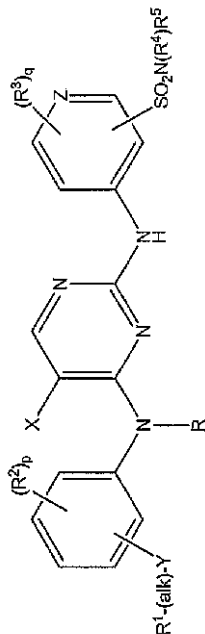
【0200】

表I



#	R¹	-alk-Y-	(R²) _p	R	X	Z	(R³) _q	SO₂NR⁴R⁵
I-1	3-NC-	-CH₂-O-	4,5-ジ-OMe	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-2	3-NC-	-CH₂-O-	4,5-ジ-OMe	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-3	3-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-4	3-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-5	3-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂ (4-Me-ピラジリ-1-イル)
I-6	3-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂ (4-Me-ピラジリ-1-イル)
I-7	3-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO₂NH₂
I-8	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-iPr	3-SO₂NH₂
I-9	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4- (4-Me-ピラジリ-1-イル)	3-SO₂NH₂
I-10	4-NC-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	4- (4-Me-ピラジリ-1-イル)	3-SO₂NH₂
I-11	4-NC-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-12	4-NC-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-13	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	Br	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-14	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	Br	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-15	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	Me₃SiC≡C-	C	-	3-SO₂NH₂
I-16	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-17	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-18	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂ (4-Me-ピラジリ-1-イル)
I-19	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂ (4-Me-ピラジリ-1-イル)
I-20	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-21	4-NC-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO₂NH₂
I-22	4-NC-	-CH₂-O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-23	4-NC-	-CH₂-O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO₂NH₂

表I



#	R ¹	-alk-Y-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
I-24	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-25	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-ジ-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-26	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-ジ-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-27	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-ジ-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-28	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	3-Ome	4-SO ₂ NH ₂
I-29	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO ₂ NH ₂
I-30	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-31	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-32	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-ジ-Me	H	F	C	3-MeO	4-SO ₂ NH ₂
I-33	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-34	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-35	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-ジ-Me	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-36	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Me
I-37	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)j-Pr
I-38	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-(N(Na)C(O)Me)
I-39	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-(N(Na)C(O)j-Pr)
I-40	4-NC-	-CH ₂ -O-	3,5-ジ-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ (4-Me-2-ピラジリル) -1-1/1)
I-41	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-42	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-43	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-44	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-45	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-46	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-47	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-48	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-49	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ N(Na)C(O)Et
I-50	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-CH ₂ OH	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

【化 5 5】

表I

#	R ¹	-alk-Y-	(R ¹) _p	R	X	Z	(R ¹) _q	SO ₂ NR ³
I-51	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-CH ₂ OH 3-(1-2,7,8-trifluoro-1H)- -ピロリル-3-イル)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-52	4-NC-	-CH ₂ -O-		H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-53	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-(1-2,7,8-trifluoro-1H)- -ピロリル-3-イル)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-54	4-NC-	-CH ₂ -O-	3-(1-2,7,8-trifluoro-1H)- -ピロリル-3-イル)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-55	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	N	-	2-SO ₂ NH ₂
I-56	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Ome	3-SO ₂ NH ₂
I-57	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-58	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-59	4-NC-	-CH ₂ -O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-60	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-61	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-62	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-63	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-ジ-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-64	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	3-MeO	4-SO ₂ NH ₂
I-65	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-66	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-67	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-68	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-69	4-NC-	-CH(Me)O-	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-70	4-NC-	-CH(Me)O-	-	H	F	C	3-Ome	4-SO ₂ NH ₂
I-71	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-ジ-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-72	4-NC-	-CH(Me)O-	3,5-ジ-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-73	4-NC-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-74	4-NC-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-75	4-NC-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-76	4-NC-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

【 0 2 0 3 】

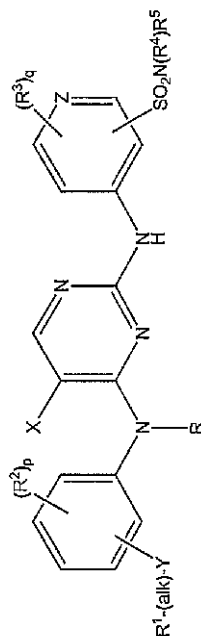
10

20

30

40

表I



#	R ¹ -	-alk-Y-	(R ²) _b	R	X	Z	(R ³) _a	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-77	4-NC-	-C(Me) ₂ O-	-	H	F	C	3-MeO	4-SO ₂ NH ₂
I-78	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-79	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-80	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-81	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-82	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-83	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-84	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	3-MeO	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-85	4-NC-	-CH ₂ C(O)NH-	3-MeO	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-86	4-NC-	-CH ₂ C(O)N(CH ₃)-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-87	4-NC-	-CH ₂ C(O)N(CH ₃)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-88	3-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-89	3-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ (4-Me-2,6-ジフルオロ)
I-90	3-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-91	3-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-92	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-93	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3,5-ジ-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-94	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-95	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-96	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3,5-ジ-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-97	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-98	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-99	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-100	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-101	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-102	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-103	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Ome	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂

表I

#	R ¹	-alk-Y-	(R ²) _p	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-104	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Ome	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-105	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Ome	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-106	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-CH ₂ OH	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-107	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-CH ₂ OH	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-108	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-109	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-110	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-111	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-112	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	F	C	-	3-SO ₂ (4-Me- $\begin{smallmatrix} \text{---} \text{C} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{smallmatrix}$ -(R ³) _q)
I-113	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3-Me	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-114	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	3,5- $\begin{smallmatrix} \text{---} \text{C} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{smallmatrix}$ -Me	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-115	4-NH ₂ C(O)-	-CH ₂ -O-	-	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-116	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	-	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-117	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	-	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-118	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-119	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3-Me	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-120	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3-Me	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-121	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3-Me	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-122	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3,5- $\begin{smallmatrix} \text{---} \text{C} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{smallmatrix}$ -Me	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-123	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3,5- $\begin{smallmatrix} \text{---} \text{C} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{smallmatrix}$ -Me	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-124	4-NH ₂ C(O)-	-CH(Me)O-	3,5- $\begin{smallmatrix} \text{---} \text{C} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{smallmatrix}$ -Me	F	C	4-Me	4-SO ₂ NH ₂
I-125	4-NH ₂ C(O)-	-C(Me) ₂ O-	-	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-126	4-NH ₂ C(O)-	-C(Me) ₂ O-	-	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-127	4-NH ₂ C(O)-	-C(Me) ₂ O-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-128	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	-	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-129	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	-	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-130	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

表I

#	R ¹	-alk-Y-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-131	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-132	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-133	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-134	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-135	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-136	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-137	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-138	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-139	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-140	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-141	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-142	4-Me ₂ NC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-143	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-144	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-145	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-146	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-147	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-148	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-149	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-150	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-151	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-152	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-153	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	Me	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-154	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-155	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-156	4-MeNHC(O)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-157	4-CH ₂ =CHCH ₂ NHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-158	4-CH ₂ =CHCH ₂ NHC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

表I

#	R¹	-alk-Y-	(R²) _p	R	X	Z	(R³) _q	SO₂NR⁴R⁵
I-159	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-160	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-161	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-162	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-163	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-164	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	N	-	2-SO₂NH₂
I-165	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-166	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-167	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-168	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-169	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-170	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-171	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	3-Cl	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-172	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-173	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-174	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-175	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	3-Cl	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-176	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-177	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	3-F	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-178	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	Me	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-179	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	Me	C	-	3-SO₂NHMe
I-180	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	Me	C	4-Me	4-SO₂NH₂
I-181	4-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	Me	C	-	3-SO₂NH₂
I-182	3-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-183	3-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-184	3-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-185	3-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-186	3-CH₂=CHCH₂NHC(O)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂

10

20

30

40

【化 6 0】

表I

#	R ¹	-alk-Y-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-187	3-ピリジン-3-イル-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-188	4-ピリジン-3-イル-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-189	4-ピリジン-3-イル-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-190	4-ピリジン-3-イル-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-191	4-ピリジン-3-イル-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-192	4-ピリジン-3-イル-	-CH ₂ -S-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-193	4-ピリジン-4-イル-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-194	4-ピリジン-4-イル-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-195	4-ピリジン-4-イル-	-CH ₂ -O-	4-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NHMe
I-196	4-ピリジン-4-イル-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-197	4-(3-メチル-(1H)-ピラゾール-5-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-198	4-(1,3-ジメチル-(1H)-ピラゾール-5-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-199	4-(1-ベンジル-3-メチル-(1H)-ピラゾール-5-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-200	4-(2,4-ジピロロ-3-オキノ-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-201	4-(2,4-ジピロロ-3-オキノ-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-202	4-(2,4-ジピロロ-3-オキノ-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-203	3-モルホリン-1-イル-	-CH ₂ CH ₂ -O-	4-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-204	3-モルホリン-1-イル-	-CH ₂ CH ₂ -O-	4-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-205	4-モルホリン-1-イル-	-CH ₂ CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-206	4-モルホリン-1-イル-	-CH ₂ CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-207	4-モルホリン-1-イル-	-CH ₂ CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-208	3-モルホリン-1-イル-C(O)-	-CH ₂ -O-	4-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-209	3-モルホリン-1-イル-C(O)-	-CH ₂ -O-	4-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂

【 0 2 0 8 】

10

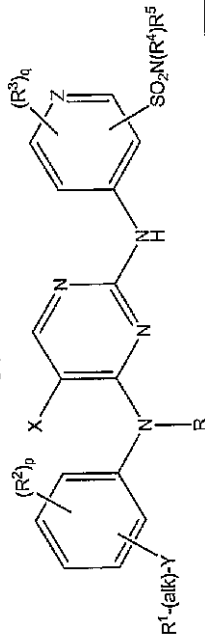
20

30

40

【化 6 1】

表I



#	R ¹	alk-Y	(R ²) ₆	R	X	Z	(R ³) ₈	SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
I-210	4-エチルホリン-1-イル-C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-211	4-エチルホリン-1-イル-C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-212	4-エチルホリン-1-イル-C(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-213	4-CH ₃ OC(O)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-214	3-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-215	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	5-Cl-4-Me	3-SO ₂ NHC(O)OMe
I-216	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-217	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-218	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-219	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
I-220	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-221	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-222	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-223	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	5-Cl-4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-224	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-225	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	Me	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-226	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-F	Me	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-227	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	CH ₂ CO ₂ Me	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-228	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-229	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-230	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-231	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-232	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Me
I-233	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-234	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
I-235	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-236	4-(5-メチルイソキサゾ-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et

【0209】

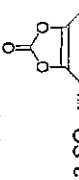
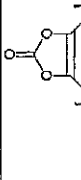
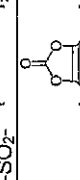
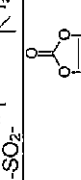
10

20

30

40

表I

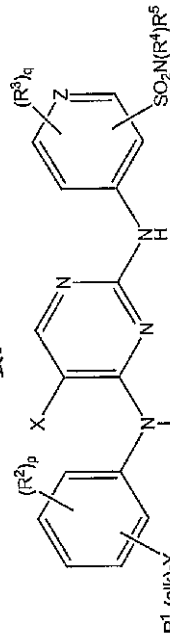
#	R ¹	-alk-Y-	(R ¹) _p	R	X	Z	(R ¹) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
I-237	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
I-238	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
I-239	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
I-240	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
I-241	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-242	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
I-243	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Me
I-244	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-245	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-Me	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-246	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
I-247	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ -NH- 
I-248	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ -N- 
I-249	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ -N- 
I-250	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ -NH- 
I-251	4-(5-メチルイキサゾール-3-イル)-	-CH ₂ -O-	3-F	H	F	C	4-(4-Me-ピペラジン-1-イル)	3-SO ₂ NH ₂
I-252	3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH ₂ -O-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

表I

#	R¹	-alk-Y-	(R¹) _p	R	X	Z	(R³) _a	SO₂NR⁴R⁵
I-253	3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-254	3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-255	3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-256	3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-257	3-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂-NH-
I-258	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-259	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-260	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-261	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-262	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-263	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-264	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NHC(O)Et
I-265	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Cl-3-Me	3-SO₂NH₂
I-266	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-F	3-SO₂NH₂
I-267	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-F	3-SO₂NH₂

【化 6 4】

表I



#	R¹	alk-Y	(R²) ₆	R	X	Z	(R³) ₄	SO₂NR⁴R⁵
I-268	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-269	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	Me	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-270	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	Me	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-271	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	6-Ome	H	F	C	-	3-SO₂NEt₂
I-272	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂-ピペリジン-1-イル
I-273	4-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂N(Na)C(O)Et
I-274	4-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂(4-Me-ピペリジン-1-イル)
I-275	4-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
I-276	4-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-277	4-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-278	4-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-F	3-SO₂NH₂
I-279	4-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-280	4-(2-Me-チアゾール-4-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
I-281	4-(2-Me-チアゾール-4-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
I-282	4-(2-Me-チアゾール-4-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
I-283	4-(2-Me-チアゾール-4-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	3-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-284	4-(2-Me-チアゾール-4-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NHCH₂CH₂NEt₂
I-285	4-(2-Me-チアゾール-4-イル)-	-CH₂-O-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂

【 0 2 1 2 】

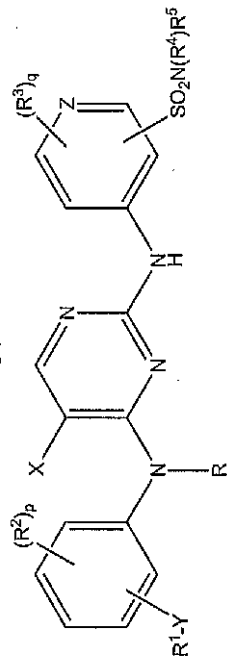
10

20

30

40

表II



#	R ¹	-Y-	(R ²) _p	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
II-1	3-(N-Me-ピロリジン-3-イル)-	-O-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-2	3-(N-Me-ピロリジン-4-イル)-	-O-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-3	4-(N-Me-ピロリジン-3-イル)-	-O-	3-Cl	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-4	4-(N-Me-ピロリジン-3-イル)-	-O-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-5	4-(N-Me-ピロリジン-4-イル)-	-O-	3-Me	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-6	4-(N-Me-ピロリジン-4-イル)-	-O-	3-CF ₃	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-7	4-(N-Me-ピロリジン-4-イル)-	-O-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-8	4-(N-Me-ピロリジン-4-イル)-	-O-	3-Cl	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-9	4-(N-Me-ピロリジン-3-イル)-	-O-	-	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
II-10	4-(N-Me-ピロリジン-3-イル)-	-O-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-11	4-(ピロリジン-3-イル)-	-O-	-	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
II-12	4-(ピロリジン-3-イル)-	-O-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-13	4-(ピロリジン-3-イル)-	-O-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
II-14	4-(ピロリジン-3-イル)-	-O-	-	F	C	-	4-SO ₂ NHMe
II-15	4-(ピロリジン-3-イル)-	-O-	-	F	C	3-SO ₂ NH ₂	4-SO ₂ NH ₂
II-16	4-(ピロリジン-4-イル)-	-O-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-17	4-(ピロリジン-4-イル)-	-O-	-	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
II-18	4-(ピロリジン-4-イル)-	-O-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
II-19	4-(1-メチル-(1H)-ピロリジン-3-イル)-	-NHC(O)-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-20	4-(2-エチル-(2H)-ピロリジン-3-イル)-	-NHC(O)-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-21	4-(2-メチル-(2H)-ピロリジン-3-イル)-	-NHC(O)-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
II-22	4-(ピロリジン-(2H)-3-イル)-	-NHC(O)-	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

【化 6 6】

表III

#	R ¹	-alk-	(R ²) _p	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
III-1	4-NC-	-CH ₂ -	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-2	4-NC-	-CH ₂ -	-	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂
III-3	4-NC-	-CH ₂ -	-	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-4	4-NC-	-CH ₂ -	-	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-5	4-NC-	-CH ₂ -	-	F	C	-	3-SO ₂ (4-Me-ピペラジン-1-イル)
III-6	4-NC-	-CH ₂ -	-	F	C	-	4-SO ₂ (4-Me-ピペラジン-1-イル)
III-7	4-NC-	-CH ₂ -	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-8	4-NC-	-CH ₂ -	-	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-9	4-NC-	-CH ₂ -	-	F	C	3-Ome	4-SO ₂ NH ₂
III-10	4-NC-	-CH ₂ -	-	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
III-11	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	Me	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-12	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	Me	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-13	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
III-14	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-15	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-16	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
III-17	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-F	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-18	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-F	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-19	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-Me	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-20	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-Me	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-21	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-22	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

【0 2 1 4】

10

20

30

40

【化 6 7】

表III

#	R ¹	-alk-	(R ³) _p	R	X	Z	(R ⁴) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
III-23	3-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	6-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-24	3-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	6-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-25	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-MeO	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-26	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-MeO	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-27	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	Me	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-28	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHCO(O)Et
III-29	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHCO(O)Et
III-30	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	4-CF ₃	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-31	4-NC-	-CH ₂ CH ₂ -	4-CF ₃	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-32	4-NH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-33	4-NH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-34	4-NH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-35	4-CH ₃ CH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-36	4-CH ₃ CH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-37	4-CH ₃ CH ₂ C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-38	3-シクロプロピル-C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-39	3-シクロプロピル-C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-40	3-シクロプロピル-C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-41	4-シクロプロピル-C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-42	4-シクロプロピル-C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-43	4-シクロプロピル-C(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-44	4-CH ₂ =CHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-45	4-CH ₂ =CHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-46	4-CH ₂ =CHC(O)NH-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-47	4-H ₂ NC(O)-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-48	4-H ₂ NC(O)-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-49	4-H ₂ NC(O)-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂

【 0 2 1 5】

10

20

30

40

表III									
#	R ¹	-alk-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ N ⁴ R ⁵	
III-50	4-(1-メチル-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル)-NHC(O)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂	
III-51	4-(2-エチル-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル)-NHC(O)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂	
III-52	4-(2-エチル-2-ヒドロキシ-3-イソプロピル)-NHC(O)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂	
III-53	4-NH ₂ C(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂	
III-54	4-NH ₂ C(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂	
III-55	4-NH ₂ C(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	
III-56	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂	
III-57	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂	
III-58	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	
III-59	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂	
III-60	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂	
III-61	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	
III-62	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂	
III-63	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂	
III-64	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	
III-65	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO ₂ NH ₂	
III-66	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Ome	3-SO ₂ NH ₂	
III-67	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂	
III-68	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et	
III-69	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ N(Na)C(O)Et	
III-70	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂	
III-71	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂	
III-72	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ NEt ₂	
III-73	4-Me ₂ NC(O)O-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂	

10

20

30

40

表III

#	R ¹	alk-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ N ⁴ R ⁵
III-74	4-ピリジン-4-イル-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-75	4-ピリジン-4-イル-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-76	4-ピリジン-4-イル-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-77	4-ピリジン-4-イル-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-78	4-ピリジン-4-イル-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-79	4-ピリジン-4-イル-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-80	4-(N-ヒドロキシ-ピリジン-4-イル)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
III-81	4-イミダゾール-1-イル-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-82	4-イミダゾール-1-イル-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-83	4-イミダゾール-1-イル-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-84	4-イミダゾール-1-イル-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂
III-85	4-イミダゾール-1-イル-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-86	4-イミダゾール-1-イル-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-87	4-イミダゾール-1-イル-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-88	4-イミダゾール-1-イル-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-89	4-イミダゾール-1-イル-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-90	4-イミダゾール-1-イル-	-CH ₂ CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-91	4-(2-チル-イミダゾール-1-イル)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-92	4-(2-チル-イミダゾール-1-イル)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-93	4-(2-チル-イミダゾール-1-イル)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-94	4-(2-チル-イミダゾール-1-イル)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-95	4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
III-96	4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-97	4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
III-98	4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
III-99	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
III-100	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂

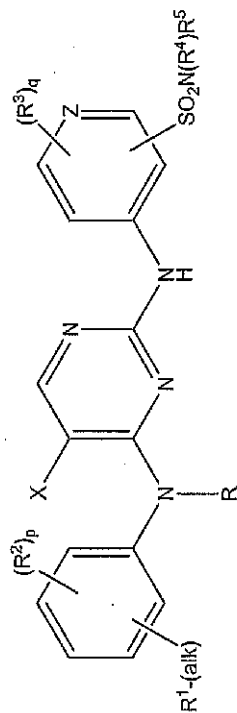
10

20

30

40

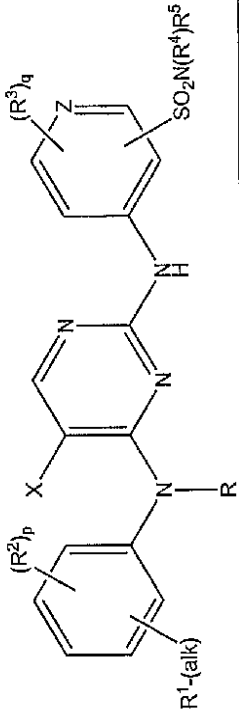
表III



#	R¹	-alk-	(R²) _p	R	X	Z	(R³) _q	SO₂NR⁴R⁵
III-101	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-102	4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NHMe
III-103	4-モルホリン-1-イル-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-104	4-モルホリン-1-イル-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-105	4-モルホリン-1-イル-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Ome	3-SO₂NH₂
III-106	4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-107	4-(4-モルホリン-1-イル)-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-108	4-(4-モルホリン-1-イル)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-109	4-(4-モルホリン-1-イル)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Ome	3-SO₂NH₂
III-110	4-(S,S-ジオキソ-4-モルホリン-1-イル)-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-111	4-(S,S-ジオキソ-4-モルホリン-1-イル)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-112	4-(S,S-ジオキソ-4-モルホリン-1-イル)-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Ome	3-SO₂NH₂
III-113	3-H₂NC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-114	3-H₂NC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-115	3-H₂NC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-116	3-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-117	3-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-118	3-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-119	4-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-120	4-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-121	4-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
III-122	4-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	-	4-SO₂NH₂
III-123	4-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
III-124	4-CH₃CH₂NHC(O)NH-	-CH₂CH₂-	-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂

【化 7 1】

表III

									
#	R ¹	-alk-	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵	
III-125	4-H ₂ NC(O)N(CH ₃ CH ₂ CH ₂)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂	
III-126	4-H ₂ NC(O)N(CH ₃ CH ₂ CH ₂)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂	
III-127	4-H ₂ NC(O)N(CH ₃ CH ₂ CH ₂)-	-CH ₂ -	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂	
III-128	4-  -4-yl	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂	
III-129	4-  -4-yl	-CH ₂ -	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂	

【 0 2 1 9】

10

20

30

40

【化 7 2】

表IV

#	R ¹	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
IV-1	3-(オキサゾール-5-イル)	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
IV-2	3-(オキサゾール-5-イル)	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IV-3	3-(オキサゾール-5-イル)	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
IV-4	3-(オキサゾール-5-イル)	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IV-5	4-(オキサゾール-5-イル)	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
IV-6	4-(オキサゾール-5-イル)	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IV-7	4-(オキサゾール-5-イル)	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IV-8	4-(オキサゾール-5-イル)	-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
IV-9	4-(N,N-ジメチルスルファモイル)-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
IV-10	4-(N,N-ジメチルスルファモイル)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IV-11	4-(N-メチルスルファモイル)-	-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
IV-12	4-(N-メチルスルファモイル)-	-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

【 0 2 2 0 】

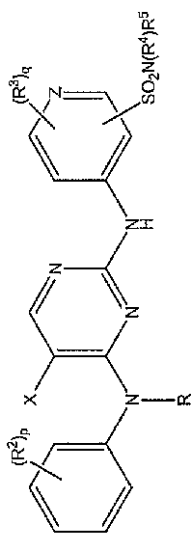
10

20

30

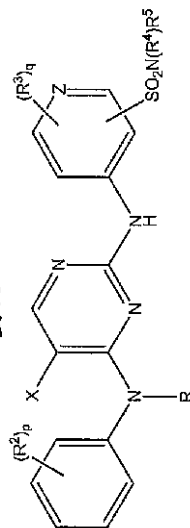
表V					
#	A	R ¹ -alk-Y	(R ²) _p	(R ³) _q	NR ⁴ R ⁵
V-1	ピリジン-3-イル	6-((6-メチルピリジン-3-イル)-CH2O)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-2	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル	4-(((ピリジン-2-イル)-CH2-)	3-オキソ	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-3	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル	4-(ピリジン-2-イル)-CH2-	3-オキソ	-	4-SO ₂ NH ₂
V-4	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル	4-メチルピリジン	2-Me, 3-オキソ	-	4-SO ₂ NH ₂
V-5	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル	4-メチルピリジン	2-Me, 3-オキソ	-	3-SO ₂ NH ₂
V-6	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル	4-NC-CH ₂ -	3-オキソ	-	4-SO ₂ NH ₂
V-7	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル	4-NC-CH ₂ -	3-オキソ	-	3-SO ₂ NH ₂
V-8	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル	4-NC-CH ₂ -	3-オキソ	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-9	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル	4-メチルピリジン	2-Me, 3-オキソ	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-10	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル	4-メチルピリジン	2-Me, 3-オキソ	-	4-SO ₂ NH ₂
V-11	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル	4-NC-CH ₂ -	3-オキソ	-	4-SO ₂ NH ₂
V-12	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル	4-NC-CH ₂ -	3-オキソ	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-13	3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-イル	4-NC-CH ₂ -	2,2-ジMe, 3-オキソ	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-14	3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル	4-NC-CH ₂ -	2,2-ジMe, 3-オキソ	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
V-15	3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-6-イル	2-NC-(CH ₂) ₂ -	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-16	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	-	2,2-ジMe, 3-オキソ	-	3-SO ₂ NH ₂
V-17	4H-ピリド[1,4]オキサジン-6-イル	-	2,2-ジMe, 3-オキソ	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-18	4H-ピリド[1,4]オキサジン-7-イル	-	2,2-ジMe, 3-オキソ	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
V-19	ピリジン-3-イル	1-NCCH ₂ C(O)-	4-Me	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

表VI



#	(R²)ₙ	R	X	Z	(R¹)ₐ	NR⁵R⁵
VI-1	3-OH	H	F	C	3-OMe	4-SO₂NHMe
VI-2	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO₂NH₂
VI-3	3,4-ジ-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO₂NH₂
VI-4	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-5	4-Cl-3-OMe	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-6	3,4-ジ-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-7	3-Cl-4-OMe	H	F	C	-	3-SO₂NHCH₂COOMe
VI-8	3,4-ジ-Cl	H	F	C	-	3-SO₂NHCH₂COOMe
VI-9	3-Cl-4-OMe	H	F	C	-	3-SO₂NH(1-Me-2-OMe-3-OMe-4-OMe)
VI-10	3,4-ジ-Cl	H	F	C	-	3-SO₂NH(1-Me-2-OMe-3-OMe-4-OMe)
VI-11	4-Cl-3-OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO₂NH₂
VI-12	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl	3-SO₂NHCH(O)Me
VI-13	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Me-5-Cl	3-SO₂NH₂
VI-14	3-Cl-4-OCF₃	H	F	C	4-Me-5-Cl	3-SO₂NH₂
VI-15	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO₂NH₂
VI-16	3-Cl-4-OCF₃	H	F	C	4-F-5-Me	3-SO₂NH₂
VI-17	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO₂NH₂
VI-18	3-Cl-4-OCF₃	H	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO₂NH₂
VI-19	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-20	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-F-5-Me	3-SO₂NH₂
VI-21	3-Cl-4-OMe	Me	F	C	4-Cl-5-Me	3-SO₂NH₂
VI-22	3-Cl-4-OMe	pr	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-23	3-Cl-4-OMe	pr	F	C	4-F-5-Me	3-SO₂NH₂
VI-24	3-Cl-4-OMe	CH₂C(O)OEt	C(O)OEt	C	-	3-SO₂NH₂
VI-25	3-Cl-4-OMe	CH₂C(O)OEt	C(O)OEt	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-26	3-Cl-4-OMe	H	Br	C	-	3-SO₂NH₂
VI-27	3-Cl-4-OMe	H	Br	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-28	3-Cl-4-OMe	H	Me₃SiC≡C-	C	-	3-SO₂NH₂

表VI



#	(R²) _p	R	X	Z	(R³) _a	NR⁴R⁵
VI-29	3-Cl-4-OMe	H	F	C	4-OMe	3-SO₂NH₂
VI-30	3-Cl-4-OMe	H	F	C	3-Me-4-OMe	3-SO₂NH₂
VI-31	3-Cl-4-OMe	H	F	N	-	2-SO₂NH₂
VI-32	4-OCF₃	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-33	4-OCF₃	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
VI-34	4-OCF₃	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO₂NH₂
VI-35	4-tert-ブチル	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
VI-36	4-tert-ブチル	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-37	4-tert-ブチル	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO₂NH₂
VI-38	3-CF₃-4-Cl	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO₂NH₂
VI-39	3-CF₃-4-Cl	H	F	C	4-MeO, 5-Me	3-SO₂NH₂
VI-40	3-CF₃-4-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-41	4-OCF₃	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
VI-42	4-OCF₃	H	F	C	4-Cl	3-SO₂NH₂
VI-43	4-tert-butyl	H	F	C	4-Cl	3-SO₂NH₂
VI-44	3-Cl-4-CF₃	H	F	C	4-Cl	3-SO₂NH₂
VI-45	3-Cl-4-MeO	H	F	C	4-Cl	3-SO₂NH₂
VI-46	4-OCF₃	H	F	C	4-tert-ブチル	3-SO₂NH₂
VI-47	4-OCF₃	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-48	4-OCF₃	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
VI-49	3-CH₂OC(O)NHMe	H	F	C	4-Cl	3-SO₂NH₂
VI-50	4-CF₃	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-51	4-CF₃	H	F	C	-	3-SO₂NH₂
VI-52	4-CH₂OH	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-53	4-HC≡C-CH₂O-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-54	4-(CH₂=CH)-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-55	4-HC≡C-CH₂O-	H	F	C	4-Cl	3-SO₂NH₂
VI-56	4-HC≡C-CH₂O-	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-57	3-HC≡C-CH₂O-	H	F	C	-	3-SO₂NHC(O)Et
VI-58	4-(HC≡C-CH₂O)-3-Me	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂
VI-59	4-(HC≡C-CH₂O)-3-Cl	H	F	C	4-Me	3-SO₂NH₂

【化 7 6】

表VI

#	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	NR ³
VI-60	4-(HC≡C-CH ₂ O)-3-F	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-61	4-MeC≡C-CH ₂ O-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-62	4-プロピ-2-イニルオキシ	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-63	4-プロピ-2-イニルオキシ	H	F	C	4-イソプロピル	3-SO ₂ NH ₂
VI-64	4-ジメチル-カバチ-2-エト	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-65	4-プロピ-2-イニルアミン	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-66	4-ジメチル-カバチ-2-エト	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(O)Et
VI-67	4-(3-プロピ-2-イニル)アミン	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-68	4-プロピ-2-イニルオキシ	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHMe
VI-69	4-プロピ-2-イニルオキシ	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH(1-Me-2-メチル-4-イリ)
VI-70	4-プロピ-2-イニルオキシ	H	F	C	4-(1-Me-2-メチル-4-イリ)	3-SO ₂ NH ₂
VI-71	4-エチル尿素	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-72	4-エチル尿素	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-73	4-HC≡C-CH ₂ OC(O)NHCH ₂	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-74	4-HC≡C-CH ₂ OC(O)NHCH ₂	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-75	4-HC≡C-CH ₂ NHSO ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-76	4-HC≡C-CH ₂ NHSO ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-77	4-HC≡C-CH ₂ NHSO ₂ -	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-78	4-HC≡C-CH ₂ O	H	F	C	-	3-SO ₂ NHC(CH ₃)=CH
VI-79	3-HC≡C-CH ₂ NHSO ₂ -	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-80	3-HC≡C-CH ₂ NHSO ₂ -	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-81	3-HC≡C-CH ₂ NHSO ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-82	4-(F(CH ₂) ₃)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-83	4-(F(CH ₂) ₃)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-84	4-(F(CH ₂) ₃)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-85	4-(OH(CH ₂) ₃)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-86	4-(OH(CH ₂) ₃)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-87	4-(OH(CH ₂) ₃)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-88	4-(OH(CH ₂) ₄)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-89	4-(OH(CH ₂) ₄)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-90	4-(OH(CH ₂) ₄)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂

【 0 2 2 4 】

10

20

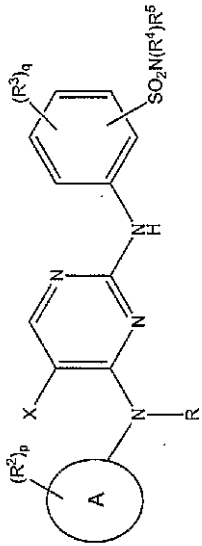
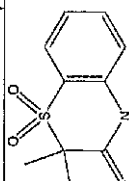
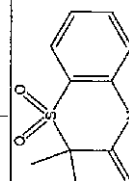
30

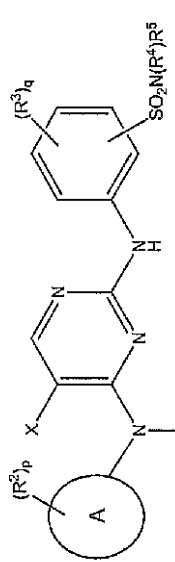
40

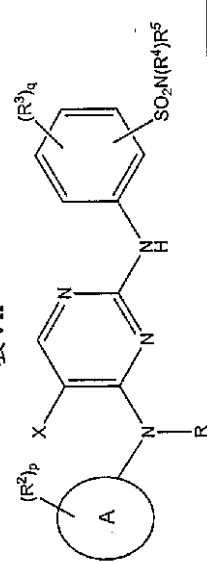
表VI

#	(R ²) _p	R	X	Z	(R ³) _q	NR ³ R ⁵
VI-91	4-(F(CH ₂) ₄)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-92	4-(F(CH ₂) ₄)-	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-93	4-(F(CH ₂) ₄)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-94	4-HSCH ₂ C(O)-	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-95	4-HSCH ₂ C(O)-	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-96	3-CN-4-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NHBU
VI-97	3-Cl-4-F	H	F	C	-	3-SO ₂ NHBU
VI-98	3-CN-4-F	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-99	3-CN-4-Me	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-100	4-OH	H	F	C	4-F	3-SO ₂ NH ₂
VI-101	4-OH	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-102	4-OH	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-103	3-Me-4-CH ₂ CH ₂ CN	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NHCO ₂ Et
VI-104	3-Me-4-CH ₂ CH ₂ CN	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ N(Na)CO ₂ Et
VI-105	3,4- β -Cl	Me	F	C	6-Ome	3-SO ₂ NEt ₂
VI-106	3-Cl-4-Ome	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-107	3-Cl-4-Ome	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-108	3-Cl-4-Ome	H	F	C	6-Ome	3-SO ₂ NEt ₂
VI-109	3,4- β -Cl	H	F	C	-	4-SO ₂ NH ₂
VI-110	3,4- β -Cl	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-111	4-OCH ₂ CH ₂ Ome	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-112	4-OCH ₂ CH ₂ Ome	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-113	3-H ₂ NSO ₂ -	H	F	C	-	3-SO ₂ NH ₂
VI-114	3-H ₂ NSO ₂ -4-Me	H	F	C	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VI-115	3-H ₂ NSO ₂ -4-Cl	H	F	C	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VI-116	3-Cl-4-MeO	H	F	C	4-(4-Me- β -Cl- β -Me)-1- β -1 β)	3-SO ₂ NH ₂

表VII

#	A	(R ²) _p	R	X	(R ³) _q	NR ⁴ R ⁵
						
VII-1	(2S, 4R) - ピロリジン - 4 - イル	1-(CNCH ₂ C(O))-2-C(O)OME	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-2	(2S, 4S) - ピロリジン - 4 - イル	1-(CNCH ₂ C(O))-2-C(O)OME	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-3	ピロリジン - 3 - イル	1-ベンジル - 4 - Me	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-4	ピロリジン - 3 - イル	4-Me	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-5	ピロリジン - 3 - イル	1-C(O)CH ₂ CN-4-Me	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-6	ピロリジン - 5 - イル	2-OME	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-7	ピロリジン - 6 - イル	2-NH ₂ -3-OME	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-8	ピロリジン - 6 - イル	2-NH ₂ -3-OME	H	F	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VII-9	ピロリジン - 6 - イル	2-NH ₂ -3-OME	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-10	ピロリジン - 6 - イル	2-NH ₂ -3-OME	H	F	4-Cl	3-SO ₂ NHCH ₂ COOEt
VII-11			H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-12			H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-13	1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル	2 - (エチルメチルホニル)	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂

表VI						
						
#	A	(R ²) _p	R	X	(R ³) _q	NR ⁴ R ⁵
VII-14	1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル	2-(エチルスルホニル)	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-15	1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル	2-(エチルスルホニル)	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-16	1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル	-	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-17	1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル	2-C(O)NHMe	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-18	1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-7-イル	2-C(O)NMe ₂	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-19	1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル	1-C(O)NHMe	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-20	1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル	1-C(O)NMe ₂	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-21	1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-6-イル	2-オキソ	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-22	1H-インダゾール-5-イル	1-(3-オキシプロピル)	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-23	1H-インダゾール-5-イル	1-(2-オキソエチル)	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-24	2, 3-ジヒドロベンゾキヌリン-6-イル	-	H	F	-	4-SO ₂ N-(1-ヒドロエチル)
VII-25	2, 3-ジヒドロベンゾキヌリン-6-イル	-	H	F	3-OMe	4-SO ₂ NHMe
VII-26	2, 3-ジヒドロベンゾキヌリン-5-イル	2-C(O)NMe ₂	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-27	2, 3-ジヒドロベンゾキヌリン-5-イル	2-C(O)NMe ₂	H	F	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
VII-28	2, 3-ジヒドロベンゾキヌリン-6-イル	4-NH ₂	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-29	2, 3-ジヒドロベンゾキヌリン-6-イル	4-NH ₂	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-30	2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3(4H)-オン	-	H	Me	Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-31	2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3(4H)-オン	-	H	Me	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-32	2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3(4H)-オン	-	H	Me	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-33	2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3(4H)-オン	Me (N)	H	Me	Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-34	2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3(4H)-オン	Me (N)	H	Me	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-35	2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3(4H)-オン	Me (N)	H	Me	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-36	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	3-オキソ	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-37	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	2, 2-ジMe, 3-オキソ	H	F	3-OMe	4-SO ₂ NHMe
VII-38	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	2, 2-ジMe, 3-オキソ	H	F	4-OMe-5-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-39	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	2, 2-ジMe, 3-オキソ	H	NH ₂	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-40	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	3-オキソ, 4-Me	H	F	-	4-SO ₂ NH ₂
VII-41	3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	3-オキソ, 4-Me	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂

表VII						
						
#	A	(R²) _p	R	X	(R³) _x	NR⁴R⁵
VII-42	3, 4-ジエトキシ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	2, 2-ジメチル-3-オキソ, 4-Me	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-43	3, 4-ジエトキシ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	2, 2-ジメチル-3-オキソ, 4-Me	H	F	-	4-SO₂NH₂
VII-44	3, 4-ジエトキシ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	3-オキソ	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-45	3, 4-ジエトキシ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	3-オキソ, 4-Me	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-46	3, 4-ジエトキシ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	3-オキソ, 4-Me	NC-CH₂-	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-47	3, 4-ジエトキシ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	3-オキソ, 4-Me	NC-CH₂-	F	-	4-SO₂NH₂
VII-48	3, 4-ジエトキシ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	3-オキソ, 4-Me	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-49	3, 4-ジエトキシ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	3-オキソ, 4-Me	H	F	-	4-SO₂NH₂
VII-50	3, 4-ジエトキシ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	3-オキソ, 4-Me	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-51	3, 4-ジエトキシ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	2, 2-ジメチル-3-オキソ	H	F	-	4-SO₂NH₂
VII-52	3, 4-ジエトキシ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	3-オキソ	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-53	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	2-CN	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-54	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	2-C(=O)NH₂	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-55	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	1-((2-メチル-3-イル)-CH₂)-	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-56	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	1-((2-メチル-3-イル)-CH₂)-	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-57	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	-	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-58	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	-	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-59	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	4-NHAc	H	F	-	4-SO₂NH₂
VII-60	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	1-(メチル-3-イル)	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-61	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	1-(メチル-3-イル)	H	F	4-Me	3-SO₂NHMe
VII-62	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	1-(メチル-3-イル)	H	F	4-Me	4-SO₂NH₂
VII-63	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	-	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-64	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	-	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-65	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	-	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-66	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	-	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-67	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	-	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂
VII-68	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	-	H	F	-	3-SO₂NH₂
VII-69	ベンゾ[1, 4]オキサジン-6-イル	-	H	F	4-Me	3-SO₂NH₂

表VII

#	A	(R ²) _p	(R ³) _p	R	X	(R ³) _q	NR ⁴ R ⁵
VII-70	キリド-6-イル		-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-71	キリド-6-イル		2-Me	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-72	キリド-6-イル		2-Me	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-73	キリド-6-イル		2-OH-4-Me	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-74	キリド-6-イル		2-OH-4-Me	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-75	キリド-6-イル		2-シチルアミ	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-76	キリド-6-イル		2-シチルアミ	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-77	キリド-8-イル		-	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-78	キリド-8-イル		-	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-79	キリド-8-イル		-	H	F	4-F	3-SO ₂ NH ₂
VII-80	キリド-8-イル		2-Me	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-81	キリド-8-イル		2-Me	H	F	-	3-SO ₂ NH ₂
VII-82	ピコロ[2, 2, 1]アミド-1-エノ-4-イル		5-C(O)NH ₂	H	F	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
VII-83	ピコロ[2, 2, 1]アミド-1-エノ-4-イル		5-C(O)NH ₂	H	F	4-OMe-5-Me	3-SO ₂ NH ₂

【化 8 2】

表VIII

#	R¹	-alk-Y-	(R²)ₚ	(R³)ₐ	SO₂ position	R⁴	W	W position
VIII-1	4-(5-(5-メチルピリジン-2-イル)-3-イル)-	-CH₂-O-	-	-	3	H	-C(O)-	4
VIII-2	4-NC-	-CH₂CH₂-	3-F	5-Me	3	H	-CH=N-	4
VIII-3	-	-	3-Cl-4-MeO	5-Me	3	H	-CH=N-	4

【 0 2 3 0】

10

20

30

40

【化 8 3】

表IX

#	A	R ¹ -alk-Y	(R ²) _p	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
IX-1	1H-イソプロピル-5-イル	-	1-プロピル-2-イル	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-2	1H-イソプロピル-5-イル	-	1-プロピル-2-イル	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-3	1H-イソプロピル-6-イル	-	1-プロピル-2-イル	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-4	1H-イソプロピル-6-イル	-	1-プロピル-2-イル	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-5	イソプロピル-5-イル	1-(NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-6	イソプロピル-5-イル	1-(NC-CH ₂)-	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-7	イソプロピル-5-イル	1-(NC-CH ₂)-	-	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
IX-8	イソプロピル-5-イル	1-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-9	1H-イソプロピル-6-イル	-	3-C(O)NH ₂	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
IX-10	1H-イソプロピル-6-イル	-	3-C(O)NH ₂	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-11	1H-イソプロピル-6-イル	3-(NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-12	1H-イソプロピル-6-イル	3-(NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-13	1H-イソプロピル-5-イル	3-(NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-14	1H-イソプロピル-5-イル	3-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-15	1H-イソプロピル-7-イル	3-(NC-CH ₂)-	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-16	1H-イソプロピル-7-イル	3-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-17	1H-イソプロピル-6-イル	3-(NC-CH ₂)-	-	4-(4-Me-ピペラジン-1-イル)	3-SO ₂ NH ₂
IX-18	1H-イソプロピル-7-イル	3-(NC-CH ₂)-	-	4-(4-Me-ピペラジン-1-イル)	3-SO ₂ NH ₂
IX-19	1H-イソプロピル-6-イル	3-(NC-CH ₂)-	-	4-Me	3-(1-チオピペラジン-4-イル)

【 0 2 3 1】

10

20

30

40

【化 8 4】

表IX

#	A	R ¹ -alk-Y	(R ²) _p	(R ³) _q	SO ₂ N(R ⁴)R ⁵
IX-20	1H-インドル-5-イル	-	1-Me-3-(NC-CH ₂)-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-21	ベンゾフラン-5-イル	2-NC	-	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂
IX-22	ベンゾフラン-5-イル	2-NC	-	4-イソプロピル	3-SO ₂ NH ₂
IX-23	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-24	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-25	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IX-26	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-27	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-28	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-29	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-30	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IX-31	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IX-32	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-33	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IX-34	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-35	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-36	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-37	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-38	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-39	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	4-Me	3-SO ₂ NHMe
IX-40	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-41	フェニル	4-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-C ^o -	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-42	フェニル	4-CH ₃ C ^o SCH ₂ C ^o -	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-43	フェニル	4-CH ₃ C ^o SCH ₂ C ^o -	-	4-Me	4-SO ₂ NH ₂
IX-44	フェニル	4-CH ₃ C ^o SCH ₂ C ^o -	-	-	3-SO ₂ NH ₂
IX-45	ピロリジン-3-イル	1--CH ₂ C ^o -	3, 5-ジ-Me	4-Me	4-SO ₂ NH ₂
IX-46	チオピリジン-2-イル	5-MeOC ^o -	-	4-Me	3-SO ₂ NH ₂
IX-47	チオピリジン-2-イル	5-MeOC ^o -	-	-	3-SO ₂ NH ₂

【 0 2 3 2 】

10

20

30

40

【化 8 5】

表IX

#		R ¹ -alk-Y	(R ²) _p	(R ³) _q	SO ₂ NR ⁴ R ⁵
IX-48	チオフェン-2-イル	5-MeOC ^o .	-	4-F	3-SO ₂ NH ₂
IX-49	チオフェン-2-イル	5-MeOC ^o .	-	-	4-SO ₂ NH ₂
IX-50	フェニル	-	3,4-di-Ome	3-Ome	4-SO ₂ NHMe
IX-51	フェニル	-	3,5-di-Ome	3-Ome	4-SO ₂ NHMe
IX-52	フェニル	-	3-CF ₃ -4-Cl	3-Ome	4-SO ₂ NHMe
IX-53	フェニル	-	3-Cl-4-OCF ₃	3-Ome	4-SO ₂ NHMe
IX-54	フェニル	4-ピリジン-2-イル-CH ₂ -O-	3-Cl	4-Me	3-SO ₂ NHMe

【 0 2 3 3 】

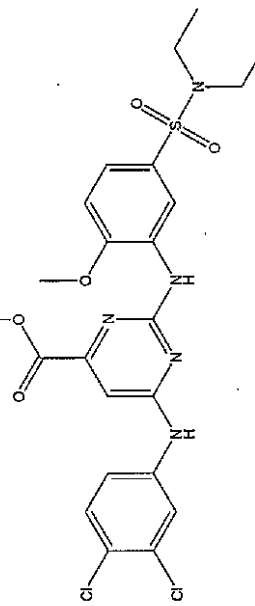
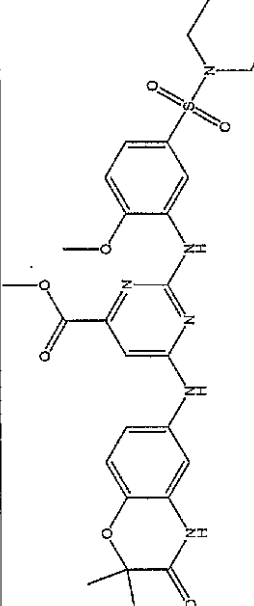
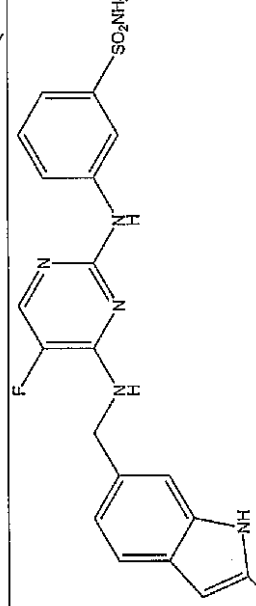
10

20

30

40

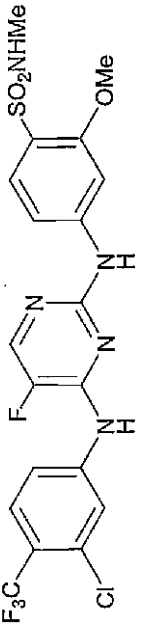
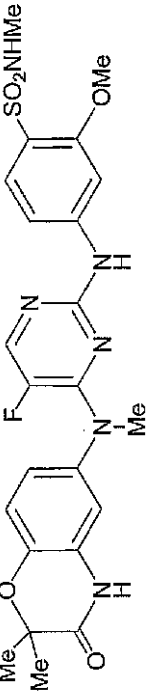
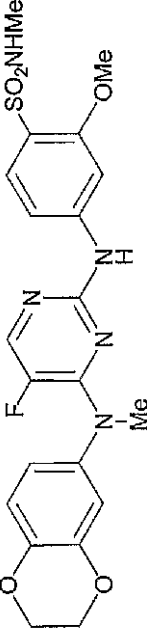
【化 8 6】

表X	
#	構造
X-1	
X-2	
X-3	

【 0 2 3 4 】

【化 8 7】

表XI

CAS登録番号	構造
845817-97-2	
841290-42-4	
841290-41-3	

(D. 本発明の方法)

本発明は、本明細書に記載された病態療法に使用のために、本明細書に記載された2,4-置換ピリミジンジアミン化合物およびそれらのプロドラッグを提供する。本発明は、JAK経路の標的化またはJAKキナーゼ、特にJAK3の阻害が、治療的に有用であり得る病態の治療用医薬品の製造における本発明の化合物の使用をさらに提供する。これらは、リンパ球、マクロファージまたは肥満細胞の機能が関与する病態を含む。JAK経路の標的化またはJAKキナーゼ、特にJAK3の阻害が、治療的に有用であり得る病態と

10

20

30

40

50

しては、白血病、リンパ腫、移植片拒絶（例えば、臍島移植片拒絶）、骨髄移植片適用（例えば、移植片対宿主疾患）、自己免疫疾患（例えば、リウマチ様関節炎など）、炎症（例えば、喘息など）および本明細書に、より十分に詳細に記載された他の病態が挙げられる。

【0235】

先に記載されたとおり、多くの病態は、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物、それらのプロドラッグ、および本明細書に記載された治療方法を用いて治療できる。本明細書に用いられ当業界でも汎用されている「治療」は、臨床的結果を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。本発明の目的に関して、有益なまたは所望の結果には、限定はしないが、検出可能であろうとなかろうと、1つ以上の症状の軽減または改善、疾患を含む病態の程度の減少、疾患を含む病態の安定化（すなわち、悪化させない）状態、疾患の拡がりの阻止、疾患を含む病態進行の遅延または緩徐、疾患を含む病態の改善または緩和、および寛解（部分的であろうと全体的であろうと）の1つ以上が含まれる。化合物は、効力があり、極めて低用量で局所的に投与でき、したがって全身的副作用を最少にする化合物が好ましい。

【0236】

本明細書に記載された化合物は、効力があり、JAKキナーゼ類の選択的な阻害剤があり、特にJAK3を含むサイトカインシグナル伝達経路に選択的である。この活性の結果、該化合物は、JAKキナーゼ活性、JAKキナーゼ類が役割を果たすシグナル伝達カスケード、このようなシグナル伝達カスケードにより達成される生物学的応答を調節するか、または阻害するために、種々のインビトロ、インビボおよびエキソビボの作業場所で使用できる。例えば、一実施形態において、JAKキナーゼを発現する実質的に任意の細胞系において、インビトロまたはインビボでJAKキナーゼを阻害するために該化合物を使用できる。例えば、JAK3が主として発現される造血細胞など。該化合物はまた、JAKキナーゼ類、特にJAK3が役割を果たすシグナル伝達カスケードを調節するために使用できる。このようなJAK依存シグナル伝達カスケードとしては、限定はしないが、例えば、IL-4、IL-7、IL-5、IL-9、IL-15およびIL-21などの共通のガンマ鎖を含むサイトカイン受容体のシグナル伝達カスケード、またはIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15およびIL-21受容体シグナル伝達カスケードが挙げられる。該化合物はまた、このようなJAK依存シグナル伝達カスケードにより影響を受ける細胞または生物学的応答を調節、特に阻害するためにインビトロまたはインビボで使用できる。このような細胞または生物学的応答としては、限定はしないが、IL-4/ramos CD23アップレギュレーション、IL-2媒介T細胞増殖などが挙げられる。重要なこととして、該化合物は、JAKキナーゼ活性により全体的または部分的に媒介される疾患（本明細書では「JAKキナーゼ媒介疾患」と称される）の治療または予防に対する治療的アプローチとしてインビボでJAKキナーゼ類を阻害するために使用できる。該化合物により治療または予防できるJAKキナーゼ媒介疾患の非限定例としては、限定はしないが、アレルギー、喘息、移植片拒絶（例えば、腎臓、心臓、肺、肝臓、脾臓、皮膚；宿主対移植片反応（HVGR）、移植片対宿主反応（GVHR）など）、リウマチ様関節炎、および筋萎縮性側索硬化症などの自己免疫疾患、多発性硬化症、乾癬およびシェーグレン症候群などのT細胞媒介自己免疫疾患、血管炎症（血管炎、動脈炎、アテローム硬化症および冠状動脈疾患など）などのII型炎症疾患、脳卒中などの中枢神経系疾患、閉塞性気管支炎および原発性肺高血圧などの肺疾患、固形遅延性IV型過敏性反応、および白血病およびリンパ腫などの悪性血液疾患が挙げられる。

【0237】

該方法によって治療または予防できる、JAKキナーゼにより少なくとも部分的に媒介される疾患例としては、限定はしないが、アレルギー、喘息、移植片拒絶（例えば、腎臓、心臓、肺、肝臓、脾臓、皮膚、宿主対移植片反応（HVGR）など）、リウマチ様関節炎、および筋萎縮性側索硬化症などの自己免疫疾患、多発性硬化症、乾癬およびシェーグレン症候群、血管炎症（血管炎、動脈炎、アテローム硬化症および冠状動脈疾患など）な

10

20

30

40

50

どの I I 型炎症疾患、脳卒中などの中枢神経系疾患、閉塞性気管支炎および原発性肺高血圧などの肺疾患、遅延性または細胞媒介 I V 型過敏性反応、固形悪性腫瘍、ならびに白血病およびリンパ腫などの悪性血液疾患が挙げられる。

【0238】

J A K キナーゼ媒介疾患としては、例えば、リンパ球系新生物および骨髄新生物などの造血新生物を含む細胞増殖障害が挙げられる。「細胞増殖障害」とは、異常な細胞増殖を特徴とする障害を称す。増殖障害は、細胞増殖速度に関しての何らかの制限を示すものではなく、増殖および細胞増殖に影響を及ぼす正常な制御の喪失を単に示している。したがって、幾つかの実施形態において、増殖障害の細胞は、正常な細胞と同じ細胞分裂速度を有し得るが、このような増殖を制限するシグナルに応答しない。組織の異常増殖である新生物または腫瘍は、「細胞増殖障害」の範囲内にある。癌とは、周囲組織を侵襲する可能性があり、および／または新たにコロニー化部位に転移する可能性がある細胞増殖を特徴とする任意の種々の悪性新生物のことである。

10

【0239】

「造血新生物」とは、造血細胞系から生じる細胞増殖障害のことである。一般に、造血は、未分化細胞または幹細胞が、末梢血に見られる種々の細胞に発達する生理的過程である。発達の初期相において、典型的に骨髄に見られる造血幹細胞は一連の細胞分裂を受けて、2つの主要な発達経路：リンパ球系列および骨髄系列にコミットする多分化能始原細胞を形成する。造血系列のコミットされた始原細胞は、赤血球、骨髄巨核球、および顆粒球／単球発達経路からなる3つの主要なサブ分枝に分化する。さらなる経路は、抗原提示

20

【0240】

リンパ球系列のコミットされた始原細胞は、B細胞経路、T細胞経路、または非T／B細胞経路に発達する。骨髄系列と同様に、さらなるリンパ球経路は、抗原提示に関与する樹状細胞を生じさせると思われる。B細胞始原細胞は、免疫グロブリンの産生を担うB細胞に分化する前駆体B細胞（プレB）に発達する。T細胞系列の始原細胞は、一定のサイトカイン類の影響に基づいて細胞媒介免疫に関与する細胞毒性またはヘルパー／サプレッサーT細胞に発達する前駆T細胞（プレT）に分化する。非T／B細胞経路は、ナチュラルキラー（NK）細胞の発生に至る。造血細胞の新生物は、造血幹細胞、多分化能始原細胞、オリゴ分化能のコミットされた始原細胞、前駆細胞、および成熟分化細胞など、いずれの造血期の細胞も含むことができる。造血新生物のカテゴリは、一般に当業者により使用される記載（例えば、International Classification of Disease and Related Health Problems（ICD10）、World Health Organization（2003）を参照）および診断評価基準に従うことができる。造血新生物はまた、細胞表面マーカーおよび遺伝子発現プロファイルなどの分子特徴、慢性骨髄性白血病に見られるフィラデルフィア染色体などの一定の造血新生物に特徴的な異常細胞、および／または染色体異常（例えば

30

40

【0241】

「リンパ球新生物」とは、造血のリンパ球系列の細胞に係わる増殖障害を称す。リンパ球新生物は、造血幹細胞ならびにリンパ球のコミットされた始原細胞、前駆細胞、および末期分化細胞から発生させることができる。これらの新生物は、異所性細胞の表現型特質または異常細胞を生じさせる分化状態に基づいて細分化される。細分化したものとしては

50

、とりわけB細胞新生物、T細胞新生物、NK細胞新生物、およびホジキンリンパ腫が挙げられる。

【0242】

「骨髄新生物」とは、造血の骨髄系列細胞の増殖障害のことである。新生物は、造血幹細胞、骨髄委任前駆体細胞、前駆体細胞、および末期分化細胞から発生し得る。骨髄新生物は、異所性細胞の表現型特質または異常細胞を生じさせる分岐状態に基づいて細分化できる。細分化したものとしては、特に骨髄増殖疾患、骨髄形成異常／骨髄増殖疾患、骨髄形成異常症候群、急性骨髄性白血病、および急性二表現型白血病が挙げられる。

【0243】

一般に、本明細書に開示された化合物により治療可能な細胞増殖障害は、異常細胞増殖を特徴とするいずれの障害にも関係する。これらには、良性または悪性、転移性または非転移性の種々の腫瘍および癌が挙げられる。組織侵襲または転移などの癌の具体的な性質を、本明細書に記載された方法を用いて標的化できる。細胞増殖障害としては、特に乳癌、卵巣癌、腎癌、胃腸癌、腎臓癌、膀胱癌、膵癌、肺扁平上皮癌、および腺癌などの種々の癌が挙げられる。

10

【0244】

幾つかの実施形態において、治療される細胞増殖障害は、造血系細胞の異常増殖である造血新生物である。悪性血液疾患は、造血に関与する多分化能幹細胞、多分化能始原細胞、コミットされたオリゴ分化能始原細胞、前駆細胞、および末期分化細胞にその起源を有し得る。幾つかの悪性血液疾患は、自己再生能力を有する造血系細胞から発生すると考えられている。例えば、移植の際に急性骨髄性白血病（AML）の特定のサブタイプを発現する能力のある細胞は、白血病細胞源としての造血幹細胞に関係がある造血幹細胞の細胞表面マーカーを提示する。造血幹細胞に特徴的な細胞マーカーを有さない芽細胞は、移植の際に腫瘍を確立する能力はないと思われる（Blairら、1997年、Blood 89:3104-3112頁）。さらに、ある悪性血液疾患が幹細胞起源であることは、造血系列の正常細胞ならびに白血病芽細胞において特定のタイプの白血病に関連する特定の染色体異常を見出すことができるという観察によっても支持される。例えば、慢性骨髄性白血病の凡そ95%に関連する相互転座t(9q34;22q11)は、骨髄系列、赤血球系列、およびリンパ球系列の細胞に存在すると思われる、染色体異常が造血幹細胞に起源をもつことが示唆される。CMLの一定のタイプの細胞のサブグループは、造血幹細胞の細胞マーカー表現型を提示する。

20

30

【0245】

造血新生物は、幹細胞から生じることが多いが、発生系列のコミットされた始原細胞またはより末期の分化細胞もまた、幾つかの白血病の起源であり得る。例えば、通常の骨髄前駆体細胞または顆粒球／マクロファージ始原細胞における融合タンパク質Bcr/Abl（慢性骨髄性白血病に関連）の強制発現により、白血病様の病態が生じる。さらに、白血病のサブタイプに関連する幾つかの染色体異常は、造血幹細胞のマーカー表現型を有する細胞集団には見られないが、造血経路のより分化された状態のマーカーを表示する細胞集団に見られる（Turhanら、1995年、Blood 85:2154-2161頁）。このように、コミットされた始原細胞および他の分化細胞は、細胞分裂に関して制限された可能性のみを有するが、白血病細胞は、幾つかの場合、造血幹細胞の自己再生特性を模倣して、無制御に増殖する能力を獲得し得る（Passegueら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、2003年100:11842-9頁）。

40

【0246】

幾つかの実施形態において、治療される造血新生物は、リンパ球系新生物であり、その異常細胞は、リンパ球系列の特徴的な細胞表現型から誘導され、および／またはそれを提示する。リンパ球系新生物は、B細胞新生物、TおよびNK細胞新生物、およびホジキンリンパ腫に細分化できる。B細胞新生物は、さらに前駆B細胞新生物および成熟／末梢B細胞新生物に細分化できる。代表的なB細胞新生物は、前駆B-リンパ芽球性白血病／リンパ腫（前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病）であり、一方、代表的な成熟／末梢B細胞

50

新生物は、B細胞慢性リンパ球性白血病／小型リンパ球性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ球プラズマリンパ腫、脾性周縁帯B細胞リンパ腫、毛様細胞性白血病、プラズマ細胞骨髄腫／プラズマ細胞腫、MAL Tタイプの結節外周縁帯B細胞リンパ腫、結節周縁帯B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、外套細胞リンパ腫、拡散大型B細胞リンパ腫、縦隔大型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、およびバーキットリンパ腫／バーキット細胞リンパ腫である。T細胞およびNK細胞新生物は、さらに前駆T細胞新生物および成熟（末梢）T細胞新生物に細分化される。代表的なT細胞新生物は、前駆Tーリンパ芽球性リンパ腫／白血病（前駆T細胞急性リンパ芽球性リンパ腫）であり、一方、代表的な成熟（末梢）T細胞新生物は、T細胞前リンパ球性白血病、T細胞顆粒球リンパ球性白血病、攻撃のNK細胞白血病、成人T細胞リンパ腫／白血病（HTLV-1）、結節外NK／T細胞リンパ腫、鼻タイプ、腸疾患タイプT細胞リンパ腫、肝脾ガンマデルタT細胞リンパ腫、皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫、菌状息肉腫／セザリー症候群、未分化大型細胞リンパ腫、T／ヌル細胞、原発性皮膚タイプ、特定不能の末梢T細胞リンパ腫、血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫、未分化大型細胞リンパ腫、T／ヌル細胞、原発性全身タイプである。リンパ球性新生物の第3のメンバーは、ホジキン病とも称されるホジキンリンパ腫である。該化合物により治療できるこのクラスの代表的な所見としては、とりわけ、結節リンパ球優性ホジキンリンパ腫、およびホジキン病の種々の従来の形態が挙げられ、その代表的メンバーは、結節硬化症ホジキンリンパ腫（グレード1および2）、リンパ球に富む従来のホジキンリンパ腫、混合細胞性ホジキンリンパ腫、リンパ球欠乏ホジキンリンパ腫である。種々の実施形態において、異常Syk活性に関連するいずれのリンパ球系新生物もSyk阻害化合物により治療できる。

【0247】

幾つかの実施形態において、治療を受ける造血新生物は、骨髄新生物である。このグループは、骨髄系列細胞の特徴的表現型を含むか、または表示する細胞増殖障害の大型クラスを含んでなる。骨髄新生物は、骨髄増殖疾患、脊髄形成異常／骨髄増殖疾患、脊髄形成異常症候群、および急性骨髄球性白血病に細分化できる。代表的な骨髄増殖疾患は、慢性骨髄性白血病（例えば、フィラデルフィア染色体陽性（t（9；22）（qq34；q11））、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病／過好酸性症候群、慢性特発性骨髄線維症、真性赤血球増加症、および本態性血小板増加症である。代表的な脊髄形成異常／骨髄増殖疾患は、慢性骨髄単球性白血病、非定型慢性骨髄性白血病、および若年型骨髄単球性白血病である。代表的な脊髄形成異常症候群は、環状鉄芽球性のある難治性貧血症、環状鉄芽球性のない難治性貧血症、多系列形成異常を有する難治性血球減少症（脊髄形成異常症候群）、過剰の芽細胞、5q-症候群を有する難治性貧血症（脊髄形成異常症候群）、およびt（9；12）（q22；p12）を有する脊髄形成異常症候群（TEL-Syk融合；例えば、Kunoら、2001年、Blood 97：1050頁を参照）である。

【0248】

幾つかの実施形態において、Syk阻害化合物は、それ自体が障害細区分を有する大型クラスの骨髄新生物である急性骨髄性白血病（AML）を治療するために使用できる。これら細区分としては、とりわけ、再発性細胞遺伝学的転座を有するAML、多系列形成異常を有するAML、および分類不能のAML他のが挙げられる。再発性細胞遺伝学的転座を有する代表的なAMLとしては、とりわけ、t（8；21）（q22；q22）を有するAML、AML1（CBF-アルファ）／ETO、急性前骨髄球性白血病（t（15；17）（q22；q11-12）を有するAMLおよび変異体、PML／RAR-alpha）、異常骨髄好酸球（inv（16）（p13q22）またはt（16；16）（p13；q11）、CBFb／MYH11X）を有するAML、および11q23（MLL）を有するAMLが挙げられる。多系列形成異常を有する代表的なAMLは、先の脊髄形成異常症候群に関連するものまたは関連しないものである。定義可能などのグループにも分類されていない他の急性骨髄性白血病としては、分化最少のAML、成熟してないAML、成熟したAML、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤血球系白血病、

急性骨髄巨核球性白血病、急性好塩基球性白血病、および骨髄線維症を有する急性汎骨髄症が挙げられる。

【0249】

J a k媒介疾患もまた、種々の自己免疫疾患を含む。このような自己免疫疾患としては、限定はしないが、単一臓器または単一細胞系の自己免疫障害としばしば称される自己免疫疾患、全身性自己免疫障害を含むものとしてしばしば称される自己免疫疾患が挙げられる。単一臓器の細胞系自己免疫障害としてしばしば称される疾患の非限定例としては：橋本甲状腺炎、自己免疫等方性貧血症、悪性貧血症の自己免疫萎縮性胃炎、自己免疫脳脊髄炎、自己免疫睪丸炎、グッドパスチャー病、自己免疫血小板減少症、交感性眼炎、重症筋無力症、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変症、慢性攻撃的肝炎、潰瘍性大腸炎および膜性糸球体症が挙げられる。全身性自己免疫障害を含むものとしてしばしば称される疾患の非限定例としては：全身性紅斑性狼蒼、リウマチ様関節炎、シェーグレン症候群、ライター症候群、多発性筋炎－皮膚筋炎、全身性硬化症、結節性多発動脈炎、多発性硬化症および水疱性類天疱瘡が挙げられる。β－細胞（体液性）ベースまたはT細胞ベースであり得るさらなる別の自己免疫疾患としては、コーガン症候群、強直性脊椎炎、ウェゲネル肉芽腫症、自己免疫脱毛症、I型または若年発症糖尿病、および甲状腺炎が挙げられる。

10

【0250】

本明細書に記載されたJ A K阻害化合物により治療または予防できる自己免疫疾患のタイプとしては、一般に内因性および／または外因性起源の免疫原または抗原に対する体液性および／または細胞媒介応答の結果生じる組織傷害を含む障害が挙げられる。このような疾患は、非アナフィラキシー（すなわち、I I型、I I I型および／またはI V型）過敏性反応を含む疾患としてしばしば称される。

20

【0251】

I型過敏性反応は、特定の外因性抗原との接触後、肥満細胞および／または好塩基性細胞からヒスタミンなどの生理的活性物質が放出されることから一般に生じる。このようなI型反応は、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎など、多くの疾患において役割を果たしている。I I型過敏性反応（細胞毒性、細胞溶解性補体依存または細胞刺激過敏性反応とも称される）は、免疫グロブリンが、細胞または組織の抗原成分と、または細胞または組織と密に結合した抗原またはハプテンと反応する際に生じる。I I型過敏性反応に通常関連する疾患としては、限定はしないが、自己免疫溶血性貧血、胎児性赤芽球症およびグッドパスチャー病が挙げられる。I I I型過敏性反応（毒性複合体、溶解性複合体。または免疫複合体過敏性反応とも称される）は、媒体または組織における溶解性循環抗原－免疫グロブリン複合体の堆積から生じ、免疫複合体堆積部位における急性炎症反応を伴う。プロトタイプのI I I型反応疾患の非限定例としては、アルサス反応、リウマチ様関節炎、血清病、全身紅斑性狼蒼、あるタイプの糸球体腎炎、多発性硬化症および水疱性類天疱瘡が挙げられる。I V型過敏性反応（細胞性、細胞媒介、遅延、またはツベルクリン型過敏性反応ともしばしば呼ばれる）は、特定の抗原との接触から生じる感作Tリンパ球により引き起こされる。I V型反応を含むものとして挙げられる疾患の非限定例は、接触皮膚炎および同種移植片拒絶である。

30

【0252】

任意の上記非アナフィラキシー過敏性反応のいずれかに関連する自己免疫疾患は、本明細書に記載された本発明によるJ A Kキナーゼの阻害剤により治療または予防できる。特に、該方法は、限定はしないが：橋本甲状腺炎、自己免疫等方性貧血症、悪性貧血症の自己免疫萎縮性胃炎、自己免疫脳脊髄炎、自己免疫睪丸炎、グッドパスチャー病、自己免疫血小板減少症、交感性眼炎、重症筋無力症、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変症、慢性攻撃的肝炎、潰瘍性大腸炎および膜性糸球体症などの単一臓器または単一細胞系自己免疫障害をしばしば特徴とする自己免疫疾患、ならびに限定はしないが：全身性紅斑性狼蒼（S L E）、リウマチ様関節炎、シェーグレン症候群、ライター症候群、多発性筋炎－皮膚筋炎、全身性硬化症、結節性多発動脈炎、多発性硬化症および水疱性類天疱瘡などの全身性自己免疫障害を含むことをしばしば特徴とするこれらの自己免疫疾患、を治療または予

40

50

防するために使用できる。

【0253】

上記に掲げた自己免疫疾患の多くは、重篤な症状と関連し、当業技術者であれば判るが、基礎をなす自己免疫疾患が改善できない場合でも、重篤な症状の改善により、重要な治療的恩恵が提供される。

【0254】

JAK媒介疾患はまた、炎症および炎症性疾患（例えば、骨関節炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、特発性炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、結腸痙攣）、低グレードの癥痕（例えば、強皮症、線維増多、ケロイド、術後癥痕、肺線維症、血管痙攣、片頭痛、再灌流傷害および心筋梗塞後）、および乾燥合併症または乾燥症候群を含む。これら疾患の全ては、本明細書に記載された方法に従って治療または予防できる。

10

【0255】

一実施形態において、本発明は、JAKキナーゼとJAKキナーゼの活性を阻害するために有効な化合物量とを接触させることを含んでなるJAKキナーゼの活性を阻害する方法を提供し、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表XIの化合物（CAS登録番号845817-97-2、CAS登録番号841290-42-4、およびCAS登録番号841290-41-3）から選択される。

【0256】

別の実施形態において、本発明は、JAKキナーゼの活性を阻害する方法を提供し、インビトロでJAK3キナーゼと、JAKキナーゼの活性を阻害するために有効な化合物量とを接触させることを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物（表I～Xに記載された化合物を含む）、および表XIの化合物（CAS登録番号845817-97-2、CAS登録番号841290-42-4、およびCAS登録番号841290-41-3）から選択される。本明細書に記載された方法のある実施形態において、該方法はインビボで実施される。

20

【0257】

特定の実施形態において、該化合物は、臓器および／または組織移植片のレシピエントにおける拒絶を治療および／または予防する（すなわち、同種移植片の拒絶反応を治療および／または予防する）ために使用できる。同種移植片は、ドナーの細胞膜上に存在する移植片（ヒストコンパビリティ）抗原に対するレシピエントの細胞媒介または体液性免疫反応を介して拒絶され得る。最も強力な抗原は、ヒト白血球A型（HLA）抗原と呼ばれる遺伝子座の複合体により制御される。それらは、ABO血液型抗原と共に、ヒトにおける検出可能な主要移植抗原である。本発明の化合物は、宿主対移植片反応（HVGR）または移植片対宿主反応（GVHR）を予防するか、または改善するために、腎臓、心臓、肺、肝臓、脾臓、小腸、大腸、皮膚の移植片と組合わせて使用されることが好ましい。

30

【0258】

移植後の拒絶は、一般に3つのカテゴリー：移植後、数時間から数日までに発生する超急性；移植後、数日から数ヵ月までに発生する急性；および移植後、数ヵ月から数年までに発生する慢性、に分類できる。

【0259】

超急性拒絶は、主として移植組織を攻撃する宿主抗体の産生により引き起こされる。超急性拒絶反応において、抗体は、移植後、極めて短い時間のうちに移植片血管に見られる。その直後に、血液凝固が生じて虚血、最後には壊死および死に至る。移植片梗塞は、公知の免疫抑制療法にตอบสนองしない。HLA抗原は、インビトロで確認できることから、移植前スクリーニングが、超急性拒絶を有意に減少させるために用いられる。このスクリーニングの結果、今日では超急性拒絶は比較的稀である。

40

【0260】

急性拒絶は、移植片組織における抗原特異的細胞の蓄積により媒介されと考えられる。これらの抗原に対するT細胞媒介免疫反応（すなわち、HVGRまたはGVHR）が、急性拒絶の原理的機序である。これらの細胞の蓄積により、移植片組織の損傷に至る。C

50

D 4 +ヘルパー T細胞および C D 8 +細胞毒性 T細胞の双方が、この過程に関与しており、抗原は、ドナーおよび宿主樹状細胞により提示されると考えられる。C D 4 +ヘルパー T細胞は、マクロファージおよび好酸球などの他のエフェクター細胞の移植片への補充を補助する。T細胞活性化シグナル伝達カスケード（例えば、C D 2 8、C D 4 0 L、および C D 2 カスケード）へのアクセスもまた関与している。

【0261】

細胞媒介急性拒絶は、多くの場合、免疫療法を強化することにより復帰できる。復帰に成功した後、移植片の重度に損傷された要素は線維増多により治癒し、移植片の残りは正常と思われる。急性拒絶の解決後、免疫抑制薬の投与量は、極めて低レベルに減少できる。

10

【0262】

腎移植片において特に問題となるのは慢性拒絶で、免疫抑制療法の増加にもかかわらず、潜行的に進行することが多い。これは、大部分が細胞媒介 I V型過敏性のためと考えられる。病態プロフィールは、急性拒絶のものとは異なる。動脈内皮は、血管腔を徐々に閉塞する恐れのある広範な増殖に主として関係し、虚血、線維症、内膜肥厚およびアテローム硬化性変化へと至る。慢性拒絶は、主として移植血管系の進行的閉塞によるものであり、緩徐な血管炎過程に類似している。

【0263】

I V型過敏性において、C D 8 +細胞毒性 T細胞および C D 4 +ヘルパー T細胞は、クラス I またはクラス I I M H C 分子とそれぞれ複合化される場合の細胞内または細胞外で合成された抗原を認識する。マクロファージは、抗原提示細胞として機能し、ヘルパー T細胞の増殖を促進する I L - 1 を放出する。ヘルパー T細胞は、インターフェロンガンマおよび I L - 2 を放出し、これらは一緒になって、マクロファージ活性化により媒介される遅延機能亢進反応および T細胞により媒介される免疫性を調節する。臓器移植の場合、細胞毒性 T細胞は、接触した移植片細胞を破壊する。

20

【0264】

J A K キナーゼは、T細胞の活性化に重要な役割を果たすことから、本明細書に記載された 2, 4 -置換ピリミジンジアミン化合物を、移植片拒絶の多くの態様を治療および／または予防するために使用でき、H V G R または G V H R などの、T細胞により少なくとも部分的に媒介される拒絶反応の治療および／または予防に特に有用である。2, 4 -置換ピリミジンジアミン化合物はまた、移植レシピエント、特に腎移植レシピエントにおける慢性拒絶を治療および／または予防するために使用できる。

