

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7527309号

(P7527309)

(45)発行日 令和6年8月2日(2024.8.2)

(24)登録日 令和6年7月25日(2024.7.25)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 0

A 6 1 K 31/519(2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

請求項の数 9 (全996頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-566480(P2021-566480)

(86)(22)出願日 令和2年5月12日(2020.5.12)

(65)公表番号 特表2022-533570(P2022-533570
A)

(43)公表日 令和4年7月25日(2022.7.25)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/032474

(87)国際公開番号 WO2020/231990

(87)国際公開日 令和2年11月19日(2020.11.19)

審査請求日 令和5年5月11日(2023.5.11)

(31)優先権主張番号 62/846,991

(32)優先日 令和1年5月13日(2019.5.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/993,957

(32)優先日 令和2年3月24日(2020.3.24)

最終頁に続く

(73)特許権者 520363742

リレー セラピューティクス, インコー
ポレイテッドアメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
139, ケンブリッジ, ビニー スト
リート 399, セカンド フロア

(73)特許権者 507005252

ディ・イー・ショー リサーチ, エルエ
ルシーD. E. SHAW RESEARCH,
LLCアメリカ合衆国 10036 ニューヨー
ク州 ニューヨーク ウェスト フォーテ
ィーフス ストリート 120 タワー
45 サーティナインス フロア

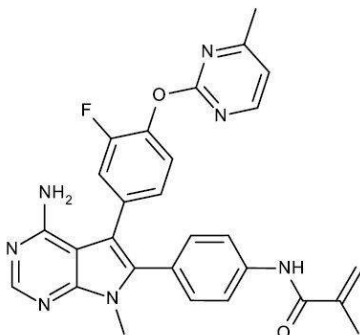
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 F G F R阻害剤およびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

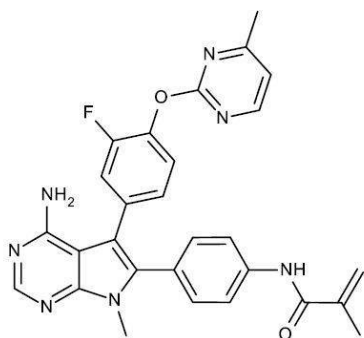
【化501】

である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

F G F R 2により媒介される障害の処置において使用するための薬学的組成物であって、前記薬学的組成物が化合物

【化 5 0 2】



10

、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む、薬学的組成物。

【請求項 3】

前記障害が、胆管がん、肝臓がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、甲状腺がん、胃がん、卵巣がん、直腸がん、子宮内膜がん、または尿路上皮がんである、請求項 2 に記載の使用するための組成物。

【請求項 4】

前記障害が、胆管がんである、請求項 2 に記載の使用するための組成物。

【請求項 5】

前記胆管がんが、肝内胆管癌である、請求項 4 に記載の使用するための組成物。

20

【請求項 6】

前記障害が、肝臓がんである、請求項 2 に記載の使用するための組成物。

【請求項 7】

前記肝臓がんが、肝細胞癌である、請求項 6 に記載の使用するための組成物。

【請求項 8】

前記障害が、肺がんである、請求項 2 に記載の使用するための組成物。

【請求項 9】

前記肺がんが、肺扁平上皮癌または非小細胞肺がんである、請求項 8 に記載の使用するための組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の引用

本願は、米国仮出願第 62 / 846, 991 号（2019 年 5 月 13 日出願）；米国仮出願第 62 / 993, 957 号（2020 年 3 月 24 日出願）；および米国仮出願第 63 / 011, 469 号（2020 年 4 月 17 日出願）の利益を主張する。これらの各々の全体は、本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0 0 0 2】

背景

線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR1、FGFR2、FGFR3、および FGFR4）は、細胞外リガンド結合ドメインおよび細胞内チロシンキナーゼドメインからなる、受容体チロシンキナーゼである。FGF リガンドの結合は、受容体の二量化および細胞内ドメインのコンホメーション変化をもたらす、その結果、キナーゼドメインおよび細胞内テールの細胞内リン酸転移反応を生じさせる。リン酸化された残基は、増殖、生存、分化、移動、および血管新生を含めた細胞挙動をもたらす、下流のシグナル伝達カスケードを促進するアダプタータンパク質のための結合（docking）部位として働く。調節されない FGFR シグナル伝達は、FGFR 遺伝子の増幅または融合、FGFR ミスセンス突然変異、エピジェネティックおよび／または転写レギュレーターの調節不全から生じる受容体

40

50

過剰発現、あるいは腫瘍環境内の FGF リガンドの情報調節を介して起こり得る。FGFR は、多くの細胞型で発現する。従って、異常な FGF R シグナル伝達は、多くの腫瘍の型にわたる腫瘍形成、腫瘍進行、および治療への抵抗性の原因とされている (FGFR シグナル伝達の概説については、N. Turner and R. Grose, Nat. Rev. Cancer 2010, 10:116-129; およびそこに援用される参考文献を参照のこと。)

汎 FGFR 1-3 阻害剤は、多数の FGFR 関連がんにおいて臨床応答を生成しているが、標的化が正確な毒性が、これらの阻害剤の用量を制限している。汎 FGFR 阻害の最も一般的な有害な影響のうちの 1 つは、リン酸塩過剰血症である。ホスフェート再吸収の調節は、FGFR 3 および FGFR 1 により媒介される。従って、FGFR 1 を節約する FGFR 選択的阻害剤が必要とされている (J. Gattineni et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2014, 306:F351-F358; X. Han et al., PLoS One 2016, 11:e0147845)。FGFR 2 遺伝子融合を保有するがん、ならびに FGFR 2 増幅および／または FGFR 2 活性化変異を有するがんは、汎 FGFR 阻害への応答を示しているが、応答の低い速度および持続時間は、毒性により制限されることを示唆する。従って、FGFR 2 選択的阻害剤化合物、ならびにこれらの化合物を用いてがんおよび他の障害を処置する方法が必要とされている (汎 FGFR 1-3 阻害剤および臨床応答の概説については、I. S. Babina and N. C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17:318-332; M. Katoh, Nat. Rev. Clin. Oncol. 2019, 16:105-122; およびそこに援用される参考文献。を参照のこと。)

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【文献】N. Turner and R. Grose, Nat. Rev. Cancer 2010, 10:116-129

【文献】J. Gattineni et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2014, 306:F351-F358

【文献】X. Han et al., PLoS One 2016, 11:e0147845

【文献】I. S. Babina and N. C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17:318-332

【文献】M. Katoh, Nat. Rev. Clin. Oncol. 2019, 16:105-122

【発明の概要】

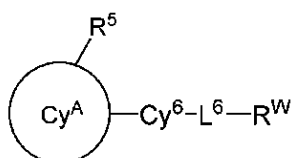
【課題を解決するための手段】

【0004】

要旨

いくつかの実施形態において、本開示は、式 I-1:

【化 1】



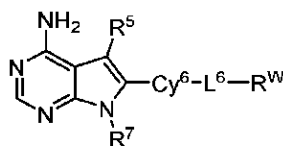
I-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式 I-1 において、 Cy^A 、 Cy^6 、 L^6 、 R^5 、および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0005】

いくつかの実施形態において、本開示は、式 I :

【化 2】



I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式 I において、 Cy^6 、 L^6 、 R^5 、 R^7 、および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

10

【0006】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、または希釈剤を含有する、薬学的組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、本開示の化合物、例えば、式 I-1 の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、または希釈剤を含有する、薬学的組成物を提供する。

【0007】

いくつかの実施形態において、本発明は、FGFR により媒介される障害を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式 I の化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、本発明は、いくつかの実施形態において、本発明は、FGFR により媒介される障害を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、本開示の化合物、例えば、式 I-1 の化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

20

【0008】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I の化合物、またはその合成中間体を提供するためのプロセスを提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、本開示の化合物、例えば、式 I-1 の化合物、またはその合成中間体を提供するためのプロセスを提供する。

30

【0009】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I の化合物を含有する薬学的組成物を提供するためのプロセスを提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、本開示の化合物、例えば、式 I-1 の化合物を含有する薬学的組成物を提供するためのプロセスを提供する。

【発明を実施するための形態】

【0010】

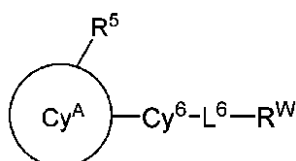
詳細な説明

1. 本発明の特定の実施形態の一般的な説明

本発明の化合物、およびその薬学的組成物は、FGFR2 の阻害剤として有用である。いくつかの実施形態において、本発明は、式 I-1 :

40

【化 3】

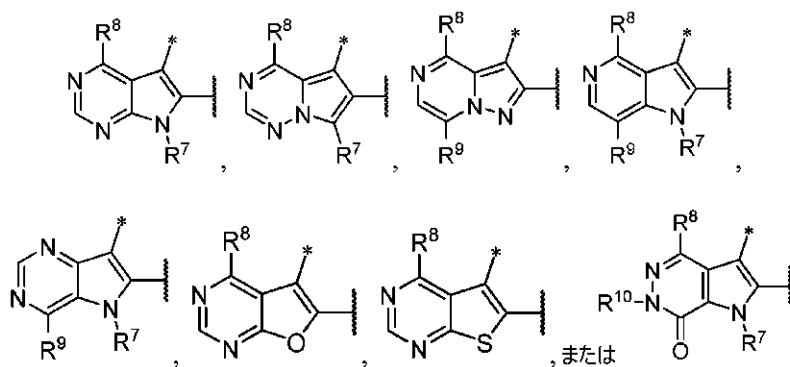


I-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式 I-1 において :

50

Cy^Aは、
【化4】



10

であり、ここで
【化5】



は、R⁵への結合を表し、そして
【化6】



20

は、Cy⁶への結合を表し；

R⁵は、-R^{5A}-L⁵-R^{5B}であり；

R^{5A}は、R^Bの二価ラジカルであり、ここでR^{5A}は、-L⁵-R^{5B}に加えて、m個の例のR^{5C}で置換されており；

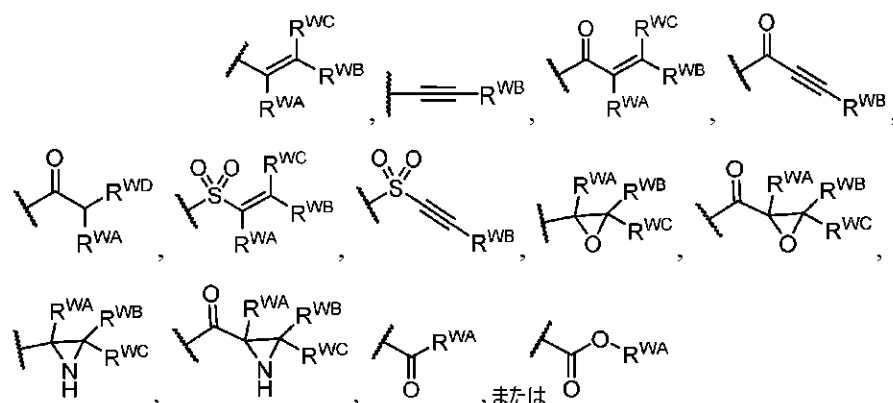
R^{5B}は、水素またはR^Bであり、ここでR^{5B}は、n個の例のR^{5D}で置換されており；

Cy⁶は、フェニレン；二価の飽和もしくは部分不飽和の3員～14員の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する二価の飽和もしくは部分不飽和の3員～14員の複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～14員のヘテロアリーレンであり；ここでCy⁶は、-L⁶-R^Wに加えて、p個の例のR⁶で置換されており；

30

R^Wは、ハロゲン、-CN、

【化7】



40

であり；

R⁶の各例は独立して、R^AまたはR^Bであり、ここでR⁶は、q個の例のR^Cにより置換されているか；あるいは

50

R^6 の2個の例 R^6 の1つの例と R^L の1つの例、 R^6 の1つの例と R^{WA} の1つの例、または R^6 の1つの例と R^{7a} の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する4員～8員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、 r 個の例の R^C で置換されており；

R^7 は、Hまたは R^B であり、ここで R^7 は、 t 個の例の R^{7A} で置換されており；

R^8 は、H、 $-NR_2$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、または1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；

R^9 は、H、 $-NR_2$ 、ハロゲン、または1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；

R^{10} は、H、または1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；

L^5 および L^6 の各々は独立して、共有結合、または $C_{1\sim4}$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の1個または2個のメチレン単位は独立して、 $-CH(R^L)-$ 、 $-C(R^L)_2-$ 、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキレン、3員～6員のヘテロシクロアルキレン、5員～6員のヘテロアリーレン、 $-NH-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^L)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^L)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2N(R^L)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ により必要に応じて置き換えられており；ここでこの $C_{3\sim6}$ シクロアルキレン、3員～6員のヘテロシクロアルキレン、および5員～6員のヘテロアリーレンの各々は、1個の例の R^A または $C_{1\sim6}$ 脂肪族で必要に応じて置換されており；

R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ジウテリウム、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか；あるいは

R^{WA} と R^{WB} 、 R^{WB} と R^{WC} 、 R^{WA} と R^L の1つの例、または R^{WC} と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成し；ここでこの環は、 w 個の例の R^C で置換されており；

R^{WD} は、ハロゲンまたは $-OS(O)_2R$ であり；

R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{7A} 、および R^L の各例は独立して、 R^A または R^B であり、そして u 個の例の R^C で置換されているか；あるいは

R^{5C} の2個の例、 R^{5C} の1個の例と R^{5D} の1個の例、または R^{5D} の2個の例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、 v 個の例の R^C で置換されており；

R^A の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であり；

R^B の各例は独立して、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～1

10

20

30

40

50

0 員の二環式ヘテロアリール環；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1 個～2 個のヘテロ原子を有する3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1 個～4 個のヘテロ原子を有する7 員～12 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり；

R^C の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2F$ 、 $-OS(O)_2F$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1 個～2 個のヘテロ原子を有する3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1 個～4 個のヘテロ原子を有する5 員～6 員のヘテロアリール環から選択され；

10

各 R は独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1 個～2 個のヘテロ原子を有する3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1 個～4 個のヘテロ原子を有する5 員～6 員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは；

20

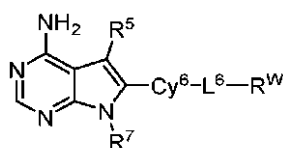
同じ窒素上の2 個の R 基は、これらの間の原子と一緒に、この窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0 個～3 個のヘテロ原子を有する4 員～7 員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成し；

m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 t 、 u 、 v 、および w の各々は独立して、0、1、2、3、または4 である。

【0011】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I：

【化8】



I

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式 I において：

R^5 は、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ であり；

R^{5A} は、 R^B の二価ラジカルであり、ここで R^{5A} は、 $-L^5-R^{5B}$ に加えて、 m 個の例の R^{5C} で置換されており；

R^{5B} は、水素または R^B であり、ここで R^{5B} は、 n 個の例の R^{5D} で置換されており；

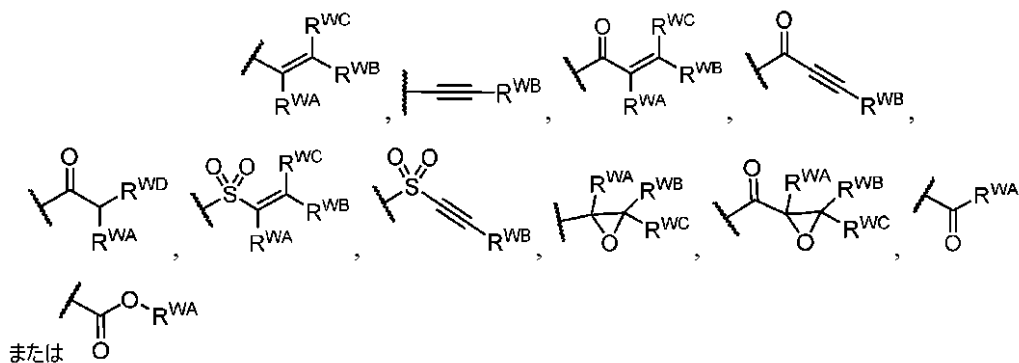
40

Cy^6 は、フェニレン、または1 個～3 個の窒素原子を有する6 員ヘテロアリーレンであり、ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されており；

R^W は、ハロゲン、 $-CN$ 、

50

【化 9】



10

であり；

R^6 の各例は独立して、 R^A または R^B であり、ここで R^6 は、 q 個の例の R^C により置換されているか；あるいは

R^6 の2個の例、または R^6 の1つの例と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、 r 個の例の R^C で置換されており；

R^7 は、Hまたは R^B であり、ここで R^7 は、 t 個の例の R^{7A} で置換されており；

20

L^5 および L^6 の各々は独立して、共有結合、または $C_1 \sim 4$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の1個または2個のメチレン単位は独立して、 $-CH(R^L)-$ 、 $-C(R^L)_2-$ 、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキレン、3員～5員のヘテロシクロアルキレン、5員～6員のヘテロアリーレン、 $-NH-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^L)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^L)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2N(R^L)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ により必要に応じて置き換えられており；

R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか；あるいは

30

R^{WA} と R^{WB} 、 R^{WB} と R^{WC} 、 R^{WA} と R^L の1つの例、または R^{WC} と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成し；

R^{WD} は、ハロゲンまたは $-OS(O)_2R$ であり；

R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{7A} 、および R^L の各例は独立して、 R^A または R^B であり、そして u 個の例の R^C で置換されており；

40

R^A の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であり；

R^B の各例は独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～1

50

0 員の二環式ヘテロアリール環；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり；

R^C の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2F$ 、 $-OS(O)_2F$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択され；

各 R は独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは：

同じ窒素上の 2 個の R 基は、これらの間の原子と一緒に、この窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成し；

m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 t 、および u の各々は独立して、0、1、2、3、または 4 である。

2. 化合物および定義

【0012】

本発明の化合物は、一般的に上述されたものを含み、さらに、本明細書に開示のクラス、サブクラス、および種によって例証される。本明細書において使用する場合、別段指定されていなければ、以下の定義が適用されることになる。この発明の目的のために、元素周期表、CAS バージョン、*Handbook of Chemistry and Physics*、第 75 版に従って、化学元素を特定する。さらに、有機化学の一般的原理は、その全体の内容が参照により本明細書に組み込まれる、「*Organic Chemistry*」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito：1999 年、ならびに「*March's Advanced Organic Chemistry*」、第 5 版、編：Smith, M. B. および March, J.、John Wiley & Sons、New York：2001 年に記載されている。化学名、一般名、および化学構造は、同じ構造を記載するために交換可能に使用され得る。ある化合物が、化学構造と化学名との両方を使用して記載され、そして構造と名前との間に多義性が存在する場合、構造が優勢である。

【0013】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」とは、本明細書中で使用される場合、直鎖（すなわち、非分枝）または分枝鎖の、置換または非置換の、完全飽和であるかまたは 1 個もしくはそれより多くの不飽和単位を含む炭化水素鎖、または完全飽和であるかまたは 1 個もしくはそれより多くの不飽和単位を含むが、芳香族ではない単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素（本明細書中で「炭素環」または「脂環式」とも称される）であって、分子の残部への 1 つの結合点を有するものを意味する。他に特定されない限り、脂肪族基は、1 個～6 個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1 個～5 個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は、1 個～4 個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1 個～3 個の脂肪族炭素原子を

含み、そしてなお他の実施形態において、脂肪族基は、1個～2個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、「脂環式」（または「炭素環」）とは、完全飽和であるかまたは1個もしくはそれより多くの不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残部への1つの結合点を有する、単環式 $C_3 \sim C_6$ 炭化水素をいう。適切な脂肪族基としては、直鎖または分枝鎖の、飽和または不飽和の、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびこれらのハイブリッド（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられるが、これらに限定しない。

【0014】

用語「アルキル」とは、他に示されない限り、本明細書中で使用される場合、直鎖、分枝鎖、単環式部部、もしくは多環式部分、またはこれらの組み合わせを有する一価の脂肪族炭化水素ラジカルをいい、ここでこのラジカルは、直鎖、分枝鎖、単環式部部、もしくは多環式部分、またはこれらの組み合わせの1つまたはそれより多くの炭素で、各炭素において1つまたはそれより多くの置換基で必要に応じて置換されており、ここでこの1つまたはそれより多くの置換基は独立して、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである。「アルキル」基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびノルボルニルなどが挙げられる。

【0015】

用語「低級アルキル」とは、 $C_1 \sim 4$ の直鎖または分枝鎖のアルキル基をいう。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。

【0016】

用語「低級ハロアルキル」とは、1個またはそれより多くのハロゲン原子で置換されている、 $C_1 \sim 4$ の直鎖または分枝鎖のアルキル基をいう。

【0017】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の第四級化形態；あるいは複素環式環の置換可能な窒素（例えば、N（3，4-ジヒドロ-2H-ピロリル）においてのような）、NH（ピロリジニル）においてのような）または NR^+ （N-置換ピロリジニル）においてのような）を含めて）のうちの1つまたはそれより多くを意味する。

【0018】

用語「不飽和」とは、本明細書中で使用される場合、1個またはそれより多くの不飽和単位を有する部分を意味する。

【0019】

本明細書中で使用される場合、用語「 $C_1 \sim 8$ （もしくは $C_1 \sim 6$ 、もしくは $C_1 \sim 4$ ）」の二価の飽和または不飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖」とは、本明細書中で定義されるような、直鎖または分枝鎖の、二価のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、およびアルキニレン鎖をいう。

【0020】

用語「アルキレン」とは、二価のアルキル基をいう。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ であり、ここでnは、正の整数、好ましくは、1～6、1～4、1～3、1～2、または2～3である。置換アルキレン鎖は、1個またはそれより多くのメチレン水素が置換基で置き換えられている、ポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられる。

【0021】

用語「アルケニレン」とは、二価のアルケニル基をいう。置換アルケニレン鎖は、少なくとも1個の二重結合を含み、1個またはそれより多くの水素原子が置換基で置き換えられている、ポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について以下に

10

20

30

40

50

記載されるものが挙げられる。

【0022】

用語「ハロゲン」とは、F、Cl、Br、またはIを意味する。

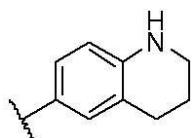
【0023】

単独でか、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリアルオキシアルキル」においてのようにより大きい部分の一部として使用される、用語「アリアル」とは、合計5個～14個の環員を有し、その系内の少なくとも1個の環が芳香族であり、そしてその系内の各環が3個～7個の環員を含む、単環式または二環式の環系をいう。用語「アリアル」は、用語「アリアル環」交換可能に使用され得る。本発明の特定の実施形態において、「アリアル」とは、芳香環系をいい、これには、フェニル、ビフェニル、ナフチル、およびアントラシルなどが挙げられるが、これらに限定されず、これらは、1個またはそれより多くの置換基を有してもよい。