30

【0265】

別の実施形態において、本発明は、T細胞媒介自己免疫疾患を治療する方法を提供し、自己免疫疾患を治療するために有効な化合物量を、このような自己免疫疾患を患っている患者に投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表 X I の化合物（C A S 登録番号 8 4 5 8 1 7 - 9 7 - 2、C A S 登録番号 8 4 1 2 9 0 - 4 2 - 4、および C A S 登録番号 8 4 1 2 9 0 - 4 1 - 3）から選択される。該方法の実施形態において、自己免疫疾患は、多発性硬化症（M S）、乾癬、またはシェーグレン症候群である。

40

【0266】

本明細書に記載された 2, 4 -置換ピリミジンジアミン化合物を用いる療法は、単独で適用できるか、または、例えば、メルカプトプリン、プレドニゾン、メチルプレドニゾンおよびプレドニゾンなどのコルチコステロイド類、シクロホスファミドなどのアルキル化剤、シクロスポリン、シロリムスおよびタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤、ミコフェノレート、ミコフェノレートモフェチルおよびアザチオプリンなどのイノシンモノホスフェートデヒドロゲナーゼ（I M P D H）の阻害剤、種々の抗体（例えば、抗リンパ球グロブリン（A L G）、抗胸腺細胞グロブリン（A T G）、モノクローナル抗 T細胞抗体（O K T 3））および照射など、レシピエントの体液性免疫応答を損なわないままで細胞免疫を抑制するように設計された作用物など、他の通常の免疫抑制療法と組合わせ

50

るか、または付属させて適用できる。これら種々の薬剤は、薬物の市販の形態に添付されている処方情報に明記される標準的または通常の投与量に従って使用でき（2006年版のThe Physician's Desk Referenceもまた参照）、それらの開示は、参照として本明細書に組み込まれている。アザチオプリンは、現在、AZA SANの商品名でSalix Pharmaceuticals社から入手でき；メルカプトプリンは、現在、PURINETHOLの商品名でGate Pharmaceuticals社から入手でき；プレドニゾンおよびプレドニゾロンは、現在、Roxane Laboratories社から入手でき；メチルプレドニゾロンは、現在、Pfizerから入手でき；シロリムス（ラパマイシン）は、現在、RAPAMUNEの商品名でWyeth-Ayerstから入手でき；タクロリムスは、現在、PROGRAFの商品名でFujisawaから入手でき；シクロスポリンは、現在、SANDIMMUNEの商品名でNovartisから、およびGENGRAFの商品名でAbbott社から入手でき；ミコフェノレートモフェチルおよびミコフェノール酸などのIMPDH阻害剤は、現在、CELLCEPTの商品名でRocheから、およびMYFORTICの商品名でNovartis社から入手でき；アザチオプリンは、現在、IMURANの商品名でGlaxo Smith Kline社から入手でき；抗生物質は、現在、ORTHOC LONEの商品名でOrtho Biotech社から、SIMULECT（バシリキマブ）の商品名でNovartis社から、ZENAPAX（ダクリズマブ）の商品名でRoche社から入手できる。

10

【0267】

20

別の実施形態において、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、Sykキナーゼの阻害剤と組み合わせるか、付属させて投与できる。Sykキナーゼは、Fcγ受容体シグナル伝達、ならびにB細胞受容体シグナル伝達を含むものなど（Tumerら、（2000）、Immunology Today 21:148-154）、および好中球におけるインテグリンベータ（1）ベータ（2）およびベータ（3）（Mocsaviら、（2002）、Immunity 16:547-558頁）など、他のシグナル伝達カスケードにおいて重要な役割を果たすことが知られているチロシンキナーゼである。例えば、Sykキナーゼは、活性化および引き続きアレルギー攻撃を開始させる複数の化学伝達物質を放出させる肥満細胞における高親和力のIgE受容体シグナル伝達において中心的な役割を果たす。しかしながら、遅延または細胞媒介I型過敏性反応に関与する経路の調節に役立つJAKキナーゼとは異なり、Sykキナーゼは、即時IgE媒介I型過敏性反応に関与する経路の調節に役立っている。Syk経路に影響を及ぼすある化合物は、JAK経路に影響を及ぼし得ることもあり、また及ぼし得ないこともある。

30

【0268】

好適なSyk阻害化合物は、例えば、2003年1月31日に出願された米国特許出願第10/355, 543号（公開番号2004/0029902）；国際公開第03/063794号；2003年7月29日に提出された米国特許出願第10/631, 029号；国際公開第2004/014382号；2004年7月30日に提出された米国特許出願第10/903, 263号；2004年7月30日に提出された国際出願PCT/US2004/24716号（国際公開第005/016893号）；2004年7月30日に提出された米国特許出願第10/903, 870号；2004年7月30日に提出された国際出願PCT/US2004/24920号；2004年11月24日に提出された米国特許出願第60/630, 808号；2005年1月19日に提出された米国特許出願第60/645, 424号；および2005年2月18日に提出された米国特許出願第60/654, 620号に記載されており、それらの開示は、参照として本明細書に組み込まれている。本明細書に記載された2, 4-置換ピリミジンジアミンおよびSyk阻害化合物は、単独で、または上記のとおり、1つまたは複数の従来の移植片拒絶治療剤と組合わせて使用できるであろう。

40

【0269】

特定の実施形態において、特定の疾患に対しSyk阻害化合物による治療または他の現在

50

使用されている治療の1つに対し、開始時に非応答（耐性）であるか、または非応答性となった患者においてこれらの疾患を治療または予防するために2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物を使用できる。2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物はまた、S y k化合物耐性または非応答性である患者においてS y k阻害化合物と組合わせて使用できる。2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物が投与できる好適なS y k阻害化合物は、上記に示されている。

【0270】

別の実施形態において、本発明は、T細胞媒介自己免疫疾患を治療する方法を提供し、自己免疫疾患を治療するために有効な化合物量を、このような自己免疫疾患を患っている患者に投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号845817-97-2、C A S登録番号841290-42-4、およびC A S登録番号841290-41-3）から選択され、該化合物は、少なくとも10 μMの範囲のI C₅₀を有するS y kキナーゼを阻害する化合物と組合わせるか、または付属させて投与される。

10

【0271】

別の実施形態において、本発明は、移植レシピエントにおける同種移植片拒絶を治療するか、または予防する方法を提供し、該拒絶を治療するか、または予防するために有効な化合物量を、該移植レシピエントに投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号845817-97-2、C A S登録番号841290-42-4、およびC A S登録番号841290-41-3）から選択される。

20

【0272】

別の実施形態において、本発明は、移植レシピエントにおける同種移植片拒絶を治療するか、または予防する方法を提供し、該拒絶は急性拒絶であり、該拒絶を治療するか、または予防するために有効な化合物量を、該移植レシピエントに投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号845817-97-2、C A S登録番号841290-42-4、およびC A S登録番号841290-41-3）から選択される。

【0273】

別の実施形態において、本発明は、移植レシピエントにおける同種移植片拒絶を治療するか、または予防する方法を提供し、該拒絶は慢性拒絶であり、該拒絶を治療するか、または予防するために有効な化合物量を、該移植レシピエントに投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号845817-97-2、C A S登録番号841290-42-4、およびC A S登録番号841290-41-3）から選択される。

30

【0274】

別の実施形態において、本発明は、移植レシピエントにおいて同種移植片拒絶を治療するか、または予防する方法を提供し、該拒絶はH V G RまたはG V H Rにより媒介され、該拒絶を治療するか、または予防するために有効な化合物量を、該移植レシピエントに投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号845817-97-2、C A S登録番号841290-42-4、およびC A S登録番号841290-41-3）から選択される。

40

【0275】

別の実施形態において、本発明は、移植レシピエントにおいて同種移植片拒絶を治療するか、または予防する方法を提供し、同種移植片は、腎臓、心臓、肝臓および肺から選択され、該拒絶を治療するか、または予防するために有効な化合物量を、該移植レシピエントに投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号845817-97-2、C A S登録番号841290-42-4、およびC A S登録番号841290-41-3）から選択される。

【0276】

50

別の実施形態において、本発明は、移植レシピエントにおいて同種移植片拒絶を治療するか、または予防する方法を提供し、同種移植片は、腎臓、心臓、肝臓および肺から選択され、該拒絶を治療するか、または予防するために有効な化合物量を、該移植レシピエントに投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7-9 7-2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 2-4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 1-3）から選択され、該化合物は、別の免疫抑制剤と組み合わせるか、またはそれに付属させて投与される。

【0 2 7 7】

別の実施形態において、本発明は、移植レシピエントにおいて同種移植片拒絶を治療するか、または予防する方法を提供し、同種移植片は、腎臓、心臓、肝臓および肺から選択され、該拒絶を治療するか、または予防するために有効な化合物量を、該移植レシピエントに投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7-9 7-2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 2-4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 1-3）から選択され、該化合物は、別の免疫抑制剤と組み合わせるか、またはそれに付属させて投与され、該免疫抑制剤は、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、I M P D Hの阻害剤、ミコフェノレート、ミコファノレートモフェチル、抗T細胞抗体およびO K T 3から選択される。

【0 2 7 8】

本明細書に記載された2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、I L-4シグナル伝達のサイトカインモデレーターである。その結果、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、I型過敏性反応の応答を緩徐化させ得るであろう。したがって、特定の実施形態において、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、このような反応、したがってこのような過敏性反応（例えば、アレルギー）に関連し、媒介され、または引き起こされる反応を予防的に治療するために使用できるであろう。例えば、アレルギー患者は、アレルギー応答の発症または進行を遅延させるか、または完全に排除するために、予想されるアレルゲンへの曝露前に本明細書に記載された1つまたは複数のJ A K選択的化合物を服用できるであろう。

【0 2 7 9】

このような疾患を治療または予防するために使用される場合、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、単独で、1つまたは複数の2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物の混合物として、このような疾患および／またはこのような疾患に関連する症状の治療に有用な他の薬剤との混合物で、あるいはそれらと合わせて投与できる。2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物はまた幾つか挙げるならば、ステロイド、膜安定化剤、5-リボキシゲナーゼ（5 L O）阻害剤、ロイコトリエン合成および受容体阻害剤、I g Eイソタイプ転換またはI g E合成阻害剤、I g Gイソタイプ転換またはI g G合成、 β -アゴニスト、トリプターゼ阻害剤、アスピリン、シクロオキシゲナーゼ（C O X）阻害剤、メトトレキサート、抗T N F薬、レツキシム、P D 4阻害剤、p 3 8阻害剤、P D E 4阻害剤、および抗ヒスタミンなど、他の障害または疾病を治療するのに有用な薬剤との混合物で、またはそれらと合わせて投与できる。2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、それ自体プロドラッグの形態で、または活性化合物またはプロドラッグを含んでなる製薬組成物として投与できる。

【0 2 8 0】

別の実施形態において、本発明は、I V型過敏性反応を治療する方法を提供し、該過敏性反応を治療または予防するために有効な化合物量を、対象に投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7-9 7-2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 2-4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0-4 1-3）から選択される。

【0 2 8 1】

別の実施形態において、本発明は、I V型過敏性反応を治療する、または実際に予防的に防止する方法を提供し、該過敏性反応を治療または予防するために有効な化合物量を、

10

20

30

40

50

対象に投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7－9 7－2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0－4 2－4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0－4 1－3）から選択され、アレルゲンへの曝露前に投与される。

【0 2 8 2】

別の実施形態において、本発明は、J A K 3キナーゼが役割を果たすシグナル伝達カスケードを阻害する方法を提供し、このようなシグナル伝達カスケードに関与する受容体を発現する細胞と、化合物とを接触させることを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7－9 7－2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0－4 2－4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0－4 1－3）から選択される。

10

【0 2 8 3】

別の実施形態において、本発明は、J A Kキナーゼ媒介疾患を治療するか、または予防する方法を提供し、J A Kキナーゼ媒介疾患を治療するか、または予防するために有効な化合物量を、対象に投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7－9 7－2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0－4 2－4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0－4 1－3）から選択される。

【0 2 8 4】

別の実施形態において、本発明は、J A Kキナーゼ媒介疾患を治療するか、または予防する方法を提供し、J A Kキナーゼ媒介疾患はH V G RまたはG V H Rであり、J A Kキナーゼ媒介疾患を治療するか、または予防するために有効な化合物量を、対象に投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7－9 7－2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0－4 2－4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0－4 1－3）から選択される。

20

【0 2 8 5】

別の実施形態において、本発明は、J A Kキナーゼ媒介疾患を治療するか、または予防する方法を提供し、J A Kキナーゼ媒介疾患は急性同種移植片拒絶であり、J A Kキナーゼ媒介疾患を治療するか、または予防するために有効な化合物量を、対象に投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7－9 7－2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0－4 2－4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0－4 1－3）から選択される。

30

【0 2 8 6】

別の実施形態において、本発明は、J A Kキナーゼ媒介疾患を治療するか、または予防する方法を提供し、J A Kキナーゼ媒介疾患は慢性同種移植片拒絶であり、J A Kキナーゼ媒介疾患を治療するか、または予防するために有効な化合物量を、対象に投与することを含み、該化合物は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表X Iの化合物（C A S登録番号8 4 5 8 1 7－9 7－2、C A S登録番号8 4 1 2 9 0－4 2－4、およびC A S登録番号8 4 1 2 9 0－4 1－3）から選択される。

【0 2 8 7】

本発明の活性化合物は、典型的にJ A K／S t a t経路を阻害する。J A Kキナーゼの阻害剤として特定された化合物の活性は、インビトロまたはインビボで評価できる。幾つかの実施形態において、特定された化合物の活性は、細胞アッセイにおいて試験することができる。好適なアッセイとしては、J A Kキナーゼのリン酸化活性またはA T Pアーゼ活性のいずれかの阻害を判定するアッセイが挙げられる。したがって、化合物が、約2 0 μ M以下のI C₅₀でJ A Kキナーゼのリン酸化活性またはA T Pアーゼ活性を阻害する場合、該化合物はJ A Kキナーゼの活性を阻害すると言われている。

40

【0 2 8 8】

このような阻害をアッセイする1つの手段としては、下流遺伝子産物のアップレギュレーションに及ぼす2，4－置換ピリミジンジアミン化合物の効果を検出することである。

50

Ramos / IL4 アッセイにおいて、B細胞は、サイトカインインターロイキン-4 (IL-4) により刺激され、JAKファミリーキナーゼ類のJAK1およびJAK3のリン酸化を通してJAK / Stat経路の活性化に至り、次にこれによって転写因子Stat-6をリン酸化し、活性化する。活性化Stat-6によりアップレギュレートされた遺伝子の中の1つは、低親和性IgE受容体のCD23である。JAK1およびJAK3キナーゼに対する阻害剤（例えば、本明細書に記載された2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物）の効果を試験するために、ヒトRamos B細胞を、ヒトIL-4により刺激する。刺激20時間から24時間後に、細胞を、CD23のアップレギュレーションに関して染色し、フローサイトメトリー (FACS) を用いて分析する。対照条件と比較して存在するCD23量の減少により、試験化合物がJAKキナーゼ経路を活発に阻害することが示されている。このタイプの代表的なアッセイは、実施例41により詳細に記載されている。

10

【0289】

本発明の活性化化合物の活性は、一次ヒトT細胞の増殖応答に及ぼし、本明細書に記載された2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物の効果をアッセイすることによりさらに特性化できる。本アッセイにおいて、末梢血から誘導され、T細胞受容体およびCD28の刺激を介して予め活性化された一次ヒトT細胞は、サイトカインインターロイキン-2 (IL-2) に応答して培養物中で増殖する。この増殖応答は、転写因子Stat-5をリン酸化し、活性化するJAK1およびJAK3チロシンキナーゼ類の活性化に依存する。一次ヒトT細胞を、IL-2の存在下、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物と共に72時間インキュベートし、このアッセイのエンドポイントにおいて生存細胞を評価するために、細胞内ATP濃度を測定する。対照条件と比較した細胞増殖の減少により、JAKキナーゼ経路の阻害が示される。このタイプの代表的なアッセイは、実施例42により詳細に記載されている。

20

【0290】

本発明の化合物の活性は、A549肺上皮細胞およびU937細胞に及ぼし、本明細書に記載された2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物の効果をアッセイすることによりさらに特性化できる。A549肺上皮細胞およびU937細胞は、種々の異なる刺激に応答してICAM-1 (CD54) 表面発現をアップレギュレートする。したがって、読み出されたICAM-1発現を用いて、種々のシグナル伝達経路に及ぼす試験化合物の効果を、同じ細胞型において評価できる。IL-1 β 受容体を介するIL-1 β による刺激は、TRAF6 / NF κ B経路を活性化してICAM-1のアップレギュレーションをもたらす。IFN γ は、JAK1 / JAK2経路の活性化によりICAM-1のアップレギュレーションを誘導する。ICAM-1のアップレギュレーションは、化合物用量曲線に亘ってフローサイトメトリーにより定量化でき、EC₅₀値を算出する。このタイプの代表的なアッセイは、実施例43および44により詳細に記載されている。

30

【0291】

本明細書に記載された活性化化合物は一般に、本明細書に記載されたアッセイにおいて測定された、約1 mM以下の範囲のIC₅₀でJAKキナーゼ経路を阻害する。もちろん、当業技術者であれば判るが、より低いIC₅₀、例えば、100 μ M、75 μ M、50 μ M、40 μ M、30 μ M、20 μ M、15 μ M、10 μ M、5 μ M、1 μ M、500 nM、100 nM、10 nM、1 nMの位数で、またはさらに低いIC₅₀を示す化合物は、治療適用に特に有用であり得る。特定の細胞型に特異的な活性が、所望される場合、該化合物は、所望の細胞型による活性をアッセイし、他の細胞型に対する活性の欠如に関してカウンタースクリーンできる。このようなカウンタースクリーンにおける「不活性」の所望の程度、または活性対不活性の所望の比率は、種々の状況で変化することが考えられ、使用者により選択できる。

40

【0292】

2, 4-置換ピリミジンジアミン活性化化合物はまた、約20 μ M以下の範囲、典型的には約10 μ M、1 μ M、500 nM、100 nM、10 nM、1 nM、さらにそれ以下の

50

範囲の IC_{50} により B 細胞における CD 23 の IL-4 刺激発現を典型的に阻害する。使用できる好適なアッセイは、実施例 41 の「IL-4 で刺激された Ramos B 細胞系に関するアッセイ」に記載されたアッセイである。一定の実施形態において、活性な 2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、実施例 41 に記載されたアッセイにおいて、5 μ M 未満かそれに等しい、5 μ M 超であるが 20 μ M 未満、20 μ M 超、または 20 μ M 超であるが 50 μ M 未満の IC_{50} を有する。

【0293】

さらに、2, 4-置換ピリミジンジアミン活性化合物はまた、約 20 μ M 以下の範囲、典型的には約 10 μ M、1 μ M、500 nM、100 nM、10 nM、1 nM、20 nM さらにそれ以下の値の範囲の IC_{50} によりヒト一次 T 細胞の活性を典型的に阻害する。ヒト一次 T 細胞に対する IC_{50} は、単離ヒト一次 T 細胞との標準的なインビトロアッセイにおいて決定できる。使用できる好適なアッセイは、実施例 42 の「IL-2 で刺激された一次ヒト T 細胞増殖アッセイ」に記載されたアッセイである。一定の実施形態において、活性な 2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、実施例 42 に記載されたアッセイにおいて、5 μ M 未満かそれに等しい、5 μ M 超であるが 20 μ M 未満、20 μ M 超、または 20 μ M 超であるが 50 μ M 未満の IC_{50} を有する。

【0294】

2, 4-置換ピリミジンジアミン活性化合物はまた、約 20 μ M 以下の範囲、典型的には約 10 μ M、1 μ M、500 nM、100 nM、10 nM、1 nM、さらにそれ以下の値の範囲の IC_{50} により U937 または A549 細胞における IFN γ 曝露により誘導された ICAM1 (CD54) の発現を典型的に阻害する。IFN γ 刺激細胞における ICAM1 (CD54) の発現に対する IC_{50} は、単離 U937 または A549 細胞系との機能的細胞アッセイにおいて決定できる。使用できる好適なアッセイは、実施例 43 および 44 の「IFN γ で刺激された A549 上皮細胞系」、または「U937 IFN γ ICAM1 FACS アッセイ」に記載されたアッセイである。一定の実施形態において、活性な 2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、実施例 43 または実施例 44 に記載されたアッセイにおいて、20 μ M 未満かそれに等しい、20 μ M 超、または 20 μ M 超であるが 50 μ M 未満の IC_{50} を有する。

【0295】

(E. 本発明の製薬組成物)

本明細書に記載された 2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物（またはそれらのプロドラッグ）を含んでなる製薬組成物は、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣丸製造用湿式篩、乳化、カプセル化、エントラッピングまたは凍結乾燥工程の手段により製造できる。該組成物は、活性化合物の薬学的に使用できる製剤への加工を容易にする生理的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤または助剤の 1 つまたは複数を用いて従来の様式で製剤化できる。

【0296】

2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物またはプロドラッグは、それ自体、または本明細書に記載された水和物、溶媒和物、N-オキシドまたは薬学的に許容できる塩の形態での製薬組成物で製剤化できる。典型的にこのような塩は、対応する遊離酸および遊離塩基よりも水溶液に溶解性であるが、対応する遊離酸および遊離塩基よりも低い溶解性を有する塩もまた形成することができる。

【0297】

一実施形態において、本発明は、本明細書に記載された本発明の化合物から選択された化合物、および表 XI の化合物 (CAS 登録番号 845817-97-2、CAS 登録番号 841290-42-4、および CAS 登録番号 841290-41-3) またはそれらのプロドラッグ、少なくとも 1 種の薬学的に許容できる賦形剤、希釈剤、保存剤、または安定化剤、あるいはそれらの混合物を含んでなる製薬製剤を提供する。

【0298】

別の実施形態において、該方法は、本明細書に記載された病態の治療に対して治療的アプローチとして実施できる。したがって、特定の実施形態において、2, 4-置換ピリミ

10

20

30

40

50

ジンジアミン化合物（および該化合物を含んでなる製薬製剤（種々の形態で）など、本明細書に記載された種々の形態）を、ヒトなどの動物対象における本明細書に記載された病態を治療するために使用できる。該方法は一般に、病態を治療するために、本発明の化合物、またはそれらの塩、プロドラッグ、水和物、またはN-オキシドの有効量を対象に投与することを含んでなる。一実施形態において、対象は、限定はしないが、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、げっ歯類、または霊長類などの哺乳動物である。別の実施形態において、対象はヒトである。

【0299】

該化合物は、種々の製剤および投与量で提供できる。該化合物は、以下の薬学的に許容できる形態で提供でき、該化合物またはプロドラッグは、それ自体、または本明細書に記載された水和物、溶媒和物、N-オキシドまたは薬学的に許容できる塩の形態で製剤化できる。典型的に、このような塩は、対応する遊離酸および遊離塩基よりも水溶液に溶解性であるが、対応する遊離酸および遊離塩基よりも低い溶解性を有する塩もまた形成することができる。当然のことながら、該化合物に関して、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物、または製剤の検討において「活性な」化合物もまた、当業者に公知の適切な場合は、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物のプロドラッグの製剤を含むことが意図されている。

10

【0300】

一実施形態において、該化合物は、先に記載されたとおり非毒性の薬学的に許容できる塩として提供される。本発明の化合物の好適な薬学的に許容できる塩としては、塩酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸で形成されたものなどの酸付加塩が挙げられる。アミン基の塩はまた、アミノ窒素原子がアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアラルキル部分などの好適な有機基を担持する四級アンモニウム塩を含んでなる。さらに、本発明の化合物は酸性部分を担持する場合、それらの好適な薬学的に許容できる塩としては、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムまたはカリウム塩；およびアルカリ土類金属、例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩などの金属塩を挙げることができる。

20

【0301】

本発明の薬学的に許容できる塩は、生成物の遊離塩基形態と、該塩が不溶性である溶媒または媒体中、1当量またはそれ以上の当量の適切な酸とを反応させることにより、または減圧で除去される水などの溶媒中、凍結乾燥により、または存在する塩のアニオンを、好適なイオン交換樹脂上の別のアニオンで交換することによるなど従来の手段により形成できる。

30

【0302】

本発明はその範囲内に、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物およびそれらの塩の溶媒和物、例えば、水和物を含む。

【0303】

2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、1つまたは複数の不斉中心を有し、したがって、鏡像体およびジアステレオアイソマーの双方が存在し得る。当然のことながら、全てこのような異性体およびそれらの混合物は、本発明の範囲内に包含される。

40

【0304】

2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内注射または注入、皮下注射、または移植）、吸入スプレー、経鼻、膣、直腸、舌下、尿道（例えば、尿道座剤）または局所投与経路（例えば、ゲル剤、軟膏、クリーム剤、エロゾル剤など）により投与でき、単独で、または、各投与経路に好適な従来の非毒性の薬学的に許容できる担体、アジュバント、賦形剤および媒体を含有する好適な投与単位製剤中で一緒に製剤化できる。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコ、サルなどの温血動物の治療に加えて、本発明の化合物はヒトに有効であり得る。

【0305】

50

2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物を投与するための製薬組成物は、剤形単位で好適に提供でき、薬業界で周知の任意の方法により調製できる。製薬組成物は、例えば、活性成分を液体担体または微粉固体担体または双方と、均質かつ密に結合させることにより調製でき、次いで必要ならば、該製品を所望の製剤に形状化する。製薬組成物において、該活性対象化合物は、所望の治療効果を生じさせるために十分な量が含まれる。例えば、本発明の製薬組成物は、例えば、局所、眼、経口、頬側、全身、経鼻、注射、経皮、経直腸、経膣などで、または吸入またはガス注入による投与に好適な形態など、実際に任意の投与様式に好適な形態をとることができる。

【0306】

局所投与に関して、JAK選択的化合物またはプロドラッグは、
当業界に周知である液剤、ゲル剤、軟膏、クリーム剤、懸濁液剤などとして製剤化できる。

10

【0307】

全身用製剤としては、注射剤、例えば、皮下、静脈内、筋肉、くも膜下腔内または腹腔内注射による投与用に設計されたもの、ならびに経皮、経粘膜経口または肺投与用に設計されたものが挙げられる。

【0308】

有用な注射用製剤としては、水性または油性媒体中、活性化合物の滅菌懸濁液剤、液剤または乳濁液剤が挙げられる。該組成物はまた、懸濁化剤、安定化剤および／または分散化剤などの製剤化剤を含有してもよい。注射用製剤は、剤形単位、例えば、アンプルまたは多用量用容器中の剤形単位で提供でき、添加保存剤を含有できる。

20

【0309】

あるいは、注射用製剤は、限定はしないが、使用前に滅菌ピロジェンフリー水、緩衝液、デキストロース液による再構成用の散剤形態で提供できる。最後に、活性化合物は、凍結乾燥など任意の当業界に公知の技法により乾燥でき、使用前に再構成できる。

【0310】

経粘膜投与に関して、透過される障壁を投下する上で適切な浸透剤が製剤中に用いられる。このような浸透剤は当業界に公知である。

【0311】

経口投与に関して、製薬組成物は、結合剤（例えば、アルファ化トウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）などの薬学的に許容できる賦形剤；増量剤（例えば、乳糖、微結晶性セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモ澱粉または澱粉グリコール酸ナトリウム）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を用いて従来の手段により調製された、例えば、錠剤、錠剤またはカプセル剤の形態をとることができる。錠剤は、例えば、糖類、膜または腸溶性コーティング剤を用いて当業界に周知の方法によりコーティングできる。さらに、経口使用に好適な形態で、活性成分として2, 4-置換ピリミジンジアミンまたはそのプロドラッグを含有する製薬組成物としてはまた、例えば、トローチ剤、舐剤、水性または油性懸濁液剤、分散性散剤または顆粒剤、乳濁液剤、硬または軟カプセル剤、またはシロップ剤またはエリキシル剤を挙げることができる。経口使用を目的とした組成物は、製薬組成物の製造のための当業界に公知の任意の方法に従って調製でき、このような組成物は、薬学的に洗練された味覚の良い製剤を提供するために、甘味剤、風味剤、着色剤および保存剤よりなる群から選択された1つまたは複数の試剤を含有できる。錠剤は、錠剤の製造に好適である非毒性の薬学的に許容できる賦形剤と混合した活性成分（プロドラッグを含む）を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；顆粒化剤および崩壊剤（例えば、トウモロコシ澱粉、またはアルギン酸）；結合剤（例えば、澱粉、ゼラチンまたはアラビアゴム）；滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク）であり得る。錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、胃腸管内での崩壊および吸収を遅らせ

30

40

50

、それによりより長時間にわたって持続作用を提供するために既知の技法によりコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を使用できる。それらはまた、米国特許第4, 256, 108号；米国特許第4, 166, 452号；および米国特許第4, 265, 874号に記載されている技法によりコーティングでき、制御放出用の浸透圧性治療用錠剤を形成できる。本発明の製薬組成物はまた、水中油乳濁液の形態であり得る。

【0312】

経口投与用液体製剤は、例えば、エリキシル剤、液剤、シロップ剤または懸濁液剤の形態をとってもよいし、使用前に水または他の好適な媒体により再構成用乾燥製品として提供されてもよい。このような液体製剤は、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または水素化食用脂肪）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアラビアゴム）；非水媒体（例えば、アーモンド油、油性エステル類、エチルアルコール、cremophore（商標）または分画植物油）；および保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルまたはソルビン酸）などの薬学的に許容できる添加物を用いて従来の手段により調製できる。該製剤はまた、適切な場合、緩衝剤塩、保存剤、風味剤、着色剤および甘味剤を含有できる。

10

【0313】

経口投与用製剤は、周知のとおり活性化合物またはプロドラッグの制御放出を得るために好適に製剤化できる。

【0314】

頬側投与のために、該組成物は、従来の様式で製剤化された錠剤または舐剤の形態をとることができる。

20

【0315】

直腸および膣の投与経路に関して、活性化合物は、液体（保持浣腸用）座薬またはカカオ脂または他のグリセリドなどの従来の座薬基剤を含有する軟膏として製剤化できる。

【0316】

経鼻投与または吸入もしくはガス注入による投与のために、活性化合物またはプロドラッグは、加圧パックからのエアロゾルスプレーまたは好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、フルオロ炭素、二酸化炭素または他の好適なガスの使用による噴霧器の形態で好適に送達できる。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、計測量を送達させるためのバルブを備えることによって測定できる。吸入器または注入器に使用するためのカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンを含んでなるカプセルおよびカートリッジ）は、化合物および乳糖または澱粉などの好適な粉末基剤の粉末混合物を含有して製剤化できる。

30

【0317】

製薬組成物は、滅菌注射用水性または油性懸濁液剤の形態であり得る。この懸濁液剤は、上記に述べられたこれらの好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術に従って製剤化できる。滅菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容できる希釈剤または溶媒中の滅菌注射用液剤または懸濁液剤であり得る。使用できる許容される媒体および溶媒の中でも、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム液がある。2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物はまた、薬物の直腸または尿道投与用の座薬形態で投与できる。特定の実施形態において、該化合物は、受精能の病態治療に使用するため、特に男性における、例えば、精巣機能不全の治療に尿道座剤として製剤化できる。

40

【0318】

本発明によれば、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、直腸または尿道投与に好適な医薬品など、組成物または医薬品の製造に使用できる。本発明はまた、座薬など尿道または直腸投与に好適である形態で2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物を含む組成物を製造する方法に関する。

【0319】

局所使用のために、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物を含有するクリーム剤、軟

50

膏、ゼリー剤、ゲル剤、液剤または懸濁液剤などを用いることができる。一定の実施形態において、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、ポリエチレングリコール (PEG) と共に局所投与用に製剤化できる。これらの製剤は、希釈剤、安定化剤および／またはアジュバントなど、薬学的に許容できるさらなる成分を任意に含むことができる。特定の実施形態において、局所用製剤は、本明細書に記載された病態の中でもとりわけ乾癬、接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎などのアレルギー性病態および／または皮膚病態の治療用に製剤化できる。

【0320】

本発明によれば、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、局所投与に好適な医薬品など、組成物または医薬品の製造に使用できる。本発明はまた、局所投与に好適である形態で2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物を含む組成物を製造する方法に関する。

10

【0321】

本発明によれば、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、例えば：米国特許第6, 241, 969号；米国特許第6, 060, 069号；米国特許第6, 238, 647号；米国特許第6, 335, 316号；米国特許第5, 364, 838号；米国特許第5, 672, 581号；国際公開第96/32149号；国際公開第95/24183号；米国特許第5, 654, 007号；米国特許第5, 404, 871号；米国特許第5, 672, 581号；米国特許第5, 743, 250号；米国特許第5, 419, 315号；米国特許第5, 558, 085号；国際公開第98/33480号；米国特許第5, 364, 833号；米国特許第5, 320, 094号；米国特許第5, 780, 014号；米国特許第5, 658, 878号；米国特許第5, 518, 998号；米国特許第5, 506, 203号；米国特許第5, 661, 130号；米国特許第5, 655, 523号；米国特許第5, 645, 051号；米国特許第5, 622, 166号；米国特許第5, 577, 497号；米国特許第5, 492, 112号；米国特許第5, 327, 883号；米国特許第5, 277, 195号；米国特許出願第20010041190号；米国特許出願第20020006901号；および米国特許出願第20020034477号など、当業界に公知の種々の任意の吸入デバイスおよび方法により送達できる。

20

【0322】

2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物の特定例を投与するために使用できるデバイスの中でも、計測用量吸入器、液体噴霧器、乾燥散剤用吸入器、噴霧器、加熱蒸発器など、当業界で周知のものが挙げられる。特定の2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物の投与用の他の好適なテクノロジーとしては、電氣流体力学エーロゾライザーが挙げられる。

30

【0323】

さらに、多用量を提供でき、耐久性があり、好適に携帯する上で十分小型であり、使用が簡便な意味で、吸入デバイスは実用的に好ましい。市販の吸入デバイスの幾つかの具体的な例は、Turbohaler (Astra、ウィルミントン、デラウェア州)、Rotahaler (Glaxo、リサーチトライアングルパーク、ノースカロライナ州)、Diskus (Glaxo、リサーチトライアングルパーク、ノースカロライナ州)、the Ultravent nebulizer (Mallinckrodt)、the Acorn II nebulizer (Marquest Medical Products、トトワ、ニュージャージー州)、the Ventolin metered dose inhaler (Glaxo、リサーチトライアングルパーク、ノースカロライナ州) などである。一実施形態において、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、乾燥散剤用の吸入器または噴霧器により送達できる。

40

【0324】

当業者であれば判るが、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物の製剤、送達される製剤量、および単回用量の投与持続時間は、使用される吸入デバイスのタイプならびに他の因子に依る。噴霧器のような幾つかのエーロゾル送達システムに関しては、投与回数およびそのシステムが駆動する時間の長さは、エーロゾル中の2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物の濃度に主として依存する。例えば、噴霧器溶液中の2, 4-置換ピリミジンジ

50

アミン化合物がより高濃度ではより短時間の投与が使用できる。計測用量の吸入器などのデバイスは、より高いエアロゾル濃度を生じさせることができ、幾つかの実施形態において、所望の量の2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物を送達するために短時間で操作できる。乾燥散剤用吸入器などのデバイスは、所与の薬剤充填量がデバイスから放出されるまで活性剤を送達する。このタイプの吸入器において、所与の量の散剤中の2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物の量によって、単回投与で送達される用量が決定される。2, 4-置換ピリミジンジアミンの製剤は、選択された吸入デバイスにおいて所望の粒径を生じさせるために選択される。

【0325】

乾燥散剤用吸入器から投与するために2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物の製剤は、典型的に2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物を含有する乾燥微粉を含むことができるが、該散剤は、増量剤、緩衝剤、担体、賦形剤、別の添加物などを含むこともできる。例えば、特定の散剤用吸入器からの送達に必要な散剤を希釈するために、製剤の加工を容易にするために、製剤に有益な散剤特性を提供するために、吸入デバイスから散剤の分散を容易にするために、製剤を安定化するために（例えば、抗酸化剤または緩衝剤）、製剤に風味を提供するために、添加物を2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物の乾燥粉末に含ませることができる。典型的な添加物としては、例えば、炭糖類、二糖類、および多糖類；糖アルコール類および他のポリオール類、乳糖、グルコース、ラフィノース、メレイトース、ラクチトール、マルチトール、トレハロース、ショ糖、マンニトール、澱粉、またはそれらの組み合わせなど、ソルビトール、ジホスファチジルコリン、またはレシチンなどの界面活性剤などが挙げられる。

【0326】

本発明はまた、吸入による投与に好適な2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物を含む製薬組成物に関する。本発明によれば、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、吸入による投与に好適な医薬品など、組成物または医薬品の製造に使用できる。本発明はまた、吸入による投与など、投与に好適である形態で2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物を含む組成物を製造する方法に関する。例えば、乾燥粉末製剤は、参照として本明細書に明確に組み込まれている上記の刊行物のいずれかに記載され、例えば、参照としてその全体が本明細書に特に組み込まれている、Bakerら、米国特許第5, 700, 904号など、従来の技法を用いる幾つかの方法で製造できる。下気道における最大沈着に適切なサイズ幅の粒子は、超微粉碎、微粉碎などにより製造できる。また、液体製剤は、緩衝剤または他の賦形剤を含む水などの好適な溶媒中、適切なpHで2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物を溶解することにより製造できる。

【0327】

本明細書に記載された2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物（またはそのプロドラッグ）を含んでなる製薬組成物は、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣丸製造用湿式篩、乳化、カプセル化、混入または凍結乾燥工程の手段により製造できる。該組成物は、1つまたは複数の生理的に許容できる担体、希釈剤、賦形剤または薬学的に使用できる製剤中に活性化合物の加工を容易にする助剤を用いて従来の様式で製剤化できる。

【0328】

眼投与のために、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物またはプロドラッグを、眼への投与に好適な液剤、乳濁剤、懸濁液剤などとして製剤化できる。眼への化合物の投与に好適な種々の媒体は、当業界に公知である。具体的な非限定例は、米国特許第6, 261, 547号；米国特許第6, 197, 934号；米国特許第6, 056, 950号；米国特許第5, 800, 807号；米国特許第5, 776, 445号；米国特許第5, 698, 219号；米国特許第5, 521, 222号；米国特許第5, 403, 841号；米国特許第5, 077, 033号；米国特許第4, 882, 150号；および米国特許第4, 738, 851号に記載されている。

【0329】

持続送達のために、2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物またはプロドラッグを、移

植または筋内注射による投与用にデポー剤として製剤化できる。活性成分は、好適なポリマーまたは疎水性材料（例えば、許容できる油中乳濁液として）またはイオン交換樹脂と共に、あるいは難溶性誘導体、例えば難溶性塩として製剤化できる。あるいは、経皮吸収用に活性化化合物を徐々に放出させる粘着ディスクまたはパッチとして製造される経皮送達システムを使用できる。最後に、活性化化合物の経皮透過を容易にするために透過増強剤を使用できる。好適な経皮パッチは、米国特許第5,407,713号；米国特許第5,352,456号；米国特許第5,332,213号；米国特許第5,336,168号；米国特許第5,290,561号；米国特許第5,254,346号；米国特許第5,164,189号；米国特許第5,163,899号；米国特許第5,088,977号；米国特許第5,087,240号；米国特許第5,008,110号；および米国特許第4,921,475号に記載されている。

10

【0330】

あるいは、他の薬剤送達系を使用できる。リボソーム及び乳濁液は、活性化化合物類またはプロドラッグ類の送達に使用できる送達媒体のよく知られた例である。ジメチルスルホキシド（DMSO）などの一定の有機溶媒もまた使用できるが、通常、より大きな毒性という代価を伴う。

【0331】

該製薬組成物は、所望の場合、活性化化合物類を含有する1つまたは複数の剤形単位を含有し得るパックまたはディスペンサーデバイスにおいて提供できる。該パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属またはプラスチックフォイルを含んでなり得る。該パックまたはディスペンサーデバイスには、投与に関する説明書が添付され得る。

20

【0332】

本明細書に記載された2,4-置換ピリミジンジアミン化合物類またはプロドラッグ類、またはそれらの組成物は一般に、意図された結果を達成する上で有効な量で、例えば、治療されている特定の病態の治療または予防に有効な量で、使用される。該化合物類は、治療的利益を達成するために治療的に、または予防的恩恵を達成するために予防的に投与できる。治療的恩恵とは、患者が基礎疾患を依然として患っている状態であり得るとしても、治療中の基礎疾患の根絶または改善、および／または該患者が気分または病態の改善を報告するような、基礎疾患に関連した症状の1つ以上の根絶または改善を意味する。例えば、基礎アレルギー応答が根絶または改善される場合のみならず、アレルゲンへの曝露後、アレルギーに関連した症状の重症度または持続時間の減少を患者が報告する場合にも、アレルギーを患っている患者への化合物の投与によって治療的恩恵が提供される。他の例としては、喘息の脈絡における治療的恩恵には、喘息発作発症後の呼吸の改善、または喘息エピソードの回数もしくは重症度の減少が含まれる。他の具体的な例として、移植拒絶の脈絡における治療的恩恵には、例えば、HVGRもしくはGVHRなどの急性拒絶エピソードを軽減する能力、または急性拒絶エピソードの発症の間および／または慢性拒絶の発症の間の時間を延長化する能力が含まれる。治療的恩恵にはまた、改善が実現されるか否かに関わらず、疾患の進行の停止または緩徐化が含まれる。

30

【0333】

投与される化合物の量は、例えば、治療されている特定の病態、投与様式、治療されている病態の重症度、患者の年齢及び体重、具体的な活性化化合物の生物学的利用能などの種々の要因に依存する。有効投与量の決定は、十分に当業者の能力内にある。

40

【0334】

当業者に知られているように、2,4-置換ピリミジンジアミン化合物の好ましい投与量はまた、治療されている個体の年齢、体重、全身の健康状態及び病態の重症度に依存する。投与量はまた、個体の性別に対して、および／または吸入による投与の場合は、個体の肺の能力に対して調整する必要があるとあり得る。投与量はまた、1つ超の病態を患っている個体、または、例えば、肺気腫、気管支炎、肺炎、呼吸器感染症など、肺の能力及び正常な呼吸能力に影響を与えるさらなる病態を患っている個体に対しても調整され得る。該化合物またはそれらのプロドラッグの投与の用量、および回数はまた、該化合物が病態の急

50

性エピソードの治療用に処方されているか、それとも疾患の予防的処置用に処方されているかに依存する。例えば、アレルギー関連喘息などのアレルギー性病態の急性エピソード、移植拒絶などである。当業者は、具体的な個体に対する最適な用量を決定することができるであろう。

【0335】

予防的投与では、先に記載した病態の一つを発現させる危険性のある患者に、該化合物が投与できる。例えば、患者がある特定の薬剤にアレルギーであるかどうか不明の場合、その薬剤に対するアレルギー応答を避けるか、または改善するために、その薬剤を投与する前に該化合物を投与できる。あるいは、基礎疾患を患っていると診断された患者における症状の発症を避けるために、予防的投与を適用できる。例えば、アレルギー患者に対して、予想されるアレルゲンへの曝露の前に化合物を投与できる。化合物はまた、上記の疾患の一つであることが知られている薬剤に繰り返し曝露される健康な個体に対して、その疾患の発症を予防するために、化合物を予防的に投与できる。例えば、ラテックスなどの、アレルギーを誘導することが知られているアレルゲンに繰り返し曝露される健康な個体に対して、その個体のアレルギーの発現を防ぐ意図で、化合物を投与できる。あるいは、喘息を患っている患者に対して、喘息エピソードの重症度を低下させるため、または全体的に避けるために、喘息発作を引き起こす活動に参加する前に、化合物を投与できる。

10

【0336】

移植拒絶の脈絡において、拒絶の発症を避けるために、および／または慢性拒絶の臨床的指標の出現の前に、患者が急性拒絶反応を有していない間に該化合物を投与できる。

20

【0337】

投与される化合物の量は、例えば、治療されている具体的な適応症、投与の様式、所望の利益が予防的か治療的か、治療されている適応症の重症度ならびに患者の年齢および体重、具体的な活性化化合物の生物学的利用能などの種々の要因に依存する。有効投与量の決定は、十分に当業者の能力内にある。

【0338】

有効投与量は、最初、インビトロアッセイから予測できる。例えば、動物における初期投与量は、インビトロアッセイで測定した際の具体的な化合物の IC_{50} の、またはそれ以上の活性化化合物の循環血液濃度または血清濃度に達するように処方できる。具体的な化合物の生物学的利用能を考慮に入れて、このような循環血液濃度または血清濃度に達する投与量の算出は、十分に当業者の能力内にある。読者には、指針として、Goodman および Gilman の The Pharmaceutical Basis of Therapeutics、第1章、1-46頁における Fingl & Woodbury、「General Principles」、最新版、Pergamon Press、および本明細書に引用されている参考文献が参照される。

30

【0339】

初期投与量はまた、動物モデルなどのインビボデータから予測できる。上記の種々の疾患を治療または予防するための化合物の有効性試験にとって有用な動物モデルは、当業界に十分に知られている。過敏症またはアレルギー反応の好適な動物モデルは、Foster、(1995) Allergy 50 (21 Suppl) : 6-9頁、discussion 34-38頁および Tumasら、(2001)、J. Allergy Clin. Immunol. 107 (6) : 1025-1033頁に記載されている。アレルギー性鼻炎の好適な動物モデルは、Szelenyiら、(2000)、Arzneimittelforschung 50 (11) : 1037-42頁；Kawaguchiら、(1994)、Clin. Exp. Allergy 24 (3) : 238-244頁および Sugimotoら、(2000)、Immunopharmacology 48 (1) : 1-7頁に記載されている。アレルギー性結膜炎の好適な動物モデルは、Carrerasら、(1993)、Br. J. Ophthalmol. 77 (8) : 509-514頁；Saigaら、(1992)、Ophthalmic Res. 24 (1) : 45-50頁；および Kunertら、(2001)、Invest. Ophthalmol

40

50

ol. Vis. Sci. 42 (11) : 2483-2489 頁に記載されている。全身性肥満症の好適な動物モデルは、O'Keefeら、(1987)、J. Vet. Intern. Med. 1 (2) : 75-80 頁およびBean-Knudsenら、(1989)、Vet. Pathol. 26 (1) : 90-92 頁に記載されている。高IgE症候群の好適な動物モデルは、Clamanら、(1990)、Clin. Immunol. Immunopathol. 56 (1) : 46-53 頁に記載されている。B細胞リンパ腫の好適な動物モデルは、Houghら、(1998)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 : 13853-13858 頁およびHakimら、(1996)、J. Immunol. 157 (12) : 5503-5511 頁に記載されている。アトピー性皮膚炎、アトピー性湿疹およびアトピー性喘息などのアトピー性疾患の好適な動物モデルは、Chanら、(2001)、J. Invest. Dermatol. 117 (4) : 977-983 頁およびSutoら、(1999)、Int. Arch. Allergy Immunol. 120 (Suppl 1) : 70-75 頁に記載されている。HVGRのモデルなどの移植拒絶の好適な動物モデルは、O'Sheaら、(2004)、Nature Reviews Drug Discovery 3 : 555-564 頁; Cetkovic-Curlje & Tibbles、(2004)、Current Pharmaceutical Design 10 : 1767-1784 頁; およびChengelianら、(2003)、Science 302 : 875-878 頁に記載されている。通常の当業者は、ヒトへの投与に好適な投与量を決定するために、このような情報を慣例的に適合化できる。

【0340】

投与量は典型的に、約0.0001mg/kg/日または0.001mg/kg/日または0.01mg/kg/日から約100mg/kg/日の範囲であるが、他の要因の中でもとりわけ、該化合物の活性、その生物学的利用能、投与様式、および上記に検討した種々の要因に依って、それよりも高くても低くてもよい。投与量および時間間隔は、治療的または予防的効果を維持する上で十分な化合物類の血漿濃度を提供するために、個々に調整できる。例えば、該化合物は、他の中でも、投与様式、治療されている具体的な適応症および処方医師の判断に依って、1週間に1回、1週間に数回（例えば、1日おきに）、1日1回または1日複数回投与できる。局所の局所投与などの局所投与または選択的取込みの場合、活性化合物類の有効局所濃度は、血漿濃度に関係しないこともあり得る。当業者は過度の実験なしに有効な局所投与量を最適化することができよう。

【0341】

該化合物類は、実質的な毒性を生じさせることなく、治療的または予防的な利益を提供することが好ましい。該化合物類の毒性は、標準的な薬剤操作を用いて判定できる。毒性作用と治療的（または予防的）作用との間の用量比は、治療指標である。高い治療指標を示す化合物類が好ましい。

【0342】

2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物の投与量要件に関する先行の開示は、プロドラッグに必要な投与量に関連しており、投与されるプロドラッグ類の量もまた、例えば、具体的なプロドラッグ類の生物学的利用能、選択された投与経路下でのカンバセーション率および活性薬剤化合物への交換効率などの種々の要因に依存することは、当業者には明白に認識されている。具体的な使用および投与様式のためのプロドラッグ類の有効な投与量の決定は、十分に当業者の能力内にある。

【0343】

有効投与量は、最初、インビトロ活性および代謝のアッセイから予測できる。例えば、インビトロCHMCまたはBMMCなどのインビトロアッセイ、および2003年1月31日出願の米国特許出願第10/355, 543号（米国特許出願公開第2004/0029902号）、2003年1月31日出願の国際出願PCT/米国03/03022号（国際公開第03/063794号）、2003年1月29日出願の米国特許出願第10/631, 029号、国際公開03/24087号（国際公開2004/014382号

）、2004年1月30日出願の米国特許出願第10/903,263号、および国際出願PCT/米国2004/24716号（国際公開005/016893号）に記載された他のインビトロアッセイで測定された、具体的な化合物のIC₅₀での、またはそれ以上での代謝活性化化合物の循環血液濃度又は血清濃度に達するように、動物に使用されるプロドラッグの最初の投与量を処方できる。所望の投与経路による具体的なプロドラッグの生物学的利用能を考慮に入れて、このような循環血液濃度又は血清濃度に達するような投与量を算出することは、十分に当業者の能力内にある。指針として、読者には、GoodmanおよびGilmanのThe Pharmaceutical Basis of Therapeutics、第1章、1-46頁、最新版、Pagamonon PressにおけるFingl & Woodbury、「General Principles」、および本明細書に引用した文献が参照される。

10

【0344】

また、本明細書に開示された、2,4-置換ピリミジンジアミン、そのプロドラッグまたは少なくとも1種の2,4-置換ピリミジンジアミンまたは少なくとも1種の2,4-置換ピリミジンジアミンを含んでなる組成物の投与量を含み得る化合物を含んでなる製薬製剤を投与するためのキットが提供される。キットはさらに、好適なパッケージングおよび/または該化合物の使用説明書を含んでなる。キットはまた、吸入器、スプレーディスペンサー（例えば、鼻用スプレー）、注射器、またはカプセル、錠剤、座剤のための加圧バック、または本明細書に記載された他の装置など、少なくとも1種の2,4-置換ピリミジンジアミンまたは少なくとも1種の2,4-置換ピリミジンジアミンを含んでなる組

20

【0345】

また、本発明の化合物を、キットの形態に組み立てることができる。該キットは、投与用の組成物を調製するための該化合物および試薬を提供する。該組成物は、乾燥または凍結乾燥の形態、または溶液、特に滅菌溶液であり得る。該組成物が乾燥形態にある場合、該試薬は、液体製剤を調製するための薬学的に許容できる希釈剤を含み得る。該キットは、限定はしないが、シリンジ、ピペット、経皮パッチ、または吸入剤などの、該組成物を投与するための、または小分けするための装置を含有し得る。

【0346】

該キットは、本明細書に記載した化合物と関連させて使用するための他の治療用化合物を含み得る。一実施形態において、該治療用組成物は、免疫抑制剤または抗アレルギー化合物である。これらの化合物は、別個の形態で、または本発明の化合物と混合して提供できる。

30

【0347】

該キットは、該組成物の調製および投与、該組成物の副作用、および任意の他の関連情報に関する適切な使用説明書を含む。この使用説明書は、限定はしないが、印刷物、ビデオテープ、コンピュータで読取り可能なディスク、または光ディスクなどの任意の好適な様式であり得る。

【0348】

一実施形態において、本発明は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表XIの化合物（CAS登録番号845817-97-2、CAS登録番号841290-42-4およびCAS登録番号841290-41-3）から選択された化合物またはそのプロドラッグ、パッケージングおよび使用説明書を含んでなるキットを提供する。

40

【0349】

他の実施形態において、本発明は、本明細書に記載された本発明の化合物、および表XIの化合物（CAS登録番号845817-97-2、CAS登録番号841290-42-4およびCAS登録番号841290-41-3）から選択された化合物またはそのプロドラッグ、ならびに少なくとも1種の薬学的に許容できる賦形剤、希釈剤、保存剤、または安定化剤、またはそれらの混合物、パッケージングおよび使用説明書を含んでなるキットを提供する。

50

【0350】

本発明の他の態様において、本明細書に開示された2，4－置換ピリミジンジアミンまたは組成物の投与量、および使用説明書を含んでなる容器を含んでなる、病態を患っているかまたは病態を患い易い個体を処置するためのキットが提供される。該容器は、当業界に知られており、経口、静脈内、局所、経直腸、経尿道、または吸入用の製剤の保存および送達に適切なもののうちのいずれかであり得る。

【0351】

また、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間またはそれ以上の長期間、個体に対する有効な治療を提供するために、2，4－置換ピリミジンジアミンの十分な投与量を含むキットを提供できる。

10

【0352】

(F. 本発明の化合物の一般的合成)

本発明の2，4－置換ピリミジンジアミンおよびプロドラッグは、市販の出発材料および／または慣例的な合成法によって調製される出発材料を用いて、種々の異なる合成経路を経て合成できる。本発明の2，4－置換ピリミジンジアミン化合物およびプロドラッグを合成するためにルーチンの適合できる好適な代表的方法は、米国特許出願第5，958，935号に見られ、その開示は、参照として本明細書に組み込まれている。多数の2，4－置換ピリミジンジアミン化合物およびプロドラッグならびにそれらの中間体の合成を説明している具体的な例は、2003年1月31日に提出された米国同時係属特許出願第10／355，543号（米国特許出願公開第2004／0029902号）に記載されており、その内容は、参照として本明細書に組み込まれている。活性2，4－置換ピリミジンジアミン化合物を合成するためにルーチン的に使用でき、および／または適合化できる好適な代表的方法はまた、2003年1月31日出願の国際出願PCT／米国03／03022号（国際公開第03／063794号）、2003年1月29日出願の米国特許出願第10／631，029号、国際公開03／24087号（国際公開2004／014382号）、2004年1月30日出願の米国特許出願第10／903，263号、および国際出願PCT／米国2004／24716号（国際公開005／016893号）に見られ、これらの開示は、参照として本明細書に組み込まれている。本明細書に記載された化合物の全て（プロドラッグを含めて）は、これらの方法のルーチン的な適合化によって調製できる。

20

30

【0353】

本明細書に記載された2，4－置換ピリミジンジアミン類の具体的な代表的合成法はまた、下記の実施例1～40に記載されている。当業者はまた、本明細書に記載されたさらなる2，4－置換ピリミジンジアミン類を合成するために、これらの実施例を容易に適合化できるであろう。

【0354】

本発明の2，4－置換ピリミジンジアミン化合物を合成するために使用できる種々の代表的な合成経路が、下記のスキーム（I）～（VII）に記載されている。本明細書に記載された2，4－置換ピリミジンジアミン化合物およびプロドラッグを合成するために、これらの方法をルーチン的に適合化できる。

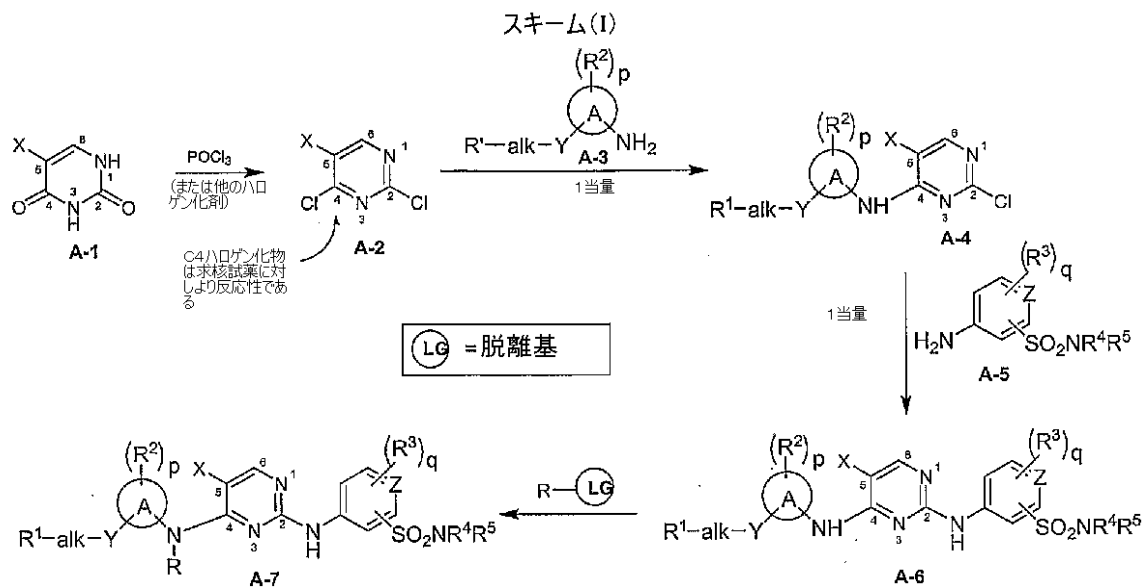
40

【0355】

代表的な一実施形態において、該化合物は、下記のスキーム（I）に示されるように置換または非置換ウラシルから合成できる：

【0356】

【化 8 8】



スキーム (I) において、A 環、 R^1 、 $(R^2)_p$ 、alk、 $(R^3)_q$ 、 R^4 、 R^5 、X、Y および Z は、本明細書に定義されているとおりである。スキーム (I) に従って、ウラシル A-1 は、標準的条件下、 $POCl_3$ (または他の標準的ハロゲン化剤) などの標準的ハロゲン化剤を用いて 2-位と 4-位にジハロゲン化されて、2, 4-ジクロロピリミジン A-2 を生成する。ピリミジンジアミン A-2 の X 置換基に依存して、C 4 位のクロリドは、C 2 位のクロリドよりも求核試薬に対して反応性がある。この反応性の相違を利用して、最初に 2, 4-ジクロロピリミジン A-2 と、1 当量のアミン A-3 とを反応させて 4 N-置換-2-クロロ-4-ピリミジンアミン A-4 を生成し、次いでアミン A-5 と反応させて 2, 4-ピリミジンジアミン誘導体 A-6 を生成でき、N 4 窒素を選択的にアルキル化して式 A-7 の化合物を得ることができる。

【0357】

典型的に C 4 ハロゲン化物は、スキームに示されるように求核試薬に対してより反応性である。しかしながら、当業技術者であれば判るが、X 置換基の性質により、この反応性を変えることができる。例えば、X がトリフルオロメチルである場合、50:50 の 4 N-置換-4-ピリミジンアミン A-4 および対応する 2 N-置換-2-ピリミジンアミンが得られる。反応の位置選択性は、当業界に周知であるように、溶媒および他の合成条件 (温度など) を調整することにより制御できる。

【0358】

反応混合物をマイクロ波を介して加熱される場合、スキーム (I) に描写された反応をより迅速に進行できる。この様式で加熱する場合、以下の条件：封管 (20 バル圧) で中、Smith Reactor (Personal Chemistry, Uppsala、スウェーデン) 内でエタノール中 175°C に 5~20 分間加熱を使用できる。

【0359】

出発物質ウラシル 1 は、市販源から購入できるか、または有機化学の標準的な技法を用いて調製できる。スキーム (I) の出発物質として使用できる市販のウラシルとしては、例えば、限定はしないが、ウラシル (Aldrich #13, 078-8; CAS 登録番号 66-22-8); 5-ブロモウラシル (Aldrich #85, 247-3; CAS 登録番号 51-20-7; 5-フルオロウラシル (Aldrich #85, 847-1; CAS 登録番号 51-21-8); 5-ヨードウラシル (Aldrich #85, 785-8; CAS 登録番号 696-07-1); 5-ニトロウラシル (Aldrich #85, 276-7; CAS 登録番号 611-08-5); 5-(トリフルオロメチル)-ウラシル (Aldrich #22, 327-1; CAS 登録番号 54-20-6) が挙げられる。さらに 5-置換ウラシル類は、カナダの General Intermed

ed i a t e s 社、エドモントン、カリフォルニア州および／または I n t e r c h i m、C e d e x、フランスから入手できるか、または標準的な方法を用いて調製できる。好適な合成法を教示する種々の教科書の参考文献は下記に提供される。

【0360】

アミンA-3およびA-5は、市販源から購入できるか、あるいは標準的技法を利用して合成できる。例えば、好適なアミン類は、標準的な化学を用いてニトロ前駆体から合成できる。具体的な代表的反応は、実施例の節に提供される。また、V o g e l、1989年P r a c t i c a l O r g a n i c C h e m i s t r y、A d d i s o n W e s l e y L o n g m a n 社およびJ o h n W i l e y & S o n s 社を参照されたい。

【0361】

当業技術者であれば判ることであるが、幾つの場合、アミンA-3およびA-5および／またはウラシルA-1上の置換基Xは、合成時に保護を必要とする官能基を含むことができる。当業者であれば明らかなように、用いられる任意の保護基の正確な本性は、保護される官能基の本性に依存する。適切な保護基を選択するためのガイダンス、ならびにそれらの結合および除去のための合成戦略は、G r e e n e & W u t s、P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s 第3版、J o h n W i l e y & S o n s 社、ニューヨーク（1999）およびそれに引用される参考文献（以後「G r e e n e & W u t s」）に見ることができる。

【0362】

したがって保護基とは、分子中の反応性官能基に結合される場合、官能基の反応性をマスクするか、減少させるか、または防止する原子基のことである。典型的に保護基は、所望ならば合成過程時に選択的に除去できる。保護基の例としては、上記のG r e e n e およびW u t s に、さらに、H a r r i s o n ら、C o m p e n d i u m o f S y n t h e t i c O r g a n i c M e t h o d s、1～8巻、1971-1996頁、J o h n W i l e y & S o n s ニューヨーク州に見ることができる。代表的なアミノ保護基としては、限定はしないが、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル（「C B Z」）、*t*-ブトキシカルボニル（「B o c」）、トリメチルシリル（「T M S」）、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル（「T E S」）、トリチルおよび置換トリチル基、アリロキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（「F M O C」）、ニトロベラトリルオキシカルボニル（「N V O C」）などが挙げられる。代表的なヒドロキシル保護基としては、限定はしないが、ヒドロキシル基が、アシル化されてアセテートおよびベンゾエートエステルを形成するか、またはアルキル化されてベンジルおよびトリチルエーテルを形成するもの、ならびにアルキルエーテル類、テトラヒドロピラニルエーテル類、トリアルキルシリルエーテル類（例えば、T M S または T I P P S 基）およびアリルエーテル類が挙げられる。

【0363】

出発物質として5-フルオロウラシル（A l d r i c h # 32, 937-1）を利用するスキーム（I）の具体的な実施形態は、下記のスキーム（I a）に示される：

【0364】

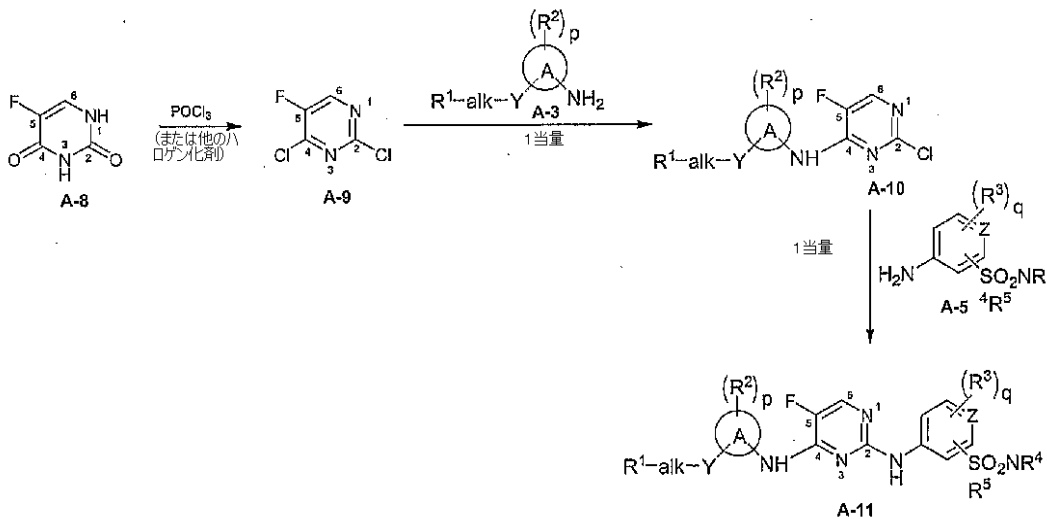
10

20

30

【化 8 9】

スキーム(Ia)



10

スキーム(Ia)において、A環、R¹、(R²)_p、alk、(R³)_q、R⁴、R⁵、YおよびZは、先にスキーム(I)に定義されている。不斉2N, 4N-ジ置換-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミンA-11は、2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンA-9と、1当量のアミンA-3 (2-クロロ-N4-置換-5-フルオロ-4-ピリミジンアミンA-10を生成するために)とを反応させ、次いで1当量またはそれ以上のアミンA-5を反応させることにより得ることができる。

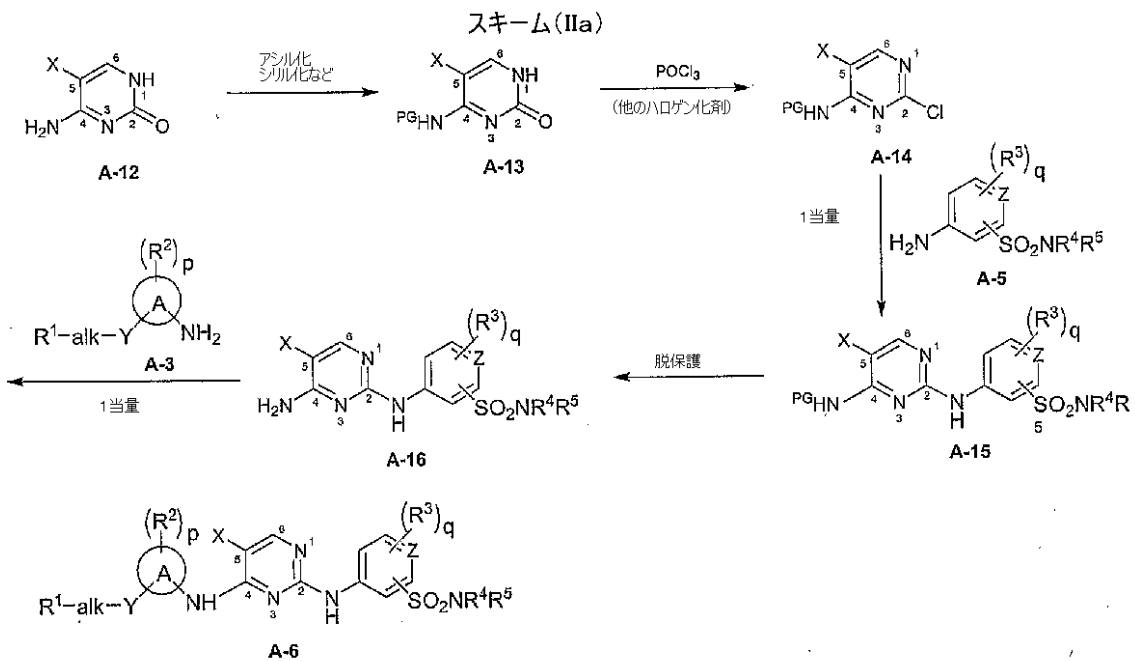
20

【0365】

別の代表的な実施形態において、本発明の2, 4-ピリミジンジアミン化合物は、下記のスキーム(IIa)および(IIb)に示された置換または非置換シトシンから合成できる：

【0366】

【化 9 0】

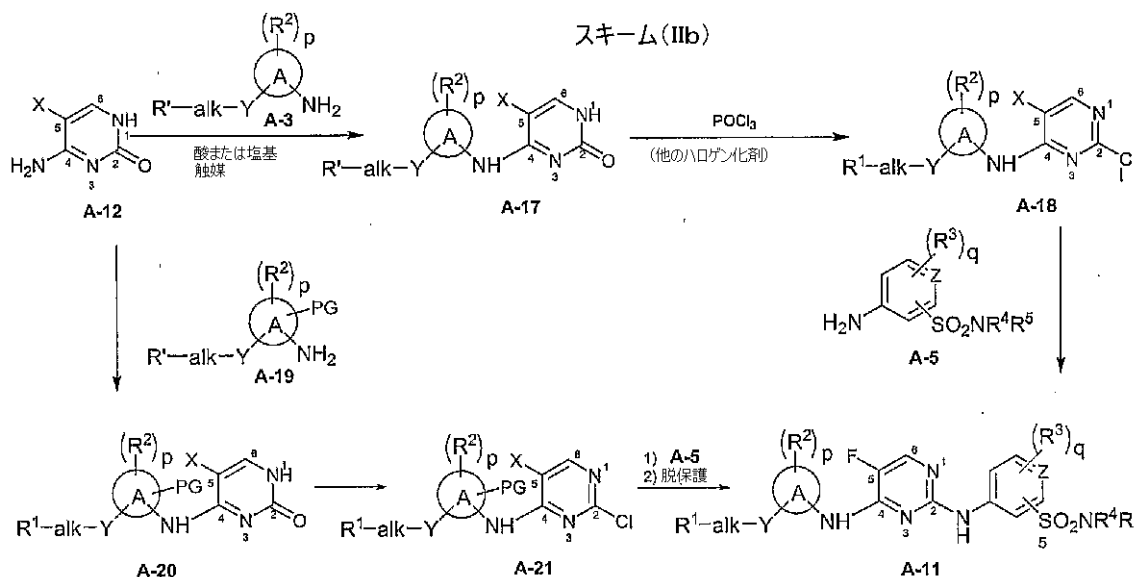


30

40

【0367】

【化 9 1】



スキーム (IIa) および (IIb) において、A 環、 R^1 、 $(R^2)_p$ 、alk、 $(R^3)_q$ 、 R^4 、 R^5 、X、Y および Z は、先にスキーム (I) で定義されたとおりであり、PG は、保護基を表す。スキーム (IIa) に関して、シトシン A-12 の c4 環外アミンは、最初に好適な保護基 PG により保護して N4 保護シトシン A-13 を得る。この文脈において有用な保護基に関する具体的なガイダンスに関しては、Vorbruegggen および Ruh-Pohlenz、2001 年、Handbook of Nucleoside Synthesis、John Wiley & Sons ニューヨーク州、1-631 頁 (「Vorbruegggen」) を参照されたい。保護されたシトシン A-13 は、標準的条件下、標準的なハロゲン化剤を用いて C2 位にハロゲン化して 2-クロロ-4N-保護-4-ピリミジンジアミン A-14 を得る。アミン A-5 との反応により A-15 が得られ、C4 環外アミンの脱保護により A-16 が得られる。A-16 とアミン A-3 との反応により 2, 4-ピリミジンジアミン誘導体 A-6 が得られる。

【0368】

あるいは、スキーム (IIb) に関して、シトシン A-12 は、アミン A-3 または保護アミン A-19 と反応させてそれぞれ N4-置換シトシン A-17 または A-20 を得る。次いで、先に記載されたようにこれらの置換シトシンを脱保護 (N4 置換シトシン A-20 の場合) し、アミン A-5 と反応させて 2, 4-ピリミジンジアミン A-11 を得る。

【0369】

スキーム (IIa) および (IIb) の出発物質として使用できる市販のシトシン類としては、限定はしないが、シトシン (Aldrich #14, 201-8; CAS 登録番号 71-30-7); N⁴-アセチルシトシン (Aldrich #37, 791-0; CAS 登録番号 14631-20-0); 5-フルオロシトシン (Aldrich #27, 159-4; CAS 登録番号 2022-85-7); および 5-(トリフルオロメチル)-シトシンが挙げられる。スキーム (IIa) の出発物質として有用な他の好適なシトシン類は、カナダの General Intermediates 社、エドモントン、カリフォルニア州および/または Interchim、Cedex、フランスから入手できるか、または標準的な方法を用いて調製できる。好適な合成法を教示する種々の教科書の参考文献は、下記に提供される。

【0370】

さらに別の代表的な実施形態において、本発明の 2, 4-ピリミジンジアミン化合物は、下記のスキーム (III) に示された置換または非置換 2-アミノ-4-ピリミジノ

10

30

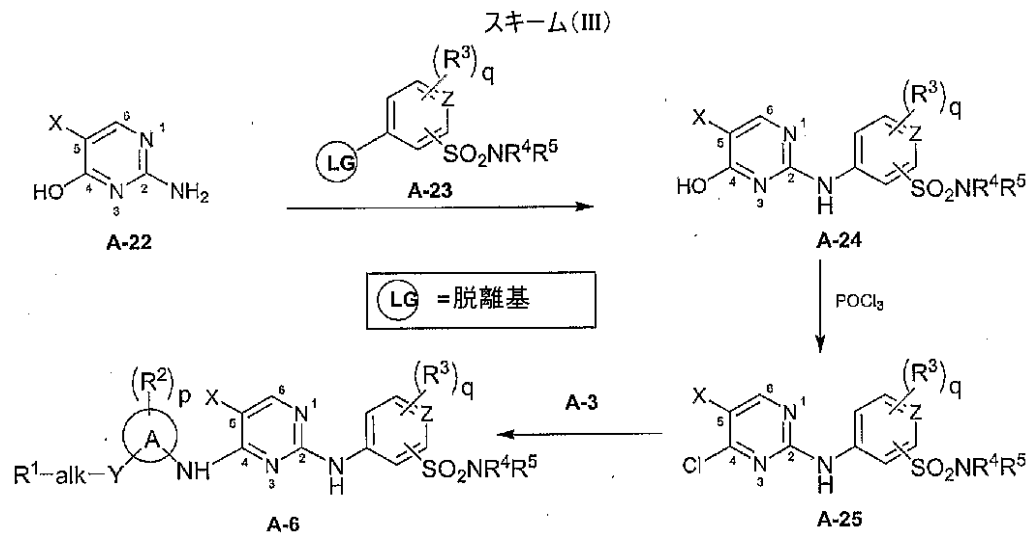
40

50

ールから合成できる：

【0371】

【化92】



スキーム(III)において、A環、 R^1 、 $(R^2)_p$ 、alk、 $(R^3)_q$ 、 R^4 、 R^5 、X、YおよびZは、先のスキーム(I)で定義されたとおりであり、LGは、下記のスキームIVと連結してより詳細に検討される脱離基である。スキーム(III)に関して、2-アミノ-4-ピリミジノールA-22を、アリール化剤A-23と反応させて、N2-置換-4-ピリミジノールA-24が得られ、次いで、先に記載されたとおりハロゲン化してN2-置換-4-ハロ-2-ピリミジンアミンA-25を得る。さらにアミンA-3との反応により2,4-ピリミジンジアミン誘導体A-6を得る。

【0372】

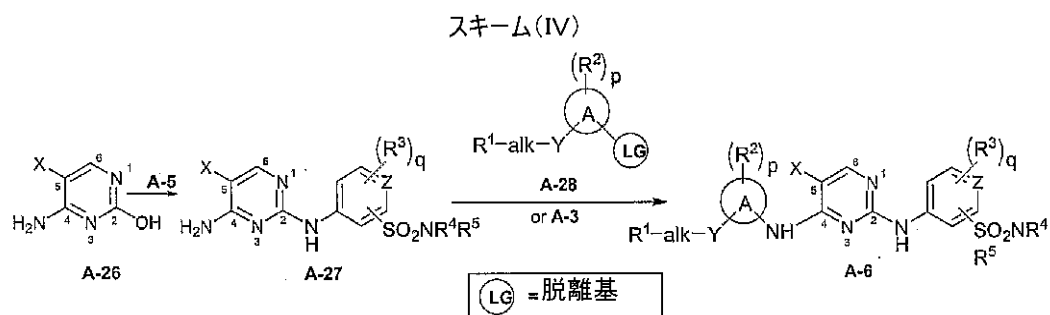
スキーム(III)の出発物質として使用できる好適な市販の2-アミノ-4-ピリミジノールA-22は、カナダのGeneral Intermediates社、エドモントン、カリフォルニア州および／またはInterchim、Cedex、フランスから入手できるか、または標準的な方法を用いて調製できる。好適な合成法を教示する種々の教科書の参考文献は、下記に提供される。

【0373】

あるいは、本発明の2,4-ピリミジンジアミン化合物は、下記のスキーム(IV)に示された置換または非置換4-アミノ-2-ピリミジノールから合成できる：

【0374】

【化93】



スキーム(IV)において、A環、 R^1 、 $(R^2)_p$ 、alk、 $(R^3)_q$ 、 R^4 、 R^5 、X、YおよびZは、先のスキーム(I)で定義されたとおりである。スキーム(IV)に関して、4-アミノ-2-ピリミジノールA-26のC2-ヒドロキシルは、C4アミノよりも求核試薬に対してより反応性があり、その結果、アミンA-5との反応により、N2-置換-2,4-ピリミジンジアミンA-27が生じる。引き続き、好適な脱離基、またはアミンA-3を含む化合物A-28との反応により、2,4-ピリミジンジアミ

ン誘導体A-6を生成する。化合物A-28は、N2-置換-2,4-ピリミジンジアミンA-27のC4-アミノにより置換できる任意の脱離基を実質的に含むことができる。好適な脱離基としては、限定はしないが、ハロゲン類、メタンスルホニルオキシ（メシルオキシ；「OMs」）、トリフルオロメタンスルホニルオキシ（「OTf」）、およびp-トルエンスルホニルオキシ（トシルオキシ；「OTs」）、ベンゼンスルホニルオキシ（「ベシレート」）およびm-ニトロベンゼンスルホニルオキシ（「ノシレート」）が挙げられる。他の好適な脱離基は、当業者にとって明白であろう。

【0375】

置換4-アミノ-2-ピリミジノールの出発物質は、市販品として得ることができるか、または標準的な技法を用いて合成できる。好適な合成法を教示する種々の教科書の参考文献は、下記に提供される。

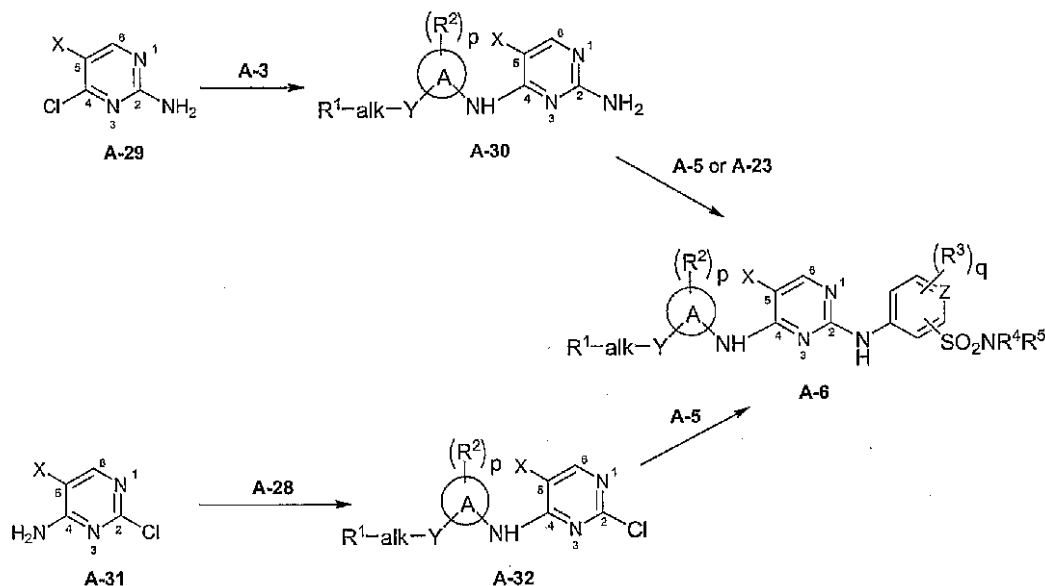
【0376】

さらなる別の代表的な実施形態において、本発明の2,4-ピリミジンジアミン化合物は、下記のスキーム(V)に示された2-クロロ-4-アミノピリミジン類または2-アミノ-4-クロロピリミジン類から調製できる：

【0377】

【化94】

スキーム(V)



スキーム(V)において、A環、 R^1 、 $(R^2)_p$ 、alk、 $(R^3)_q$ 、 R^4 、 R^5 、X、YおよびZは、先のスキーム(I)で定義されたとおりであり、脱離基は、スキーム(IV)で定義されたとおりである。スキーム(V)に関して、2-アミノ-4-クロロピリミジンA-29は、アミンA-3との反応により、4N-置換-2,4-ピリミジンジアミンA-30が生じ、化合物A-23またはアミンA-5との反応後、N2, N4-2,4-ピリミジンジアミン誘導体A-6を生成する。あるいは、2-クロロ-4-アミノ-4-アミノピリミジンA-31は、化合物A-28と反応して、化合物A-32を得ることができ、アミンA-5との反応によりA-6を生成する。

【0378】

スキーム(V)の出発物質として使用に好適な種々のピリミジンA-29およびA-31は、市販の2-アミノ-4-ピリミジノールA-22は、カナダのGeneral Intermediates社、エドモントン、カリフォルニア州および／またはInterchim、Cedex、フランスから商品として入手できるか、または標準的な方法を用いて調製できる。好適な合成法を教示する種々の教科書の参考文献が下記に提供される。

【0379】

10

20

30

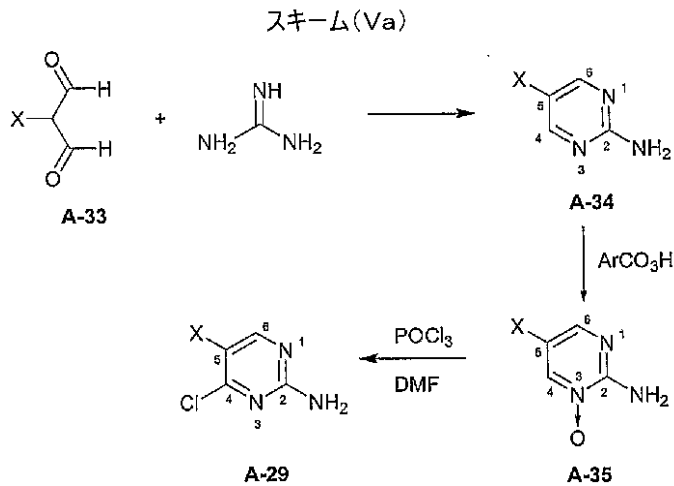
40

50

あるいは、4-クロロ-2-アミノピリミジン類A-29は、スキーム(Va)に示されるとおりに調製できる：

【0380】

【化95】



10

スキーム(Va)において、Xは、先のスキームIに定義されたとおりである。スキーム(Va)において、ジアルデヒドA-33は、グアニジンと反応させて2-ピリミジンアミンA-34を得る。m-クロロ過安息香酸、トリフルオロ過酢酸または尿素過酸化水素複合体などの過酸との反応により、N-オキシドA-35を生成し、次いでハロゲン化して4-クロロ-2-ピリミジンアミンA-29を得る。対応する4-ハロ-2-ピリミジンアミン類は、好適なハロゲン化剤を用いることにより得ることができる。

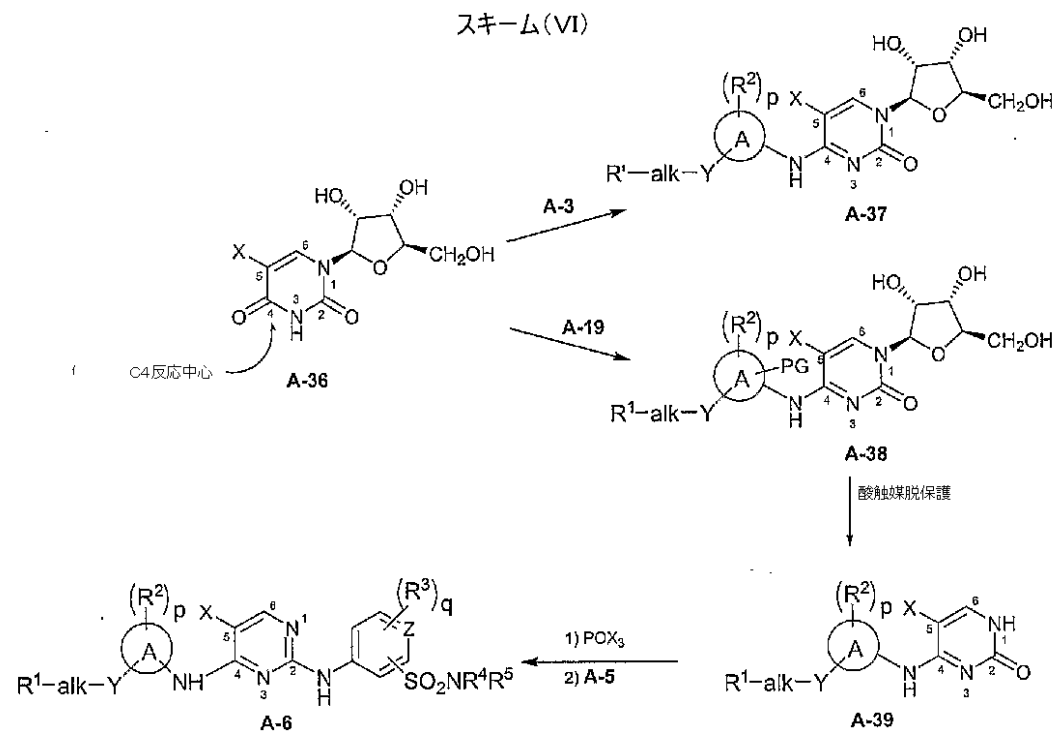
20

【0381】

さらに別の代表的な実施形態において、本発明の2, 4-ピリミジンジアミン化合物は、下記のスキーム(VI)に示された置換または非置換ウリジン類から調製できる：

【0382】

【化96】



30

40

スキーム(VI)において、A環、R¹、(R²)_p、alk、(R³)_q、R⁴、R⁵、X、YおよびZは、先のスキーム(I)で定義されたとおりであり、PGは、スキーム

50

ム (I I b) と連結して検討された保護基を表す。スキーム (V I) によれば、ウリジン A-36 は、C4 反応性中心を有し、その結果、アミン A-3 または保護アミン A-19 との反応により、それぞれ N4-置換シチジン A-37 または A-38 を生成する。N4 置換 A-37 または A-38 (「PG」が酸不安定保護基を表す場合) の酸触媒脱保護により N4 置換シトシン A-39 を生成し、引き続き C2 位にハロゲン化でき、アミン A-5 と反応させて 2, 4-ピリミジンジアミン誘導体 A-6 を得る。

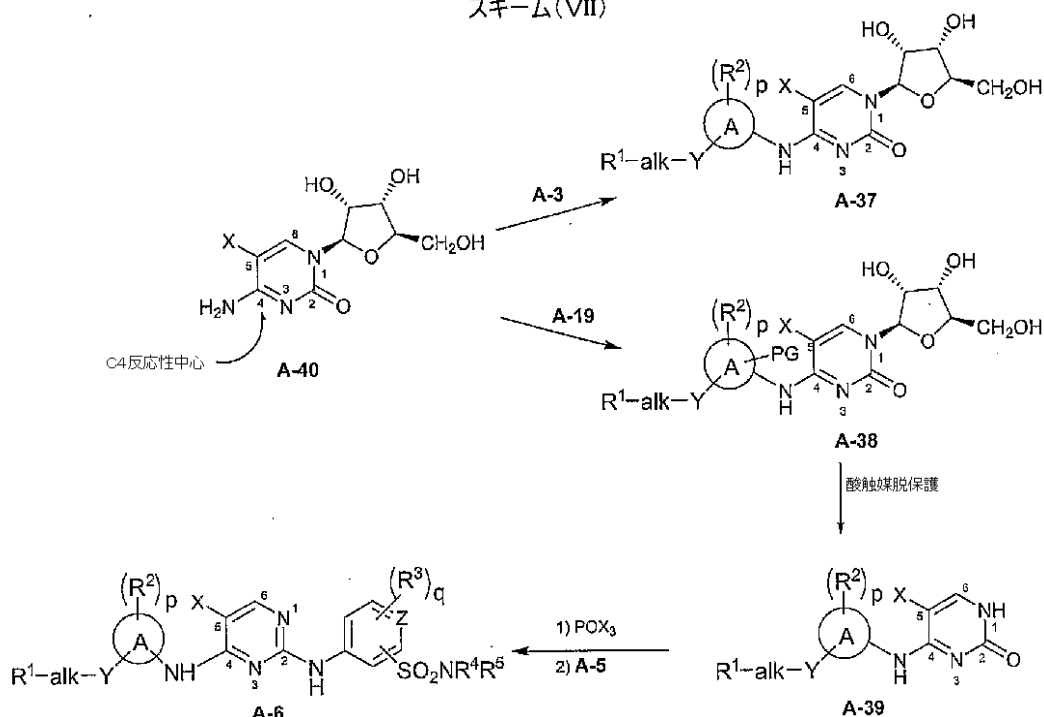
【0383】

シチジン類は、下記のスキーム (V I I) に示されるように、類縁体様式の出発物質としても使用できる：

【0384】

【化97】

スキーム(VII)



スキーム (V I I) において、A 環、 R^1 、 $(R^2)_p$ 、alk、 $(R^3)_q$ 、 R^4 、 R^5 、X、Y および Z は、先のスキーム (I) で定義されたとおりであり、PG は、上記に検討された保護基を表す。スキーム (V I I) に関して、ウリジン A-36 のように、シチジン A-40 は、C4 反応性中心を有し、その結果、アミン A-3 または保護アミン A-19 との反応により、それぞれ N4-置換シチジン A-37 または A-38 を生成する。次にこれら A-37 および A-38 は、先のスキーム (V I) に記載されたとおり処理して 2, 4-ピリミジンジアミン誘導体 A-6 を得る。

【0385】

スキーム (V I) および (V I I) は、リボシルヌクレオシドと共に例示されるが、当業技術者であれば判ることであるが、対応する 2'-デオキシリボおよび 2'、3'-ジデオキシリボヌクレオシド、ならびにリボース以外の糖類または糖類縁体を含むヌクレオシドもまた作用すると思われる。

【0386】

スキーム (V I) および (V I I) における出発物質として有用な多数のウリジン類およびシチジン類は、当業界に公知であり、例えば、限定はしないが、5-トリフルオロメチル-2'-デオキシシチジン (Chem. Sources # ABCR F07669; CAS 登録番号 66, 384-66-5); 5-ブロモウリジン (Chem. Sources Int'l 2000; CAS 登録番号 957-75-5); 5-ヨード-2'-デオキシウリジン (Aldrich # 1-775-6; CAS 登録番号 54-42-

10

20

30

40

50

2) ; 5-フルオロウリジン (Aldrich #32, 937-1 ; CAS登録番号 316-46-1) ; 5-ヨードウリジン (Aldrich #85, 259-7 ; CAS登録番号 1024-99-3) ; 5-(トリフルオロメチル)ウリジン (Chem. Sources Int'l 2000 ; CAS登録番号 70-00-8) ; 5-トリフルオロメチル-2'-デオキシウリジン (Chem. Sources Int'l 2000 ; CAS登録番号 70-00-8) が挙げられる。スキーム (VI) および (VII) において出発物質として使用できるさらなるウリジン類およびシチジン類は、カナダの General Intermediates 社、エドモントン、カリフォルニア州および／または Interchim, Cedex、フランス、から入手できるか、または標準的技法を用いて調製できる。好適な合成法を教示する種々の教科書の参考文献は下記に提供される。

10

【0387】

上記に検討された合成スキームの多くは、保護基の使用を示していないが、当業技術者であれば判ることであるが、幾つかの場合、例えば、 R^2 および／または R^4 などの一定の置換基は、保護を必要とする官能基を含むことができる。当業技術者であれば判ることであるが、使用される保護基の正確な本性は、とりわけ、保護される官能基の本性および特定の合成スキームに使用される反応条件に依存する。保護基を選択するためのガイダンスおよび特定の適用に好適なそれらの付加および除去は、例えば、上記文献の Greene & Wuts に見ることができる。

20

【0388】

本明細書に記載されたプロドラッグは、上記方法のルーチ的な修飾により調製できる。あるいは、このようなプロドラッグは、好適に保護された 2, 4-ピリミジンジアミン 6 と、好適なプロ基とを反応させることにより調製できる。本明細書に記載されたプロドラッグを生成するために、このような反応を実施し、生成物を脱保護する条件は周知である。

【0389】

一般にピリミジン類の合成に有用な方法を教示する種々の参考文献、ならびにスキーム (I) ~ (VII) に記載された出発物質は当業界に公知である。具体的なガイダンスに関して、読者は以下の文献を参照できる：Brown, D. J.、The Chemistry of Heterocyclic Compoundsにおける「The Pyrimidines」、16巻 (Weissberger, A. 編集)、1962年、Interscience Publishers、(A Division of John Wiley & Sons)、ニューヨーク (「Brown I」) ; Brown, D. J.、The Chemistry of Heterocyclic Compoundsにおける「The Pyrimidines」、16巻、Supplement I (Weissberger, A. および Taylor, E. C. 編集)、1970年 Wiley-Interscience、(A Division of John Wiley & Sons)、ニューヨーク (Brown II) ; Brown, D. J.、The Chemistry of Heterocyclic Compoundsにおける「The Pyrimidines」、16巻、Supplement I I (Weissberger, A. および Taylor, E. C. 編集)、1985年 An Interscience Publication (John Wiley & Sons)、ニューヨーク (「Brown III」) ; Brown, D. J.、The Chemistry of Heterocyclic Compoundsにおける「The Pyrimidines」、52巻 (Weissberger, A. および Taylor, E. C. 編集)、1994年 John Wiley & Sons 社、ニューヨーク、Heterocyclic Compoundsにおける 1-1509 頁 (「Brown IV」) ; Kenner, G. W. および Todd, A. 6巻 (Elderfield, R. C. 編集)、1957年 John Wiley、ニューヨーク、7章 (ピリミジン類) ; Paquette, L. A.、Principles of Mode

30

40

50

rn Heterocyclic Chemistry、1968年W. A. Benjamin社、ニューヨーク、1-401頁（ウラシル合成313頁、315頁；ピリミジンジアミン合成313-316頁；アミノピリミジンジアミン合成315頁）；Joule, J. A.、Mills, K. およびSmith, G. F.、Heterocyclic Chemistry、第3版、1995年ChapmanおよびHall、ロンドン、英国、1-516頁；Vorbrueggen, H. およびRuh-Pohlenz, C.、Handbook of Nucleoside Synthesis、John Wiley & Sons、ニューヨーク、2001年、1-631頁（アシル化によるピリミジン類の保護、90-91頁；ピリミジン類のシリル化、91-93頁）；Joule, J. A.、Mills, K. およびSmith, G. F.、Heterocyclic Chemistry、第4版、2000年Blackwell Science社、オックスフォード、英国、1-589頁；およびComprehensive Organic Synthesis、1-9巻（Trost, B. M. およびFleming, I. 編集）、1991年、Pergamon Press、オックスフォード、英国。
【0390】

当業技術者であれば判ることであるが、本明細書に記載された2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、保護基でマスクできる官能基を含むことができる。このようなプロドラッグは、必ずしも必要ではないが、通常、活性化化合物に変換されるまで生理的に不活性である。実際、本発明に記載された多くの2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物には、加水分解できるか、または他に使用条件下で開裂できるプロ部分を含む。例えば、エステル基は、胃の酸性条件に曝された場合、一般に酸性触媒の加水分解を受けて親のカルボン酸を生成するか、または腸管または血液の塩基性条件に曝された場合、塩基性触媒の加水分解を受ける。したがって、対象に経口投与された場合、エステル部分を含む2, 4-置換ピリミジンジアミン化合物は、エステル形態が生理的に活性であるかどうかにかかわらず、それらの対応するカルボン酸のプロドラッグを考慮し得る。

【0391】

プロ基類が代謝される機序は重要ではなく、例えば、上記のとおり胃の酸性条件下で加水分解により、および／または体内の消化管および／または組織または臓器に存在する酵素により引き起こすことができる。実際、プロ基類は、体内の特定の部位において代謝されるように選択できる。例えば、多くのエステル類は、胃に見られる酸性条件下で開裂される。活性な2, 4-ピリミジンジアミン化合物に対して胃内で化学的に開裂されるように設計されたプロドラッグは、このようなエステル類などのプロ基を使用できる。あるいは、プロ基は、ATPアーゼおよびキナーゼなどエステラーゼ類、アミダーゼ類、リボラーゼ類、ホスファターゼ類などの酵素存在下で代謝されるように設計できる。インビボで代謝できる結合を含むプロ基は周知であり、例えば、限定はしないが、エーテル類、チオエーテル類、シリルエーテル類、シリルチオエーテル類、エステル類、チオエステル類、カーボネート類、チオカーボネート類、カルバメート類、チオカルバメート類、尿素類、チオ尿素類、カルボキサミド類などが挙げられる。幾つかの場合において、例えば、肝臓のチトクロームP450などの酸化酵素により代謝可能な基に酸化される「前駆体」基を選択できる。

【0392】

プロドラッグにおいて、任意の利用できる官能基部分は、プロ基によりマスクしてプロドラッグを生成できる。プロ部分に包含されるプロ基によりマスクできる2, 4-ピリミジンジアミン化合物内の官能基としては、限定はしないが、アミン類（第一級および第二級）、ヒドロキシル類、スルファニル類（チオール類）、カルボキシル類などが挙げられる。所望の使用条件下で開裂できるプロ部分を生成するために、このような官能基をマスクするのに好適な種々のプロ基は、当業界に公知である。これらプロ基の全てを単独で、または組合わせてプロドラッグに含ませることができる。

【0393】

2, 4-ピリミジンジアミン化合物およびこの化合物を使用する方法の幾つかの実施形

10

20

30

40

50

態において、プロ基は、例えば、2, 4-ピリミジンジアミン部分のN2窒素原子、2, 4-ピリミジンジアミン部分のN4窒素原子、および／または2, 4-ピリミジンジアミン化合物上の置換基に含まれる第一級または第二級窒素原子など、任意の利用できる第一級または第二級アミンに結合できる。

【0394】

2, 4-ピリミジンジアミン化合物および化合物を使用する方法の特定の実施形態において、本明細書に記載されたプロドラッグは、2, 4-ピリミジンジアミン部分のN4において、1つ以上の：二環式環の窒素原子、2, 4-ピリミジンジアミン部分のN2窒素、および／または2, 4-ピリミジンジアミン部分のN4窒素における少なくとも1つのプロ基を含む置換または非置換窒素含有二環式環により置換される2, 4-ピリミジンジアミン化合物である。

10

【0395】

上記のとおり、生物活性基、例えば、本明細書に記載された2, 4-置換ピリミジンジアミン類を生じさせるために、例えば、胃内に見られる酸性条件下、および／またはインビボで見られる酵素による、所望の使用条件下で代謝できるという条件であれば、プロ基の本性は重要ではない。したがって、当業技術者であれば判ることであるが、該プロ基が公知のまたは将来発見されるヒドロキシル、アミンまたはチオール保護基のいずれをも実質的に含むことができる。好適な保護基の非限定例としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis、Greene & Wuts、第2版、John Wiley & Sons、ニューヨーク、1991年（特に10-142頁（アルコール類）、277-308頁（チオール類）および309-405頁（アミン類）、それらの開示は参照として本明細書に組み込まれている）に見ることができる。

20

【0396】

さらに、プロ基の本性もまた、プロドラッグに所望の特性を付与するように選択できる。例えば、親油性基は、水溶性を減少させるために使用でき、親水性基は、水溶性を増加させるために使用できる。この方法において、特に選択された投与様式に適合したプロドラッグを得ることができる。プロドラッグはまた、例えば、改善された受動的腸管吸収、改善された輸送媒介腸管吸収、高速代謝に対する保護（緩徐放出プロドラッグ）など、他の性質をプロドラッグに付与するように設計できる。これらの特性をプロドラッグに付与できる基は周知であり、例えば、Ettmayerら、2004年、J. Med. Chem. 47 (10) : 2393-2404頁に記載されており、その開示は参照として本明細書に組み込まれている。これらの参考文献に記載された種々の基の全ては、本明細書に記載されたプロドラッグに利用できる。

30

【0397】

上記のとおり、プロドラッグはまた、活性薬物と比較してプロドラッグの水溶性を増加させるために選択できる。したがって、プロ基は、薬物分子に改善された水溶性を付与するのに好適な基を含むか、または好適な基であり得る。このような基は周知であり、例えば、限定はしないが、1つ以上のアミン、アルコール、カルボン酸、リン酸、糖、アミノ酸、チオール、ポリオール、エーテル、チオエーテルおよび四級アミン塩により置換されたアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、またはシクロヘテロアルキル基などの親水性基が挙げられる。

40

【0398】

所望の投与様式に好適な任意の特定のプロ基は、生化学的アッセイにおいて確認できる。例えば、プロドラッグは、特定の組織または臓器への注射により投与され、組織または臓器に発現される種々の酵素の本性が公知である場合、特定のプロドラッグは、単離酵素による生化学的アッセイの代謝に関して試験することができる。あるいは、特定のプロドラッグは、組織および／または臓器抽出物による活性な2, 4-ピリミジンジアミン化合物への代謝に関して試験できる。組織および／または臓器抽出物の使用は、標的組織または臓器に発現される酵素の本性が未知であるか、または単離酵素が好適に利用できない場

50

合に特に好適と思われる。当業技術者は、このようなインビトロ試験を用いて特定の適用に好適な代謝性質（動態など）を有するプロ基を容易に選択できるであろう。もちろん、具体的なプロドラッグもまた、インビトロ動物モデルにおける好適な代謝に関して試験することができるであろう。

【0399】

多数の参考文献は、例えば、E t t m a y e r ら、上記文献および B u n g a a r d ら、（1989）J. Med. Chem. 32（12）：2503－2507頁など、プロドラッグの使用および合成を教示する。さらに、2，4－ピリミジンジアミン類のプロドラッグの調製および使用は、標題が「P y r i m i d i n e d i a m i n e P r o d r u g s a n d t h e i r U s e s」で、2005年2月18日に出願された米国特許仮出願第60／654，620号に教示されており、その開示は、参照としてその全体が本明細書に組み込まれている。

【0400】

（I V．実施例）

本発明は、本発明を純粋に模範となるように意図されている以下の実施例を参照することによりさらに理解される。本発明は、本発明の一態様の事例としてのみが目的で、例示された実施形態により範囲を限定するのではない。機能的に等しいいずれの方法も本発明の範囲内に入る。本明細書に記載されたこれらに加えて本発明の種々の修飾は、前述の説明および添付の図面により当業者にとって明らかになるであろう。このような修飾は、添付の請求項の範囲内に入る。

【0401】

下記の実施例ならびに本出願を通して、以下の略語は、以下の意味を有する。定義されていない場合、その用語は、一般に受け入れられている意味を有する。

T F A＝トリフルオロ酢酸

M e O H＝メタノール

E t O＝エタノール

m L＝ミリリットル

m m o l＝ミリモル

D C MまたはC H ₂ C l ₂＝メチレンクロリド

M＝モル

D M S O＝ジメチルスルホキシド

s＝シングレット

d＝ダブルレット

t＝トリプレット

q＝クワルテット

m＝マルチプレット

d d＝ダブルダブルレット

b r＝ブロード

M S＝マススペクトラム

L C＝液体クロマトグラフィ

P d／C＝パラジウム炭素

H C l＝塩酸

u L＝マイクロリットル

h＝時間

K ₂ C O ₃＝炭酸カリウム

g＝グラム

d＝日

R Tまたはr t＝室温

m g＝ミリグラム

a q＝水性

THF = テトラヒドロフラン
 NaOH = 水酸化ナトリウム
 EtOAc = 酢酸エチル
 NH₃ = アンモニア
 DMF = ジメチルホルムアミド
 DMAc = ジメチルアミノピリジン
 TEA = トリエチルアミン
 tBuOH = *t*-ブタノール
 Cs₂CO₃ = 炭酸セシウム
 iPrOH = イソプロパノール
 H₂O₂ = 過酸化水素
 HPLC = 高圧液体クロマトグラフィ
 Na₂SO₄ = 硫酸ナトリウム
 psi = ポンド／平方インチ
 NH₄Cl = 塩化アンモニウム
 Cu₂O = 酸化第一銅
 N = 規定
 NH₄OH = 水酸化アンモニウム
 POCl₃ = オキシ塩化リン
 H₂O = 水
 NaOMe = ナトリウムメトキシド
 NaHCO₃ = 重炭酸ナトリウム
 μM = マイクロモル

10

20

【実施例】

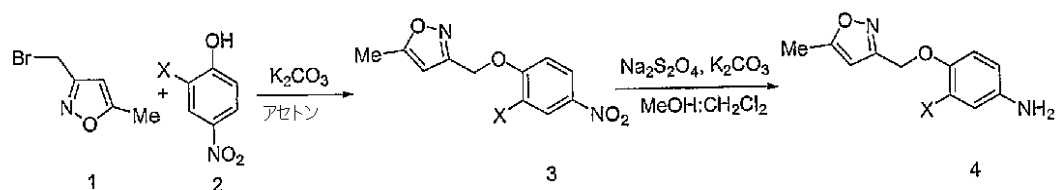
【0402】

(実施例1)

【0403】

【化98】

30



5-メチル-3-(4-ニトロフェノキシメチル)イソキサゾール (3、X=H)

還流冷却器、磁気攪拌バー、およびN₂導入口を有するラバーセブタムで具備された乾燥反応フラスコに、乾燥アセトン (100 mL) 中、4-ニトロフェノール (2、X=H) (1.57 g、11.36 mmol)、無水K₂CO₃ (1.58 g、12 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (200 mg) を入れた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。この不均一混合物に、3-(ブロモメチル)-5-メチルイソキサゾール (2.0 g、11.36 mmol) を室温に加え、次いで反応混合物を一晩還流した。室温に冷却後、反応混合物をろ過し、アセトン (50 mL) で洗浄し、ろ液を組合わせて減圧濃縮した。生じた固体をヘキサンで溶出するシリカゲルカラム、次いでこの極性をヘキサン中40% EtOAcまで徐々に増加して精製すると、2.59 g (97%) の所望の5-メチル-3-(4-ニトロフェノキシメチル)イソキサゾール (3、X=H) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.19 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.04 (d, 2H, J=9.6 Hz), 6.18 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); LCMS (m/z) : 235 (MH⁺)。

50

【0404】

3-(4-アミノフェノキシメチル)-5-メチル-イソキサゾール(4、X=H)
 5-メチル-3-(4-ニトロフェノキシメチル)イソキサゾール(3、X=H)(2.59 g、11.07 mmol)をMeOH:CH₂Cl₂(1:1、600 mL)に溶解した。硫化水素ナトリウム(11.93 g、68.5 mmol)およびK₂CO₃(9.55 g、69 mmol)の水溶液(77 mL)を、窒素下、30分かけて滴下により加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、有機溶媒を減圧留去し、水(200 mL)希釈し、CH₂Cl₂(3x300 mL)抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。生じた生成物を最後に高度真空下で乾燥すると1.03 g(46%)の5-メチル-3-(4-アミノフェノキシメチル)-イソキサゾール(4、X=H)(4、X=H)を得た。¹H NMR(CDCl₃): δ 6.78(d, 2H, J=8.7 Hz), 6.61(d, 2H, J=8.4 Hz), 6.07(s, 1H), 5.01(s, 2H), 3.44(s, 2H), 2.40(s, 3H); LCMS(m/z): 205(MH⁺)。 10

【0405】

以下の化合物を、実施例1と同様の様式で作製した。

【0406】

5-メチル-3-(2-メチル-4-ニトロフェノキシメチル)イソキサゾール(3、X=CH₃)
¹H NMR(CDCl₃): δ 8.08(d, 1H, J=2.7 Hz), 8.04(s, 1H), 6.96(d, 1H, J=8.7 Hz), 6.08(s, 1H), 5.21(s, 2H), 2.44(s, 3H), 2.30(s, 3H); LCMS(m/z): 249(MH⁺)。 20

【0407】

3-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシメチル)-5-メチルイソキサゾール(3、X=F)
 LCMS: 純度: 98%; MS(m/e): 254(MH⁺)。

【0408】

3-(4-アミノ-2-メチルフェノキシメチル)-5-メチルイソキサゾール(4、X=CH₃)
¹H NMR(CDCl₃): δ 6.70(d, 1H, J=8.7 Hz), 6.52(d, 1H, J=2.7 Hz), 6.45(dd, 1H, J=2.7および8.4 Hz), 6.07(s, 1H), 5.00(s, 2H), 3.39(s, 2H), 2.41(s, 3H), 2.17(s, 3H); LCMS(m/z): 219(MH⁺)。 30

【0409】

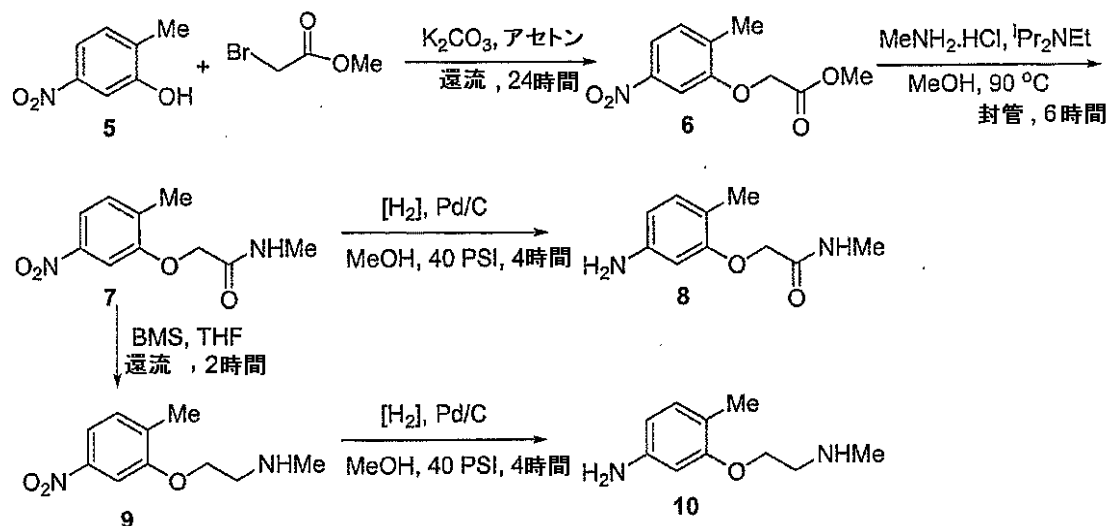
3-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシメチル)-5-メチルイソキサゾール(4、X=F)
 LCMS: 純度: 89%; MS: 224(MH⁺)。

【0410】

(実施例2)

【0411】

【化 9 8 - 1】



10

4-メチル-3-メトキシカルボニルメチレンオキシニトロベンゼン (6)

還流冷却器と、磁気攪拌バーと、窒素導入口とを備える反応フラスコを、2-メチル-5-ニトロフェノール (5) (5.0 g、32.6 mmol)、 K_2CO_3 (4.51 g、32.6 mmol) およびアセトン (35 mL) を用いて充填した。この不均一混合物に、室温にてブromo酢酸メチル (2.7 mL、29.34 mmol) を添加し、次いで24時間にわたって還流した。冷却の際、その反応混合物を、氷水 (200 mL) 上に注いだ。破碎した固体を、濾過し、水によって洗浄し (3 × 50 mL)、そして高真空下で乾燥して、7.0 g の4-メチル-3-メトキシカルボニルメチレンオキシニトロベンゼン (6) を得た。LCMS：純度：95%；MS (m/z)：226 (MH⁺)。 20

【0412】

4-メチル-3-メチルアミノカルボニルメチレンオキシニトロベンゼン (7)

メタノール (100 mL) 中の4-メチル-3-メトキシカルボニルメチレンオキシニトロベンゼン (6) (7.0 g、31 mmol) と、塩酸メチルアミン (20.93 g、310 mmol) と、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (28 mL、155 mmol) との混合物を、圧力チューブにおいて90 °Cにて6時間にわたって攪拌した。その反応を、室温まで冷却し、そしてに水 (1リットル) によって希釈した。得られた固体を、濾過し、水によって洗浄し (3 × 150 mL)、そして乾燥して、6 g の4-メチル-3-メチルアミノカルボニルメチレンオキシニトロベンゼン (7) を得た。LCMS：純度：98%；MS (m/z)：225 (MH⁺) 30

4-メチル-3-メチルアミノカルボニルメチレンオキシアニリン (8)

4-メチル-3-メチルアミノカルボニルメチレンオキシニトロベンゼン (7) (1.0 g) の水素添加を、メタノール (50 mL) 中の10% Pd/C (100 mg) を使用して40 PSIにて4時間にわたって行なって、触媒の濾過および減圧下での溶媒の除去後に0.8 g の4-メチル-3-メチルアミノカルボニルメチレンオキシアニリン (8) を得た。LCMS：純度：93%；MS (m/e)：195 (MH⁺)。 40

【0413】

4-メチル-3-(2-メチルアミノ)エチルオキシニトロベンゼン (9)

還流冷却器と、磁気攪拌バーと、および窒素導入口とを備える乾燥した反応フラスコを、4-メチル-3-メチルアミノカルボニルメチレンオキシニトロベンゼン (7) (0.5 g、2.23 mmol) およびTHF (5 mL) を用いて充填した。得られた懸濁液を、0 °Cまで冷却し、そしてそれに、5分間にわたってボランメチルスルフィド錯体 (3.3 mL、2 M) を添加し、次いでその反応混合物を、室温にし、次いで2時間にわたって還流した。真空下での溶媒の除去後、メタノールの添加を、慎重に行なった (注意！メタノールは、残留／未反応ボランメチルスルフィド錯体) と激しく反応する)。得られたメ 50

タノール溶液を、室温にて30分間にわたって攪拌し、そしてメタノールおよび揮発物を、減圧下で除去した。このプロセスを、2回繰り返した。次いで、そのメタノール性溶液を、4N HCl（ジオキサン（4.4mmol、1.1mL）における）によって処理し、次いで、60℃にて2.5時間にわたって加熱した。その溶媒を、減圧下で除去した。その混合物を、2M NH₃/メタノール（8.8mmol、4.4mL）によって処理し、次いで、その溶媒を、減圧下で除去した。その残留生成物を、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン、次にヘキサン中での20%酢酸エチルを用いて溶出させた）して、0.350gの4-メチル-3-（2-メチルアミノ）エチルオキシニトロベンゼン（9）を得た。LCMS：純度：92%；MS（m/z）：211（MH⁺）。

【0414】

4-メチル-3-（2-メチルアミノ）エチルオキシアニリン（10）

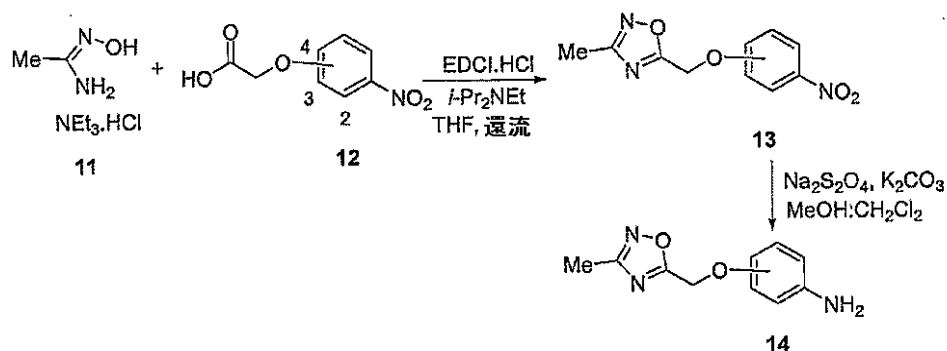
4-メチル-3-（2-メチルアミノ）エチルオキシニトロベンゼン（9）（0.5g）の水素添加を、メタノール（20mL）中の10% Pd/C（50mg）を使用して40psiにて4時間にわたって行なって、0.350gの4-メチル-3-（2-メチルアミノ）エチルオキシアニリン（10）を得た。LCMS：純度：90%；MS（m/z）：181（MH⁺）。

【0415】

（実施例3）

【0416】

【化98-2】



アセトアミドオキシム・トリエチルアミン塩酸塩（11）
塩酸ヒドロキシルアミン（3.38g、48.64mmol）およびトリエチルアミン（NEt₃）（5.1g、7.0mL、50.4mmol）を、MeOH（10mL）中のアセトニトリル（2.0g、2.54mL、48.72mmol）の攪拌した溶液に室温にて添加し、次いで3日間にわたって還流した。その溶媒を、減圧下で除去し、次いで高真空下で乾燥して、所望のアセトアミドオキシムトリエチルアミン塩酸塩（11）を白色の結晶性固体として得た。

【0417】

3-メチル-5-（4-ニトロフェノキシメチル）-1,2,4-オキサジアゾール（13a）

無水テトラヒドロフラン（THF）（250mL）中の、4-ニトロフェノキシ酢酸（12）（2.25g、11.4mmol）とアセトアミドオキシムトリエチルアミン塩酸塩（11、5.85g、27.62mmol）とEDCI·HCl（4.37g、22.79mmol）とジイソプロピルエチルアミン（7.42g、10mL、57.40mmol）との混合物を、18時間にわたって還流した。次いで、不均一な褐色の反応混合物を、水によってクエンチし、そしてEtOAc（3×300mL）によって抽出した。合わせた有機層を、連続して、水性の炭酸水素ナトリウム（NaHCO₃）およびブラインによって洗浄した。得られた有機相を、無水Na₂SO₄で乾燥し、そして溶媒を、ロータリーエバポレーターを使用することによって除去した。得られた残留物を、シリカゲル

10

20

30

40

50

カラムクロマトグラフィによって精製して、1.62 g (60%) の所望の生成物、3-メチル-5-(4-ニトロフェノキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール(13a) を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.24 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.08 (d, 2H, J=8.8 Hz), 5.36 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); LCMS (m/z): 236 (MH⁺)。

【0418】

5-(4-アミノフェノキシメチル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(14a)

実施例1に記載した手順によって調製した。¹H NMR (CDCl₃): δ 6.82 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.63 (d, 2H, J=8.8 Hz), 5.15 (s, 2H), 3.38 (br s, 2H), 2.41 (s, 3H); LCMS (m/z): 206 (MH⁺)。

10

【0419】

以下の化合物を、実施例3と同様の様式にて作製した。

【0420】

3-メチル-5-(3-ニトロフェノキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール(13b)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.92 (dd, 1H, J=0.9および1.9 Hz), 7.89 (dd, 1H, J=0.9および2.1 Hz), 7.83 (t, 1H, J=2.1 Hz), 7.33 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); LCMS (m/z): 236 (MH⁺)。

20

【0421】

5-(3-アミノフェノキシメチル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール(14b)

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.05 (t, 1H, J=8.4 Hz), 6.36-6.29 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 3.69 (br s, 2H), 2.42 (s, 3H); LCMS (m/z): 206 (MH⁺)。

【0422】

3-メチル-5-(4-ニトロフェネチル)-1,2,4-オキサジアゾール

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.15-8.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.56-7.53 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), および2.28 (s, 3H)。

30

【0423】

4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル]アニリン

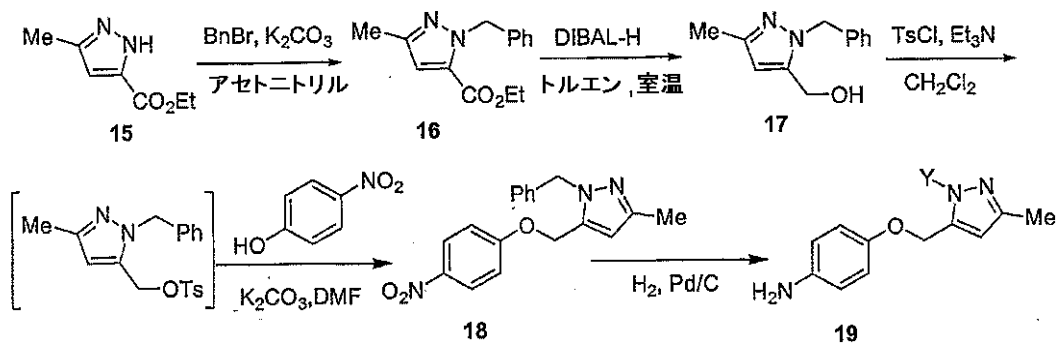
LCMS: 純度: 91%; MS (m/e): 204 (M⁺)。

【0424】

(実施例4)

【0425】

【化 9 8 - 3】



10

エチル-1-ベンジル-3-メチルピラゾール-5-カルボキシレート (16)

エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (15) (0.50 g、3.2 mmol) と、臭化ベンジル (0.48 mL、4.0 mmol) と、 K_2CO_3 (0.90 g、6.5 mmol) とのアセトニトリル (8.0 mL) 混合物を、室温にて一晩攪拌した。その反応混合物を、水 (50 mL) によって希釈し、そしてジクロロメタンによって抽出した。合わせた有機層を、ブラインによって洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下での溶媒の除去後、その残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ [シリカゲル、酢酸エチルとヘキサンとの混合物 (0% から 15% までの勾配をなす EtOAc/ヘキサン) によって溶出させる] によって精製して、0.30 g のエチル-1-ベンジル-3-メチルピラゾール-5-カルボキシレート (16) を得た。¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.30–7.22 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS : 純度 : 99%; MS (m/z) : 345 (MH⁺)。 20

【0426】

4-[(1-ベンジル-3-メチルピラゾール-5-イル)メチレンオキシ]ニトロベンゼン (18)

0℃における無水トルエン (6.0 mL) 中のエチル-1-ベンジル-3-メチルピラゾール-5-カルボキシレート (16) (0.30 g、1.2 mmol) の懸濁液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H) (トルエン中に 3.4 mL、3.4 mmol、1M) を滴下した。次いで、その反応混合物を、室温にて1時間にわたって攪拌した。その反応混合物を、エーテル (50 mL) によって希釈し、次いでロッシェル塩 (50 mL、0.5M) によって希釈し、次いで室温にて2時間にわたって激しく攪拌した。その水層を、分離し、そしてエーテルによってさらに抽出した。合わせた有機層を、ブラインによって洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後に得られた粗生成物 17 (0.23 g) を、さらに精製することなく使用した。 30

【0427】

上記生成物 17 (0.23 g、1.0 mmol) を、無水ジクロロメタン (8.0 mL) に懸濁し、そしてこの溶液に、トリエチルアミン (0.29 mL、2.1 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (5 mg、0.04 mmol) および p-トルエンスルホンクロリド (0.21 g、1.1 mmol) を添加した。次いで、その反応混合物を、室温にて3.5時間にわたって攪拌し、次いで、ジクロロメタン (10 mL) および飽和 NH₄Cl (15 mL) によって希釈した。その有機層を、分離した、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。その粗生成物を、酢酸エチルとヘキサンとの混合物によって溶出するシリカゲルのパッド (0% から 5% までの勾配をなす EtOAc/ヘキサン) に通して、そのトシラートを黄色の油状物 (0.135 g) を得た。そのトシラート (0.135 g、0.379 mmol) を、無水ジメチルホルムアミド (DMF) (2.0 mL) 中の4-ニトロフェノール (66 mg、0.47 mmol) および K_2CO 50

3 (0.10 g, 0.76 mmol) と合わせた。次いで、その混合物を、65℃にて一晩攪拌した。その反応混合物を、室温まで冷却し、そして水(20 mL)に注ぎ、そして所望の生成物である4-[(1-ベンジル-3-メチルピラゾール-5-イル)メチレンオキシ]ニトロベンゼン(18)の得られた固体を、吸引濾過によって白色固体(0.155 g)として単離した。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.16 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.29-7.25 (m, 3H), 7.11-7.06 (m, 2H), 6.83 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), および 2.34 (s, 3H)。

【0428】

4-[(1-ベンジル-3-メチルピラゾール-5-イル)メチレンオキシ]アニリン (19、Y=ベンジル)

10

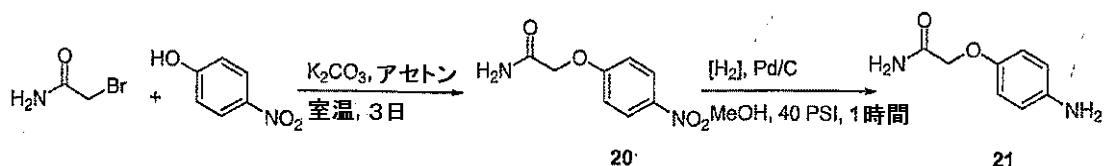
LCMS: 純度: 85%; MS (m/e): 294 (MH⁺)。

【0429】

(実施例5)

【0430】

【化98-4】



20

4-アミノカルボニルメチレンオキシニトロベンゼン (20)

4-ニトロフェノール(10 g)、ブromoアセトアミド(10 g)およびK₂CO₃(15 g)を、アセトン(30 mL)に懸濁した。その黄色の溶液を、室温にて3日間わたって攪拌した。その反応混合物を、蒸留水によって希釈し、そしてアセトンを、減圧下で除去した。淡黄色の沈殿物を、濾過によって回収し、水(3×100 mL)によって洗浄し、そして乾燥して、4-アミノカルボニルメチレンオキシニトロベンゼン(20)(11.5 g)を固体として得た。

【0431】

30

4-(アミノカルボニルメチレンオキシ)アニリン(21)

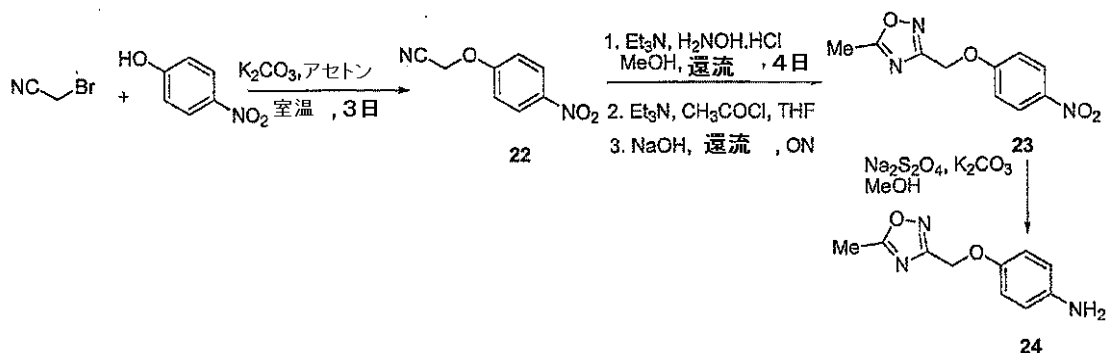
4-アミノカルボニルメチレンオキシニトロベンゼン(20)(5 g)を、メタノール(50 mL)に溶解し、そしてそれに、10% Pd-C(500 mg)を添加した。その反応混合物を、水素雰囲気下(約40 psi)で1時間にわたって反応させた。触媒を、セライトのパッドを通して濾取した。その濾過液を、減圧下で濃縮して、4-(アミノカルボニルメチレンオキシ)アニリン(21)を白色固体として得た。

【0432】

(実施例6)

【0433】

【化98-5】



40

50

4-シアノメチレンオキシニトロベンゼン (22)

4-ニトロフェノール (10 g)、プロモアセトニトリル (6 mL) および K_2CO_3 (15 g) を、アセトン (100 mL) に懸濁した。その黄色の溶液を、室温にて一晩攪拌した。その反応混合物を、水 (100 mL) によって希釈し、そしてアセトンを、減圧下で除去した。その淡黄色の沈殿を、濾過によって回収し、蒸留水 (3×100 mL) によって洗浄し、そして乾燥して、4-シアノメチレンオキシニトロベンゼン (22) を得た。

【0434】

4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチレンオキシニトロベンゼン (23)

4-シアノメチレンオキシニトロベンゼン (22) (8 g) を、メタノール (50 mL) に溶解し、そしてその溶液に、ヒドロキシアミン HCl (3.4 g) およびトリエチルアミン (9.4 mL) を添加した。その反応混合物を、4日間にわたって還流し、そしてその溶媒を、減圧下で除去した。その残留物を、THF (50 mL) に再溶解した。その溶液に、塩化アセチル (AcCl) (23 mL) およびトリエチルアミン (50 mL) を添加した。その反応混合物を、室温にて一晩攪拌し、次いで水 (30 mL) および NaOH (18 g) を添加した。その反応溶液を、一晩還流し、そして水 (200 mL) によって希釈した。その水溶液を、EtOAc (2×150 mL) によって抽出した。分離後、合わせた EtOAc 層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで溶媒を、減圧下で除去した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ (EtOAc/ヘキサン = 1/2 (v/v)、1/1、EtOAc) によって精製し、そして EtOAc およびヘキサンから再結晶して、4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチレンオキシニトロベンゼン (23) から得た。

【0435】

4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシアニリン (24)

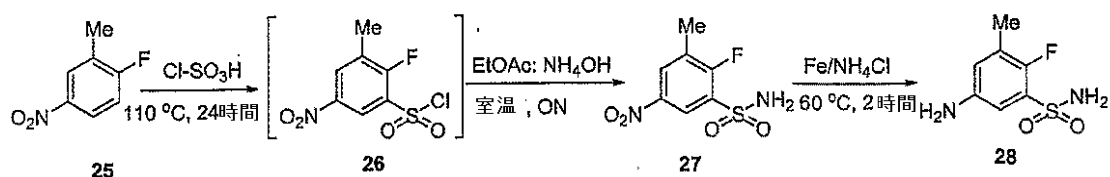
4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メチレンオキシニトロベンゼン (1 g) を、THF (40 mL) および水 (40 mL) に溶解した。重亜硫酸ナトリウム (3.8 g)、炭酸水素ナトリウム (1.4 g)、および K_2CO_3 (1.8 g) を、その溶液に添加した。その溶液を、室温にて30分間にわたって攪拌し、そして水 (80 mL) によって希釈した。その水溶液を、EtOAc (2×100 mL) によって抽出した。次いで、その有機層を、合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を、減圧下で除去して、4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシアニリン (24) を得た。

【0436】

(実施例7)

【0437】

【化98-6】



3-クロロスルホニル-4-フルオロ-5-メチルニトロベンゼン (26)

攪拌バーと、還流冷却器と、窒素導入口とを備える乾燥した反応フラスコを、4-フルオロ-3-メチルニトロベンゼン (25) (3.10 g, 20 mmol) を用いて充填した。これに0℃にて、15分間の期間にわたってクロロスホン酸 (5.29 mL, 80 mmol) を滴下した。その均一溶液を室温にした後、その溶液を、110℃にて24時

間にわたって攪拌した。次いで、得られたスラリーを、氷水（100 g m）上に注ぎ、ジエチルエーテル（3×75 mL）によって抽出し、そしてその有機相を、水（75 mL）によって洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いで、その溶媒を、減圧下で除去して、対応する塩化スルホン誘導体（26）を与え、それを、さらに精製することなく使用した。

【0438】

3-アミノスルホンル-4-フルオロ-5-メチルニトロベンゼン（27）

化合物26の得られた油性残留物を、酢酸エチル（100 mL）中に採取し、そして水酸化アンモニウム（100 mL、30%水溶液）と一緒に室温にて一晩攪拌した。酢酸エチル層を分離した後、水層を、酢酸エチル（2×50 mL）によって抽出した。有機層を、合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてその溶媒を、真空下で除去した。その暗色の油性残留物を、クロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン、次いでヘキサン中の10%、20%、50%までの酢酸エチル）して、3-アミノスルホンル-4-フルオロ-5-メチルニトロベンゼン（27）を与えた。LCMS：純度：89%；MS（m/z）：235（MH⁺）。

【0439】

3-アミノスルホンル-4-フルオロ-5-メチルアニリン（28）の合成

3-アミノスルホンル-4-フルオロ-5-メチルニトロベンゼン（27）（0.5 g、2 mmol）のエタノール：水（50 mL、各々）からなる不均一溶液に、鉄粉（1.08 g、20 mmol）および塩化アンモニウム（1.08 g、20 mmol）を室温にて添加した。次いで、得られた不均一混合物を、60℃にて2時間にわたって攪拌し、セライトを通して濾過（熱時）し、エタノール（2×50 mL）によって洗浄し、次いでその溶媒を、減圧下で除去した。水による希釈の際の残留物を、酢酸エチル（3×50 mL）によって抽出し、そしてその有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮して、3-アミノスルホンル-4-フルオロ-5-メチルアニリン（28）を得た。LCMS：純度：85%；MS（m/z）：205（MH⁺）。

【0440】

3-アミノスルホンル-4-フルオロアニリン

ジクロロメタン（6 mL）およびメタノール（3 mL）中の3-アミノスルホンル-4-フルオロニトロベンゼン（360 mg、1.62 mmol）の溶液に、10% Pd/C（36 mg）を添加し、水素雰囲気下で50 psiにて15分間にわたって振盪した。その混合物を、セライトを通して濾過し、そしてそのケーキを、メタノール（5 mL）によって洗浄した。合わせた有機溶媒を、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。その粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：ヘキサン 1：1）によってさらに精製して、240 mgの5-アミノ-2-フルオロベンゼンスルホンアミドを淡黄色の固体として得た。¹H NMR（DMSO-d₆）：δ 7.38（s, 2H），7.03-6.94（m, 2H），6.70-6.66（m, 1H），5.33（s, 1H）。

【0441】

以下の化合物を、実施例7と同様の様式で作製した。

【0442】

3-アミノスルホンル-4-メチルニトロベンゼン

LCMS：純度：95%；MS（m/e）：217（MH⁺）。

【0443】

3-アミノスルホンル-4-フルオロニトロベンゼン

¹H NMR（DMSO-d₆）：δ 8.53-8.50（m, 2H），8.04（s, 2H），および7.77-7.70（m, 1H）。

【0444】

3-アミノスルホンル-4-クロロ-5-メチルニトロベンゼン

LCMS：純度：86%；MS（m/e）：252（MH⁺）。

【0445】

3-アミノスルホニル-5-クロロ-4-メチルニトロベンゼン
LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 252 (MH⁺).

【0446】

3-アミノスルホニル-4-メチルアニリン
LCMS: 純度: 87%; MS (m/e): 187 (MH⁺).

【0447】

3-アミノスルホニル-4-クロロ-5-メチルアニリン:
LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 222 (MH⁺).

【0448】

3-アミノスルホニル-5-クロロ-4-メチルアニリン
LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 222 (MH⁺).

【0449】

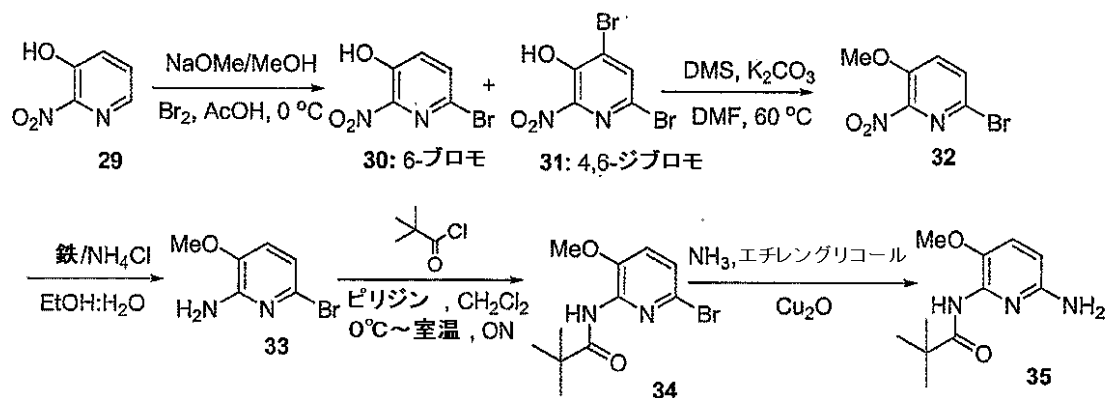
3-アミノスルホニル-4-クロロアニリン
LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 239 (MH⁺).

【0450】

(実施例8)

【0451】

【化98-7】



6-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-ニトロピリジン (30)

磁気攪拌バーと窒素導入口とを備える乾燥した反応フラスコを、3-ヒドロキシ-2-ニトロピリジン (29) (28 g、200 mmol) およびメタノール (560 mL) を用いて充填した。この均一混合物に、ナトリウムメトキシド (メタノール中の25重量%; 181 mmol、46.15 mL) を室温にて30分間の期間にわたって添加した。得られた溶液を、0°Cまで冷却し、そしてそれに、臭素 (10.31 mL、200 mmol) を15分間の期間にわたって添加した。次いで、その反応混合物を、0°Cにてさらに30分間にわたって攪拌した。その反応を、氷酢酸 (3.5 mL) によってクエンチし、次いでその反応混合物を、乾燥状態になるまで濃縮し、次いで水 (1リットル) によって希釈した。得られた固体を、濾過し、そして水 (2×100 mL) によって洗浄して、6-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-ニトロピリジン (30): 4,6-ジブロモ-3-ヒドロキシ-2-ニトロピリジン (31) の60:40混合物を得た。LCMS: MS (m/z): それぞれ、219 (MH⁺) および297 (MH⁺)。6-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-ニトロピリジン (30): 4,6-ジブロモ-3-ヒドロキシ-2-ニトロピリジン (31) の60:40混合物を、次の実験に関するように使用した。

【0452】

6-ブロモ-3-メトキシ-2-ニトロピリジン (32)

N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (20 mL) 中の6-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-ニトロピリジン (30): 4,6-ジブロモ-3-ヒドロキシ-2-ニトロピリジン (31) の不均一な60:40混合物 (2.18 g、10 mmol)、K₂CO₃ (2.08 g、15 mmol) に、硫酸ジメチル (DMS) (1.13 mL、12 mmol)

10

20

30

40

50

を添加し、そして得られた混合物を、60℃にて24時間にわたって攪拌した。その反応混合物を、氷水(100mL)上に注ぎ、酢酸エチル(3×50mL)によって抽出し、そしてその有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次いでその溶媒を、減圧下で除去して、6-ブロモ-3-メトキシ-2-ニトロピリジン(32)を与えた。LCMS: 純度: 92%; MS (m/z): 233 (MH⁺)。

【0453】

2-アミノ-6-ブロモ-3-メトキシピリジン(33)

6-ブロモ-3-メトキシ-2-ニトロピリジン(32)(2.32g、10mmol)のエタノール:水(40mL、各々)からなる不均一溶液に、鉄粉(2.8g、50mmol)を添加し、次いで室温にて塩化アンモニウム(2.64g、50mmol)を添加した。次いで、得られた不均一混合物を、70~75℃にて15分間にわたって攪拌し、セライトを通して濾過(熱時)し、エタノール(2×50mL)によって洗浄し、次いで溶媒を、減圧下で除去した。水による希釈の際に残留物は、固体を与え、その固体を、濾過によって単離して、2-アミノ-6-ブロモ-3-メトキシピリジン(33)を得た。LCMS: 純度: 95%; MS (m/z): 203 (MH⁺)。

【0454】

6-ブロモ-2-(tert-ブチルカルボニル)アミノ-3-メトキシピリジン(34)

窒素導入口と磁気攪拌バーとを乾燥した反応フラスコを、2-アミノ-6-ブロモ-3-メトキシピリジン(33)(0.170g、0.84mmol)、ピリジン(0.126mL、1.26mmol)およびCH₂Cl₂(5mL)を用いて充填した。これに、塩化ピバロイル(0.113mL、0.92mmol)を0℃にて添加し、次いでその反応混合物を、室温にて一晩攪拌した。次いでその反応を、水(25mL)によってクエンチし、CH₂Cl₂(2×25mL)によって抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を、減圧下で除去して、6-ブロモ-2-(tert-ブチルカルボニル)アミノ-3-メトキシピリジン(34)を与えた。LCMS: 純度: 80%; MS (m/z): 287 (MH⁺)。

【0455】

以下の化合物を、実施例1と同様の様式で作製した。

【0456】

5-メチル-3-(2-メチル-4-ニトロフェノキシメチル)イソキサゾール(3、X=CH₃)

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.08 (d, 1H, J=2.7Hz), 8.04 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J=8.7Hz), 6.08 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); LCMS (m/z): 249 (MH⁺)。

【0457】

3-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシメチル)-5-メチルイソキサゾール(3、X=F)

LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 254 (MH⁺)。

【0458】

3-(4-アミノ-2-メチルフェノキシメチル)-5-メチルイソキサゾール(4、X=CH₃)

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.70 (d, 1H, J=8.7Hz), 6.52 (d, 1H, J=2.7Hz), 6.45 (dd, 1H, J=2.7および8.4Hz), 6.07 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS (m/z): 219 (MH⁺)。

【0459】

3-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシメチル)-5-メチルイソキサゾール(4、X=F)

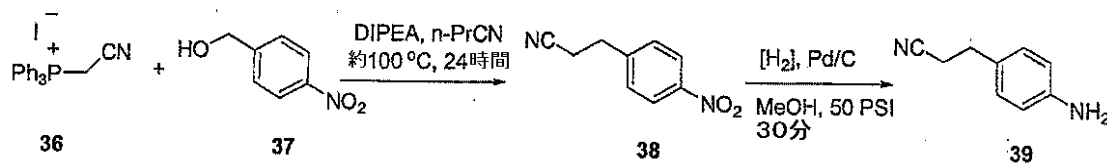
LCMS：純度：89%；MS：224 (MH⁺)。

【0460】

(実施例9)

【0461】

【化98-8】



10

3-(4-ニトロフェニル)プロパンニトリル (38)

4-ニトロベンジルアルコール (37) (1 g、6.53 mmol) とヨウ化(シアノメチル)トリメチルホスホニウム (36) (4 g、16.32 mmol) との混合物に、プロパンニトリル (32 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (2.5 g、19.58 mmol) を室温にて添加した。その混合物を、約100℃にて24時間にわたって加熱した。その反応を、水 (1 mL) によってクエンチし、次いで濃HCl (5 mL) を添加した。得られた反応混合物を、酢酸エチル (3×100 mL) によって抽出し、ブラインによって洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮して、暗褐色の固体を得た。その固体の粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸エチル：ヘキサン 1：1) によって精製して、740 mg の3-(4-ニトロフェニル)プロパンニトリル (38) を淡橙色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8.20–8.17 (dd, J=8.7 Hz, 2H), 7.59–7.56 (d, J=9.0 Hz, 2H), および3.06–3.01 (m, 2H)。

20

【0462】

3-(4-アミノフェニル)プロパンニトリル (39)

3-(4-ニトロフェニル)プロパンニトリル (38) (740 mg、4.2 mmol) を、触媒として10% Pd/Cを含むメタノール (100 mL) 中で実施例5で記載した手順を使用することによって還元して、3-(4-アミノフェニル)プロパンニトリル (39) を与えた。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 6.91–6.88 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.49–6.46 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), および2.66 (s, 4H)。

30

【0463】

ヨウ化(シアノメチル)トリメチルホスホニウム

窒素下における0℃のトルエン (1 mol L⁻¹、40 mL、40 mmol) 中のトリフェニルホスフィンの溶液を、トルエン (20 mL) とテトラヒドロフラン (20 mL) との混合物に添加した。次いで、ヨードアセトニトリル (2.8 mL、38.7 mmol) を、激しく攪拌しながら滴下した。次いで、氷浴を取り外し、そしてその混合物を、室温にてさらに40時間にわたって攪拌した。その混合物を、濾過し、そして固体を、トルエンによって洗浄し、そして減圧下で乾燥して、8 g のヨード(シアノメチル)トリメチルホスホニウムを淡黄色の固体として得た。LCMS (m/z) : 243.03 (M⁺)。

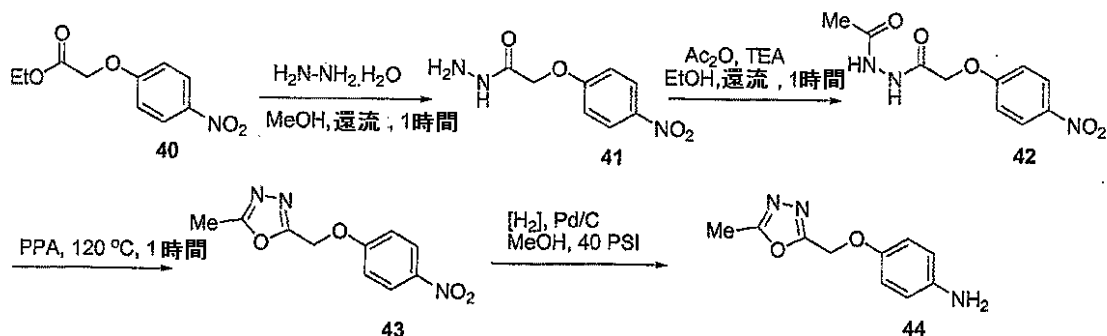
40

【0464】

(実施例10)

【0465】

【化 9 8 - 9】



10

2-(4-ニトロフェノキシ)アセチルヒドラジド (41)

メタノール (75 mL) 中のエチル 2-(4-ニトロフェノキシ)アセテート (40) (5 g、24 mmol) の溶液に、抱水ヒドラジン (11.8 mL、38 mmol) を室温にて添加し、次いで、その混合物を、1 時間にわたって還流した。その反応溶媒を、減圧下で除去して、残留物を与え、その残留物を、ジクロロメタン (30 mL) によって洗浄し、次いで蒸留水 (30 mL) およびエーテル (30 mL) によって洗浄した。得られた固体を、減圧下で乾燥して、5.7 g の 2-(4-ニトロフェノキシ)アセチルヒドラジド (41) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.41 (s, 1H), 8.20–8.17 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.15–7.12 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.34 (d, J=6.0 Hz, 2H)。

20

【0466】

N'-アセチル-2-(4-ニトロフェノキシ)アセチルヒドラジド (42)

エチルアルコール (500 mL) 中の 2-(4-ニトロフェノキシ)アセチルヒドラジド (41) (5.7 g、29.5 mmol) の溶液に、無水酢酸 (3.9 mL、41.3 mmol) およびトリエチルアミン (6.17 mL、44.3 mmol) を室温にて添加した。次いで、その反応混合物を、1 時間にわたって還流し、そして室温まで冷却した。得られた沈殿を、濾過によって回収し、そして冷エチルアルコール (2×50 mL) によって洗浄して、7.5 g の N'-アセチル-2-(4-ニトロフェノキシ)アセチルヒドラジド (42) をくすんだ白色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.84 (s, 1H), 8.21–8.18 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.17–7.14 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 1.90 (br s, 3H)。

30

【0467】

2-メチル-5-[(4-ニトロフェノキシ)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール (43)

N'-アセチル-2-(4-ニトロフェノキシ)アセチルヒドラジド (42) (7.5 g、29.4 mmol) の混合物を、ポリリン酸 (162 mL) に添加し、120 °C にて 1 時間にわたって加熱した。次いで、その反応混合物を、砕いた氷に注ぎ、そして酢酸エチル (3×300 mL) によって抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を、減圧下で除去した。得られた残留物を、ジクロロメタン (500 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウムの水溶液およびブラインによって洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、そのジクロロメタンを、減圧下で除去して、粗生成物を得た。その粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル : ヘキサン 3 : 1 v/v) によって精製して、2.4 g の 2-メチル-5-[(4-ニトロフェノキシ)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール (43) を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8.23–8.20 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.28–7.25 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), および 2.52 (s, 3H)。

40

【0468】

50

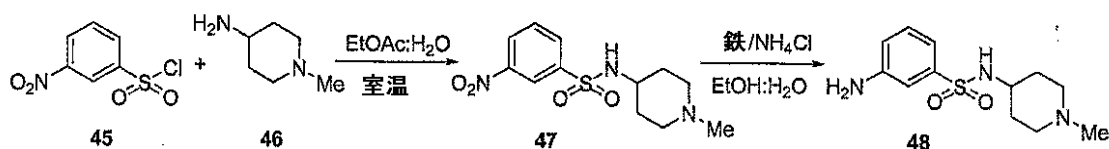
4-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチレンオキシ]ベンゼンアミン(44)

2-メチル-5-[(4-ニトロフェノキシ)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール(43)(1.21g、5.13mmol)を、実施例5で記載した手順を使用することによって還元して、1.02gの4-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチレンオキシ]ベンゼンアミン(44)を淡褐色の油状物として与えた。¹H NMR(CDC1₃): δ 6.85-6.82(d, J=9.0Hz, 2H), 6.65-6.62(d, J=9.0Hz, 2H), 5.132(s, 2H), および 2.56(s, 3H)。

(実施例11)

【0469】

【化98-10】



3-(N-4-メチルピペリジン-1-イル)アミノスルホニルニトロベンゼン(47)

0℃におけるテトラヒドロフラン(100mL)中の3-クロロスルホニルニトロベンゼン(45)(2.21g、10mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(1.93mL、15mmol)を添加し、次いでN-メチル-4-アミノピペリジン(46)(1.36g、12mmol)を添加し、次いで、その反応混合物を、室温にて2時間にわたって攪拌した。その反応を、水(50mL)によってクエンチし、30分間にわたって攪拌し、そしてそのテトラヒドロフラン層を、分離した。その有機溶液を、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、ジクロロメタン(200mL)中に入れ、炭酸水素ナトリウムの水溶液(2×100mL)によって洗浄し、次いでブラインによって洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を、減圧下で除去して、所望の生成物である3-(N-4-メチルピペリジン-1-イル)アミノスルホニルニトロベンゼン(47)を与えた。LCMS: 純度: 93%; MS(m/e): 300(MH+)。

【0470】

以下の化合物を、実施例11と同様の様式または本明細書中に記載した方法もしくは当業者に公知である方法によって作製した。

【0471】

3-(N-4-メチルピペリジン-1-イル)アミノスルホニルアニリン(48)
LCMS: 純度: 87%; MS(m/e): 270(MH+)。

【0472】

3-(N-エトキシカルボニルメチレン)アミノスルホニルニトロベンゼン
LCMS: 純度: 94%; MS(m/e): 289(MH+)。

【0473】

3-(N-エトキシカルボニルメチレン)アミノスルホニルアニリン
LCMS: 純度: 88%; MS(m/e): 259(MH+)。

【0474】

4-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルニトロベンゼン
¹H NMR(CDC1₃): δ 8.35(d, 2H, J=8.4Hz), 8.05(d, 2H, J=8.4Hz), 5.02(br s, 1H), 3.01(t, 2H, J=6.0Hz), 2.53(t, 2H, J=6.0Hz), 2.42(q, 4H, J=7.2Hz), 0.94(t, 6H, J=6.9Hz), LCMS(m/z): 302(MH+)。

10

20

30

40

50

【0475】

3-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルニトロベンゼン
 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.69 (t, 1H, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.41 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.72 (t, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 2.99 (t, 2H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.50 (t, 2H, $J=5.4\text{ Hz}$), 2.39 (q, 4H, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.92 (t, 6H, $J=6.9\text{ Hz}$), LCMS (m/z) : 302 (MH^+)。

【0476】

4-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルアニリン
 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.62 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.67 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.09 (s, 2H), 2.91 (t, 2H, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.47 (t, 2H, $J=5.4\text{ Hz}$), 2.38 (q, 4H, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.92 (t, 6H, $J=7.2\text{ Hz}$), LCMS (m/z) : 272 (MH^+)。

【0477】

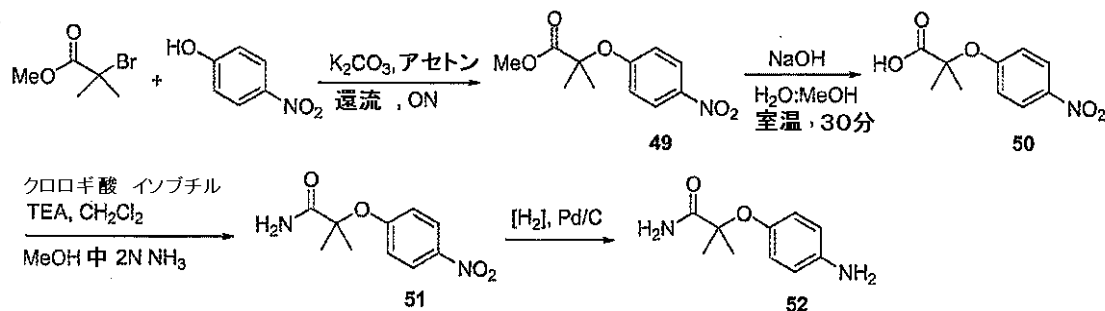
3-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルアニリン
 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.27-7.13 (m, 3H), 6.82 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.94 (t, 2H, $J=5.7\text{ Hz}$), 2.45 (t, 2H, $J=5.7\text{ Hz}$), 2.36 (q, 4H, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.91 (t, 6H, $J=7.2\text{ Hz}$), LCMS (m/z) : 272 (MH^+)。

【0478】

(実施例12)