【0024】

用語「ヘテロアリアル」または「ヘテロ芳香族」とは、他に定義されない限り、本明細書中で使用される場合、1個またはそれより多くのヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、および硫黄などの1個～3個のヘテロ原子を含む単環式芳香族の5員～6員環、1個またはそれより多くのヘテロ原子を含むまたは8員～10員の多環式環系をいい、ここでこの多環式環系中の少なくとも1個の環は芳香族であり、そしてこの多環式環系の結合点は、芳香環上の環原子を通る。ヘテロアリアル環は、隣接するラジカルに、炭素または窒素を介して結合し得る。ヘテロアリアルの例としては、フラン、チオフェン、ピロール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、インドールなどが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、他に定義されない限り、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンは、その結合点がベンゾ環を介する場合、例えば：

【化10】



の場合、ヘテロアリアル環である。

【0025】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環式基」とは、他に定義されない限り、飽和もしくは部分不飽和の、3員～10員の単環式、または7員～14員の多環式環系（有橋環もしくは縮合環を含む）であって、その環系が1個～4個のヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、および硫黄を含むものをいう。ヘテロシクリル環は、隣接するラジカルに、炭素または窒素を通して結合し得る。

【0026】

環の文脈における用語「部分不飽和」とは、他に定義されない限り、成分環が、環自体により提供される不飽和度に加えて、少なくとも1つの不飽和度を含むが、芳香族ではない、単環式環、または多環式（例えば、二環式、三環式など）環系中の成分をいう。部分不飽和環の例としては、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン、3-ピロリン、2-チアゾリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。部分不飽和環が多環式環系の一部である場合、この多環式環系中の他の成分環は、飽和であっても、部分不飽和であっても、芳香族であってもよいが、この多環式環系の結合点は、部分不飽和成分環上にある。例えば、他に定義されない限り、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンは、その結合点がピペリジノ環を介する場合、例えば：

10

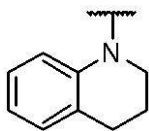
20

30

40

50

【化 1 1】



の場合、部分不飽和環である。

【0 0 2 7】

環の文脈における用語「飽和」とは、他に定義されない限り、単環式環、または多環式環系への結合点である成分環が、環自体により提供される不飽和度に加えて、さらなる不飽和度を含まない、3員～10員の単環式環、または7員～14員の多環式（例えば、二環式、三環式など）環系をいう。単環式飽和環の例としては、アゼチジン、オキセタン、シクロヘキサンなどが挙げられるが、これらに限定されない。飽和環が多環式環系の一部である場合、飽和であっても、部分不飽和であっても、芳香族であってもよいが、この多環式環系の結合点は、飽和成分環上にある。例えば、他に定義されない限り、2-アザスピロ〔3.4〕オクター-6-エンは、その結合点がアゼチジノ環を介する場合、例えば：

【化 1 2】



の場合、飽和環である。

【0 0 2 8】

用語「アルキレン」、「アリーレン」、「シクロアルキレン」、「ヘテロアリーレン」、「ヘテロシクロアルキレン」および他の接尾辞「-イレン」を有する類似の用語は、本明細書中で使用される場合、この接尾辞が修飾する基の二価で結合するバージョンをいう。例えば、「アルキレン」とは、これが結合している基に結合する二価アルキル基である。

【0 0 2 9】

本明細書中で使用される場合、用語「有橋二環式」とは、飽和または部分不飽和の、少なくとも1つの橋を有する、任意の二環式環系（すなわち、炭素環式または複素環式）をいう。IUPACにより定義されるように、「橋」とは、2つの橋頭を接続する複数原子の非分枝鎖、または1つの原子、または原子価結合であり、ここで「橋頭」とは、3つ以上の骨格原子（水素以外）に結合している、その環系の任意の骨格原子である。いくつかの実施形態において、有橋二環式基は、7個～12個の環員、および独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する。このような有橋二環式基は当該分野において周知であり、そして各基が任意の適切な炭素原子または窒素原子において分子の残部に結合する、以下に記載される基が挙げられる。他に特定されない限り、有橋二環式基は、脂肪族基について記載されたような1つ以上の置換基で、必要に応じて置換される。さらに、または代替的に、有橋二環式基の任意の置換可能な窒素は、必要に応じて置換される。例示的な有橋二環式としては：

10

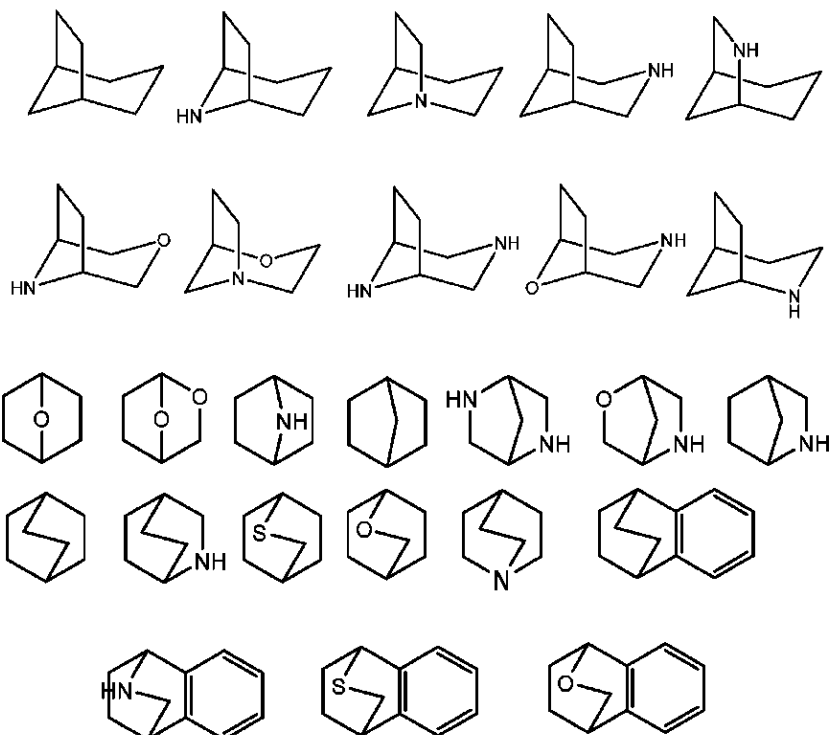
20

30

40

50

【化 1 3】



が挙げられる。

【 0 0 3 0 】

本明細書中に記載されるように、本発明の化合物は、「必要に応じて置換された」部分を含み得る。一般に、用語「置換された」とは、用語「必要に応じて」が先行しようと先行するまいと、指定される部分の１個またはそれより多くの水素が適切な置換基で置き換えられていることを意味する。他に示されない限り、「必要に応じて置換された」基は、適切な置換基をその基の各置換可能な部分に有し得、そして任意の所定の構造中の１個より多くの位置が、特定の群から選択される１個より多くの置換基で置換され得る場合、その置換基は、それぞれの位置において同じであっても異なってもいずれでもよい。本発明により想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な化合物、または化学的に可能な化合物の形成をもたらす組み合わせである。用語「安定な」とは、本明細書中で使用される場合、それらの生成、検出、ならびに特定の実施形態において、本明細書中に開示される目的のうちの１つまたはそれより多くのためのそれらの回収、精製、および使用を可能にする条件に供される場合に、実質的に変化しない化合物をいう。

【 0 0 3 1 】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}Ph$ （これは、 R° で置換され得る）； $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ （これは、 R° で置換され得る）； $-CH=CHPh$ （これは、 R° で置換され得る）； $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$ -ピリジル（これは、 R° で置換され得る）； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)$

$O) (CH_2)_{0 \sim 4} SR^{\circ}; -SC(S)SR^{\circ}; -(CH_2)_{0 \sim 4} SC(O)R^{\circ}; -(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)NR^{\circ}_2; -C(S)NR^{\circ}_2; -C(S)SR^{\circ}; -SC(S)SR^{\circ}; -(CH_2)_{0 \sim 4} OC(O)NR^{\circ}_2; -C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}; -C(O)C(O)R^{\circ}; -C(O)CH_2C(O)R^{\circ}; -C(NOR^{\circ})R^{\circ}; -(CH_2)_{0 \sim 4} SSR^{\circ}; -(CH_2)_{0 \sim 4} S(O)_2R^{\circ}; -(CH_2)_{0 \sim 4} S(O)_2OR^{\circ}; -(CH_2)_{0 \sim 4} OS(O)_2R^{\circ}; -S(O)_2NR^{\circ}_2; -(CH_2)_{0 \sim 4} S(O)R^{\circ}; -N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2; -N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}; -N(OR^{\circ})R^{\circ}; -C(NH)NR^{\circ}_2; -P(O)(OR^{\circ})R^{\circ}; -P(O)R^{\circ}_2; -OP(O)R^{\circ}_2; -OP(O)(OR^{\circ})_2; -SiR^{\circ}_3; -(C_{1 \sim 4} \text{の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン})O-N(R^{\circ})_2$; または $-(C_{1 \sim 4} \text{の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン})C(O)O-N(R^{\circ})_2$ であり、ここで各 R° は、以下で定義されるように置換され得、そして独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5員～6員のヘテロアリール環)、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記定義にかかわらず、 R° の2個の独立した存在は、それらの間にある原子 (単数または複数) と一緒になって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する、3員～12員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式環または二環式環を形成し、これは、以下で定義されるように置換され得る。

10

【0032】

20

R° (R° の2個の独立した存在がこれらの間の原子と一緒にすることにより形成された環) 上の適切な一価置換基は独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}R^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(CH_2)_{0 \sim 2}R^{\bullet}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}C(O)R^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}SR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}NHR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}NR^{\bullet}_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^{\bullet}_3$ 、 $-OSiR^{\bullet}_3$ 、 $-C(O)SR^{\bullet}$ 、 $-(C_{1 \sim 4} \text{の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン})C(O)OR^{\bullet}$ 、または $-SSR^{\bullet}$ であり、ここで各 $R^{\bullet}$ は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合、1個もしくはそれより多くのハロゲンのみで置換されており、そして独立して、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。 R° の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、 $=O$ および $=S$ が挙げられる。

30

【0033】

「必要に応じて置換された」基の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、以下のものが挙げられる： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2 \sim 3}O-$ 、または $-S(C(R^*_2))_{2 \sim 3}S-$ 。ここで R^* の各独立した存在は、水素、以下で定義されるように置換され得る $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する非置換の5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。「必要に応じて置換された」基のビシナルの置換可能な炭素に結合する適切な二価置換基としては、 $-O(CR^*_2)_{2 \sim 3}O-$ が挙げられ、ここで R^* の各独立した存在は、水素、以下で定義されるように置換され得る $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する非置換の5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。

40

【0034】

R^* の脂肪族基上の適切な置換基としては、ハロゲン、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}R^{\bullet}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、

50

—NHR[●]、—NR[●]₂、または—NO₂が挙げられ、ここで各R[●]は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合、1個もしくはそれより多くのハロゲンのみで置換されており、そして独立して、C₁～₄脂肪族、—CH₂Ph、—O(CH₂)₀～₁Ph、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

【0035】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な窒素上の適切な置換基としては、—R[†]、—NR[†]₂、—C(O)R[†]、—C(O)OR[†]、—C(O)C(O)R[†]、—C(O)CH₂C(O)R[†]、—S(O)₂R[†]、—S(O)₂NR[†]₂、—C(S)NR[†]₂、—C(NH)NR[†]₂、または—N(R[†])S(O)₂R[†]が挙げられ；ここで各R[†]は独立して、水素、以下で定義されるように置換され得るC₁～₆脂肪族、非置換—OPh、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する非置換5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記定義にかかわらず、R[†]の2個の独立した存在は、これらの間の原子（単数または複数）と一緒にあって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する、非置換の3員～12員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式環または二環式環を形成する。

【0036】

R[†]の脂肪族基上の適切な置換基は、独立して、ハロゲン、—R[●]、—(ハロR[●])、—OH、—OR[●]、—O(ハロR[●])、—CN、—C(O)OH、—C(O)OR[●]、—NH₂、—NHR[●]、—NR[●]₂、または—NO₂であり、ここで各R[●]は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合、1個もしくはそれより多くのハロゲンのみで置換されており、そして独立して、C₁～₄脂肪族、—CH₂Ph、—O(CH₂)₀～₁Ph、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

【0037】

用語「異性体」とは、本明細書中で使用される場合、同一の化学式を有するが、構造または光学立体配置が異なる、化合物をいう。用語「立体異性体」とは、本明細書中で使用される場合、同じ分子式を有するが、空間内での原子および／または官能基の位置が異なる異性体分子をいい、これらの異性体分子を含む。本化合物の全ての立体異性体（例えば、種々の置換基上の不斉炭素に起因して存在し得るもの）は、エナンチオマー形態およびジアステレオマー形態を含めて、本開示の範囲内であるとみなされる。従って、他に記載されない限り、本化合物の単一の立体化学の異性体、ならびにエナンチオマー、ジアステレオマー、および位置（または配座）異性体の混合物は、本発明の範囲内である。

【0038】

用語「互変異性体」とは、本明細書中で使用される場合、平衡状態で存在し、一方の異性体形態から他方へと容易に転換する、2つまたはそれより多くの構造異性体の1つをいう。互変異性体は、原子価互変異性体およびプロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても公知）を包含することが理解される。原子価互変異性体は、結合電子のうちの数個の位置異性現象による相互変換を含む。プロトン互変異性体は、プロトンの移動による相互変換、例えば、ケト—エノールおよびイミン—エナミン異性現象を含む。他に記載されない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内である。

【0039】

用語「同位体置換」とは、本明細書中で使用される場合、ある原子の、その同位体での置き換えをいう。用語「同位体」とは、本明細書中で使用される場合、自然界において優勢である原子と同じ原子番号を有するが、自然界において優勢である原子の質量数とは異なる質量数（中性子数）を有する原子をいう。同位体置換を有する化合物とは、そこに含まれる少なくとも1個の原子が、その同位体で置き換えられている化合物をいう。その同位体と置き換えられ得る原子としては、水素、炭素、および酸素が挙げられるが、これらに限定されない。水素原子の同位体の例としては、²H（Dとも表される）および³Hが

挙げられる。炭素原子の同位体の例としては、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。酸素原子の同位体の例としては、 ^{18}O が挙げられる。他に記載されない限り、本発明の化合物の全ての同位体置換は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイのプローブとして、または本発明による治療剤として、有用である。特定の実施形態において、例えば、提供される化合物の弾頭 (warhead) 部分 R^{W} は、1つまたはそれより多くのジュウテリウム原子を含む。

【0040】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、およびアレルギー応答などなしで、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するために適切であり、そして合理的な利益／危険比に釣り合う、塩をいう。例示的な薬学的に受容可能な塩は、例えば、Berge, et al. (J. Pharm. Sci. 1977, 66 (1), 1; および Gould, P. L., Int. J. Pharmaceutics 1986, 33, 201-217; (各々が、その全体が本明細書中に参考として援用される) に見出される。

【0041】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、適切な無機酸、無機塩基、有機酸、および有機塩基から誘導される塩が挙げられる。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例は、無機酸 (例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸) または有機酸 (例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸) と形成されたか、あるいはイオン交換などの当該分野において使用される他の方法を使用することによって形成された、アミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが挙げられる。

【0042】

適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $\text{N}^+(\text{C}_1\sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に受容可能な塩は、適切である場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、炭酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成された、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミン陽イオンを含む。

【0043】

薬学的に受容可能な塩はまた、半塩を包含することを意図され、ここで化合物：酸の比は、それぞれ 2 : 1 である。例示的な半塩は、2 個のカルボン酸基を含む酸、例えば、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、グルタル酸、シュウ酸、アジピン酸およびクエン酸から誘導される塩である。他の例示的な半塩は、硫酸などの二プロトン性鉱酸から誘導される塩である。例示的な好ましい半塩としては、ヘミマレイン酸塩、ヘミフマル酸塩、およびヘミコハク酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

本明細書中で使用される場合、用語「約」は、およそ、大まかに、だいたい、または…

の領域を意味するために、本明細書中で使用される。用語「約」が数値範囲に関連して使用される場合、記載される数値の上下の境界を延長することによって、この範囲を修飾する。一般に、用語「約」は、記載される値の数値を、20パーセント上または下の（より高いかまたはより低い）変動で、上下に数値を修飾するために、本明細書中で使用される。

【0045】

「有効量」、「十分な量」または「治療有効量」とは、本明細書中で使用される場合、臨床結果を含めた有利なまたは所望の結果をもたらすために十分な、化合物の量である。従って、有効量は、例えば、FGFR2シグナル伝達に関連する苦痛またはその1つまたはそれより多くの症状の重篤度および／または持続時間を減少させるかまたは軽減するため、FGFR2シグナル伝達に関連する苦痛に関連する状態または症状の進行を防止するため、あるいは別の治療の予防または治療の効果（単数または複数）を増強するかまたは他の方法で改善するために、十分であり得る。有効量はまた、望ましくない副作用を回避するかまたは実質的に減衰させる、化合物の量を包含する。

【0046】

本明細書中で使用される場合、当該分野において十分に理解されるように、「処置」とは、臨床結果を含めた有利なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。有利なまたは所望の臨床結果としては、検出可能であれ検出不可能であれ、1つまたはそれより多くの症状または状態の緩和または軽減、疾患または苦痛の程度の縮小、疾患または苦痛の安定化した（すなわち、悪化しない）状態、疾患または苦痛の拡散の防止、疾患または苦痛の進行の遅延または遅くすること、疾患または苦痛の状態の軽減または一時的緩和、および小康状態（部分的であれ全体であれ）が挙げられ得るが、これらに限定されない。「処置」はまた、処置を受けない場合に期待される生存と比較した場合に生存を延長することを意味し得る。一部の実施形態では、処置は、1つまたは複数の症状が発症した後に施され得る。他の実施形態では、処置は、症状の非存在下で施され得る。例えば、処置は、症状の発症前に、感受性の個体に施され得る（例えば、症状の病歴を考慮しておよび／または遺伝因子もしくは他の感受性因子を考慮して）。処置はまた、症状が消散した後に、例えば、その症状の再発を予防するかまたは遅延させるために、続けられてもよい。

【0047】

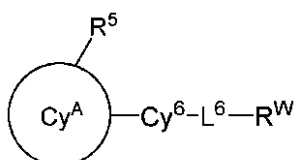
語句「その必要がある」とは、FGFR2シグナル伝達活性に関連する状態、あるいは本開示の化合物および／または組成物により他の方法で軽減され得る状態からの、症状に基づくかまたは無症候性の軽減の必要性をいう。

3. 例示的な実施形態の説明

【0048】

上記のように、いくつかの実施形態において、本発明は、式I-1：

【化14】



I-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式I-1において：

Cy^Aは、

10

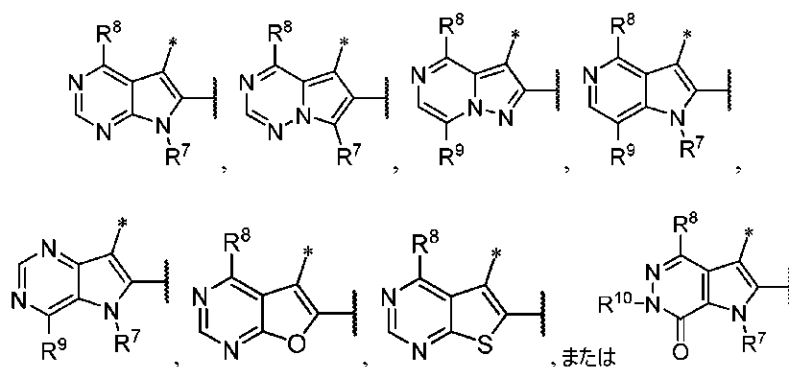
20

30

40

50

【化 1 5】



10

であり、ここで

【化 1 6】

は、 R^5 への結合を表し、そして

【化 1 7】



20

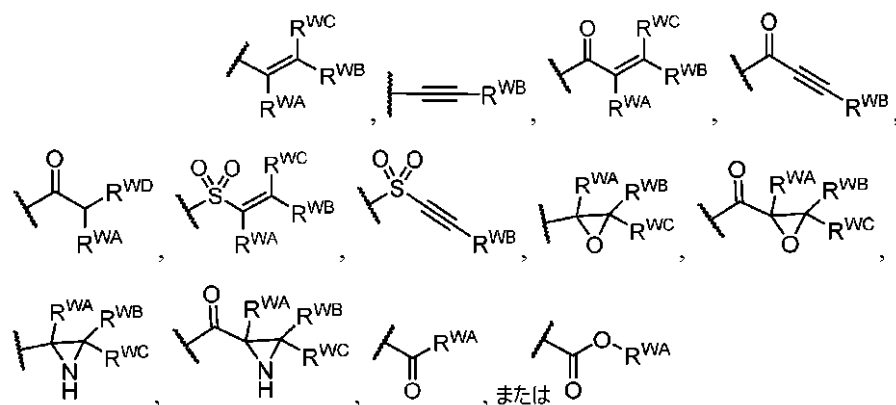
は、 Cy^6 への結合を表し； R^5 は、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ であり； R^{5A} は、 R^B の二価ラジカルであり、ここで R^{5A} は、 $-L^5-R^{5B}$ に加えて、 m 個の例の R^{5C} で置換されており； R^{5B} は、水素または R^B であり、ここで R^{5B} は、 n 個の例の R^{5D} で置換されており；

Cy^6 は、フェニレン；二価の飽和もしくは部分不飽和の 3 員～14 員の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する二価の飽和もしくは部分不飽和の 3 員～14 員の複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～14 員のヘテロアリーレンであり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されており；

30

 R^W は、ハロゲン、 $-CN$ 、

【化 1 8】



40

であり；

 R^6 の各例は独立して、 R^A または R^B であり、ここで R^6 は、 q 個の例の R^C により置換されているか；あるいは R^6 の 2 個の例、 R^6 の 1 つの例と R^L の 1 つの例、 R^6 の 1 つの例と R^{WA} の 1 つの例

50

、または R^6 の 1 つの例と R^{7a} の 1 つの例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、 r 個の例の R^C で置換されており；

R^7 は、H または R^B であり、ここで R^7 は、 t 個の例の R^{7A} で置換されており；

R^8 は、H、 $-NR_2$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、または 1 個～3 個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；

R^9 は、H、 $-NR_2$ 、ハロゲン、または 1 個～3 個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；