【0479】

【化98-11】



メチル 2-(4-ニトロフェノキシ)イソブチレート (49)

アセトン (60 mL) 中の、4-ニトロフェノール (5 g) とメチル 2-ブロモイソブチレート (5.6 mL) と K_2CO_3 (7.5 g) との不均一混合物を、一晩還流した。次いで、その反応混合物を、水 (150 mL) によって希釈し、そして酢酸エチル (2 × 100 mL) によって抽出した。有機層を、エバポレートして、メチル 2-(4-ニトロフェノキシ)イソブチレート (49) を得た。

【0480】

2-(4-ニトロフェノキシ)イソ酪酸 (50)

メタノール (50 mL) および水 (50 mL) 中のメチル 2-(4-ニトロフェノキシ)イソブチレート (49) の溶液に、水酸化ナトリウム (5 g) を室温にて添加した。その溶液を、室温にて30分間にわたって攪拌し、次いで、1N HCl 水溶液によって pH 約3まで酸性化した。その水溶液を、酢酸エチル (2 × 100 mL) によって抽出した。有機層を、合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を、減圧下で除去して、2-(4-ニトロフェノキシ)イソ酪酸 (50) を得た。

【0481】

2-(4-ニトロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド (51)

ジクロロメタン (20 mL) 中の、2-(4-ニトロフェノキシ)イソ酪酸 (50) (

5 g) とクロロ蟻酸イソブチル (4.36 mL) とトリエチルアミン (8 mL) との混合物を、室温にて1時間にわたって攪拌した。次いで、メタノール (20 mL) 中の 2.0 M アンモニアを、その溶液に添加した。得られた溶液を、室温にて2時間にわたって攪拌し、次いで、溶媒を、減圧下で除去した。その混合物を、EtOAc およびヘキサンからの再結晶によって精製して、2-(4-ニトロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド (51) を得た。

【0482】

2-(4-アミノフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド (52)

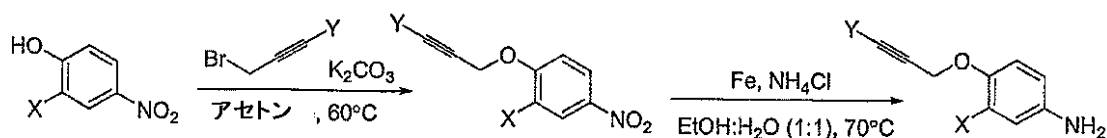
2-(4-ニトロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド (51) を、メタノール (50 mL) に溶解し、そしてその溶液に、10% Pd-C (500 mg) を添加した。その反応混合物を、水素雰囲気下 (約 40 psi) で1時間にわたって反応させた。次いで触媒を、セライトで濾取した。その濾過液を、減圧下でエバポレートして、2-(4-アミノフェノキシ)-2-メチルプロパンアミドを白色固体として得た (52)。

【0483】

(実施例 13)

【0484】

【化98-12】



4-(プロプ-2-イニルオキシ)ニトロベンゼン (X=H、Y=H)

4-ニトロフェノール (1.00 g、7.19 mmol)、臭化プロパギル (トルエン中の 80 重量%; 0.788 mL、7.09 mmol)、および K_2CO_3 (1.08 g、7.84 mmol) を、アセトン (16.0 mL) 中で 60°C にて 18 時間にわたって攪拌した。その反応混合物を、室温まで冷却し、そして水 (200 mL) によって希釈した。4-(プロプ-2-イニルオキシ)ニトロベンゼンを、白色固体として吸引濾過によって単離した (1.12 g)。 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.22 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.80 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J=2.4$ Hz, 1H)。

【0485】

4-(プロプ-2-イニルオキシ)アニリン (X=H、Y=H)

4-(プロプ-2-イニルオキシ)ニトロベンゼン (0.910 g、5.13 mmol)、鉄 (1.42 g、25.3 mmol)、および NH_4Cl (0.719 g、12.8 mmol) を、EtOH/水 (1:1、55 mL) 中で 70°C にて 15 分間にわたって激しく攪拌した。その反応混合物を、セライトを通して熱時濾過し、そして真空中で濃縮した。その残留物を、ジクロロメタン中の 10% 2N アンモニアメタノール (ammoniacal methanol) に懸濁し、超音波処理し、そしてセライトを通して濾過した。濃縮は、4-(プロプ-2-イニルオキシ)アニリンを褐色の油状物として与え、それを、さらに精製することなく使用した。一般に、単離したプロプ-2-イニルオキシアニリンは、不安定であり、したがって単離したプロプ-2-イニルオキシアニリンを、上記第2の濾過直後に使用した。 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.82 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J=2.4$ Hz, 1H)。

【0486】

以下の化合物を、実施例 13 と同様の様式で作製した。

【0487】

3-メチル-4-(プロプ-2-イニルオキシ)ニトロベンゼン (X=Me、Y=H)

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.10 (dd, $J=3.0$ および 9.0 Hz, 1H)

), 7.01 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)。

【0488】

3-クロロ-4-(プロプ-2-イニルオキシ)ニトロベンゼン ($X=Cl$, $Y=H$)
 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=2.7$ および 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J=2.7$ Hz, 1H)。

【0489】

3-フルオロ-4-(プロプ-2-イニルオキシ)ニトロベンゼン ($X=F$, $Y=H$)
 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.07 (ddd, $J=1.5$, 2.7 , および 9.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, $J=2.7$ および 10.5 Hz, 1H), 7.20 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 6.23 (t, $J=2.1$ Hz, 1H)。

【0490】

4-(ブタ-2-イニルオキシ)ニトロベンゼン ($X=H$, $Y=Me$)
 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.21 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.75 (q, $J=2.4$ Hz, 2H), 1.88 (t, $J=2.4$ Hz, 3H)。

【0491】

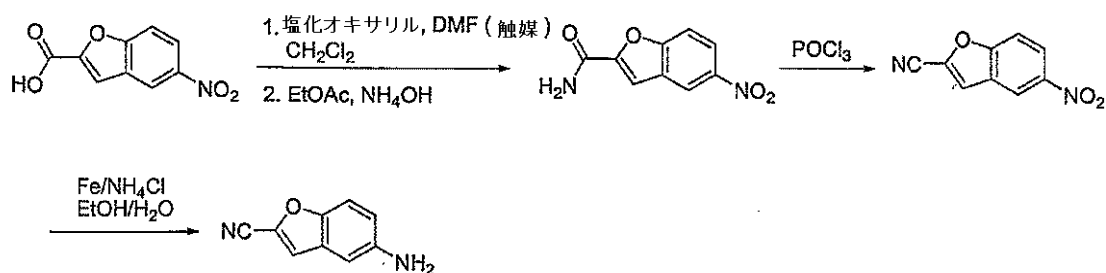
3-(プロプ-2-イニルオキシ)ニトロベンゼン
 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.87 (ddd, $J=0.9$, 2.1 , および 8.1 Hz, 1H), 7.83 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J=0.6$, 2.4 , および 8.4 Hz, 1H), 4.79 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=2.4$ Hz, 1H)。

【0492】

(実施例14)

【0493】

【化98-13】



2-アミノカルボニル-5-ニトロベンゾフラン

磁気攪拌バーと、窒素導入口と、ゴム隔壁 (rubber septum) とを備える乾燥した反応フラスコを、2-カルボキシ-5-ニトロベンゾフラン (0.414 g, 2 mmol) および CH_2Cl_2 (100 mL) を用いて充填した。これに、DMF (0.1 mL) を添加し、次いで塩化オキサロイル (oxaloyl chloride) (0.519 mL, 6 mmol) を5分間の期間にわたって0℃にてゆっくりと添加した。その反応混合物を、透明な溶液の形成が観察されるまで30分間にわたってさらに攪拌した。得られた透明な溶液を、減圧下で濃縮し、そして高真空下で30分間にわたって乾燥した。得られた残留物を、EtOAc (25 mL) に懸濁し、10℃まで冷却し、それに、NH₄OH (30% 溶液、25 mL) を添加し、そして室温にて24時間にわたって攪拌した。有機相を、分離し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を、除去して、2-アミノカルボニル-5-ニトロベンゾフランを得た。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 8.75 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 8.28 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.83 (bs, 1H), 7.72 (s, 1H); LCM

S : 純度 : 93%, MS (m/e) : 206 (M⁺)。

【0494】

2-シアノ-5-ニトロベンゾフラン

POCl₃ (5 mL) 中の 2-アミノカルボニル-5-ニトロベンゾフラン (0.206 g、1 mmol) の不均一溶液を、100℃にて 24 にわたって加熱して、透明な溶液を得た。得られた透明な溶液を、氷水に慎重に注いで、固体塊を得た。その固体塊を、濾過し、次いで水によって洗浄することによって単離して、2-シアノ-5-ニトロベンゾフランを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8.80 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.42 (dd, 1H, J = 2.7 および 9.0 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 8.7 Hz); LCMS : 純度 : 98%, MS (m/e) : 189 (MH⁺)。

10

【0495】

5-アミノ-2-シアノベンゾフラン

EtOH/H₂O (各々 5 mL) 中の、2-シアノ-5-ニトロベンゾフラン (0.150 g、0.789 mmol) と鉄粉 (0.220 g、3.9 mmol) と NH₄Cl (0.221 g、3.9 mmol) との不均一な反応混合物を、60~70℃にて 1 時間にわたって激しく攪拌した。得られた溶液を、セライトのパッドを通して濾過 (熱時) し、次いでメタノールによって洗浄した。その濾過液を、真空下で乾燥状態になるまで濃縮し、そして H₂O (20 mL) に再懸濁し、飽和させ、そして固体を、濾過によって単離して、5-アミノ-2-シアノベンゾフランを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.80 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 2.7 および 9.0 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 5.16 (bs, 2H); LCMS : 純度 : 95%, MS (m/e) : 159 (MH⁺)。

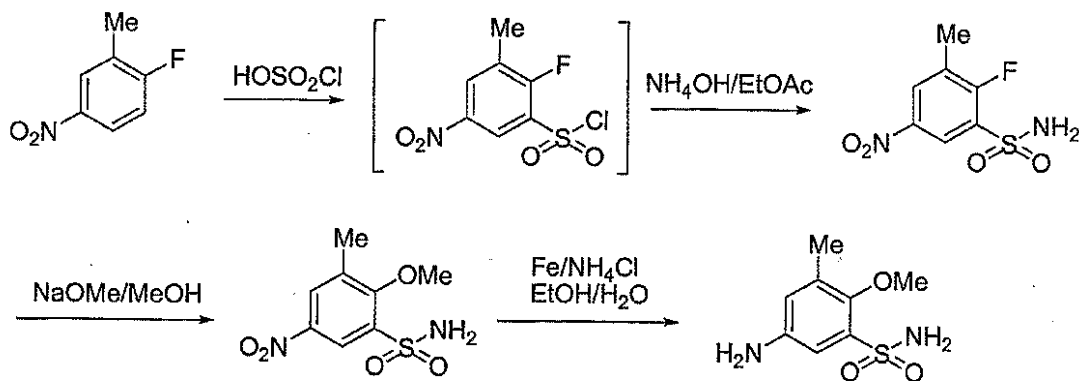
20

【0496】

(実施例 15)

【0497】

【化 98-14】



30

3-アミノスルホニル-4-メトキシ-5-メチルアニリン

磁気攪拌バーと、窒素導入口と、還流冷却器とを備える乾燥した反応フラスコを、0℃にて、2-フルオロ-5-ニトロトルエン (6.20 g、40 mmol)、次いでクロロスルホン酸 (10.60 mL、160 mmol) を用いて充填し、次いで、その反応を、100℃にて 24 時間にわたって攪拌した。それを室温まで冷却した後、その反応を、氷水に注ぎ (注意!)、そして酢酸エチル (3×200 mL) によって抽出した。減圧下での溶媒の除去は、3-クロロスルホニル-4-フルオロ-5-メチルニトロベンゼン中間体を与え、その中間体を、EtOAc (50 mL) および NH₄OH (30%、50 mL) において 2~3 時間にわたって攪拌した。次いで、分離した有機相を、エバポレートして、粗物質を与えた。その粗物質を、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサン、次にヘキサン中の 10~20% EtOAc) によって精製して、3-アミノスルホニル-4-フルオロ-5-メチルニトロベンゼンを与えた。LCMS : 純度 : 96%; MS (

40

50

m/e) : 235 (MH⁺)。

【0498】

得られた3-アミノスルホニル-4-フルオロ-5-メチルニトロベンゼン(0.940 g、4 mmol)を、25%メタノール性NaOMe(1.00 mL)と一緒に60℃にて一晩にわたって攪拌した。次いで、得られた溶液を、セライトのパッドを通して濾過し、メタノールによって洗浄し、そしてそのメタノール溶液を濃縮して、3-アミノスルホニル-4-メトキシ-5-メチルニトロベンゼンを得た。LCMS: 純度: 100%, MS(m/e): 247 (MH⁺)。

【0499】

エタノール(100 mL): 水(25 mL)中の鉄粉(0.81 g、15 mmol)、NH₄Cl(0.81 g、15 mmol)を使用して60℃にて1時間にわたって3-アミノスルホニル-4-メトキシ-5-メチルニトロベンゼン(0.740 g、3 mmol)を還元し、次いでセライトのパッドを通して濾過することは、水性アルコール溶液を与えた。それを濃縮し、次いで水によって希釈することは、固体塊を与え、その固体塊を、濾過によって単離して、3-アミノスルホニル-4-メトキシ-5-メチルアニリンを得た。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 6.90(b s, 1H), 6.55(b s, 1H), 5.1(b s, 2H), 3.65(s, 3H), 2.15(s, 3H), LCMS: 純度: 94%, MS(m/e): 217 (MH⁺)。

【0500】

以下の化合物を、本明細書中に記載した方法または当業者に公知である方法と同様の様式で作製した。

【0501】

4-(4-ニトロフェノキシメチル)-2-メチルチアゾール

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 8.19(d, 2H, J=9.0 Hz), 7.17(s, 1H), 7.04(d, 2H, J=9.3 Hz), 5.22(s, 2H), 2.74(s, 3H); LCMS(m/z): 251 (MH⁺)。

【0502】

3-[(4-ニトロフェノキシ)メチル]ピリジン

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 8.68(d, 1H, J=2.1 Hz), 8.62(dd, 1H, J=1.5および4.8 Hz), 8.21(d, 2H, J=9.0 Hz), 7.76(m, 1H), 7.35(dd, 1H, J=4.5および7.8 Hz), 7.03(d, 2H, J=9.0 Hz), 5.17(s, 2H); LCMS(m/z): 231 (MH⁺)。

【0503】

2-[(4-ニトロフェノキシ)メチル]ピリジン

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 8.61(d, 1H, J=4.8 Hz), 8.19(d, 2H, J=9.0 Hz), 7.72(m, 2H), 7.46(d, 1H, J=7.8 Hz), 7.25(m, 1H), 7.05(d, 2H, J=9.3 Hz), 5.28(s, 2H); LCMS(m/z): 231 (MH⁺)。

【0504】

2-[(4-ニトロフェノキシ)メチル]ピリジン

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 8.60(d, 1H, J=4.5 Hz), 8.04(m, 2H), 7.73(m, 1H), 7.48(d, 1H, J=8.1 Hz), 7.25(m, 1H), 6.92(d, 1H, J=9.3 Hz), 5.30(s, 2H), 2.39(s, 3H); LCMS(m/z): 245 (MH⁺)。

【0505】

3-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]ピリジン

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 8.69(d, 1H, J=2.1 Hz), 8.61(d, 1H, J=4.5 Hz), 7.81(m, 3H), 7.45(t, 1H, J=8.1 Hz), 7.36-7.24(m, 2H), 5.15(s, 2H); LC

10

20

30

40

50

MS (m/z) : 231 (MH^+)。

【0506】

4-[(4-ニトロフェノキシ)メチル]ピリジン

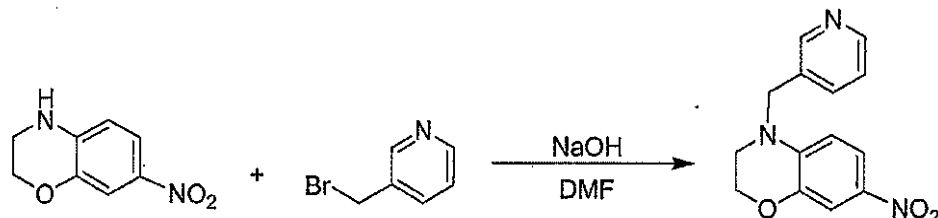
^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 8.61 (d, 2H, $J=5.4$ Hz), 8.21 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J=5.4$ Hz), 7.02 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 5.18 (s, 2H); LCMS (m/z) : 231 (MH^+)。

【0507】

(実施例16)

【0508】

【化98-15】



7-ニトロ-4-(3-ピリジルメチル)ベンゾ[1,4]オキサジン

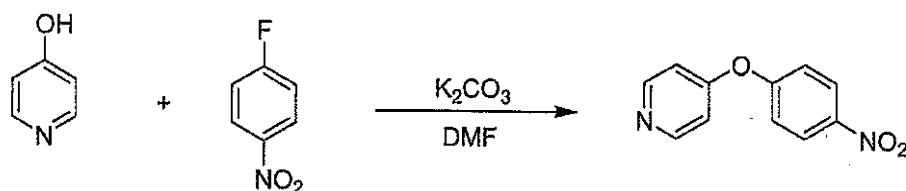
還流冷却器と、磁気攪拌バーと N_2 導入口を有するゴム隔壁とを備える乾燥した反応フラスコに、乾燥DMF (10 mL) 中の7-ニトロベンゾ[1,4]オキサジン (1.0 g、5.55 mmol)、塩化テトラブチルアンモニウム (56 mg)、粉末NaOH (0.58 g) を入れた。その反応混合物を、室温にて30分間にわたって攪拌した。3-(ブロモメチル)-ピリジン臭化水素酸塩 (1.40 g、5.55 mmol) を、添加した。その反応混合物を、80℃にて一晩にわたって加熱し、室温まで冷却し、水 (200 mL) に注ぎ、2時間にわたって放置し、酢酸エチル (200 mL) を添加した。有機層を、水 (2×200 mL)、ブライン (200 mL) によって洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、そして濃縮した。固体を、シリカゲルカラムによって精製し、EtOAcによって溶出させて、0.67 g (44%) の所望の7-ニトロ-4-(3-ピリジルメチル)ベンゾ[1,4]オキサジンを得た。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 8.56 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 8.53 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H, $J=5.1$ および 7.8 Hz), 6.57 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 4.61 (s, 2H), 4.29 (t, 2H, $J=4.2$ Hz), 3.59 (t, 2H, $J=4.5$ Hz); LCMS (m/z) : 272 (MH^+)。

【0509】

(実施例17)

【0510】

【化98-16】



4-(4-ピリジニルオキシ)-1-ニトロベンゼン

無水DMF (50 mL) 中の4-ヒドロキシピリジン (4.42 g、45.8 mmol) と1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (4.89 mL、45.8 mmol) との溶液に、無水 K_2CO_3 (13.0 g、91.6 mmol) を1回で添加した。その混合物を、

10

20

30

40

50

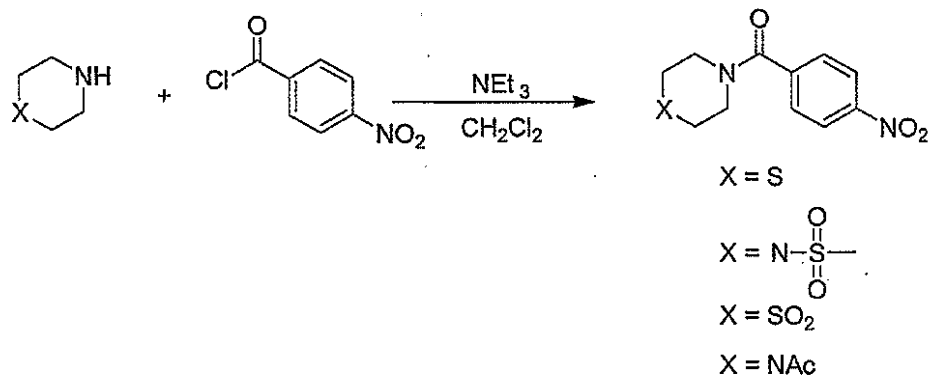
攪拌しながら還流温度にて24時間にわたって加熱し、室温まで冷却し、そして水(300 mL)に注いだ。分離した固体を、濾過し、水によって洗浄し、そして高真空下で十分に乾燥して、8.9 g (90%)の所望の生成物である4-(4-ピリジニルオキシ)-1-ニトロベンゼンを得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.36 (d, 2H, J=9.0 Hz), 8.11 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.83 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.27 (d, 2H, J=7.8 Hz); LCMS (m/z): 217 (MH⁺)。

【0511】

(実施例18)

【0512】

【化98-17】



4-(4-ニトロベンゾイル)チオモルホリン (X=S)

CH₂Cl₂ (60 mL)中のチオモルホリン(2.00 mL、20 mmol)とEt₃N (5.0 mL)との攪拌した溶液に、CH₂Cl₂ (50 mL)中の塩化4-ニトロベンゾイル(3.71 g、20 mmol)の溶液を0℃にて滴下した。その反応を、室温にて一晩にわたって攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃溶液(2×75 mL)および水(2×75 mL)によって洗浄した。CH₂Cl₂層を、乾燥(Na₂SO₄)し、そして濾過し、そして濃縮した。最後に高真空下で乾燥して、5.027 g (99%)の4-(4-ニトロベンゾイル)チオモルホリンを与えた。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.28 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.54 (d, 2H, J=8.7 Hz), 4.04 (br s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 2.75 (br s, 2H), 2.57 (br s, 2H); LCMS (m/z): 253 (MH⁺)。

【0513】

以下の化合物を、実施例18、本明細書中に記載した方法もしくは当業者に公知である方法と同様の様式で作製した。

【0514】

1-メタンスルホニル-4-(4-ニトロベンゾイル)ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.29 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.58 (d, 2H, J=8.4 Hz), 3.91 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.23 (br s, 2H), 2.83 (s, 3H); LCMS (m/z): 314 (MH⁺)。

【0515】

4-(4-ニトロベンゾイル)チオモルホリン-1,1-ジオキシド

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.32 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.60 (d, 2H, J=9.0 Hz), 4.08 (br s, 4H), 3.08 (br s, 4H); LCMS (m/z): 285 (MH⁺)。

【0516】

1-アセチル-4-(4-ニトロベンゾイル)ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.29 (d, 2H, J=8.7 Hz)

), 7.58 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 3.59 (m, 8H), 2.14 (s, 3H); LCMS (m/z): 277 (MH^+).

【0517】

4-(4-アミノフェノキシメチル)-2-メチルチアゾール

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.10 (s, 1H), 6.81 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.62 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 5.06 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.72 (s, 3H); LCMS (m/z): 221 (MH^+).

【0518】

3-[(4-アミノフェノキシ)メチル]ピリジン

10

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.63 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 8.54 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.74 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.29 (dd, 1H, $J=5.1$ および 7.8 Hz), 6.79 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.63 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 4.99 (s, 2H), 3.44 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

【0519】

3-[(3-アミノフェノキシ)メチル]ピリジン

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.64 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.75 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H, $J=4.8$ および 7.8 Hz), 7.05 (t, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.33 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 3.67 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

20

【0520】

2-[(4-アミノフェノキシ)メチル]ピリジン

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.56 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.18 (m, 1H), 6.80 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.62 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 5.12 (s, 2H), 3.43 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

【0521】

4-[(4-アミノフェノキシ)メチル]ピリジン

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.56 (d, 2H, $J=6.0$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J=6.0$ Hz), 6.76 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.62 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 5.01 (s, 2H), 3.31 (br s, 2H); LCMS (m/z): 201 (MH^+).

30

【0522】

2-[(4-アミノフェノキシ-2-メチル)メチル]ピリジン

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.55 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.68 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.18 (m, 1H), 6.67 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.55 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 6.44 (dd, 1H, $J=2.7$ および 8.5 Hz), 5.11 (s, 2H), 3.23 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H); LCMS (m/z): 215 (MH^+).

40

【0523】

7-アミノ-4-(3-ピリジルメチル)ベンゾ[1,4]オキサジン

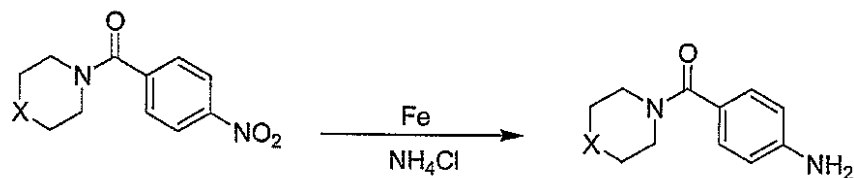
LCMS (m/z): 242 (MH^+).

【0524】

(実施例19)

【0525】

【化 98-18】



X = S

$$X = \text{N} - \text{S} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$
X = SO₂

X = NAc

10

4- (4-アミノベンゾイル) チオモルホリン

エタノール (80 mL) および水 (20 mL) 中の 4- (4-ニトロベンゾイル) チオモルホリン (1.26 g, 5 mmol) の攪拌した溶液に、NH₄Cl (2.65 g) を添加し、そして 80 °C まで加熱した。この 80 °C の不均一な反応混合物に、窒素雰囲気中の激しい攪拌において鉄粉 (2.75 g) を少しずつ添加し、その攪拌を、2 時間にわたって続けた。その反応混合物を、セライトパッドを通して濾過 (熱時) し、そしてそのパッドをメタノールによって洗浄した。その濾過液を、濃縮し、水によって希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 75 mL) によって抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、そして濃縮した。最後に高真空下で乾燥して、1.11 g (100%) の 4- (4-アミノベンゾイル) チオモルホリンを与えた。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.21 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.64 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 3.86 (br s, 6H), 2.64 (t, 4H, J = 4.5 Hz); LCMS (m/z): 223 (MH⁺)。

20

【0526】

以下の化合物を、実施例 19 と同様の様式で作製した。

【0527】

1-メタンスルホニル-4- (4-アミノベンゾイル) ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.26 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 6.65 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 3.92 (br s, 2H), 3.75 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 3.23 (t, 4H, J = 4.8 Hz), 2.79 (s, 3H); LCMS (m/z): 284 (MH⁺)。

30

【0528】

4- (4-アミノベンゾイル) チオモルホリン-1, 1-ジオキシド

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.27 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.65 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 4.09 (t, 4H, J = 5.4 Hz), 3.97 (s, 2H), 3.05 (t, 4H, J = 5.1 Hz); LCMS (m/z): 255 (MH⁺)。

40

【0529】

1-アセチル-4- (4-アミノベンゾイル) ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.26 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 6.65 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 3.90 (s, 2H), 3.60 (m, 8H), 2.12 (s, 3H); LCMS (m/z): 248 (MH⁺)。

【0530】

4- (4-ピリジニルオキシ) アニリン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7.76 (br s, 2H), 7.10 (br s, 2H), 6.61 (br s, 2H), 6.13 (br s, 2H)

50

), 5.37 (s, 2H); LCMS (m/z): 187 (MH⁺).

【0531】

1-シアノメトキシ-2,3-ジメトキシ-5-ニトロベンゼン

25 mLのアセトン中の1.5 gの(±)-2,3-ジメトキシ-5-ニトロフェノールの溶液に、7.8 gの炭酸セシウムを室温にて添加し、次いで0.75 mLのプロモアセトニトリルを、ゆっくりと滴下した。その反応混合物を、濾過し、その濾過液を、エバポレートし、得られた残留物を、1N HCl溶液とEtOAcとの間に分配した。水相を、EtOAcによって抽出し、そして合わせた有機物を、炭酸水素塩溶液、ブラインによって洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥した。溶媒を、ロータリーエバポレーションによって除去し、そして粗物質を、カラムクロマトグラフィ(ヘキサン/EtOAc)によって精製して、1.4 g(収率78%)の所望の生成物1-シアノメトキシ-2,3-ジメトキシ-5-ニトロベンゼンを得た。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.78(d, 2H, J=4.5 Hz), 7.46(d, 2H, J=4.5 Hz), 5.38(s, 2H), 3.92(s, 3H), 3.82(s, 3H); LCMS: 純度93%; MS(m/e): 239 (MH⁺).

10

【0532】

3-シアノメトキシ-4,5-ジメトキシアニリン

1.65 gの鉄および1.65 gの塩化アンモニウムを含む75 mLエタノール中の1.4 gの1-シアノメトキシ-2,3-ジメトキシ-5-ニトロベンゼンの溶液を、4時間にわたって還流し、室温まで冷却し、DCMによって希釈し、濾過した、DCMによって抽出し、そして合わせた有機物を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、そしてエバポレートして、1 g(82%)の所望の生成物3-シアノメトキシ-4,5-ジメトキシアニリン(MS(m/e): 209 (MH⁺))を得た。

20

【0533】

以下の化合物を、上記の実施例と同様の様式で作製した

3-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)プロパンニトリル

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.12-8.06(t, 2H), 7.72-7.66(t, 1H), 3.07-3.02(t, 2H), 2.91-2.86(t, 2H); LCMS: 196.10 (MH⁺).

【0534】

3-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)プロパンニトリル

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.41(s, 2H), 7.13-7.07(t, 1H), 6.57-6.54(d, J=10.5 Hz, 2H), 2.77-2.71(m, 4H); LCMS: 164.02 (MH⁺).

30

【0535】

3-(2-メチル-4-ニトロフェニル)プロパンニトリル

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.06(s, 1H), 8.03-8.00(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50-7.48(d, J=8.1 Hz, 1H), 3.03-2.98(t, 2H), 2.88-2.83(t, 2H), 2.41(s, 3H); LCMS: 193.12 (MH⁺).

40

【0536】

3-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)プロパンニトリル

LCMS: 211.11 (MH⁺).

【0537】

3-(4-アミノ-2-クロロフェニル)プロパンニトリル

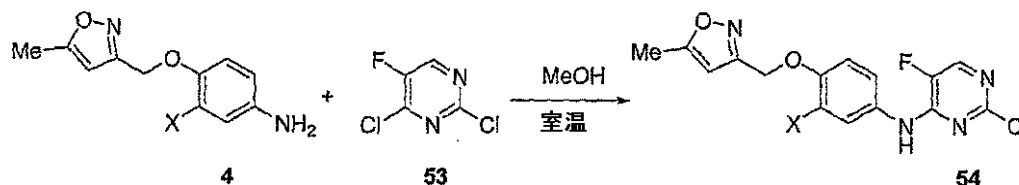
LCMS: 181.04 (MH⁺).

【0538】

(実施例20)

【0539】

【化 98-19】



2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン(54、X=H)

10

5-メチル-3-(4-アミノフェノキシメチル)イソキサゾール(4、X=H、1.94 g)2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(53)(4.0 g)を、MeOH:H₂O(9:1、v/v、400 mL)に溶解した。その反応を、室温にて24時間攪拌し、MeOHを、減圧下で除去し、残留物を、炭酸水素ナトリウム(100 mL)、水(300 mL)の飽和水溶液によって塩基性化し、EA(3×300 mL)によって抽出した、乾燥(Na₂SO₄)し、そして溶媒を、減圧下で除去した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、1.93 gの2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン(54、X=H)を白色固体として提供した。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 9.85(s, 1H), 8.24(d, 1H, J=3.6 Hz), 7.54(d, 2H, J=8.7 Hz), 7.02(d, 2H, J=9.0 Hz), 6.31(s, 1H), 5.12(s, 2H), 2.40(s, 3H); LCMS(m/z): 335(MH⁺)。

20

【0540】

以下の化合物を、実施例20と同様の様式で作製した。

【0541】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン(54、X=CH₃)

¹H NMR(CDC1₃): δ 7.99(d, 1H, J=3.0 Hz), 7.42(dd, 1H, J=2.4および8.7 Hz), 7.30(d, 1H, J=2.4 Hz), 6.89(d, 2H, J=8.4 Hz), 6.09(s, 1H), 5.10(s, 2H), 2.44(s, 3H), 2.26(s, 3H); LCMS(m/z): 350(MH⁺)。

30

【0542】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[3-フルオロ-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン(54、X=F)

LCMS: 純度: 93%; MS(m/e): 354(MH⁺)。

【0543】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン(11)

40

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 9.91(s, 1H), 8.26(d, 1H, J=3.5 Hz), 7.56(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.05(d, 2H, J=8.8 Hz), 5.46(s, 2H), 2.34(s, 3H); LCMS(m/z): 336(MH⁺)。

【0544】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチレンフェニル]-4-ピリミジンアミン

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 9.92(s, 1H), 8.28-8.27(d, J=3.0 Hz, 1H), 7.57-7.54(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.25-7.22(d, J=9.0 Hz, 2H), 3.23-3.18(m, 2H), 3.07-

50

3.02 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); LCMS (m/z): 334.27 (M⁺).

【0545】

2-クロロ-N4-(3-シアノ-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

LCMS: 263.23 (MH⁺).

【0546】

2-クロロ-N4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

LCMS: (m/z): 276.16 (MH⁺).

10

【0547】

2-クロロ-N4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

LCMS (m/z): 267.20 (MH⁺).

【0548】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-(2-メチルインドール-5-イルメチレン)-4-ピリミジンアミン

LCMS (m/z): 291.32 (MH⁺).

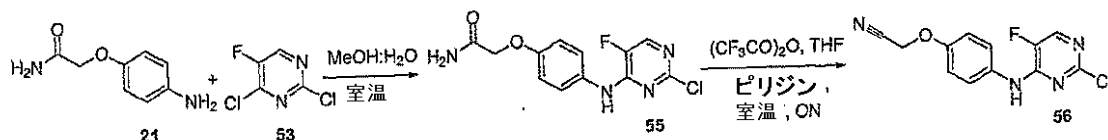
【0549】

(実施例21)

20

【0550】

【化98-20】



N4-(4-アミノカルボニルメチレンオキシ)フェニル-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン (55)

メタノール (10 mL) および水 (1 mL) 中の、4-(アミノカルボニルメチレンオキシ)アニリン (21) (5 g) と 2,6-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (53) (6 g) との混合物を、室温にて一晩攪拌した。次いで、メタノールを、減圧下で除去した。残った水溶液を、1N HCl (80 mL) によって酸性化した。白色沈殿を、濾過によって回収し、水 (3×50 mL) によって洗浄し、そして乾燥して、N4-(4-アミノカルボニルメチレンオキシ)フェニル-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン (55) を得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.07 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.52 (t, 1H, J=2.4 Hz), 7.30 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.19 (m, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); LCMS (m/z): 336 (MH⁺).

30

。 40

【0551】

2-クロロ-N4-(4-シアノメチレンオキシ)フェニル-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン (56)

THF (20 mL) 中の N4-(4-アミノカルボニルメチレンオキシ)フェニル-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン (55) (2 g) の溶液に、トリフルオロ無水酢酸 (1.9 mL) およびピリジン (1.65 mL) を室温にて添加した。その反応溶液を、室温にて一晩攪拌し、次いで、酢酸エチル (100 mL) によって希釈した。有機層を、炭酸カリウムの水溶液 (2×100 mL)、1N HCl (100 mL) および水 (100 mL) によって洗浄した。酢酸エチル層を、分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を、減圧下でエバポレートして、2-クロロ-N4-(4-シアノメ

50

チレンオキシ) フェニル-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン (56) を得た。

【0552】

以下の化合物を、実施例21と同様の様式で作製した。

【0553】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル-4-ピリミジンアミン

N4-[4-(1-アミノカルボニル-1-メチル)エトキシ]フェニル-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

2-クロロ-N4-[4-(1-シアノ-1-メチル)エトキシ]フェニル-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

2-クロロ-N4-[4-(シアノエチレン)フェニル]-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

N4-[4-(1-ベンジル-3-メチル-(1H)-ピラゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

LCMS: 純度: 95%; MS (m/e): 424 (MH⁺)。

【0554】

2-クロロ-N4-[4-(1,3-ジメチル-(1H)-ピラゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

LCMS: 純度: 95%; MS (m/e): 424 (MH⁺)。

【0555】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.04-8.03 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.56-7.53 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.06-7.03 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), および 2.58 (s, 3H)。

【0556】

N4-[2-(tert-ブチルカルボニル)アミノ-3-メトキシピリド-6-イル]-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン (65)

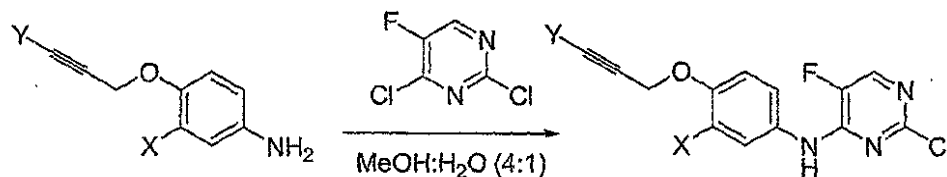
メタノール: 水 (20 mL、各々) 中の、6-アミノ-2-(tert-ブチルカルボニル)アミノ-3-メトキシピリジン (35) (1.5 g, 6.72 mmol) と 2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (53) (1.68 g, 10 mmol) との均一混合物を、60℃にて48時間にわたって攪拌した。その反応混合物は、水 (100 mL) による希釈の際に、固体を与え、その固体を、濾過によって単離して、N4-[2-(tert-ブチルカルボニル)アミノ-3-メトキシピリド-6-イル]-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミンを得た。LCMS: 純度: 89%; MS (m/z): 354 (MH⁺)。

【0557】

(実施例22)

【0558】

【化98-21】



2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(プロプ-2-イニルオキシ)フェニル]-4-ピリミジンアミン (X=H, Y=H)

粗4-(プロプ-2-イニルオキシ)アニリン (0.750 g, 5.10 mmol) および 2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (1.27 g, 0.760 mmol) を

、MeOH／水（４：１，３５ｍＬ）において室温にて１８時間にわたって攪拌した。その反応混合物を、EtOAc（２００ｍＬ）によって希釈し、そして１Ｎ HCl（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）によって洗浄した。有機層を、乾燥（MgSO₄）し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィ（シリカゲル、EtOAc：ヘキサン（１：１０）までの勾配をなすヘキサン）によって精製して、２-クロロ-５-フルオロ-N4-[4-(プロプ-２-イニルオキシ)フェニル]-4-ピリミジンアミンを淡褐色の固体（０．５１４ｇ）として提供した。¹H NMR（CDCl₃）：δ ８．０３（d，J＝２．７Hz，１H），７．５３（d，J＝８．７Hz，２H），７．０２（d，J＝８．７Hz，２H），６．８６（s，１H），４．７１（d，J＝２．４Hz，２H），２．５５（t，J＝２．４Hz，１H）；LCMS：純度：９９％；MS（m/e）：２７９（MH⁺）。

10

【０５５９】

以下の化合物を、実施例２２、本明細書中に記載した方法もしくは当業者に公知である方法と同様の様式で作製した。

【０５６０】

２-クロロ-５-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(プロプ-２-イニルオキシ)フェニル]-4-ピリミジンアミン（X＝Me、Y＝H）

¹H NMR（CDCl₃）：δ ８．０１（d，J＝２．７Hz，１H），７．５０（dd，J＝２．７および８．７Hz，１H），７．５０（dd，J＝２．７および８．７Hz，１H），７．２８（d，J＝２．１Hz，１H），６．９７（d，J＝８．７Hz，１H），６．８２（s，１H），４．７２（d，J＝２．４Hz，２H），２．５３（t，J＝２．４Hz，１H），２．２８（s，３H）；LCMS：純度：９９％；MS（m/e）：２９３（MH⁺）。

20

【０５６１】

２-クロロ-N4-[3-クロロ-4-(プロプ-２-イニルオキシ)フェニル]-５-フルオロ-4-ピリミジンアミン（X＝Cl、Y＝H）

¹H NMR（CDCl₃）：δ ８．０６（d，J＝２．７Hz，１H），７．６６（d，J＝２．７Hz，１H），７．５４（dd，J＝３．０および９．３Hz，１H），７．１２（d，J＝９．３Hz，１H），６．８６（s，１H），４．７９（d，J＝２．４Hz，２H），２．５７（t，J＝２．４Hz，１H）；LCMS：純度：９８％；MS（m/e）：３１３（MH⁺）。

30

【０５６２】

２-クロロ-５-フルオロ-N4-[3-フルオロ-4-(プロプ-２-イニルオキシ)フェニル]-4-ピリミジンアミン（X＝F、Y＝H）

¹H NMR（CDCl₃）：δ ８．０７（d，J＝２．７Hz，１H），７．５９（dd，J＝２．７および１２．６Hz，１H），７．２８－７．２４（m，１H），７．１３（t，J＝８．７Hz，１H），６．８９（s，１H），４．７８（d，J＝２．４Hz，２H），２．５６（t，J＝２．４Hz，１H）；LCMS：純度：９９％；MS（m/e）：２９７（MH⁺）。

【０５６３】

N4-[4-(ブタ-２-イニルオキシ)フェニル]-２-クロロ-５-フルオロ-4-ピリミジンアミン（X＝H、Y＝Me）

¹H NMR（CDCl₃）：δ ８．０２（d，J＝２．７Hz，１H），７．５２（d，J＝９．０Hz，２H），７．００（d，J＝９．０Hz，２H），６．８５（s，１H），４．６６（q，J＝２．４Hz，２H），１．８９（t，J＝２．４Hz，３H）；LCMS：純度：９８％；MS（m/e）：２９３（MH⁺）。

40

【０５６４】

２-クロロ-５-フルオロ-N4-[3-(プロプ-２-イニルオキシ)フェニル]-4-ピリミジンアミン

¹H NMR（CDCl₃）：δ ８．０８（d，J＝２．７Hz，１H），７．４９（

50

t, J=2.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=0.9, 2.1, および 8.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (ddd, J=0.9, 2.4, および 8.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J=2.4 Hz, 2H), 2.57 (t, J=2.4 Hz, 1H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 279 (MH⁺).

【0565】

2-クロロ-N4-(2-シアノベンゾフラン-5-イル)-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.14 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.77 (m, 2H); LCMS: 純度: 94%; MS (m/e): 290 (MH⁺).

10

【0566】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(3-ピリジニルメチル)ベンゾ[1,4]オキサジン-7-yl]-4-ピリミジンアミン

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.56 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.52 (dd, 1H, J=1.5 および 4.6 Hz), 7.95 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.62 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J=2.7 Hz), 6.98 (dd, 1H, J=2.4 および 8.5 Hz), 6.90 (d, 1H, J=2.1 Hz), 6.60 (d, 1H, J=8.7 Hz), 4.29 (m, 2H), 3.36 (m, 2H); LCMS (m/z): 372 (MH⁺).

20

【0567】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(3-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.66 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J=4.8 Hz), 8.00 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.52 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.32 (dd, 1H, J=5.1 および 7.6 Hz), 6.98 (d, 3H, J=8.4 Hz), 5.08 (s, 2H); LCMS (m/z): 331 (MH⁺).

【0568】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(4-ピリジニルメチル)フェニル]-4-ピリミジンアミン

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.49 (d, 2H, J=6.0 Hz), 8.04 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.58 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.19 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.09 (d, 3H, J=5.4 Hz), 3.96 (s, 2H); LCMS (m/z): 315 (MH⁺).

30

【0569】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[3-(3-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン

LCMS (m/z): 331 (MH⁺).

【0570】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(2-メチルチアゾール(methylithiazol)-4-イル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.00 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.50 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.15 (s, 1H), 6.99 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.89 (br s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.73 (s, 3H); LCMS (m/z): 351 (MH⁺).

40

【0571】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.58 (d, 1H, J=4.5 Hz

50

), 8.00 (d, 1H, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.71 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 6.99 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.96 (br s, 1H), 5.19 (s, 2H); LCMS (m/z): 331 (MH^+).

【0572】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(4-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 8.60 (d, 2H, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.01 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.52 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.35 (m, 2H), 6.96 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.92 (br s, 1H), 5.10 (s, 2H); LCMS (m/z): 331 (MH^+).

10

【0573】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]-4-ピリミジンアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 9.99 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.25 (d, 2H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.17 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.15 (s, 2H); LCMS (m/z): 304 (MH^+).

【0574】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(4-ピリジニルオキシ)フェニル]-4-ピリミジンアミン

20

実施例20に記載した手順を使用することによって調製される。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 7.89 (d, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$), 6.16 (d, 2H, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.09 (s, 1H); LCMS (m/z): 317 (MH^+).

【0575】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(4-チオモルホリニル)カルボニルフェニル]-4-ピリミジンアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 10.11 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.77 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.40 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 3.71 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H); LCMS (m/z): 353 (MH^+).

30

【0576】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(1-メタンスルホニル-4-ピペラジニル)カルボニルフェニル]-4-ピリミジンアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 10.14 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.79 (d, 2H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.45 (d, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.59 (br s, 4H), 3.16 (br s, 4H), 2.89 (s, 3H); LCMS (m/z): 414 (MH^+).

【0577】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(1-アセチル-4-ピペラジニル)カルボニルフェニル]-4-ピリミジンアミン

40

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 10.12 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.78 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.44 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 3.47 (br s, 8H), 2.01 (s, 3H); LCMS (m/z): 378 (MH^+).

【0578】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリニル)カルボニルフェニル]-4-ピリミジンアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 10.14 (s, 1H), 8.3

50

5 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.51 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 3.86 (br s, 4H), 3.25 (br s, 4H); LCMS (m/z): 385 (MH⁺).

【0579】

2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(2-ピリジニル)-3-メチルメチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.80 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 8.04 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 6.3 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.27 (s, 2H), 2.24 (s, 3H); LCMS (m/z): 345 (MH⁺).

10

【0580】

2-クロロ-N4-[3-クロロ-4-(2-シアノエチル)フェニル]-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

LCMS: 311.35 (MH⁺).

【0581】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-(キノリン-8-イル)-4-ピリミジンアミン

LCMS: 275.22 (MH⁺).

【0582】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-(キノリン-2-イル)-4-ピリミジンアミン

LCMS: 275.36 (MH⁺).

20

【0583】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-(キノリン-6-イル)-4-ピリミジンアミン

LCMS: 275.28 (MH⁺).

【0584】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-(キノリン-3-イル)-4-ピリミジンアミン

LCMS: 275.25 (MH⁺).

【0585】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-(2-メチルキノリン-6-イル)-4-ピリミジンアミン

LCMS: 289.38 (MH⁺).

30

【0586】

N4-(ベンゾチオフェン-5-イル)-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

LCMS: 280.26 (MH⁺).

【0587】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-(2-メチルキノリン-8-イル)-4-ピリミジンアミン

LCMS: 289.43 (MH⁺).

40

【0588】

2-クロロ-N4-[4-(2-シアノエチル)フェニル]-5-メチル-4-ピリミジンアミン

LCMS: 275.28 (MH⁺).

【0589】

N4-[(2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-メトキシカルボニル-ピロリジン-4-イル]-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

LCMS: 375.01 (MH⁺).

【0590】

N4-[(2S, 4S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルカルボキシレート

50

ーピロリジン] - 2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

LCMS: 375.02 (MH⁺)。

【0591】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[(2S, 4R)-2-メトキシカルボニルピロリジン-4-イル]-4-ピリミジンアミン

LCMS: 275.36 (MH⁺)。

【0592】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[(2S, 4S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-4-イル]-4-ピリミジンアミン

LCMS: 275.39 (MH⁺)。

10

【0593】

2-クロロ-N4-[(2S, 4R)-1-(2-シアノアセチル)-2-メトキシカルボニルピロリジン-4-イル]-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.38-8.36 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.13-8.11 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.06-4.04 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), LCMS: 342.01 (MH⁺)。

【0594】

20

2-クロロ-N4-[(2S, 4S)-1-(2-シアノアセチル)-2-メトキシカルボニルピロリジン-4-イル]-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.20-8.18 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.13 (bs, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.06-4.04 (bs, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), LCMS: 341.99 (MH⁺)。

【0595】

2-クロロ-N4-[4-(2-シアノエチル)-3-メチルフェニル]-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

30

LCMS: 291.05 (MH⁺)。

【0596】

2-クロロ-N4-[4-(2-シアノエチル)-3-メチルフェニル]-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

LCMS: 291.05 (MH⁺)。

【0597】

(実施例23)

2-クロロ-N4-(3-シアノメチレンオキシ-4, 5-ジメトキシフェニル)-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

70 mL (4:1 EtOH/THF) 中の、3-シアノメトキシ-4, 5-ジメトキシアニリン (1.5 g) と 2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (fluopyrimidine) と 1.3 g の炭酸水素ナトリウムとの懸濁液を、室温にて一晚攪拌し、1N HCl 溶液によって希釈した。沈殿を、吸引濾過によって回収し、乾燥し、エタノールによって粉碎 (trituration) し、吸引濾過によって再度回収し、そして乾燥して、1.3 g (80%) の所望の生成物 2-クロロ-N4-(3-シアノメトキシ-4, 5-ジメトキシフェニル)-5-フルオロ-4-ピリミジンアミンを得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.18 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.28 (d, 1H, J=4.3 Hz), 7.18 (d, 1H, J=4.3 Hz), 5.09 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H); LCMS: 純度 97%; MS (m/e): 339 (MH⁺)。

40

50

【0598】

(実施例24)

2-クロロ-5-メチル-N4-オキソ-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-4-ピリミジンアミン

15 mLメタノール中の、250 mgの6-アミノ-3-オキソ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジンと460 mgの2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジンとの混合物を、室温にて一晩攪拌し、そしてロータリーエバポレーションによって容量を減少させた。その溶液を、濾過し、そしてその濾過液を、水によって希釈し、炭酸水素ナトリウムによって中和した。沈殿を、吸引濾過によって回収し、水によって洗浄し、そして漏斗上で乾燥して、75 mg (20%)の所望の生成物2-クロロ-5-メチル-N4-オキソ-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)-4-ピリミジンアミンを得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.98 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.91 (d, 1H, J=6 Hz), 4.54 (s, 2H), 2.11 (s, 3H) 純度97%; MS (m/e) 291 (MH⁺)。 10

【0599】

(実施例25)

2-クロロ-5-メチル-N4-(4-メチル-3-オキソ-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル)-4-ピリミジンアミン

100 mLメタノール中の、1.3 gの6-アミノ-4-メチル-3-オキソ-ベンゾ[1,4]チアジンと3.3 gの2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジンとの混合物を、室温にて一晩攪拌し、そしてロータリーエバポレーションによって容量を減少させた。その溶液を、濾過し、そしてその濾過液を、水によって希釈し、そして炭酸水素ナトリウムによって中和した。沈殿を、吸引濾過によって回収し、水によって洗浄し、そして漏斗上で乾燥して、660 mg (13%)の所望の生成物2-クロロ-5-メチル-N4-(4-メチル-3-オキソ-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル)-4-ピリミジンアミンを得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.93 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.16 (s, 3H) 純度97%; MS (m/e) 321 (MH⁺)。 20

【0600】

以下の化合物を、実施例20~25、本明細書中に記載した方法、または当業者に公知である方法と同様の様式で作製した。 30

【0601】

2-クロロ-N4-(4-シアノエチレン-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.711 (s, 1H), 8.235-8.219 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.251-7.226 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.162-7.122 (m, 2H), 2.852-2.790 (m, 4H), 2.130 (s, 3H), LCMS: 291.36 (MH⁺)。 30

【0602】

2-クロロ-N4-(4-シアノエチレン-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン 40

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.959 (s, 1H), 8.305-8.293 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.410 (s, 1H), 7.285-7.262 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.192-7.164 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.784 (s, 3H), 2.808-2.726 (m, 4H), LCMS: 307.04 (MH⁺)。 40

【0603】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-(5-メトキシカルボニル-チオフェン-2-イル)-4-ピリミジンアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.809 (s, 1H), 8.442-8.4 50

3.2 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.665–7.649 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.017–7.001 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.793 (s, 3H), LCMS: 288.25 (MH+).

【0604】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-4-ピリミジンアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.599 (s, 1H), 10.077 (s, 1H), 8.291–8.280 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 8.064 (s, 1H), 7.766–7.736 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.295–7.266 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.410 (s, 1H), 2.389 (s, 3H). 10

【0605】

2-クロロ-N4-(4-シアノエチレン-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.223 (s, 1H), 8.372–8.360 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.138 (s, 1H), 8.004–7.975 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.599–7.571 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.047–2.999 (t, 2H), 2.885–2.837 (t, 2H), LCMS: 344.93 (MH+).

【0606】

N4-[4-(2-カルボキシエチレン)フェニル]-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン 20

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.075 (s, 1H), 9.908 (s, 1H), 8.271–8.260 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.548–7.520 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.221–7.193 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.818–2.767 (t, 2H), 2.549–2.497 (t, 2H).

【0607】

N4-[4-(2-アミノカルボキシエチレン)フェニル]-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.269–8.257 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.540–7.512 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.266 (s, 1H), 7.197–7.169 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.740 (s, 1H), 2.796–2.745 (t, 2H), 2.365–2.313 (t, 2H), LCMS: 295.30 (MH+). 30

【0608】

2-クロロ-N4-[3,4-ジヒドロ-(1H)-キノリン-2-オン-6-イル]-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.963 (s, 1H), 7.919 (s, 1H), 7.260–7.215 (m, 2H), 6.766–6.739 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.845–2.796 (t, 2H), 2.442–2.392 (t, 2H), LCMS: 293.01 (MH+). 40

【0609】

2-クロロ-N4-(2-N, N'-ジメチルアミノ-キノリン-6-イル)-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.015 (s, 1H), 8.273–8.261 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.955–7.925 (m, 2H), 7.705 (s, 1H), 7.532–7.502 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.077–7.047 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.138 (s, 6H).

【0610】

N4-[(4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-4-イル]-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン 50

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.330–8.309 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 8.093–8.081 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 4.462–4.444 (m, 1H), 3.587–3.528 (m, 1H), 3.436–3.378 (m, 1H), 3.208–3.154 (m, 1H), 2.138–2.095 (m, 1H), 1.958–1.914 (m, 1H), 1.395 (s, 9H)。

【0611】

2-クロロ-N4-[(4R)-1-(2-シアノアセチル)-ピロリジン-4-イル]-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.320 (s, 1H), 8.113–8.092 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 1H), 4.543–4.001 (m, 1H), 3.908 (s, 2H), 3.718–3.543 (m, 1H), 3.520–3.299 (m, 3H), 2.208–1.979 (m, 2H), LCMS : 284.29 (MH $^+$)。

10

【0612】

N4-(2-シアノエチレン-ベンゾチオフエン-5-イル)-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 11.104 (s, 1H), 8.326–8.308 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.963–7.934 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.813 (s, 1H), 7.391–7.355 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H), 7.313 (s, 1H), 3.248–3.202 (t, 2H), 2.969–2.922 (t, 2H)。

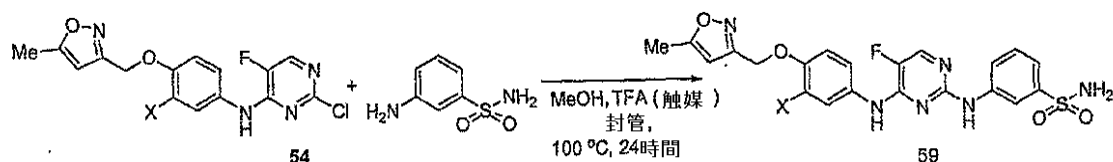
20

【0613】

(実施例26)

【0614】

【化98-22】



30

I-230 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン (59, X=H)

MeOH (2 mL) 中の、2-クロロ-5-フルオロ-N-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン (54, X=H) (100 mg, 0.298 mmol) と 3-アミノベンゼンスルホンアミド (51.2 mg, 0.298 mmol) とトリフルオロ酢酸 (TFA) (2 滴) との混合物を、密封した反応バイアル中で 100 °C にて 24 時間にわたって反応させた。その生成物を、カラムクロマトグラフィ [シリカゲルカラム、MeOH (1~3%) 中の CH_2Cl_2 : 2 M

NH_3 によって溶出させた] によって精製して、N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン (59, X=H) を提供した。この反応をまた、トリフルオロ酢酸の非存在下で十分に行なう。 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.46 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.06 (d, 2H, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.93 (m, 1H), 7.69 (d, 2H, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.33 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 6.98 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.32 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); LCMS (m/z) : 471 (MH $^+$)。

40

【0615】

以下の化合物を、実施例26と同様の様式で作製した。

50

【0616】

I-219: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.08 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J=2.4$ および 8.4 Hz , 1H), 7.57 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); LCMS: 純度: 94%; MS (m/z): 485 (MH^+).

10

【0617】

I-220: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.59 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.27 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.68 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.40 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); LCMS: 純度: 89%; MS (m/z): 506 (MH^+).

20

【0618】

I-221: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[3-クロロ-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.44 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.08 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.84 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J=2.7$ および 9.0 Hz , 1H), 7.26-7.13 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LCMS: 純度: 99%; MS (m/z): 520 (MH^+).

30

【0619】

I-222: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-フルオロ-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.46 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.13-8.06 (m, 2H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.52 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.18 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LCMS: 純度: 95%; MS (m/z): 503 (MH^+).

40

【0620】

I-233: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.42 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.05 (d, 2H, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.95 (m, 1H), 7.66 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.54 (s, 2H), 7.21 (t, 1H, $J=9.3\text{ Hz}$), 6.98 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); LCMS (m/z): 489 (MH^+).

【0621】

I-234: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-

50

N4- [3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.33 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.90 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.52 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.98 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LCMS (m/z) : 499 (MH^+).

【0622】

I-235 : 5-フルオロ-N2- [3-(N-メチル)アミノスルホニル-4-メチルフェニル]-N4- [4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.75 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.38 (q, 1H, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.24 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.04 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.38 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.55 (d, 3H, $J=1.8\text{ Hz}$), 2.52 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); LCMS (m/z) : 499 (MH^+).

【0623】

I-237 : N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4- [3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン :

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.41 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.01 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 7.18 (t, 1H, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.00 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.34 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS (m/z) : 503 (MH^+).

I-223 : N2-(3-アミノスルホニル-5-クロロ-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4- [3-フルオロ-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.71 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.25 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=2.7$ および 13.5 Hz , 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.20 (t, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LCMS : 純度 : 93%; MS (m/z) : 538 (MH^+).

【0624】

I-224 : N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ-5-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4- [3-フルオロ-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.57 (s, 1H), 8.12 (d, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.20 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LCMS : 純度 : 94%; MS (m/z) : 521 (MH^+).

【0625】

I-238 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4- [3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

10

20

30

40

50

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.45 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.02–7.96 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.31 (d, 2H, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.24 (s, 2H), 6.99 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS (m/z) : 485 (MH⁺).

【0626】

I-216 : N2- (3-アミノスルホニル-5-クロロ-4-メチルフェニル) -5-フルオロ-N4- [3-メチル-4- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) メチレンオキシフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 96%, MS (m/e) : 520 (MH⁺).

10

【0627】

I-217 : N2- (3-アミノスルホニル-4-フルオロ-5-メチルフェニル) -5-フルオロ-N4- [3-メチル-4- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) メチレンオキシフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 99%, MS (m/e) : 504 (MH⁺).

【0628】

V-1 : N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -5-フルオロ-N4- [2- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) メチレンオキシピリジン-5-イル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.33 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.14 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.05 (s, $J=2.4\text{ Hz}$, 2H), 7.81 (dd, $J=2.4$ および 8.7 Hz , 1H), 7.71 (dd, $J=2.7$ および 9.6 Hz , 1H), 7.24 (s, 2H), 7.12 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LCMS : 純度 : 87%; MS (m/z) : 486 (MH⁺).

20

【0629】

I-240 : N2- (4-アミノスルホニルフェニル) -5-フルオロ-N4- [3-メチル-4- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) メチレンオキシフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

30

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) : δ 9.56 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.78 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.59 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.12 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.35 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LCMS (m/z) : 485 (MH⁺).

【0630】

I-214 : N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -N4- [3- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) メチレンオキシフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

40

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.45 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.14–8.05 (m, 2H), 7.93 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.53–7.49 (m, 1H), 7.46 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.27–7.20 (m, 3H), 7.16 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); LCMS : 純度 : 96%; MS (m/z) : 485 (MH⁺).

【0631】

I-206 : N2- (3-アミノスルホニルフェニル) -5-フルオロ-N4- [4- (2-モルホリノエチルオキシ) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 93%; MS (m/z) : 489 (MH⁺).

50

【0632】

I-207: 5-フルオロ-N2-(3-モルホリノスルホニルフェニル)-N4-[4-(2-モルホリノエチルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.56 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.80 (d, 2H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.60 (3H, dd, $J=2.4\text{ Hz}$ および 2.1 Hz), 7.12 (s, 2H), 6.96 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 3.58 (m, 3H), 3.32 (m, 8H), 3.30 (m, 8H), 2.70 (t, 2H, $J=5.7\text{ Hz}$); LCMS: 純度: 93%; MS (m/z): 559 (MH^+).

【0633】

10

I-208: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-メチル-3-(2-モルホリノカルボニルメチレンオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.68 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=3.9\text{ Hz}$), 8.10 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 4.82 (s, 2H), 3.75 (bs, 4H), 3.50 (bs, 4H), 2.16 (s, 3H); LCMS: 純度: 90%; MS (m/z): 503 (MH^+).

【0634】

20

I-209: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-メチル-3-(2-モルホリノカルボニルメチレンオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.85 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.80 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.65 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.38 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.51 (s, 4H), 3.43 (s, 4H), 2.18 (s, 3H); LCMS: 純度: 88%; MS (m/z): 517 (MH^+).

【0635】

I-203: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-メチル-3-(2-モルホリノエチルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

30

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.48 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.97 (d, 1H, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.36 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.55 (bs, 4H), 3.31 (bs, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.13 (s, 3H); LCMS: 純度: 87%; MS (m/z): 503 (MH^+).

【0636】

VII-51: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[2,2-ジメチル-3-オキソ-4H-5-ピリド[1,4]オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

40

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.11 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.42 (t, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.13 (t, 2H, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.95 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.87 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.41 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 1.45 (s, 6H); LCMS: 純度: 92%; MS (m/z): 460 (MH^+).

【0637】

VII-52: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-[2,2-ジメチル-3-オキソ-4H-5-ピリド[1,4]オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.14 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)

50

, 9.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.11 (s, 2H), 1.45 (s, 6H); LCMS: 純度: 95%; MS (m/z): 460 (MH⁺).

【0638】

VII-42: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[2, 2, 4-トリメチル-3-オキソ-5-ピリド [1, 4] オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, J=3.9 Hz), 7.93 (t, 2H, J=7.2 Hz), 7.37 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.45 (s, 6H); LCMS: 純度: 94%; MS (m/z): 474 (MH⁺).

10

【0639】

VII-43: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-[2, 2, 4-トリメチル-3-オキソ-5-ピリド [1, 4] オキサジン-5-イル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.14 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.11 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.45 (s, 6H); LCMS: 純度: 90%; MS (m/z): 474 (MH⁺).

20

I-204: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-メチル-3-(2-モルホリノエチルオキシ)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.38 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.92 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.40 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.26 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.10 (t, 2H, J=5.7 Hz), 3.54 (bs, 4H), 2.69 (bs, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.12 (s, 4H).

【0640】

VI-111: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-メトキシエチレンオキシ)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

30

LCMS: 純度: 94%; MS (m/z): 468 (MH⁺).

【0641】

V-14: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[2, 2-ジメチル-3-オキソ-4-シアノメチル-5-ピリド [1, 4] オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.65 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/z): 513 (MH⁺).

40

【0642】

V-15: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-[2, 2-ジメチル-3-オキソ-4-シアノメチル-5-ピリド [1, 4] オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.66 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.27 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.19 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.10 (m, 1H), 7.48 (d, 2H, J=1.8 Hz), 5.10 (s, 2H), 1.52 (s, 6H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/z): 533 (MH⁺).

【0643】

50

VI-112: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-メトキシエチレンオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 91%; MS (m/z): 448 (MH⁺).

【0644】

I-205: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリノエチルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 87%; MS (m/z): 489 (MH⁺).

【0645】

VII-26: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン: 10

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.17 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.27 (t, 2H, J=8.4 Hz), 6.79 (d, 1H, J=8.4 Hz), 5.67 (t, 2H, J=8.1 Hz), 2.88 (s, 6H), 2.49 (s, 3H); LCMS: 純度: 90%; MS (m/z): 487 (MH⁺).

【0646】

VII-27: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-[2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン 20

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.95 (dd, 2H, J=2.7 Hz および 2.4 Hz), 7.30 (dd, 3H, J=2.4 Hz および 2.4 Hz), 6.80 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.67 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.88 (s, 6H); LCMS: 純度: 90%; MS (m/z): 507 (MH⁺).

【0647】

IX-9: N4-[3-(アミノカルボニル)-1H-インドール-6-イル]-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.83 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.41 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.10 (d, 2H, J=8.4 Hz), 2.45 (s, 3H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/z): 456 (MH⁺). 30

【0648】

IX-10: N4-[3-(アミノカルボニル)-1H-インドール-6-イル]-N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.15 (d, 1H, J=9.0 Hz); LCMS: 純度: 87%; MS (m/z): 476 (MH⁺).

【0649】

IX-11: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-シアノメチル-1H-インドール-6-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン 40

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.95 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.41 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.06 (d, 1H, J=8.7 Hz), 4.04 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/z): 452 (MH⁺).

【0650】

IX-12: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シアノメチル- 50

1H-インドール-6-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.08 (t, 1H, J=3.3 Hz), 8.01 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.43 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.26 (m, 3H), 4.04 (s, 2H); LCMS: 純度: 93%; MS (m/z): 438 (MH⁺).

【0651】

IX-13: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シアノメチル-1H-インドール-5-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.06 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.96 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 4.02 (s, 2H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/z): 438 (MH⁺).

10

【0652】

IX-14: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-シアノメチル-1H-インドール-5-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.87 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); LCMS: 純度: 97%; MS (m/z): 452 (MH⁺).

20

【0653】

I-244: N2-[3-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.45 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.34 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.26 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.00 (d, 1H, J=9.3 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, J=7.8 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.38 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 0.85 (t, 6H, J=6.9 Hz); LCMS (m/z): 584 (MH⁺).

30

【0654】

I-245: N2-[4-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.62 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=3.3 Hz), 7.80 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.55 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.52 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.40 (dd, 1H, J=2.4 および 8.5 Hz), 7.17 (br s, 1H), 7.01 (d, 1H, J=8.7 Hz), 6.34 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.71 (t, 2H, J=7.8 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.38 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 0.83 (t, 6H, J=6.9 Hz); LCMS (m/z): 584 (MH⁺).

40

【0655】

I-239: 5-フルオロ-N2-[3-N-(メチル)アミノスルホニル-4-メチルフェニル]-N4-[3-メチル-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.34 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.96 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (q, 1H, J=4.5 Hz), 7.15 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.99 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, J=3.3 Hz), 2.40 (s, 3H)

50

, 2.16 (s, 3H); LCMS (m/z): 513 (MH⁺).

【0656】

I-241: N2-[3-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.67 (d, 2H, J=9 Hz), 7.36 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.26 (d, 2H, J=8.1 Hz), 6.98 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, J=8.1 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.37 (m, 6H), 0.84 (t, 6H, J=6.9 Hz); LCMS (m/z): 570 (MH⁺).

10

【0657】

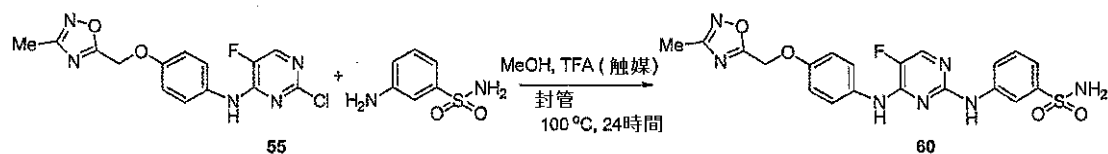
I-246: N2-[4-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.60 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.81 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.63 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.57 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.15 (br s, 1H), 7.01 (d, 2H, J=9.3 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.73 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.36 (m, 6H), 0.84 (t, 6H, J=6.9 Hz); LCMS (m/z): 570 (MH⁺).

20

【0658】

【化98-23】



30

I-252: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン (60)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.51 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=2.1 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J=6.9 Hz), 7.51 (br s, 2H), 7.41-7.25 (m, 4H), 6.73 (d, 2H, J=7.5 Hz), 5.45 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH⁺).

【0659】

I-253: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.62 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.82 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.62 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.49 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.11 (br s, 2H), 6.76 (d, 1H, J=8.1 Hz), 5.46 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH⁺).

40

【0660】

50

I-231: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.62 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.82 (d, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.62 (d, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.43 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.11 (br s, 2H), 6.76 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 5.46 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH^+).

【0661】

10

I-259: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.35 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.86 (d, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.22 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.99 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 5.45 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); LCMS (m/z): 486 (MH^+).

【0662】

20

I-258: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.47 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.07 (d, 2H, $J=3.0\text{ Hz}$), 7.90 (d, 1H, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.70 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.33 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 5.46 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); LCMS (m/z): 472 (MH^+).

【0663】

I-254: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

30

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.41 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.92 (dd, 2H, $J=2.1$ および 8.1 Hz), 7.51 (m, 2H), 7.22 (m, 5H), 6.74 (dd, 2H, $J=2.1$ および 8.2 Hz), 5.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS (m/z): 486 (MH^+).

【0664】

III-14: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(シアノエチレン)フェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

40

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.52 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, $J=3\text{ Hz}$, 2H), 7.98-7.95 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.77-7.74 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 2.86-2.79 (m, 4H); LCMS (m/z): 412.97 (MH^+).

【0665】

III-15: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-(シアノエチレン)フェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.40 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.25-7.17 (

50

m, 5H), 2.48 (s, 3H); LCMS (m/z): 427.01 (MH⁺).

【0666】

III-16: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-N4-[4-(シアノエチレン)フェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.09-8.08 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.75-7.72 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.28-7.22 (m, 3H), 2.86-2.81 (m, 4H); LCMS: (m/z): 430.98 (MH⁺).

【0667】

III-106: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチレンフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.50 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.10 (br s, 2H), 7.97-7.94 (bd, J=9.0 Hz, 1H), 7.73-7.70 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.21-7.18 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.30 (s, 3H); LCMS (m/z): 469.88 (MH⁺).

【0668】

I-267: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチレンフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.411 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 8.07-8.06 (d, J=3 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.71-7.68 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.21-7.18 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.29 (s, 3H); LCMS (m/z): 488.41 (MH⁺).

【0669】

I-266: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.52 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.08-8.07 (d, J=3 Hz, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.68-7.65 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.03-7.00 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS (m/z): 490.36 (MH⁺).

【0670】

I-260: 5-フルオロ-N2-[3-N-(メチル)アミノスルホニル-4-メチルフェニル]-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン:

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.35 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.00 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.92 (dd, 1H, J=2.4および8.2 Hz), 7.71 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.31 (q, 1H, J=4.8 Hz), 7.18 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.00 (d, 2H, J=9.3 Hz), 5.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, J=4.8 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); LCMS (m/z): 500 (MH⁺).

【0671】

I-255: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-[3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン:

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.41 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.99 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (q, 1H, J=4.8 Hz), 7.22 (t, 2H, J=8.1 Hz), 6.72 (dd, 1H, J=2.4および8.1 Hz), 5.43 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, J=4.5 Hz), 2.35 (s, 3H); LCMS (m/z): 500 (MH⁺).

10

【0672】

I-261: N2-[3-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.54 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J=3.3 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.50 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.34 (br s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=8.1 Hz), 6.74 (d, 1H, J=6.9 Hz), 5.45 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.35 (m, 9H), 0.84 (t, 6H, J=6.9 Hz); LCMS (m/z): 571 (MH⁺).

20

【0673】

I-256: N2-[4-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.68 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.85 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.60 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.44 (m, 2H), 7.27 (t, 2H, J=8.4 Hz), 6.76 (dd, 1H, J=2.4および8.1 Hz), 5.46 (s, 2H), 2.74 (t, 2H, J=7.8 Hz), 2.41 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 0.86 (t, 6H, J=7.2 Hz); LCMS (m/z): 571 (MH⁺).

30

【0674】

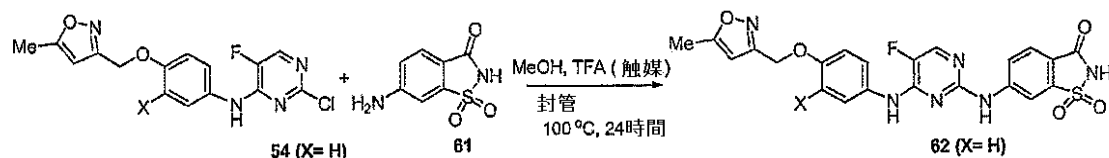
I-262: N2-[3-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.47 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=3.9 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.70 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.37 (t, 2H, J=7.8 Hz), 7.26 (d, 1H, J=8.1 Hz), 5.46 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.36 (m, 9H), 0.85 (t, 6H, J=6.9 Hz); LCMS (m/z): 571 (MH⁺).

40

【0675】

【化98-24】



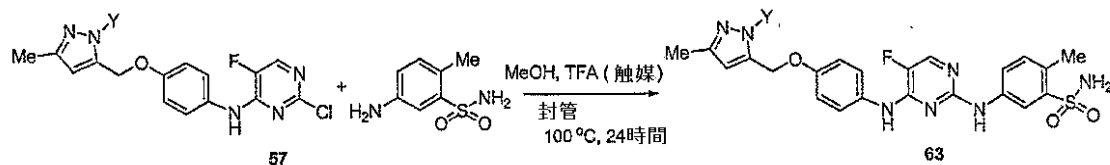
50

V I I I - 1 : 5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-N2-(サックリン-6-イル)-2,4-ピリミジンジアミン:

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 10.07 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J=9.3$ Hz), 7.05 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 6.45 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); LCMS (m/z): 497 (MH^+).

【0676】

【化98-25】



I-198: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-(1,3-ジメチル-(1H)-ピラゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.33 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=2.1$ および 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.14 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/z): 498 (MH^+).

【0677】

I-199: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-(1-ベンジル-3-メチル-(1H)-ピラゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.39 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.07 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=2.1$ および 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 5H), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.90 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/z): 575 (MH^+).