R^{10} は、H、または 1 個～3 個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；

L^5 および L^6 の各々は独立して、共有結合、または $C_{1\sim4}$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は独立して、 $-CH(R^L)-$ 、 $-C(R^L)_2-$ 、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキレン、3 員～6 員のヘテロシクロアルキレン、5 員～6 員のヘテロアリーレン、 $-NH-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^L)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^L)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2N(R^L)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ により必要に応じて置き換えられており；ここでこの $C_{3\sim6}$ シクロアルキレン、3 員～6 員のヘテロシクロアルキレン、および 5 員～6 員のヘテロアリーレンの各々は、1 個の例の R^A または $C_{1\sim6}$ 脂肪族で必要に応じて置換されており；

R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ジウテリウム、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択されるか；あるいは

R^{WA} と R^{WB} 、 R^{WB} と R^{WC} 、 R^{WA} と R^L の 1 つの例、または R^{WC} と R^L の 1 つの例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成し；ここでこの環は、 w 個の例の R^C で置換されており；

R^{WD} は、ハロゲンまたは $-OS(O)_2R$ であり；

R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{7A} 、および R^L の各例は独立して、 R^A または R^B であり、そして u 個の例の R^C で置換されているか；あるいは

R^{5C} の 2 個の例、 R^{5C} の 1 個の例と R^{5D} の 1 個の例、または R^{5D} の 2 個の例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、 v 個の例の R^C で置換されており；

R^A の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であり；

R^B の各例は独立して、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 8 員～10 員の二環式ヘテロアリール環；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒

10

20

30

40

50

素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり；

R^C の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2F$ 、 $-OS(O)_2F$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択され；

10

各 R は独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは：

同じ窒素上の 2 個の R 基は、これらの間の原子と一緒に、この窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成し；

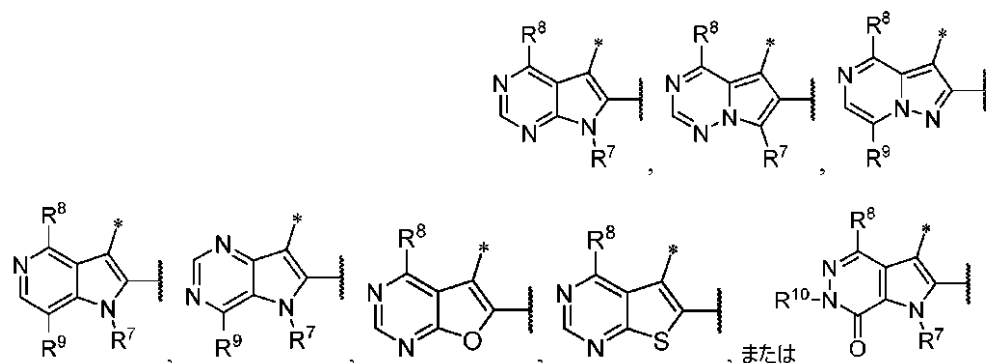
20

m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 t 、 u 、 v 、および w の各々は独立して、0、1、2、3、または 4 である。

【0049】

上で一般的に定義されたように、 Cy^A は、

【化 19】



30

であり、ここで

【化 20】



40

は、 R^5 への結合を表し、そして

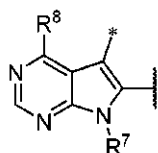
【化 21】



は、 Cy^6 への結合を表す。いくつかの実施形態において、 Cy^A は、

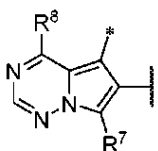
50

【化 2 2】



である。いくつかの実施形態において、C y ^A は、

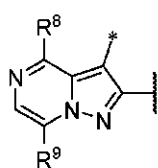
【化 2 3】



10

である。いくつかの実施形態において、C y ^A は、

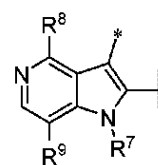
【化 2 4】



20

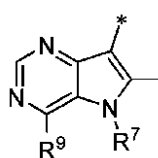
である。いくつかの実施形態において、C y ^A は、

【化 2 5】



である。いくつかの実施形態において、C y ^A は、

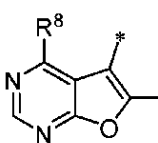
【化 2 6】



30

である。いくつかの実施形態において、C y ^A は、

【化 2 7】

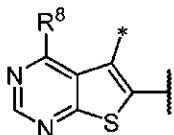


40

である。いくつかの実施形態において、C y ^A は、

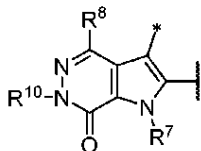
50

【化 2 8】



である。いくつかの実施形態において、C y ^A は、

【化 2 9】

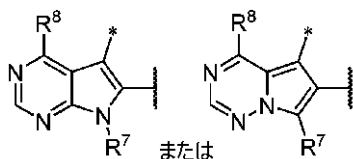


である。

【0 0 5 0】

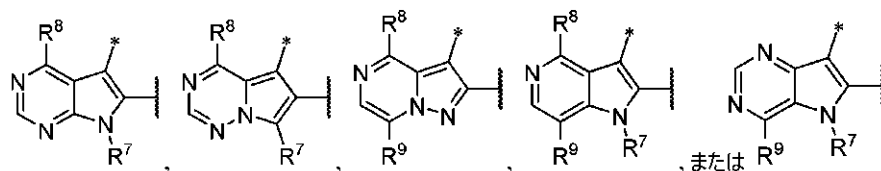
いくつかの実施形態において、C y ^A は、

【化 3 0】



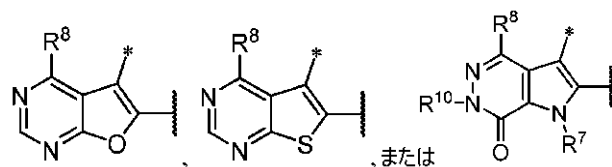
である。いくつかの実施形態において、C y ^A は、

【化 3 1】



である。いくつかの実施形態において、C y ^A は、

【化 3 2】



である。いくつかの実施形態において、C y ^A は、表 1 の化合物に図示される基から選択される。

【0 0 5 1】

上で一般的に定義されたように、C y ⁶ は、フェニレン；二価の飽和もしくは部分不飽和の 3 員～14 員の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する二価の飽和もしくは部分不飽和の 3 員～14 員の複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～14 員のヘテロアリーレンであり；ここで C y ⁶ は、 $-L^6-R^W$ に加えて、p 個の例の R ⁶ で置換されている。

【0 0 5 2】

いくつかの実施形態において、C y ⁶ は、フェニレン；二価の飽和もしくは部分不飽和

の3員～7員の単環式炭素環式環；二価の飽和もしくは部分不飽和の8員～14員の二環式炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する二価の飽和もしくは部分不飽和の3員～7員の単環式複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する二価の飽和もしくは部分不飽和の8員～14員の二環式複素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリーレン；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する9員～10員の二環式ヘテロアリーレンであり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。

【0053】

いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、二価の飽和もしくは部分不飽和の3員～14員の炭素環式環であり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、二価の飽和もしくは部分不飽和の3員～7員の単環式炭素環式環、または二価の飽和もしくは部分不飽和の8員～14員の二環式炭素環式環であり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、二価の飽和もしくは部分不飽和の3員～7員の単環式炭素環式環であり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、二価の飽和もしくは部分不飽和の8員～14員の二環式炭素環式環であり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。

【0054】

いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する二価の飽和もしくは部分不飽和の3員～14員の複素環式環であり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する二価の飽和もしくは部分不飽和の3員～7員の単環式複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する二価の飽和もしくは部分不飽和の8員～14員の二環式複素環式環であり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。

【0055】

いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する二価の飽和もしくは部分不飽和の3員～7員の単環式複素環式環であり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する二価の飽和もしくは部分不飽和の5員～6員の単環式複素環式環であり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、二価のピロリジン環またはジヒドロピロリジン環であり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。

【0056】

いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～14員のヘテロアリーレンであり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリーレン；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する9員～10員の二環式ヘテロアリーレンであり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。

【0057】

いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリーレンであり；こ

10

20

30

40

50

で Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、1 個～2 個の窒素原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロアリーレンであり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、1 個～2 個の窒素原子を有する 5 員の単環式ヘテロアリーレンであり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。

【0058】

いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 9 員～10 員の二環式ヘテロアリーレンであり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、1 個～3 個の窒素原子を有する 9 員～10 員の二環式ヘテロアリーレンであり；ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。

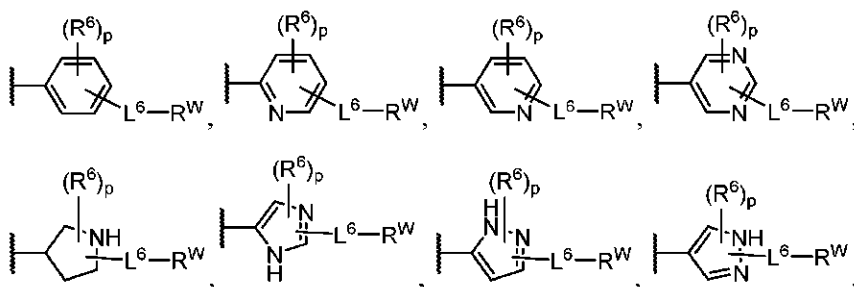
【0059】

いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、表 1 の化合物に図示される基から選択される。

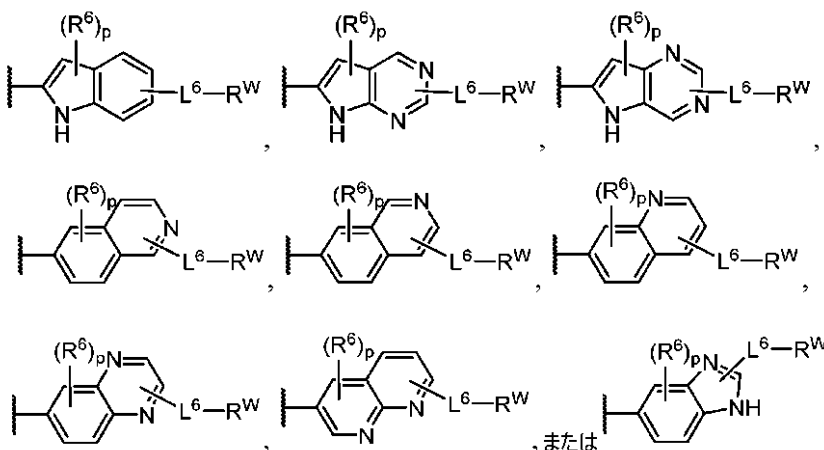
【0060】

いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 3 3】



【化 3 4】



であり、

ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

10

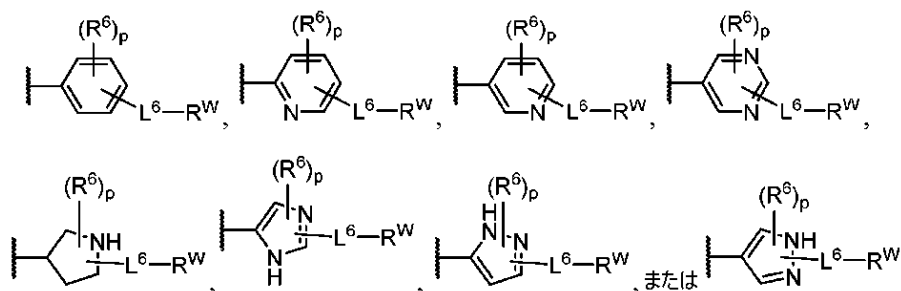
20

30

40

50

【化 3 5】

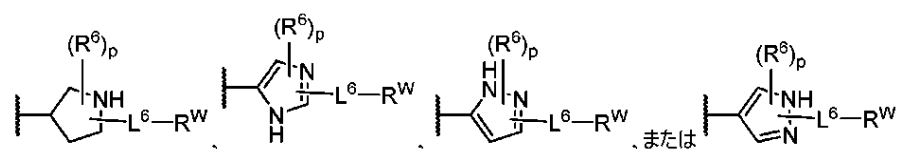


10

であり、

ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 3 6】

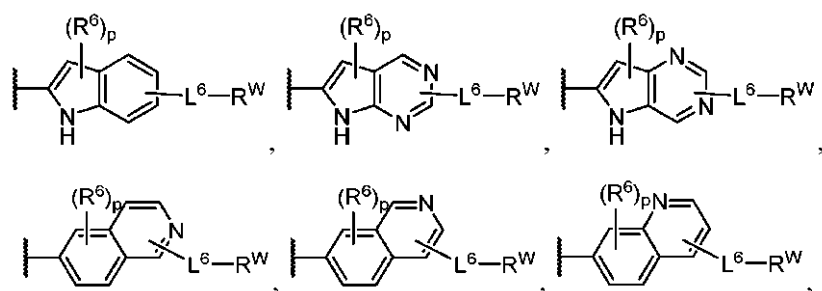


20

であり、

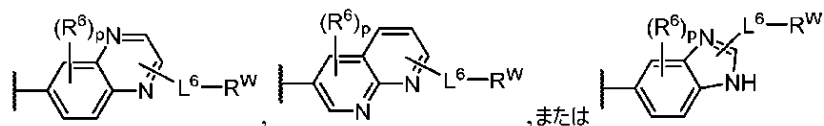
ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 3 7】



30

【化 3 8】



40

であり、

ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0061】

上で一般的に定義されたように、 R^6 の各例は独立して、 R^A または R^B であり、ここで R^6 は、 q 個の例の R^C により置換されているか；あるいは R^6 の 2 個の例、 R^6 の 1 つの例と R^L の 1 つの例、 R^6 の 1 つの例と R^{WA} の 1 つの例、または R^6 の 1 つの例と R^{7a} の 1 つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、 r 個の例の R^C で置換されている。

50

【0062】

いくつかの実施形態において、 R^6 の2個の例、 R^6 の1つの例と R^L の1つの例、 R^6 の1つの例と R^{WA} の1つの例、または R^6 の1つの例と R^{7a} の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する4員～8員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、 r 個の例の R^C で置換されている。

【0063】

いくつかの実施形態において、 R^6 の1つの例と R^{WA} の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する4員～8員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、 r 個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^6 の1つの例と R^{7a} の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する4員～8員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、 r 個の例の R^C で置換されている。

10

【0064】

いくつかの実施形態において、 R^6 の1つの例と R^{7a} の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する4員～8員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、 r 個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^6 の1つの例と R^{7a} の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、1個の窒素原子を有する4員～8員の部分不飽和環を形成し；ここでこの環は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-$ ($C_1\sim 4$ アルキル)、および $-$ ($C_1\sim 4$ アルキル) から独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；ここで各 $C_1\sim 4$ アルキルは、1個、2個、または3個のフルオロで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^6 の1つの例と R^{7a} の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、4員～8員の部分不飽和環を形成する。いくつかの実施形態において、 R^6 の1つの例と R^{7a} の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、1個の窒素原子を有する4員～8員の部分不飽和環を形成する。

20

【0065】

いくつかの実施形態において、各 R^6 は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0066】

上で一般的に定義されたように、 R^8 は、 H 、 $-NR_2$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、または1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^8 は H である。いくつかの実施形態において、 R^8 は $-NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^8 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^8 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^8 は、1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族である。

30

【0067】

いくつかの実施形態において、 R^8 は $-NH_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^8 は $C_1\sim 4$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^8 はメチルである。いくつかの実施形態において、 R^8 は、 $-NH_2$ またはメチルである。いくつかの実施形態において、 R^8 は、表1の化合物に図示される基から選択される。

40

【0068】

上で一般的に定義されたように、 R^9 は、 H 、 $-NR_2$ 、ハロゲン、または1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^9 は H である。いくつかの実施形態において、 R^9 は $-NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^9 は $-NH_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^9 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^9 は、1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_1\sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^9 は $C_1\sim 4$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^9 は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0069】

50

上で一般的に定義されたように、 R^{10} は、H、または1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{10} はHである。いくつかの実施形態において、 R^{10} は、1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{10} は $C_{1\sim4}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{10} はメチルである。いくつかの実施形態において、 R^{10} は、Hまたはメチルである。いくつかの実施形態において、 R^{10} は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0070】

上で一般的に定義されたように、 L^6 は、共有結合、または $C_{1\sim4}$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の1個または2個のメチレン単位は独立して、 $-CH(R^L)-$ 、 $-C(R^L)_2-$ 、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキレン、3員～6員のヘテロシクロアルキレン、5員～6員のヘテロアリーレン、 $-NH-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^L)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^L)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2N(R^L)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ により必要に応じて置き換えられており；ここでこの $C_{3\sim6}$ シクロアルキレン、3員～6員のヘテロシクロアルキレン、および5員～6員のヘテロアリーレンの各々は、1個の例の R^A または $C_{1\sim6}$ 脂肪族で必要に応じて置換されている。

【0071】

いくつかの実施形態において、 L^6 は、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキレン、3員～6員のヘテロシクロアルキレン、または5員～6員のヘテロアリーレンであり、これらの各々は、1個の例の R^A または $C_{1\sim6}$ 脂肪族で必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 L^6 は、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキレン、3員～6員のヘテロシクロアルキレン、または5員～6員のヘテロアリーレンである。

【0072】

いくつかの実施形態において、 L^6 は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0073】

上で一般的に定義されたように、 R^{5C} の各例および R^{5D} は独立して、 R^A または R^B であり、そしてu個の例の R^C で置換されているか；あるいは R^{5C} の2個の例、 R^{5C} の1個の例と R^{5D} の1個の例、または R^{5D} の2個の例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、v個の例の R^C で置換されている。

【0074】

いくつかの実施形態において、 R^{5C} の2個の例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、v個の例の R^C で置換されている。

【0075】

いくつかの実施形態において、 R^{5C} の1個の例と R^{5D} の1個の例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、v個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5C} の1個の例と R^{5D} の1個の例は、これらの間の原子と一緒にあって、v個の例の R^C で置換された3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環を形成する。

【0076】

いくつかの実施形態において、 R^{5D} の2個の例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、v個の例の

R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5D} の2個の例は、これらの間の原子と一緒に、 v 個の例の R^C で置換された3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環を形成する。

【0077】

いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例および R^{5D} は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0078】

上で一般的に定義されたように、 v は、0、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 v は0である。いくつかの実施形態において、 v は1である。いくつかの実施形態において、 v は2である。いくつかの実施形態において、 v は3である。いくつかの実施形態において、 v は4である。いくつかの実施形態において、 v は、0または1である。いくつかの実施形態において、 v は、0、1、または2である。いくつかの実施形態において、 v は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態において、 v は、1または2である。いくつかの実施形態において、 v は、1、2、または3である。いくつかの実施形態において、 v は、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 v は、2または3である。いくつかの実施形態において、 v は、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 v は、3または4である。いくつかの実施形態において、 v は、表1の化合物中に示される値から選択される。

【0079】

上で一般的に定義されたように、 w は、0、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 w は0である。いくつかの実施形態において、 w は1である。いくつかの実施形態において、 w は2である。いくつかの実施形態において、 w は3である。いくつかの実施形態において、 w は4である。いくつかの実施形態において、 w は、0または1である。いくつかの実施形態において、 w は、0、1、または2である。いくつかの実施形態において、 w は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態において、 w は、1または2である。いくつかの実施形態において、 w は、1、2、または3である。いくつかの実施形態において、 w は、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 w は、2または3である。いくつかの実施形態において、 w は、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 w は、3または4である。いくつかの実施形態において、 w は、表1の化合物中に示される値から選択される。

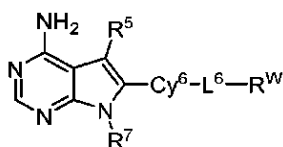
【0080】

いくつかの実施形態において、本発明は、式I-1の化合物を提供し、式I-1において、その可変物の各々は、単独でと組み合わせてとの両方で、下記の式Iまたは式I-2の記載で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0081】

上記のように、いくつかの実施形態において、本発明は、式I-2：

【化39】



I-2

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式I-2において：

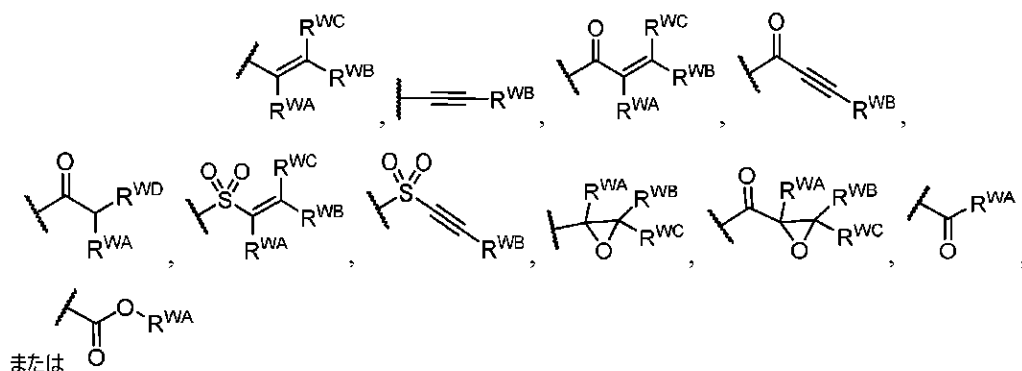
R^5 は、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ であり；

R^{5A} は、 R^B の二価ラジカルであり、ここで R^{5A} は、 $-L^5-R^{5B}$ に加えて、 m 個の例の R^{5C} で置換されており；

R^{5B} は、水素または R^B であり、ここで R^{5B} は、 n 個の例の R^{5D} で置換されており；

Cy^6 は、フェニレン、または1個～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリーレンで

あり、ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されており；
 R^W は、ハロゲン、 $-CN$ 、
 【化 40】



10

であり；

R^6 の各例は独立して、 R^A または R^B であり、ここで R^6 は、 q 個の例の R^C により置換されているか；あるいは

R^6 の 2 個の例、または R^6 の 1 つの例と R^L の 1 つの例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、 r 個の例の R^C で置換されており；

20

R^7 は、 H または R^B であり、ここで R^7 は、 t 個の例の R^{7A} で置換されており；

L^5 および L^6 の各々は独立して、共有結合、または $C_1 \sim 4$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は独立して、 $-CH(R^L)-$ 、 $-C(R^L)_2-$ 、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキレン、3 員～5 員のヘテロシクロアルキレン、5 員～6 員のヘテロアリーレン、 $-NH-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^L)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^L)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2N(R^L)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ により必要に応じて置き換えられており；

30

R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ジュウテリウム、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリアル環から選択されるか；あるいは

R^{WA} と R^{WB} 、 R^{WB} と R^{WC} 、 R^{WA} と R^L の 1 つの例、または R^{WC} と R^L の 1 つの例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成し；

40

R^{WD} は、ハロゲンまたは $-OS(O)_2R$ であり；

R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{7A} 、および R^L の各例は独立して、 R^A または R^B であり、そして u 個の例の R^C で置換されており；