【0678】

I-197: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-(1H)-ピラゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-(1-ベンジル-3-メチル-(1H)-ピラゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン (63, Y=ベンジル, 50 mg, 0.087 mmol) と 10% Pd/C (20 mg) と 4N HCl (30 μL , 0.12 mmol) とのメタノール (1.0 mL) 懸濁液を、真空下で脱ガスし、水素によって充填し直し、そして24時間にわたり水素バルーンにおいて室温にて攪拌した。次いで、その反応混合物を、セライトを通して濾過し、そしてフィルターケーキを、メタノール (10 mL) によって洗浄した。真空下でのメタノールの除去は、43 mg の N2-(3-アミノスルホニ

10

20

30

40

50

ル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-(1H)-ピラゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミンをくすんだ白色の固体として与えた(63、Y=H)。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 12.45(s, 1H), 9.33(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.09(d, J=1.5 Hz, 1H), 8.02(d, J=3.9 Hz, 1H), 7.86(dd, J=2.1および8.1 Hz, 1H), 7.66(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.29-7.19(m, 2H), 7.14(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.96(d, J=9.0 Hz, 2H), 6.05(s, 1H), 4.95(s, 2H), 2.49(s, 3H), 2.20(s, 3H); LCMS: 純度: 95%; MS(m/z): 484(MH⁺)。

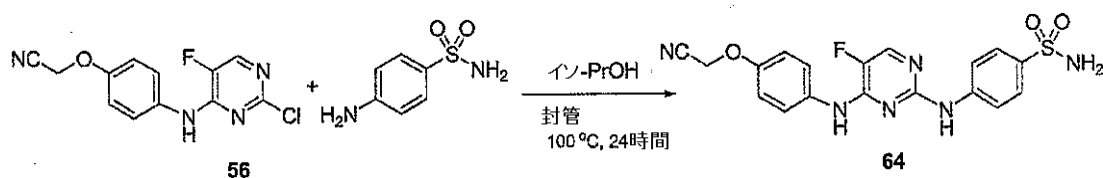
10

【0679】

(実施例27)

【0680】

【化98-26】



20

I-16: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

4-ニトロフェノール(10 g)、プロモアセトアミド(10 g)およびK₂CO₃(15 g)を、アセトン(30 mL)に懸濁した。その黄色の溶液を、室温にて3日間にわたって攪拌した。その反応混合物を、水によって希釈し、そしてアセトンを、減圧下で除去した。淡黄色の沈殿を、濾過によって回収し、水によって洗浄し、そして乾燥して、O-アミノカルボニルメチル-4-ニトロフェノール(11.5 g)をベージュ色の固体として得た。

【0681】

O-アミノカルボニルメチル-4-ニトロフェノール(5 g)を、メタノール(50 mL)に溶解し、そしてその溶液に、10% Pd-C(500 mg)を添加した。その反応混合物を、水素雰囲気下(約40 psi)で1時間にわたって反応させた。触媒を、セライトで濾取した。その濾過液を、エバポレートして、4-(アミノカルボニルメトキシ)アナリンを白色固体として得た。

30

【0682】

4-(アミノカルボニルメトキシ)アナリン(5 g)および2,6-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(6 g)を、メタノール(10 mL)および水(1 mL)に溶解し。その反応溶液を、室温にて一晩攪拌した。次いで、メタノールを、減圧下で除去した。残った水溶液を、1N HCl水溶液(80 mL)によって酸性化し。その白色沈殿を、濾過によって回収し、水によって洗浄し、そして乾燥して、N4-(4-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミンを固体として得た。

40

【0683】

N4-(4-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン(2 g)を、THF(20 mL)に溶解した。この溶液に、トリフルオロ無水酢酸(1.9 mL)およびピリジン(1.65 mL)を添加した。その反応溶液を、室温にて一晩攪拌した。次いで、それを、酢酸エチル(100 mL)によって希釈した。有機層を、K₂CO₃水溶液(2×100 mL)、1N HCl水溶液(100 mL)および水(100 mL)によって洗浄した。酢酸エチル層を、分離し、乾燥し、そしてエバポレートして、2-クロロ-N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-

50

4-ピリミジンアミンを白色固体として得た。

【0684】

2-クロロ-N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン(100mg)およびスルファニルアミド(100mg)を、イソプロパノール(1mL)に溶解した。その溶液を、100℃にて一晩加熱し、次いで、メタノール(5mL)によって希釈し、そして超音波処理した。沈殿物を、濾取し、メタノールによって洗浄し、そして乾燥して、N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミンをベージュ色の固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 5.16(s, 2H), 7.07(d, J=9.0Hz, 2H), 7.16(br, 2H), 7.64(d, J=8.7Hz, 2H), 7.69(d, J=9.0Hz, 2H), 7.75(d, J=8.7Hz, 2H), 8.17(d, J=4.2Hz, 1H), 9.71(br, 1H), 9.85(br, 1H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆): δ -201.19; LCMS: 純度: 95.05%; MS(m/e): 415.01(MH⁺)。 10

【0685】

以下の化合物を、実施例27と同様の様式で作製した。

【0686】

I-17: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR(DMSO-d₆): δ 5.16(s, 2H), 7.06(d, J=9.3Hz, 2H), 7.31(br, 2H), 7.42(m, 2H), 7.68(d, J=9.0Hz, 2H), 7.87(m, 1H), 7.94(s, 1H), 8.19(d, J=4.2Hz, 1H), 9.90(br, 1H), 9.97(br, 1H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆): δ -200.94; LCMS: 純度: 93.17%; MS(m/e): 415.54(MH⁺)。 20

【0687】

I-91: N4-(3-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR(DMSO-d₆): δ 4.43(s, 2H), 6.72(dd, J=2.1, 7.5Hz, 1H), 7.16(br, 2H), 7.26(t, J=8.1Hz, 1H), 7.36(d, J=9.0Hz, 1H), 7.44(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.65(d, J=9.0Hz, 2H), 7.79(d, J=9.0Hz, 2H), 8.22(d, J=4.2Hz, 1H), 9.82(br, 1H), 9.91(br, 1H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆): δ -200.39; LCMS: 純度: 91.64%; MS(m/e): 433.00(MH⁺)。 30

【0688】

I-88: N4-(3-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR(DMSO-d₆): δ 4.41(s, 2H), 6.66(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.23(t, J=8.1Hz, 1H), 7.26(br, 2H), 7.35-7.54(m, 6H), 7.94(d, J=8.1Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.16(d, J=4.2Hz, 1H), 9.62(br, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆): δ -201.09; LCMS: 純度: 94.82%; MS(m/e): 433.46(MH⁺)。 40

【0689】

I-3: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(3-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR(DMSO-d₆): δ 5.14(s, 2H), 6.81(dd, J=2.7, 8.4Hz, 1H), 7.13(br, 2H), 7.32(t, J=8.1Hz, 1H), 7.49(t, J=2.1Hz, 1H), 7.54(d, J=8.1Hz, 1H) 50

), 7.63 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.55 (br, 1H), 9.62 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.17; LCMS: 純度: 93.10%; MS (m/e): 415.56 (MH^+).

【0690】

I-4: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(3-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.14 (s, 2H), 6.81 (dd, $J=2.4$, 8.4 Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.32 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.20 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.78 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -200.81; LCMS: 純度: 88.73%; MS (m/e): 415.58 (MH^+).

10

【0691】

III-3: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.01 (s, 2H), 7.15 (br, 2H), 7.32 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.78 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -200.85; LCMS: 純度: 89.03%; MS (m/e): 399.54 (MH^+).

20

【0692】

III-4: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.00 (s, 2H), 7.29 (br, 2H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.18 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.80 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.02; LCMS: 純度: 98.20%; MS (m/e): 399.53 (MH^+).

30

【0693】

I-18: N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-N2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン
LCMS: 純度: 99.80%; MS (m/e): 498.06 (MH^+).

【0694】

I-19: N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-N2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.12 (s, 3H), 2.34 (t, 4H), 2.87 (t, 4H), 5.15 (s, 2H), 7.05 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.11 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.38 (br, 1H), 9.53 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.15; LCMS: 純度: 93.41%; MS (m/e): 498.39 (MH^+).

40

【0695】

I-89: N4-(3-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-5-フルオロ-N2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.12 (s, 3H), 2.34 (t, 4H),

50

2. 88 (t, 4H), 4. 42 (s, 2H), 6. 66 (dd, J=2. 7, 8. 4 Hz, 1H), 7. 18-7. 25 (m, 2H), 7. 41-7. 56 (m, 5H), 8. 10 (m, 2H), 8. 15 (d, J=3. 9 Hz, 1H), 9. 44 (br, 1H), 9. 51 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201. 35; LCMS: 純度: 86. 95%; MS (m/e): 516. 11 (MH^+)

。

【0696】

I-5: N4-(3-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-N2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2. 12 (s, 3H), 2. 34 (t, 4H), 2. 87 (t, 4H), 5. 14 (s, 2H), 6. 78 (dd, J=2. 4, 8. 1 Hz, 1H), 7. 20 (d, J=8. 7 Hz, 1H), 7. 31 (t, J=8. 1 Hz, 1H), 7. 46 (t, J=8. 1 Hz, 1H), 7. 54 (m, 2H), 8. 00 (s, 1H), 8. 10 (d, J=8. 4 Hz, 1H), 8. 16 (d, J=3. 6 Hz, 1H), 9. 48 (br, 1H), 9. 55 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201. 35; LCMS: 純度: 91. 89%; MS (m/e): 498. 06 (MH^+)。 10

【0697】

III-5: N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-N2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン 20

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2. 12 (s, 3H), 2. 34 (t, 4H), 2. 87 (t, 4H), 3. 99 (s, 2H), 7. 19 (d, J=7. 5 Hz, 1H), 7. 30 (d, J=8. 7 Hz, 2H), 7. 46 (t, J=8. 1 Hz, 1H), 7. 81 (d, J=8. 4 Hz, 2H), 8. 00 (s, 1H), 8. 10 (dd, J=1. 5, 8. 1 Hz, 1H), 8. 14 (d, J=3. 6 Hz, 1H), 9. 48 (br, 1H), 9. 56 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201. 59; LCMS: 純度: 93. 12%; MS (m/e): 482. 06 (MH^+)。 20

【0698】

RI-6: N4-(3-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-N2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン 30

LCMS: 純度: 99. 63%; MS (m/e): 498. 05 (MH^+)。 30

【0699】

III-6: N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-N2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 96. 81%; MS (m/e): 482. 03 (MH^+)。 30

【0700】

I-115: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン 40

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4. 43 (s, 2H), 6. 95 (d, J=8. 7 Hz, 2H), 7. 17 (br, 2H), 7. 36 (br, 1H), 7. 55 (br, 1H), 7. 58 (d, J=9. 3 Hz, 2H), 7. 62 (d, J=8. 4 Hz, 2H), 7. 74 (d, J=8. 7 Hz, 2H), 8. 16 (d, J=3. 9 Hz, 1H), 9. 70 (br, 1H), 9. 86 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201. 26; LCMS: 純度: 95. 49%; MS (m/e): 433. 36 (MH^+)。 40

【0701】

I-111: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4. 42 (s, 2H), 6. 93 (d, J=8. 50

7 Hz, 2H), 7.31 (br, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.52 (br, 1H), 7.60 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.17 (d, J=4.2 Hz, 1H), 9.84 (br, 1H), 9.94 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.04; LCMS: 純度: 96.23%; MS (m/e): 433.39 (MH^+).

【0702】

I-112: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-5-フルオロ-N2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.12 (s, 3H), 2.34 (t, 4H), 2.86 (t, 4H), 4.41 (s, 2H), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38 (br, 1H), 7.43 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.51 (br, 1H), 7.65 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 1H), 9.30 (br, 1H), 9.50 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.33; LCMS: 純度: 77.73%; MS (m/e): 516.44 (MH^+).

【0703】

I-65: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ]フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.69 (d, J=6.6 Hz, 3H), 5.41 (q, J=6.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.25 (br, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 9.35 (br, 1H), 9.49 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.36; LCMS: 純度: 91.76%; MS (m/e): 429.05 (MH^+).

【0704】

I-66: ラセミ体 N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ]フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.70 (d, J=6.6 Hz, 3H), 5.43 (q, J=6.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.13 (br, 2H), 7.63 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.16 (d, J=3.9 Hz, 1H), 9.61 (br, 1H), 9.76 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.42; LCMS: 純度: 96.39%; MS (m/e): 429.39 (MH^+).

【0705】

I-116: ラセミ体 N4-[4-(1-アミノカルボニル)エトキシ]フェニル-N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H), 4.63 (q, J=6.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.19 (br, 3H), 7.57 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.58 (br, 1H), 7.63 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J=7.5 Hz, 2H), 8.17 (d, J=4.2 Hz, 1H), 9.76 (br, 1H), 9.93 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.11; LCMS: 純度: 94.25%; MS (m/e): 447.40 (MH^+).

【0706】

I-117: ラセミ体 N4-[4-(1-アミノカルボニル)エトキシ]フェニル-N

2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.44 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 4.60 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.25 (br, 1H), 7.31 (br, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.51 (br, 1H), 7.59 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 9.79 (br, 1H), 9.89 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.17; LCMS: 純度: 95.18%; MS (m/e): 447.44 (MH^+).

【0707】

I-125: N4-[4-(1-アミノカルボニル-1-メチル)エトキシ]フェニル-N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.43 (s, 6H), 6.91 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.16 (br, 2H), 7.22 (br, 1H), 7.57 (br, 1H), 7.59 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 9.72 (br, 1H), 9.89 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.14; LCMS: 純度: 98.31%; MS (m/e): 461.33 (MH^+).

【0708】

20

I-21: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.16 (s, 2H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.47 (br, 2H), 7.74 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.42 (br, 1H), 9.63 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.94; LCMS: 純度: 96.69%; MS (m/e): 449.34 (MH^+).

【0709】

III-7: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

30

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.51 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J=2.1, 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 9.75 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.31; LCMS: 純度: 96.68%; MS (m/e): 413.66 (MH^+).

【0710】

III-8: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロ)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

40

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.01 (s, 2H), 7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.49 (br, 2H), 7.79 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.68 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.00; LCMS: 純度: 90.19%; MS (m/e): 433.00 (MH^+).

【0711】

I-75: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ-1

50

ーメチル) エトキシ] フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 1.70 (s, 6H), 7.14 (br, 2H), 7.16 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.78 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.79 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 8.18 (d, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H), 9.63 (br s, 1H), 9.74 (br s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -201.30; LC MS : 純度 : 94.43%; MS (m/e) : 443.64 (MH^+).

【0712】

I-274 : 5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) メトキシ] フェニル-N2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル) スルホニル] フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン

10

4-ニトロフェノール (10 g)、ブromoアセトニトリル (6 mL) および K_2CO_3 (15 g) を、アセトン (100 mL) に懸濁した。その黄色の溶液を、室温にて一晩攪拌した。その反応混合物を、水 (100 mL) によって希釈し、そしてアセトンを、減圧下で除去した。淡黄色の沈殿を、濾過によって回収し、水によって洗浄し、そして乾燥して、O-シアノメチル-4-ニトロフェノールを得た。

【0713】

O-シアノメチル-4-ニトロフェノール (8 g) を、メタノール (50 mL) に溶解し、そしてその溶液に、ヒドロキシアミンHCl (3.4 g) およびトリエチルアミン (9.4 mL) を添加した。その反応混合物を、4日間にわたって還流し、そしてその溶媒を、減圧下で除去した。残留物を、THF (50 mL) に再溶解した。その溶液に、AcCl (23 mL) およびトリエチルアミン (50 mL) を添加した。その反応混合物を、室温にて一晩攪拌した、次いで、水 (30 mL) およびNaOH (18 g) を加えた。その反応溶液を、一晩還流し、次いで、水によって希釈した (200 mL)。その水溶液を、EtOAc ($2 \times 150\text{ mL}$) によって抽出した。分離後、合わせたEtOAc層を、乾燥し、エバポレートした。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ (EtOAc/ヘキサン=1/2、1/1、EtOAc) によって精製し、そしてEtOAcおよびヘキサンから再結晶して、O-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) メチル-4-ニトロフェノールを得た。

20

【0714】

30

O-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) メチル-4-ニトロフェノール (1 g) を、THF (40 mL) および水 (40 mL) に溶解した。重亜硫酸ナトリウム (3.8 g)、炭酸水素ナトリウム (1.4 g)、 K_2CO_3 (1.8 g) を、その溶液に添加した。それを、室温にて30分間にわたって攪拌し、次いで、水 (80 mL) によって希釈した。その水溶液を、EtOAc ($2 \times 100\text{ mL}$) によって抽出した。有機層を、合わせ、乾燥し、エバポレートして、4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) メトキシアニリンを得た。

【0715】

4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) メトキシアニリンおよび2, 6-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (1 g) を、メタノール (5 mL) および水 (1 mL) に溶解し。その反応溶液を、室温にて3日間攪拌した。次いで、溶液を、水 (100 mL) によって希釈し、そして酢酸エチル ($2 \times 100\text{ mL}$) によって抽出した。有機層を、エバポレートして、2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) メトキシ] フェニル-4-ピリミジンアミンを得た。

40

【0716】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) メトキシ] フェニル-4-ピリミジンアミン (80 mg) および [3-(4-メチルピペラジン-1-イル) スルホニル] アニリン (80 mg) を、イソプロパノール (1 mL) に溶解し、そしてTFA (5滴) を添加した。その溶液を、100℃にて

50

一晩加熱し、次いでエバポレートした。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ（DCM中の2.0M NH₃/メタノール=1~3%）によって精製し、そして酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶して、5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル-N2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェニル-2,4-ピリミジンジアミンを得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.12 (s, 3H), 2.35 (t, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.87 (t, 4H), 5.22 (s, 2H), 7.01 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 9.32 (br, 1H), 9.51 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆): δ -202.24; LCMS: 純度: 76.41%; MS (m/e): 555.37 (MH⁺)。 10

【0717】

以下の化合物を、上に記載したような様式で作製した。

【0718】

I-275: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル-2,4-ピリミジンジアミン
LCMS: 純度: 87.52%; MS (m/e): 472.33 (MH⁺)。 20

【0719】

I-276: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル-2,4-ピリミジンジアミン
LCMS: 純度: 84.90%; MS (m/e): 472.31 (MH⁺)。 20

【0720】

I-20: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
2-クロロ-N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン (1 g) および 2-メチル-5-アミノベンゼンスルホンアミド (1 g) を、イソプロパノール (10 mL) および TFA (10 滴) に溶解した。その溶液を、100℃にて一晩加熱し、次いで、DMF (30 mL) によって希釈した。その溶液を、50℃まで加熱し、そして僅かに濁るまで水を添加した。その溶液を、室温までゆっくりと冷却した。ベージュ色の沈殿物を、濾取し、水によって洗浄し、そして乾燥した。その固体を、メタノールに再懸濁し、そして超音波処理した。その固体を、濾取し、メタノールによって洗浄し、そして乾燥して、N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン (1.3 g) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.50 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.05 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.72 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.96 (d, J=3.0 Hz, 1H), 9.56 (br, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆): δ -202.34; LCMS: 純度: 95.79%; MS (m/e): 429.51 (MH⁺)。 30 40

【0721】

I-76945941: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ-1-メチル)エトキシ]フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
4-ニトロフェノール (5 g)、メチル 2-ブロモイソブチレート (5.6 mL) および K₂CO₃ (7.5 g) を、アセトン (60 mL) に懸濁した。その黄色の溶液を、一晩還流した。その反応混合物を、水 (150 mL) によって希釈し、そして酢酸エチル 50

(2×100 mL) によって抽出した。有機層を、エバポレートして、メチル 2-(4-ニトロフェノキシ) イソブチレートを得た。

【0722】

メチル 2-(4-ニトロフェノキシ) イソブチレートを、メタノール (50 mL) および水 (50 mL) に溶解した。水酸化ナトリウム (5 g) を添加した。その溶液を、室温にて30分間にわたって攪拌し、次いで、1 N HCl 水溶液によって pH 約 3 まで酸性化した。その水溶液を、酢酸エチル (2×100 mL) によって抽出した。有機層を、エバポレートして、2-(4-ニトロフェノキシ) イソ酪酸を得た。

【0723】

2-(4-ニトロフェノキシ) イソ酪酸 (5 g)、クロロ蟻酸イソブチル (4.36 mL) およびトリエチルアミン (8 mL) を、ジクロロメタン (20 mL) 中で室温にて1時間にわたって攪拌した。次いで、メタノール (20 mL) 中の 2.0 M アンモニアを、その溶液に添加した。それを、室温にて2時間にわたって攪拌し、そしてエバポレートした。その混合物を、EtOAc およびヘキサンからの再結晶によって精製して、2-(4-ニトロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミドを得た。

【0724】

2-(4-ニトロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミドを、メタノール (50 mL) に溶解し、そしてその溶液に、10% Pd-C (500 mg) を添加した。その反応混合物を、水素雰囲気下 (約 40 psi) で1時間にわたって反応させた。触媒を、セライトで濾取した。濾過液を、エバポレートして、2-(4-アミノフェノキシ) -2-メチルプロパンアミドを白色固体として得た。

【0725】

2-(4-アミノフェノキシ) -2-メチルプロパンアミドおよび 2,6-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (2 g) を、メタノール (20 mL) および水 (10 mL) に溶解した。その反応溶液を、室温にて一晩攪拌した。その溶液を、水 (100 mL) によって希釈し、そして超音波処理した。白色沈殿を、濾過によって回収し、水によって洗浄し、そして乾燥して、N4-[4-(1-アミノカルボニル-1-メチル) エトキシ] フェニル-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミンを固体として得た。

【0726】

N4-[4-(1-アミノカルボニル-1-メチル) エトキシ] フェニル-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン (900 mg) を、THF (20 mL) に溶解し、この溶液に、トリフルオロ無水酢酸 (0.8 mL) およびピリジン (0.7 mL) を添加した。その反応溶液を、室温にて一晩攪拌した。次いで、それを、酢酸エチル (100 mL) によって希釈した。有機層を、K₂CO₃ 水溶液 (2×100 mL)、1 N HCl 水溶液 (100 mL) および水 (2×100 mL) によって洗浄した。酢酸エチル層を、分離し、乾燥し、そしてエバポレートして、2-クロロ-N4-[4-(1-シアノ-1-メチル) エトキシ] フェニル-5-フルオロ-4-ピリミジンアミンを白色固体として得た。

【0727】

2-クロロ-N4-[4-(1-シアノ-1-メチル) エトキシ] フェニル-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン (100 mg) および 3-アミノベンゼンスルホンアミド (100 mg) を、イソプロパノール (1 mL) および TFA (5 滴) に溶解した。その溶液を、100℃にて一晩加熱し、次いで、メタノール (3 mL) によって希釈し、そして超音波処理した。沈殿物を、濾取し、メタノールによって洗浄し、そして乾燥して、N2-(3-アミノスルホニル) フェニル-N4-[4-(1-シアノ-1-メチル) エトキシ] フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミンをベージュ色の固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.69 (s, 6H), 7.13 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.29 (br, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.91 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (d, J=2.1 Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.75 (br

10

20

30

40

50

, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.30; LCMS: 純度: 81.69%; MS (m/e): 443.02 (MH^+).

【0728】

以下の化合物を、先の実施例と同様の様式または本明細書中に記載した方法もしくは当業者に公知である方法によって作製した。

【0729】

I-126: N4-[4-(1-アミノカルボニル-1-メチル)エトキシ]フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.41 (s, 6H), 6.88 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 7.25 (br, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.53 (br, 1H), 7.69 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.29 (br, 1H), 9.47 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.34; LCMS: 純度: 95.58%; MS (m/e): 461.31 (MH^+).

【0730】

I-73: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ-1-メチル)エトキシ]フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.69 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 7.12 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.24 (br, 2H), 7.83 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.08 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 9.39 (br, 1H), 9.42 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.64; LCMS: 純度: 97.27%; MS (m/e): 457.14 (MH^+).

【0731】

I-67: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ]フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.70 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 5.41 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.22 (br, 2H), 7.76 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (m, 2H), 9.32 (br, 1H), 9.39 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.64; LCMS: 純度: 95.10%; MS (m/e): 443.46 (MH^+).

【0732】

I-22: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ-3-メチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.20 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.10 (br, 2H), 7.50 (dd, $J=2.7, 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 9.33 (br, 1H), 9.58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.06; LCMS: 純度: 95.53%; MS (m/e): 429.51 (MH^+).

【0733】

I-23: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ-3-メチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン:

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 2.17 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.07 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.30 (br, 2H), 7.40 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (dd, $J=2.7, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.17 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 9.80 (br, 1H), 9.92 (br, 1H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) : δ -201.02; LCMS: 純度: 98.05%; MS (m/e) : 429.64 (MH^+)。

【0734】

I-24: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ-3-メチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン: 10

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 2.17 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.05 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.25 (br, 2H), 7.52 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.08 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 9.49 (br, 1H), 9.56 (br, 1H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) : δ -202.28; LCMS: 純度: 96.81%; MS (m/e) : 443.75 (MH^+)。

【0735】

I-113: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-メチル)フェニル-N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン 20

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 2.24 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.81 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (br, 2H), 7.36 (br, 2H), 7.38 (dd, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 8.15 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 9.66 (br, 1H), 9.88 (br, 1H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) : δ -201.17; LCMS: 純度: 82.30%; MS (m/e) : 447.04 (MH^+)。

【0736】

I-92: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-メチル)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン 30

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 2.22 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.80 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.45 (br, 1H), 7.47 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.12 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 9.62 (br, 1H), 9.78 (br, 1H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) : δ -201.45; LCMS: 純度: 92.52%; MS (m/e) : 447.44 (MH^+)。

【0737】

I-114: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3, 5-ジメチル)フェニル-N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン 40

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 2.24 (s, 6H), 4.14 (s, 2H), 7.17 (br, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.48 (br, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.62 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 8.16 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 9.53 (br, 1H), 9.81 (br, 1H); ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) : δ -201.12; LCMS: 純度: 93.05%; MS (m/e) : 461.43 (MH^+)。

【0738】

I-93: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3, 5-ジメチル)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン 50

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 2.23 (s, 6H), 4.13 (s, 2H),

7.25 (s, 2H), 7.33–7.40 (m, 4H), 7.47 (br, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.04 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.19 (br, 1H), 9.48 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.22; LCMS: 純度: 73.18%; MS (m/e): 461.58 (MH^+).

【0739】

I-25: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ-3,5-ジメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.26 (s, 6H), 4.91 (s, 2H), 7.17 (br, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.63 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.96 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -200.66; LCMS: 純度: 96.84%; MS (m/e): 443.05 (MH^+).

10

【0740】

I-26: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ-3,5-ジメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.26 (s, 6H), 4.90 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.04 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.25 (br, 1H), 9.50 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.11; LCMS: 純度: 93.34%; MS (m/e): 443.04 (MH^+).

20

【0741】

I-27: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ-3,5-ジメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.25 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.16 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.94 (dd, $J=2.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.21 (br, 1H), 9.38 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -217.5; LCMS: 純度: 96.48%; MS (m/e): 457.39 (MH^+).

30

【0742】

I-28: N2-(4-アミノスルホニル-3-メトキシフェニル)-N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.67 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 7.04 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.70 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 8.12 (d, 1H), 9.40 (br, 1H), 9.52 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.82; LCMS: 純度: 89.30%; MS (m/e): 445.37 (MH^+).

40

【0743】

III-9: N2-(4-アミノスルホニル-3-メトキシ)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.70 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 7.30 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.78 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 9.51 (br, 1H), 9.56 (br, 1H)

50

) ; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -201.21 ; LCMS : 純度 : 89.37% ; MS (m/e) : 429.14 (MH^+) 。

【0744】

I-70 : ラセミ体 N2- (4-アミノスルホニル-3-メトキシ) フェニル-N4- [4- (1-シアノ) エトキシ] フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 3.69 (s, 3H), 5.41 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.06 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.72 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 9.41 (br, 1H), 9.53 (br, 1H) ; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -201.75 ; LCMS : 純度 : 93.14% ; MS (m/e) : 459.17 (MH^+) 。

10

【0745】

I-60 : ラセミ体 N2- (4-アミノスルホニル) フェニル-N4- [4- (1-シアノ) エトキシ-3-メチル] フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 1.72 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 5.37 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.13 (br, 2H), 7.48 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.90 (br, 1H) ; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -200.99 ; LCMS : 純度 : 97.08% ; MS (m/e) : 443.15 (MH^+) 。

20

【0746】

I-61 : ラセミ体 N2- (3-アミノスルホニル) フェニル-N4- [4- (1-シアノ) エトキシ-3-メチル] フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 1.72 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 5.36 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.40 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=2.1, 9.0$ Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.17 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.75 (br, 1H), 9.89 (br, 1H) ; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -201.06 ; LCMS : 純度 : 95.36% ; MS (m/e) : 443.64 (MH^+) 。

30

【0747】

I-62 : ラセミ体 N2- (3-アミノスルホニル-4-メチル) フェニル-N4- [4- (1-シアノ) エトキシ-3-メチル] フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 1.72 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 5.36 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=2.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.16 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 9.89 (br, 2H) ; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -201.19 ; LCMS : 純度 : 93.72% ; MS (m/e) : 457.18 (MH^+) 。

40

【0748】

I-94 : N4- (4-アミノカルボニルメトキシ) フェニル-N2- (3-アミノスルホニル-4-メチル) フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 2.49 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.91 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.38 (br, 1H), 7.51 (br, 1H), 7.67 (d,

50

$J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.23 (br, 1H), 9.35 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -203.07; LCMS: 純度: 62.07%; MS (m/e): 447.05 (MH^+).

【0749】

I-90: N4-(3-アミノカルボニルメトキシ)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.49 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.64 (dd, $J = 2.7$, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 1.8$, 8.7 Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.36 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.17; LCMS: 純度: 83.29%; MS (m/e): 447.13 (MH^+).

【0750】

I-118: N4-[4-(1-アミノカルボニル)エトキシ]フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.44 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.60 (q, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (br, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.51 (br, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 9.95 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.03; LCMS: 純度: 89.00%; MS (m/e): 461.09 (MH^+).

I-127: N4-[4-(1-アミノカルボニル-1-メチル)エトキシ]フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.41 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 6.88 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.88 (dd, $J = 2.4$, 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 9.25 (br, 1H), 9.35 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.91; LCMS: 純度: 92.68%; MS (m/e): 475.18 (MH^+).

【0751】

I-95: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-メチル)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.22 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.78 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.90 (dd, $J = 2.4$, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 9.14 (br, 1H), 9.32 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -203.12; LCMS: 純度: 93.67%; MS (m/e): 461.16 (MH^+).

【0752】

10

20

30

40

50

I-119: ラセミ体N4-[4-(1-アミノカルボニル)エトキシ-3-メチル]フェニル-N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.47 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.64 (q, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.27 (br, 2H), 7.32 (dd, $J=2.4, 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.66 (s, 4H), 8.29 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 10.32 (br, 1H), 10.63 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -199.40; LCMS: 純度: 88.84%; MS (m/e): 461.14 (MH^+).

10

【0753】

I-120: ラセミ体N4-[4-(1-アミノカルボニル)エトキシ-3-メチル]フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.45 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.58 (q, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.86 (s, 1H), 7.93 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=4.5\text{ Hz}$, 1H), 9.87 (br, 1H), 10.03 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -200.79; LCMS: 純度: 87.27%; MS (m/e): 461.08 (MH^+).

20

【0754】

I-96: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3, 5-ジメチル)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.21 (s, 6H), 2.48 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 7.14 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.46 (br, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.91 (dd, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.03 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 9.15 (br, 1H), 9.33 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.71; LCMS: 純度: 83.51%; MS (m/e): 475.19 (MH^+).

30

【0755】

I-121: ラセミ体N4-[4-(1-アミノカルボニル)エトキシ-3-メチル]フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.45 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.58 (q, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.40 (br, 3H), 7.80 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 10.02 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -200.86; LCMS: 純度: 87.82%; MS (m/e): 475.06 (MH^+).

40

【0756】

I-122: ラセミ体N4-[4-(1-アミノカルボニル)エトキシ-3, 5-ジメチル]フェニル-N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.33 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 2.2

50

4 (s, 6H), 4.29 (q, J=6.6 Hz, 1H), 7.15 (br, 2H), 7.28 (br, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.55 (br, 1H), 7.60 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.13 (d, J=3.9 Hz, 1H), 9.39 (br, 1H), 9.70 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.52; LCMS: 純度: 89.76%; MS (m/e): 475.09 (MH^+).

【0757】

I-123: ラセミ体 N4-[4-(1-アミノカルボニル)エトキシ-3, 5-ジメチル]フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.32 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.22 (s, 6H), 4.27 (q, J=6.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.28 (br, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.53 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.17 (br, 1H), 9.48 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.22; LCMS: 純度: 90.76%; MS (m/e): 475.12 (MH^+).

【0758】

I-124: ラセミ体 N4-[4-(1-アミノカルボニル)エトキシ-3, 5-ジメチル]フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.32 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 4.27 (q, J=6.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.94 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.13 (br, 1H), 9.36 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.79; LCMS: 純度: 96.27%; MS (m/e): 489.17 (MH^+).

【0759】

I-63: ラセミ体 N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ-3, 5-ジメチル]フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.71 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.27 (s, 6H), 5.01 (q, J=6.6 Hz, 1H), 7.16 (br, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.64 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J=9.3 Hz, 2H), 8.20 (d, J=3.9 Hz, 1H), 9.72 (br, 1H), 9.98 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -200.54; LCMS: 純度: 97.32%; MS (m/e): 457.15 (MH^+).

【0760】

I-71: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ-3, 5-ジメチル]フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.71 (d, J=6.6 Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 5.01 (q, J=6.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.40 (s, 4H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.20 (d, J=4.2 Hz, 1H), 9.78 (br, 1H), 9.98 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -200.67; LCMS: 純度: 99.05%; MS (m/e): 457.59 (MH^+).

【0761】

I-72: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ-3,5-ジメチル]フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.71 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 5.01 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.89 (m, 2H), 8.16 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 9.74 (br, 1H), 9.83 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.19; LCMS: 純度: 97.45%; MS (m/e): 471.60 (MH^+).

10

【0762】

I-7: N2-(4-アミノスルホニル-3-メトキシ)フェニル-N4-(3-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.72 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.80 (dd, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.82 (br, 2H), 7.31 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.51 (m, 4H), 8.18 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.51 (br, 1H), 9.55 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.04; LCMS: 純度: 91.71%; MS (m/e): 445.00 (MH^+).

20

【0763】

I-77: N2-(4-アミノスルホニル-3-メトキシ)フェニル-N4-[4-(1-シアノ-1-メチル)エトキシ]フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.70 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 6.80 (s, 2H), 7.13 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.80 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.48 (br, 1H), 9.56 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.44; LCMS: 純度: 84.88%; MS (m/e): 473.10 (MH^+).

30

【0764】

I-29: N2-(4-アミノスルホニル-3-メトキシ)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ-3-メチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.17 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.80 (br, 2H), 7.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51 (m, 4H), 8.11 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.33 (br, 1H), 9.52 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.86; LCMS: 純度: 70.82%; MS (m/e): 459.02 (MH^+).

【0765】

I-32: N2-(4-アミノスルホニル-3-メトキシ)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ-3,5-ジメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.24 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 7.36 (dd, $J=1.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.44 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.30 (br, 1H), 9.53 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.49; LCMS: 純度: 70.55%; MS (m/e): 472.94 (MH^+).

50

【0766】

I-64: ラセミ体 N2-(4-アミノスルホニル-3-メトキシ)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ-3-メチル]フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.71 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.34 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.80 (br, 2H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.53 (m, 4H), 8.12 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.53 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.78; LCMS: 純度: 77.96%; MS (m/e): 473.14 (MH^+).

10

【0767】

I-33: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.16 (s, 2H), 7.07 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.64 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.88 (m, 2H), 8.20 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 10.04 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -200.77, -158.04; LCMS: 純度: 97.97%; MS (m/e): 433.69 (MH^+).

20

【0768】

III-10: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ)フェニル-N4-(4-シアノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.00 (s, 2H), 7.28 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.75 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.92 (dd, $J=3.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.77 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.13, -159.13; LCMS: 純度: 99.78%; MS (m/e): 417.57 (MH^+).

30

【0769】

I-68: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ]フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
LCMS: 純度: 89.22%; MS (m/e): 447.79 (MH^+).

【0770】

I-74: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ)フェニル-N4-[4-(1-シアノ-1-メチル)エトキシ]フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.69 (s, 6H), 7.14 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.75 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.17 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.81 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.14, -159.13; LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 461.72 (MH^+).

40

【0771】

I-34: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ-3-メチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.16 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.07 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.16 (d, $J=4.2$ Hz, 1H)

50

), 9.82 (br, 1H), 9.90 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.08, -158.67; LCMS: 純度: 99.7%; MS (m/e): 447.69 (MH^+).

【0772】

I-35: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ)フェニル-N4-(4-シアノメトキシ-3,5-ジメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 96.22%; MS (m/e): 461.84 (MH^+).

【0773】

I-69: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロ)フェニル-N4-[4-(1-シアノ)エトキシ-3-メチル]フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

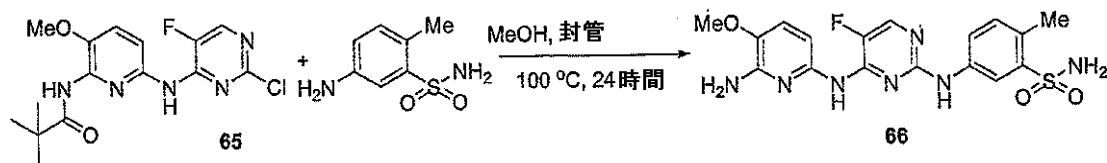
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.72 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 2.17 (s, 3H), 5.36 (q, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.92 (m, 2H), 8.14 (d, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H), 9.73 (br, 1H), 9.82 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.28, -158.94; LCMS: 純度: 99.33%; MS (m/e): 461.74 (MH^+).

【0774】

(実施例28)

【0775】

【化98-27】



VII-9: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[2-アミノ-3-メトキシピリド-6-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン (66)

メタノール (1 mL) 中の、N4-[2-(tert-ブチルカルボニル)アミノ-3-メトキシピリド-6-イル]-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン (65) (25 mg, 0.07 mmol) と 3-アミノスルホニル-4-メチルアニリン (15 mg) との混合物を、封管中で 100 °C にて 48 時間にわたって振盪した。次いで、その反応混合物を、クロマトグラフィ (シリカゲル、 CH_2Cl_2 、次に CH_2Cl_2 中の 2~4% 2N NH_3/MeOH) して、N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(2-アミノ-3-メトキシピリド-6-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン (66) を得た。(注記: N-tert-ブチルカルボニル基が、所定の遊離アミン機能に対するこの反応の間に切断された)。LCMS: 純度: 90%; MS (m/z): 420 (MH^+).

【0776】

以下の化合物を、実施例28と同様の様式で作製した。

【0777】

VII-7: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(2-アミノ-3-メトキシピリド-6-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 92%; MS (m/z): 406 (MH^+).

【0778】

VII-8: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(2-ア

ミノ-3-メトキシピリド-6-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
LCMS: 純度: 92%; MS (m/z): 440 (MH⁺)。

【0779】

VI-10: N4-(2-アミノ-3-メトキシピリド-6-イル)-N2-[3-(エトキシカルボニルメチレン)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 93%; MS (m/z): 526 (MH⁺)。

【0780】

VI-96: N2-(3-ブチルアミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シアノ-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.63 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.20-8.19 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.17-8.16 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.02-7.99 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.30-7.27 (d, J=9.0 Hz, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.36-1.31 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 3H); LCMS (m/z): 455.02 (M⁺)。

【0781】

VI-97: N2-(3-ブチルアミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.60 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.17-8.16 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.97 (br s, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.30-7.27 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 3H); LCMS (m/z): 470.33 (M⁺)。

【0782】

VI-98: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.72 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 8.20-8.19 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.08 (br s, 2H), 7.93-7.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.51-7.34 (m, 3H), 7.27 (s, 2H); LCMS (m/z): 403.18 (M⁺)。

【0783】

VI-99: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シアノ-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.63 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.21-8.20 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.17-8.16 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.27 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS (m/z): 399.32 (M⁺)。

【0784】

X-3: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-メチルインドール-5-イルメチレン)-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.77 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.88-7.87 (d, J=3 Hz, 1H), 7.83-7.81 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.35-6.88 (m, 4H), 6.70-6.66 (d, J=12 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4

10

20

30

40

50

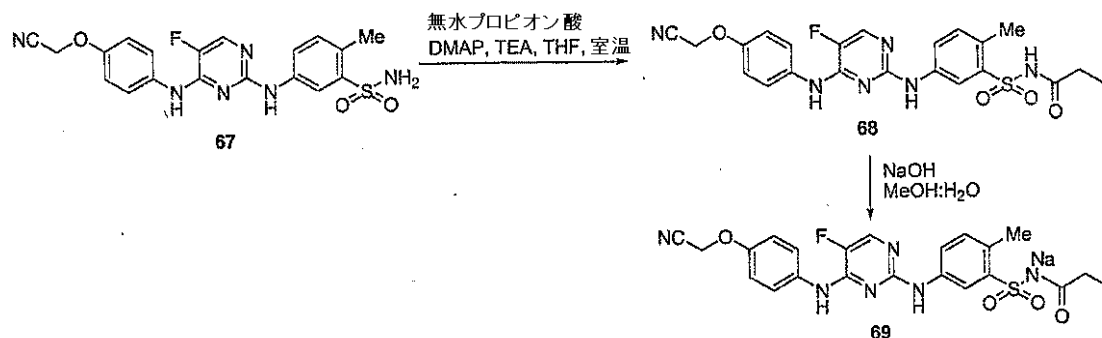
. 66-4. 64 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 2.33 (s, 3H); LCMS (m/z): 427.20 (M^+).

【0785】

(実施例29)

【0786】

【化98-28】



10

I-30: N4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-fluoro-N2-(4-methyl-3-propionylaminosulfonyl)phenyl-2,4-pyrimidinediamine (68)

N2-(3-aminosulfonyl-4-methyl)phenyl-N4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-fluoro-2,4-pyrimidinediamine (67) (400 mg), anhydrous propionic acid (0.24 mL), N,N-dimethylaminopyrimidine (DMAP) (60 mg) and triethylamine (0.16 mL) were added to THF (15 mL) at room temperature and stirred overnight. The solution was concentrated by azeotropic distillation with ethyl acetate (100 mL) and then washed with water (100 mL) and brine (100 mL). The organic layer was evaporated and the residue was recrystallized from EtOAc and hexane to give N4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-fluoro-N2-(4-methyl-3-propionylaminosulfonyl)phenyl-2,4-pyrimidinediamine (68). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.88 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H), 2.24 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.49 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 8.00 (dd, $J = 2.1, 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.35 (br, 1H), 9.48 (br, 1H), 12.02 (br, 1H); ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ -202.71; LCMS: purity: 95.67%; MS (m/z): 485.09 (MH^+).

20

30

【0787】

I-31: N4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-fluoro-N2-(4-methyl-3-propionylaminosulfonyl)phenyl-2,4-pyrimidinediamine sodium salt (69)

N4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-fluoro-N2-(4-methyl-3-propionylaminosulfonyl)phenyl-2,4-pyrimidinediamine (68) (583.5 mg) was dissolved in methanol (5 mL) and water (1 mL). A solution of 1N NaOH (1.2 mL) was added. The solution was concentrated by azeotropic distillation and then dried by azeotropic distillation with toluene to give N4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-fluoro-N2-(4-methyl-3-propionylaminosulfonyl)phenyl-2,4-pyrimidinediamine sodium salt (69). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.85 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H), 1.90 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.42 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.78 (d, J

40

50

= 9.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 9.17 (br, 1H), 9.22 (br, 1H); ^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -203.90; LCMS: 純度: 100%; MS (m/z): 485.39 (MH⁺).

【0788】

以下の化合物を、実施例29と同様の様式で作製した。

【0789】

I-36: N2-(3-アセチルアミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメチレンオキシ)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.94 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.48 (br, 1H), 12.06 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.71; LCMS: 純度: 99.34%; MS (m/z): 471.71 (MH⁺).

10

【0790】

I-37: N4-(4-シアノメチレンオキシ)フェニル-5-フルオロ-N2-(3-イソブチリルアミノスルホニル-4-メチル)フェニル-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.47 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.97 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.47 (br, 1H), 12.02 (br, 1H); ^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -202.77; LCMS: 純度: 94.84%; MS (m/z): 499.74 (MH⁺).

20

【0791】

I-38: N2-(3-アセチルアミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-シアノメチレンオキシ)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミンナトリウム塩

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 9.18 (br, 1H), 9.22 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -203.87; LCMS: 純度: 91.01%; MS (m/z): 471.18 (MH⁺).

30

【0792】

I-39: N4-(4-シアノメチレンオキシ)フェニル-5-フルオロ-N2-(3-イソブチリルアミノスルホニル-4-メチル)フェニル-2,4-ピリミジンジアミンナトリウム塩

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.09 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.02 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 9.17 (br, 1H), 9.22 (br, 1H); ^{19}F NMR (DMSO- d_6): δ -203.93; LCMS: 純度: 91.73%; MS (m/z): 499.38 (MH⁺).

40

【0793】

50

I-48: N4-(4-シアノメトキシ-3-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.89 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H), 2.24 (q, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.48 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (d, $J=9.9\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J=2.7, 13.8\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J=2.7, 8.4\text{ Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 9.50 (br, 1H), 9.58 (br, 1H), 12.03 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -171.26, -202.29; LCMS: 10
純度: 95.69%; MS (m/e): 503.74 (MH^+).

【0794】

I-49: N4-(4-シアノメトキシ-3-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミンナトリウム塩

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.85 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H), 1.93 (q, 2H), 2.43 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.98 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=9.9\text{ Hz}$, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.07 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 9.32 (br, 1H), 9.38 (br, 1H); LCMS: 純度: 84.54%; MS (m/e): 503.45 (MH^+). 20

【0795】

VI-12: N2-[3-(N-アセチル)アミノスルホニル-4-クロロフェニル]-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
LCMS: 純度: 89%, MS (m/e): 501 (MH^+).

【0796】

I-264: 5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-N2-[(3-N-プロパンアミド)スルホニルフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン 30

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 11.96 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.69 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.37 (m, 2H), 7.01 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 5.46 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (q, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 0.88 (t, 3H, $J=7.5\text{ Hz}$); LCMS (m/z): 528 (MH^+).

【0797】

I-273: 5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-N2-[(3-N-プロパンアミド)スルホニルフェニル]-2,4-ピリミジンジアミンナトリウム塩 40

^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 7.61 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.26 (d, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.00 (t, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.67 (d, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 5.16 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (q, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 0.86 (t, 3H, $J=7.8\text{ Hz}$); LCMS (m/z): 528 (MH^+).

【0798】

III-68: 5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニルメチル)フェニル]-N2-[(3-N-プロパンアミド)スルホニルフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン 50

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 11.95 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.70 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.34 (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 2.21 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), 0.88 (t, 3H, $J=7.2$ Hz) ; LCMS (m/z) : 507 (MH^+)。

【0799】

I I I - 69 : 5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニルメチル)フェニル]-N2-[(3-N-プロパンアミド) スルホニルフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミンナトリウム塩

10

^1H NMR (D_2O , 300 MHz) : δ 8.06 (s, 2H), 7.46 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.33 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.79 (br s, 3H), 6.50 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 6.41 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.44 (s, 2H), 2.01 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), 0.84 (t, 3H, $J=7.2$ Hz) ; LCMS (m/z) : 507 (MH^+)。
。

I - 232 : N2-(3-アセトアミドスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 12.05 (br s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.33 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.38 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) ; LCMS (m/z) : 513 (MH^+)。

20

【0800】

I - 236 : 5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-N2-(3-N-プロパンアミド) スルホニルフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 11.96 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.68 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J=5.1$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (q, 2H, $J=7.8$ Hz), 0.88 (t, 3H), 2.46 (s, 3H, $J=7.5$ Hz) ; LCMS (m/z) : 527 (MH^+)。

30

【0801】

I - 242 : 5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-N2-(3-N-プロパンアミド) スルホニルフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミンナトリウム塩

^1H NMR (D_2O) : δ 7.54 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.42 (br s, 2H), 7.21 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.98 (d, 2H, $J=6.9$ Hz), 6.83 (t, 1H, $J=6.3$ Hz), 6.55 (d, 2H, $J=6.9$ Hz), 5.99 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (q, 2H, $J=7.8$ Hz), 0.83 (t, 3H,), 2.46 (s, 3H, $J=7.5$ Hz) ; LCMS (m/z) : 527 (MH^+)。

40

【0802】

I - 243 : N2-(3-アセトアミドスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミンナトリウム塩

^1H NMR (D_2O) : δ 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.22

50

(d, 1H, J=7.2 Hz), 7.08 (d, 2H, J=7.0 Hz), 6.94 (t, 1H, J=6.3 Hz), 6.67 (d, 2H, J=7.8 Hz), 6.05 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.77 (s, 3H); LCMS (m/z): 513 (MH⁺).

【0803】

I-228: 5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.00 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 8.04 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.68 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, JH=9.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.23 (q, J=7.2 Hz, 2H), 0.88 (t, J=7.2 Hz, 2H); LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 542 (MH⁺).

10

【0804】

I-229: 5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-N2-(4-メチル-3-(2-メチルプロピオニル)アミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.00 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.18-7.15 (m, 1H), 8.04 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.99-7.09 (m, 1H), 7.68 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.48-2.46 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.9 Hz, 6H); LCMS: 純度: 94%; MS (m/e): 556 (MH⁺).

20

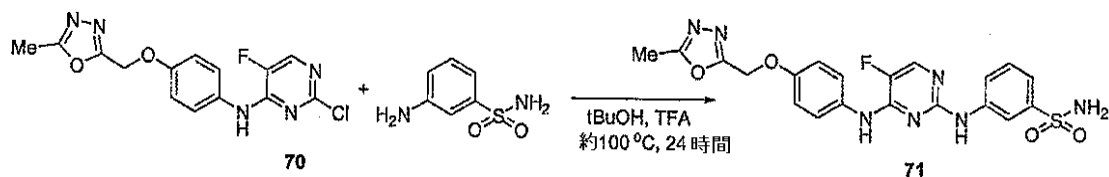
【0805】

(実施例30)

【0806】

【化98-29】

30



I-277: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン (71)

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンジアミン (70) (100 mg、0.3 mmol) を、t-ブタノール (1 mL) 添加し、次いで3-アミノベンゼンスルホンアミド (61.5 mg、0.35 mmol) および触媒量の酢酸 (10 モル%) を、添加した。その混合物を、100℃にて一晩加熱し、そしてその溶媒を、減圧下で除去した。残留物を、酢酸エチルに溶解し、そして飽和炭酸水素ナトリウムによって洗浄した。有機層を、分離し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、次いで、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン 3:1) によって精製して、20 mg の N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン (71) を白色固体として得た。¹H NMR (D

40

50

MSO-d₆) : δ 9.47 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.08 (br s, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.73–7.70 (bd, J=9.0 Hz, 2H), 7.39–7.36 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.25 (br s, 2H), 7.04–7.01 (br s, J=9.0 Hz, 2H), 5.33 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H); LCMS (m/z) : 472.13 (MH⁺).

【0807】

以下の化合物を、実施例30と同様の様式で作製した。

【0808】

I-278 : N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

10

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.431 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.05 (br s, 2H), 7.97–7.94 (m, 1H), 7.71–7.68 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.27–7.21 (m, 1H), 7.05–7.02 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 2.53 (s, 3H); LCMS (m/z) : 489.91 (MH⁺).

【0809】

I-279 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メトキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

20

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.36 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05–8.04 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.89–7.86 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.73–7.70 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.18–7.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.03–7.00 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.53 (s, 3H); LCMS (m/z) : 486.16 (MH⁺).

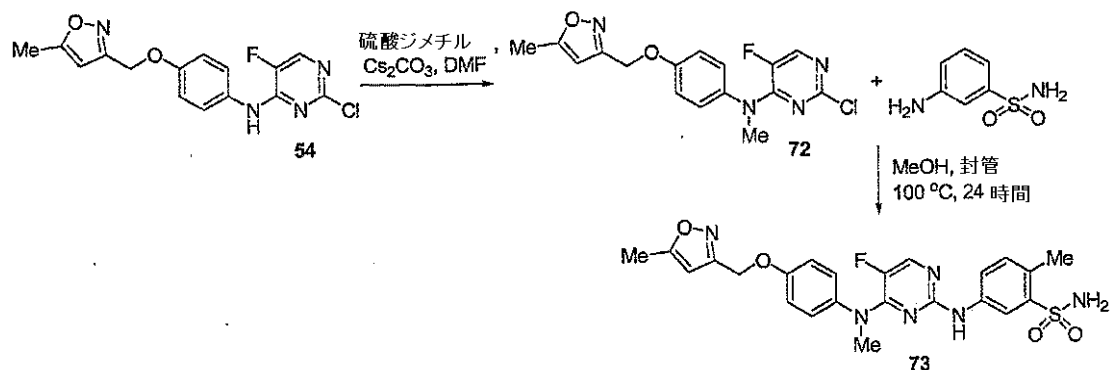
【0810】

(実施例31)

【0811】

【化98-30】

30



40

I-225 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-メチル-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン :

N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (1 mL) 中の N2-クロロ-5-フルオロ-N4-メチル-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン (54, 0.33 g, 1 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ および硫酸ジメチル (DMS) (1.5 当量、各々) を添加し、そしてその反応を、室温にて 24 時間にわたって攪拌した。その反応を、水によってクエンチし、そして得られた固体を、濾過によって回収して、N2-クロロ-5-フルオロ-N4-メチル-N4-[4-(5

50

ーメチルイソキサゾールー3-イル)メチレンオキシフェニル]ー4-ピリミジンアミン(72)を得た。それを、実施例18において与えた手順に従って3-アミノスルホニルー4-メチルアニリンとさらに反応させて、N2-(3-アミノスルホニルー4-メチルフェニル)ー5-フルオローN4-メチルーN4-[4-(5-メチルイソキサゾールー3-イル)メチレンオキシフェニル]ー2, 4-ピリミジンジアミン(73)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 9.46(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.90(d, J=5.4Hz, 1H), 7.65(d, J=6.6Hz, 1H), 7.30-7.12(m, 5H), 7.01(d, J=8.4Hz, 2H), 6.33(s, 1H), 5.14(s, 2H), 3.42(s, 3H), 3.31(s, 3H), 2.41(s, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS(m/z): 499(MH⁺)。 10

【0812】

以下の化合物を、実施例31と同様の様式で作製した。

【0813】

I-227: N2-(3-アミノスルホニルー4-メチルフェニル)ー5-フルオローN4-メトキシカルボニルメチルーN4-[4-(5-メチルイソキサゾールー3-イル)メチレンオキシフェニル]ー2, 4-ピリミジンジアミン:

¹H NMR(CDCl₃): δ 8.29(d, J=2.1Hz, 1H), 7.78-7.52(m, 2H), 7.21-7.15(m, 3H), 7.06(d, J=8.1Hz, 1H), 6.87(d, J=9.0Hz, 2H), 6.03(s, 1H), 5.46(bs, 2H), 5.03(s, 2H), 4.48(s, 2H), 3.47(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.36(s, 3H); LCMS: 純度: 90%; MS(m/z): 557(MH⁺)。 20

【0814】

I-226: N2-(3-アミノスルホニルー4-メチルフェニル)ー5-フルオローN4-[3-フルオロー4-(5-メチルイソキサゾールー3-イル)メチレンオキシフェニル]ーN4-メチルー2, 4-ピリミジンジアミン:

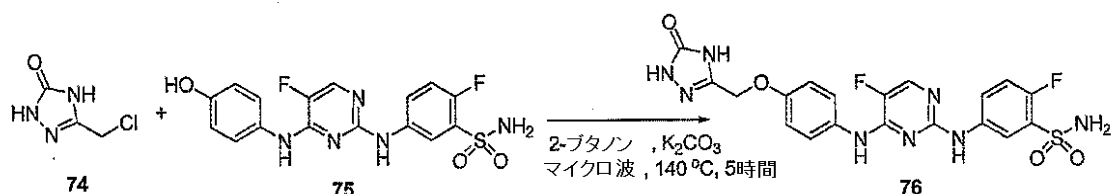
¹H NMR(DMSO-d₆): δ 9.50(s, 1H), 8.45(d, J=2.1Hz, 1H), 7.95(d, J=5.7Hz, 1H), 7.64(dd, J=2.4および8.4Hz, 1H), 7.32(dd, J=2.7および12.3Hz, 1H), 7.29-7.14(m, 4H), 7.10(d, J=9.0Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 5.23(s, 2H), 3.43(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.41(s, 3H); LCMS: 純度: 99%; MS(m/z): 517(MH⁺)。 30

【0815】

(実施例32)

【0816】

【化98-31】



5-クロロメチルー2, 4-ジヒドロー1, 2, 4-チアゾールー3-オン(74)セミカルバジド・HCl(5g、89mmol)、2-クロロー1, 1, 1-トリメトキシエタン(12.07mL、179mmol)およびメタノール(50mL)を、合わせ、そしてその反応を¹H NMRによってモニターしながら室温にて3日間にわたって攪拌した。さらなる2-クロロー1, 1, 1-トリメトキシエタン(8.77mL)を、添加して、その反応を終了させた。次いで、メタノールを、真空下で除去した。得られた残留物を、酢酸エチル(500mL)によって抽出し、そして1N HCl(2×100 50

mL)によって洗浄し。水相を、酢酸エチル(5×100 mL)によって抽出し直した。次いで、有機層を、合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を、減圧下で除去して、3.1 gの5-クロロメチル-2,4-ジヒドロ-1,2,4-チアゾール-3-オン(74)を白色粉末として得た。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 11.65(s, 1H), 11.50(s, 1H), 4.48(s, 2H); LCMS(m/z): 133.90(M⁺)。

【0817】

VI-200: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2,4-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-チアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン(76)

2-ブタノン中の5-クロロメチル-2,4-ジヒドロ-1,2,4-チアゾール-3-オン(35 mg, 0.26 mmol)の溶液に、N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン(100 mg, 0.25 mmol)および炭酸カリウム(35 mg, 0.25 mmol)を添加した。得られた混合物を、140℃にて5時間にわたってマイクロ波照射し、次いで、必要とされる場合、さらなる5-クロロメチル-2,4-ジヒドロ-1,2,4-チアゾール-3-オンを、添加した。反応溶媒を、減圧下で除去し、そして残留物を、カラムクロマトグラフィ(シリカゲル、ジクロロメタン:メタノール 8:2

v/v)によって精製して、25 mgのN2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2,4-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-チアゾール-5-イル)メトキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン(76)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(D₂O): δ 7.90-7.89(d, J=3 Hz, 1H), 7.60-7.58(d, J=6 Hz, 1H), 7.34(bs, 2H), 7.24-7.18(m, 2H), 7.05-7.02(d, J=9.0 Hz, 2H), 6.65-6.62(d, J=9.0 Hz, 2H), 5.11(br s, 2H); LCMS(m/z): 491.05(MH⁺)。

【0818】

以下の化合物を、実施例32に記載した方法と同様の様式または本明細書中に記載した方法もしくは当業者に公知である方法によって作製した。

【0819】

VI-100: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.99-7.97(d, J=5.4 Hz, 1H), 7.80-7.77(m, 1H), 7.74-7.69(m, 1H), 7.34-7.31(d, J=6.9 Hz, 2H), 7.27-7.21(t, 2H), 6.81-6.78(d, J=6.9 Hz, 2H), LCMS: 394.34(MH⁺)。

【0820】

VI-101: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.99-7.97(d, J=5.4 Hz, 1H), 7.81-7.78(m, 1H), 7.74-7.69(m, 1H), 7.34-7.31(d, J=6.9 Hz, 2H), 7.27-7.21(t, 2H), 6.81-6.78(d, J=6.9 Hz, 2H), LCMS: 376.38(MH⁺)。

【0821】

VI-102: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-ヒドロキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.96-7.94(d, J=5.7 Hz, 1H), 7.87-7.86(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.62-7.58(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37-7.29(m, 4H), 6.80-6.77(d, J=6.6 Hz, 2H), 2.66(s, 3H), LCMS: 390.39(MH⁺)。

【0822】

I-201: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2,4-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-チアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.91-7.89 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.31-7.28 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 6.63-6.60 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 5.03 (s, 2H); LCMS: 473.58 (M^+).

【0823】

I-202: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2,4-ジヒドロ-3-オキソ-1,2,4-チアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.95-7.94 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.32-7.2 (m, 4H), 6.65-6.0 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.67 (s, 3H); LCMS (m/z): 487.53 (M^+).

【0824】

IX-44: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-[3,5-ジメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 94.62%; MS (m/e): 486.14 (MH^+).

【0825】

I-40: N4-(4-シアノメトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-5-フルオロ-N2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニルフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン:

LCMS: 純度: 92.80%; MS (m/e): 526.65 (MH^+).

【0826】

I-41: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-シアノメトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.25 (s, 2H), 7.12 (br, 2H), 7.27 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.70 (dd, $J=2.7, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.95 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 9.52 (br, 1H), 9.67 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -201.71; LCMS: 純度: 75.54%; MS (m/e): 449.36 (MH^+).

【0827】

I-42: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-シアノメトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.25 (s, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.78 (dd, $J=2.4, 8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.17 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 9.66 (br, 1H), 9.74 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -201.64; LCMS: 純度: 88.17%; MS (m/e): 449.39 (MH^+).

【0828】

I-43: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-シアノメトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.49 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.79 (dd, $J=2.7, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (

10

20

30

40

50

m, 1H), 7.88 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J=3.9 Hz, 1H), 9.54 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.43; LCMS: 純度: 91.27%; MS (m/e): 463.40 (MH⁺).

【0829】

I-97: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-クロロフェニル)-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.56 (s, 2H), 7.01 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.16 (br, 2H), 7.39 (br, 1H), 7.41 (br, 1H), 7.57 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J=3.9 Hz, 1H), 9.76 (br, 1H), 9.92 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.07; LCMS: 純度: 82.15%; MS (m/e): 467.36 (MH⁺).

10

【0830】

I-98: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-クロロフェニル)-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.54 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.67 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J=2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.15 (d, J=3.9 Hz, 1H), 9.64 (br, 1H), 9.75 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.59; LCMS: 純度: 82.05%; MS (m/e): 467.37 (MH⁺).

20

【0831】

I-99: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-クロロフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.51 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=3.3, 8.7 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.36 (br, 1H), 7.45 (br, 1H), 7.66 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (d, J=4.2 Hz, 1H), 9.76 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.70; LCMS: 純度: 80.53%; MS (m/e): 481.38 (MH⁺).

30

【0832】

I-100: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-フルオロフェニル)-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.52 (s, 2H), 7.04 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.16 (br, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.49 (br, 1H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.18 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.85 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -171.66, -201.16; LCMS: 純度: 94.57%; MS (m/e): 451.63 (MH⁺).

40

【0833】

I-101: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-フルオロフェニル)-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.50 (s, 2H), 7.02 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.16 (br, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.49 (br, 1H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.18 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.85 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -171.66, -201.16; LCMS: 純度: 94.57%; MS (m/e): 451.63 (MH⁺).

50

0 Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.78 (dd, $J=2.4, 13.5$ Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.69 (br, 1H), 9.79 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -171.60, -201.45; LCMS: 純度: 91.91%; MS (m/e): 451.59 (MH^+).

【0834】

I-102: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-フルオロフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.51 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.01 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.78 (dd, $J=14.1$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.12 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.68 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -171.61, -201.86; LCMS: 純度: 83.32%; MS (m/e): 465.67 (MH^+).

【0835】

I-44: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-シアノメトキシ-3-フルオロフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

20

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.22 (s, 2H), 7.15 (br, 2H), 7.28 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.91 (dd, $J=2.4, 13.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.74 (br, 1H), 9.84 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -171.30, -201.07; LCMS: 純度: 96.50%; MS (m/e): 433.69 (MH^+).

【0836】

I-103: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-メトキシフェニル)-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

30

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.73 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.16 (br, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.37 (br, 2H), 7.61 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 8.16 (d, 1H), 9.59 (br, 1H), 9.79 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.39; LCMS: 純度: 86.59%; MS (m/e): 463.57 (MH^+).

【0837】

I-104: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-メトキシフェニル)-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

40

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.72 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.89 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 8H), 7.93 (dd, $J=2.4, 5.7$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.13 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.60 (br, 1H), 9.73 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.60; LCMS: 純度: 83.79%; MS (m/e): 463.01 (MH^+).

【0838】

I-105: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-メトキシフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.50 (s, 3H), 3.71 (s, 3H),

50

4.40 (s, 2H), 6.89 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.40 (br, 1H), 7.83 (dd, $J=2.4, 8.1$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.59 (br, 2H); LCMS: 純度: 88.10%; MS (m/e): 477.53 (MH^+)。

【0839】

I-45: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-シアノメトキシ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.72 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 7.08 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.17 (br, 2H), 7.32 (dd, $J=2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.80 (br, 1H), 9.96 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -200.85; LCMS: 純度: 98.23%; MS (m/e): 445.64 (MH^+)。

10

【0840】

I-46: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-シアノメトキシ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.73 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.06 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.93 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.15 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.62 (br, 1H), 9.72 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.58; LCMS: 純度: 97.98%; MS (m/e): 445.10 (MH^+)。

20

【0841】

I-47: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-シアノメトキシ-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.49 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.05 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.25 (br, 2H), 7.36 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=2.1, 7.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.09 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.51 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.45; LCMS: 純度: 92.72%; MS (m/e): 459.50 (MH^+)。

30

【0842】

I-106: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.49 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.56 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 5.11 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.20 (br, 2H), 7.40 (br, 1H), 7.49 (br, 1H), 7.58 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=2.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 9.23 (br, 1H), 9.29 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.97; LCMS: 純度: 82.44%; MS (m/e): 477.03 (MH^+)。

40

【0843】

I-50: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-シアノメトキシ-

50

3-ヒドロキシメチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.51 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 5.12 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.07 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.25 (br, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.64 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.08 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.37 (br, 1H), 9.45 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.27; LCMS: 純度: 82.62%; MS (m/e): 445.10 (MH^+).

【0844】

I-51: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-シアノメトキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.48 (s, 3H), 4.51 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 5.10 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.06 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.21 (br, 2H), 7.62 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 9.32 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.87; LCMS: 純度: 87.82%; MS (m/e): 459.12 (MH^+).

【0845】

I-52: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-[4-シアノメトキシ-3-(1-シアノメチルピラゾール-3-イル)フェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.25 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.06 (br, 2H), 7.23 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.06 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.53 (br, 1H), 9.56 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.76; LCMS: 純度: 92.05%; MS (m/e): 520.46 (MH^+).

【0846】

I-53: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[4-シアノメトキシ-3-(1-シアノメチルピラゾール-3-イル)フェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.26 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.79 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.19-7.35 (m, 5H), 7.92 (m, 4H), 8.02 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.82 (br, 1H), 9.89 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.13; LCMS: 純度: 94.31%; MS (m/e): 520.16 (MH^+).

【0847】

I-54: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-シアノメトキシ-3-(1-シアノメチルピラゾール-3-イル)フェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.45 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.79 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.86 (dd, $J=2.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.02 (d

10

20

30

40

50

, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 9.53 (br, 1H), 9.66 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): $\delta -202.24$; LCMS: 純度: 95.42% ; MS (m/e): 534.28 (MH^+).

【0848】

I-107: N4-(4-アミノカルボニルメトキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.47 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H), 5.12 (t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (br, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (br, 1H), 7.49 (br, 1H), 7.59 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J = 3.0, 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.05 (m, 2H), 9.28 (br, 1H), 9.42 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): $\delta -202.45$; LCMS: 純度: 99.96% ; MS (m/e): 463.68 (MH^+).

10

【0849】

I-55: N2-(3-アミノスルホニルピリド-4-イル)-N4-(4-シアノメトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5.17 (s, 2H), 7.11 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 8.53 (d, $J = 3.3 \text{ Hz}$, 1H), 9.04 (dd, $J = 1.8, 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 9.49 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 9.96 (br, 1H), 10.33 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): $\delta -191.46$; LCMS: 純度: 90.38% ; MS (m/e): 416.91 (MH^+).

20

【0850】

I-143: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.66 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.96 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.17 (br, 2H), 7.60 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 8.05 (q, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.87 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): $\delta -201.19$; LCMS: 純度: 97.92% ; MS (m/e): 447.73 (MH^+).

30

【0851】

I-144: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.66 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.27 (br, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.89 (q, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.00 (br, 2H), 8.11 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 9.58 (br, 1H), 9.68 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): $\delta -201.64$; LCMS: 純度: 98.07% ; MS (m/e): 447.62 (MH^+).

40

【0852】

I-145: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.52 (s, 3H), 2.65 (d, $J = 4.$

50

8 Hz, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.61 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.78 (dd, $J=2.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (q, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 9.80 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.31; LCMS: 純度: 94.30%; MS (m/e): 461.73 (MH^+)。

【0853】

I-128: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-ジメチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン: 10

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.91 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.17 (br, 2H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.76 (br, 1H), 9.93 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.18; LCMS: 純度: 95.72%; MS (m/e): 461.70 (MH^+)。

【0854】

I-129: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-ジメチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン 20

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 6.88 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.24 (br, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.62 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.26 (br, 1H), 9.45 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.67; LCMS: 純度: 89.45%; MS (m/e): 461.77 (MH^+)。

【0855】

I-130: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-ジメチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン 30

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.51 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 6.88 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.56 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 9.74 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.85; LCMS: 純度: 97.67%; MS (m/e): 475.80 (MH^+)。

【0856】

I-56: N2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-N4-(4-シアノメトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン 40

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.87 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.03 (br, 2H), 7.06 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J=2.4, 9.0$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.13 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.89 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.85; LCMS: 純度: 90.15%; MS (m/e): 445.73 (MH^+)。

【0857】

I-57: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-シアノメトキシフ 50

エニル-5)-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.16 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.12 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.24 (br, 2H), 7.52 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.91 (s, 1H), 9.64 (br, 1H), 10.38 (br, 1H); LCMS: 純度: 96.78%; MS (m/e): 411.70 (MH^+).

【0858】

I-58: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-シアノメトキシフェニル)-5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.10 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.23 (br, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.67 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.28 (br, 1H), 9.27 (br, 1H); LCMS: 純度: 95.23%; MS (m/e): 411.18 (MH^+).

10

【0859】

I-59: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-シアノメトキシフェニル)-5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.09 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.04 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.20 (br, 2H), 7.67 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=2.7, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 8.26 (br, 1H), 9.17 (br, 1H); LCMS: 純度: 92.97%; MS (m/e): 425.72 (MH^+).

20

【0860】

I-108: N4-(4-アミノカルボニルメトキシフェニル)-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.16 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.01 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.26 (br, 2H), 7.34 (br, 1H), 7.42 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.58 (br, 1H), 7.63 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.91 (s, 1H), 9.73 (br, 1H), 10.56 (br, 1H); LCMS: 純度: 96.73%; MS (m/e): 429.17 (MH^+).

30

【0861】

I-109: N4-(4-アミノカルボニルメトキシフェニル)-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.16 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.97 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (m, 6H), 7.52 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 9.70 (br, 1H), 10.49 (br, 1H); LCMS: 純度: 93.75%; MS (m/e): 429.22 (MH^+).

40

【0862】

I-110: N4-(4-アミノカルボニルメトキシフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.96 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.19 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (br, 2H), 7.39 (br, 1H), 7.41 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.54 (br, 1H), 7.64 (dd, $J=2.1, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.65 (br, 1H), 10.35 (br, 1H); LCMS: 純度: 94.04%; MS

50

(m/e) : 443.12 (MH⁺)。

【0863】

I-157: N4-(4-アリルアミノカルボニルメトキシフェニル)-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 3.77 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.02-5.13 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.96 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.11 (br, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.09 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.27 (t, J=5.7 Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.56 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) : δ -202.14; LCMS: 純度: 92.65%; MS (m/e) : 473.14 (MH⁺)。 10

【0864】

I-158: N4-(4-アリルアミノカルボニルメトキシフェニル)-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 3.76 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.02-5.13 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 6.94 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.27 (br, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.65 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.90 (td, J=2.1, 6.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.26 (t, J=4.5 Hz, 1H), 9.52 (br, 1H), 9.64 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) : δ -201.86; LCMS: 純度: 98.60%; MS (m/e) : 473.22 (MH⁺)。 20

【0865】

I-159: N4-(4-アリルアミノカルボニルメトキシフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.51 (s, 3H), 3.76 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.00-5.12 (m, 2H), 5.79 (m, 1H), 6.94 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.62 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.79 (dd, J=2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.26 (t, J=6.0 Hz, 1H), 9.72 (br, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) : δ -201.73; LCMS: 純度: 92.70%; MS (m/e) : 487.80 (MH⁺)。 30

【0866】

I-131: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-ジメチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.85 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.11 (br, 2H), 7.54 (dd, J=2.7, 9.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.12 (d, J=3.3 Hz, 1H), 9.40 (br, 1H), 9.62 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) : δ -202.11; LCMS: 純度: 92.42%; MS (m/e) : 495.42 (MH⁺)。 40

【0867】

I-132: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-ジメチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 50

4.92 (s, 2H), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.27 (br, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=2.4, 9.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.13 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.56 (br, 1H), 9.69 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.89; LCMS: 純度: 96.46%; MS (m/e): 495.04 (MH^+).

【0868】

I-133: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-ジメチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.49 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.95 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.24 (br, 2H), 7.62 (dd, $J=3.0, 9.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.47 (br, 1H), 9.53 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.56; LCMS: 純度: 93.71%; MS (m/e): 509.06 (MH^+).

【0869】

I-210: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エトキシ)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.47 (m, 4H), 3.54-3.60 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.93 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.16 (br, 2H), 7.55 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.72 (br, 1H), 9.90 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.25; LCMS: 純度: 95.60%; MS (m/e): 503.81 (MH^+).

【0870】

I-211: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エトキシ)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.46 (m, 4H), 3.56-3.60 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 6.90 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.30 (br, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.57 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 9.78 (br, 1H), 9.87 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.26; LCMS: 純度: 94.18%; MS (m/e): 503.75 (MH^+).

【0871】

I-212: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エトキシ)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.46 (m, 4H), 3.56-3.61 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 6.89 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.29 (br, 2H), 7.56 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.14 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.86 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.34; LCMS: 純度: 91.60%;

10

20

30

40

50

MS (m/e) : 517.75 (MH⁺)。

【0872】

III-119 : N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-エチルアミノカルボニルアミノメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.00 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.03 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 7.16 (br, 2H), 7.22 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.7 Hz, 4H), 7.76 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.16 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.63 (br, 1H), 9.76 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) : δ -201.17; LCMS : 純度 : 100%; MS (m/e) : 460.54 (MH⁺)。 10

【0873】

III-120 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-エチルアミノカルボニルアミノメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.00 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.03 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28 (br, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.14 (d, J=4.2 Hz, 1H), 9.66 (br, 1H), 9.74 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) : δ -201.25; LCMS : 純度 : 97.96% ; MS (m/e) : 460.17 (MH⁺)。 20

【0874】

III-121 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-エチルアミノカルボニルアミノメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.00 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.03 (p, J=7.2 Hz, 2H), 4.16 (d, J=5.7 Hz, 2H), 5.85 (t, J=5.4 Hz, 1H), 6.24 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.22 (br, 2H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.90 (dd, J=2.4, 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.1 Hz, 1H), 9.30 (br, 1H), 9.37 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) : δ -202.63; LCMS : 純度 : 88.98%; MS (m/e) : 474.75 (MH⁺)。 30

【0875】

I-146 : N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.67 (d, J=4.8 Hz, 3H), 4.57 (s, 2H), 7.02 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.14 (br, 2H), 7.60 (dd, J=2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J=3.9 Hz, 1H), 9.58 (br, 1H), 9.75 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) : δ -201.52; LCMS : 純度 : 97.14%; MS (m/e) : 481.41 (MH⁺)。 40

【0876】

I-147 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.67 (d, J=4.5 Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7 50

. 39 (m, 2H), 7.68 (dd, $J=2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=2.1, 7.2$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.15 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.62 (br, 1H), 9.73 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.68; LCMS: 純度: 97.93%; MS (m/e): 481.40 (MH^+).

【0877】

I-148: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.51 (s, 3H), 2.67 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.00 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.65 (dd, $J=2.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=2.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 9.79 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.59; LCMS: 純度: 93.21%; MS (m/e): 495.44 (MH^+).

【0878】

I-213: 5-フルオロ-N4-(4-メトキシカルボニルメトキシフェニル)-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 94.24%; MS (m/e): 518.82 (MH^+).

【0879】

I-134: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-ジメチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 7.03 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.24 (br, 2H), 7.37 (dd, $J=2.4, 9.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 9.66 (br, 1H), 10.53 (br, 1H); LCMS: 純度: 93.31%; MS (m/e): 491.44 (MH^+).

【0880】

I-135: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-ジメチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.14 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 7.00 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.34 (br, 2H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.59 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.44 (br, 1H), 10.24 (br, 1H); LCMS: 純度: 96.97%; MS (m/e): 491.47 (MH^+).

【0881】

I-136: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-ジメチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.34 (br, 2H), 7.42 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.44 (br, 1H), 10.24 (br, 1H); LCMS: 純度: 96.97%; MS (m/e): 491.47 (MH^+).

10

20

30

40

50

z, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.40 (br, 1H), 10.13 (br, 1H); LCMS: 純度: 93.42%; MS (m/e): 505.10 (MH⁺).

【0882】

I-137: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-ジメチルアミノカルボニルメトキシ-3-フルオロフェニル)-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.15 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 7.06 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=16.2 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.50 (d, J=12.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 9.66 (br, 1H), 10.51 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆): δ -172.68; LCMS: 純度: 98.26%; MS (m/e): 475.63 (MH⁺).

10

【0883】

I-138: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-ジメチルアミノカルボニルメトキシ-3-フルオロフェニル)-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.15 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 7.04 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.36 (br, 2H), 7.39-7.49 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.83 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 9.57 (br, 1H), 10.36 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆): δ -172.80; LCMS: 純度: 98.80%; MS (m/e): 475.57 (MH⁺).

20

【0884】

I-139: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-ジメチルアミノカルボニルメトキシ-3-フルオロフェニル)-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.14 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 7.02 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.34 (br, 2H), 7.48 (d, J=12.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 9.44 (br, 1H), 10.17 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆): δ -172.82; LCMS: 純度: 96.33%; MS (m/e): 489.12 (MH⁺).

30

【0885】

I-149: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.15 (s, 3H), 2.68 (d, J=4.5 Hz, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.42 (dd, J=2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 9.60 (br, 1H), 10.45 (br, 1H); LCMS: 純度: 90.13%; MS (m/e): 476.99 (MH⁺).

40

【0886】

I-150: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.15 (s, 3H), 2.68 (d, J=4.

50

8 Hz, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.04 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.36 (br, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.63 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 9.66 (br, 1H), 10.50 (br, 1H); LCMS: 純度: 85.98%; MS (m/e): 476.96 (MH⁺).