R^A の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であり；

R^B の各例は独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立し

50

て選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロアリアル環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 8 員～10 員の二環式ヘテロアリアル環；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり；

R^C の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2F$ 、 $-OS(O)_2F$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリアル環から選択され；

各 R は独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリアル環から選択されるか、あるいは：

同じ窒素上の 2 個の R 基は、これらの間の原子と一緒にあって、この窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリアル環を形成し；そして

m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 t 、および u の各々は独立して、0、1、2、3、または 4 である。

【0082】

上で一般的に定義されたように、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ジウテリウム、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリアル環から選択されるか；あるいは R^{WA} と R^{WB} 、 R^{WB} と R^{WC} 、 R^{WA} と R^L の 1 つの例、または R^{WC} と R^L の 1 つの例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成する。

【0083】

いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ジウテリウム、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、または $-C(O)N(R)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ジウテリウム、または必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ジウテリウム、 $-C_{1\sim4}$ アルキル、 $-(C_{1\sim4} \text{アルキル})-O-(C_{1\sim4} \text{アルキル})$ 、または $-(C_{1\sim4} \text{アルキル})-N(C_{1\sim4} \text{アルキル})_2$ であり；ここで各 $C_{1\sim4}$ アルキルは、1 個、2 個、または 3 個のフルオロで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ジウテリウム、または 1 個、2 個、もしくは 3 個のフルオロで必要に応じて置換された $-C_{1\sim4}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、およ

び R^{WC} の各々は独立して、水素、ジュウテリウム、または $-C_{1\sim4}$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ジュウテリウム、または $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素またはジュウテリウムである。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は、ジュウテリウムである。

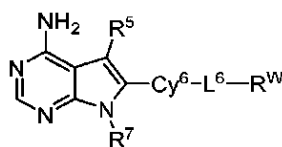
【0084】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 I-2 の化合物を提供し、式 I-2 において、その可変物の各々は、単独でと組み合わせてとの両方で、下記の式 I の記載で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0085】

上記のように、いくつかの実施形態において、本発明は、式 I :

【化 4 1】



I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式 I において :

R^5 は、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ であり ;

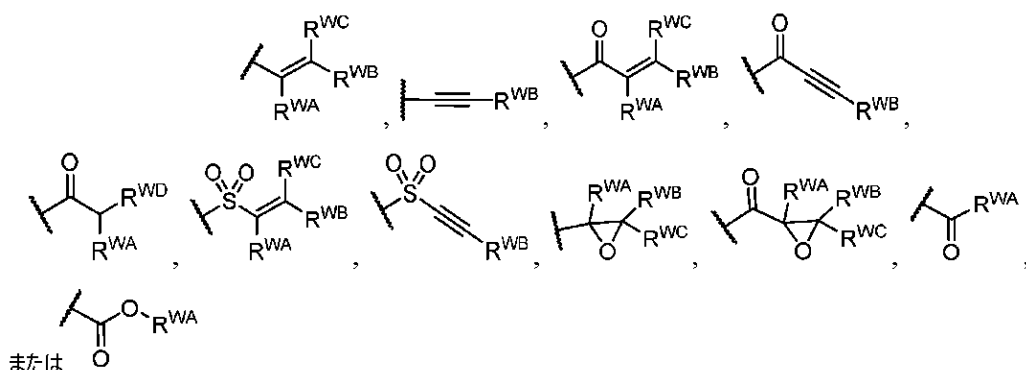
R^{5A} は、 R^B の二価ラジカルであり、ここで R^{5A} は、 $-L^5-R^{5B}$ に加えて、 m 個の例の R^{5C} で置換されており ;

R^{5B} は、水素または R^B であり、ここで R^{5B} は、 n 個の例の R^{5D} で置換されており ;

Cy^6 は、フェニレン、または 1 個 ~ 3 個の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリーレンであり、ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されており ;

R^W は、ハロゲン、 $-CN$ 、

【化 4 2】



または

であり ;

R^6 の各例は独立して、 R^A または R^B であり、ここで R^6 は、 q 個の例の R^C により置換されているか ; あるいは

R^6 の 2 個の例、または R^6 の 1 つの例と R^L の 1 つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 4 員 ~ 7 員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し ; ここでこの環は、 r 個の例の R^C で置換されており ;

R^7 は、 H または R^B であり、ここで R^7 は、 t 個の例の R^{7A} で置換されており ;

L^5 および L^6 の各々は独立して、共有結合、または $C_{1\sim4}$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の 1 個または 2 個のメチレ

ン単位は独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ 、 $\text{C}_3\sim 5$ シクロアルキレン、3員～5員のヘテロシクロアルキレン、5員～6員のヘテロアリーレン、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-$ により必要に応じて置き換えられており；

R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか；あるいは

R^{WA} と R^{WB} 、 R^{WB} と R^{WC} 、 R^{WA} と R^{L} の1つの例、または R^{WC} と R^{L} の1つの例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成し；

R^{WD} は、ハロゲンまたは $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}$ であり；

R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{7A} 、および R^{L} の各例は独立して、 R^{A} または R^{B} であり、そしてu個の例の R^{C} で置換されており；

R^{A} の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{NR})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、または $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ であり；

R^{B} の各例は独立して、 $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環；3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり；

R^{C} の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{F}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{NR})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択され；

各Rは独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $\text{C}_1\sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは；

同じ窒素上の2個のR基は、これらの間の原子と一緒にあって、この窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～3個のヘテロ原子を有する4員～7

10

20

30

40

50

員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成し；そして

m、n、p、q、r、t、およびuの各々は独立して、0、1、2、3、または4である。

【0086】

上で一般的に定義されたように、 R^5A は、 R^B の二価ラジカルであり、ここで R^5A は、 $-L^5-R^5B$ に加えて、m個の例の R^5C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^5A は、 $-L^5-R^5B$ に加えて、m個の例の R^5C で置換された二価の $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^5A は、 $-L^5-R^5B$ に加えて、m個の例の R^5C で置換されたフェニレンである。いくつかの実施形態において、 R^5A は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリーレン環であり； $-L^5-R^5B$ に加えて、m個の例の R^5C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^5A は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリーレン環であり； $-L^5-R^5B$ に加えて、m個の例の R^5C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^5A は、 $-L^5-R^5B$ に加えて、m個の例の R^5C で置換された二価の3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環である。いくつかの実施形態において、 R^5A は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する二価の3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環であり； $-L^5-R^5B$ に加えて、m個の例の R^5C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^5A は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する二価の7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり； $-L^5-R^5B$ に加えて、m個の例の R^5C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^5A は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0087】

上で一般的に定義されたように、 L^5 は、共有結合、または $C_{1\sim4}$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の1個または2個のメチレン単位は独立して、 $-CH(R^L)-$ 、 $-C(R^L)_2-$ 、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキレン、3員～5員のヘテロシクロアルキレン、5員～6員のヘテロアリーレン、 $-NH-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^L)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^L)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2N(R^L)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ により必要に応じて置き換えられている。いくつかの実施形態において、 L^5 は共有結合である。いくつかの実施形態において、 L^5 は、 $C_{1\sim4}$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の1個または2個のメチレン単位は独立して、 $-CH(R^L)-$ 、 $-C(R^L)_2-$ 、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキレン、3員～5員のヘテロシクロアルキレン、5員～6員のヘテロアリーレン、 $-NH-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^L)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^L)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2N(R^L)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ により必要に応じて置き換えられている。

【0088】

いくつかの実施形態において、 L^5 は、 $C_{1\sim2}$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の1個または2個のメチレン単位は独立して、 $-CH(R^L)-$ 、 $-C(R^L)_2-$ 、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキレン、3員～5員のヘテロシクロアルキレン、5員～6員のヘテロアリーレン、 $-NH-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^L)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^L)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2N(R^L)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ により必要に応じて置き換えられている。いくつかの実施

10

20

30

40

50

形態において、 L^5 は、 $C_1 \sim 2$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の1個または2個のメチレン単位は独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、または $-C(O)N(R^L)-$ により必要に応じて置き換えられている。

【0089】

いくつかの実施形態において、 L^5 は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、または $-C(O)N(R^L)-$ である。いくつかの実施形態において、 L^5 は $-O-$ である。いくつかの実施形態において、 L^5 は $-C(O)-$ である。いくつかの実施形態において、 L^5 は $-C(O)NH-$ である。いくつかの実施形態において、 L^5 は $-C(O)N(R^L)-$ である。いくつかの実施形態において、 L^5 は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0090】

上で一般的に定義されたように、 R^{5B} は、水素または R^B であり、ここで R^{5B} は、 n 個の例の R^{5D} で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5B} は水素である。いくつかの実施形態において、 R^{5B} は、 n 個の例の R^{5D} で置換された R^B である。いくつかの実施形態において、 R^{5B} は、 n 個の例の R^{5D} で置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{5B} は、 n 個の例の R^{5D} で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、 R^{5B} は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環であり； n 個の例の R^{5D} で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5B} は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環であり； n 個の例の R^{5D} で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5B} は、 n 個の例の R^{5D} で置換された3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環である。いくつかの実施形態において、 R^{5B} は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環であり； n 個の例の R^{5D} で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5B} は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり； n 個の例の R^{5D} で置換されている。

【0091】

いくつかの実施形態において、 R^{5B} は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～6員の飽和または部分不飽和の単環式複素環式環であり； n 個の例の R^{5D} で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5B} は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員の単環式ヘテロアリール環であり； n 個の例の R^{5D} で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5B} は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する6員の単環式ヘテロアリール環であり； n 個の例の R^{5D} で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5B} は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0092】

上で一般的に定義されたように、 R^{5C} の各例は独立して、 R^A または R^B であり、そして u 個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は R^A である。いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-OC(O)R$ 、および $-N(R)C(O)R$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、および $-C(O)NR_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、および $-C(O)N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ から選択され；ここで各 $C_1 \sim 4$ アルキルは、1個、2個、または3個のハロゲンで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-(C_1 \sim$

4 アルキル)、および $-C(O)N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ から選択される。

【0093】

いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は R^B であり、ここで R^{5C} は、 u 個の例の R^C により置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は R^B であり、ここで R^{5C} は、1 個の例の R^C により置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロアリール環；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環から選択され；これらの各々は、 u 個の例の R^C により必要に応じて置換されている。

10

【0094】

いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環から選択され；これらの各々は、 u 個の例の R^C により必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は独立して、1 個の例の R^C により必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族；3 員～5 員の飽和炭素環式環；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個のヘテロ原子を有する 3 員～5 員の飽和単環式複素環式環から選択され；これらの各々は、1 個、2 個、または 3 個のハロゲンで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は独立して、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、または $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ の 1 個の例により必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アルキル；3 員～5 員の飽和炭素環式環；ならびに 1 個の酸素原子を有する 3 員～5 員の飽和単環式複素環式環から選択され；これらの各々は、1 個、2 個、または 3 個のフルオロまたはクロロで必要に応じて置換されている。

20

【0095】

いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、ならびに各々が u 個の例の R^C により必要に応じて置換されている以下の基： $C_1 \sim 6$ 脂肪族；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、ならびに各々が 1 個、2 個、または 3 個のハロゲンで必要に応じて置換されている以下の基： $-O-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、1 個の例の R^C により必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族；3 員～5 員の飽和炭素環式環；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個のヘテロ原子を有する 3 員～5 員の飽和単環式複素環式環から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{5C} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、ならびに各々が 1 個、2 個、または 3 個のフルオロまたはクロロで必要に応じて置換されている以下の基： $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、または $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ の 1 個の例により必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ アルキル；3 員～5 員の飽和炭素環式環；および 1 個の酸素原子を有する 3 員～5 員の飽和単環式複素環式環から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{5C} は、表 1 の化合物に図示される基から選択される。

30

40

【0096】

上で一般的に定義されたように、 R^{5D} の各例は独立して、 R^A または R^B であり、そして u 個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は R^A である。いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-OC(O)R$ 、および $-N(R)C(O)R$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、および $-C(O)NR_2$ から選択される

50

。いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、および $-C(O)N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$ から選択され；ここで各 $C_{1\sim4}\text{アルキル}$ は、1個、2個、または3個のハロゲンで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、および $-C(O)N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$ から選択される。

【0097】

いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は R^B であり、ここで R^{5D} は、 u 個の例の R^C により置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は R^B であり、ここで R^{5D} は、1個の例の R^C により置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は独立して、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環；3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環から選択され；これらの各々は、 u 個の例の R^C により必要に応じて置換されている。

10

【0098】

いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は独立して、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族；3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環から選択され；これらの各々は、 u 個の例の R^C により必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は独立して、1個の例の R^C により必要に応じて置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族；3員～5員の飽和炭素環式環；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個のヘテロ原子を有する3員～5員の飽和単環式複素環式環から選択され；これらの各々は、1個、2個、または3個のハロゲンで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は独立して、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、または $-N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$ の1個の例により必要に応じて置換された $C_{1\sim4}\text{アルキル}$ ；3員～5員の飽和炭素環式環；ならびに1個の酸素原子を有する3員～5員の飽和単環式複素環式環から選択され；これらの各々は、1個、2個、または3個のフルオロまたはクロロで必要に応じて置換されている。

20

【0099】

いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、ならびに各々が u 個の例の R^C により必要に応じて置換されている以下の基： $C_{1\sim6}$ 脂肪族；3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、ならびに各々が1個、2個、または3個のハロゲンで必要に応じて置換されている以下の基： $-O-(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$ 、1個の例の R^C により必要に応じて置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族；3員～5員の飽和炭素環式環；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個のヘテロ原子を有する3員～5員の飽和単環式複素環式環から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{5D} の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$ 、ならびに各々が1個、2個、または3個のフルオロまたはクロロで必要に応じて置換されている以下の基： $-OH$ 、 $-O-(C_{1\sim4}\text{アルキル})$ 、または $-N(C_{1\sim4}\text{アルキル})_2$ の1個の例により必要に応じて置換された $C_{1\sim4}\text{アルキル}$ ；3員～5員の飽和炭素環式環；ならびに1個の酸素原子を有する3員～5員の飽和単環式複素環式環から選択される。いくつかの実施形態において、 R^{5D} は、表1の化合物に図示される基から選択される。

30

40

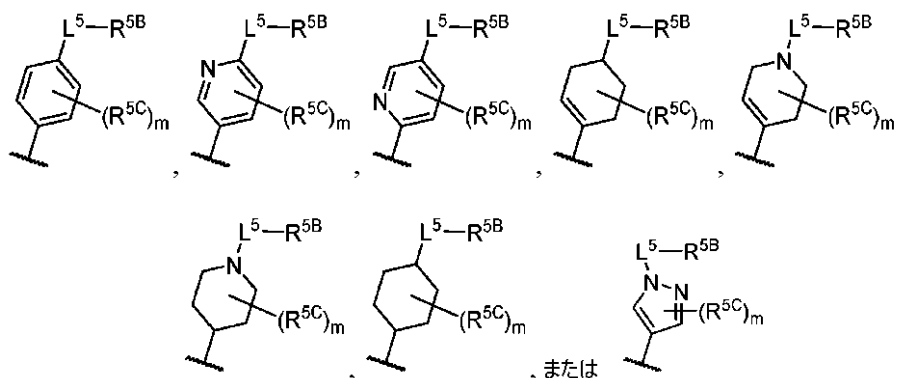
【0100】

上で一般的に定義されたように、いくつかの実施形態において、本発明は、式Iの化合物を提供し、式Iにおいて、 R^5 は、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ である。いくつかの実施形態

50

において、 R^5 （すなわち、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ が一緒になったもの）は：

【化 4 3】



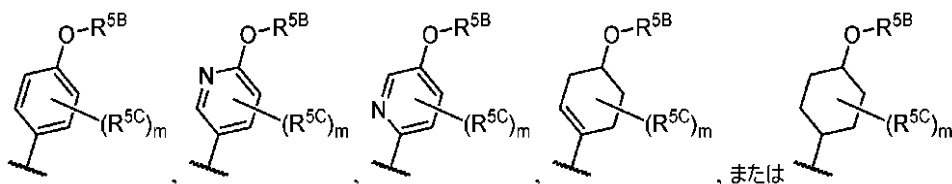
10

であり、ここで L^5 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、および m の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されたとおりである。

【0101】

いくつかの実施形態において、 R^5 （すなわち、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ が一緒になったもの）は：

【化 4 4】



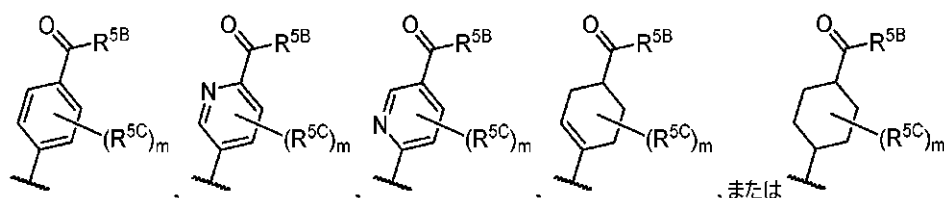
20

であり、ここで R^{5B} 、 R^{5C} 、および m の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されたとおりである。

【0102】

いくつかの実施形態において、 R^5 （すなわち、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ が一緒になったもの）は：

【化 4 5】



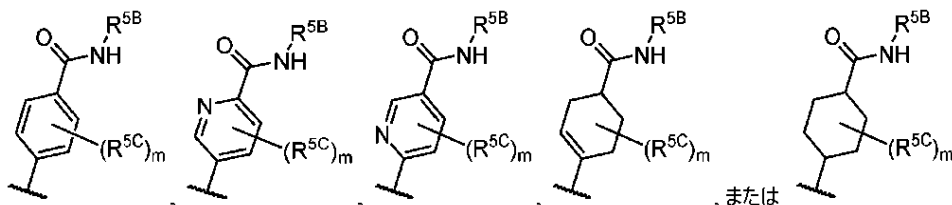
30

であり、ここで R^{5B} 、 R^{5C} 、および m の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されたとおりである。

【0103】

いくつかの実施形態において、 R^5 （すなわち、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ が一緒になったもの）は：

【化 4 6】



40

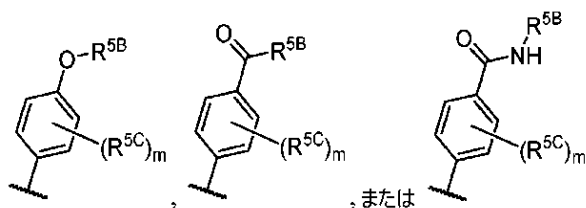
50

であり、ここで R^{5B} 、 R^{5C} 、および m の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0104】

いくつかの実施形態において、 R^5 （すなわち、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ が一緒になったもの）は：

【化47】



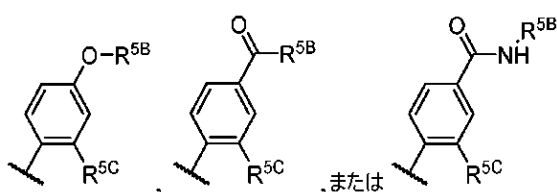
10

であり、ここで R^{5B} 、 R^{5C} 、および m の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0105】

いくつかの実施形態において、 R^5 （すなわち、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ が一緒になったもの）は：

【化48】



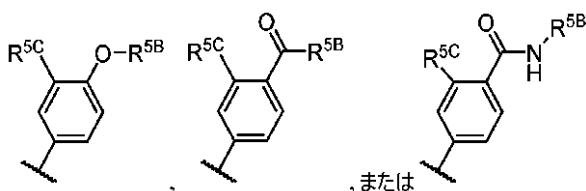
20

であり、ここで R^{5B} および R^{5C} の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0106】

いくつかの実施形態において、 R^5 （すなわち、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ が一緒になったもの）は：

【化49】



30

であり、ここで R^{5B} および R^{5C} の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0107】

いくつかの実施形態において、 R^5 （すなわち、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ が一緒になったもの）は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0108】

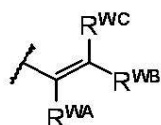
上で一般的に定義されたように、 Cy^6 は、フェニレン、または1個～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリーレンであり、ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて p 個の例の R^6 で置換されたフェニレンである。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、1個～3個の窒素原子を有する6員ヘテロアリーレンであり、ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されている。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、1個～2個の窒素原子を有し、 $-L^6-R^W$ に加えて p 個の例の R^6 で置換された6員

40

50

ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、1個の窒素原子を有し、 $-L^6-R^W$ に加えてp個の例の R^6 で置換された6員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、2個の窒素原子を有し、 $-L^6-R^W$ に加えてp個の例の R^6 で置換された6員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、2個の窒素原子を有し、 $-L^6-R^W$ のみで置換された6員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、1個～2個の窒素原子を有し、 $-L^6-R^W$ に加えてp個の例の R^6 で置換された6員ヘテロアリーレンであり、ここで L^6 は共有結合であり、そして $-R^W$ は、 $-CN$ または

【化50】



である。いくつかの実施形態において、 Cy^6 は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0109】

上で一般的に定義されたように、 R^6 の各例は独立して、 R^A または R^B であり、ここで R^6 は、q個の例の R^C により置換されているか；あるいは R^6 の2個の例、または R^6 の1つの例と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、r個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は独立して、 R^A または R^B であり、ここで R^6 は、q個の例の R^C により置換されている。

【0110】

いくつかの実施形態において、 R^6 の2個の例、または R^6 の1つの例と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、r個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^6 の2個の例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、r個の例の R^C で置換されている。

【0111】

いくつかの実施形態において、 R^6 の1つの例と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、r個の例の R^C で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^6 の1つの例と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、1個の窒素原子を有する4員～7員の部分不飽和環を形成し；ここでこの環は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-(C_1\sim 4\text{アルキル})$ 、および $-(C_1\sim 4\text{アルキル})$ から独立して選択される1個、2個、または3個の置換基が必要に応じて置換されており；ここで各 $C_1\sim 4\text{アルキル}$ は、1個、2個、または3個のフルオロで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^6 の1つの例と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、1個の窒素原子を有する4員～7員の部分不飽和環を形成する。

【0112】

いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は R^A である。いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-OC(O)R$ 、および $-N(R)C(O)R$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、および $-C(O)NR_2$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^6

の各例は独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、および $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ ($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)₂ から選択され；ここで各 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルは、1 個、2 個、または 3 個のハロゲンで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、および $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ ($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)₂ から選択される。

【0113】

いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は R^B であり、ここで R^6 は、 q 個の例の R^C により置換されている。いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は R^B であり、ここで R^6 は、1 個の例の R^C により置換されている。いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は独立して、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロアリール環；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環から選択され；これらの各々は、 q 個の例の R^C により必要に応じて置換されている。