【0887】

I-151: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン

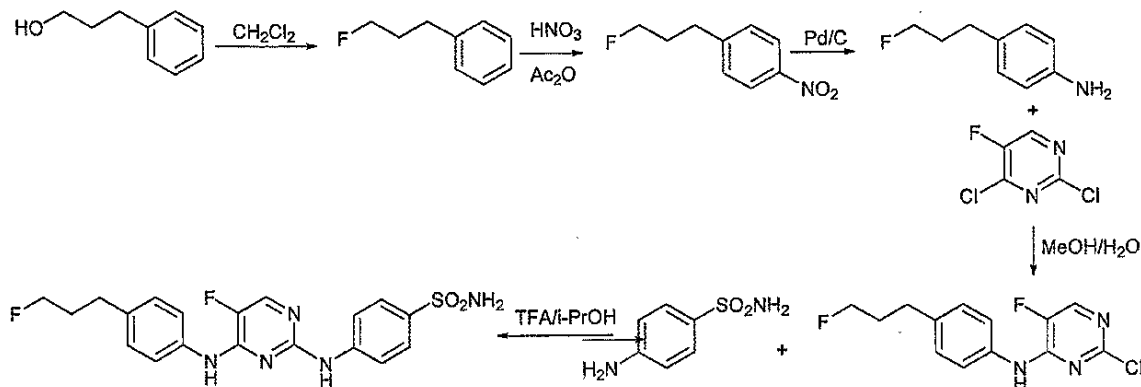
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.14 (s, 3H), 2.67 (d, J=4.5 Hz, 3H), 4.60 (s, 2H), 7.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.36 (br, 2H), 7.45 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.91 (d, J=4.8 Hz, 1H), 9.60 (br, 1H), 10.32 (br, 1H); LCMS: 純度: 98.01%; MS (m/e): 491.00 (MH⁺).

【0888】

(実施例33)

【0889】

【化98-32】



VI-82: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

3-フェニル-1-プロパノール (1 mL) および (ジエチルアミノ) 三フッ化硫黄 (1.2 mL) を、ジクロロメタン (10 mL) に溶解し。その反応溶液を、室温にて3日間にわたって攪拌した。その反応混合物を、短いシリカゲルカラムに通し、そしてジクロロメタンによって洗浄した。回収した溶液を、エバポレートして、1-フルオロ-3-フェニルプロパンを淡黄色の油状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.84-2.02 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.5 Hz, 2H), 4.34 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.50 (t, J=5.7 Hz, 1H), 7.20 (m, 5H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆): δ -79.22.

【0890】

1-フルオロ-3-フェニルプロパンを、無水酢酸 (10 mL) に溶解し、そしてその溶液に、酢酸 (1 mL) および発煙硝酸 (1 mL) を0℃にて添加した。その反応混合物を、室温にて反応させ、かつ1時間にわたって60℃にし、次いで、酢酸エチル (100 mL) によって希釈した。その有機溶液を、水 (3×100 mL) およびブライン (100 mL) によって洗浄し、そしてエバポレートして、1-フルオロ-3-(4-ニトロフェニル)プロパンを得た。

【0891】

1-フルオロ-3-(4-ニトロフェニル)プロパンを、メタノール(50 mL)に溶解し、そしてその溶液に、10% Pd-Cを添加した。その反応混合物を、水素雰囲気下(約40 psi)で1時間にわたって反応させた。触媒を、セライトで濾取した。濾過液を、エバポレートして、4-(3-フルオロプロピル)アニリンを得た。

【0892】

4-(3-フルオロプロピル)アニリンおよび2,6-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(1.5 g)を、メタノール(5 mL)および水(1 mL)に溶解し。その反応溶液を、室温にて3日間にわたって攪拌した。その反応溶液を、水(100 mL)によって希釈し、そして酢酸エチル(2×100 mL)によって抽出した。有機層を、エバポレートし、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィ(EtOAc/ヘキサン=1/4, 1/2)によって精製して、2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-4-ピリミジンアミンを得た。

10

【0893】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-4-ピリミジンアミン(100 mg)およびスルファニルアミド(100 mg)を、イソプロパノール(1 mL)およびTFA(5滴)に懸濁した。その溶液を、100°Cにて一晩加熱した。その溶液を、エバポレートし、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン中の2.0M NH₃/MeOH=1~3%)によって精製し、そして酢酸エチルから再結晶して、N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミンを得た。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.89-2.02(m, 2H), 2.67(t, J=8.1 Hz, 2H), 4.38(t, J=5.7 Hz, 1H), 4.53(t, J=5.7 Hz, 1H), 7.11(br, 2H), 7.19(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.60(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.65(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.80(d, J=8.7 Hz, 2H), 8.12(d, J=3.9 Hz, 1H), 9.38(br, 1H), 9.57(br, 1H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆): δ -201.79; LCMS: 純度: 91.96%; MS(m/e): 420.74(MH⁺)。

20

【0894】

以下の化合物を、上記の実施例と同様の様式または本明細書中に記載した方法もしくは当業者に公知である方法によって作製した。

30

【0895】

VI-83: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン
¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.88-2.01(m, 2H), 2.65(t, J=7.8 Hz, 2H), 4.37(t, J=6.0 Hz, 1H), 4.52(t, J=6.0 Hz, 1H), 7.17(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.24(br, 2H), 7.37(m, 2H), 7.70(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.95(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.09(d, J=3.3 Hz, 2H), 9.32(br, 1H), 9.48(br, 1H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆): δ -202.10; LCMS: 純度: 93.78%; MS(m/e): 420.78(MH⁺)。

40

【0896】

VI-84: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン
¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.88-1.98(m, 2H), 2.65(t, J=7.8 Hz, 2H), 4.36(t, J=6.0 Hz, 1H), 4.52(t, J=6.0 Hz, 1H), 7.17(m, 5H), 7.70(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.88(dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.05(d, J=3.9 Hz, 1H), 8.10(d, J=2.1 Hz, 1H), 9.27(br, 1H), 9.37(

50

br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.68; LCMS: 純度: 97.85%; MS (m/e): 434.92 (MH^+).

【0897】

VI-85: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.72 (p, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.47 (br, 1H), 7.11 (br, 2H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 9.36 (br, 1H), 9.57 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.84; LCMS: 純度: 97.76%; MS (m/e): 418.20 (MH^+).

10

【0898】

VI-86: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.71 (p, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.41 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.44 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.24 (br, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 9.29 (br, 1H), 9.47 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.16; LCMS: 純度: 89.77%; MS (m/e): 418.18 (MH^+).

20

【0899】

VI-87: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 94.51%; MS (m/e): 432.66 (MH^+).

【0900】

I-152: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.67 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.01 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.47 (br, 2H), 7.69 (dd, $J=2.7, 8.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.88 (br, 1H), 8.02 (dd, $J=2.7, 8.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 9.51 (br, 1H), 9.72 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.67; LCMS: 純度: 91.37%; MS (m/e): 515.31 (MH^+).

30

40

【0901】

I-140: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(3-クロロ-4-ジメチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.85 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.46 (br, 2H), 7.61 (dd, $J=2.4, 9.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 9.43 (br, 1H), 9.67 (br, 1H); ^{19}F NMR (28

50

2 MHz, DMSO- d_6) : δ -202.04 ; LCMS : 純度 : 91.74% ; MS (m/e) : 529.35 (MH^+)。

【0902】

I-141 : N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(3-クロロ-4-ジメチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 2.13 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 7.00 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.54 (br, 2H), 7.58 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 9.26 (br, 1H), 10.12 (br, 1H) ; LCMS : 純度 : 97.43% ; MS (m/e) : 525.37 (MH^+)。

10

【0903】

I-142 : N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(4-ジメチルアミノカルボニルメトキシ-3-フルオロフェニル)-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 2.14 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 7.04 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.55 (br, 2H), 7.89 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 9.39 (br, 1H), 10.26 (br, 1H) ; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -172.86 ; LCMS : 純度 : 99.33% ; MS (m/e) : 509.19 (MH^+)。

20

【0904】

I-153 : N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 2.09 (s, 3H), 2.68 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.00 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.43 (br, 2H), 7.67 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.07 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.44 (br, 1H) ; LCMS : 純度 : 98.98% ; MS (m/e) : 511.34 (MH^+)。

30

【0905】

VI-88 : N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ヒドロキシブチル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 1.44 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.57 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.41 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.37 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.11 (br, 2H), 7.16 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.36 (br, 1H), 9.57 (br, 1H) ; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -201.84 ; LCMS : 純度 : 90.99% ; MS (m/e) : 432.24 (MH^+)。

40

【0906】

VI-89 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ヒドロキシブチル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 1.43 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 2.55 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.40 (q, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.36 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.21

50

(b r, 2 H), 7. 3 3 (m, 2 H), 7. 6 7 (d, J = 8. 4 H z, 2 H), 7. 9 5 (d, J = 6. 9 H z, 1 H), 8. 0 8 (d, J = 3. 9 H z, 2 H), 9. 2 9 (b r, 1 H), 9. 4 7 (b r, 1 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202. 14; LCMS: 純度: 92. 80%; MS (m/e): 432. 24 (MH^+)。

【0907】

VI-90: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ヒドロキシブチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 91. 08%; MS (m/e): 446. 51 (MH^+)。

【0908】

VI-91: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-フルオロブチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1. 64-1. 69 (m, 4 H), 2. 62 (t, J = 6. 9 H z, 2 H), 4. 38 (t, J = 5. 7 H z, 1 H), 4. 54 (t, J = 6. 0 H z, 1 H), 7. 11 (b r, 2 H), 7. 18 (d, J = 8. 7 H z, 2 H), 7. 60 (d, J = 9. 3 H z, 2 H), 7. 63 (d, J = 8. 4 H z, 2 H), 7. 80 (d, J = 9. 0 H z, 2 H), 8. 12 (d, J = 3. 9 H z, 1 H), 9. 37 (b r, 1 H), 9. 58 (b r, 1 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201. 85; LCMS: 純度: 89. 65%; MS (m/e): 434. 59 (MH^+)。

【0909】

VI-92: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-フルオロブチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1. 64-1. 68 (m, 4 H), 2. 59 (t, J = 6. 9 H z, 2 H), 4. 37 (t, J = 6. 3 H z, 1 H), 4. 53 (t, J = 5. 4 H z, 1 H), 7. 15 (d, J = 8. 1 H z, 2 H), 7. 24 (b r, 2 H), 7. 34 (m, 2 H), 7. 68 (d, J = 7. 8 H z, 2 H), 7. 95 (d, J = 7. 2 H z, 1 H), 8. 08 (d, J = 2. 4 H z, 2 H), 9. 30 (b r, 1 H), 9. 47 (b r, 1 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202. 13; LCMS: 純度: 91. 90%; MS (m/e): 434. 60 (MH^+)。

【0910】

VI-93: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-フルオロブチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1. 63-1. 68 (m, 4 H), 2. 60 (t, J = 6. 9 H z, 2 H), 4. 37 (t, J = 5. 7 H z, 1 H), 4. 53 (t, J = 5. 1 H z, 1 H), 7. 16 (d, J = 8. 7 H z, 2 H), 7. 18 (d, J = 8. 1 H z, 1 H), 7. 26 (b r, 2 H), 7. 61 (d, J = 8. 4 H z, 2 H), 7. 80 (d, J = 7. 5 H z, 1 H), 7. 98 (s, 1 H), 8. 13 (d, J = 4. 5 H z, 1 H), 9. 75 (b r, 2 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201. 39; LCMS: 純度: 84. 96%; MS (m/e): 448. 68 (MH^+)。

【0911】

I-154: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-フルオロ-4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2. 15 (s, 3 H), 2. 66 (d, J = 4. 2 H z, 3 H), 4. 58 (s, 2 H), 7. 10 (t, J = 9. 0 H z, 1 H), 7. 26 (b r, 3 H), 7. 57 (dd, J = 2. 4, 12. 9 H z, 1 H), 7. 61 (d, J = 8. 7 H z, 2 H), 7. 66 (d, J = 9. 3 H z, 2 H), 7. 93 (s, 1 H), 8. 02 (d, J = 3. 9 H z, 1 H), 9. 59 (b r, 1 H), 10. 44

10

20

30

40

50

(b r, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -171.80; LCMS: 純度: 99.32%; MS (m/e): 461.58 (MH^+)。

【0912】

I-155: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-フルオロ-4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.66 (d, J=4.5 Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.06 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.34 (b r, 2H), 7.40 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 9.50 (b r, 1H), 10.26 (b r, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -171.83; LCMS: 純度: 99.44%; MS (m/e): 461.52 (MH^+)。

10

【0913】

I-156: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-フルオロ-4-メチルアミノカルボニルメトキシフェニル)-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.14 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.65 (d, J=4.8 Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.06 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 (b r, 2H), 7.51 (dd, J=10.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 9.58 (b r, 1H), 10.35 (b r, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -171.83; LCMS: 純度: 98.38%; MS (m/e): 475.67 (MH^+)。

20

【0914】

III-32: N4-(4-アミノカルボニルアミノメチルフェニル)-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.17 (s, 2H), 6.47 (b r, 1H), 7.17 (b r, 2H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J=3.9 Hz, 1H), 9.60 (b r, 1H), 9.73 (b r, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.32; LCMS: 純度: 96.25%; MS (m/e): 432.11 (MH^+)。

30

【0915】

III-33: N4-(4-アミノカルボニルアミノメチルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.15 (s, 2H), 6.46 (b r, 1H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.28 (b r, 2H), 7.39 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.15 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.68 (b r, 1H), 9.75 (b r, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.24; LCMS: 純度: 95.09%; MS (m/e): 432.51 (MH^+)。

40

【0916】

III-34: N4-(4-アミノカルボニルアミノメチルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.52 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.42 (b r, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=

50

8. 1 Hz, 2H), 7. 26 (br, 2H), 7. 66 (d, J=8. 4 Hz, 2H), 7. 83 (d, J=8. 1 Hz, 1H), 8. 01 (s, 1H), 8. 13 (d, J=4. 2 Hz, 1H), 9. 70 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201. 66; LCMS: 純度: 85. 70%; MS (m/e): 446. 65 (MH $^+$).

【0917】

IX-41: N4-(4-アセチルチオメチルカルボニルフェニル)-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2. 36 (s, 3H), 4. 11 (s, 2H), 7. 15 (br, 2H), 7. 27 (d, J=8. 4 Hz, 2H), 7. 63 (d, J=8. 7 Hz, 2H), 7. 65 (d, J=8. 7 Hz, 2H), 7. 76 (d, J=9. 0 Hz, 2H), 8. 18 (d, J=3. 9 Hz, 1H), 9. 69 (br, 1H), 9. 81 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -200. 96; LCMS: 純度: 78. 34%; MS (m/e): 448. 42 (M-28)

10

【0918】

IX-42: N4-(4-アセチルチオメチルカルボニルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2. 35 (s, 3H), 4. 09 (s, 2H), 7. 24 (d, J=8. 4 Hz, 2H), 7. 25 (br, 2H), 7. 36 (m, 2H), 7. 70 (d, J=8. 7 Hz, 2H), 7. 91 (m, 1H), 8. 05 (s, 1H), 8. 13 (d, J=3. 6 Hz, 1H), 9. 53 (br, 1H), 9. 60 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201. 56; LCMS: 純度: 84. 49%; MS (m/e): 448. 41 (M-28).

20

【0919】

IX-43: N4-(4-アセチルチオメチルカルボニルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2. 36 (s, 3H), 4. 10 (s, 2H), 7. 20 (d, J=8. 1 Hz, 1H), 7. 25 (d, J=8. 4 Hz, 2H), 7. 28 (br, 2H), 7. 64 (d, J=8. 7 Hz, 2H), 7. 79 (dd, J=2. 4, 8. 4 Hz, 1H), 7. 96 (s, 1H), 8. 17 (d, J=4. 2 Hz, 1H), 9. 86 (br, 1H), 9. 89 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201. 03; LCMS: 純度: 85. 44%; MS (m/e): 462. 21 (M-28).

30

【0920】

III-44: N4-(4-アクリルアミドメチルフェニル)-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4. 33 (d, J=6. 0 Hz, 2H), 5. 61 (dd, J=2. 4, 9. 9 Hz, 1H), 6. 11 (dd, J=2. 4, 17. 1 Hz, 1H), 6. 27 (dd, J=9. 6, 17. 1 Hz, 1H), 7. 12 (br, 2H), 7. 23 (d, J=8. 7 Hz, 2H), 7. 62 (d, J=8. 7 Hz, 2H), 7. 70 (d, J=8. 1 Hz, 2H), 7. 81 (d, J=8. 7 Hz, 2H), 8. 13 (d, J=3. 6 Hz, 1H), 8. 59 (t, J=5. 7 Hz, 1H), 9. 43 (br, 1H), 9. 58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201. 60; LCMS: 純度: 93. 70%; MS (m/e): 443. 22 (MH $^+$).

40

【0921】

III-45: N4-(4-アクリルアミドメチルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4. 32 (d, J=6. 0 Hz, 2H), 5. 6

50

1 (dd, $J=2.1, 9.9$ Hz, 1H), 6.11 (dd, $J=2.4, 17.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J=10.2, 17.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.25 (br, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.10 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.57 (t, 1H), 9.38 (br, 1H), 9.49 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.04; LCMS: 純度: 91.76%; MS (m/e): 443.57 (MH^+)。

【0922】

III-46: N4-(4-アクリルアミドメチルフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン 10

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.32 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 5.61 (dd, $J=2.4, 9.9$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J=2.4, 17.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J=9.9, 17.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22 (br, 2H), 7.74 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J=2.1, 8.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.56 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.38 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.59; LCMS: 純度: 88.19%; MS (m/e): 457.48 (MH^+)。 20

【0923】

IX-15: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-シアノメチル-1H-インドール-7-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.16 (m, 6H), 4.08 (s, 2H); LCMS: 純度: 93%; MS (m/e): 438 (MH^+)。

【0924】

IX-16: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-シアノメチル-1H-インドール-7-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン 30

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.05 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 7.88 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.28 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.07 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 4.08 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); LCMS: 純度: 92%; MS (m/e): 452 (MH^+)。

【0925】

I-9: N2-[3-アミノスルホニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチレンオキシフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン 40

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.07 (d, 1H, $J=4.62$ Hz), 7.95 (bs, 1H), 7.70 (bs, 2H), 7.44 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.06 (d, 2H, $J=9$ Hz), 5.14 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.90 (bs, 4H), 2.27 (s, 3H); LCMS: 純度: 91%; MS (m/e): 514 (MH^+)。

【0926】

I-251: N2-[3-アミノスルホニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-フルオロ-N4-[2-フルオロ-4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン 50

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.07 (bs, 1H), 7.98 (d, 1H,

$J = 9 \text{ Hz}$), 7.87 (d, 1H, $J = 13.8 \text{ Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.42 (d, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.20 (t, 1H, $J = 9 \text{ Hz}$), 6.33 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 588 (MH^+).

【0927】

I-10: N2-[3-アミノスルホニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチレンオキシ-3-フルオロフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.10 (t, 2H, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.92 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 7.45 (d, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.26 (t, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 5.19 (s, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.22 (s, 3H); LCMS: 純度: 94%; MS (m/e): 531 (MH^+). 10

【0928】

I-11: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチレンオキシ-3-フルオロフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.10 (t, 2H, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.92 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.24 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS: 純度: 94%; MS (m/e): 447 (MH^+). 20

【0929】

I-12: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチレンオキシ-3-フルオロフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.13 (t, 1H, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 8.10 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.36 (m, 3H), 5.20 (s, 2H); LCMS: 純度: 95%; MS (m/e): 433 (MH^+). 30

【0930】

IX-20: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(3-シアノメチル-1-メチル-インドール-5-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.32 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 7.89 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); LCMS: 純度: 99%; MS (m/e): 467 (MH^+).

【0931】

III-103: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-N-モルホリノメチレンフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン 40

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.10 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), $J = 5.7 \text{ Hz}$, 3.57 (bs, 4H), 3.43 (bs, 2H), 2.28 (bs, 4H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 459 (MH^+).

【0932】

III-104: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-N-モルホリノメチレンフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.08 (t, 1H, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 7.92 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.57 (d, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.25 (50

d, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.16 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.57 (bs, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 2.07 (s, 3H); LCMS: 純度: 99%; MS (m/e): 473 (MH^+).

【0933】

III-105: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチレンオキシフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-N-モルホリノメチレンフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.05 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.98 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.24 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.06 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.56 (bs, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.34 (bs, 4H); LCMS: 純度: 95%; MS (m/e): 489 (MH^+).

10

【0934】

III-110: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)メチル]フェニル}-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.12 (d, 2H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.95 (m, 1H), 7.78 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.10 (bs, 4H), 2.87 (bs, 4H); LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 507 (MH^+).

20

【0935】

III-111: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)メチル]フェニル}-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.1 (d, 2H, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.08 (d, 1H, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.90 (m, 1H), 7.78 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.22 (m, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.10 (bs, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.88 (bm, 4H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 521 (MH^+).

【0936】

III-112: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルoxyフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)メチル]フェニル}-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.06 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.99 (bs, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.08 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 6.96 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.90 (s, 4H); LCMS: 純度: 91%; MS (m/e): 537 (MH^+).

30

【0937】

III-107: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-チオモルホリノメチレンフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.10 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.36 (d, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.24 (t, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 3.46 (s, 2H), 2.6 (s, 4H), 2.48 (s, 4H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 475 (MH^+).

40

【0938】

III-108: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-チオモルホリノメチレンフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.07 (t, 2H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.89 (dd, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.50 (d, 2H, $J=8.4$

50

H z), 7.23 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.16 (d, 1H, J=8.1 Hz), 3.46 (s, 2H), 2.6 (s, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (s, 4H); LCMS: 純度: 88%; MS (m/e): 489 (MH⁺).

【0939】

III-109: N2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-チオモルホリノメチレンフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.08 (d, 1H, J=8.06 Hz), 7.87 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.73 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.01 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.60 (s, 4H), 2.21 (s, 4H); LCMS: 純度: 99%; MS (m/e): 505 (MH⁺).

10

【0940】

II-9: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(N-メチルピロリジン-3-イルオキシフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.07 (t, 2H, J=4.8 Hz), 7.94 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, J=7.5 Hz), 7.25 (s, 1H), 6.85 (d, 2H, J=8.1 Hz), 4.83 (s, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.26 (s, 3H); LCMS: 純度: 90%; MS (m/e): 446 (MH⁺).

20

II-10: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(N-メチルピロリジン-3-イルオキシフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.06 (m, 2H), 7.93 (d, 1H, J=6.9 Hz), 7.66 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.33 (m, 2H), 6.85 (d, 2H, J=9.0 Hz), 4.83 (s, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); LCMS: 純度: 90%; MS (m/e): 473 (MH⁺).

【0941】

IX-27: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.53 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.89 (t, 3H, J=9.0 Hz), 7.25 (m, 3H), 3.49 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LCMS: 純度: 92%; MS (m/e): 500 (MH⁺).

30

【0942】

IX-28: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.53 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=11.4 Hz), 7.92 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.35 (m, 3H), 7.26 (s, 3H), 3.49 (s, 4H), 2.2 (s, 3H); LCMS: 純度: 86%; MS (m/e): 486 (MH⁺).

40

II-5: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-{3-メチル-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}-2,4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (CD₃OD): δ 6.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=3.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=2.4および8.4 Hz, 1H), 6.29 (dd, J=2.7および8.4 Hz, 1H), 6.23-6.20 (m, 1H

50

), 6.01 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.35–3.25 (m, 1H), 1.69–1.56 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.38–1.27 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.96–0.86 (m, 2H), 0.81–0.70 (m, 2H); LCMS: 純度: 92%, MS (m/e): 501 (MH^+).

【0943】

II-6: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] -3-トリフルオロメチルフェニル}-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.39 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.09–8.01 (m, 3H), 7.81 (dd, $J=2.4$ および 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.27–7.21 (m, 3H), 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.62–4.51 (m, 1H), 2.57–2.42 (m, 5H), 2.28–2.00 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.98–1.86 (m, 2H), 1.75–1.63 (m, 2H); LCMS: 純度: 97% (m/e): 555 (MH^+).

【0944】

II-7: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル}-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.31 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.07 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=2.7$ および 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.13 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.34–4.25 (m, 1H), 2.65–2.57 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.98–1.87 (m, 2H), 1.69–1.55 (m, 2H); LCMS: 純度: 95% MS (m/e): 487 (MH^+).

【0945】

II-3: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-{3-クロロ-4-[(1-メチルピペリジン-3-イル) オキシ] フェニル}-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.04 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=2.4$ および 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=2.7$ および 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.36–4.27 (m, 1H), 3.03–2.95 (m, 1H), 2.71–2.64 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30–2.25 (m, 1H), 2.24–2.12 (m, 1H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.96–1.84 (m, 1H), 1.72–1.48 (m, 2H); LCMS: 純度: 90% (m/e): 522 (MH^+).

【0946】

II-4: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[(1-メチルピペリジン-3-イル) オキシ] フェニル}-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=2.4$ および 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.41–4.30 (m, 1H), 2.89–2.78 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.35–2.18 (m, 5H), 2.00

10

20

30

40

50

−1.80 (m, 3H), 1.68−1.46 (m, 2H); LCMS: 純度: 96% (m/e): 487 (MH⁺).

【0947】

II-8: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-{3-クロロ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.41 (s, 1H), 9.31 (bs, 1H), 8.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=2.1および8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.7および9.0 Hz, 1H), 7.23 (bs, 2H), 7.18−7.12 (m, 2H), 4.43−4.35 (m, 1H), 2.64−2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.24−2.14 (m, 5H), 1.96−1.86 (m, 2H), 1.74−1.63 (m, 2H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 522 (MH⁺).

【0948】

II-1: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-{3-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]フェニル}-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.40 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.09 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=2.4および8.4 Hz, 1H), 7.57−7.49 (m, 1H), 7.32 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.17 (dd, J=2.4および8.4 Hz, 2H), 6.63 (dd, J=1.8および7.8 Hz, 1H), 4.36−4.24 (m, 1H), 2.94−2.84 (m, 1H), 2.61−2.52 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.06−1.91 (m, 2H), 1.76−1.63 (m, 1H), 1.58−1.42 (m, 1H), 1.40−1.19 (m, 2H); LCMS: 純度: 90%; (m/e): 487 (MH⁺).

【0949】

II-2: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-{3-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.42 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.10−8.07 (m, 2H), 7.92 (dd, J=2.4 Hz, 1H), 7.56−7.50 (m, 1H), 7.28 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.20−7.15 (m, 4H), 6.63 (dd, J=2.4および8.1 Hz, 1H), 4.31−4.20 (m, 1H), 2.67−2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.15−2.05 (m, 2H), 1.98−1.86 (m, 2H), 1.68−1.54 (m, 2H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 487 (MH⁺).

【0950】

VII-16: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキネン-7-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.35 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.07 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J=3.3, 1H), 7.90 (dd, J=1.8および8.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=2.1および8.4 Hz, 1H), 7.42−7.38 (m, 1H), 7.22 (bs, 2H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.95 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.43 (

10

20

30

40

50

s, 3H); LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 429 (MH⁺).

【0951】

VII-17: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-(メチルアミノカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキン-7-イル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.81-9.69 (m, 2H), 8.14 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=2.4 および 8.1 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.52 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); LCMS: 純度: 92%; MS (m/e): 487 (MH⁺).

10

【0952】

VII-18: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-(ジメチルアミノカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキン-7-イル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.72-9.63 (m, 2H), 8.13 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (dd, J=2.4 および 8.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.39 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.81 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.46 (s, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 501 (MH⁺).

20

【0953】

VII-3: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.56 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=2.1 および 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.10 (m, 5H), 7.07 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.81-5.70 (m), 5.35-5.22 (m), 4.46-4.37 (m), 3.47 (d, J=13.2 Hz), 3.35 (d, J=13.2 Hz), 2.79-2.68 (m), 2.67-2.56 (m), 2.51 (s), 2.27 (d, J=11.1 Hz), 2.14-2.00 (m), 1.85-1.69 (m), 1.49-1.38 (m), 1.24-1.15 (m), 0.89-0.86 (m); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 485 (MH⁺).

30

【0954】

VII-4: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチルピペリジン-3-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (CD₃OD): δ 8.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.63-4.57 (m), 3.06-2.95 (m), 2.94-2.88 (m), 2.74-2.63 (m), 2.49 (s), 2.14-2.00 (m), 1.66-1.55 (m), 1.52-1.40 (m), 1.32-1.26 (m), 0.99-0.88 (m); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 395 (MH⁺).

40

【0955】

VII-5: ラセミ体 N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(1-シアノメチレンカルボニル-4-メチルピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

50

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.30 (s, 1H), 8.53–8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H), 7.62–7.56 (m, 1H), 7.22–7.14 (m, 3H), 4.51–4.42 (m), 4.21–4.14 (m), 4.10–4.02 (m), 3.99–3.90 (m), 3.66–3.52 (m), 3.35–3.28 (m), 3.15–3.00 (m), 2.96–2.84 (m), 2.49 (s), 2.14–1.99 (m), 1.86–1.62 (m), 1.53–1.40 (m), 0.87 (d, $J=6.6\text{ Hz}$) ; LCMS : 純度 : 99% ; MS (m/e) : 463 (MH^+) 。

【0956】

VI-49 : N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -5-フルオロ-N4- [3- (メチルアミノカルボニルオキシメチル) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.72 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (dd, $J=1.8$ および 8.4 Hz , 1H), 7.74 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.19 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.12–7.04 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.57 (d, $J=4.2\text{ Hz}$, 3H), 2.50 (s, 3H) ; LCMS : 純度 : 96% ; MS (m/e) : 461 (MH^+) 。

【0957】

20

VII-19 : N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -5-フルオロ-N4- [1- (メチルアミノカルボニル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキン-6-イル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.98–9.84 (m, 2H), 8.16 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.92–7.88 (m, 1H), 7.81 (dd, $J=2.1$ および 8.1 Hz , 1H), 7.46–7.38 (m, 3H), 7.31 (s, 2H), 7.24 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.55 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.812 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H) ; LCMS : 純度 : 94% ; MS (m/e) : 487 (MH^+) 。

30

【0958】

VI-50 : N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -5-フルオロ-N4- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.70 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.17 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.28–7.18 (m, 3H), 2.50 (s, 3H) ; LCMS : 純度 : 99% ; MS (m/e) : 442 (MH^+) 。

【0959】

VI-51 : N2- (3-アミノスルホニルフェニル) -5-フルオロ-N4- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2, 4-ピリミジンジアミン

40

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.74 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.21 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J=8.78\text{ Hz}$, 2H), 7.45–7.34 (m, 2H), 7.27 (s, 2H) ; LCMS : 純度 : 99% ; MS (m/e) : 428 (MH^+) 。

【0960】

VI-52 : N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -5-フルオロ-N4- (4-ヒドロキシメチルフェニル) -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.38 (s, 1H), 9.30 (s, 1H),

50

8. 11 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8. 07 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7. 90 (dd, $J=2.4$ および 8. 4 Hz, 1H), 7. 75 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7. 26 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7. 23 (s, 2H), 7. 177 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5. 10 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4. 46 (d, $J=5.7$ Hz, 2H) 2. 50 (s, 3H); LCMS: 純度: 95%; MS (m/e): 404 (MH^+).

【0961】

VI-53: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロプ-2-イニルオキシ)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン 2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(プロプ-2-イニルオキシ)フェニル]-4-ピリミジンアミン (0. 514 g, 1. 85 mmol)、3-(アミノスルホニル)-4-メチルアニリン (0. 689 g, 3. 70 mmol)、およびトリフルオロ酢酸 (0. 186 mL, 2. 41 mmol) を、密封したバイアルにおいて iPrOH (6. 0 mL) と一緒に合わせ、そして 100℃ にて 3 時間にわたって加熱した。その反応混合物を、室温まで冷却し、そして 1N HCl (80 mL) によって希釈した。N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロプ-2-イニルオキシ)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン VI-53) を、吸引濾過によって白色固体として単離した (0. 703 g)。¹H NMR (DMSO- d_6): δ 10. 08 (bs, 2H), 8. 19 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7. 89 (s, 1H), 7. 74 (dd, $J=2.4$ および 8. 4 Hz, 1H), 7. 58 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7. 32 (bs, 2H), 7. 23 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6. 97 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4. 79 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 3. 59-3. 55 (m, 1H), 2. 53 (s, 3H); LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 428 (MH^+).

【0962】

VI-54: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-ビニルフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO- d_6): δ 9. 42 (s, 1H), 9. 40 (s, 1H), 8. 12 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8. 09 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7. 89 (dd, $J=2.4$ および 8. 4 Hz, 1H), 7. 82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7. 42 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7. 23 (s, 2H), 7. 18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7. 23 (s, 2H), 7. 18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6. 69 (dd, $J=10.8$ および 17. 4 Hz, 1H), 5. 73 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 5. 16 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2. 50 (s, 3H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 400 (MH^+).

【0963】

VI-55: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロプ-2-イニルオキシ)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO- d_6): δ 9. 58 (s, 1H), 9. 31 (s, 1H), 8. 26 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8. 06 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8. 02 (dd, $J=2.4$ および 9. 0 Hz, 1H), 7. 68 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7. 45 (s, 2H), 7. 39 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6. 96 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4. 78 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3. 55 (t, $J=2.4$ Hz, 1H); LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 449 (MH^+).

【0964】

VII-20: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(メチルアミノカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキネ-6-イル]-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (CD₃OD): δ 8. 17 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 7. 93 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7. 79 (ddd, $J=1.2, 2.4$, および 8. 1 Hz, 1H)

z, 1H), 7.56 (dd, $J=2.4$ および 8.7 Hz, 1H), 7.48–7.34 (m, 4H), 7.30 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.73 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.91 (t, $J=6.3$ Hz, 2H); LCMS: 純度: 99%; MS (m/e): 472 (MH^+)。

【0965】

III-59: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[2-(メチルアミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル}-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.44 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.10–8.05 (m, 2H), 7.87 (dd, $J=2.1$ および 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.21–7.14 (m, 3H), 6.96–6.90 (m, 1H), 4.13 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.50 (s, 3H); LCMS: 純度: 94%; MS (m/e): 476 (MH^+)。

10

【0966】

III-60: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[2-(メチルアミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル}-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.85 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.17 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93–7.87 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.42–7.38 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.97–6.90 (m, 1H), 4.13 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J=3.6$ Hz, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 461 (MH^+)。

20

【0967】

III-61: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[2-(メチルアミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル}-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.60 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.29 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J=2.4$ および 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.41 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.96–6.90 (m, 1H), 4.13 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J=4.5$ Hz, 3H); LCMS: 純度: 95%; MS (m/e): 496 (MH^+)。

30

【0968】

III-56: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-{4-[2-(ジメチルアミノカルボニルオキシ)エチル]フェニル}-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.71 (bs, 2H), 8.13 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=1.8$ および 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.24–7.16 (m, 3H), 4.15 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.51 (s, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 490 (MH^+)。

40

【0969】

III-57: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-{4-[2-(ジメ

50

チルアミノカルボニルオキシ) エチル] フェニル} - 5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.77 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.21 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.79 (s, 6H); LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 475 (MH^+).

【0970】

III-58: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-{4-[2-(ジメチルアミノカルボニルオキシ) エチル] フェニル} - 5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.87 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=2.7$ および 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.42 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.78 (s, 6H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 510 (MH^+).

【0971】

III-53: N4-{4-[2-(アミノカルボニルオキシ) エチル] フェニル} - N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) - 5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 10.00 (s, 2H), 8.19 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=2.1$ および 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 6.44 (bs, 2H), 4.10 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 461 (MH^+).

【0972】

III-54: N4-{4-[2-(アミノカルボニルオキシ) エチル] フェニル} - N2-(3-アミノスルホニルフェニル) - 5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.77 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.67 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J=6.6$ Hz, 2H); LCMS: 純度: 93%; MS (m/e): 447 (MH^+).

【0973】

III-55: N4-{4-[2-(アミノカルボニルオキシ) エチル] フェニル} - N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル) - 5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.76 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.24 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=2.4$ および 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.43 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J=6.6$ Hz, 2H); LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 482 (MH^+).

【0974】

III-56: 5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニル

10

20

30

40

50

ルフェニル) -N4- [4- (プロプ-2-イニルオキシ) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 12.01 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.16 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=0.3$ および 3.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=2.1$ および 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.77 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.24 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 484 (MH^+).

10

【0975】

VI-57: N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -5-フルオロ-N4- [3- (プロプ-2-イニルオキシ) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.45 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.93 (dd, $J=2.1$ および 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 4H), 6.69 (dd, $J=2.7$ および 8.7 Hz, 1H), 4.77 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 428 (MH^+).

20

【0976】

VI-58: N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -5-フルオロ-N4- [3-メチル-4- (プロプ-2-イニルオキシ) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 10.09-9.90 (m, 2H), 8.17 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=2.1$ および 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.20 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LCMS: 純度: 99%; MS (m/e): 442 (MH^+).

30

【0977】

VI-59: N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -N4- [3-クロロ-4- (プロプ-2-イニルオキシ) フェニル] -5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 10.06 (s, 1H), 8.22 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.65 (dd, $J=2.4$ および 9.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.24 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H); LCMS: 純度: 99%; MS (m/e): 463 (MH^+).

40

【0978】

VI-60: N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -5-フルオロ-N4- [3-フルオロ-4- (プロプ-2-イニルオキシ) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.94 (s, 2H), 8.19 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.23 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.88-4.86 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.53 (s, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 446 (MH^+).

50

【0979】

VI-61: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-(ブタ-2-イニルオキシ)フェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.10 (s, 2H), 8.19 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=1.8$ および 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.74-4.70 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.83 (t, $J=2.1$ Hz, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 442 (MH⁺).

【0980】

10

VIII-2: N4-(3-クロロ-4-シアノメチレンオキシフェニル)-5-フルオロ-N2-(5-メチル-2H-1, 1-ジオキド-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.50 (bs, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H, $J=1.2$ および 9.0 Hz), 7.27 (t, 1H, $J=9.6$ Hz), 5.20 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 472 (MH⁺).

【0981】

20

VI-26: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-ブロモ-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 7.53 (dd, 1H, $J=2.4$ および 6.3 Hz), 7.30 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 3.86 (s, 3H); LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 484 (M⁺), 486 (M+2).

【0982】

30

VI-27: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-ブロモ-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.01 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H, $J=1.8$ および 8.4 Hz), 7.61 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.47 (dd, 1H, $J=2.1$ および 9.0 Hz), 7.29 (bs, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.86 (s, 3H); LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 498 (M⁺), 500 (M+2).

【0983】

VI-28: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-トリメチルシリルアセチレン-2, 4-ピリミジンジアミン
 LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 502 (M⁺).

【0984】

40

VIII-82: (1R, 2R, 3S, 4S) N4-(3-アミノカルボニルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-イル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.30 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 7.88 (m, 2H), 7.68 (bs, 1H), 7.46 (bd, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.19 (m, 4H), 6.30 (bs, 2H), 4.13 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 2.85 (bs, 1H), 2.77 (bs, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.12 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 1.40 (d, 1H, $J=8.1$ Hz); LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 433 (MH⁺).

【0985】

50

I-13: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-ブロモ-N4-(4-シアノメチレンオキシフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.91 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J=0.9\text{ Hz}$), 7.85 (m, 2H), 7.53 (d, 2H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.34 (m, 4H), 7.07 (d, 2H, $J=8.1\text{ Hz}$), 5.18 (s, 2H); LCMS: 純度: 100%, MS (m/e): 475 (M^+), 477 ($M+2$).

【0986】

I-14: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-ブロモ-N4-(4-シアノメチレンオキシフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.05 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, $J=2.1$ および 8.4 Hz), 7.51 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.29 (bs, 2H), 7.11 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS: 純度: 98%, MS (m/e): 491 ($M+2$).

【0987】

VI-29: N2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.03 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.07 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.01 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H, $J=1.2$ および 9.0 Hz), 6.60 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 4.22 (s, 3H), 4.15 (s, 3H); LCMS: 純度: 99%, MS (m/e): 453 (M^+).

【0988】

I-15: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-シアノメチレンオキシフェニル)-5-トリメチルシリルアセチレン-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.07 (m, 3H), 6.82 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 0.00 (s, 9H); LCMS: 純度: 89%, MS (m/e): 494 (MH^+).

【0989】

VII-38: N2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N4-(2, 2-ジフルオロ-4H-ベンズ[1, 4]オキサジン-3-オン-6-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.55 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.10 (bd, 1H), 7.82 (bs, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.57 (bd, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.42 (bs, 2H), 7.25 (bd, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.02 (bs, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LCMS: 純度: 88%, MS (m/e): 511 (MH^+).

【0990】

VI-30: N2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.31 (bs, 2H), 8.06 (bd, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.39 (m, 4H), 7.11 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.02 (bs, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); LCMS: 純度: 100%, MS (m/e): 468 (M^+).

【0991】

VII-83: (1R, 2R, 3S, 4S) N2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N4-(3-アミノカルボニルピシクロ[2.2.1]

10

20

30

40

50

ヘプター-5-エン-2-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.20 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, = 2.1 Hz), 7.86 (d, 1H, J=3.3 Hz), 7.78 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.65 (bs, 1H), 7.40 (bdd, 1H, J=7.8 Hz), 7.16 (bs, 1H), 6.98 (bs, 2H), 6.28 (bs, 2H), 4.16 (t, 1H, J=7.5 Hz), 3.76 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (d, 1H, J=8.4 Hz), 1.39 (d, 1H, J=8.1 Hz); LCMS : 純度 : 100%, MS (m/e) : 463 (MH⁺)。

【0992】

10

VI-31 : N2-(3-アミノスルホニルピリド-4-イル)-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 100%, MS (m/e) : 425 (MH⁺)。

【0993】

II-19 : N2-(3-アミノカルボニル-5-メチルフェニル)-5-フルオロ-N2-[4-(1-メチルピラゾール-3-イル)アミドフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 10.67 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.11 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.97 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H, J=2.4 および 8.4 Hz), 7.58 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.27 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.58 (d, 1H, J=2.1 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); LCMS : 純度 : 91%, MS (m/e) : 497 (MH⁺)。

20

【0994】

II-20 : N2-(3-アミノカルボニル-5-メチルフェニル)-5-フルオロ-N2-[4-(1-エチルピラゾール-5-イル)アミドフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 97%, MS (m/e) : 511 (M⁺)。

【0995】

II-21 : N2-(3-アミノカルボニル-5-メチルフェニル)-5-フルオロ-N2-[4-(1-メチルピラゾール-5-イル)アミドフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

30

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 10.21 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.07 (s, 1H), 7.96 (m, 6H), 7.38 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.27 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); LCMS : 純度 : 96%, MS (m/e) : 497 (M⁺)。

【0996】

II-22 : N2-(3-アミノカルボニル-5-メチルフェニル)-5-フルオロ-N2-[4-(1H-ピラゾール-5-イル)アミドフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

40

LCMS : 純度 : 91%, MS (m/e) : 483 (MH⁺)。

【0997】

VI-24 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-カルボエトキシ-N4-(N-カルボエトキシメチレン-N-3-クロロ-4-メトキシフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 94%; MS (m/e) : 564 (M⁺)。

【0998】

VI-25 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-カルボエトキシ-N4-(N-カルボエトキシメチレン-N-3-クロロ-4-メトキシフェニル)

50

－2，4－ピリミジンジアミン

LCMS：純度：97%，MS (m/e)：579 (MH⁺)。

【0999】

VIII-3：N4－(3-クロロ-4-メトキシフェニル)－5-フルオロ-N2－(5-メチル-2H-1，1-ジオキサ-1，2，4-ベンゾチアジジン-7-イル)－2，4－ピリミジンジアミン

LCMS：純度：96%，MS (m/e)：463 (M⁺)。

【1000】

VI-33：N2－(3-アミノスルホニルフェニル)－5-フルオロ-N4－(4-トロフルオロメトキシフェニル)－2，4－ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆)：δ 9.57 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.12 (bs, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.36 (m, 6H)；LCMS：純度：98%，MS (m/e)：444 (MH⁺)。

【1001】

VII-53：N2－(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)－N4－(2-シアノベンゾフラン-5-イル)－5-フルオロ-2，4－ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆)：δ 9.53 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.10 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.69 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.23 (bs, 1H), 7.13 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.10 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)；LCMS：純度：97%，MS (m/e)：439 (MH⁺)。

【1002】

VI-32：N2－(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)－5-フルオロ-N4－(4-トロフルオロメトキシフェニル)－2，4－ピリミジンジアミン

LCMS：純度：100%，MS (m/e)：458 (MH⁺)。

【1003】

I-263：N2－[4-(2-N，N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]－5-フルオロ-N4－[4-(3-メチル-1，2，4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]－2，4－ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz)：δ 9.61 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.82 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.58 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.15 (br s, 1H), 7.03 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.46 (s, 2H), 2.74 (br s, 2H), 2.36 (m, 9H), 0.85 (t, 6H, J=6.6 Hz)；LCMS (m/z)：571 (MH⁺)。

【1004】

I-280：N2－(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)－5-フルオロ-N4－[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メチレンオキシフェニル]－2，4－ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz)：δ 9.32 (s, 1H), 9.21 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.02 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.87 (dd, 1H, J=2.1 および 8.2 Hz), 7.68 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.08 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)；LCMS (m/z)：501 (MH⁺)。

【1005】

I-281：N2－(3-アミノスルホニルフェニル)－5-フルオロ-N4－[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メチレンオキシフェニル]－2，4－ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 9.44 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.06 (d, 2H, $J=3.9$ Hz), 7.93 (m, 1H), 7.67 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.52 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 6.99 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 5.08 (s, 2H), 2.66 (s, 3H); LCMS (m/z) : 487 (MH^+).

【1006】

I-282 : 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 9.34 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.93 (dd, 1H, $J=2.4$ および 8.1 Hz), 7.67 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.52 (s, 1H), 7.31 (q, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 5.08 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, $J=4.5$ Hz); LCMS (m/z) : 515 (MH^+).

10

【1007】

I-283 : N2-[3-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(2-メチルチゾール-4-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 9.46 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.06 (d, 2H, $J=5.1$ Hz), 7.99 (m, 1H), 7.66 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.52 (s, 1H), 7.36 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.26 (m, 2H), 6.99 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 5.08 (s, 2H), 2.78 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 2.65 (s, 3H), 2.37 (m, 6H), 0.84 (t, 6H, $J=6.9$ Hz); LCMS (m/z) : 586 (MH^+).

20

【1008】

I-284 : N2-[4-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(2-メチルチゾール-4-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 9.59 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.82 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.58 (m, 5H), 7.15 (br s, 1H), 7.01 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 5.09 (s, 2H), 2.72 (br s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.38 (m, 6H), 0.84 (t, 6H, $J=6.9$ Hz); LCMS (m/z) : 586 (MH^+).

30

【1009】

I-265 : N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロ-5-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 9.50 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.40 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, $J=9.3$ Hz), 5.44 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); LCMS (m/z) : 520 (MH^+).

40

【1010】

I-285 : N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-メチルチアゾール-4-イル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

50

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.57 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.79 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 7.54 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.02 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 5.09 (s, 2H), 2.66 (s, 3H); LCMS (m/z): 487 (MH^+).

【1011】

III-70: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, $J=5.7$ Hz), 8.09 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 8.07 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.71 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.25 (m, 8H), 3.94 (s, 2H); LCMS (m/z): 451 (MH^+).

10

【1012】

III-74: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.35 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, $J=5.7$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.87 (dd, 1H, $J=2.4$ および 8.1 Hz), 7.71 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.20 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS (m/z): 465 (MH^+).

20

【1013】

III-75: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.37 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, $J=5.7$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J=2.1$), 7.93 (dd, 1H, $J=2.1$ および 8.4 Hz), 7.70 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.32 (q, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J=5.4$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 3.94 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (d, 3H, $J=5.1$ Hz); LCMS (m/z): 479 (MH^+).

30

【1014】

III-71: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.58 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.45 (d, 2H, $J=6.0$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.79 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.24 (m, 4H), 7.14 (br s, 2H), 3.96 (s, 2H); LCMS (m/z): 451 (MH^+).

40

【1015】

I-188: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.46 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 8.06 (d, 2H, $J=2.7$ Hz), 7.93 (m, 1H), 7.86 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.41 (dd, 1H, $J=4.1$).

50

8 および 7.6 Hz), 7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, J=9.3 Hz), 5.15 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺)。

【1016】

I-189: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.30 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.08 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.03 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.86 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.69 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.42 (dd, 1H, J=5.1 および 7.8 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.99 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.15 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH⁺)。

10

【1017】

I-190: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.29 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=4.5 Hz), 7.98 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.80 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.62 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.35 (dd, 1H, J=4.5 および 7.6 Hz), 7.26 (q, 1H, J=5.1 Hz), 7.10 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.93 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.08 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (d, 3H, J=4.8 Hz); LCMS (m/z): 495 (MH⁺)。

20

【1018】

III-1: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.41 (s, 2H), 8.11 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.02 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.95 (dd, 1H, J=1.8 および 8.2 Hz), 7.82 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.29 (d, 3H, J=8.4 Hz), 7.21 (d, 1H, J=8.1 Hz), 3.99 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (d, 3H, J=2.4 Hz); LCMS (m/z): 427 (MH⁺)。

30

【1019】

I-182: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(3-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.52 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.53 (dd, 1H, J=1.5 および 4.6 Hz), 8.12 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.84 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.47 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 5.13 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺)。

40

【1020】

I-183: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(3-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

50

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 8.52 (dd, 1H, $J=1.5$ および 4.7 Hz), 8.09 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H, $J=2.7$ および 8.4 Hz), 7.84 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.47 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H, $J=4.8$ および 7.6 Hz), 7.21 (m, 3H), 7.14 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.73 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

【1021】

I-184: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[3-(3-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $J=4.5$ Hz), 8.11 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.98 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.47 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (q, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.23 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 6.73 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 5.10 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, $J=4.5$ Hz); LCMS (m/z): 495 (MH^+).

【1022】

20

III-2: N2-[4-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-(4-シアノメチルフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.67 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 7.85 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.79 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.16 (br s, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.74 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.36 (q, 6H, $J=7.2$ Hz), 0.85 (t, 6H, $J=6.9$ Hz); LCMS (m/z): 498 (MH^+).

30

【1023】

VII-55: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジニルメチル)ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-イル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.41 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 8.01 (m, 3H), 7.72 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J=4.5$ および 7.6 Hz), 7.31-7.11 (m, 6H), 6.65 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 4.51 (s, 2H), 4.25 (t, 2H, $J=4.5$ Hz), 3.39 (t, 2H, $J=4.2$ Hz); LCMS (m/z): 508 (MH^+).

40

【1024】

VII-56: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジニルメチル)ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-イル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.30 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.91 (dd, 1H, $J=2.1$ および 8.4 Hz), 7.71 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.35 (dd, 1H, $J=4.5$ および 9.7 Hz), 7.21 (s, 2H), 7.19-7.05 (m, 3H), 6.64 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 4.49 (s, 2

50

H), 4.24 (t, 2H, J=4.5 Hz), 3.37 (t, 2H, J=4.5 Hz), 2.47 (s, 3H); LCMS (m/z): 522 (MH⁺).

【1025】

I-185: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(3-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.64 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J=4.5 Hz), 8.16 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.84 (m, 3H), 7.63 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.42 (m, 3H), 7.26 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.13 (s, 2H), 6.77 (d, 1H, J=8.1 Hz), 5.13 (s, 2H), LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

10

【1026】

I-186: N2-[4-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[3-(3-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.69 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J=4.5 Hz), 8.16 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.84 (m, 3H), 7.59 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.40 (m, 3H), 7.26 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.18 (br s, 1H), 6.78 (d, 1H, J=8.1 Hz), 5.13 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.37 (q, 6H, J=6.9 Hz), 0.85 (t, 6H, J=6.9 Hz), LCMS (m/z): 566 (MH⁺).

20

【1027】

I-160 942988: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=4.5 Hz), 8.09 (d, 1H, J=2.1 Hz), 8.02 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.83 (m, 2H), 7.68 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.50 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.33 (dd, 1H, J=5.1および7.0 Hz), 7.21 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J=8.7 Hz), 5.73 (s, 2H), 2.48 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

30

【1028】

I-191: N2-[4-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.61 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=3.9 Hz), 8.10 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.86 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.81 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.62 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.41 (dd, 1H, J=5.1および7.8 Hz), 7.21 (br s, 1H), 7.02 (d, 2H, J=9.0 Hz), 5.18 (s, 2H), 2.72 (bs s, 2H), 2.34 (m, 6H), 0.83 (t, 6H, J=7.5 Hz); LCMS (m/z): 566 (MH⁺).

40

【1029】

III-66: N2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.27 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, J=4.2 Hz), 8.04 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.84 (m, 3H), 7.63 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.42 (m, 3H), 7.26 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.13 (s, 2H), 6.77 (d, 1H, J=8.1 Hz), 5.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), LCMS (m/z): 522 (MH⁺).

50

9 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.72 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.24 (d, 2H, J=4.5 Hz), 7.19 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.01 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.95 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

【1030】

I I I-67: N2-[4-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.44 (d, 2H, J=5.1 Hz), 8.09 (d, 1H, J=3.3 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.71 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.25 (m, 7H), 3.94 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.37 (q, 6H, J=6.9 Hz), 0.85 (t, 6H, J=6.6 Hz); LCMS (m/z): 550 (MH⁺). 10

【1031】

I-161: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.33 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=4.8 Hz), 8.04 (d, 1H, J=3.9 Hz), 8.01 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.93 (dd, 1H, J=2.4 および 8.1 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.68 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.51 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.32 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.17 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (d, 3H, J=4.8 Hz); LCMS (m/z): 495 (MH⁺). 20

【1032】

I-162: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン 30

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.43 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=5.4 Hz), 8.06 (d, 2H, J=3.9 Hz), 7.93 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.68 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.51 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.31 (m, 3H), 7.24 (s, 2H), 6.99 (d, 2H, J=9.0 Hz), 5.17 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

【1033】

I-193: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン 40

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.45 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.56 (d, 2H, J=5.7 Hz), 8.06 (d, 2H, J=3.6 Hz), 7.93 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.68 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.42 (d, 1H, J=6.0 Hz), 7.28 (m, 4H), 6.98 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.18 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

【1034】

I-194: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.33 (s, 1H), 9.23 50

(s, 1H), 8.56 (d, 2H, J=4.8 Hz), 8.07 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.02 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.86 (dd, 1H, J=2.4 および 8.2 Hz), 7.68 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.42 (d, 2H, J=5.4 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.97 (d, 2H, J=9.3 Hz), 5.18 (s, 2H), 2.48 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

【1035】

I I I-72: N2-[4-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

10

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.63 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.45 (d, 2H, J=6.0 Hz), 8.13 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.82 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.57 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.23 (t, 4H, J=9.3 Hz), 7.18 (br s, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.71 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.37 (q, 6H, J=6.9 Hz), 0.84 (t, 6H, J=6.5 Hz); LCMS (m/z): 550 (MH⁺).

【1036】

I-187: N2-[3-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[3-(3-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

20

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.54 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J=1.8 Hz), 8.52 (dd, 1H, J=1.5 および 4.8 Hz), 8.13 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.05 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.02 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H, J=2.4 および 7.9 Hz), 5.12 (s, 2H), 2.78 (br s, 2H), 2.35 (q, 6H, J=7.2 Hz), 0.84 (t, 6H, J=6.9 Hz); LCMS (m/z): 566 (MH⁺).

【1037】

30

I-163: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.57 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=4.5 Hz), 8.09 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.84 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.79 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.61 (t, 4H, J=6.6 Hz), 7.52 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.33 (t, 1H, J=8.7 Hz), 7.13 (s, 2H), 7.02 (d, 2H, J=9.0 Hz), 5.18 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

【1038】

I-164: N2-(3-アミノスルホニルピリド-4-イル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

40

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.29 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, J=7.5 Hz), 8.56 (m, 1H), 8.45 (d, 1H, J=3.3 Hz), 8.36 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.58 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.52 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.34 (m, 1H), 7.06 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.91 (d, 1H, J=7.8 Hz), 5.18 (s, 2H); LCMS (m/z): 468 (MH⁺).

【1039】

I-165: N2-[4-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-

50

2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS (m/z) : 566 (MH⁺)。

【1040】

I-166 : N2-[3-(2-N, N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz) : δ 9.45 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=4.5 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.67 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.51 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.33 (t, 2H, J=7.8 Hz), 7.25 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.17 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.38 (q, 6H, J=6.9 Hz), 0.85 (t, 6H, J=7.2 Hz) ; LCMS (m/z) : 566 (MH⁺)。

10

【1041】

I-195 : 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz) : δ 9.35 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.56 (d, 2H, J=4.5 Hz), 8.05 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.68 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.43 (d, 2H, J=5.1 Hz), 7.33 (q, 1H, J=4.8 Hz), 7.15 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.98 (d, 2H, J=7.8 Hz), 5.18 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, J=4.2 Hz) ; LCMS (m/z) : 495 (MH⁺)。

20

【1042】

III-81 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz) : δ 9.49 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.11 (m, 3H), 7.93 (m, 1H), 7.77 (d, 3H, J=8.4 Hz), 7.25 (m, 6H), 6.89 (s, 1H), 5.14 (s, 2H) ; LCMS (m/z) : 440 (MH⁺)。

30

【1043】

III-82 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz) : δ 9.38 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.86 (dd, 1H, J=1.8および8.2 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, 2H, J=4.5 Hz), 7.20 (m, 4H), 7.11 (d, 1H, J=8.1 Hz), 6.89 (d, 1H, J=0.9 Hz), 5.14 (s, 2H), 2.49 (s, 3H) ; LCMS (m/z) : 454 (MH⁺)。

40

【1044】

IX-33 : 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(4-チオモルホリノ)カルボニルフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz) : δ 9.52 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J=3.9 Hz), 8.05 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.92 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.23 (d, 1H, J=8.1 Hz), 3.72 (br s, 4H), 2.64 (br s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, J=4.8 Hz) ; LCMS (m/z) : 517 (MH⁺)。

50

⁺)。

【1045】

IX-34: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-チオモルホリニル)カルボニルフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.59 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J=3.3 Hz), 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, 3H, J=8.4 Hz), 7.37 (m, 4H), 7.28 (s, 2H), 3.73 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H); LCMS (m/z): 489 (MH⁺)。

【1046】

IX-35: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-チオモルホリニル)カルボニルフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.53 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.13 (t, 2H, J=2.1 Hz), 7.92 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.87 (dd, 1H, J=2.4 および 8.2 Hz), 7.35 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.25 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, J=8.1 Hz), 3.73 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H), 2.46 (s, 3H); LCMS (m/z): 489 (MH⁺)。

【1047】

IX-23: N4-[4-(1-アセチル-4-ピペリジニル)カルボニルフェニル]-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.58 (s, 2H), 8.17 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.13 (s, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 7.25 (br s, 1H), 3.72 (br s, 4H), 2.48 (br s, 8H), 2.02 (s, 3H); LCMS (m/z): 514 (MH⁺)。

【1048】

IX-24: N4-[4-(1-アセチル-4-ピペリジニル)カルボニルフェニル]-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.54 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, J=3.0 Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.87 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.38 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.25 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, J=8.4 Hz), 3.49 (br s, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LCMS (m/z): 528 (MH⁺)。

【1049】

IX-25: N4-[4-(1-アセチル-4-ピペリジニル)カルボニルフェニル]-5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.55 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=3.3 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, 3H, J=8.1 Hz), 7.38 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.35 (q, 1H, J=5.4 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.1 Hz), 3.49 (br s, 8H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, J=4.8 Hz), 2.02 (s, 3H); LCMS (m/z): 542 (MH⁺)。

【1050】

IX-29: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メタンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニルフェニル]-2, 4-ピリミジ

10

20

30

40

50

ンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 9.60 (s, 2H), 8.18 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.15 (s, 1H), 7.93 (m, 3H), 7.38 (m, 4H), 7.28 (s, 2H), 3.60 (br s, 4H), 3.17 (br s, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); LCMS (m/z) : 550 (MH^+).

【1051】

IX-30 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メタンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニルフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 9.55 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.94 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.85 (dd, 1H, $J=2.4$ および 8.5 Hz), 7.38 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.24 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.61 (br s, 4H), 3.17 (br s, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); LCMS (m/z) : 564 (MH^+).

【1052】

IX-31 : 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(1-メタンスルホニル-4-ピペリジニル)カルボニルフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 9.56 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J=3.3\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.92 (m, 1H), 7.39 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.34 (q, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.23 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.61 (br s, 4H), 3.17 (br s, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, $J=4.2\text{ Hz}$); LCMS (m/z) : 578 (MH^+).

【1053】

III-83 : 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 9.41 (s, 2H), 8.09 (d, 1H, $J=3.3\text{ Hz}$), 8.00 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.92 (dd, 1H, $J=2.4$ および 8.5 Hz), 7.75 (d, 3H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.32 (q, 1H, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.22 (d, 3H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.13 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.94 (br s, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, $J=4.5\text{ Hz}$); LCMS (m/z) : 468 (MH^+).

【1054】

IX-37 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリニル)カルボニルフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz) : δ 9.61 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=3.3\text{ Hz}$), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, 3H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.45 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 3.89 (br s, 4H), 3.26 (br s, 4H); LCMS (m/z) : 521 (MH^+).

【1055】

IX-38 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリニル)カルボニルフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

10

20

30

40

50

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.54 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.94 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 3.88 (br s, 4H), 3.25 (br s, 4H), 2.50 (s, 3H); LCMS (m/z): 535 (MH^+).

【1056】

IX-39: N4-[4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリニル)カルボニルフェニル]-5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.55 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.93 (m, 3H), 7.75 (d, 3H, $J=8.1$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.34 (q, 1H, $J=5.2$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 3.88 (br s, 4H), 3.26 (br s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, $J=4.5$ Hz); LCMS (m/z): 549 (MH^+).

【1057】

II-16: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

20

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, $J=2.4$ Hz), 8.00 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.46 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.23 (d, 3H, $J=7.2$ Hz), 6.22 (d, 2H, $J=7.5$ Hz), 2.48 (s, 3H); LCMS (m/z): 467 (MH^+).

【1058】

II-17: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

30

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.59 (s, 2H), 8.17 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.94 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.88 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.45 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.22 (d, 2H, $J=7.5$ Hz); LCMS (m/z): 453 (MH^+).

【1059】

II-18: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

40

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.58 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 8.05-7.88 (m, 6H), 7.46 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.34 (q, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 6.22 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 2.47 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, $J=4.8$ Hz); LCMS (m/z): 481 (MH^+).

【1060】

IX-36: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-チオモルホリニル)カルボニルフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

50

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.68 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.86 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J=8.7$ Hz)

z), 7.37 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.12 (s, 2H), 3.74 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H); LCMS (m/z): 489 (MH⁺).

【1061】

IX-32: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メタンスルホニル-4-ピペラジニル)カルボニルフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.69 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.90 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.82 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.65 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.13 (s, 2H), 3.61 (br s, 4H), 3.17 (br s, 4H), 2.91 (s, 3H); LCMS (m/z): 550 (MH⁺).

10

【1062】

IX-40: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(1,1-ジオキソ-4-チオモルホリニル)カルボニルフェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.67 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J=3.5 Hz), 7.92 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.80 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.43 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.13 (s, 2H), 3.63 (br s, 4H), 3.15 (br s, 4H); LCMS (m/z): 521 (MH⁺).

20

【1063】

IX-26: N4-[4-(1-アセチル-4-ピペリジニル)カルボニルフェニル]-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.69 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.87 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.82 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.13 (s, 2H), 3.49 (br s, 8H), 2.02 (s, 3H); LCMS (m/z): 514 (MH⁺).

30

【1064】

I-167: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-(ピリジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.44 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=3.9 Hz), 8.05 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.84 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.51 (m, 3H), 7.30 (m, 5H), 6.92 (d, 2H, J=7.8 Hz), 5.19 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

40

【1065】

I-168: N2-(3-アミノ-4-メチルスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-(ピリジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.33 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=4.5 Hz), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.89 (m, 1H), 7.82 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.52 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, J=8.1 Hz), 6.93 (d, 1H, J=9.6 Hz), 5.19 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); LCMS (m/z):

50

495 (MH⁺)。

【1066】

III-73: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン塩酸塩

N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン III-70、50 mg)を、メタノール(10 mL)に溶解し、4N HCl(ジオキサン中、63.5 μL)を添加し、そしてその反応混合物を室温にて1時間にわたって攪拌し、そして減圧下で濃縮した。最後に、ヘキサンによってその固体を洗浄し、そして高真空下で十分に乾燥し、定量的な収量でHCl塩をもたらした。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.92(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.81(d, 2H, J=5.4 Hz), 8.20(d, 1H, J=4.5 Hz), 7.98(s, 1H), 7.93(d, 1H, J=5.4 Hz), 7.87(d, 2H, J=7.8 Hz), 7.72(d, 2H, J=8.7 Hz), 7.42-7.28(m, 5H), 4.26(s, 2H); LCMS(m/z): 451 (MH⁺)。

10

【1067】

以下の3種の化合物を、上に記載した様式と同様の様式で作製した。

【1068】

III-129: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミンメタンスルホン酸塩

20

¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.61(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.79(d, 2H, J=6.0 Hz), 8.15(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.90(br s, 3H), 7.76(d, 2H, J=7.5 Hz), 7.36-7.26(m, 6H), 4.23(s, 2H), 2.31(s, 3H); LCMS(m/z): 451 (MH⁺)。

【1069】

III-128: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン p-トルエンスルホン酸塩

30

¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.55(s, 1H), 9.47(s, 1H), 8.77(d, 2H, J=5.7 Hz), 8.13(d, 1H, J=3.6 Hz), 8.06(s, 1H), 7.88(m, 3H), 7.77(d, 2H, J=8.7 Hz), 7.45(d, 2H, J=7.8 Hz), 7.34(d, 2H, J=5.7 Hz), 7.25(m, 3H), 7.08(d, 2H, J=8.1 Hz), 4.22(s, 2H), 2.27(s, 3H); LCMS(m/z): 451 (MH⁺)。

【1070】

I-196: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-4-[2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン塩酸塩

40

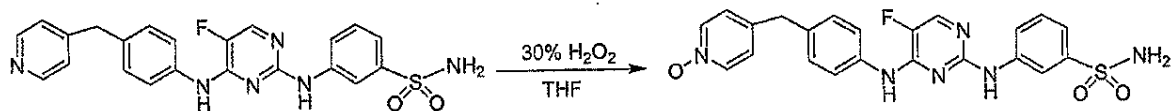
¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.98(s, 1H), 9.88(s, 1H), 8.69(d, 1H, J=4.8 Hz), 8.18(d, 1H, J=3.9 Hz), 8.10(t, 1H, J=8.4 Hz), 7.92(s, 1H), 7.85(d, 1H, J=7.8 Hz), 7.73(d, 1H, J=7.8 Hz), 7.61(m, 3H), 7.38(m, 4H), 7.03(d, 2H, J=9.0 Hz), 5.29(s, 2H); LCMS(m/z): 467 (MH⁺)。

【1071】

(実施例34)

【1072】

【化 98-33】



III-80: N2-(3-amino-4-(4-(1-oxido-4-pyridylmethyl)phenyl)-5-fluorophenyl)-N4-[4-(4-pyridylmethyl)phenyl]-2,4-pyrimidinediamineの調製

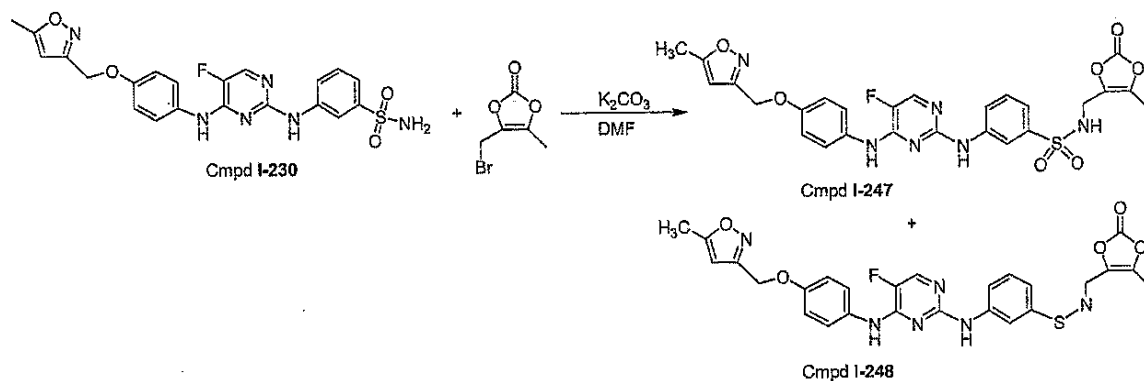
THF (15 mL) 中の、N2-(3-amino-4-(4-(1-oxido-4-pyridylmethyl)phenyl)-5-fluorophenyl)-N4-[4-(4-pyridylmethyl)phenyl]-2,4-pyrimidinediamine (50 mg) とメチルトリオキソレニウム (VII) (5 mg) との混合物を、30% H₂O₂ 水 (23 μL) によって処理した。24時間攪拌した後、30% H₂O₂ 水 (23 μL) を添加し、そして24時間にわたって攪拌した。その反応混合物を、セライトを通して濾過し、メタノールによってその床 (bed) を洗浄し、そして濃縮した。残留物を、HPLCによって精製して、10 mg の所望の生成物を生成した。¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.10 (m, 4H), 7.92 (m, 1H), 7.73 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.32-7.18 (m, 8H), 3.91 (s, 2H); LCMS (m/z): 467 (MH⁺)。 10

【1073】

(実施例 35)

【1074】

【化 98-34】



DMF (5 mL) 中の、N2-(3-amino-4-(4-(1-oxido-4-pyridylmethyl)phenyl)-5-fluorophenyl)-N4-[4-(4-pyridylmethyl)phenyl]-2,4-pyrimidinediamine (I-230, 0.627 mg, 1.33 mmol) と4-プロモメチル-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン (0.283 mg, 1.33 mmol) と無水K₂CO₃ (0.202 g, 1.33 mmol) との混合物を、室温にて3日間にわたって攪拌した。その反応混合物を、水 (50 mL) に注ぎ、固体を濾過し、そしてその固体を、十分に乾燥した。HPLCによって精製して、所望の I-247 (14 mg) 生成物および I-248 (14 mg) 生成物を提供した。 40

【1075】

I-247: N2-{3-[(N-5-methyl-1,3-dioxolene-2-on-4-yl)メチレン]アミノスルホニルフェニル}-5-フルオロ-N4-[4-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.49 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, J=3.9 Hz), 7.9 50

3 (m, 1H), 7.69 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.33 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.98 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.87 (d, 2H, J=5.1 Hz), 2.40 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); LCMS (m/z): 583 (MH⁺).

【1076】

I-248: N2- {3- [N-N-ジ- [(5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イル) メチレン]] アミノスルホニルフェニル} -5-フルオロ-N4- [4- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) メチレンオキシフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=3.3 Hz), 8.03 (d, 1H, J=9.6 Hz), 7.81 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.39 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.99 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (s, 5H); LCMS (m/z): 695 (MH⁺).

【1077】

以下の化合物を、実施例35と同様の様式または本明細書中に記載した方法もしくは当業者に公知である方法によって作製した。

【1078】

I-249: N2- {3- [N-N-ジ- [(5-tert-ブチル-1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イル) メチレン]] アミノスルホニルフェニル} -5-フルオロ-N4- [4- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) メチレンオキシフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.93 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.66 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.36 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.21 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.39 (s, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.20 (s, 18H); LCMS (m/z): 779 (MH⁺).

【1079】

I-250: N2- {3- [(N-5-tert-ブチル-1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イル) メチレン] アミノスルホニルフェニル} -5-フルオロ-N4- [4- (5-メチルイソキサゾール-3-イル) メチレンオキシフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.29 (t, 1H, J=6.0 Hz), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.92 (m, 1H), 7.68 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.34 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.1 Hz), 6.98 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.32 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.93 (d, 2H, J=6.0 Hz), 2.40 (s, 3H), 1.11 (s, 9H); LCMS (m/z): 625 (MH⁺).

【1080】

I-257: N2- {3- [(N-5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イル) メチレン] アミノスルホニルフェニル} -5-フルオロ-N4- [4- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メチレンオキシフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.49 (s, 1H), 9.32

10

20

30

40

50

(s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, J=2.1Hz), 7.94 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.70 (d, 2H, J=8.1Hz), 7.35 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.25 (m, 1H), 7.01 (d, 2H, J=8.4Hz), 5.46 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); LCMS (m/z): 584 (MH⁺).

【1081】

III-17: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-シアノエチル)-3-フルオロフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.51 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 7.92-7.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.87-7.82 (d, J=12.9Hz, 1H), 7.60-7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.88-2.86 (bd, J=6Hz, 2H), 2.82-2.80 (bd, J=5.7Hz, 2H), LCMS: 445.01 (MH⁺).

10

【1082】

III-18: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(2-シアノエチル)-3-フルオロフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.62 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, J=3.9Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98-7.96 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.87-7.83 (dd, J=12.9Hz, 1H), 7.61-7.58 (dd, J=8.4Hz, 1H), 7.43-7.23 (m, 5H), 2.93-2.77 (m, 4H), LCMS: 430.98 (MH⁺).

20

【1083】

III-19: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-(2-シアノエチル)-3-メチルフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.39 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.06-8.05 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.95-7.91 (dd, J=8.7Hz, 1H), 7.63-7.59 (dd, J=8.1Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 2.86-2.83 (t, 2H), 2.79-2.74 (t, 2H), LCMS: 441.49 (MH⁺).

30

【1084】

III-20: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(2-シアノエチル)-3-メチルフェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.50 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.10 (bs, 1H), 8.04 (bs, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), LCMS: 427.45 (MH⁺).

40

【1085】

III-21: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[3-クロロ-4-(2-シアノエチル)フェニル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.49 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.13-8.12 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.06-8.06 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.92-7.90 (dd, J=8.4Hz, 1H), 7.88-7.88 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.85-7.82 (dd, J=8.4Hz, 1H), 7.37-7.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.00-2.95 (t, 2H), 3.84-2.80 (t, 2H),

50

2. 48 (s, 3H), LCMS: 460. 94 (MH⁺).

【1086】

III-22: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[3-クロロ-4-(2-シアノエチル)フェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9. 60 (s, 1H), 9. 50 (s, 1H), 8. 16-8. 15 (d, J=3. 3 Hz, 1H), 8. 05, (s, 1H), 8. 00-7. 97 (d, J=9 Hz, 1H), 7. 89-7. 88 (d, J=2. 1 Hz, 1H), 7. 85-7. 82 (d, J=8. 1 Hz, 1H), 7. 44-7. 38 (t, 1H), 7. 37 (s, 1H), 7. 34 (s, 2H), 7. 32 (s, 1H), 3. 00-2. 95 (t, 2H), 2. 84-2. 79 (t, 2H), LCMS: 446. 93 (MH⁺).

10

【1087】

III-1: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[(2S, 4R)-1-(2-シアノアセチル)-2-メトキシカルボニルピロリジン-4-イル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9. 34 (s, 1H), 8. 41-8. 40 (d, J=2. 1 Hz, 1H), 7. 92-7. 90 (d, J=3. 9 Hz, 1H), 7. 76-7. 73 (d, J=6. 3 Hz, 1H), 7. 67-7. 63 (dd, J=7. 8 Hz, 1H), 7. 20 (s, 2H), 7. 17 (s, 1H), 4. 73 (bs, 1H), 4. 53-4. 47 (t, 1H), 4. 03 (bs, 2H), 3. 91-3. 85 (m, 1H), 3. 65 (s, 1H), 3. 55-3. 51 (d, J=10. 8 Hz, 1H), 2. 43-2. 36 (m, 1H), 2. 20-2. 15 (m, 1H), LCMS: 492. 20 (MH⁺).

20

【1088】

III-2: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[(2S, 4S)-1-(2-シアノアセチル)-2-メトキシカルボニルピロリジン-4-イル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9. 37 (s, 1H), 8. 69 (s, 1H), 7. 93-7. 92 (d, J=3. 3 Hz, 1H), 7. 59-7. 56 (d, J=7. 5 Hz, 1H), 7. 46-7. 43 (dd, J=8. 4 Hz, 1H), 7. 19 (s, 1H), 7. 17 (s, 2H), 4. 84-4. 82 (m, 1H), 4. 39-4. 33 (t, 1H), 3. 94-3. 89 (t, 1H), 3. 64 (s, 3H), 3. 44-3. 38 (t, 1H), 2. 63-2. 59 (m, 1H), 2. 07-2. 00 (m, 1H), LCMS: 492. 79 (MH⁺).