10

【0114】

いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は独立して、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環から選択され；これらの各々は、 q 個の例の R^C により必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は独立して、1 個の例の R^C により必要に応じて置換された $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族；3 員～5 員の飽和炭素環式環；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個のヘテロ原子を有する 3 員～5 員の飽和単環式複素環式環から選択され；これらの各々は、1 個、2 個、または 3 個のハロゲンで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は独立して、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、または $-\text{N}$ ($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)₂ の 1 個の例により必要に応じて置換された $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル；3 員～5 員の飽和炭素環式環；ならびに 1 個の酸素原子を有する 3 員～5 員の飽和単環式複素環式環；から選択されこれらの各々は、1 個、2 個、または 3 個のフルオロまたはクロロで必要に応じて置換されている。

20

【0115】

いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、ならびに各々が q 個の例の R^C により必要に応じて置換されている以下の基： $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環から選択される。いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、ならびに各々が 1 個、2 個、または 3 個のハロゲンで必要に応じて置換されている以下の基： $-\text{O}-$ ($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ ($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)₂、1 個の例の R^C により必要に応じて置換された $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族；3 員～5 員の飽和炭素環式環；ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個のヘテロ原子を有する 3 員～5 員の飽和単環式複素環式環から選択される。いくつかの実施形態において、 R^6 の各例は独立して、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}$ ($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)₂、ならびに各々が 1 個、2 個、または 3 個のフルオロまたはクロロで必要に応じて置換されている以下の基： $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)、または $-\text{N}$ ($\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル)₂ の 1 個の例により必要に応じて置換された $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル；3 員～5 員の飽和炭素環式環；ならびに 1 個の酸素原子を有する 3 員～5 員の飽和単環式複素環式環から選択される。いくつかの実施形態において、 R^6 は、表 1 の化合物に図示される基から選択される。

30

40

【0116】

上で一般的に定義されたように、 L^6 は、共有結合、または $\text{C}_{1\sim 4}$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^L)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^L)_2-$ 、 $\text{C}_{3\sim 5}$ シクロアルキレ

50

ン、3員～5員のヘテロシクロアルキレン、5員～6員のヘテロアリーレン、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-$ により必要に応じて置き換えられている。いくつかの実施形態において、 L^6 は共有結合である。いくつかの実施形態において、 L^6 は、 $\text{C}_1 \sim 4$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の1個または2個のメチレン単位は独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ 、 $\text{C}_3 \sim 5$ シクロアルキレン、3員～5員のヘテロシクロアルキレン、5員～6員のヘテロアリーレン、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-$ により必要に応じて置き換えられている。

【0117】

いくつかの実施形態において、 L^6 は、 $\text{C}_1 \sim 2$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の1個または2個のメチレン単位は独立して、 $-\text{CH}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{\text{L}})_2-$ 、 $\text{C}_3 \sim 5$ シクロアルキレン、3員～5員のヘテロシクロアルキレン、5員～6員のヘテロアリーレン、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-$ により必要に応じて置き換えられている。いくつかの実施形態において、 L^6 は、 $\text{C}_1 \sim 2$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の1個のメチレン単位は、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ により必要に応じて置き換えられている。

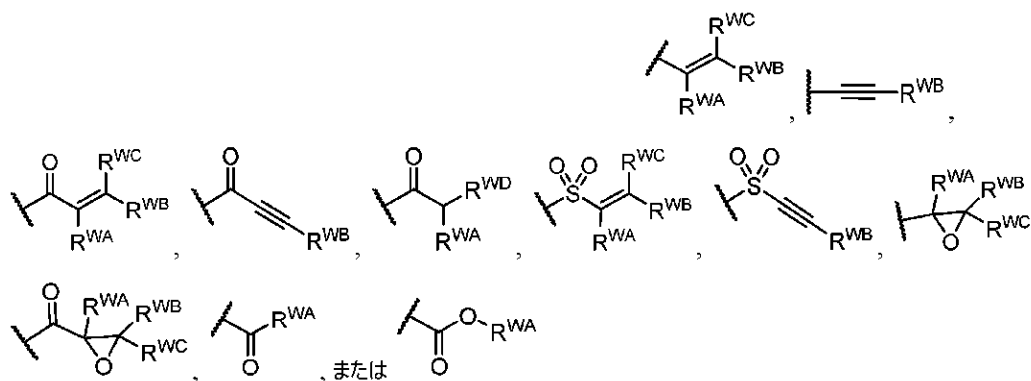
【0118】

いくつかの実施形態において、 L^6 は、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ である。いくつかの実施形態において、 L^6 は $-\text{NH}-$ である。いくつかの実施形態において、 L^6 は $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ である。いくつかの実施形態において、 L^6 は、 $-\text{NH}-$ または $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ である。いくつかの実施形態において、 L^6 は $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ である。いくつかの実施形態において、 L^6 は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0119】

上で一般的に定義されたように、 R^{W} は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、

【化51】



である。いくつかの実施形態において、 R^{W} は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、

10

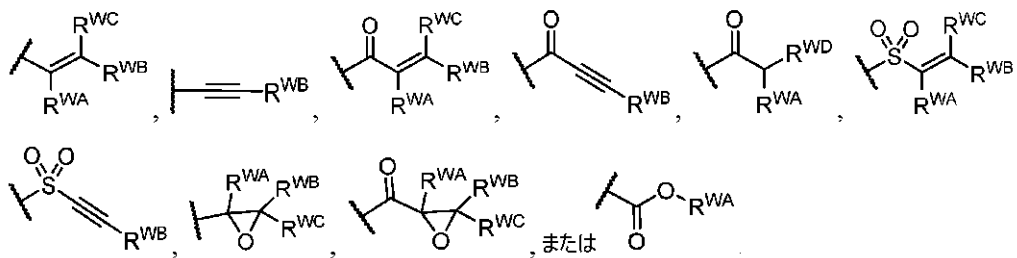
20

30

40

50

【化 5 2】



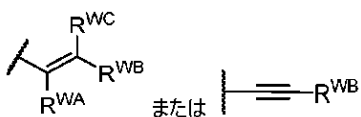
である。

10

【0 1 2 0】

いくつかの実施形態において、R^Wはハロゲンである。いくつかの実施形態において、R^Wは-CNである。いくつかの実施形態において、R^Wは、

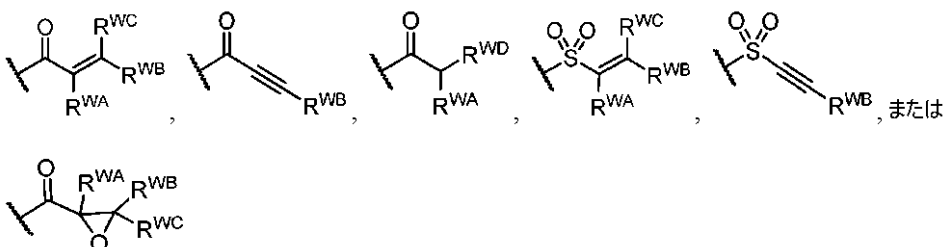
【化 5 3】



である。いくつかの実施形態において、R^Wは、

【化 5 4】

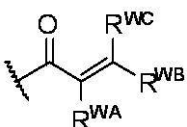
20



である。いくつかの実施形態において、R^Wは、

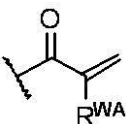
【化 5 5】

30



である。いくつかの実施形態において、R^Wは、

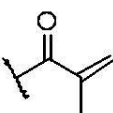
【化 5 6】



40

である。いくつかの実施形態において、R^Wは、

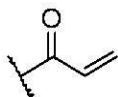
【化 5 7】



である。いくつかの実施形態において、R^Wは、

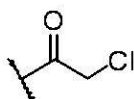
50

【化 5 8】



である。いくつかの実施形態において、 R^W は、

【化 5 9】



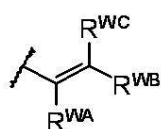
10

である。

【0 1 2 1】

いくつかの実施形態において、 R^W は、

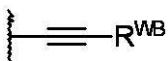
【化 6 0】



20

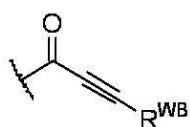
である。いくつかの実施形態において、 R^W は、

【化 6 1】



である。いくつかの実施形態において、 R^W は、

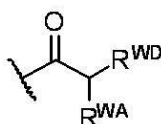
【化 6 2】



30

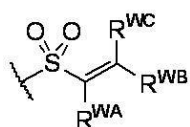
である。いくつかの実施形態において、 R^W は、

【化 6 3】



である。いくつかの実施形態において、 R^W は、

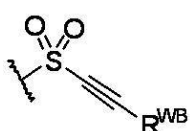
【化 6 4】



40

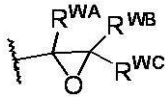
である。いくつかの実施形態において、 R^W は、

【化 6 5】

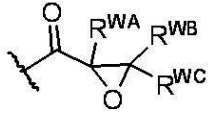


50

である。いくつかの実施形態において、 R^W は、
【化 6 6】

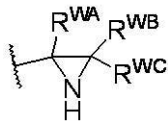


である。いくつかの実施形態において、 R^W は、
【化 6 7】

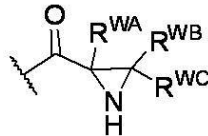


10

である。いくつかの実施形態において、 R^W は、
【化 6 8】

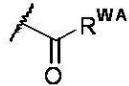


である。いくつかの実施形態において、 R^W は、
【化 6 9】



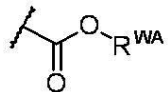
20

である。いくつかの実施形態において、 R^W は、
【化 7 0】



30

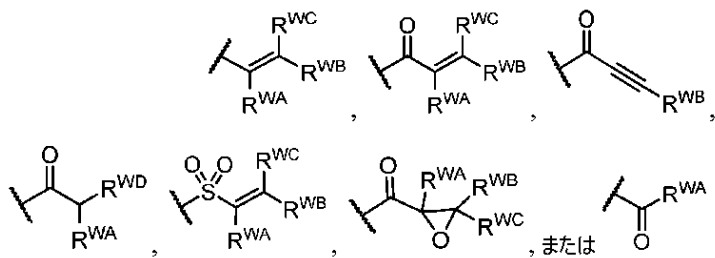
である。いくつかの実施形態において、 R^W は、
【化 7 1】



である。
【0 1 2 2】

いくつかの実施形態において、 R^W は、 $-CN$ 、
【化 7 2】

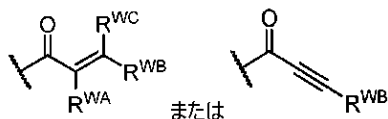
40



である。いくつかの実施形態において、 R^W は、

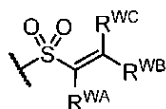
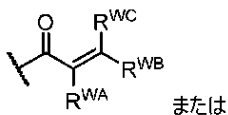
50

【化 7 3】



である。いくつかの実施形態において、 R^W は、

【化 7 4】

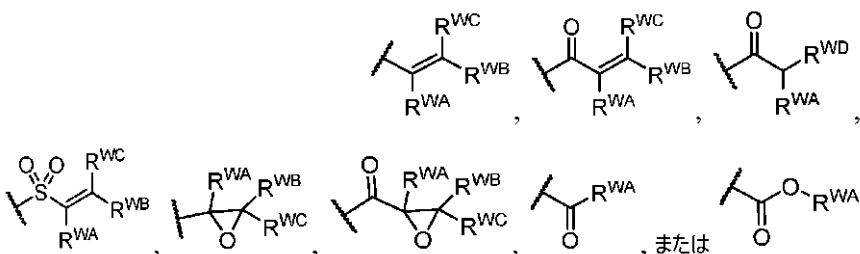


である。

【0 1 2 3】

いくつかの実施形態において、 R^W は、

【化 7 5】

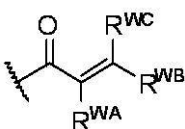


であり；そして R^{WA} と R^{WB} 、 R^{WB} と R^{WC} 、 R^{WA} と R^L の1つの例、または R^{WC} と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成する。

【0 1 2 4】

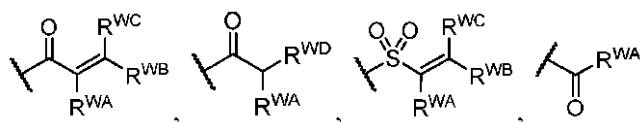
いくつかの実施形態において、 R^W は、

【化 7 6】



であり、そして R^{WA} と R^{WB} 、または R^{WB} と R^{WC} は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～1個のヘテロ原子を有する4員～7員の部分不飽和環を形成する。いくつかの実施形態において、 R^W は、

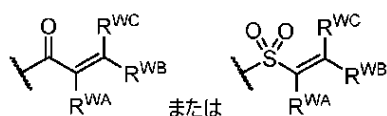
【化 7 7】



であり；そして R^{WA} と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～1個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和

もしくは部分不飽和の環を形成する。いくつかの実施形態において、 R^W は、

【化 7 8】



であり、そして R^WC と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の部分不飽和環を形成する。いくつかの実施形態において、 R^W は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0125】

いずれの特定の理論によっても束縛されることを望まないが、 R^W は、弾頭基であり、特に、プロテインキナーゼのスルフィドリル側鎖部分、例えばFGFR2のCys491に共有結合するために適切であると考えられる。従って、いくつかの実施形態において、 R^W は、システイン残基に共有結合し、これによってプロテインキナーゼを不可逆的に阻害することが可能であることを特徴とする。いくつかの実施形態において、このプロテインキナーゼはFGFRである。特定の実施形態において、このプロテインキナーゼはFGFR2である。特定の実施形態において、このプロテインキナーゼはFGFR2であり、そしてこのシステイン残基はCys491である。

【0126】

上で一般的に定義されたように、 R^WA 、 R^WB 、および R^WC の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリアル環から選択されるか；あるいは R^WA と R^WB 、 R^WB と R^WC 、 R^WA と R^L の1つの例、または R^WC と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成する。

【0127】

いくつかの実施形態において、 R^WA 、 R^WB 、および R^WC の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリアル環から選択される。いくつかの実施形態において、 R^WA と R^WB 、 R^WB と R^WC 、 R^WA と R^L の1つの例、または R^WC と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成する。

【0128】

いくつかの実施形態において、 R^WA 、 R^WB 、および R^WC の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、または $-C(O)N(R)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^WA 、 R^WB 、および R^WC の各々は独立して、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリアル環から選択される、必要に応じて置換された基である。

【0129】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、または $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ であり；ここで各 $C_1 \sim 4$ アルキルは、1個、2個、または3個のフルオロで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、または1個、2個、もしくは3個のフルオロで必要に応じて置換された $-C_1 \sim 4$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素または $-C_1 \sim 4$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素または $-CH_3$ である。

【0130】

いくつかの実施形態において、 R^{WA} と R^{WB} 、または R^{WB} と R^{WC} は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～1個のヘテロ原子を有する4員～7員の部分不飽和環を形成する。いくつかの実施形態において、 R^{WA} と R^{WB} 、または R^{WB} と R^{WC} は、これらの間の原子と一緒に、4員～7員の部分不飽和炭素環式環を形成する。いくつかの実施形態において、 R^{WA} と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～1個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成する。いくつかの実施形態において、 R^{WC} と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の部分不飽和環を形成する。いくつかの実施形態において、 R^{WC} と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を有する5員～6員の部分不飽和環を形成する。いくつかの実施形態において、 R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は、表1の化合物に図示される基から選択される。

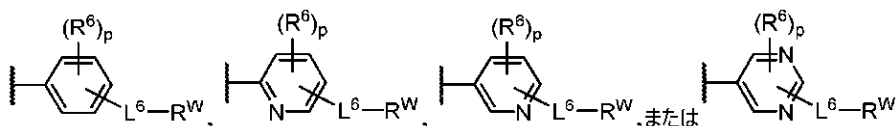
【0131】

上で一般的に定義されたように、 R^{WD} は、ハロゲンまたは $-OS(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^{WD} はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^{WD} は、クロロまたはブromoである。いくつかの実施形態において、 R^{WD} はクロロである。いくつかの実施形態において、 R^{WD} は $-OS(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^{WD} は、 $-OS(O)_2-(\text{必要に応じて置換された}C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ である。いくつかの実施形態において、 R^{WD} は、 $-OS(O)_2CH_3$ または $-OS(O)_2CF_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^{WD} は、 $-OS(O)_2-(\text{必要に応じて置換されたフェニル})$ である。いくつかの実施形態において、 R^{WD} は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0132】

いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化79】



であり、ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

10

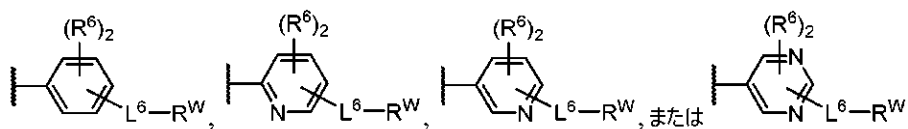
20

30

40

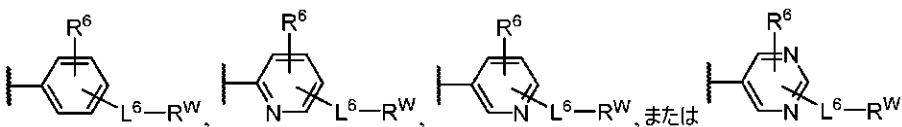
50

【化 8 0】



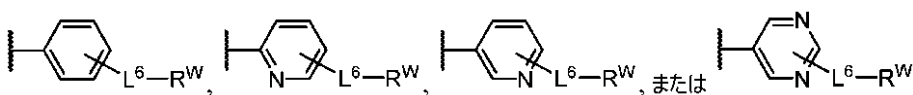
であり、ここで L^6 、 R^6 、および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 8 1】



であり、ここで L^6 、 R^6 、および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 8 2】

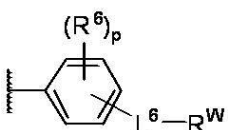


であり、ここで L^6 および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0 1 3 3】

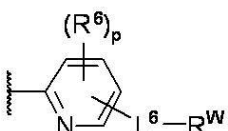
いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 8 3】



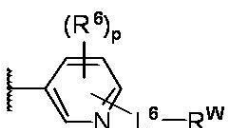
であり、ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 8 4】



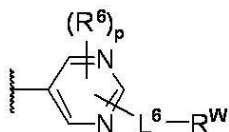
であり、ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 8 5】



であり、ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6 - L^6 - R^W$ が一緒になったものは：

【化 8 6】

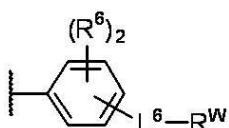


であり、ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0 1 3 4】

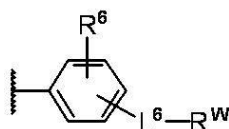
いくつかの実施形態において、 $-Cy^6 - L^6 - R^W$ が一緒になったものは：

【化 8 7】



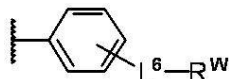
であり、ここで L^6 、 R^6 、および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6 - L^6 - R^W$ が一緒になったものは：

【化 8 8】



であり、ここで L^6 、 R^6 、および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6 - L^6 - R^W$ が一緒になったものは：

【化 8 9】

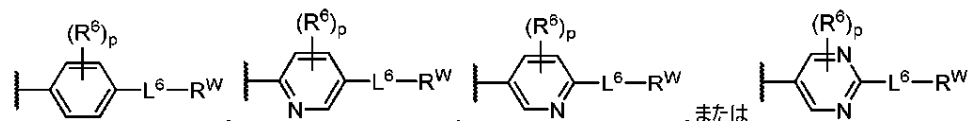


であり、ここで L^6 および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0 1 3 5】

いくつかの実施形態において、 $-Cy^6 - L^6 - R^W$ が一緒になったものは：

【化 9 0】



であり、ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6 - L^6 - R^W$ が一緒になったものは：

10

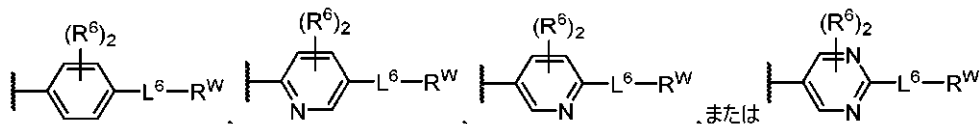
20

30

40

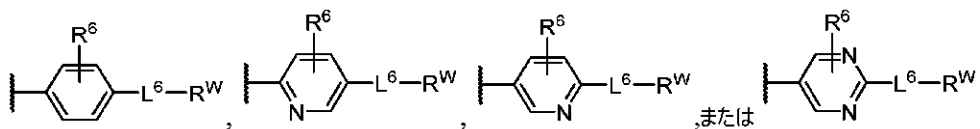
50

【化 9 1】



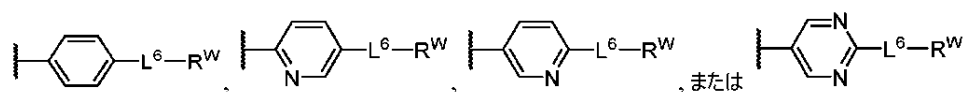
であり、ここで L^6 、 R^6 、および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 9 2】



であり、ここで L^6 、 R^6 、および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 9 3】

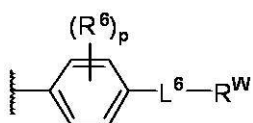


であり、ここで L^6 および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0 1 3 6】

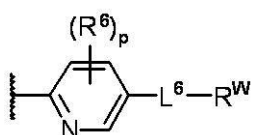
いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 9 4】



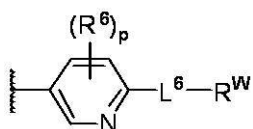
であり、ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 9 5】



であり、ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6-L^6-R^W$ が一緒になったものは：

【化 9 6】



10

20

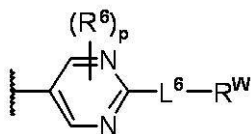
30

40

50

であり、ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6 - L^6 - R^W$ が一緒になったものは：

【化 9 7】

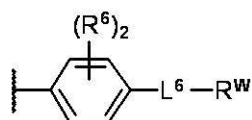


であり、ここで L^6 、 R^6 、 R^W 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0 1 3 7】

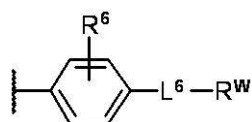
いくつかの実施形態において、 $-Cy^6 - L^6 - R^W$ が一緒になったものは：

【化 9 8】



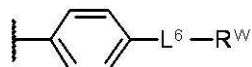
であり、ここで L^6 、 R^6 、および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6 - L^6 - R^W$ が一緒になったものは：

【化 9 9】



であり、ここで L^6 、 R^6 、および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。いくつかの実施形態において、 $-Cy^6 - L^6 - R^W$ が一緒になったものは：

【化 1 0 0】



であり、ここで L^6 および R^W の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0 1 3 8】

いくつかの実施形態において、 $-Cy^6 - L^6 - R^W$ は、表 1 の化合物に図示される基から選択される。

【0 1 3 9】

上で一般的に定義されたように、 R^7 は、H または R^B であり、ここで R^7 は、 t 個の例の R^{7A} で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^7 は H である。いくつかの実施形態において、 R^7 は R^B であり、ここで R^7 は、 t 個の例の R^{7A} で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロアリール環；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環であり；これらの各々は、 t 個の例の R^{7A} で置換されている。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環で

10

20

30

40

50

あり；これらの各々は、 t 個の例の R^7A で置換されている。

【0140】

いくつかの実施形態において、 R^7 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル；3員～7員の飽和炭素環式環；または窒素および酸素から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和単環式複素環式環であり；これらの各々は、0個～1個の例の R^7A および0個～3個のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態において、 R^7 は、0個～1個の例の R^7A および0個～3個のハロゲンで置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、または $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ であり；ここで各 $C_1 \sim 4$ アルキルは、1個、2個、または3個のフルオロで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^7 は、 $-C_1 \sim 4$ アルキルであり、1個、2個、または3個のフルオロで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^7 は $-CH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、0個～1個の例の R^B および0個～3個のハロゲンで置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0141】

いくつかの実施形態において、 R^7 は、0個～1個の例の R^7A および0個～3個のハロゲンで置換された3員～7員の飽和炭素環式環である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、窒素および酸素から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和単環式複素環式環であり；これは、0個～1個の例の R^7A および0個～3個のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態において、 R^7 は、1個の酸素原子を有する5員～6員の飽和単環式複素環式環であり；これは、0個～1個の例の R^7A および0個～3個のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態において、 R^7 は、1個の酸素原子を有する5員～6員の飽和単環式複素環式環であり；これは、0個～3個のハロゲン、および $-C_1 \sim 4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、または $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ から選択される0個～1個の基で置換されており；ここで各 $C_1 \sim 4$ アルキルは、1個、2個、または3個のフルオロで必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、 R^7 は、1個の酸素原子を有する5員～6員の飽和単環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、 R^7 は、表1の化合物に図示される基から選択される。

【0142】

上で一般的に定義されたように、 m は、0、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 m は0である。いくつかの実施形態において、 m は1である。いくつかの実施形態において、 m は2である。いくつかの実施形態において、 m は3である。いくつかの実施形態において、 m は4である。いくつかの実施形態において、 m は、0または1である。いくつかの実施形態において、 m は、0、1、または2である。いくつかの実施形態において、 m は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態において、 m は、1または2である。いくつかの実施形態において、 m は、1、2、または3である。いくつかの実施形態において、 m は、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 m は、2または3である。いくつかの実施形態において、 m は、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 m は、3または4である。いくつかの実施形態において、 m は、表1の化合物中に示される値から選択される。

【0143】

上で一般的に定義されたように、 n は、0、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 n は0である。いくつかの実施形態において、 n は1である。いくつかの実施形態において、 n は2である。いくつかの実施形態において、 n は3である。いくつかの実施形態において、 n は4である。いくつかの実施形態において、 n は、0または1である。いくつかの実施形態において、 n は、0、1、または2である。いくつかの実施形態において、 n は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態において、 n は、1または2である。いくつかの実施形態において、 n は、1、2、または3である。いくつかの実施形態において、 n は、1、2、3、または4である。いくつかの実施形

【 0 1 4 4 】

10

20

30

40

形態において、 t は、表1の化合物中に示される値から選択される。

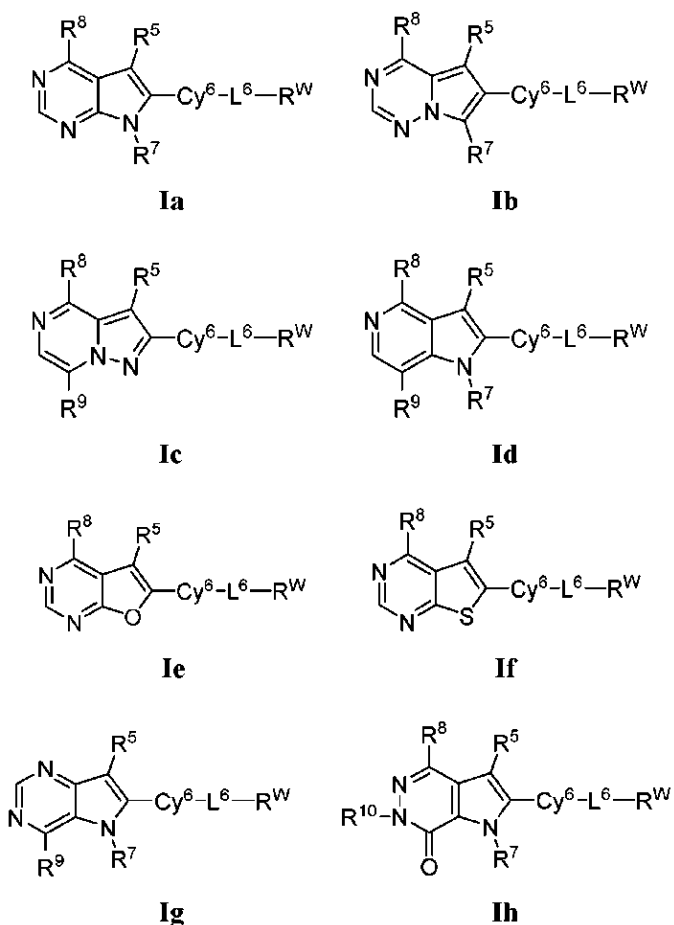
【0148】

上で一般的に定義されたように、 u は、0、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 u は0である。いくつかの実施形態において、 u は1である。いくつかの実施形態において、 u は2である。いくつかの実施形態において、 u は3である。いくつかの実施形態において、 u は4である。いくつかの実施形態において、 u は、0または1である。いくつかの実施形態において、 u は、0、1、または2である。いくつかの実施形態において、 u は、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態において、 u は、1または2である。いくつかの実施形態において、 u は、1、2、または3である。いくつかの実施形態において、 u は、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 u は、2または3である。いくつかの実施形態において、 u は、2、3、または4である。いくつかの実施形態において、 u は、3または4である。いくつかの実施形態において、 u は、表1の化合物中に示される値から選択される。

【0149】

いくつかの実施形態において、本発明は、ピロロピリミジン、ピロロトリアジン、ピラゾロピラジン、ピロロピリジン、フロピリミジン、チエノピリミジン、またはピロロピリダジノンを含み、これによって、式I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、もしくはI h：

【化101】



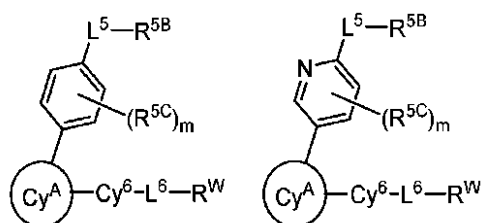
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式I-1の化合物を提供し、式I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、およびI hにおいて、 Cy^6 、 L^6 、 R^W 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0150】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{5A} が、フェニレン、ピリジニレン、また

はシクロヘキシニレンであり、これによって、式ⅠⅠ－１、ⅠⅠⅠ－１、ⅠⅤ－１、もしくはⅤ－１：

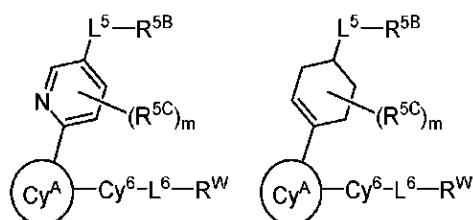
【化１０２】



【化１０３】

Ⅱ-1

Ⅲ-1



Ⅳ-1

Ⅴ-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式Ⅰ－１の化合物を提供し、式ⅠⅠ－１、ⅠⅠⅠ－１、ⅠⅤ－１、およびⅤ－１において、 Cy^A 、 Cy^6 、 L^5 、 L^6 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^W 、および m の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、本発明は、 Cy^6 が、フェニレン、ピリジニレン、またはピリミジニレンであり、これによって、式ⅤⅠ－１、ⅤⅠⅠ－１、ⅤⅠⅠⅠ－１、もしくはⅠⅩ－１：

【化１０４】



Ⅵ-1

Ⅶ-1



Ⅷ-1

Ⅸ-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式Ⅰ－１の化合物を提供し、式ⅤⅠ－１、ⅤⅠⅠ－１、ⅤⅠⅠⅠ－１、およびⅠⅩ－１において、 Cy^A 、 L^6 、 R^5 、 R^W 、 R^6 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、本発明は、 Cy^6 がフェニレンであり、これによって、それぞれ式Ⅹ－１、ⅩⅠ－１、ⅩⅠⅠ－１、もしくはⅩⅠⅠⅠ－１：

10

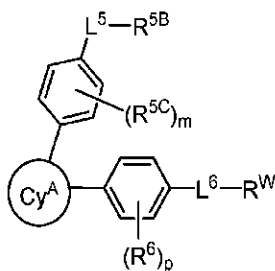
20

30

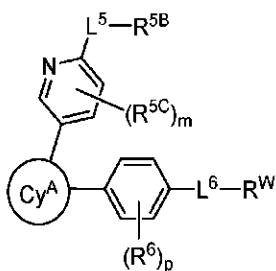
40

50

【化 1 0 5】

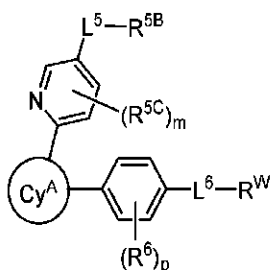


X-1

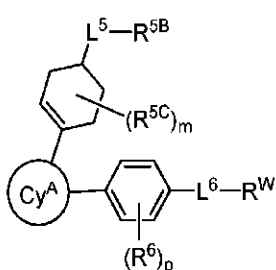


XI-1

10



XII-1



XIII-1

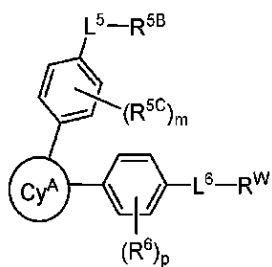
20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I I - 1、I I I - 1、I V - 1、または V - 1 の化合物を提供し、式 X - 1、X I - 1、X I I - 1、および X I I I - 1 において、C y A、L⁵、L⁶、R^{5B}、R^{5C}、R^W、R⁶、m、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

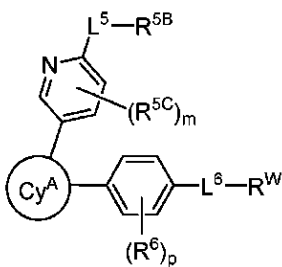
【 0 1 5 3】

例えば、いくつかの実施形態において、本発明は、式 X - 1、X I - 1、X I I - 1、もしくは X I I I - 1 :

【化 1 0 6】



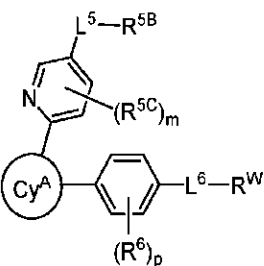
X-1



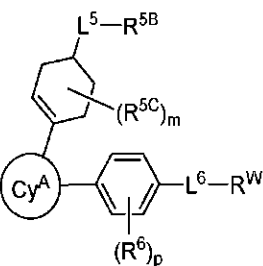
XI-1

30

【化 1 0 7】



XII-1



XIII-1

40

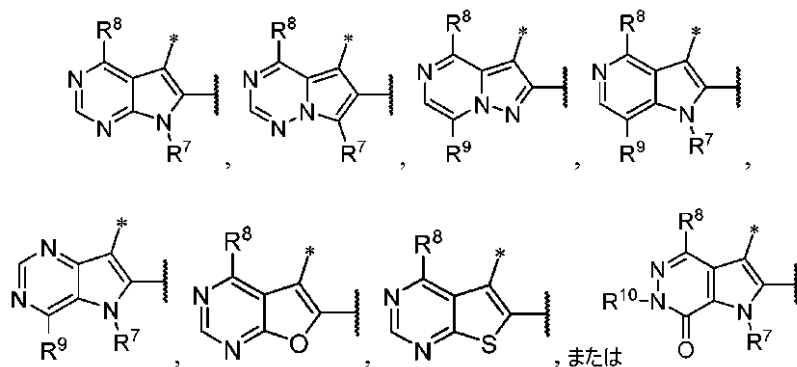
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式 X - 1、X I - 1、X I I - 1、

50

およびX I I I - 1において：

C y Aは、

【化108】



10

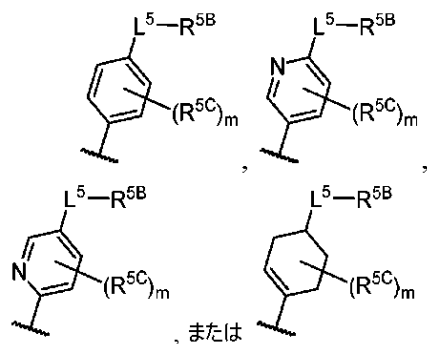
であり、ここでC y Aの

【化109】



は、

【化110】



30

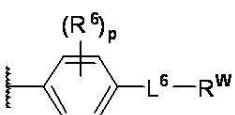
への結合を表し、そしてC y Aの

【化111】



は、

【化112】



40

への結合を表し；

R^{5B}は、水素またはR^Bであり、ここでR^{5B}は、n個の例のR^{5D}で置換されており；

R^Wは、ハロゲン、-CN、

50

また、

The diagram shows several chemical structures representing different functional groups and substituents:
- A vinyl group with substituents R^{WA} and R^{WC}: $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R}^{\text{WA}})\text{R}^{\text{WC}}$
- An alkyne group with substituent R^{WB}: $\text{C}\equiv\text{CR}^{\text{WB}}$
- A ketone group with substituents R^{WA} and R^{WC}: $\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{R}^{\text{WA}})=\text{C}(\text{R}^{\text{WC}})\text{R}^{\text{WB}}$
- An ester group with substituent R^{WA}: $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{WA}}$
- A sulfonamide group with substituents R^{WA}, R^{WB}, and R^{WC}: $\text{SO}_2\text{NHR}^{\text{WA}}$
- A sulfonyl group with substituent R^{WB}: $\text{SO}_2\text{R}^{\text{WB}}$
- A cyclic acetal/ketal structure with substituents R^{WA}, R^{WB}, and R^{WC}.
- A cyclic ether structure with substituents R^{WA}, R^{WB}, and R^{WC}.
- A carbonyl group with substituent R^{WB}.

R^Aの各例は独立して、オキソ、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR、-SR、-NR₂、-S(O)₂R、-S(O)₂NR₂、-S(O)R、-S(O)NR₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)N(R)OR、-OC(O)R、-

$\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{NR})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、または $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ であり；

R^{B} の各例は独立して、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環；3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり；

10

R^{C} の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{F}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{NR})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択され；

20

各 R は独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは：

同じ窒素上の2個の R 基は、これらの間の原子と一緒にあって、この窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～3個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成し；そして

m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 t 、および u の各々は独立して、0、1、2、3、または4である。

30

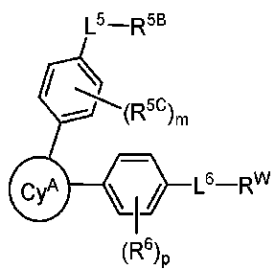
【0154】

いくつかの実施形態において、本発明は、式 $\text{X}-1$ 、 $\text{XI}-1$ 、 $\text{XII}-1$ 、もしくは $\text{XIII}-1$ ：

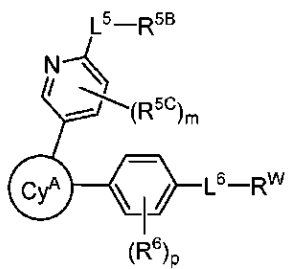
40

50

【化 1 1 4】

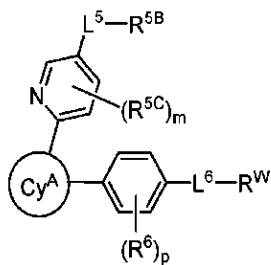


X-1

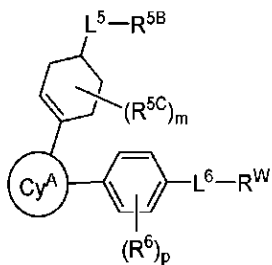


XI-1

10



XII-1



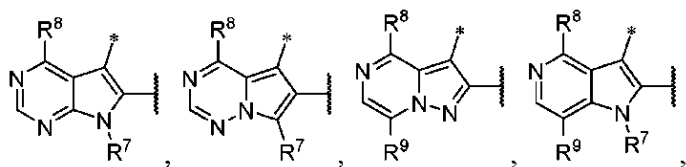
XIII-1

20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式 X-1、XI-1、XII-1、および XIII-1 において：

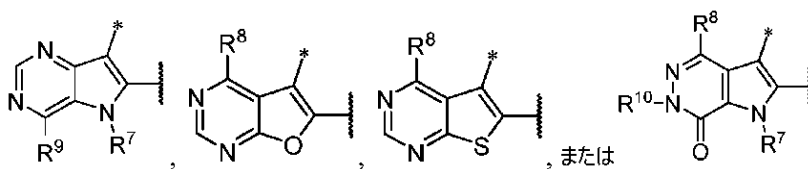
Cy^Aは、

【化 1 1 5】



30

【化 1 1 6】



であり、ここで Cy^Aの

【化 1 1 7】

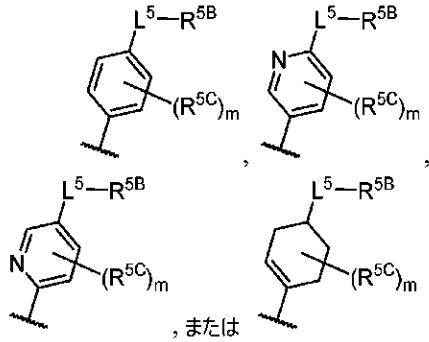


40

は、

50

【化 1 1 8】



10

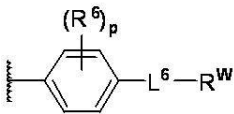
への結合を表し、そしてC y^Aの

【化 1 1 9】



は、

【化 1 2 0】



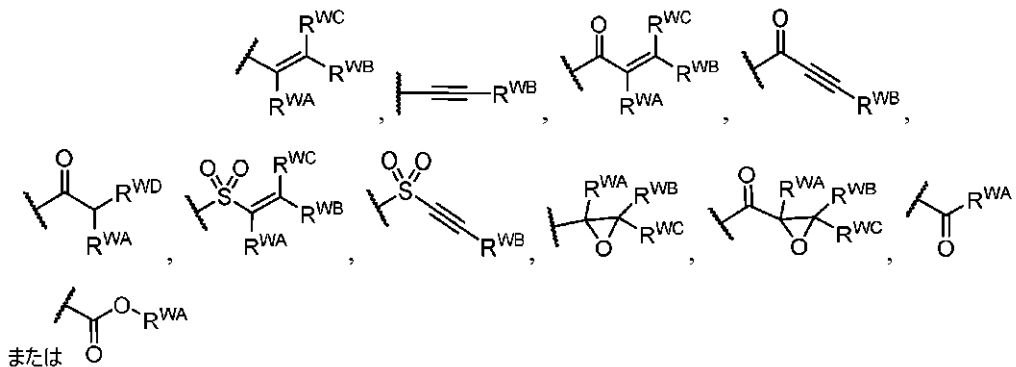
20

への結合を表し；

R^{5B}は、水素またはR^Bであり、ここでR^{5B}は、n個の例のR^{5D}で置換されており；

R^Wは、ハロゲン、-CN、

【化 1 2 1】



30

であり；

R⁶の各例は独立して、R^AまたはR^Bであり、ここでR⁶は、q個の例のR^Cにより置換されているか；あるいは

40

R⁶の2個の例、またはR⁶の1つの例とR^Lの1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここでこの環は、r個の例のR^Cで置換されており；

R⁷は、HまたはR^Bであり、ここでR⁷は、t個の例のR^{7A}で置換されており；

R⁸は、H、-NR₂、ハロゲン、-OH、または1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換されたC₁～6脂肪族であり；

R⁹は、H、-NR₂、ハロゲン、または1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換されたC₁～6脂肪族であり；

50

R^{10} は、H、または1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；

L^5 および L^6 の各々は独立して、共有結合、または $C_{1\sim4}$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでこの鎖の1個または2個のメチレン単位は独立して、 $-CH(R^L)-$ 、 $-C(R^L)_2-$ 、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキレン、3員～5員のヘテロシクロアルキレン、5員～6員のヘテロアリーレン、 $-NH-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^L)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^L)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2N(R^L)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ により必要に応じて置き換えられており；

R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ジュウテリウム、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか；あるいは

R^{WA} と R^{WB} 、 R^{WB} と R^{WC} 、 R^{WA} と R^L の1つの例、または R^{WC} と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成し；

R^{WD} は、ハロゲンまたは $-OS(O)_2R$ であり；

R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{7A} 、および R^L の各例は独立して、 R^A または R^B であり、そして u 個の例の R^C で置換されており；

R^A の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であり；

R^B の各例は独立して、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環；3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり；

R^C の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2F$ 、 $-OS(O)_2F$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択され；

各 R は独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、

10

20

30

40

50

ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される１個～４個のヘテロ原子を有する５員～６員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは：

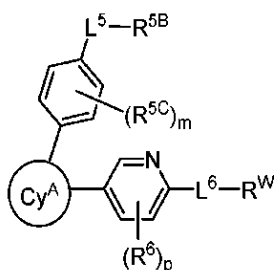
同じ窒素上の２個のＲ基は、これらの間の原子と一緒にあって、この窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される０個～３個のヘテロ原子を有する４員～７員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成し；そして

m、n、p、q、r、t、およびuの各々は独立して、０、１、２、３、または４である。

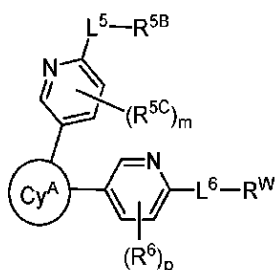
【０１５５】

いくつかの実施形態において、本発明は、 Cy^6 がピリジニレンであり、これによって、それぞれ式XIV-1、XV-1、XVI-1、XVII-1、XVIII-1、XIX-1、XX-1、もしくはXXI-1：