30

【1089】

III-77: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-8-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9. 71 (s, 1H), 9. 66 (s, 1H), 9. 00-8. 98 (d, J=7. 2 Hz, 1H), 8. 94-8. 93 (d, J=3. 6 Hz, 1H), 8. 45-8. 42 (d, J=8. 1 Hz, 1H), 8. 25-8. 24 (d, J=3. 0 Hz, 1H), 8. 21-8. 21 (d, J=2. 1 Hz, 1H), 7. 91-7. 87 (dd, J=7. 8 Hz, 1H), 7. 68-7. 67 (d, J=3. 9 Hz, 1H), 7. 66 (s, 2H), 7. 28 (s, 2H), 2. 53 (s, 3H), LCMS: 425. 68 (MH⁺).

40

【1090】

III-78: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-8-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9. 78 (s, 1H), 9. 74-9. 74 (d, J=2. 7 Hz, 1H), 9. 00-8. 97 (dd, J=6. 9 Hz, 1H), 8. 95-8. 93 (dd, J=3. 9 Hz, 1H), 8. 46-8. 42 (dd, J=8. 1 Hz, 1H), 8. 25-8. 24 (d, J=3. 0 Hz, 1H), 8. 21-8. 21 (d, J=2. 1 Hz, 1H), 7. 91-7. 87 (dd, J=7. 8 Hz, 1H), 7. 68-7. 67 (d, J=3. 9 Hz, 1H), 7. 66 (s, 2H), 7. 28 (s, 2H), 2. 53 (s, 3H), LCMS: 425. 68 (MH⁺).

50

4 Hz, 1H), 8.28–8.27 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93–7.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.68–7.63 (m, 3H), 7.49–7.38 (m, 2H), 7.303 (s, 1H), LCMS: 411.60 (MH⁺).

【1091】

VII-79: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-8-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.73 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.94–8.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.45–8.43 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.26–8.25 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.19–8.16 (dd, J=6 Hz, 1H), 7.99–7.94 (m, 1H), 7.68–7.63 (m, 3H), 7.59 (s, 2H), 7.37–7.31 (t, 1H), LCMS: 429.40 (MH⁺).

10

【1092】

VII-69: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-6-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.69 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.76–8.74 (dd, J=4.2 Hz, 1H), 8.61–8.61 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.21–8.19 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.16–8.15 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.12–8.11 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.10–8.06 (dd, J=9.0 Hz, 1H), 7.95–7.92 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.94–7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50–7.46 (m, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.17–7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), LCMS: 425 (MH⁺).

20

【1093】

VII-70: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-6-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.96 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.95–8.94 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.61–8.59 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.28–8.24 (m, 2H), 8.12–8.07 (m, 2H), 7.99–7.96 (m, 1H), 7.78–7.75 (m, 1H), 7.40–7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), LCMS: 411.11 (MH⁺).

30

【1094】

VII-57: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(ベンゾチオフェン-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.44 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.41–8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76–7.74 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.72–7.68 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.37–7.35 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.13–7.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), LCMS: 430.37 (MH⁺).

40

【1095】

VII-58: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(ベンゾチオフェン-5-イル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.51 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13–8.12 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.94–7.91 (d, J=9 Hz, 1H), 7.76–7.74 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.72–7.68 (dd, J=2.4 Hz, 1H), 7.38–7.36 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.33–7.3

50

2 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), LCMS: 416.39 (MH⁺).

【1096】

VII-71: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-メチルキノリン-6-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.62 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15-8.13 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.05-8.01 (dd, J=9.3 Hz, 1H), 7.95-7.91 (dd, J=8.1 Hz, 1H), 7.85-7.82 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.38-7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.17-7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), LCMS: 439.41 (MH⁺).

10

【1097】

VII-72: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-メチルキノリン-6-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.55 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.16-8.16 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10-8.08 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.04 (bs, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.85-7.82 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), LCMS: 425.57 (MH⁺).

【1098】

20

VII-65: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-3-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.47 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.92-7.84 (m, 4H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.17-7.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), LCMS: 425.79 (MH⁺).

【1099】

VII-66: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-3-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.46 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.95-7.84 (m, 4H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 3H), LCMS: 411.44 (MH⁺).

30

【1100】

VII-67: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.89-8.87 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.34-8.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.08-8.07 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.96-7.93 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81-7.75 (t, 1H), 7.66-7.64 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.70-6.68 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), LCMS: 425.71 (MH⁺).

40

【1101】

VII-68: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-5-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.15 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.40-8.38 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.53-7.50 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.17-7.14 (d, J

50

= 7.5 Hz, 1H), 6.95–6.90 (t, 1H), LCMS: 411.58 (MH⁺).

【1102】

VII-80: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-メチルキノリン-8-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.81 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34–8.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.24–8.23 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87–7.85 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.63–7.51 (m, 3H), 7.27–7.24 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), LCMS: 439.16 (MH⁺). 10

【1103】

VII-81: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-メチルキノリン-8-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.84 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.35–8.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.28–8.27 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90–7.88 (m, 1H), 7.65–7.62 (m, 1H), 7.58–7.53 (m, 2H), 7.45–7.39 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), LCMS: 425.06 (MH⁺). 20

【1104】

VII-64: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(キノリン-2-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22–8.21 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00–7.97 (dd, J=8.1 Hz, 1H), 7.96–7.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.81–7.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.71–7.65 (t, 1H), 7.48–7.43 (t, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.19–7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), LCMS: 425.87 (MH⁺). 30

【1105】

III-13: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-[4-(2-シアノエチル)フェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.52 (s, 1H), 8.25–8.24 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.10–8.09 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.03–7.99 (dd, J=8.7 Hz, 1H), 7.75–7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40–7.37 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.26–7.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.85–2.78 (m, 4H), LCMS: 447.45 (MH⁺). 40

【1106】

III-11: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-シアノエチレンフェニル)-5-メチル-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.17 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07–8.07 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.96–7.92 (dd, J=8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69–7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.23–7.20 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.16–7.11 (m, 2H), 2.85–2.80 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), LCMS: 424.01 (MH⁺). 50

【1107】

III-12: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-[4-

(2-シアノエチル)フェニル]-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.45 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 8.09-8.05 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67-7.64 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.37-7.34 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.25-7.22 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 2.88-2.79 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), LCMS: 443.51 (MH⁺).

【1108】

VI-103: N4-[4-(2-シアノエチル)-3-メチルフェニル]-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.40 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.10-8.03 (m, 2H), 8.00-7.69 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.62-7.59 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.17-7.12 (t, 2H), 6.66-6.64 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.16-2.11 (q, 2H), 0.90-0.85 (t, 3H), LCMS: 497.50 (MH⁺).

【1109】

VI-104: N4-[4-(2-シアノエチル)-3-メチルフェニル]-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミンナトリウム塩

20

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.03-8.02 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64-7.62 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.16-7.13 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.96-6.93 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.41 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.94-1.87 (q, 2H), 0.87-0.82 (t, 3H), LCMS: 497.44 (MH⁺).

【1110】

30

V11-39: 5-アミノ-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(2,2-ジメチル-3-オキソ-4H-ベンズ[1,4]オキサジン-6-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.61 (d, 1H, $J=1.3\text{ Hz}$), 7.39 (dd, 1H, $J=1.3$ および 8.8 Hz), 7.30-7.21 (m, 5H), 6.87 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), 1.39 (s, 6H). LCMS: 保持時間: 3.51分; 純度: 99%; MS (m/e): 456 (MH⁺).

【1111】

40

VII-22: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(3-メトキシプロピル)インダゾリン-5-イル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.48 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=3.8\text{ Hz}$), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=9.1\text{ Hz}$), 7.31-7.25 (app m, 4H), 4.42 (t, 2H, $J=6.7\text{ Hz}$), 3.32 (s, 3H), 3.23 (t, 2H, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.04 (qt, 2H, $J=6.7\text{ Hz}$). LCMS: 保持時間: 4.59分; 純度: 99%; MS (m/e): 472 (MH⁺).

【1112】

50

V I I - 2 3 : N 2 - (3 - アミノスルホニルフェニル) - 5 - フルオロ - N 4 - [1 - (2 - メトキシエチル) インダゾリン - 5 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン
¹ H NMR (DMSO - d₆) : δ 9 . 4 7 (s , 1 H) , 9 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (d , 1 H , J = 3 . 5 H z) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 9 9 - 7 . 9 5 (m , 2 H) , 7 . 6 5 (d , 1 H , J = 9 . 8 H z) , 7 . 6 0 (d , 1 H , J = 8 . 8 H z) , 7 . 3 3 - 7 . 2 5 (m , 4 H) , 4 . 5 4 (t , 2 H , J = 5 . 3 H z) , 3 . 7 5 (t , 2 H , J = 5 . 3 H z) , s , 3 H) , 3 . 3 0 (s , 3 H) 。 LCMS : 保持時間 : 4 . 3 1 分 ; 純度 : 9 9 % ; MS (m / e) : 4 5 8 (MH⁺) 。

【 1 1 1 3 】

10

I - 1 : N 2 - (4 - アミノスルホニルフェニル) - N 4 - (3 - シアノメトキシ - 4 , 5 - ジメトキシフェニル) - 5 - フルオロ - 2 , 4 - ピリミジンジアミン
¹ H NMR (DMSO - d₆) : δ 8 . 1 6 (d , 1 H , J = 2 . 2 H z) , 7 . 7 7 (d , 2 H , J = 8 . 3 H z) , 7 . 6 0 (d , 2 H , J = 8 . 3 H z) , 7 . 2 4 (m , 1 H) , 7 . 1 5 (m , 1 H) , 5 . 1 0 (s , 2 H) , 3 . 8 2 (s , 3 H) , 3 . 6 6 (s , 3 H) ; LCMS : 純度 9 0 % ; MS (m / e) : 4 7 5 (MH⁺) 。

【 1 1 1 4 】

I - 2 : N 2 - (3 - アミノスルホニル - 4 - メチルフェニル) - N 4 - (3 - シアノメトキシ - 4 , 5 - ジメトキシフェニル) - 5 - フルオロ - 2 , 4 - ピリミジンジアミン
¹ H NMR (DMSO - d₆) : δ 8 . 1 0 (m , 2 H) , 7 . 8 9 (dd , 1 H , J = 2 . 1 および J = 5 . 6 H z) , 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 1 5 (m , 2 H) , 5 . 1 2 (s , 2 H) , 3 . 7 4 (s , 3 H) , 3 . 6 8 (s , 3 H) , 2 . 4 8 (s , 3 H) ; LCMS : 純度 9 9 % ; MS (m / e) : 4 8 9 (MH⁺) 。

20

【 1 1 1 5 】

V - 4 : ラセミ体 N 2 - (4 - アミノスルホニルフェニル) - 5 - フルオロ - N 4 - [2 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (4 - メトキシベンジル) - ベンズ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン
 純度 9 0 % ; MS (m / e) : 5 6 5 (MH⁺) 。

【 1 1 1 6 】

V - 5 : ラセミ体 N 2 - (3 - アミノスルホニルフェニル) - 5 - フルオロ - N 4 - [2 - メチル - 3 - オキソ - 4 - (4 - メトキシベンジル) - ベンズ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン
 純度 9 0 % ; MS (m / e) : 5 6 5 (MH⁺) 。

30

【 1 1 1 7 】

V - 6 : N 2 - (4 - アミノスルホニルフェニル) - 5 - フルオロ - N 4 - (3 - オキソ - 4 - シアノメチル - ベンズ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン
¹ H NMR (DMSO - d₆) : δ 8 . 2 0 (d , 1 H , J = 3 . 9 H z) , 7 . 7 4 (d , 2 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 6 3 (d , 2 H , J = 8 . 4 H z) , 7 . 5 3 (m , 2 H) , 7 . 0 7 (m , 1 H) , 5 . 0 0 (s , 2 H) , 4 . 7 7 (s , 2 H) ; 純度 9 2 % ; MS (m / e) : 4 7 0 (MH⁺)

40

V - 7 : N 2 - (3 - アミノスルホニルフェニル) - 5 - フルオロ - N 4 - (3 - オキソ - 4 - シアノメチル - ベンズ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル] - 2 , 4 - ピリミジンジアミン
¹ H NMR (DMSO - d₆) : δ 8 . 1 8 (d , 1 H , J = 3 . 3 H z) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (s , 1 H) , 7 . 5 4 (m , 2 H) , 7 . 3 8 (m , 2 H) , 4 . 9 9 (s , 2 H) , 4 . 7 6 (s , 2 H) ; 純度 9 0 % ; MS (m / e) : 4 7 0 (MH⁺) 。

【 1 1 1 8 】

V I I - 1 1 : N 2 - (3 - アミノスルホニルフェニル) - 5 - フルオロ - N 4 - (2

50

, 2, 4-トリメチル-1, 1, 3-トリオキソ-ベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル)
)-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.28 (d, 1H, 3.3 Hz), 8.13 (s, 1H), 7.98 (m, 4H), 7.89 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); 純度91%; MS (m/e) : 521 (MH⁺).

【1119】

VII-12 : N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2, 4-トリメチル-1, 1, 3-トリオキソ-ベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル)
)-2, 4-ピリミジンジアミン

純度90%; MS (m/e) : 521 (MH⁺).

【1120】

V-11 : N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-オキソ-4-シアノメチル-ベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル)-2, 4-ピリミジン
ジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.21 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.80 (m, 3H), 7.64 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.66 (s, 2H); 純度93%; MS (m/e) : 486 (MH⁺).

【1121】

V-12 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-オキソ-4-シアノメチル-ベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル)-2, 4-ピリミジン
ジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.18 (d, 1H, J=3.4 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.65 (s, 2H); 純度93%; MS (m/e) : 486 (MH⁺).

【1122】

V-8 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-オキソ-4-シアノメチル-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル]-2, 4-
ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.11 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, J=8.4 Hz), 5.00 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.54 (s, 3H); 純度95%; MS (m/e) : 484 (MH⁺).

【1123】

V-13 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-オキソ-4-シアノメチル-ベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル)-2, 4-
ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.17 (d, 1H, J=3.4 Hz), 8.11 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.65 (s, 3H); 純度95%; MS (m/e) : 500 (MH⁺).

【1124】

VII-46 : N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2, 4-トリメチル-1, 1, 3-トリオキソ-ベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル)
)-2, 4-ピリミジンジアミン

純度90%; MS (m/e) : 514 (MH⁺).

【1125】

VII-47 : N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-シアノメチル-5-

10

20

30

40

50

フルオロ-N4-[3-オキソ-4-メチル-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.21 (d, 1H, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.88 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.46 (d, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.33 (bs, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.31 (s, 3H); 純度99%; MS (m/e) : 500 (MH^+)。

【1126】

V-9 : (R/S)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-メチル-3-オキソ-4-(4-メトキシベンジル)-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル]-2,4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.10 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.82 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.04 (d, 2H, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.78 (d, 2H, $J=8.1\text{ Hz}$), 5.00 (m, 2H), 3.76 (q, 1H, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.63 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.36 (d, 3H, $J=6.6\text{ Hz}$); 純度90%; MS (m/e) : 595 (MH^+)。

【1127】

V-10 : (R/S)-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[2-メチル-3-オキソ-4-(4-メトキシベンジル)-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル]-2,4-ピリミジンジアミン

20

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.15 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.78 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.65 (m, 2H), 7.52 (bs, 1H), 7.34 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.79 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.06 (s, 2H), 3.79 (q, 1H, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.64 (s, 3H), 1.38 (d, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$); 純度99%; MS (m/e) : 581 (MH^+)。

【1128】

V-2 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-オキソ-4-(2-ピリジルメチル)-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリミジンジアミン

30

純度90%; MS (m/e) : 536 (MH^+)。

【1129】

V-3 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-オキソ-4-(2-ピリジルメチル)-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル]-2,4-ピリミジンジアミン

純度90%; MS (m/e) : 522 (MH^+)

VII-36 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-オキソ-4-シアノメチル-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

40

(LCMS (m/z) : 445 (MH^+))。

【1130】

VII-44 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-オキソ-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

LCMS (m/z) : 461 (MH^+)。

【1131】

VII-45 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(3-オキソ-4H-ベンゾ[1,4]チアジン-6-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

50

LCMS (m/z) : 475 (MH⁺)。

【1132】

I-268 : N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-[3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチレンオキシフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.58 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.79 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.86 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.62 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.12 (s, 2H), 7.03 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.47 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); LCMS : 純度 : 100%; MS (m/e) : 472.4 (MH⁺)。 10

【1133】

I-271 : N2-(5-N, N-ジエチルアミノスルホニル-2-メトキシフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-[3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチレンオキシフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 91.7%; MS (m/e) : 558.5 (MH⁺)。

【1134】

I-272 : 5-フルオロ-N4-(4-[3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチレンオキシフェニル)-N2-(5-ピペリジンスルホニルフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 100%; MS (m/e) : 558.5 (MH⁺)。 20

【1135】

VII-48 : N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソベンズ[1, 4]チアジン-6-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 96.5%; MS (m/e) : 461.4 (MH⁺)。

【1136】

VII-49 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソベンズ[1, 4]チアジン-6-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 97.4%; MS (m/e) : 461.4 (MH⁺)。 30

【1137】

VII-40 : N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソベンズ[1, 4]オキサジン-6-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 97.1%; MS (m/e) : 445.1 (MH⁺)。

【1138】

VII-41 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソベンズ[1, 4]オキサジン-6-イル)-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 97.1%; MS (m/e) : 445.1 (MH⁺)。 40

【1139】

VII-50 : 5-フルオロ-N4-(4-メチル-3-オキソベンズ[1, 4]チアジン-6-イル)-N2-(3-ピペリジノスルホニルフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 100%; MS (m/e) : 529.4 (MH⁺)。

【1140】

VII-54 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(2-アミノカルボニルベンゾフラン-5-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS : 純度 : 84.5%; MS (m/e) : 443.4 (MH⁺)。

【1141】

I X-5: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(1-シアノメチレンインドール-5-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 92.6%; MS (m/e): 438.3 (MH⁺).

【1142】

V I I-59: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 97.7%; MS (m/e): 473.4 (MH⁺).

【1143】

I X-6: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(1-シアノメチレンインドール-5-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 438.4 (MH⁺).

【1144】

I X-7: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(1-シアノメチレンインドール-5-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 452.4 (MH⁺).

【1145】

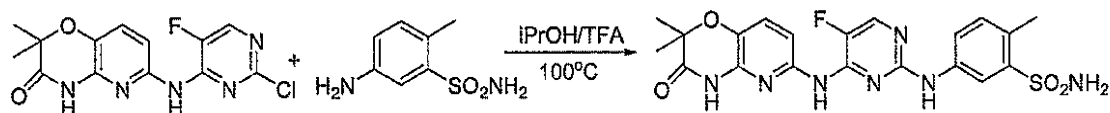
I X-8: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(1-シアノメチレンインドール-5-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 472.4 (MH⁺)

(実施例36)

【1146】

【化98-35】



V-18: N-2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[2, 2-ジメチル-3-オキソ-4H-ピリド[1, 4]オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

MeOH (2 mL) 中の、N4-[2, 2-ジメチル-3-オキソ-4H-ピリド[1, 4]オキサジン-7-イル]-2-クロロ-5-フルオロ-4-ピリミジンアミン (40 mg、0.123 mmol) と 4-メチル-アミノベンゼン-3-スルホンアミド (25.5 mg、0.148 mmol) とトリフルオロ酢酸 (50 μL) との不均一混合物を、密封した反応バイアル中で 100 °C にて 24 時間にわたって加熱した。得られた反応混合物を、CH₂Cl₂ 中の 1~3% 2N NH₃/MeOH 使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の 20.0 mg (34%) の N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[2, 2-ジメチル-3-オキソ-4H-ピリド[1, 4]オキサジン-7-イル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミンを提供した。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.08 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.07 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.88 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J=10.2 Hz), 7.24 (s, 2H), 7.16 (d, 1H, J=8.1 Hz), 2.49 (s, 3H), 1.43 (s, 6H): LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 475 (MH⁺).

【1147】

(実施例37)

【1148】

10

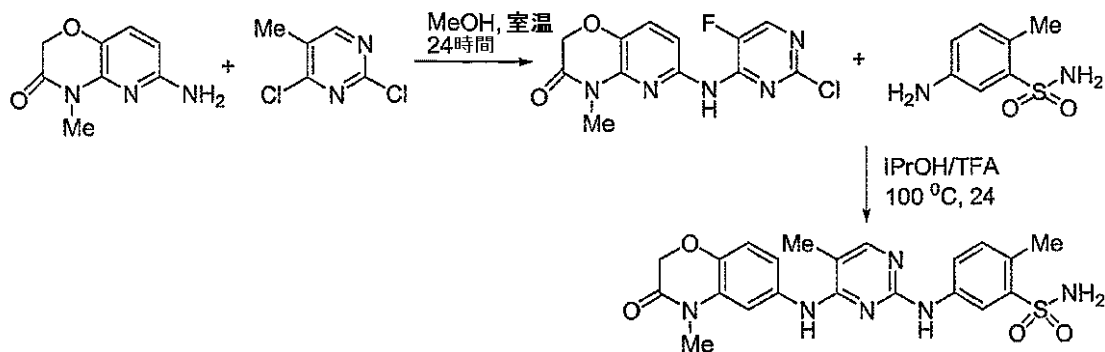
20

30

40

50

【化 9 8 - 3 6】



10

V I I - 3 0 : N 2 - (3 - アミノスルホニル - 4 - メチルフェニル) - 5 - メチル - N 4 - (3 - オキソ - ベンズ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジ

アミン
15 mL メタノール中の、250 mg の 6 - アミノ - 3 - オキソ - 4 H - ベンズ [1 , 4] オキサジンと 460 mg の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジンとの混合物を、室温にて一晩攪拌し、そして溶媒容量を、ロータリーエバポレーションを使用することによって減少させた。その溶液を、濾過し、そして濾過液を、水によって希釈し、そして炭酸水素ナトリウムによって中和した。沈殿を、吸引濾過によって回収し、水によって洗浄し、そして漏斗上で乾燥して、75 mg (20 %) の所望の生成物である 2 - クロロ - 5 - メチル - N 4 - オキソ - ベンズ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 4 - ピリミジンアミンを生成した。¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 7.98 (s , 1 H) , 7.08 (m , 2 H) , 6.91 (d , 1 H J = 6 H z) , 4.54 (s , 2 H) , 2.11 (s , 3 H) 純度 97 % ; MS (m / e) 291 (MH⁺) 。

20

【 1 1 4 9 】

i PrOH : TFA (4 : 1 ; v / v) 中の、2 - クロロ - 5 - メチル - N 4 - オキソ - ベンズ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 4 - ピリミジンアミン (25 mg) と 3 - アミノスルホニル - 4 - メチルアニリン (40 mg) との不均一混合物を、封管中で 24 時間にわたって加熱した。得られた反応混合物を、水によって希釈し、2 N HCl によって酸性化し、そして得られた固体を、濾過した。その固体を、メタノール : 水中に採取する際に、炭酸水素ナトリウムの水溶液によって中和し、そして得られた固体を、濾過によって単離して、N 2 - (3 - アミノスルホニル - 4 - メチルフェニル) - 5 - メチル - N 4 - (3 - オキソ - ベンズ [1 , 4] オキサジン - 6 - イル) - 2 , 4 - ピリミジンジアミンを得た。¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 7.86 (s , 1 H) , 7.80 (s , 1 H) , 7.77 (m , 1 H) , 7.31 (b s , 2 H) , 7.12 (m , 2 H) , 6.95 (m , 1 H) , 4.58 (s , 2 H) , 2.11 (s , 3 H) ; 純度 99 % ; MS (m / e) : 441 (MH⁺) 。

30

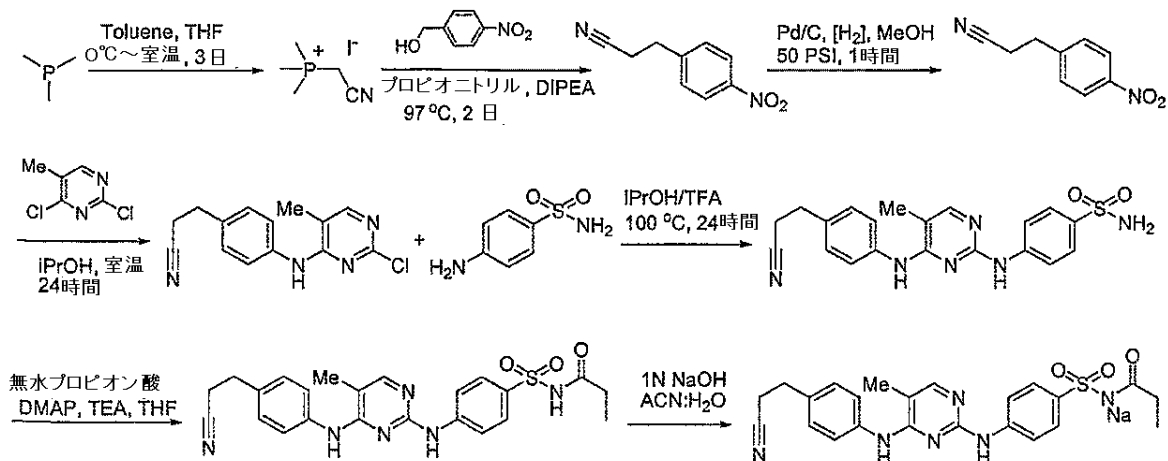
【 1 1 5 0 】

(実施例 38)

40

【 1 1 5 1 】

【化 98-37】



10

111-27: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-シアノエチレンフェニル)-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミンおよびそのプロドラッグ

窒素下で0℃におけるトルエン中のトリフェニルホスフィンの溶液(1mol/L, 40mL, 40mmol)を、トルエン(20mL)とテトラヒドロフラン(20mL)との混合物に添加した。次いで、ヨードアセトニトリル(2.8mL, 38.7mmol)を、激しく攪拌しながら滴下した。氷浴を、取り外し、そしてその混合物を、室温にてさらに40時間にわたって攪拌した。その混合物を、濾過し、そして固体を、トルエンによって洗浄し、そしてアセトニトリルから再結晶して、8gのヨウ化(シアノメチル)トリメチルホスホニウムを白色固体として得た。LCMS: 243.03(M⁺)。

20

【1152】

プロピオニトリル(32mL)、ジイソプロピルエチルアミン(2.5g, 19.58mmol)を、4-ニトロベンジルアルコール(1g, 6.53mmol)とヨウ化(シアノメチル)トリメチルホスホニウム(4g, 16.32mmol)との混合物に添加した。その混合物を、97℃にて24時間にわたって加熱した。水(1mL)を、その混合物に添加し、次いで濃HCl(5mL)を添加した。酢酸エチル(3×100mL)を、生成物を抽出するために使用した。有機層を、ブラインによって洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濃縮して、暗褐色の固体を得た。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)によって精製して、740mgの3-(4-ニトロフェニル)プロピオニトリルを淡橙色の固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 8.20-8.17(dd, J=8.7Hz, 2H), 7.59-7.56(d, J=9.0Hz, 2H), 3.06-3.01(m, 2H)。

30

【1153】

3-(4-ニトロフェニル)プロピオニトリル(740mg, 4.2mmol)を、メタノール(100mL)に溶解し、10% Pd/Cを添加し、そしてその混合物を、水素雰囲気下(50psi)で室温にて30分間にわたって振盪した。その混合物を、セライトを通して濾過し、そして20mLのメタノールによって洗浄した。合わせた有機溶媒を、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。その粗物質を、フラッシュカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル:ヘキサン 1:1)によってさらに精製して、520mgの3-(4-アミノフェニル)プロピオニトリルを淡黄色の油状物として生成した。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 6.91-6.88(d, J=9.0Hz, 2H), 6.49-6.46(d, J=9.0Hz, 2H), 4.92(s, 2H), 2.66(s, 4H)。

40

【1154】

3-(4-アミノフェニル)プロピオニトリル(152mg, 1.0mmol)を、イソプロピルアルコール(2mL)に溶解し、2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(300mg, 1.8mmol)を、その溶液に添加した。その混合物を、48時間にわた

50

って攪拌した。その溶媒の全てを、減圧下で除去し、飽和炭酸水素ナトリウムを、添加し、水層を、酢酸エチルによって抽出した。酢酸エチルを、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その粗生成物を、カラムクロマトグラフィ（酢酸エチル：ヘキサン、1：1～3：1）によってさらに精製して、70 mgの2-クロロ-N4-（4-シアノエチレンフェニル）-5-メチル-4-ピリミジンアミンを無色の油状物として得た。¹H NMR（DMSO-d₆）：δ 8.80（s, 1H）, 8.00（s, 1H）, 7.55-7.52（d, J=8.1 Hz, 2H）, 7.271-7.244（d, J=8.1 Hz, 2H）, 2.85-2.80（m, 4H）, 2.15（s, 3H）；LCMS：275.28（MH⁺）。

【1155】

2-クロロ-N4-（4-シアノエチレンフェニル）-5-メチル-4-ピリミジンアミン（70 mg、0.25 mmol）を、イソプロピルアルコール（2 mL）に溶解した。トリフルオロ酢酸（2滴）および4-アミノスルホニルアニリン（70 mg、0.4 mmol）を、その溶液に添加し、その混合物を、100℃にて48時間にわたって加熱した。溶媒を減圧下で除去し、飽和炭酸水素ナトリウムを添加し、そして酢酸エチルによって抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムによって乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗生成物を得た。その粗生成物を、ジクロロメタンおよびアセトンと一緒に、それぞれ、超音波処理して、120 mgのN2-（4-アミノスルホニルフェニル）-N4-（4-シアノエチレンフェニル）-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミンをくすんだ白色の固体として得た。¹H NMR（DMSO-d₆）：δ 8.39（s, 1H）, 8.35（s, 1H）, 8.10（s, 1H）, 7.91（s, 1H）, 7.81-7.78（d, J=8.7 Hz, 2H）, 7.63-7.60（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.57-7.55（d, J=8.7 Hz, 2H）, 7.26-7.23（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.07（s, 2H）, 2.88-2.81（m, 4H）, 2.11（s, 3H）；LCMS：409.01（MH⁺）。

【1156】

N2-（4-アミノスルホニルフェニル）-N4-（4-シアノエチレンフェニル）-5-メチル-2,4-ピリミジンジアミン（70 mg、0.17 mmol）に、THF（2 mL）、DMAP（10 mg、0.5当量）、トリエチルアミン（0.028 mL、1.2当量）、および無水プロピオン酸（0.024 mL、1.1当量）を添加した。その混合物を、一晩振盪し、その溶媒の全てを、減圧下で除去した。残留物を、ジクロロメタンによって抽出し、有機層を、水によって洗浄し、乾燥し、および減圧下で濃縮して、20 mgのプロドラッグN4-（4-シアノエチレンフェニル）-5-メチル-N2-（4-プロピオニルアミノスルホニルフェニル）-2,4-ピリミジンジアミンをくすんだ白色の固体として得た。¹H NMR（DMSO-d₆）：δ 11.79（s, 1H）, 9.55（s, 1H）, 8.39（s, 1H）, 7.92（s, 1H）, 7.84-7.81（d, J=7.8 Hz, 2H）, 7.65-7.62（d, J=8.7 Hz, 2H）, 7.61-7.59（d, J=7.5 Hz, 2H）, 7.27-7.24（d, J=7.5 Hz, 2H）, 2.86-2.82（m, 4H）, 2.21-2.13（q, 2H）, 2.12（s, 3H）, 0.90-0.85（t, 2H）；LCMS：465.02（MH⁺）。

【1157】

N4-（4-シアノエチレンフェニル）-5-メチル-N2-（4-プロピオニルアミノスルホニルフェニル）-2,4-ピリミジンジアミン（20 mg、0.04 mmol）を、アセトニトリルおよび水に溶解し、1N NaOHを滴下した。その溶液を、48時間にわたって凍結乾燥して、プロドラッグIII-27のナトリウム塩を淡黄色の固体として得た。¹H NMR（DMSO-d₆）：δ 9.07（s, 1H）, 8.24（s, 1H）, 7.87（s, 1H）, 7.65-7.63（d, J=6.6 Hz, 2H）, 7.60-7.57（d, J=7.2 Hz, 2H）, 7.50-7.48（d, J=7.2 Hz, 2H）, 7.24-7.22（d, J=6.9 Hz, 2H）, 2.87-2.8

10

20

30

40

50

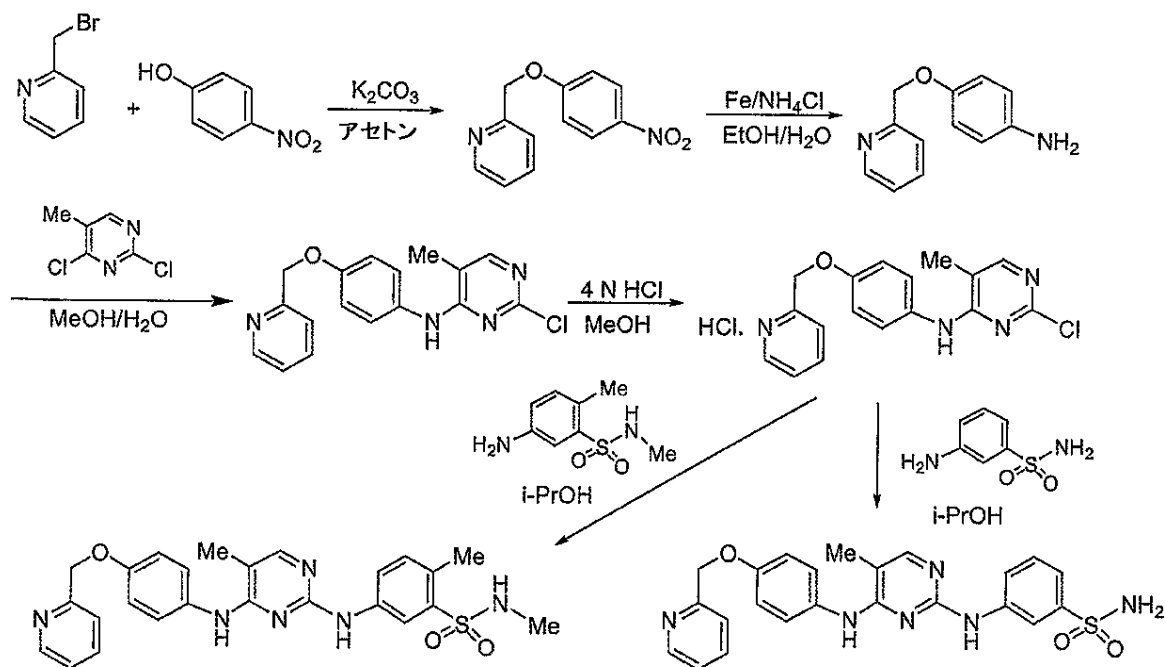
1 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.89–1.86 (q, 2H), 0.87–0.82 (t, 3H); LCMS: 465.02 (MH⁺).

【1158】

(実施例39)

【1159】

【化98-38】



I-179: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-メチル-N4-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

乾燥した反応フラスコを、4-ニトロフェノール (3.858 g、27.75 mmol)、無水K₂CO₃ (8.29 g、60 mmol) およびアセトン (250 mL) で充填した。この不均一な混合物に、2-ピリジニルメチルブロミド臭化水素塩 (7.0 g、27.75 mmol) を加え、24時間還流した。得られた反応混合物から、200 mLのアセトンを、減圧下で除去した。得られた残留物を、次いで、氷水 (1リットル) によって希釈し、砕かれた固体を濾過し、水によって洗浄し、十分に乾燥し、2-[(4-ニトロフェノキシ) メチル] ピリジン (6.05 g、収率95%) を得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.61 (d, 1H, J=4.8 Hz), 8.19 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.72 (m, 2H), 7.46 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.05 (d, 2H, J=9.3 Hz), 5.28 (s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH⁺).

【1160】

2-[(4-ニトロフェノキシ) メチル] ピリジン (2.30 g、10 mmol) を、エタノール (160 mL) および水 (40 mL) に溶解した。NH₄Cl (5.30 g) を上述の混合物に添加し、70~80℃に加熱した。この反応混合物に、激しく攪拌しながら鉄粉 (5.50 g) を部分ごとの様式で加え、その攪拌は2時間続けた。この反応混合物を、熱いときにセライトパッドを通して濾過し、そのフィルターベッドをMeOHで洗浄した。濾液を濃縮し、水によって希釈し、CH₂Cl₂ (3×75 mL) によって抽出し、乾燥させ、濃縮して2-[(4-アミノフェノキシ) メチル] ピリジンを褐色の固体として86%の収率 (1.735 g) で得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.56 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.18 (m, 1H), 6.80 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.62 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.12 (s, 2H), 3.43 (br s, 2H); LCMS (m/z): 231 (MH⁺).

z) : 201 (MH⁺)。

【1161】

メタノール (49 mL) および水 (16 mL) 中の 2-[(4-アミノフェノキシ)メチル]ピリジン (0.794 g、3.97 mmol) および 2,4-ジクロロ-5-メチルピリジン (0.65 g、3.97 mmol) の混合物を、室温にて 48 時間にわたって攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、MeOH (30 mL) を除去し、次いで水 (200 mL) によって希釈した。得られた混合物を 1 時間放置し、分離した固体を濾過し、水によって洗浄し、乾燥して、2-クロロ-5-メチル-N-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン (1.21 g、収率 93%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=4.8 Hz), 7.94 (d, 1H, J=0.9 Hz), 7.81 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.31 (dd, 1H, J=4.8 および 7.5 Hz), 7.02 (d, 2H, J=9.0 Hz), 5.17 (s, 2H), 2.14 (s, 3H); LCMS (m/z) : 327 (MH⁺)。

10

【1162】

2-クロロ-5-メチル-N-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン (1.21 g) を MeOH (65 mL) に溶解し、4N HCl (ジオキサン中、2.12 mL) を滴下し、室温にて 1 時間にわたって攪拌し、減圧下で溶媒を除去し、最終的に高真空下で乾燥して、量的な収率で塩酸塩を得た。これを、そのまま次の工程で使用した。

20

【1163】

i-PrOH (2 mL) 中の 2-クロロ-5-メチル-N-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-4-ピリミジンアミン塩酸塩 (54 mg、0.149 mmol) および 3-アミノベンゼンスルホンアミド (25.6 mg、0.149 mmol) の混合物を、封をした反応バイアル中で、100℃にて 24 時間にわたって反応させた。生成物を、カラムクロマトグラフィ [シリカゲルカラム、CH₂Cl₂:MeOH 中 2M NH₃ (4-5%) で溶出] で精製し、N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-メチル-N4-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン (I-179; 55.4 mg) を、80% の収率で得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.23 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=4.5 Hz), 8.21 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H, J=1.8 および 7.8 Hz), 7.58 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.52 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.33 (dd, 1H, J=5.1 および 6.9 Hz), 7.22 (m, 4H), 6.98 (d, 2H, J=8.7 Hz), 5.17 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); LCMS (m/z) : 463 (MH⁺)。

30

【1164】

以下の化合物を、I-179 と似た様式で作製した。

【1165】

I-180 : 5-メチル-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

40

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.12 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.17 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.59 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.51 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.31 (m, 2H), 7.09 (d, 1H, J=9.0 Hz), 6.98 (d, 2H, J=9.0 Hz), 5.17 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, J=4.8 Hz), 2.08 (s, 3H); LCMS (m/z) : 491 (MH⁺)。

【1166】

I-181 : N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-メチル-N4-[4-(2-ピリジニル)メチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン :

50

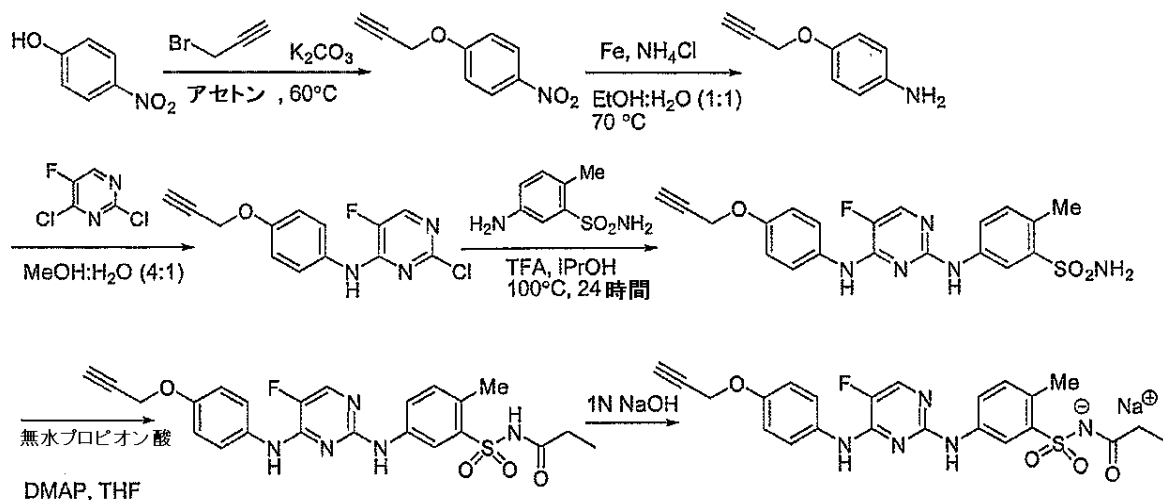
^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.35 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J = 4.5\text{ Hz}$), 8.30 (s, 1H), 7.86–7.76 (m, 4H), 7.53 (m, 5H), 7.33 (dd, 1H, $J = 4.8$ および 6.7 Hz), 7.09 (s, 2H), 7.02 (d, 2H, $J = 8.7\text{ Hz}$), 5.18 (s, 2H), 2.09 (s, 3H); LCMS (m/z) : 463 (MH^+)。

【1167】

(実施例40)

【1168】

【化98-39】



VI-53: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロペ-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミンおよびそのプロドラッグ

4-ニトロフェノール (1.00 g, 7.19 mmol)、臭化プロパルギル (トルエン中 80 重量%; 0.788 mL, 7.09 mmol)、および K_2CO_3 (1.08 g, 7.84 mmol) を、アセトン (16.0 mL) 中で 60°C で 18 時間攪拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、水 (200 mL) によって希釈した。4-(プロペ-2-イニルオキシ)ニトロベンゼンを、吸引濾過によって白色固体 (1.12 g) として単離した。 ^1H NMR (CDCl₃) : δ 8.22 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 2H), 4.80 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H)。

【1169】

4-(プロペ-2-イニルオキシ)ニトロベンゼン (0.910 g, 5.13 mmol)、鉄 (1.42 g, 25.3 mmol)、および NH_4Cl (0.719 g, 12.8 mmol) を、EtOH/水 (1:1, 55 mL) 中で 70°C で 15 分間、激しく攪拌した。反応混合物を、セライトを通して熱濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中 10% 2N アンモニア性メタノールに懸濁し、超音波処理し、セライトを通して濾過した。濃縮して、4-(プロペ-2-イニルオキシ)アニリンを褐色のオイルとして得た。これを、さらに精製することなく使用した。一般的に、単離したプロペ-2-イニルオキシアニリンは不安定であり、そのため第二の濾過の後すぐに使用した。 ^1H NMR (CDCl₃) : δ 6.82 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 6.64 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 4.61 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 2H), 2.50 (t, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H)。

【1170】

粗 4-(プロペ-2-イニルオキシ)アニリン (0.750 g, 5.10 mmol) および 2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (1.27 g, 0.760 mmol) を、室温にて 18 時間、MeOH/水 (4:1, 35 mL) 中で攪拌した。その反応混合物

10

20

30

40

50

を、EtOAc (200 mL) によって希釈し、1 N HCl (50 mL) およびブライン (50 mL) によって洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘキサンから EtOAc : ヘキサン (1 : 10) までの勾配をなす) によって精製し、2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(プロペ-2-イニルオキシ)フェニル]-4-ピリミジンアミンを褐色の固体 (0.514 g) として得た。¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.71 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 2.4 Hz, 1H) ; LCMS : 純度 : 99% ; MS (m/e) : 279 (MH⁺)。

10

【1171】

2-クロロ-5-フルオロ-N4-[4-(プロペ-2-イニルオキシ)フェニル]-4-ピリミジンアミン (0.514 g、1.85 mmol)、3-(アミノスルホニル)-4-メチルアニリン (0.689 g、3.70 mmol)、およびトリフルオロ酢酸 (0.186 mL、2.41 mmol) を、封をしたバイアル中で iPrOH (6.0 mL) と合わせ、100 °C で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、1 N HCl (80 mL) によって希釈した。N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロペ-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン (VI-53) を、吸引濾過 (0.703 g) により白色固体として単離した。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10.08 (bs, 2H), 8.19 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.4 および 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (bs, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 2.53 (s, 3H) ; LCMS : 純度 : 97% ; MS (m/e) : 428 (MH⁺)。

20

【1172】

N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロペ-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン (0.200 g、0.467 mmol)、DMAP (40 mg、0.33 mmol) およびトリエチルアミン (0.118 mL、0.847 mmol) を、THF (6.0 mL) 中で攪拌した。無水プロピオン酸 (0.180 mL、1.40 mmol) を、その溶液に滴下した。その反応混合物を、室温にて一晩攪拌した。その溶液を、酢酸エチル (50 mL) によって希釈し、水 (5 × 25 mL) およびブライン (10 mL) によって洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、エバポレートした。残留物を、酢酸エチル (25 mL) に懸濁し、超音波処理し、濾取して、VI-53, 5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(プロペ-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミンのプロドラッグ (VI-56 ; 0.20 g) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.01 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 0.3 および 3.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.1 および 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; LCMS : 純度 : 98% ; MS (m/e) : 484 (MH⁺)。

30

40

【1173】

5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(プロペ-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン (0.125 g、0.258 mmol) を、アセトニトリル (1.5 mL) および水 (1.5 mL) に懸濁し、氷浴に冷却した。1 N NaOH 水溶液 (0.260 mL) を滴下し

50

た。反応混合物を、透明になるまで攪拌し、ガラスウールを通して濾過し、凍結乾燥して、V I - 5 6 (独立して、V I - 6 2 と命名されている) のプロドラッグのナトリウム塩を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.17 (bs, 2H), 8.01 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 3H), 4.76 (d, J=2.1 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.95 (q, J=7.2 Hz, 2H), 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 484 (MH⁺)。

【1174】

以下の化合物を、実施例40と似た様式で、または本明細書中に記載される方法もしくは当業者に公知の方法によって、作製した。

10

【1175】

V I I - 3 1 : N 2 - (4-アミノスルホニルフェニル) - 5-メチル-N 4 - (3-オキソベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル) - 2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.93 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.24 (bs, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.14 (s, 3H); 純度99%; MS (m/e): 427 (MH⁺)。

【1176】

V I I - 3 3 : N 2 - (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) - 5-メチル-N 4 - (4-メチル-3-オキソベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル) - 2, 4-ピリミジンジアミン

20

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); 純度95%; MS (m/e): 471 (MH⁺)。

【1177】

V I I - 3 4 : N 2 - (4-アミノスルホニルフェニル) - 5-メチル-N 4 - (4-メチル-3-オキソベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル) - 2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.96 (s, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); 純度90%; MS (m/e): 457 (MH⁺)。

30

【1178】

V I I - 3 2 : N 2 - (3-アミノスルホニルフェニル) - 5-メチル-N 4 - (3-オキソベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル) - 2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.91 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.14 (s, 3H); 純度96%; MS (m/e): 427 (MH⁺)。

40

【1179】

V I I - 3 5 : N 2 - (3-アミノスルホニルフェニル) - 5-メチル-N 4 - (4-メチル-3-オキソベンゾ [1, 4] チアジン-6-イル) - 2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 7.95 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.38 (m, 7H), 3.52 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); 純度90%; MS (m/e): 456 (MH⁺)。

【1180】

V I - 6 3 : N 2 - [3-アミノスルホニル-4-(2-プロピル)フェニル] - 5-フルオロ-N 4 - [4-(プロペ-2-イニルオキシ)フェニル] - 2, 4-ピリミジン

50

ジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 10.40–9.84 (m, 2H), 8.15 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (dd, $J=1.8$ および 8.1 Hz , 1H), 7.61 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.95 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 4.77 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 2H), 3.77 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 3.56 (t, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 1.20 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 6H), ; LCMS : 純度 : 98% ; MS (m/e) : 456 (MH^+)。

【1181】

VI-64 : N4- {4- [2- (ジメチルアミノカルボニルオキシ) エチル] フェニル} -5-フルオロ-N2- (3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル) -2, 4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 11.95 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12–8.04 (m, 2H), 7.71 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.42–7.36 (m, 3H), 7.20 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 4.15 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 2.85 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.22 (q, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 0.89 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H) ; LCMS : 純度 : 97% ; MS (m/e) : 531 (MH^+)。

【1182】

20

VI-65 : N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -5-フルオロ-N4- [4- (プロプ-2-イニルアミノ) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.27 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.13 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 5.85 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.06–3.04 (m, 1H), 2.48 (s, 3H) ; LCMS : 純度 : 98% ; MS (m/e) : 427 (MH^+)。

【1183】

30

VI-66 : N4- {4- [2- (ジメチルアミノカルボニルオキシ) エチル] フェニル} -5-フルオロ-N2- (3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル) -2, 4-ピリミジンジアミンナトリウム塩

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.27 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.06 (d, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H), 7.86–7.82 (m, 2H), 7.74 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.27–7.11 (m, 4H), 4.14 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 2.84 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 2.79 (s, 6H), 1.91 (q, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 0.85 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H), ; LCMS : 純度 : 97%。

VI-67 : N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -N4- {4- [ビス (プロプ-2-イニル) アミノ] フェニル} -5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

40

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.34 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.09 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.16 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 2H), 4.11 (d, $J=2.12\text{ Hz}$, 4H), 3.17 (t, $J=2.1\text{ Hz}$, 2H), 2.50 (s, 3H) ; LCMS : 純度 : 98% ; MS (m/e) : 465 (MH^+)。

【1184】

50

VI-68: 5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-メチルアミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(プロプ-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.75 (s, 2H), 8.13 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.84 (dd, J=2.4および8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.78 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.57 (t, J=2.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (d, J=4.8 Hz, 3H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 443 (MH⁺).

10

【1185】

VI-69: 5-フルオロ-N2-{[4-メチル-3-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノスルホニル]フェニル}-N4-[4-(プロプ-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.34 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 8.03 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.69 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.77 (d, J=2.1 Hz, 2H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13-2.99 (m, 2H), 1.66-1.40 (m, 4H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 526 (MH⁺).

20

【1186】

VI-70: N2-[3-アミノスルホニル-4-(1-メチルピペラジン-4-イル)フェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(プロプ-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.38 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.09 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=2.4および8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 4.77 (d, J=2.1 Hz, 2H), 3.55 (t, J=2.1 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 4H), 2.53-2.44 (m, 4H), 2.25 (s, 3H); LCMS: 純度: 93%; MS (m/e): 512 (MH⁺).

30

【1187】

VI-71: N4-{4-[2-(アミノカルボニルアミノ)エチル]フェニル}-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.72 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 5.91-5.85 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.65 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H); LCMS: 純度: 87%; MS (m/e): 461 (MH⁺).

40

【1188】

VI-72: N4-{4-[2-(アミノカルボニルアミノ)エチル]フェニル}-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.50 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.

50

1.5 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.24–3.16 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H); LCMS: 純度: 92%; MS (m/e): 447 (MH^+).

【1189】

VI-73: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[(プロプ-2-イニルオキシ)カルボニルアミノメチル]フェニル}-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.72 (bs, 2H), 8.13 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93–7.86 (m, 1H), 7.82 (dd, $J = 2.1$ および 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.23–7.16 (m, 3H), 4.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); LCMS: 純度: 95%; MS (m/e): 486 (MH^+).

10

【1190】

VI-74: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[(プロプ-2-イニルオキシ)カルボニルアミノメチル]フェニル}-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.73 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95–7.87 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41–7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 2.1$ Hz, 2H); LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 471 (MH^+).

20

【1191】

IX-1: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(プロピン-3-イル)インドール-5-イル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.00 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.88–7.78 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 1.8$ および 9.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 451 (MH^+).

30

【1192】

IX-2: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(プロピン-3-イル)インドール-5-イル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.03 (bs, 2H), 8.18 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.97–7.92 (m, 1H), 7.87–7.82 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.42–7.36 (m, 3H), 7.32–7.26 (m, 3H), 6.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H); LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 437 (MH^+).

40

【1193】

VI-75: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロプ-2-イニルアミノスルホニル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.84 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.14–8.06 (m, 3H), 8.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.97–7.92 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8$

50

. 7 Hz, 2H), 7.47–7.37 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 3.67 (dd, J=2.4および5.7 Hz, 2H), 3.07 (t, J=2.4 Hz, 1H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 478 (MH⁺).

【1194】

VI-76: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロプ-2-イニルアミノスルホニル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.86 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.21 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.13–8.08 (m, 2H), 8.06–8.00 (m, 2H), 7.87 (dd, J=2.4および8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J=2.4および6.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J=2.7 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 492 (MH⁺).

10

【1195】

VI-77: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(プロプ-2-イニルアミノスルホニル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.89 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.26 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.10–8.03 (m, 3H), 7.84 (d, J=9.0, 2H), 7.73 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 3.68 (dd, J=2.7および5.7 Hz, 2H), 3.06 (t, J=2.7 Hz, 1H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 477 (MH⁺).

20

【1196】

VI-78: 5-フルオロ-N2-[3-(プロプ-2-イニルアミノスルホニル)フェニル]-N4-[4-(プロプ-2-イニルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.76 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.14 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.07 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.99–7.94 (m, 2H), 7.64 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.45–7.32 (m, 2H), 6.96 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.78 (d, J=1.8 Hz, 2H), 3.67–3.63 (m, 2H), 3.62–3.56 (m, 1H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 452 (MH⁺).

30

【1197】

IX-3: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(プロピン-3-イル)インドール-6-イル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.90 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.13 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86–7.79 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40–7.36 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.07 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.38 (t, J=2.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); LCMS: 純度: 91%; MS (m/e): 451 (MH⁺).

40

【1198】

IX-4: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[1-(プロピン-3-イル)インドール-6-イル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.70–9.58 (m, 2H), 8.12 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.42–7.

50

2.5 (m, 6H), 6.44 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.38 (m, 1H); LCMS: 純度: 92%; MS (m/e): 437 (MH^+).

【1199】

VI-79: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(プロプ-2-イニルアミノスルホニル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.92 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.32 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.81 (dd, $J=2.1$ および 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.22 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J=2.4$ および 5.7 Hz, 2H), 3.06 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 492 (MH^+).

10

【1200】

VI-80: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(プロプ-2-イニルアミノスルホニル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.77 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 8.21 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.79 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 3.71 (dd, $J=2.4$ および 5.7 Hz, 2H), 3.06 (t, $J=2.4$ Hz, 1H); LCMS: 純度: 95%; MS (m/e): 477 (MH^+).

20

【1201】

VI-81: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(プロプ-2-イニルアミノスルホニル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.80 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 8.20 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.54 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 3H), 7.28 (s, 2H), 3.70 (dd, $J=2.4$ および 5.4 Hz, 2H), 3.07 (t, $J=2.4$ Hz, 1H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 477 (MH^+).

30

【1202】

III-84: N2-[4-(2-N,N-ジエチルアミノエチル)アミノスルホニルフェニル]-5-フルオロ-N4-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9.64 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, $J=3.6$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.20 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.76 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.42 (m, 6H), 0.87 (t, 6H, $J=7.2$ Hz); LCMS (m/z): 539 (MH^+).

40

【1203】

III-76: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニル)フェネチル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.41 (d, 2H, $J=5.1$ Hz), 8.09 (d, 2H, $J=2.4$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.20 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.76 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.42 (m, 6H), 0.87 (t, 6H, $J=7.2$ Hz); LCMS (m/z): 539 (MH^+).

50

4 Hz), 7.95 (m, 1H), 7.69 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.34 (d, 2H, J=5.1 Hz), 7.24 (d, 4H, J=6.0 Hz), 7.16 (d, 2H, J=8.4 Hz), 3.30 (d, 4H, J=1.2 Hz); LCMS (m/z): 465 (MH⁺).

【1204】

III-77: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニル)フェネチル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.38 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.41 (d, 2H, J=4.5 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J=3.3 Hz), 7.89 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.80 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.23 (m, 4H), 7.15 (m, 3H), 3.31 (d, 4H, J=1.2 Hz), 2.48 (s, 3H); LCMS (m/z): 479 (MH⁺).

10

【1205】

III-78: 5-フルオロ-N2-[3-N-(メチル)アミノスルホニル-4-メチルフェニル]-N4-[4-(4-ピリジニル)フェネチル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.38 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.41 (d, 2H, J=5.1 Hz), 8.07 (d, 2H, J=3.9 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.69 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.32 (q, 1H, J=4.8 Hz), 7.23 (d, 2H, J=5.4 Hz), 7.17 (t, 3H, J=8.1 Hz), 3.30 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (d, 3H, J=4.5 Hz); LCMS (m/z): 493 (MH⁺).

20

【1206】

I-169: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)-3-フルオロメチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.56 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.11 (d, 1H, J=3.9 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.16 (t, 1H, J=9.3 Hz), 5.23 (s, 2H); LCMS (m/z): 485 (MH⁺).

30

【1207】

I-170: 5-フルオロ-N2-[3-N-(メチル)アミノスルホニル-4-メチルフェニル]-N4-[4-(2-ピリジニル)-3-メチルメチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.03 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.94 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.14 (d, 1H, J=8.7 Hz), 6.93 (d, 1H, J=9.6 Hz), 5.18 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, J=4.2 Hz), 2.25 (s, 3H); LCMS (m/z): 509 (MH⁺).

40

【1208】

I-171: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)-3-クロロメチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300 MHz): δ 9.53 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.10 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.0

50

3 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H, $J=2.4$ および 9.0 Hz), 7.55 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.35 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 5.27 (s, 2H); LCMS (m/z): 501 (MH^+).

【1209】

I-172: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)-3-フルオロメチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.44 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 8.09 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.90-7.81 (m, 3H), 7.51 (t, 2H, $J=7.5$ Hz), 7.34 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); LCMS (m/z): 449 (MH^+).

10

【1210】

I-173: 5-フルオロ-N2-[3-N-(メチル)アミノスルホニル-4-メチルフェニル]-N4-[4-(2-ピリジニル)-3-フルオロメチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.01 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H, $J=2.1$ および 8.4 Hz), 7.83 (m, 2H), 7.51 (t, 2H, $J=9.3$ Hz), 7.35 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 5.23 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (d, 1H, $J=4.2$ Hz); LCMS (m/z): 513 (MH^+).

20

【1211】

I-174: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)-3-クロロメチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 8.07 (m, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.73 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.34 (t, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.16 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 5.26 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); LCMS (m/z): 515 (MH^+).

30

【1212】

IX-54: 5-フルオロ-N2-[3-N-(メチル)アミノスルホニル-4-メチルフェニル]-N4-[4-(2-ピリジニル)-3-クロロメチレンオキシフェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.43 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.96 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, $J=3.0$ および 8.8 Hz), 7.55 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.34 (t, 2H, $J=5.1$ Hz), 7.17 (t, 2H, $J=9.0$ Hz), 5.26 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, 1H, $J=4.8$ Hz); LCMS (m/z): 529 (MH^+).

40

【1213】

II-11: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.57 (s, 1H), 9.52

50

(s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (t, 1H, J=2.1 Hz), 8.18 (t, 2H, J=3.3 Hz), 7.99 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.44 (m, 4H), 7.32 (s, 2H), 7.13 (d, 2H, J=9.0 Hz); LCMS (m/z): 453 (MH⁺).

【1214】

III-85: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン塩酸塩

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.79 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J=3.0 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.80 (d, 3H, J=8.1 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, 3H, J=8.4 Hz), 7.20 (d, 1H, J=8.4 Hz), 5.40 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (d, 3H, J=4.2 Hz); LCMS (m/z): 468 (MH⁺).

10

【1215】

III-86: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン二塩酸塩

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.85 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=4.2 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.80 (d, 3H, J=8.1 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, 3H, J=8.4 Hz), 7.20 (d, 1H, J=8.4 Hz), 5.41 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (d, 3H, J=4.2 Hz); LCMS (m/z): 468 (MH⁺).

20

【1216】

II-12: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.08 (d, 2H, J=3.0 Hz), 7.86 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.09 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 7.13; LCMS (m/z): 467 (MH⁺).

30

【1217】

II-13: 5-フルオロ-N2-[3-N-(メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-[4-(3-ピリジルオキシ)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.43 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (t, 1H, J=2.4 Hz), 8.09 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.00 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H, J=1.8および8.2 Hz), 7.84 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.39 (m, 2H), 7.33 (q, 1H, J=4.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.06 (d, 2H, J=8.7 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.40 (d, 3H, J=4.5 Hz); LCMS (m/z): 481 (MH⁺).

40

【1218】

III-79: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(4-ピリジニル)フェネチル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.56 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.42 (d, 2H, J=4.2 Hz), 8.11 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.79 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.61 (t, 4H, J=9.3 Hz), 7.24 (d, 2H, J=5.1 Hz), 7.19 (d, 4H, J=8.1 Hz), 7.15 (s, 2H), 3.92 (s, 4H); LCMS (m/z): 465 (MH⁺).

50

）。

【1219】

I-175: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)-3-クロロメチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.71 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, $J=4.1$ Hz), 8.20 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.92 (m, 2H), 7.85 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.71 (d, 2H, $J=9.3$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.41 (m, 1H), 7.26 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.19 (s, 2H), 5.33 (s, 2H); LCMS (m/z): 501 (MH^+)。 10

【1220】

I-176: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-ピリジニル)-3-メチルメチレンオキシフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.63 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.91 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.85 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.60 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.03 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 5.26 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); LCMS (m/z): 481 (MH^+)。 20

【1221】

II-14: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジルオキシ)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.67 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.41 (d, 2H, $J=12.3$ Hz), 8.21 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 7.86 (d, 4H, $J=6.9$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.48 (s, 2H), 7.17 (m, 4H); LCMS (m/z): 453 (MH^+)。 30

【1222】

III-87: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-イミダゾリル)フェネチル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.51 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, $J=3.6$ Hz), 7.94 (s, 1H), 7.71 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.48 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.83 (s, 1H), 4.26 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 3.06 (t, 2H, $J=7.2$ Hz); LCMS (m/z): 454 (MH^+)。 40

【1223】

III-88: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-イミダゾリル)フェネチル]-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.95 (dd, 1H, $J=2.1$ および 8.1 Hz), 7.78 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.24 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.20 (s, 2H), 7.16 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.90 (s, 1H), 4.26 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 3.06 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.53 (s, 3H); LCMS (m/z): 468 (MH^+)。 50

【1224】

III-91: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ

－N4－[4－(2－メチル－1－イミダゾリルメチル)フェニル]－2，4－ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.39 (s, 2H), 8.08 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.89 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H, $J=2.1$ および 8.2 Hz), 7.78 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.24 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.79 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); LCMS (m/z): 468 (MH^+).

【1225】

III－89: 5－フルオロ－N2－[3－(N－メチルアミノスルホニル)－4－メチルフェニル]－N4－[4－(1－イミダゾリル)フェネチル]－2，4－ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.40 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.95 (dd, 1H, $J=1.8$ および 8.4 Hz), 7.71 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.48 (s, 1H), 7.33 (q, 1H, $J=4.5$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.84 (s, 1H), 4.19 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.00 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 2.46 (s, 3H), 2.42 (d, 3H, $J=4.8$ Hz); LCMS (m/z): 482 (MH^+).

【1226】

I－177: N2－(4－アミノスルホニルフェニル)－5－フルオロ－N4－[4－(2－ピリジニル)－3－フルオロメチレンオキシフェニル]－2，4－ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.72 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, $J=4.8$ Hz), 8.21 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.92 (m, 2H), 7.88 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.70 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.41 (dd, 1H, $J=5.1$ および 6.7 Hz), 7.26 (t, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.21 (s, 2H), 5.31 (s, 2H); LCMS (m/z): 485 (MH^+).

【1227】

III－92: N2－(4－アミノスルホニルフェニル)－5－フルオロ－N4－[4－(2－メチル－1－イミダゾリルメチル)フェニル]－2，4－ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.60 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.13 (t, 2H, $J=3.6$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.70 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.27 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.79 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.24 (s, 3H); LCMS (m/z): 454 (MH^+).

【1228】

III－99: N2－(4－アミノスルホニルフェニル)－5－フルオロ－N4－{4－[1－(1, 2, 4－チアゾリル)メチル]フェニル}－2，4－ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.60 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.14 (s, 2H), 5.39 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

【1229】

10

20

30

40

50

III-95: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[1-(1, 2, 3-チアゾリル)メチル]フェニル}-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.41 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, $J=3.6$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J=2.1$ および 8.2 Hz), 7.79 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.24 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 5.74 (s, 2H), 2.48 (s, 3H); LCMS (m/z): 455 (MH^+).

【1230】

10

III-96: N2-4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[1-(1, 2, 3-チアゾリル)メチル]フェニル}-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.60 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, $J=0.9$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.78 (t, 3H, $J=5.4$ Hz), 7.74 (s, 2H), 7.61 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.29 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.15 (s, 2H), 5.59 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

【1231】

III-100: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[1-(1, 2, 4-チアゾリル)メチル]フェニル}-2, 4-ピリミジンジアミン

20

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.50 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.78 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 7.26 (d, 4H, $J=7.5$ Hz), 5.37 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

【1232】

III-101: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[1-(1, 2, 4-チアゾリル)メチル]フェニル}-2, 4-ピリミジンジアミン

30

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.46 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 8.04 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H, $J=2.4$ および 8.4 Hz), 7.84 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.30 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.55 (s, 3H); LCMS (m/z): 455 (MH^+).

【1233】

III-102: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-{4-[1-(1, 2, 4-チアゾリル)メチル]フェニル}-2, 4-ピリミジンジアミン

40

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.97 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H, $J=2.4$ および 8.1 Hz), 7.77 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.34 (q, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 5.38 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, $J=4.8$ Hz); LCMS (m/z): 469 (MH^+).

【1234】

III-60: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メチルスルホニル)インドリン-5-イル]-2, 4-ピリミジンジアミン

50

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.47 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.35 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 3.94 (t, 2H, $J=8.7$ Hz), 3.11 (t, 2H, $J=8.1$ Hz), 2.97 (s, 3H); LCMS (m/z): 479 (MH^+).

【1235】

VII-61: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メチルスルホニル)インドリン-5-イル]-2, 4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.35 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H, $J=2.1$ および 8.1 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 7.18 (m, 4H), 3.94 (t, 2H, $J=8.7$ Hz), 3.10 (t, 2H, $J=8.4$ Hz), 2.96 (s, 3H), 2.48 (s, 3H); LCMS (m/z): 493 (MH^+).

【1236】

VII-62: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-[4-(1-メチルスルホニル)インドリン-5-イル]-2, 4-ピリミジンジアミン

20

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.36 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.93 (dd, 1H, $J=2.4$ および 8.2 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H, $J=2.1$ および 8.7 Hz), 7.33 (q, 1H, $J=4.8$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 3.94 (t, 2H, $J=8.7$ Hz), 3.10 (t, 2H, $J=8.4$ Hz), 2.96 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, $J=4.8$ Hz); LCMS (m/z): 507 (MH^+).

【1237】

III-93: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-[4-(2-メチル-1-イミダゾリルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

30

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.39 (s, 2H), 8.09 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.92 (dd, 1H, $J=2.4$ および 8.1 Hz), 7.33 (q, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.12 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, $J=4.5$ Hz), 2.24 (s, 3H); LCMS (m/z): 482 (MH^+).

【1238】

III-97: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-{4-[1-(1, 2, 3-チアゾリル)メチル]フェニル}-2, 4-ピリミジンジアミン

40

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.58 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 8.17 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.86 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.80 (s, 1H), 7.40 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 7.33 (m, 4H), 5.64 (s, 2H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

【1239】

III-98: 5-フルオロ-N2-[3-(N-メチルアミノスルホニル)-4-メチルフェニル]-N4-{4-[1-(1, 2, 3-チアゾリル)メチル]フェニル}-2, 4-ピリミジンジアミン

50

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.43 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, $J=0.9$ Hz), 8.09 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.92 (dd, 1H, $J=2.4$ および 8.1 Hz), 7.76 (t, 3H, $J=8.7$ Hz), 7.33 (q, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 5.58 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (d, 3H, $J=4.8$ Hz); LCMS (m/z): 469 (MH^+).

【1240】

III-90: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-イミダゾリル)フェネチル]-2, 4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.61 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 7.79 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.62 (t, 4H, $J=9.0$ Hz), 7.51 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.85 (s, 1H), 4.21 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 3.03 (t, 2H, $J=6.9$ Hz); LCMS (m/z): 454 (MH^+).

【1241】

VII-63: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メチルスルホニル)インドリン-5-イル]-2, 4-ピリミジンジアミン

20

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.57 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 7.78 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.13 (s, 2H), 3.95 (t, 2H, $J=5.4$ Hz), 3.12 (t, 2H, $J=8.1$ Hz), 2.97 (s, 3H); LCMS (m/z): 479 (MH^+).

【1242】

IV-5: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1, 3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

30

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.58 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.93 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.59 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.27 (s, 2H); LCMS (m/z): 427 (MH^+).

【1243】

IV-6: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1, 3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

40

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.58 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (t, 2H, $J=3.9$ Hz), 8.04 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.95 (dd, 1H, $J=2.1$ および 8.4 Hz), 7.72 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.65 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.27 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 2.57 (s, 3H); LCMS (m/z): 441 (MH^+).

【1244】

IV-1: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(1, 3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

50

^1H NMR (DMSO d_6 , 300 MHz): δ 9.61 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8.10 (d, 2H, $J=9.9$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.97 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 7.3

1 (m, 4H) ; LCMS (m/z) : 427 (MH⁺) 。

【1245】

IV-2 : N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -5-フルオロ-N4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300MHz) : δ 9.55 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J=3.6Hz), 8.12 (d, 1H, J=2.1Hz), 8.09 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, J=5.1Hz), 7.29 (s, 2H), 7.06 (d, 1H, J=8.1Hz), 2.52 (s, 3H) ; LCMS (m/z) : 441 (MH⁺) 。

10

【1246】

IV-7 : 5-フルオロ-N2- [3- (N-メチルアミノスルホニル) -4-メチルフェニル] -N4- [4- (1, 3-オキサゾール-5-イル) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300MHz) : δ 9.54 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=3.6Hz), 8.06 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.97 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.92 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.59 (s, 1H), 7.33 (q, 1H, J=4.8Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.4Hz), 2.47 (s, 3H), 2.42 (d, 3H, J=4.8Hz) ; LCMS (m/z) : 455 (MH⁺) 。

20

【1247】

IV-8 : N2- (4-アミノスルホニルフェニル) -5-フルオロ-N4- [4- (1, 3-オキサゾール-5-イル) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300MHz) : δ 9.65 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.98 (s, 1H), 7.81 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, J=9.0Hz), 7.47 (m, 1H) ; LCMS (m/z) : 427 (MH⁺) 。

【1248】

IV-3 : N2- (4-アミノスルホニルフェニル) -5-フルオロ-N4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300MHz) : δ 9.68 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.83 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.66 (m, 5H), 7.13 (s, 2H) ; LCMS (m/z) : 427 (MH⁺) 。

30

【1249】

IV-4 : 5-フルオロ-N2- [3- (N-メチルアミノスルホニル) -4-メチルフェニル] -N4- [3- (1, 3-オキサゾール-5-イル) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300MHz) : δ 9.51 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J=3.6Hz), 8.02 (s, 1H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, J=5.1Hz), 7.33 (q, 1H, J=4.8Hz), 7.03 (d, 1H, J=8.1Hz), 2.41 (d, 6H, J=4.8Hz) ; LCMS (m/z) : 455 (MH⁺) 。

40

【1250】

II-15 : N2- [3, 5-ビス (アミノスルホニル) フェニル] -5-フルオロ-N4- [4- (3-ピリジルオキシ) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO d₆, 300MHz) : δ 9.84 (s, 1H), 9.52

50

(s, 1H), 8.40 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.34 (m, 2H), 8.16 (t, 2H, J=3.6 Hz), 7.93 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.79 (t, 1H, J=1.5 Hz), 7.50 (s, 4H), 7.39 (m, 2H), 7.06 (d, 2H, J=9.0 Hz); LCMS (m/z): 532 (MH⁺).

【1251】

III-94: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(2-メチル-1-イミダゾリルメチル)フェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.10 (t, 2H, J=3.9 Hz), 7.92 (m, 1H), 7.78 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, J=4.8 Hz), 7.25 (s, 2H), 7.11 (d, 3H, J=8.4 Hz), 6.76 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.24 (s, 3H); LCMS (m/z): 454 (MH⁺).

10

【1252】

I-192: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(3-ピリジニル)-メチレンチオフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.60 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J=4.8 Hz), 8.19 (d, 1H, J=3.9 Hz), 8.16 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.86 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.74 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.18 (s, 2H), 4.26 (s, 2H); LCMS (m/z): 483 (MH⁺).

20

【1253】

VI-94: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-N4-(4-チオメチルカルボニル)フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.81 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.74 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.11 (br, 2H), 7.30 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J=9.3 Hz, 2H), 8.13 (d, J=3.6 Hz, 1H), 9.42 (br, 1H), 9.59 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆): δ -201.61; LCMS: 純度: 79.54%; MS (m/z): 406.05 (M-28).

30

【1254】

VI-95: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-N4-(4-チオメチルカルボニル)フェニル-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.50 (s, 3H), 2.82 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.23 (br, 2H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.90 (dd, J=8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.1 Hz, 1H), 9.33 (br, 1H), 9.40 (br, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆): δ -202.55; LCMS: 純度: 98.63%; MS (m/z): 420.06 (M-28).

40

【1255】

III-41: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シクロプロピルカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.65-0.72 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 4.26 (d, J=6.3 Hz, 2H), 7.12 (br, 2H), 7.22 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.54 (t, J=5.7 Hz, 1H), 9.42 (br, 1H)

50

), 9.58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.16; LCMS: 純度: 98.07%; MS (m/e): 457.29 (MH+).

【1256】

III-42: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-シクロプロピルカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.65-0.72 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.24 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.26 (br, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.71 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.94 (dt, $J=2.1, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.11 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 9.47 (br, 1H), 9.56 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.79; LCMS: 純度: 96.52%; MS (m/e): 457.46 (MH+).

10

【1257】

III-43: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-シクロプロピルカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.66-0.72 (m, 4H), 1.63 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 4.25 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.66 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.81 (dd, $J=2.4, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.15 (d, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H), 8.54 (t, $J=5.7\text{ Hz}$, 1H), 9.80 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.18; LCMS: 純度: 99.45%; MS (m/e): 471.57 (MH+).

20

【1258】

III-125: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(N-カルバモイル-N-プロピル)アミノメチル]フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.91 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 3H), 1.65 (q, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.84 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 7.14 (br, 2H), 7.47 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 8.19 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.87 (br, 2H), 9.55 (br, 1H), 9.67 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.11; LCMS: 純度: 100%; MS (m/e): 431.45 (M-42).

30

【1259】

III-126: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(N-カルバモイル-N-プロピル)アミノメチル]フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.91 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.65 (q, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.84 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 7.28 (br, 2H), 7.36 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.95 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.16 (dd, $J=1.2, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.94 (br, 2H), 9.50 (br, 1H), 9.58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.56; LCMS: 純度: 98.40%; MS (m/e): 431.15 (

40

50

M-42)。

【1260】

III-127: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[4-(N-カルバモイル-N-プロピル)アミノメチル]フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.66 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 7.24 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.27 (br, 2H), 7.47 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=8.7$ Hz, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.16 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.02 (br, 2H), 9.65 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.58; LCMS: 純度: 96.79%; MS (m/e): 445.20 (M-42)。

10

【1261】

III-35: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-エチルカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.03 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.15 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.24 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.13 (br, 2H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.26 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 9.41 (br, 1H), 9.58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.68; LCMS: 純度: 84.18%; MS (m/e): 445.55 (MH+)。

20

【1262】

III-36: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(4-エチルカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.03 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.14 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25 (br, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.95 (dt, $J=2.1, 7.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.10 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.23 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 9.36 (br, 1H), 9.49 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.05; LCMS: 純度: 90.32%; MS (m/e): 445.17 (MH+)。

30

【1263】

III-37: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(4-エチルカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.03 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.14 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 4.22 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.22 (br, 2H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J=2.1, 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.23 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 9.32 (br, 1H), 9.38 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.60; LCMS: 純度: 88.90%; MS (m/e): 459.62 (MH+)。

40

【1264】

III-113: N4-(3-アミノカルボニルアミノメチル)フェニル-N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

50

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 4.18 (s, 2H), 6.49 (br, 1H), 7.02 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (br, 2H), 7.30 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (br, 2H), 7.63 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 2H), 7.77 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 8.18 (d, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H), 9.70 (br, 1H), 9.77 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -200.91; LCMS : 純度 : 89.57%; MS (m/e) : 432.18 (MH+).