【化１２２】



XIV-1



XV-1

10

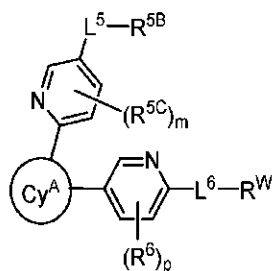
20

30

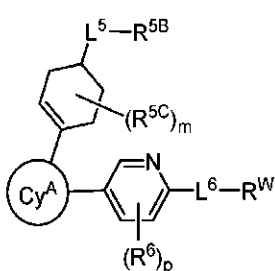
40

50

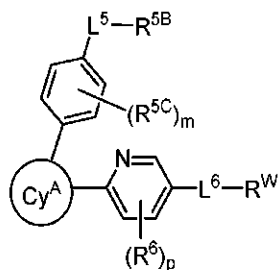
【化 1 2 3】



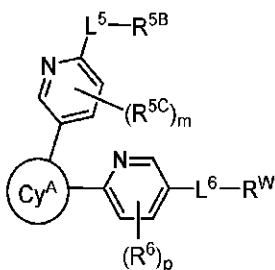
XVI-1



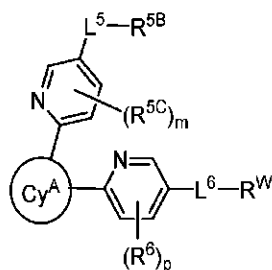
XVII-1



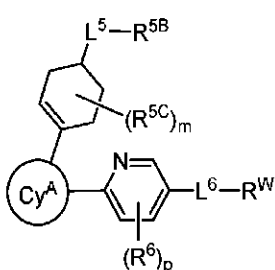
XVIII-1



XIX-1



XX-1



XXI-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式ⅠⅠ-1、ⅠⅠⅠ-1、ⅠⅤ-1、もしくはⅤ-1の化合物を提供し、式ⅩⅠⅤ-1、ⅩⅤ-1、ⅩⅤⅠ-1、ⅩⅤⅠⅠ-1、ⅩⅤⅠⅠⅠ-1、ⅩⅠⅩ-1、ⅩⅩ-1、およびⅩⅩⅠ-1において、 Cy^A 、 L^5 、 L^6 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^W 、 R^6 、 m 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0156】

いくつかの実施形態において、本発明は、 Cy^6 がピリミジニレンであり、これによって、それぞれ式ⅩⅩⅠⅠ-1、ⅩⅩⅠⅠⅠ-1、ⅩⅩⅠⅤ-1、もしくはⅩⅩⅤ-1：

10

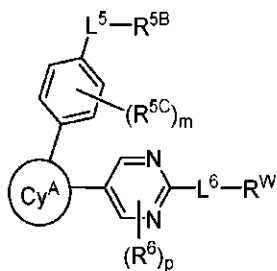
20

30

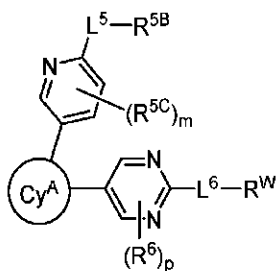
40

50

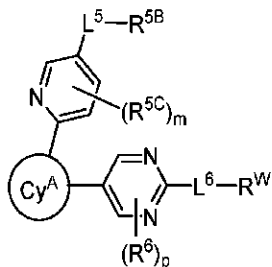
【化 1 2 4】



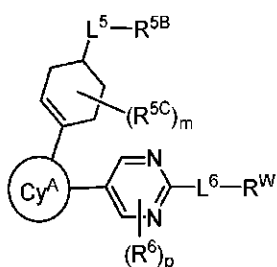
XXII-1



XXIII-1



XXIV-1



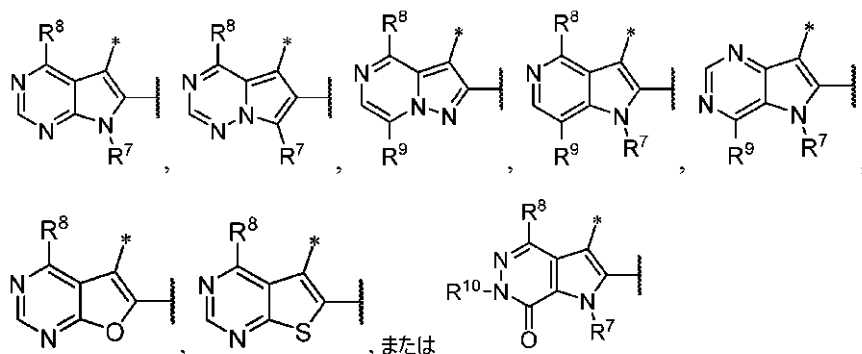
XXV-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I I - 1、I I I - 1、I V - 1、もしくは V - 1 の化合物を提供し、式 X X I I - 1、X X I I I - 1、X X I V - 1、および X X V - 1 において、C y A、L⁵、L⁶、R^{5B}、R^{5C}、R^W、R⁶、m、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0 1 5 7】

いくつかの実施形態において、本発明は、C y A が、

【化 1 2 5】



である、式 I - 1、I I - 1、I I I - 1、I V - 1、V - 1、V I - 1、V I I - 1、V I I I - 1、I X - 1、X - 1、X I - 1、X I I - 1、X I I I - 1、X I V - 1、X V - 1、X V I - 1、X V I I - 1、X V I I I - 1、X I X - 1、X X - 1、X X I - 1、X X I I - 1、X X I I I - 1、X X I V - 1、もしくは X X V - 1 の化合物を提供し、ここで

【化 1 2 6】

／*

は、R⁵ への結合を表し、そして

【化 1 2 7】



は、 Cy^6 への結合を表す。

【0 1 5 8】

いくつかの実施形態において、本発明は、 Cy^A が、

【化 1 2 8】



10

である、式 I-1、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1、IX-1、X-1、XI-1、XII-1、XIII-1、XIV-1、XV-1、XVI-1、XVII-1、XVIII-1、XIX-1、XX-1、XXI-1、XXII-1、XXIII-1、XXIV-1、もしくは XXV-1 の化合物を提供し、ここで

【化 1 2 9】



20

は、 R^5 への結合を表し、そして

【化 1 3 0】



は、 Cy^6 への結合を表す。

【0 1 5 9】

いくつかの実施形態において、本発明は、 L^5 が、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、または $-C(O)N(R^L)-$ である、式 I-1、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1、IX-1、X-1、XI-1、XII-1、XIII-1、XIV-1、XV-1、XVI-1、XVII-1、XVIII-1、XIX-1、XX-1、XXI-1、XXII-1、XXIII-1、XXIV-1、または XXV-1 の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 L^5 が $-O-$ である、式 I-1、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1、IX-1、X-1、XI-1、XII-1、XIII-1、XIV-1、XV-1、XVI-1、XVII-1、XVIII-1、XIX-1、XX-1、XXI-1、XXII-1、XXIII-1、XXIV-1、または XXV-1 の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 L^5 が $-C(O)-$ である、式 I-1、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1、IX-1、X-1、XI-1、XII-1、XIII-1、XIV-1、XV-1、XVI-1、XVII-1、XVIII-1、XIX-1、XX-1、XXI-1、XXII-1、XXIII-1、XXIV-1、または XXV-1 の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 L^5 が $-C(O)NH-$ である、式 I-1、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1、IX-1、X-1、XI-1、XII-1、XIII-1、XIV-1、XV-1、XVI-1、XVII-1、XVIII-1、XIX-1、XX-1、XXI-1、XXII-1、XXIII-1、XXIV-1、または XXV-1 の化合物を提供する。

30

40

50

【 0 1 6 0 】

【 0 1 6 1 】

【 0 1 6 2 】

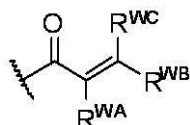
いくつかの実施形態において、本発明は、 p が、0または1である、式I-1、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1、IX-1、X-1、XI-1、XII-1、XIII-1、XIV-1、XV-1、XVI-1、XVII-1、XVIII-1、XIX-1、XX-1、XXI-1、XXII-1、XXIII-1、XXIV-1、またはXXV-1の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 p が0である、式I-1、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1、IX-1、X-1、XI-1、XII-1、XIII-1、XIV-1、XV-1、XVI-1、XVII-1、XVIII-1、XIX-1、XX-1、XXI-1、XXII-1、XXIII-1、XXIV-1、またはXXV-1の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 p が1である、式I-1、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1、IX-

1、X-1、XI-1、XII-1、XIII-1、XIV-1、XV-1、XVI-1、XVII-1、XVIII-1、XIX-1、XX-1、XXI-1、XXII-1、XXIII-1、XXIV-1、またはXXV-1の化合物を提供する。

【0163】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^W が、

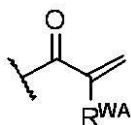
【化131】



10

である、式I-1、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1、IX-1、X-1、XI-1、XII-1、XIII-1、XIV-1、XV-1、XVI-1、XVII-1、XVIII-1、XIX-1、XX-1、XXI-1、XXII-1、XXIII-1、XXIV-1、またはXXV-1の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 R^W が、

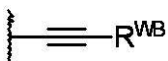
【化132】



20

である、式I-1、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1、IX-1、X-1、XI-1、XII-1、XIII-1、XIV-1、XV-1、XVI-1、XVII-1、XVIII-1、XIX-1、XX-1、XXI-1、XXII-1、XXIII-1、XXIV-1、またはXXV-1の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 R^W が、

【化133】



30

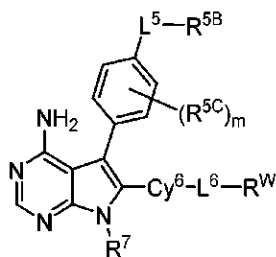
である、式I-1、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、II-1、III-1、IV-1、V-1、VI-1、VII-1、VIII-1、IX-1、X-1、XI-1、XII-1、XIII-1、XIV-1、XV-1、XVI-1、XVII-1、XVIII-1、XIX-1、XX-1、XXI-1、XXII-1、XXIII-1、XXIV-1、またはXXV-1の化合物を提供する。

【0164】

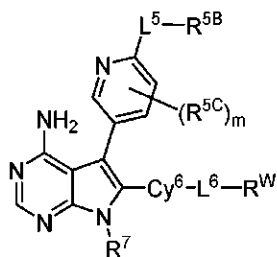
いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{5A} が、フェニレン、ピリジニレン、またはシクロヘキシニレンであり、これによって、式II、III、IV、もしくはV：

40

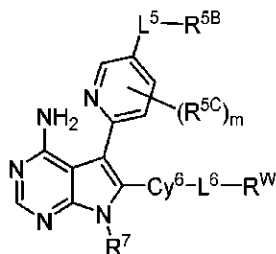
【化 1 3 4】



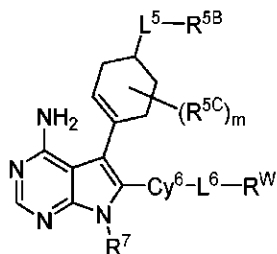
II



III



IV



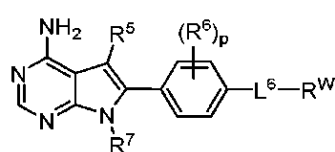
V

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、式 I I、I I I、I V、および V において、C y⁶、L⁵、L⁶、R^{5B}、R^{5C}、R^W、R⁷、および m の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

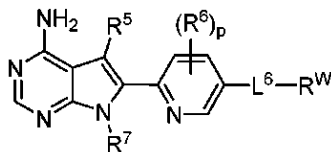
【0 1 6 5】

いくつかの実施形態において、本発明は、C y⁶ が、フェニレン、ピリジニレン、またはピリミジニレンであり、これによって、式 V I、V I I、V I I I、もしくは I X：

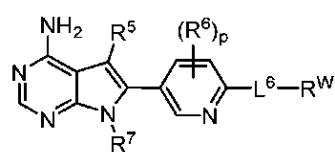
【化 1 3 5】



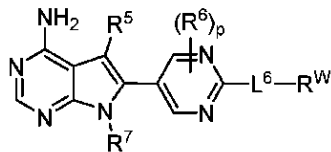
VI



VII



VIII



IX

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、式 V I、V I I、V I I I、および I X において、L⁶、R⁵、R^W、R⁶、R⁷、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0 1 6 6】

いくつかの実施形態において、本発明は、C y⁶ がフェニレンであり、これによって、それぞれ式 X、X I、X I I、もしくは X I I I：

10

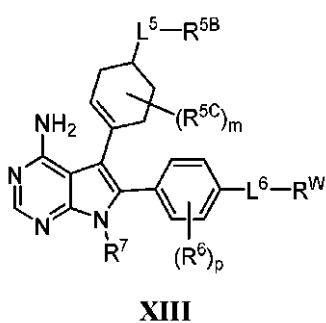
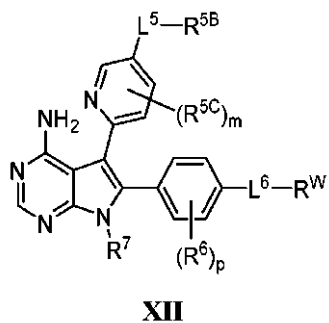
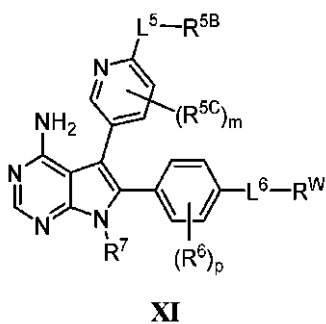
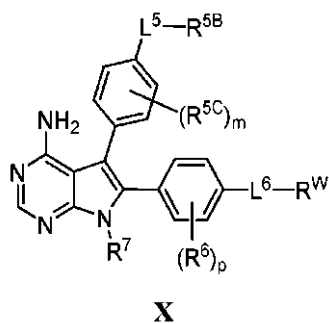
20

30

40

50

【化 1 3 6】

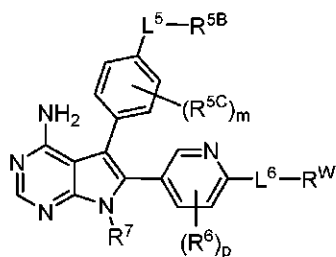


の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I I、I I I、I V、または V の化合物を提供し、式 X、X I、X I I、および X I I I において、 L^5 、 L^6 、 R^{5B} 、 R^{5C} 、 R^W 、 R^6 、 R^7 、 m 、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

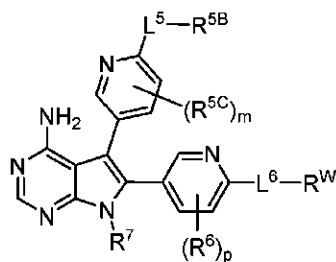
【0 1 6 7】

いくつかの実施形態において、本発明は、 Cy^6 がピリジニレンであり、これによって、それぞれ式 X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、もしくは X X I：

【化 1 3 7】

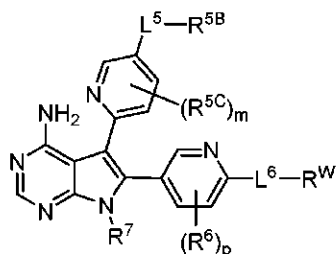


XIV

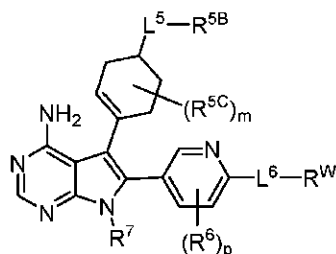


XV

10

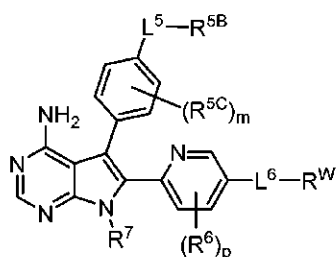


XVI

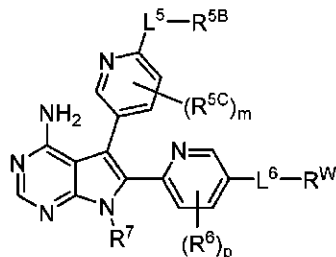


XVII

20

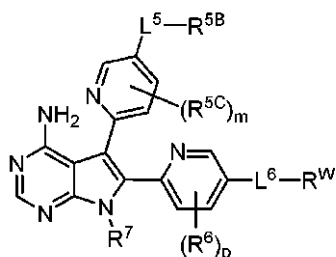


XVIII

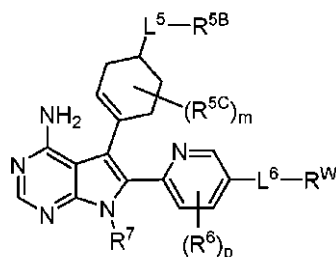


XIX

【化 1 3 8】



XX



XXI

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I I、I I I、I V、または V の化合物を提供し、式 X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、および X X I において、C y^A、L⁵、L⁶、R^{5B}、R^{5C}、R^W、R⁶、m、および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

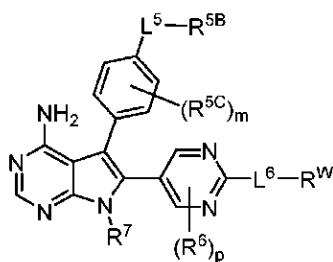
【0 1 6 8】

いくつかの実施形態において、本発明は、C y⁶ がピリミジニレンであり、これによって、それぞれ式 X X I I、X X I I I、X X I V、もしくは X X V：

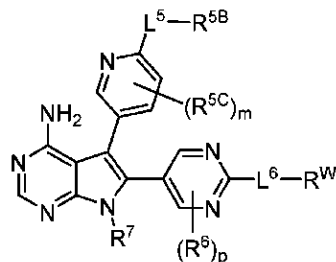
40

50

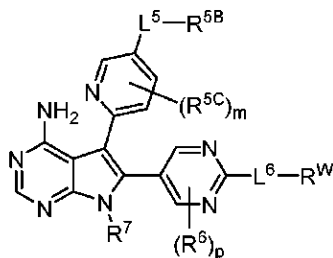
【化 1 3 9】



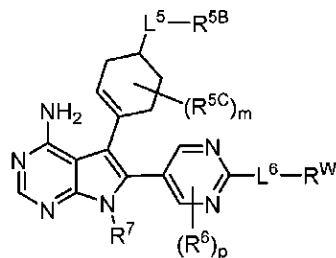
XXII



XXIII



XXIV



XXV

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I I、I I I、I V、または V の化合物を提供し、式 X X I I、X X I I I、X X I V、および X X V において、C y A、L⁵、L⁶、R^{5B}、R^{5C}、R^W、R⁶、m および p の各々は、本明細書中の実施形態ならびにクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0169】

いくつかの実施形態において、本発明は、L⁵ が、-O-、-C(O)-、-C(O)NH-、または -C(O)N(R^L)- である、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、または X I I I の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、L⁵ が -O- である、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、または X I I I の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、L⁵ が -C(O)- である、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、または X I I I の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、L⁵ が -C(O)NH- である、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、または X I I I の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、L⁵ が -C(O)N(R^L)- である、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、または X I I I の化合物を提供する。

【0170】

いくつかの実施形態において、本発明は、L⁶ が、-NH- または -N(R^L)- である、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、または X I I I の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、L⁶ が -NH- である、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、または X I I I の化合物を提供する。

【0171】

いくつかの実施形態において、本発明は、m が、0 または 1 である、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、または X I I I の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、m が 0 である、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、または X I I I の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、m が 1 である、式 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、または X I

10

20

30

40

50

IIの化合物を提供する。

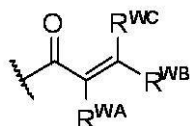
【0172】

いくつかの実施形態において、本発明は、 p が、0または1である、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、またはXIIIの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 p が0である、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、またはXIIIの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 p が1である、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、またはXIIIの化合物を提供する。

【0173】

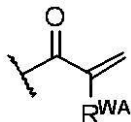
いくつかの実施形態において、本発明は、 R^W が、

【化140】



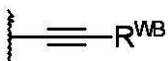
である、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、またはXIIIの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 R^W が、

【化141】



である、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、またはXIIIの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 R^W が、

【化142】



である、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、またはXIIIの化合物を提供する。

【0174】

いくつかの実施形態において、本発明は、 L^5 が、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、または $-C(O)N(R^L)-$ である、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 L^5 が $-O-$ である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 L^5 が $-C(O)-$ である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 L^5 が $-C(O)NH-$ である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 L^5 が $-C(O)N(R^L)-$ である、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。

【0175】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本発明は、 L^6 が、 $-NH-$ または $-N(R^L)-$ である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 L^6 は $-NH-$ である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。

【0176】

いくつかの実施形態において、本発明は、 m が、0または1である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 m が0である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 m が1である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。

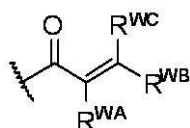
【0177】

いくつかの実施形態において、本発明は、 p が、0または1である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 p が0である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 p が1である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。

【0178】

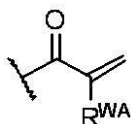
いくつかの実施形態において、本発明は、 R^W が、

【化143】



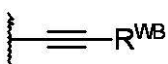
である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 R^W が、

【化144】



である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、 R^W が、

【化145】



である、式XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、またはXXVの化合物を提供する。

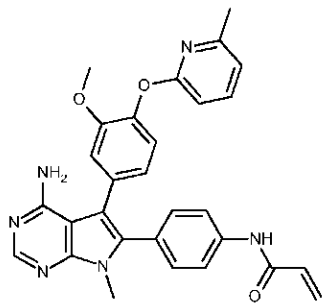
【0179】

本発明の化合物の例としては、本明細書中の表および例示に列挙される化合物、あるい

はその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、または立体異性体の混合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、本発明は、下記の表 1 に図示されるものから選択される化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、立体異性体、または立体異性体の混合物を包含する。いくつかの実施形態において、本発明は、下記の表 1 に記載される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、下記の表 1 に記載される化合物を提供する。

【表 1 – 1】

表 1. 生物活性データと共に本発明の代表的な化合物。

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1		A	A

10

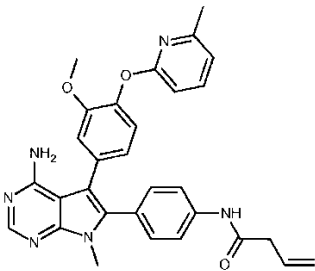
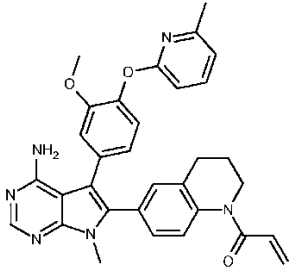
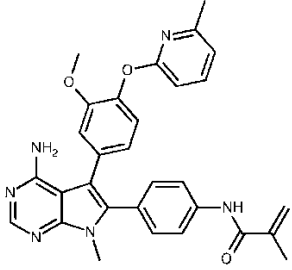
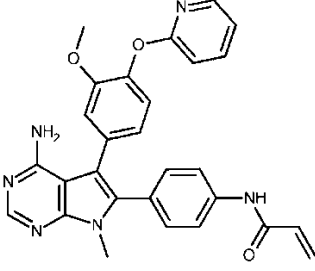
20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
2		C	
3		A	
4		A	A
5		A	A