【1265】

III-114 : N4-(3-アミノカルボニルアミノメチル)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 4.16 (s, 2H), 6.47 (br, 1H), 6.98 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.17 (d, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H), 9.78 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -200.79; LCMS : 純度 : 97.93%; MS (m/e) : 432.14 (MH+).

【1266】

III-115 : N4-(3-アミノカルボニルアミノメチル)フェニル-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

20

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 2.49 (s, 3H), 4.17 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 5.53 (br, 2H), 6.43 (t, 1H), 6.94 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.90 (dd, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 8.11 (d, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.36 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -202.31; LCMS : 純度 : 86.53%; MS (m/e) : 446.55 (MH+).

【1267】

III-38 : N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(3-シクロプロピルカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

30

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 0.64-0.70 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 4.28 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.13 (br, 2H), 7.31 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 8.18 (d, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H), 8.57 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 9.69 (br, 1H), 9.73 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -200.90; LCMS : 純度 : 98.26%; MS (m/e) : 457.49 (MH+).

【1268】

III-39 : N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(3-シクロプロピルカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

40

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 0.64-0.71 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 4.27 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.70 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.16 (d, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H), 9.67 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) : δ -200.98; LCMS : 純度 : 93.15%; MS (m/e) : 457.13 (MH+).

【1269】

50

III-40: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(3-シクロプロピルカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.64-0.70 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 4.26 (d, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.13 (d, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H), 8.54 (t, 1H), 9.60 (br, 1H), 9.70 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.36; LCMS: 純度: 98.87%; MS (m/e): 471.61 (MH+).

10

【1270】

III-122: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(2-エチルアミノカルボニルアミノ)エチル]フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.97 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 2.67 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.98 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.22 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 7.16 (br, 2H), 7.17 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.78 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 2H), 8.14 (d, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H), 9.50 (br, 1H), 9.67 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.40; LCMS: 純度: 98.96%; MS (m/e): 474.56 (MH+).

20

【1271】

III-123: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[4-(2-エチルアミノカルボニルアミノ)エチル]フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.97 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 2.64 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.98 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.16 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.25 (br, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.71 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.95 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=3.3\text{ Hz}$, 2H), 9.32 (br, 1H), 9.49 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.04; LCMS: 純度: 96.25%; MS (m/e): 474.55 (MH+).

30

【1272】

III-124: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[4-(2-エチルアミノカルボニルアミノ)エチル]フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.96 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.64 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.98 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.20 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.66 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 2H), 7.82 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (d, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H), 9.67 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.42; LCMS: 純度: 90.25%; MS (m/e): 488.16 (MH+).

40

【1273】

III-116: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-(3-エチルアミノカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.97 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 3.0

50

1 (p, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.90 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.31 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.12 (br, 2H), 7.28 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.7$ Hz, 4H), 7.80 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 9.47 (br, 1H), 9.58 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.50; LCMS: 純度: 84.70%; MS (m/e): 460.19 (MH+).

【1274】

III-117: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-(3-エチルアミノカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.02 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 6.32 (br, 1H), 6.96 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.93 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 9.70 (br, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -200.97; LCMS: 純度: 94.77%; MS (m/e): 460.13 (MH+).

【1275】

III-118: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-(3-エチルアミノカルボニルアミノメチル)フェニル-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.98 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.02 (p, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.86 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22 (br, 2H), 7.26 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.90 (dd, $J=2.7, 8.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 9.33 (br, 1H), 9.34 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.30; LCMS: 純度: 98.09%; MS (m/e): 474.15 (MH+).

【1276】

VII-13: N2-(4-アミノスルホニル)フェニル-N4-[(N-エチルスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.22 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.86 (t, 2H), 3.13 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 7.13 (br, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 9.40 (br, 1H), 9.61 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.54; LCMS: 純度: 94.58%; MS (m/e): 507.37 (MH+).

【1277】

VII-14: N2-(3-アミノスルホニル)フェニル-N4-[(N-エチルスルホニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.86 (t, 2H), 3.13 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.49 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.12 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.36 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.96 (d, 1H)

10

20

30

40

50

, 8.05 (s, 1H), 8.10 (d, J=3.9 Hz, 1H), 9.34 (br, 1H), 9.50 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -201.96; LCMS: 純度: 82.10%; MS (m/e): 507.37 (MH+).

【1278】

VII-15: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチル)フェニル-N4-[(N-エチルスルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル]-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.13 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.50 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 7.12 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.24 (br, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.07 (m, 2H), 9.30 (br, 1H), 9.39 (br, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): δ -202.55; LCMS: 純度: 97.17%; MS (m/e): 521.14 (MH+).

10

【1279】

III-23: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-シアノエチレン-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.198 (s, 1H), 8.984 (s, 1H), 8.015 (bs, 2H), 7.722-7.695 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.259 (s, 1H), 7.179 (s, 2H), 7.126 (s, 1H), 7.098 (s, 1H), 6.965-6.938 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.865-2.792 (m, 4H), 2.438 (s, 3H), 2.171 (s, 3H), LCMS: 441.11 (MH+).

20

【1280】

III-24: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-シアノエチレン-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.315 (s, 1H), 9.047 (s, 1H), 8.061-8.049 (d, J=3.6 Hz, 2H), 7.985 (s, 1H), 7.805-7.778 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.259-7.106 (m, 6H), 2.866-2.816 (m, 4H), 2.173 (s, 3H), LCMS: 427.38 (MH+).

30

【1281】

III-25: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-シアノエチレン-3-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.395 (s, 1H), 8.089 (s, 2H), 7.920-7.891 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.503-7.476 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.315 (s, 1H), 7.175-7.124 (t, 3H), 3.742 (s, 3H), 2.811-2.727 (m, 4H), LCMS: 457.07 (MH+).

40

【1282】

III-26: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-シアノエチレン-2-メチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.512 (s, 1H), 9.400 (bs, 1H), 8.123-8.090 (t, 2H), 7.988-7.963 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.500-7.472 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.370-7.249 (m, 4H), 7.160-7.132 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.753 (s, 3H), 2.812-2.708 (m, 4H), LCMS: 443.08 (MH+).

50

【1283】

IX-46: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(5-メトキシカルボニル-チオフエン-2-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.120 (s, 1H), 9.541 (s, 1H), 8.194-8.183 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.139 (s, 1H), 7.618-7.604 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.261-7.234 (m, 3H), 6.996-6.983 (d, J=3.9 Hz, 1H), 3.773 (s, 3H), 2.527 (s, 3H), LCMS: 438.36 (MH+).

【1284】

IX-47: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(5-メトキシカルボニル-チオフエン-2-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.158 (s, 1H), 9.642 (s, 1H), 8.228-8.218 (d, J=3 Hz, 1H), 8.128 (s, 1H), 8.020-7.996 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.452-7.413 (m, 2H), 7.279 (s, 2H), 7.004-6.992 (d, J=3.6 Hz, 1H), 3.773 (s, 3H), LCMS: 424.32 (MH+).

【1285】

IX-48: N2-(3-アミノスルホニル-4-フルオロフェニル)-5-フルオロ-N4-(5-メトキシカルボニル-チオフエン-2-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.20 (bs, 1H), 9.332 (s, 1H), 8.075-8.057 (d, J=5.4 Hz, 3H), 7.573-7.559 (d, J=4.2 Hz, 3H), 7.304-7.244 (t, 1H), 6.789 (s, 1H), 3.740 (s, 3H), LCMS: 442.26 (MH+).

【1286】

IX-49: N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(5-メトキシカルボニル-チオフエン-2-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.166 (s, 1H), 9.437 (s, 1H), 8.053 (s, 1H), 7.930-7.901 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.692-7.664 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.591 (s, 1H), 7.113 (s, 2H), 6.808 (s, 1H), 3.757 (s, 3H), LCMS: 423.97 (MH+).

【1287】

III-28: N4-(3-クロロ-4-シアノエチレンフェニル)-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.029 (s, 1H), 9.586 (s, 1H), 9.509 (s, 1H), 8.149-7.137 (m, 2H), 8.041-8.012 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.873 (s, 1H), 7.849-7.821 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.371-7.343 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.252-7.225 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.996-2.952 (t, 2H), 2.843-2.797 (t, 2H), 2.273-2.199 (q, 2H), 0.906-0.857 (t, 3H), LCMS: 517.38 (MH+).

【1288】

III-29: N4-(3-クロロ-4-シアノエチレンフェニル)-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-プロピオニルアミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミンナトリウム塩

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.395 (s, 1H), 9.306 (s, 1H), 8.097-8.085 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.922-7.875 (

10

20

30

40

50

m, 2H), 7.840 (s, 1H), 7.780–7.754 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.375–7.347 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.997–6.970 (d, J=8.1 Hz, 1H), 2.991–2.945 (t, 2H), 2.837–2.788 (t, 2H), 2.421 (s, 3H), 1.938–1.863 (q, 2H), 0.873–0.824 (t, 3H), LCMS: 514.83 (MH+).

【1289】

VII-73: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.527 (s, 1H), 9.460 (s, 1H), 9.356 (s, 1H), 8.077 (s, 2H), 8.030–8.010 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.889 (s, 1H), 7.850 (s, 1H), 7.297–7.268 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.219 (s, 2H), 7.076–7.048 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.382 (s, 1H), 3.146 (s, 3H), 2.339 (s, 2H), 2.076 (s, 1H), LCMS: 454.92 (MH+).

10

【1290】

VII-74: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(2-ヒドロキシ-4-メチルキノリン-6-イル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.531 (s, 1H), 9.502 (s, 1H), 9.468 (s, 1H), 8.117–7.900 (m, 3H), 7.303–7.243 (m, 3H), 3.150 (s, 3H), 2.352 (s, 2H), 2.074 (s, 1H), LCMS: 440.94 (MH+).

20

【1291】

III-30: N4-(4-シアノエチレン-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-アミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.647 (s, 1H), 9.506 (s, 1H), 8.345–8.319 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.152–8.141 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.065 (s, 1H), 7.941 (s, 1H), 7.891–7.864 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.541–7.513 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.244 (s, 2H), 7.193–7.166 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.044–2.998 (t, 2H), 2.883–2.836 (t, 2H), LCMS: 495.62 (MH+).

30

【1292】

III-31: N4-(4-シアノエチレン-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.603 (s, 1H), 8.341–8.313 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.175–8.164 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.059 (s, 1H), 7.948 (s, 2H), 7.546–7.517 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.385–7.348 (m, 2H), 3.044–2.996 (t, 2H), 2.882–2.834 (t, 2H), LCMS: 481.55 (MH+).

40

【1293】

III-47: N4-[4-(2-アミノカルボキシルエチレン)フェニル]-5-フルオロ-N2-(4-メチル-3-アミノスルホニルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.374 (s, 1H), 9.258 (s, 1H), 8.115 (s, 1H), 8.056–8.044 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.909–7.881 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.699–7.670 (d,

50

$J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.269–7.128 (m, 6H), 6.740 (s, 1H), 2.799–2.748 (t, 2H), 2.370–2.319 (t, 2H), LCMS: 445.11 (MH+).

【1294】

III-48: N4-[4-(2-アミノカルボキシルエチレン)フェニル]-N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.486 (s, 1H), 9.301 (s, 1H), 8.094 (bs, 2H), 7.969–7.942 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.374–7.341 (m, 2H), 7.248 (bs, 3H), 7.164–7.137 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 6.743 (s, 1H), 2.800–2.750 (t, 2H), 2.370–2.321 (t, 2H), LCMS: 431.10 (MH+).

10

【1295】

III-49: N4-[4-(2-アミノカルボキシルエチレン)フェニル]-N2-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.594 (s, 1H), 9.372 (s, 1H), 8.125–8.112 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.818 (s, 1H), 7.788 (s, 1H), 7.627–7.591 (m, 4H), 7.283 (s, 1H), 7.191–7.163 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.735 (s, 1H), 2.821–2.773 (t, 2H), 2.391–2.342 (t, 2H), LCMS: 431.05 (MH+).

20

【1296】

VII-21: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[3, 4-ジヒドロ-(1H)-キノリン-2-オン-6-イル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.981 (s, 1H), 9.306 (s, 1H), 8.042–8.017 (m, 2H), 7.898–7.869 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.565–7.515 (m, 2H), 7.148–7.120 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.817–6.789 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.863–2.814 (t, 2H), LCMS: 443.05 (MH+).

30

【1297】

VII-75: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(2-N, N'-ジメチルアミン-キノリン-6-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.393 (s, 2H), 8.270 (s, 1H), 8.081 (bs, 2H), 7.944–7.903 (m, 2H), 7.789–7.781 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.508–7.478 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 7.124–7.065 (m, 3H), 3.146 (s, 6H), LCMS: 467.99 (MH+).

【1298】

VII-76: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(2-N, N'-ジメチルアミン-キノリン-6-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.518 (s, 1H), 9.446 (s, 1H), 8.266 (s, 1H), 8.118–8.017 (m, 3H), 7.953–7.921 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.82–7.76 (m, 2H), 7.516–7.485 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.331 (s, 2H), 7.265 (s, 2H), 7.099–7.068 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.147 (s, 6H).

40

【1299】

III-51: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[(1-エチルピラ

50

ゾリル-5-アミノカルボニルメチレン) フェニル] -5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.50 (s, 1H,), 9.38 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.93 (bs, 2H), 7.75 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.50 (s, 1H), 7.36 (m, 5H), 6.15 (s, 1H), 3.98 (d, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.66 (s, 2H), 1.24 (s, 3H) : LCMS : 純度 : 99% ; MS (m/e) : 511 (MH^+) 。

【1300】

III-52 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-N4-[(1-エチルピラゾリル-5-アミノカルボニルメチレン) フェニル] -5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.39 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.10 (d, 2H, $J=10.8\text{ Hz}$), 7.93 (d, 2H), 7.75 (d, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.29 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 3.98 (d, 2H, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.66 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.26 (t, 3H, $J=6.3\text{ Hz}$) : LCMS : 純度 : 87% ; MS (m/e) : 525 (MH^+) 。

【1301】

III-50 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[4-(1-メチルピラゾリル-3-アミノカルボニルメチレン) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

20

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.09 (s, 2H), 7.96 (d, 1H, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.49 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 2H) : LCMS : 純度 : 92% ; MS (m/e) : 497 (MH^+) 。

【1302】

IV-12 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(N-メチルアミノスルホニル) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.40 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.15 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.55 (t, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.44 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) : LCMS : 純度 : 99% ; MS (m/e) : 467 (MH^+) 。

30

【1303】

IV-9 : N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(N, N-ジメチルアミノスルホニル) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.75 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.56 (bs, 1H), 8.19 (s, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.10 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.38 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 2.62 (s, 6H) : LCMS : 純度 : 98% ; MS (m/e) : 467 (MH^+) 。

40

【1304】

IV-10 : N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(N, N-ジメチルアミノスルホニル) フェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.71 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.16 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.11 (d, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.85 (m, 2H), 7.58 (t, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.39 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.21 (m, 3H), 2.62 (s, 6H), 2.48 (s, 3H) : LCMS : 純度 : 99% ; MS (m/e) : 481 (

50

MH⁺)。

【1305】

IV-11: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-(N-メチルアミノスルホニル)フェニル]-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.73 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.27 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); LCMS: 純度: 99%; MS (m/e): 453 (MH⁺)。

【1306】

VI-34: N2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.53 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.90 (d, 2H, J=9 Hz), 7.80 (s, 2H), 7.30 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.03 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LCMS: 純度: 92%; MS (m/e): 488 (MH⁺)。

【1307】

VI-35: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.47 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.94 (bd, 1H, J=6.9 Hz), 7.69 (d, 2H, J=9 Hz), 7.33 (m, 4H), 7.25 (s, 2H), 1.28 (s, 9H); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 416 (MH⁺)

VI-36: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.35 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H, J=3.3 Hz), 7.86 (bdd, 1H, J=8.1 Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.21 (bs, 2H), 7.12 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.22 (s, 9H); LCMS: 純度: 99%; MS (m/e): 430 (MH⁺)。

【1308】

VI-37: N2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.28 (bs, 2H), 8.05 (d, 1H, J=3.9 Hz), 7.86 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.75 (bd, 1H), 7.64 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.33 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.01 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 460 (MH⁺)。

【1309】

VI-38: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-2,4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.78 (s, 1H), 8.36 (bdd, 1H, J=9 Hz), 8.21 (bd, 1H, J=2.1 Hz), 8.10 (d, 1H, J=2.1 Hz), 8.07 (s, 1H), 7.89 (bd, 1H, J=6.9 Hz), 7.62 (d, 1H, J=9.3 Hz), 7.38 (m, 2H), 7.27 (m, 2H); LCMS: 純度: 99%; MS (m/e): 463 (MH⁺)。

【1310】

10

20

30

40

50

VI-39: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.74 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.38 (bd, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.17 (d, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.61 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.25 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.09 (s, 1H), 2.50 (s, 3H); LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 477 (MH^+).

【1311】

10

VI-40: N2-(3-アミノスルホニル-4-メトキシ-5-メチルフェニル)-N4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.74 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.38 (bd, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 8.17 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.04 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.21 (s, 1H); LCMS: 純度: 93%; MS (m/e): 507 (MH^+).

【1312】

VI-41: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

20

LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 463 (MH^+).

【1313】

VI-42: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.66 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.15 (bdd, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.00 (bdd, 1H, $J=1.5$ および 9.0 Hz), 7.91 (d, 2H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.47 (s, 2H), 7.41 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.32 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$); LCMS: 純度: 95%; MS (m/e): 478 (MH^+).

30

【1314】

IX-21: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(2-シアノベンゾフラン-5-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 91%; MS (m/e): 460 (MH^+).

【1315】

VI-43: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.57 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.09 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.00 (dd, 1H, $J=2.7$ および 8.7 Hz), 7.66 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.44 (s, 2H), 7.36 (m, 3H), 1.22 (s, 9H); LCMS: 純度: 94%; MS (m/e): 451 (MH^+).

40

【1316】

VI-44: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-N4-(3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 87%; MS (m/e): 497 (MH^+).

【1317】

III-62: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-(4-ベンジルフェ

50

ニル) - 5 - フルオロ - 2, 4 - ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.53 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.02 (bs, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.83 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.69 (bdd, 1H, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.47-7.31 (m, 9H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$) ; LCMS : 純度 : 96% ; MS (m/e) : 450 (M^+) 。

【1318】

III-63 : N2 - (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) - N4 - (4-ベンジルフェニル) - 5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.42 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.70 (bd, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.46-7.14 (m, 10H), 5.19 (s, 2H), 2.45 (s, 3H) ; LCMS : 純度 : 99% ; MS (m/e) : 465 (MH^+) 。

10

【1319】

III-64 : N2 - (3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル) - N4 - (4-ベンジルフェニル) - 5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.65 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.10 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.02 (dd, 1H, $J=2.7$ および 9 Hz), 7.81 (d, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.70 (dd, 1H, $J=2.7$ および 9 Hz), 7.39 (m, 8H), 7.19 (d, 2H, $J=9\text{ Hz}$), 5.20 (s, 2H) ; LCMS : 純度 : 99% ; MS (m/e) : 485 (MH^+) 。

20

【1320】

III-65 : N2 - (3-アミノスルホニル-4-メトキシ-5-メチルフェニル) - N4 - (4-ベンジルフェニル) - 5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.37 (s, 2H), 8.08 (bs, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.71 (bd, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.37 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 7.03 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) ; LCMS : 純度 : 94% ; MS (m/e) : 495 (MH^+) 。

30

【1321】

VI-45 : N2 - (3-アミノスルホニル-4-イソプロピルフェニル) - N4 - (3-クロロ-4-メトキシフェニル) - 5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 10.25 (s, 2H), 8.25 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.79 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.57 (dd, 1H, $J=1.8$ および 8.7 Hz), 7.45 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 3.83 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 1.19 (d, 6H, $J=6.9\text{ Hz}$) ; LCMS : 純度 : 95% ; MS (m/e) : 467 (MH^+) 。

【1322】

RIX-22 : N2 - (3-アミノスルホニル-4-イソプロピルフェニル) - N4 - (2-シアノベンゾフラン-5-イル) - 5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.53 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.10 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.87 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.70 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.32 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 1.20 (d, 6H, $J=6.6\text{ Hz}$) ; LCMS : 純度 : 95% ; MS (m/e) : 467 (MH^+) 。

40

【1323】

I-8 : N2 - (3-アミノスルホニル-4-イソプロピルフェニル) - N4 - (

50

4-シアノメチレンオキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン
 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.71 (bs, 2H), 8.11 (d, 1H, $J=4.2\text{ Hz}$), 7.95 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.82 (dd, 1H, $J=2.1$ および 8.4 Hz), 7.71 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.40 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.36 (s, 2H), 7.03 (d, 2H, $J=9.3\text{ Hz}$), 5.25 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 1.19 (d, 6H, $J=6.9\text{ Hz}$); LCMS: 純度: 99%; MS (m/e): 457 (MH^+).

【1324】

N4-(4-アミノスルホニルメチレンフェニル)-N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

10

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.43 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H, $J=2.4$ および 8.4 Hz), 7.82 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.29 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.22 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.80 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.21 (s, 3H); LCMS: 純度: 99%; MS (m/e): 468 (MH^+).

【1325】

VI-46: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメチルメチレンオキシフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

20

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.26 (bs, 2H), 8.24 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.87 (s, 1H), 7.70 (bd, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.60 (d, 2H, $J=9\text{ Hz}$), 7.34 (bs, 2H), 7.25 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.04 (d, 2H, $J=9\text{ Hz}$), 4.75 (q, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 472 (MH^+).

【1326】

VI-47: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメチルメチレンオキシフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.20 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.89 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.62 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.45 (m, 2H), 7.34 (bs, 2H), 7.03 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 4.75 (q, 2H, $J=9\text{ Hz}$); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 458 (MH^+).

30

【1327】

VI-48: N2-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-N4-(4-トリフルオロメチルメチレンオキシフェニル)-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.23 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J=4.5\text{ Hz}$), 8.10 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.87 (dd, 1H, $J=2.4$ および 9 Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.54 (bs, 2H), 7.47 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.05 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 4.75 (q, 2H, $J=6\text{ Hz}$); LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 492 (M^+).

40

【1328】

V-16: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-(2-シアノエチレン-ベンゾチオフエン-5-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.423 (s, 2H), 8.305 (s, 1H), 8.096-8.070 (m, 2H), 7.938-7.903 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.846-7.818 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.670-7.

50

6 3 4 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7. 2 3 3–7. 2 1 7 (m, 3H), 7. 1 5 4–7. 1 2 7 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3. 2 3 8–3. 1 9 2 (t, 2H), 2. 9 7 4–2. 9 2 8 (t, 3H), 2. 0 6 5 (s, 3H), LCMS: 482. 90 (MH⁺)。

【1329】

IX-45: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[(4R)-1-(2-シアノアセチル)-ピロリジン-4-イル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9. 3 2 4 (s, 1H), 8. 5 4 0 (s, 1H), 7. 9 0 4–7. 8 9 1 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7. 6 7 0–7. 6 5 0 (d, $J=6$ Hz, 1H), 7. 5 7 9–7. 5 5 7 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7. 1 8 5 (s, 1H), 7. 1 5 8 (s, 1H), 4. 6 7 3 (bs, 1H), 3. 7 0 5 (bs, 1H), 3. 5 5 2–3. 4 5 7 (m, 2H), 3. 3 7 1–3. 3 5 5 (m, 1H), 2. 1 8 6 (bs, 1H), 2. 0 3 2–1. 9 7 9 (m, 1H), LCMS: 434. 42 (MH⁺)。

10

【1330】

VI-113: N2, N4-ビス-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9. 7 5 (s, 1H), 9. 5 2 (s, 1H), 8. 2 0 (m, 2H), 8. 1 1 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7. 9 4 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7. 5 2 (m, 2H), 7. 4 1 (m, 4H), 7. 2 7 (s, 2H): LCMS: 純度: 94%; MS (m/e): 440 (MH⁺)。

20

【1331】

VI-114: N2, N4-ビス-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9. 6 1 (s, 1H), 9. 3 3 (s, 1H), 8. 2 3 (d, 2H, $J=2.1$ Hz), 8. 1 1 (d, 2H, $J=1.8$ Hz), 8. 0 2 (m, 1H), 7. 8 8 (m, 1H), 7. 4 0 (s, 2H), 7. 3 1 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7. 2 4 (s, 2H), 7. 2 1 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 2. 5 5 (s, 6H): LCMS: 純度: 89%; MS (m/e): 468 (MH⁺)。

30

【1332】

VI-115: N2, N4-ビス-(3-アミノスルホニル-4-クロロフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9. 8 6 (s, 1H), 9. 6 4 (s, 1H), 8. 3 4 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 8. 2 8 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 8. 2 4 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 8. 2 0 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 8. 0 1 (m, 1H), 7. 6 3 (s, 1H), 7. 5 7 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7. 4 9 (s, 1H), 7. 4 6 (s, 1H): LCMS: 純度: 91%; MS (m/e): 508 (MH⁺)。

40

【1333】

IX-17: N2-[3-アミノスルホニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-N4-(3-シアノメチレン-1H-インドール-6-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 94%; MS (m/e): 537 (MH⁺)。

【1334】

IX-18: N2-[3-アミノスルホニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-N4-(3-シアノメチレン-1H-インドール-7-イル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 537 (MH⁺)。

【1335】

50

VI-116: N2-[3-アミノスルホニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]-N4-(3-クロロ-4-メトキシフェニル)-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 92%; MS (m/e): 523 (MH⁺).

【1336】

IX-19: N4-(3-シアノメチレン-1H-インドール-5-イル)-5-フルオロ-N2-[3-(1-メチル-4-アミノピペラジン)スルホニル-4-メチルフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 549 (MH⁺).

【1337】

I-78: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[4-(N-シアノアセチル)アミノフェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.10 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.88 (s, 2H): LCMS: 純度: 96%; MS (m/e): 442 (MH⁺).

【1338】

I-79: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[4-(N-シアノアセチル)アミノフェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.50 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.17 (m, 3H), 3.88 (s, 2H): LCMS: 純度: 91%; MS (m/e): 456 (MH⁺).

【1339】

I-80: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(N-シアノアセチル)アミノフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.11 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.58 (s, 2H), 7.35 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.26 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.19 (s, 3H): LCMS: 純度: 92%; MS (m/e): 456 (MH⁺).

【1340】

I-81: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-5-フルオロ-N4-[3-メチル-4-(N-シアノアセチル)アミノフェニル]-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.23 (m, 5H), 3.90 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.18 (s, 3H): LCMS: 純度: 98%; MS (m/e): 470 (MH⁺).

【1341】

I-82: N2-(3-アミノスルホニルフェニル)-N4-[3-クロロ-4-(N-シアノアセチル)アミノフェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.17 (d, 1H, J=3.6 Hz), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.85 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.26 (s, 1H), 3.97 (s, 2H): LCMS: 純度: 97%; MS (m/e): 476 (MH⁺).

【1342】

I-83: N2-(3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル)-N4-[3-クロロ-4-(N-シアノアセチル)アミノフェニル]-5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

10

20

30

40

50

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.13 (d, 1H, $J=3.3$), 7.89 (d, 1H, $J=2.1$) 7.85 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.21 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.49 s, 3H) : LCMS : 純度 : 90% ; MS (m/e) : 490 (MH^+)。

【1343】

I-84 : N2- (3-アミノスルホニルフェニル) -5-フルオロN4- [3-メトキシ-4- (N-シアノアセチル) アミノフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.55 (s, 1H), .50 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.11 (s, 1H) 7.98 (d, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.81 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.41 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.78 (s, 3H) : LCMS : 純度 : 93% ; MS (m/e) : 472 (MH^+)

10

【1344】

I-85 : N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -5-フルオロN4- [3-メトキシ-4- (N-シアノアセチル) アミノフェニル] -2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 9.55 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.08 (t, 3H, $J=2.4$) 7.92 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.81 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.41 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.96 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.49 (s, 3H) : LCMS : 純度 : 93% ; MS (m/e) : 486 (MH^+)。

20

【1345】

I-86 : N2- (3-アミノスルホニルフェニル) -N4- [4- (N-シアノアセチル-N-メチル) アミノフェニル] -5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.17 (d, 1H, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.13 (s, 1H), 7.92 (t, 3H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.40 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.17 (s, 3H) : LCMS : 純度 : 96% ; MS (m/e) : 457 (MH^+)。

30

【1346】

I-87 : N2- (3-アミノスルホニル-4-メチルフェニル) -N4- [4- (N-シアノアセチル-N-メチル) アミノフェニル] -5-フルオロ-2, 4-ピリミジンジアミン

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 8.12 (s, 2H), 7.94 (d, 2H, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.86 (d, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.31 (d, 2H, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.28 (d, 3H, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.60 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.49 (s, 3H) : LCMS : 純度 : 93% ; MS (m/e) : 471 (MH^+)。

【1347】

(実施例41)

(IL-4で刺激されたRamos B細胞系のアッセイ)

サイトカインインターロイキン-4 (IL-4) で刺激されたB細胞を、JAKファミリーキナーゼ、JAK-1およびJAK-3のリン酸化によりJAK/Sta t経路を活性化し、次いで転写因子JAK/Sta t-6をリン酸化し、活性化する。活性化JAK/Sta t-6によりアップレギュレートされた遺伝子の1つは、低親和性IgE受容体、CD23である。JAKファミリーキナーゼに対する阻害剤の効果を調べるために、ヒトRamos B細胞をヒトIL-4で刺激する。

40

【1348】

Ramos B細胞系を、ATCC (ATCCカタログ番号CRL-1596) から入手

50

した。該細胞を、ATCC増殖プロトコルに従って、RPMI 1640 (Cellgro, MediaTech社、Herndon、バージニア州、カタログ番号10-040-CM) 中、加熱不活化した10%ウシ胎仔血清 (FBS) (JRH Biosciences社、Lenexa、カンザス州、カタログ番号12106-500M) と共に培養した。細胞を 3.5×10^5 の密度で維持した。実験前日に、Ramos B細胞を 3.5×10^5 細胞/mL中で希釈し、それらが対数増殖期であることを確認した。

【1349】

細胞を遠心沈殿させ、5%血清を有するRPMI中に懸濁させた。96ウェル組織培養プレート中、1ポイント当たり 5×10^4 細胞を用いた。細胞を化合物またはDMSO (Sigma-Aldrich、セントルイス、ミズーリ州、カタログ番号D2650) 媒体対照と共に、37℃のインキュベーター中1時間プレインキュベートした。次に細胞を、最終濃度が50単位/mLのIL-4 (PeproTech社、Rocky Hill、ニュージャージー州、カタログ番号200-04) により20~24時間刺激した。次いで細胞を遠心沈殿させ、抗CD23-PE (BD Pharmingen、サンディエゴ、カリフォルニア州、カタログ番号555711) で染色し、FACSにより分析した。検出は、カリフォルニア州サンジョセのBecton Dickinson Biosciencesから購入したBD LSR I System FlowCytometerを用いて実施した。このアッセイ結果に基づいて算出されたIC₅₀を表XIIに示す。

【1350】

(実施例42)

(IL-2で刺激された一次ヒトT細胞増殖アッセイ)

末梢血に由来のT細胞受容体およびCD28の刺激により予め活性化された一次ヒトT細胞を、インビトロでサイトカインインターロイキン-2 (IL-2) に応答して増殖させる。この増殖応答は、転写因子Stat-5をリン酸化し、活性化するJAK-1およびJAK-3チロシンキナーゼの活性化に依存する。

【1351】

ヒト一次T細胞は、以下のとおり調製した。全血は、健常志願者から入手し、PBSで1:1に混合し、2:1比の血液/PBS:フィコール中、Ficoll Hypaque (Amersham Pharmacia Biotech、ピスカタウェイ、ニュージャージー州、カタログ番号17-1440-03) で層化し、1750rpmで4℃、30分間遠心分離した。血清:フィコール干涉のリンパ球を回収し、5容量のPBSで2回洗浄した。細胞を40U/mL組換えIL2 (Rand D Systemsミネアポリス、ミネソタ州、カタログ番号202-IL (20μg)) を含有するYsselの培地 (Gemini Bio-products、ウッドランド、カリフォルニア州カタログ番号400-103) に懸濁させ、1μg/mL抗CD3 (BD Pharmingen、サンディエゴ、カリフォルニア州、カタログ番号555336) および5μg/mL抗CD28 (カリフォルニア州ブレアのImmunotech, Beckman Coulter、カタログ番号IM1376) で予めコーティングされたフラスコ中に接種した。一次T細胞を3~4日間刺激してから、新鮮なフラスコに移し、RPMI中、10% FBSおよび40U/mLのIL-2と共に維持した。

【1352】

一次T細胞を、PBSで2回洗浄してIL-2を除去し、Ysselの培地中、 2×10^6 細胞/mLで再懸濁した。80U/mL IL-2を含有する50μLの細胞懸濁液を、平底96ウェルの黒色プレートの各ウェルに加えた。無刺激対照に関しては、プレート上の最後のカラムからIL-2を除いた。化合物を、3倍希釈の5mMからジメチルスルホキシド (DMSO、細胞培養試験により99.7%純粋、Sigma-Aldrich、セントルイス、ミズーリ州、カタログ番号D2650) 中、連続希釈し、次いでYsselの培地中、で1:250に希釈した。50μLの2X化合物を、1ウェル当たり2つ組で加え、細胞を37℃で72時間増殖させた。

【1353】

増殖は、Cell Titer-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay (Promega) を用いて測定し、代謝的に活性な細胞を指標として存在するATPの定量化に基づいて培養物中の生細胞数を測定する。基質を解凍し、室温に温めた。the Cell Titer-Glo 試薬と希釈液とを一緒に混合後、100 μ L を各ウェルに加えた。プレート軌道をシェーカー上で2分間混合して細胞溶解を誘導して、シグナルを平衡にするためにさらに10分間室温でインキュベートした。検出は、Perkin Elmer、シェルトン、コネチカット州から購入したWallac Victor 2 1420 多標識カウンターを用いて実施した。このアッセイ結果に基づいて算出されたIC₅₀を表XIIに示す。

10

【1354】

(実施例43)

(IFN γ で刺激されたA549上皮細胞系)

A549肺上皮細胞は、種々の異なる刺激に応答してICAM-1 (CD54) 表面発現をアップレギュレートする。したがって、読取られたICAM-1発現を用いて、異なるシグナル伝達経路に対する化合物の効果を、同じ細胞型で評価できる。IFN γ は、JAK/Stat経路の活性化によりICAM-1をアップレギュレートする。本実施例において、IFN γ によるICAM-1のアップレギュレーションについて評価した。

【1355】

A549肺上皮癌細胞系は、American Type Culture Collectionに由来した。ルーチンの培養を、10%ウシ胎仔血清、100 I. Uのペニシリンおよび100 ng/mLのストレプトマイシンを有するF12K培地 (Mediatech社、レネキサ、カンザス州、カタログ番号10-025-CV) (完全F12K培地) で実施した。細胞を、5%CO₂の湿気雰囲気下、37°Cでインキュベートした。アッセイに使用する前に、A549細胞をPBSで洗浄し、トリプシン化して (Mediatech社、カタログ番号25-052-CI) 細胞をリフトした。トリプシン細胞懸濁液を、完全F12K培地により中和し、遠心分離して細胞をペレットにした。この細胞ペレットを2.0 $\times 10^5$ /mLの濃度で完全F12K中に再懸濁させた。平底組織培養プレート中、全量100 μ Lで、1ウェル当たり20,000の細胞を接種し、一晚付着させた。

20

30

【1356】

2日目に、A549細胞は、2,4-置換ピリミジンジアミン試験化合物またはDMSO (対照) (Sigma-Aldrich、セントルイス、ミズーリ州、カタログ番号、D2650) と共に1時間プレインキュベートした。次に細胞を、IFN γ (75 ng/mL) (Peprotech社、ロッキーヒルニュージャージー州、カタログ番号300-02) で刺激し、24時間インキュベートした。最終試験化合物の用量範囲は、5%FBS、0.3%DMSOを含有する200 μ L F12K培地中、30 μ Mから14 nMであった。

【1357】

3日目に、細胞培地を除去し、細胞を200 μ LのPBS (リン酸緩衝セリ食塩水) で洗浄した。各ウェルを、細胞を解離させるためにトリプシン化し、次いで200 μ Lの完全F12K培地の添加により中和した。細胞をペレットにし、APC複合化マウス抗ヒトICAM-1 (CD54) (BD Pharmingen、サンディエゴ、カリフォルニア州、カタログ番号559771) 抗体により4°Cで20分間染色した。細胞を、氷冷FACS緩衝液 (PBS+2% FBS) で洗浄し、表面ICAM-1発現を、フローサイトメトリーで分析した。検出は、カリフォルニア州サンジョセのBD Biosciencesから購入したBD LSR I System Flow Cytometerを用いて実施した。事象を生散乱に関してゲートし、幾何平均値を算出した (Becton-Dickinson CellQuest software version 3.3, Franklin Lakes, NJ)。幾何平均値は、用量応答曲線を作成す

40

50

るために化合物濃度に対してプロットされた。このアッセイ結果に基づいて算出された IC_{50} を表X I I に示す。

【1358】

(実施例44)

(U937 IFN γ ICAM1 FACSアッセイ)

U937ヒト単球細胞を、種々の刺激に応答させてICAM-1 (CD54) 表面発現をアップレギュレートする。したがって、読取られたICAM-1 発現を用いて、異なるシグナル伝達経路に対する化合物の効果を、同じ細胞型で評価できる。IFN γ は、JAK/Sta κ 経路の活性化によりICAM-1 をアップレギュレートする。本実施例において、IFN γ によるICAM-1 のアップレギュレーションを評価した。

10

【1359】

U937ヒト単球細胞系は、メリーランド州ロックビルのATCCから入手し、10% (v/v) FCSを含有するRPMI 1-1640培地中で培養した。U937細胞を10% RPMI 中で増殖させた。次に細胞を、96ウェルの平底プレート中、160 μ L 当たり100,000細胞の濃度で平板培養した。次に試験化合物を以下のとおり希釈した：10mMの試験化合物を、DMSO中1:5で希釈し(12 μ LのDMSO中、3 μ Lの10mM試験化合物)、次いでDMSO中の試験化合物が1:3で連続希釈した(6 μ Lの試験化合物を12 μ LのDMSOに連続希釈して3倍の希釈液を得た)。次いで、4 μ Lの試験化合物を、76 μ Lの10% RPMIに移すと、10X溶液(100 μ Mの試験化合物、5% DMSO)となる。対照ウェルに関しては、4 μ LのDMSOを、76 μ L

20

【1360】

このアッセイは、8ポイント(10 μ lから83倍希釈濃度)、刺激条件下で4ウェルがDMSOのみ(対照ウェル)、無刺激条件下で4ウェルがDMSOのみで二重に実施した。

【1361】

希釈化合物のプレートを、multimek (カリフォルニア州ブレアのBeckman Coulter)を用いて2Xで混合し、次いで20 μ Lの希釈化合物を、160 μ Lの細胞を含有する96ウェルプレートに移し、次に低スピードで再度混合した。次いで、細胞および化合物を5% CO $_2$ と共に37℃で30分間プレインキュベートした。

30

【1362】

10 $\times$ 刺激混合物は、10% RPMI中、100 ng/mLのヒトIFN γ 溶液を調製することによって作製した。次に細胞および化合物を、20 μ LのIFN γ の刺激混合物により刺激して、最終濃度が10 ng/mLのIFN γ 、10 μ Mの試験化合物、および0.5% DMSOを得た。細胞を、5% CO $_2$ と共に37℃で18~24時間、刺激用条件下で維持した。

【1363】

該細胞を染色用の96ウェル丸底プレートに移し、次いで染色手法中、氷上で維持した。細胞を1000 rpmで、4℃、5分間遠心沈殿させ、その後、上澄液を除いた。上澄液の除去後、1 μ LのAPC複合化マウス抗ヒトICAM-1抗体を、100 μ L当りのFACS緩衝液に加えた。次に細胞を、暗所の氷上で30分間インキュベートした。インキュベーション後、150 μ LのFACS緩衝液を加え、細胞を1000 rpmで、4℃、5分間遠心分離し、その後、上澄液を除いた。上澄液の除去後、200 μ LのFACS緩衝液を加え、細胞を再懸濁させた。懸濁後、細胞を1000 rpmで、4℃、5分間遠心分離した。次に上澄液を除いてから150 μ LのFACS緩衝液中で細胞を再懸濁した。

40

【1364】

検出は、カリフォルニア州サンジョセのBecton Dickinson Biosciencesから購入したBD LSR I System FlowCytometerを用いて実施した。生細胞は、生散乱に関してゲートし、ICAM-APCの幾何平

50

均値を測定した (Becton-Dickinson CellQuestソフトウェア 3.3バージョン、フランクリンレーク、ニュージャージー州)。生細胞%およびICAM-1発現の双方を解析した。試験化合物に関するアッセイは、既知の活性の対照化合物と平行して実施された。対照化合物のEC₅₀は、典型的に40~100nMである。アッセイ結果に基づいて算出されたIC₅₀を表XIIに示す。

【1365】

【化99】

表XII

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
I-1	0.36551	9.89222	18.4509	35.3335
I-2	0.53194			
I-3	0.10738	0.98708	9999	
I-4	0.04905	0.17843	4.85721	
I-5	1.64619		29.901	
I-6	0.52212		20.9805	9999
I-7	0.12002	0.50172		
I-8	0.0587	0.1743	9999	0.41
I-9	0.23306	0.48494	15.6334	0.78723
I-10	0.02551	0.09568	6.54622	0.26124
I-11	0.02333	0.03929	17.6237	0.3294
I-12	0.03694	0.05968	3.19514	0.22195
I-13	0.00627	0.00505	1.34069	0.0435
I-14	0.01296	0.01149	0.61167	0.04176
I-15	0.30896	1.18318		4.96519
I-16	0.12424	0.4356	7777	
I-17	0.0487	0.04318	2.34513	0.36534
I-18	0.28251	1.48925	8888	2505.23
I-19	0.50856	1.04177	24.8675	10.0825
I-20	0.03672	0.06619	6.53867	0.33882
I-21	0.09302	0.25767	22.7159	0.8223
I-22	0.23636	0.94439	14.3679	4.43304
I-23	0.03013	0.08823	9999	0.45476
I-24	0.05422	0.29639	9999	1.04466
I-25	0.05582	1.6129	25.3098	8888
I-26	0.03781	0.40073	4.23449	0.42446
I-27	0.06186	0.91443	3.48033	0.53438
I-28	0.06454	0.5598	7777	1.89233
I-29	0.1196	0.50183		
I-30	5.43333	3.57085		
I-31	4.62505			
I-32	0.16136	2.78095	5.49713	1.96749
I-33	0.0965	0.1705	8888	0.89708
I-34	0.06229	0.80566	7777	1.05493
I-35	0.04696	1.1331	8.58425	1.82151
I-36	8.80466	9999		
I-37	0.49851	3.68499		5.73717

【1366】

【化 1 0 0】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
I-38	6.44228			
I-39	0.84081			9.32297
I-40	0.30838		31.0382	3345.23
I-41	0.03738		10.15	
I-42	0.02408		8888	
I-43	0.01826	0.18317	36.6502	0.77073
I-44	0.05316	0.34166	9999	5.06833
I-45	0.1036	0.83377	17.0422	3.63512
I-46	0.11322	0.40872	9999	0.75129
I-47	0.12011	0.55068		0.75908
I-48	1.40357			
I-49	2.31794	5.55983		
I-50	0.37337			25.1264
I-51	0.26268	2.11715		32.1941
I-52	0.15228	5.30087	9999	68.6571
I-53	0.23595			12.2055
I-54	0.27682			7.15982
I-55	9999			
I-56	0.10355	0.2618	4.97271	0.42424
I-57	0.02161	0.05314	9999	0.13971
I-58	0.00505	0.01925	0.73026	0.06599
I-59	0.00655	0.02487	0.94741	0.05766
I-60	0.10288	2.17439	7.89243	0.84765
I-61	0.04586	0.12299	8888	0.42748
I-62	0.10056	0.37599	3.52859	0.73487
I-63	0.16924	1.31421	34.3138	0.69103
I-64	0.11281	1.87772	5.16607	1.15237
I-65	0.09651	0.04731	8888	0.31629
I-66	0.10306	0.28704	9999	0.68933
I-67	0.03322	0.15663	4.61611	0.23869
I-68	0.18704	0.48243	4.96049	0.91274
I-69	0.11784	1.02837	5.64408	5000.08
I-70	0.06138	0.57305	3.43038	0.384
I-71	0.06178	0.13591	3.26769	0.32803
I-72	0.05239	0.30295	3.30881	0.57377
I-73	0.11976	0.7281	5.55843	1.06264
I-74	0.24475	1.49815	10.7945	1.75731
I-75	0.19865	3.3	7777	3.1
I-76	0.10102	0.19585	5.13601	1.12224
I-77	0.14716	1.61795		
I-78	0.6349	1.2051		
I-79	0.4606	1.0611		

【 1 3 6 7】

10

20

30

40

【化 1 0 1】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
I-80	0.3649	0.4697		
I-81	0.3597	0.9566		
I-82	0.2439	1.3819		
I-83	0.158	1.7561	14.9	
I-84	1.4005			
I-85	0.7913			
I-86	0.9162			
I-87	1.0381			
I-88	1.07518			
I-89	5.49992		9999	
I-90	0.40109	2.19063		6.16341
I-91	2.03142			
I-92	0.16624	0.54302	9999	15.59
I-93	0.26489	1.17393	23.774	11.0701
I-94	0.34492	0.56287		5.66845
I-95	0.11825	0.32508	9999	6.3
I-96	0.13177	0.77151	40.8692	3.30063
I-97	0.21244	0.86883	31.0729	27.4081
I-98	0.29451		37.2587	10.9783
I-99	0.06863	0.14752	9999	3.77549
I-100	0.38027		9999	6670.09
I-101	0.32832		51.1576	36.6028
I-102	0.21893	0.21079	43.7663	15.5943
I-103	1.24843		9999	
I-104	1.42542		9999	
I-105	1.1675		9999	
I-106	2.95316			
I-107	1.51103			
I-108	0.14545	0.14758	9999	3.97385
I-109	0.30527	0.20336	25.9633	9.93933
I-110	0.35788	0.25307	20.584	3.92933
I-111	0.89035		9999	
I-112	2.36464		9999	
I-113	0.16466	1.6854	9999	13.5121
I-114	0.44754	6.70638	9999	9999
I-115	0.79259		7777	
I-116	0.27394	0.97166	9999	4455.33
I-117	0.35266	0.30095	36.4268	14.5685
I-118	0.292	0.55723		2.42563
I-119	0.21095	2.43898	9.67128	11.8985
I-120	0.20071	0.27964	19.9754	4.45634
I-121	0.18382	0.63384	14.5419	2.98512

【 1 3 6 8】

10

20

30

40

【化 1 0 2】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
I-122	0.29151	3.5	9999	15.6681
I-123	0.15927	0.22497	12.8283	2.2221
I-124	0.10241	0.34199	10.373	1.33026
I-125	0.53802			
I-126	0.35476	0.60989		7.20132
I-127	0.2333	0.50965		2.5105
I-128	0.87135			
I-129	0.61228			
I-130	0.60114	1.73251		
I-131	0.26226	3.78086		2.99277
I-132	0.35129	0.46431		2.71959
I-133	0.23656	1.34872		9999
I-134	0.17762	0.50998	9999	3.23999
I-135	0.11208	0.10418	3.24251	1.82933
I-136	0.13205	0.19642	8.11382	1.64002
I-137	0.38672	1.09918	9999	29.5795
I-138	0.4607	0.22286	91.4861	9.46799
I-139	0.37466	0.24038	11.5578	3.26019
I-140	0.38751			
I-141	0.1625	0.66903	15.6032	
I-142	0.15485	0.85438	9999	
I-143	1.19256			
I-144	1.00541			
I-145	0.54156	0.3493		
I-146	0.36436		7777	9999
I-147	0.07985	0.17442	7777	9999
I-148	0.06117	0.24003	9999	9999
I-149	0.1613	0.19724		14.7293
I-150	0.06569	0.06806	7777	10.5387
I-151	0.06185	0.07829	9999	8888
I-152	0.30174	1.5412		
I-153	0.11405	0.33375	9999	
I-154	0.27631	0.9925	9999	
I-155	0.11775	0.09932	9999	65.0584
I-156	0.06549	0.14151	9999	2.62254
I-157	0.24574	1.8906		9999
I-158	0.2967	0.44535		1.38012
I-159	0.33805	0.53944		1.63449
I-160	0.13042	0.2484		0.92282
I-161	0.31398			2.41123
I-162	0.05105	0.13566	9999	0.59381
I-163	0.17656	0.4391		1.40511

10

20

30

40

【 1 3 6 9】

【化 1 0 3】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
I-164	9999			
I-165	0.24517	0.44644		1.63555
I-166	0.61646			
I-167	0.14175		7777	
I-168	0.15437	1.17511	9999	
I-169	0.0546	0.1373		8888
I-170	0.4507			
I-171	0.11717	0.41497		
I-172	0.04734	0.2771	38.674	1.09663
I-173	0.11513	0.907	9999	15.5343
I-174	0.11681	1.23383	8888	
I-175	0.14696	3.0806	9999	
I-176	0.25875	1.69038		
I-177	8888	0.5		
I-178	0.0235	0.0293		0.11756
I-179	0.02427	0.01178		0.11711
I-180	0.0624	0.02868		0.4558
I-181	0.01301			
I-182	0.18961	1.12876		8888
I-183	0.24913	1.83159		2.27747
I-184	0.48571	2.57372		6.62465
I-185	0.29773			9999
I-186	0.18828	1.08437		3.53394
I-187	2.91228			
I-188	0.0427	0.0642	15.0825	0.50022
I-189	0.13708	0.14331	6.74171	0.50811
I-190	0.14533	0.24207	9.30992	1.5006
I-191	0.13487	0.29228		0.79644
I-192	0.13748	0.15499		0.97787
I-193	0.03822	0.05562	9999	
I-194	0.02858	0.09935	5.02722	
I-195	0.08263	0.12705	9999	9999
I-196	0.12446	0.13926	9999	0.75397
I-197	0.13477	0.32885		1.2782
I-198	0.10154	0.46016	9999	0.80536
I-199	0.23967	3.02692		2.68752
I-200	9999			
I-201	9999			
I-202	3.075			
I-203	0.26472	0.68359	5.77164	3.1332
I-204	0.25571	1.6463		3.92821
I-205	0.31543	1.8632	9.4856	3341.09

【1 3 7 0】

10

20

30

40

【化 1 0 4】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
I-206	0.72572			
I-207	8888			
I-208	1.39961			
I-209	0.58003	4.46766	2.96679	9999
I-210	0.86614			
I-211	1.05253			
I-212	0.75778			
I-213	11.4811			
I-214	0.14442	1.32831		1.30455
I-215	0.97626			
I-216	0.20482	0.49337		1.56836
I-217	0.02498	0.21692	36.591	0.4785
I-218	0.07262	0.11588	3.26785	0.43399
I-219	0.03162	0.12305	7.16246	0.58776
I-220	0.12138	1.06662	7777	8888
I-221	0.34372	2.68161		4.43571
I-222	0.03308	0.58244	9999	0.84
I-223	0.08803	0.62525	9.08836	1.20989
I-224	0.03615	0.19417	11.324	0.4936
I-225	0.69987			
I-226	0.49797			
I-227	1.48242			
I-228	3.80514			
I-229	3.75639			
I-230	0.08426	0.06925	10.477	0.46548
I-231	0.09468	0.29003	9999	8.40421
I-232	1.42979			
I-233	0.14834	0.37693	9999	1.74874
I-234	0.10247	1.00762	8.15676	2.01923
I-235	0.17818	0.4695	9999	2.55555
I-236	1.98037			
I-237	0.14699	2.04005	9999	3.57746
I-238	0.16477	0.45567	9999	1.12717
I-239	0.23965		9999	7.05758
I-240	0.20499	5.25922		8888
I-241	0.26564	0.44243		2.87423
I-242	0.52009			
I-243	0.91747			
I-244	0.28501	1.40668	14.7078	3.11959
I-245	0.20153	1.74332	16.6871	4.1888
I-246	0.10624	0.18232	8.87569	0.87257
I-247	0.225	0.1187	11.115	1.0767

【 1 3 7 1】

10

20

30

40

【化 1 0 5】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
I-248	0.38838	0.13774		2.65851
I-249	0.51223			11.0003
I-250	0.67255			
I-251	0.16719	0.15516	34.8518	1.09204
I-252	0.0906	0.55777	74.2104	2.46619
I-253	0.12662	2.56423		
I-254	0.15452	1.91498	8.95614	1.82459
I-255	0.25614	2.86397	39.3342	5.52062
I-256	0.28206	38.2034	9999	15.9307
I-257	0.14527	0.10222	3.07682	0.95888
I-258	0.02798	0.05539	9999	0.3241
I-259	0.02793	0.06575	7.50745	0.3147
I-260	0.09477	0.22271	8.44012	0.98515
I-261	5031.28			
I-262	0.07832	0.16396	3.67509	1.04486
I-263	0.12368	0.06443		0.66548
I-264	0.59917			14.9995
I-265	0.04232	0.0397	4.08382	0.41479
I-266	0.08513	0.20071	9999	0.824
I-267	0.32828	2.01965		5.06578
I-268	0.06074	0.13983	5.0785	0.21895
I-269	0.91657			
I-270	0.77962			
I-271	9999			
I-272	0.78775			
I-273	0.47773	0.19296	12.8791	5.10428
I-274	1.17189			
I-275	0.22313	0.57744	9999	1.9
I-276	0.13508	0.10582	8.0902	0.8217
I-277	0.15065	0.09153	6.91127	1.47355
I-278	0.19343	0.41215	11.0338	2.26901
I-279	0.12274	0.16744	9999	0.9178
I-280	0.14472	0.9783		1.45628
I-281	0.09321	0.09036	9999	0.97459
I-282	0.33926	0.69745		3.10495
I-283	0.51821	0.3617		2.94063
I-284	0.13587	0.42105		1.54787
I-285	0.13257	0.31358		1.485
II-1	0.18176	1.13989		8.32597
II-2	0.24439	1.51926		4.59317
II-3	0.08404	0.91766	11.921	6.50431
II-4	0.31643	2.37109		3.51083

【 1 3 7 2 】

10

20

30

40

【化 1 0 6】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
II-5	2.20619			
II-6	0.11067	1.2178		6.38785
II-7	0.14372	0.52156		1.62567
II-8	0.03878	0.56414	9999	
II-9	0.23159	1.31747		2.7171
II-10	0.36923	0.8756		1.39632
II-11	0.10669	0.19762		0.91162
II-12	0.05626	0.40891	5.52004	1.19102
II-13	0.32334			
II-14	0.04685	0.57852		
II-15	0.98189	1.10065		
II-16	18.3048	3.71528		
II-17	21.2024	8.20964		
II-18	2.04279	3.30797		
II-19	0.39546	8888		9999
II-20	0.42846	0.96892		11.5294
II-21	0.69755	1.76163		41.7481
II-22	0.85847	7.48812		
III-1	0.15102	0.54475		1.11685
III-2	0.22374	3.43534		6.71592
III-3	0.53624			
III-4	0.01872	0.17102	8.36734	1.71666
III-5	4.9773		9999	
III-6	0.78109		30.674	
III-7	0.0851	0.19544	12.3228	1.08953
III-8	0.13823	0.92083	14.4636	2.2522
III-9	0.21457	1.80396	23.6063	6.98319
III-10	0.22461	0.92188	9999	3.52348
III-11	0.0642	0.04604	2.24405	0.16825
III-12	0.07001	0.10746	3.51838	0.32092
III-13	0.2953	0.70092		
III-14	0.13985	0.05263	3.60147	0.58483
III-15	0.07596	0.10691	4.65521	0.55294
III-16	0.2733	0.34222	7.23576	1.79675
III-17	0.05674	0.1974		0.78205
III-18	0.03659	0.13567		0.54387
III-19	0.07229	0.17392	21.8899	0.05559
III-20	0.04299	0.76298	6.63588	3.33323
III-21	0.0303	0.11378		0.33867
III-22	0.04545	0.07611	8888	0.44428
III-23	0.39727			
III-24	0.25751	1.62056		

【 1 3 7 3】

10

20

30

40

【化 1 0 7】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
III-25	0.27162	1.25963		
III-26	0.16196	0.58276		
III-27	0.05834	0.11898	7777	0.25737
III-28	3.74795	17.4221		
III-29	3.63333	12.3622	9999	
III-30	0.06455	0.31911		9999
III-31	0.09536	0.32762		1.70465
III-32	4.40366	3.31651	9999	
III-33	1.68071	0.85213		
III-34	0.47276	0.38085		
III-35	1.0814			
III-36	0.3944	0.3819		
III-37	0.2997			0.834
III-38	0.1976	1.127		
III-39	0.1171	0.1297	4.15	1.435
III-40	0.1341	0.2286		1.116
III-41	1.0134			
III-42	0.2936	0.6406		
III-43	0.2705	0.8975		
III-44	1.43012			
III-45	0.29277	0.38431		
III-46	0.21144	1.05234		
III-47	0.21084	0.36642		9999
III-48	0.20373	0.21773		9999
III-49	0.17801			
III-50	0.30572	1.96867		
III-51	1.00749			
III-52	0.18299	1.20459		
III-53	0.0977	0.28629		1.13155
III-54	0.13522	0.13989	9999	1.59326
III-55	0.14436	0.97312		
III-56	0.19581	0.49929		
III-57	0.05356	0.16996	55.5368	0.83776
III-58	0.15671	1.25684		
III-59	0.14965	0.45792		
III-60	0.13462	0.17751	25.5295	1.01469
III-61	0.25873	1.08295		
III-62	0.1715	0.699		
III-63	0.3153	1.8768		
III-64	0.4473	5.9565		
III-65	0.209	0.9359		
III-66	0.14152	1.15034		0.96668

【 1 3 7 4】

10

20

30

40

【化 1 0 8】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
III-67	0.34745			3.05467
III-68	3.23069			
III-69	3.31825			
III-70	0.06446	0.16921	9999	1.64984
III-71	0.09785	0.36848	8.25586	1.70255
III-72	1.95167			
III-73	0.13087	0.43435		
III-74	0.09524	0.17541	9999	0.93514
III-75	0.16969	0.22009	10.0944	1.77125
III-76	0.1042	0.1348		0.447
III-77	0.1774	0.2095		0.681
III-78	0.2754	0.2041	7777	22.9
III-79	0.16853	0.96749		
III-80	3.15582	0.84435		
III-81	0.18003	0.20392	48.3461	3.42825
III-82	0.12695	0.15998	24.1674	2.27381
III-83	0.09874	0.09622	9999	1.35976
III-84	0.4428	1.8956		
III-85	0.07272	0.12242	9999	3.62044
III-86	0.0976	0.09394	9999	6.44528
III-87	0.14099	0.14172	76.2393	2.94666
III-88	0.14065	0.16557	10.6231	2.03999
III-89	0.11498			
III-90	0.35751	0.46822		2.6323
III-91	0.14274	0.46742		
III-92	0.32272	1.89757		
III-93	0.17308	0.81891		
III-94	0.16161	0.71606		
III-95	0.1494	0.37003		29.7109
III-96	3.32588	2.18995		
III-97	0.27887	1.02568		
III-98	0.11654	0.45747		
III-99	1.03465	2.17142		
III-100	0.16233	0.19656		1.9107
III-101	0.2401	0.4464		
III-102	0.30171	0.48559		
III-103	0.23001	1.05998		2.42638
III-104	0.24173	1.19132		2.1621
III-105	1.27754			
III-106	0.04277	0.07508	5.89649	0.49188
III-107	0.21914	0.5404		1.52384
III-108	0.18343	1.21503		1.50897

【 1 3 7 5】

10

20

30

40

【化 1 0 9】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
III-109	0.14312	0.25198		0.53111
III-110	0.24698	0.99788		13.5631
III-111	0.32121	0.92557		5.34359
III-112	2.47605			
III-113	1.0305			0.345
III-114	2.6833			
III-115	1.6524			
III-116	0.19663	3.94714	7777	
III-117	0.39696			
III-118	0.62434	2.29421		
III-119	1.29867			
III-120	0.65536	0.5542		
III-121	0.57495	1.0202		
III-122	0.53873			
III-123	0.17252	1.38789		
III-124	0.29523			
III-125	0.8356			
III-126	0.1972	0.4701		
III-127	0.1982	0.6123		
III-128	0.14513	0.13942	28.0649	1.43941
III-129	0.17355	0.1799	31.2977	1.187
IV-1	0.07356	0.28652		0.27169
IV-2	0.08002	0.36242		0.70488
IV-3	0.09325			
IV-4	0.15095	0.3032		2.42396
IV-5	0.09767	0.11589	16.0697	0.50367
IV-6	0.10292	0.13159		0.88048
IV-7	0.11241	0.20304		1.23784
IV-8	0.16592	0.62672		
IV-9	0.19023	1		
IV-10	0.13472	0.71395		
IV-11	0.3672			
IV-12	0.25666	1.21823		
V-1	2.00456	9.77279		9999
V-2	1.17796			
V-3	0.66409			13.7306
V-4	0.10843	1.53933	9.24355	
V-5	0.69624			
V-6	0.02185	0.07083	7777	0.57206
V-7	0.05877	0.12703	5.00173	0.82053
V-8	0.02908	0.22532	5.20729	0.61971
V-9	1.11064			

【 1 3 7 6】

10

20

30

40

【化 1 1 0】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
V-10	0.26102	8.26777		2.69871
V-11	0.0698	0.79519	8888	1.41593
V-12	0.18817	0.95693	54.0071	3.03787
V-13	0.05289	0.46847	6.86738	1.19717
V-14	0.19711	2.59168		6.84803
V-15	0.17289	9.30756		8888
V-16	8.3722			
VI-1	0.20474			
VI-2	0.08925	3.57169		9999
VI-3	0.20565	8.79279	9999	9999
VI-4	0.02107	0.2312	9999	9999
VI-5	0.04047	0.71837	8888	1.3851
VI-6	0.03747	1.44938	14.9708	7.70441
VI-7	0.76592			
VI-8	2.28135			
VI-9	0.05327	0.94453	9.95895	14.5216
VI-10	0.22022	2.39519	24.9026	9999
VI-11	0.25923	4.61735	47.0634	7.13718
VI-12	0.14575	1.3099	9999	8888
VI-13	0.09654	1.34867	8.2263	1.3926
VI-14	0.41325		7777	9.26616
VI-15	0.045	0.46887		0.76722
VI-16	0.25935	3.91458		8888
VI-17	0.04344	0.2436	6.42231	0.45391
VI-18	0.25733	4.36513		6.06278
VI-19	1.02551			
VI-20	0.72602			
VI-21	11.321			
VI-22	0.66268			
VI-23	0.59672			
VI-24	8.61565			
VI-25	9.91092			
VI-26	0.04444	0.0289	1.70264	0.257
VI-27	0.07613		3.7609	0.5446
VI-28	0.75443			
VI-29	0.04982	0.36201		8888
VI-30	0.01324	0.1702		9999
VI-31	18.2541			
VI-32	0.33323	1.65819		
VI-33	0.27207	0.66049		
VI-34	0.1567	0.8386		
VI-35	0.1583	1.2589		

【 1 3 7 7 】

10

20

30

40

【化 1 1 1】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
VI-36	0.3743	4.4975		
VI-37	0.0692	1.0785	12.4	
VI-38	0.4143	2.0675		
VI-39	0.401	3.139		
VI-40	0.2883	1.2369		
VI-41	0.3425	6.2401		
VI-42	0.4515	6.1678		
VI-43	0.7393	6.1404		
VI-44	0.4293	7.3093		
VI-45	0.1081	1.3279	10.53	
VI-46	0.1435	1.2558		
VI-47	0.0828	0.2589	9999	0.596
VI-48	0.3153	2.2429		
VI-49	0.26786	1.26457		2.09896
VI-50	0.21701	0.94365		1.87806
VI-51	0.15225	0.54688	9999	2.13363
VI-52	0.16844	0.16223	5.91841	1.73898
VI-53	0.05631	0.18115	11.3381	0.56491
VI-54	0.14667	0.96651	31.0319	1.61592
VI-55	0.12204	0.62467		1.36955
VI-56	9.6557			
VI-57	0.20172	1.18287		
VI-58	0.16427	0.72381	9999	
VI-59	0.07598	0.33972	4.98157	
VI-60	0.08692	0.18673	3.84551	0.40964
VI-61	0.09897	0.18455	3.11335	0.36684
VI-62	3.9717			
VI-63	0.15987	0.36325		1.74329
VI-64	5.80304			
VI-65	0.09062	0.20944	4.12861	0.9643
VI-66	6.0949			
VI-67	0.14725	0.7175		
VI-68	0.1016	0.74156	26.8087	1.80963
VI-69	0.19376	1.34478	18.7049	
VI-70	0.07056	0.31112	8888	0.65688
VI-71	1.07371			
VI-72	0.45477			
VI-73	0.25111	2.01413		
VI-74	0.09458	0.34829	9999	3.85373
VI-75	0.90444	0.92854		
VI-76	0.54911	0.78345		
VI-77	9999	43.2745		

【1 3 7 8】

10

20

30

40

【化 1 1 2】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
VI-78	0.16137			
VI-79	0.096			
VI-80	0.3601			
VI-81	3.1748			
VI-82	0.21184	1.63499	8888	
VI-83	0.11255	0.29326	7.29592	0.53506
VI-84	0.13247	0.51438	4.58337	
VI-85	0.12862	0.76235	24.7027	
VI-86	0.1531	0.17808	4.43831	0.48745
VI-87	0.5411	1.24269		
VI-88	0.21559	1.18558	24.6776	
VI-89	0.13188	0.17139	5.75508	2.04395
VI-90	1.075	3.9664		
VI-91	0.22118	1.23424	9999	
VI-92	0.0835	0.10732	12.9834	1.1583
VI-93	0.10988	0.5602		
VI-94	0.9442			
VI-95	1.0032			
VI-96	0.80335			
VI-97	3.00715			
VI-98	0.13555	0.9859	9999	9999
VI-99	0.06845	0.6166	9999	9999
VI-100	0.32107	0.07427	9.1817	4.89859
VI-101	0.91914			
VI-102	0.18285	0.13496	14.7259	2.7967
VI-103	3.07902			
VI-104	1.98452			
VI-105	10.2998			
VI-106	0.06219	1.19886	9999	9999
VI-107	0.15912	0.07409	8888	0.85644
VI-108	9999			
VI-109	0.13553	2.86926	7777	9999
VI-110	0.08364	0.34532	9999	5.46321
VI-111	0.31375	1.09272		3.43245
VI-112	0.15223	0.77009		1.25566
VI-113	0.6995			
VI-114	0.2095	2.2419	9999	33.19
VI-115	0.8899			
VI-116	0.0311	0.1742	8.101	0.673
VII-1	6.653			
VII-2	36.2228			
VII-3	14.0844	16.5455		

【1 3 7 9】

10

20

30

40

【化 1 1 3】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
VII-4	2.49292	9999		
VII-5	4.12527			
VII-6	0.10208	1.99812	23.4363	3.6535
VII-7	0.50186	3.91608		9999
VII-8	0.39911	8.63335	7777	7777
VII-9	0.24627	2.71965	17.0751	5.34695
VII-10	0.86258			
VII-11	0.60232			
VII-12	0.60208	6.68655		31.7728
VII-13	0.13967	0.38047	7777	1.28577
VII-14	0.10259	0.17683	9.92695	0.87716
VII-15	0.06662	0.12058	13.1417	0.56816
VII-16	0.27544	1.07422		24.3537
VII-17	0.35301	2.09765		6.96416
VII-18	0.22688	0.83852		1.29055
VII-19	0.08753	0.51424	12.53	1.25627
VII-20	0.28603	0.69758		
VII-21	0.54792			
VII-22	0.1114	0.1276	9999	0.84875
VII-23	0.12929	0.16124	61.259	0.59644
VII-24	0.62303			
VII-25	0.21695			
VII-26	0.54544	1.20006		9.26107
VII-27	0.41342	2.05177		6.2489
VII-28	0.0367	0.70906	16.5843	8888
VII-29	0.0476	1.46279	30.5071	38.4779
VII-30	0.0358	0.02682	8.91572	0.70135
VII-31	0.12467	0.17419	9999	7.27828
VII-32	0.1071	0.0321	8888	2.057
VII-33	0.02891	0.01839		
VII-34	0.04504	0.02248		
VII-35	0.0448	0.0461	8888	0.245
VII-36	0.02945	0.11909	82.8107	1.08605
VII-37	0.02814			
VII-38	0.06234	0.41674		
VII-39	0.77157	0.91901		
VII-40	0.23602	6.48486	9999	
VII-41	0.04694	0.26426	9999	9999
VII-42	0.6688	7.28447		45.547
VII-43	0.60291			9999
VII-44	0.03299	0.54552	9.12322	1.22643
VII-45	0.04385	0.28169	4.03246	0.47741

【1 3 8 0】

10

20

30

40

【化 1 1 4】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
VII-46	0.96115			
VII-47	2.67352			
VII-48	0.03083	0.3365	9999	0.66
VII-49	0.03778	0.05493	3.06481	0.57652
VII-50	0.34963	0.85602	4.41963	5.0643
VII-51	0.54109	1.79232		9999
VII-52	47.0815			
VII-53	0.16792	0.48379	5.46124	
VII-54	0.29487	0.59608		64.6261
VII-55	0.18411	0.59857		1.66866
VII-56	0.18495	1.28469		1.92946
VII-57	0.10717	0.8182	10.6982	0.73524
VII-58	0.13577	0.26518		1.09844
VII-59	0.83147	2.98692		
VII-60	0.06501	0.15195	2.60397	0.56965
VII-61	3333.23	0.14031	2.69156	0.35591
VII-62	0.10412	0.14422	9999	0.49561
VII-63	0.23311	0.30064		6.02744
VII-64	0.36258	3.8097		
VII-65	0.38533	3.05525		
VII-66	0.36866	2.87032		
VII-67	0.31467	0.76791		
VII-68	0.81157	1.30092		
VII-69	0.07673	0.69583	7.50321	0.98982
VII-70	0.06542	0.37513	6.47721	2.76015
VII-71	0.14944	0.56875	5.47023	
VII-72	0.08484	0.41516	9.93038	1.18433
VII-73	6.08963	4444.5		
VII-74	4.56128	8888		
VII-75	0.54401			
VII-76	0.67316			
VII-77	0.12407	1.78366		3.53562
VII-78	0.08583	0.6825	9999	8888
VII-79	0.20627	3.20167		7777
VII-80	2.03294			
VII-81	3.07323			
VII-82	0.3126	1.07552		8888
VII-83	0.0775	0.93655		9999
VIII-1	1.58839			
VIII-2	0.1777	0.40901		8.54969
VIII-3	0.15335	1.84224		10.0847
IX-1	0.08928	0.58079	4.88106	1.13251

【1 3 8 1】

10

20

30

40

【化 1 1 5】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
IX-2	0.0795	0.28213	8888	1.76728
IX-3	0.11457			
IX-4	0.12037			
IX-5	0.02962	0.07382	6.09872	1.84617
IX-6	0.08403	0.53531	36.7836	8888
IX-7	0.10867	0.7509	9999	4.73418
IX-8	0.04643	0.12398	5.24218	0.54254
IX-9	8.87638	5016.37		
IX-10	6.40728			
IX-11	0.1146	0.21538	7777	2.23698
IX-12	0.09731	0.11725	7777	3.47525
IX-13	0.13847	0.43042	30.2755	1.84616
IX-14	0.05744	0.65645	3.37992	1.08814
IX-15	0.21708	0.15678	7777	5.36404
IX-16	0.20966	0.22281	7777	2.50539
IX-17	0.1084	0.8151	21.95	1.98
IX-18	0.1684	2.4	55.18	6.659
IX-19	0.1179	1.5963		3.368
IX-20	0.12232	1.79208		2.89558
IX-21	0.2709	2.7359		
IX-22	0.2953	1.59		
IX-23	9.57788			
IX-24	6.33149	38.3916		
IX-25	6.3071			
IX-26	9999			
IX-27	1.37969	7.62931		
IX-28	1.66076	10.0529		
IX-29	3.45769			
IX-30	1.93529	6.79992		
IX-31	1.4025			
IX-32	9999		9999	
IX-33	0.52102			
IX-34	0.58245	0.57557		3.95135
IX-35	0.45471	0.8665	9999	2.09598
IX-36	1.03601		9999	
IX-37	3.70466			
IX-38	2.31392			
IX-39	1.39641			
IX-40	9999		9999	
IX-41	0.13318	6.25787	9999	
IX-42	0.29236	2.17331	9999	

【1 3 8 2】

【化 1 1 6】

化合物	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44
IX-43	0.52347	2.80149		
IX-44	0.22324	0.78907	8.16963	2.93981
IX-45	3.615			
IX-46	0.07388	1.38897	7777	
IX-47	0.22282	2.38854		
IX-48	0.25834	2.62415	9.56437	
IX-49	0.0965	61.8954	9999	
IX-50	0.17891	9999		
IX-51	0.23983	9999		
IX-52	0.11677			
IX-53	0.24002			
IX-54	0.17434	2.47371	9999	
X-1	8.24549			
X-2	1.84451			
X-3	0.34839	1.09444	4.97666	1.3837

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12
A 6 1 K 31/343	(2006.01)	A 6 1 K 31/343
A 6 1 K 31/436	(2006.01)	A 6 1 K 31/436
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 K 31/706	(2006.01)	A 6 1 K 31/706
A 6 1 K 38/00	(2006.01)	A 6 1 K 37/02

(31)優先権主張番号 60/776,636

(32)優先日 平成18年2月24日(2006.2.24)

(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(72)発明者 リー, ホイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 5 1, サンタ クララ, アメジスト ドライブ 2 5 7 6

(72)発明者 ソータ, サンバイア

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 3 6, フレモント, ギーソ コモン 4 5 0 1

(72)発明者 キャロル, デイビッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 3, サンフランシスコ, ドロレス ストリート 8 7, アpartment 1 0 5

(72)発明者 アルガーデ, アンクシュ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, カタマラン ストリート 6 3 9-1

(72)発明者 ツォー, キン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 3 1, サンフランシスコ, マテオ アベニュー 1 4 2

(72)発明者 スラン, アルビンダー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 3 8, フレモント, ブラカウ ロード 3 9 9 0 0, ナンバー 1 9

(72)発明者 クラウ, ジェフリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 6 3, レッドウッド シティ, ベイ ロード 3 5 2 0

(72)発明者 カイム, ホルガー

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 0 7 4 8 1, ワイコフ, ニュートン ロード 3 7 6

- (72)発明者 バーミディパティ, ソマセカー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, フォスター シティ
ブルーバード 888, ナンバーキュー2
- (72)発明者 テイラー, バネッサ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94114, サンフランシスコ, ノエ ストリート 51
8, ナンバー3
- (72)発明者 クーパー, ロビン
アメリカ合衆国 フロリダ 32328-2205, セント ジョージ アイランド, ゴーア
パトレイル 1628
- (72)発明者 シン, ラジンダー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94002, ベルモント, ヒルマン アベニュー 183
2
- (72)発明者 ウォン, ブライアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94022, ロス アルトス, ロス アルトス アベニュー
430

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表2004-535414 (JP, A)
特表2004-517925 (JP, A)
国際公開第2006/074057 (WO, A1)
国際公開第2006/034872 (WO, A1)
国際公開第2005/016893 (WO, A1)
国際公開第2005/012294 (WO, A1)
国際公開第2003/076437 (WO, A1)
国際公開第01/064654 (WO, A1)
国際公開第2003/066601 (WO, A1)
国際公開第2003/078404 (WO, A1)
国際公開第2005/013996 (WO, A1)
国際公開第2004/046118 (WO, A1)
国際公開第02/004429 (WO, A1)
国際公開第2005/012307 (WO, A1)
国際公開第2005/016894 (WO, A1)
国際公開第2005/026130 (WO, A1)
Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005年 4月15日, 15, 1973-1977

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 239/48~42
C07D 403/12
C07D 405/12~14
C07D 409/12
C07D 413/12
C07D 417/12
A61K 31/343~706
A61K 37/02
A61P 43/00
A61P 37/06
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)