10

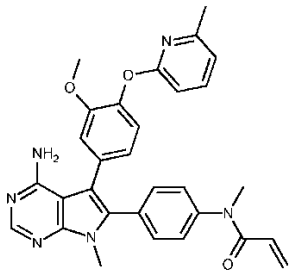
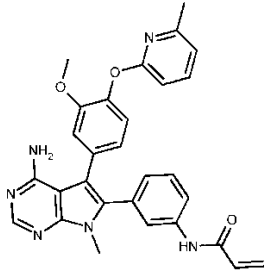
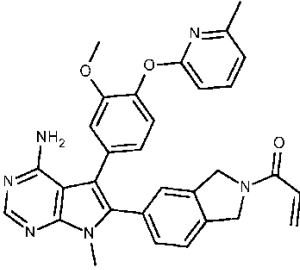
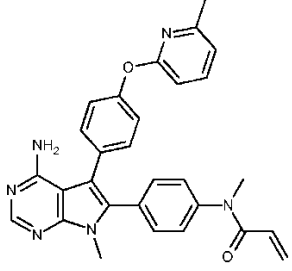
20

30

40

50

【表 1－3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
6		B	
7		A	
8		A	
9		A	

10

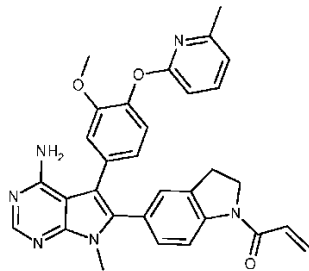
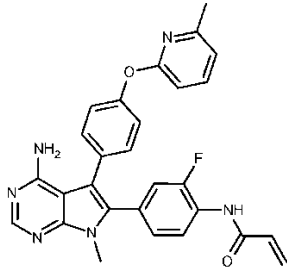
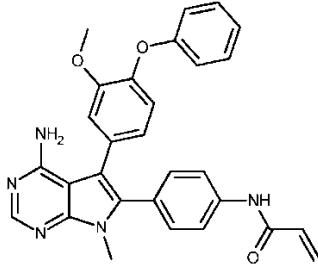
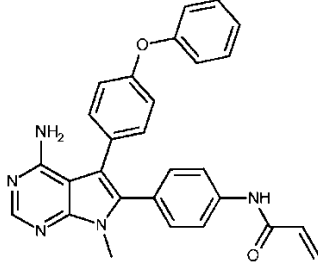
20

30

40

50

【表 1－4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
10		A	
11		A	A
12		A	
13		A	

10

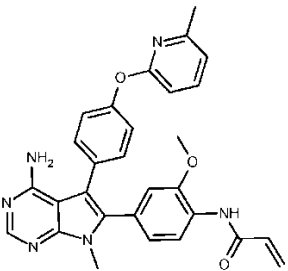
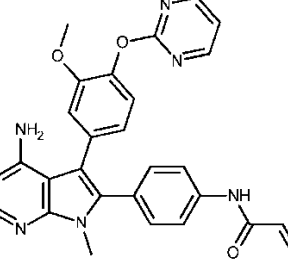
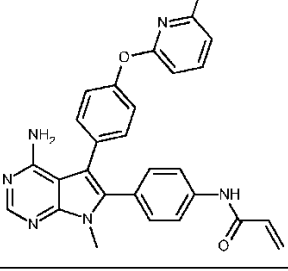
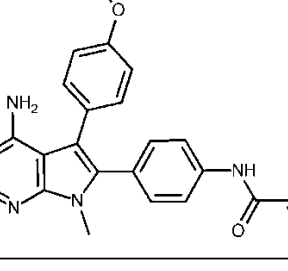
20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
14		A	A
15		A	A
16		A	A
17		A	

10

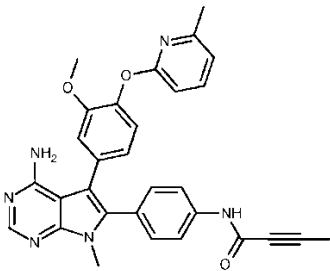
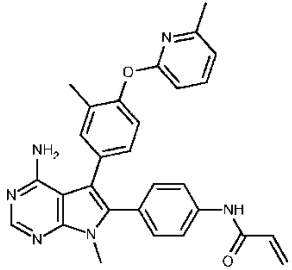
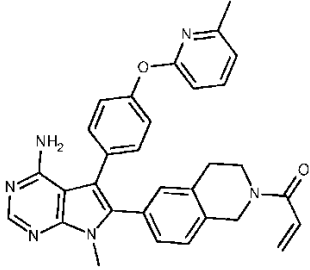
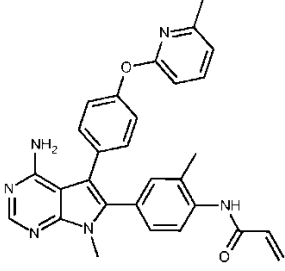
20

30

40

50

【表 1－6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
18		A	A
19		A	
20		B	
21		A	

10

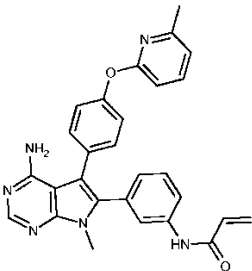
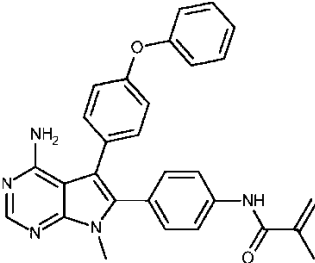
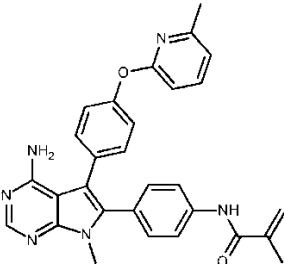
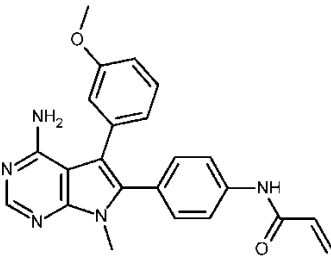
20

30

40

50

【表 1－7】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
22		A	
23		C	
24		A	A
25		A	

10

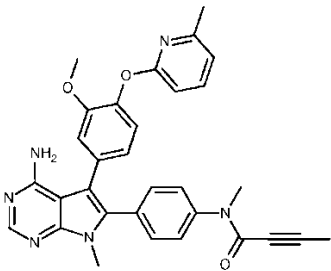
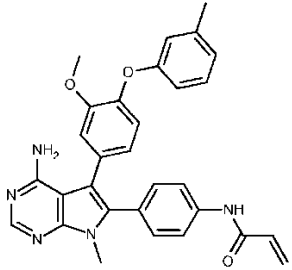
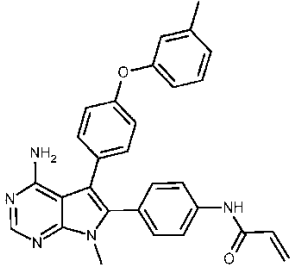
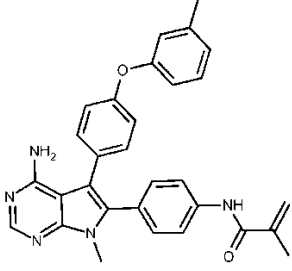
20

30

40

50

【表 1－8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
26		A	
27		A	
28		A	
29		C	

10

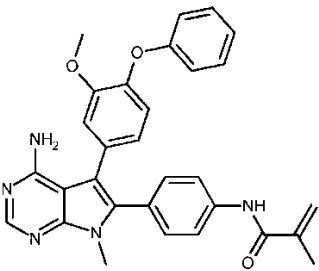
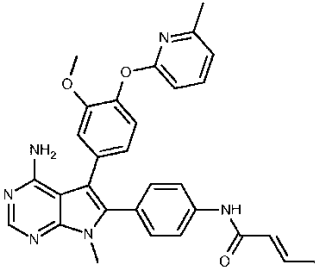
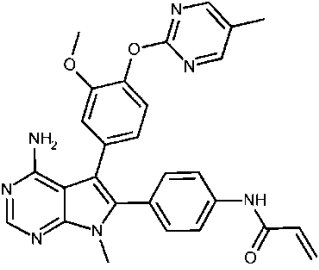
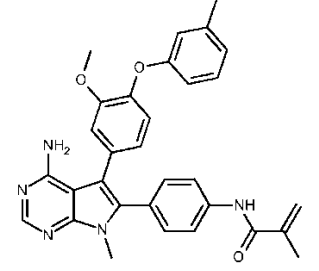
20

30

40

50

【表 1－9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
30		C	
31		A	A
32		A	A
33		C	

10

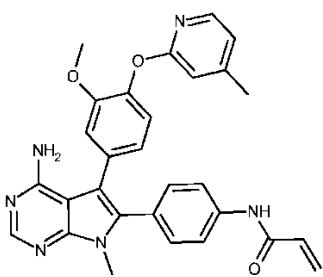
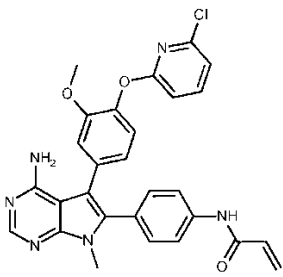
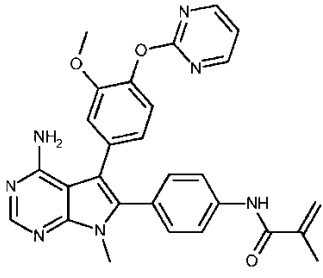
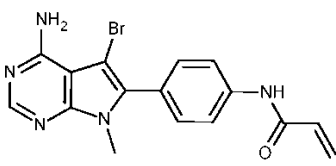
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
34		A	
35		A	A
36		C	B
37		A	

10

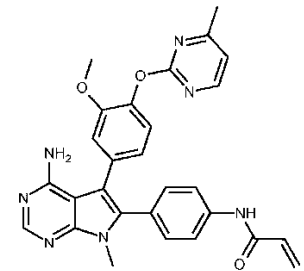
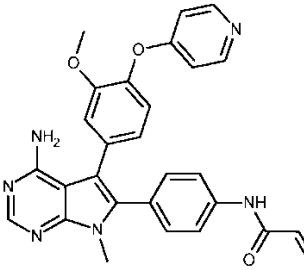
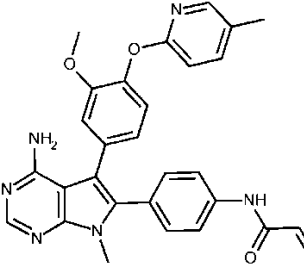
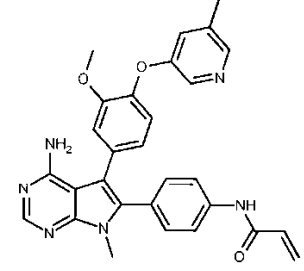
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
38		A	A
39		B	
40		A	
41		A	

10

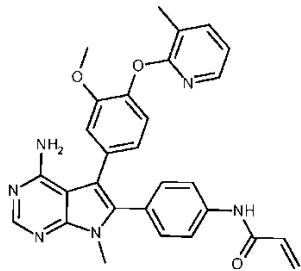
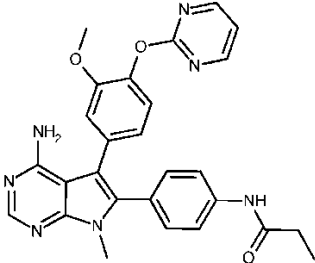
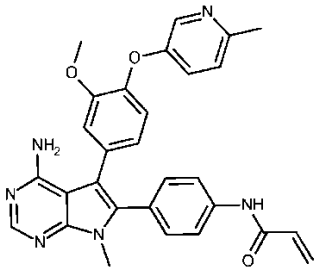
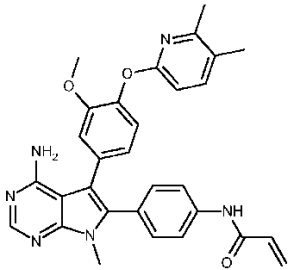
20

30

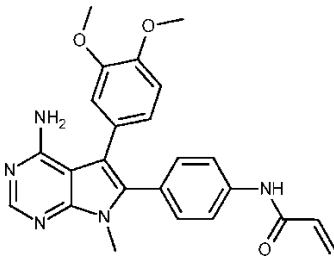
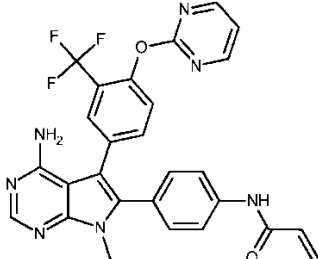
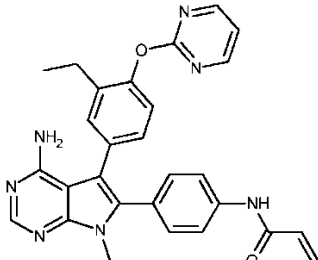
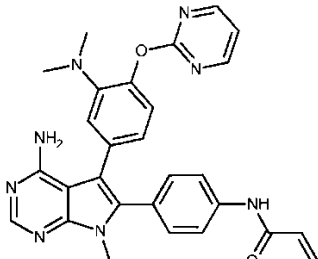
40

50

【表 1－12】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
42		A	
43		D	
44		A	
45		A	A

【表 1 - 1 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
46		A	
47		A	A
48		A	A
49		A	A

10

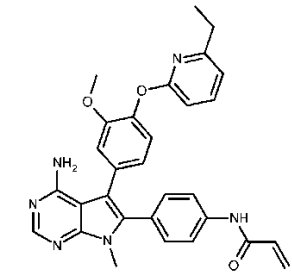
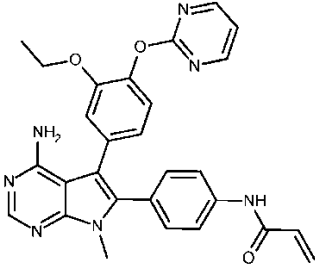
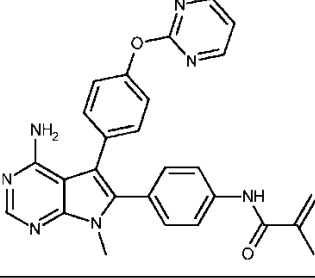
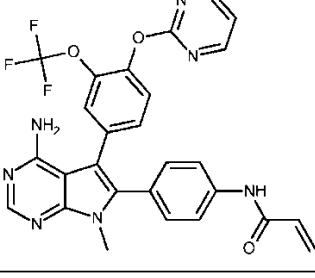
20

30

40

50

【表 1－14】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
50		A	A
51		A	A
52		A	
53		A	A

10

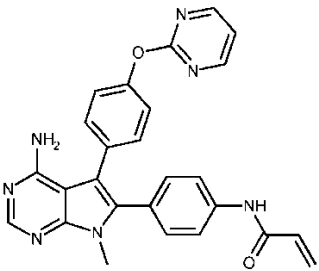
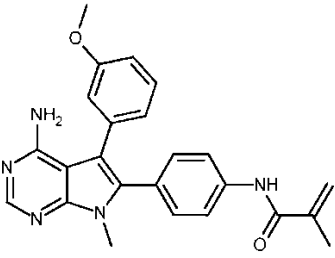
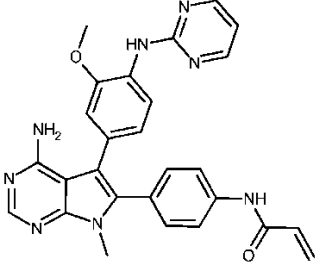
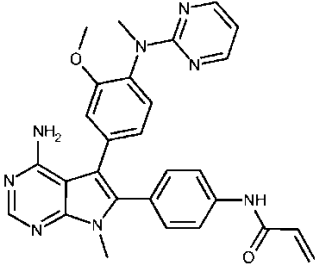
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
54		A	A
55		C	
56		A	
57		B	

10

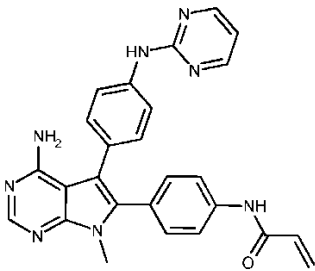
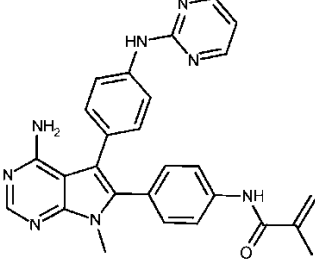
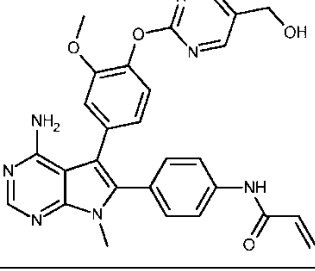
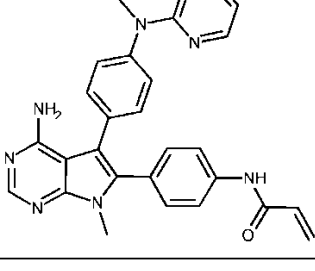
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
58		A	
59		B	
60		A	C
61		A	

10

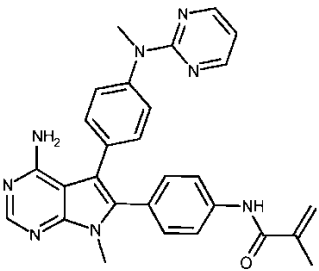
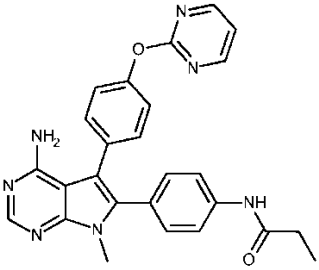
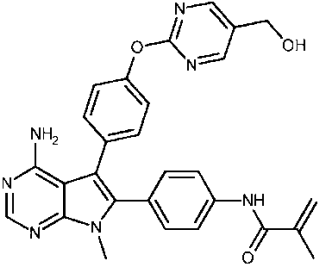
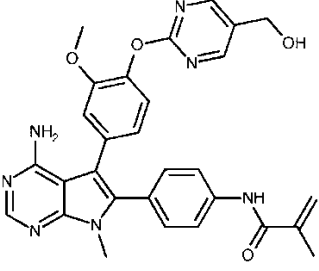
20

30

40

50

【表 1－17】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
62		D	
63		D	
64		D	
65		D	

10

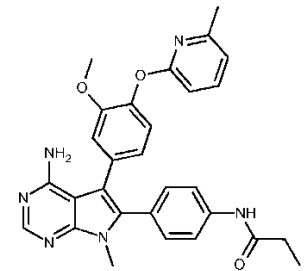
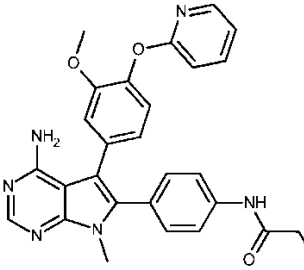
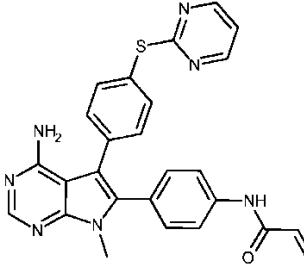
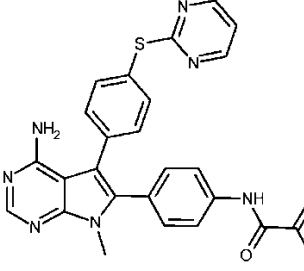
20

30

40

50

【表 1－18】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
66		D	
67		D	
68		A	
69		C	C

10

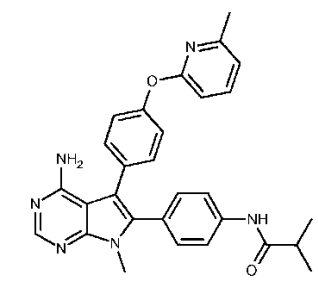
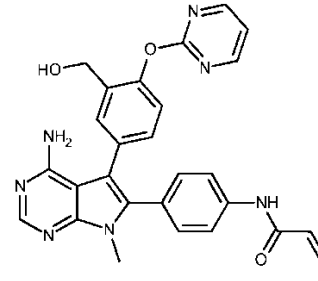
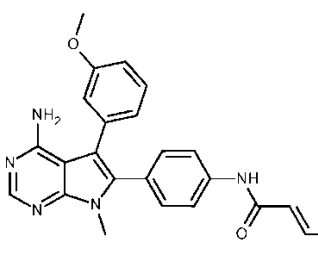
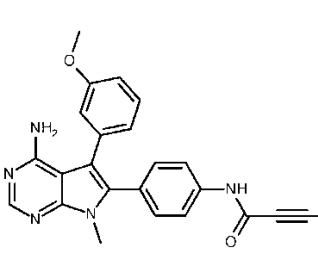
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
70		C	C
71		C	
72		C	
73		B	

10

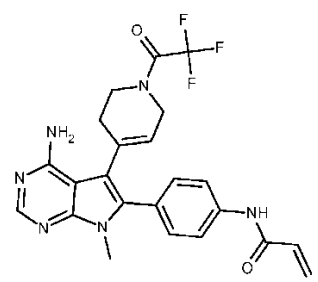
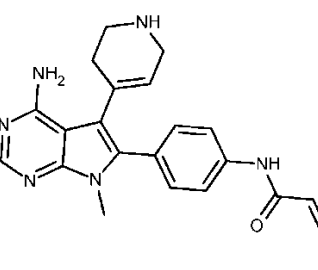
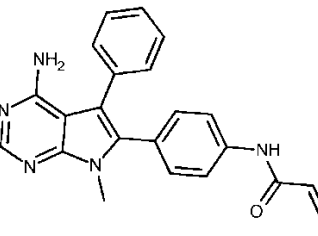
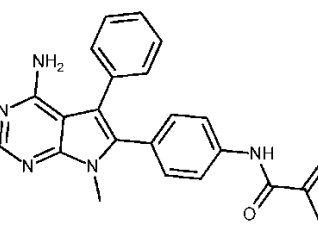
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
74		C	
75		C	
76		B	
77			

10

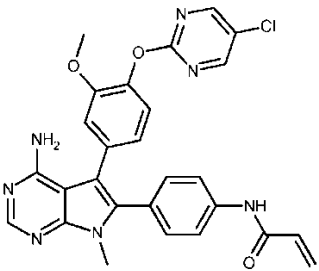
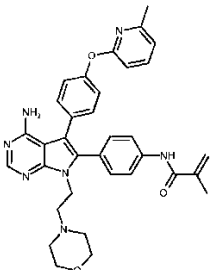
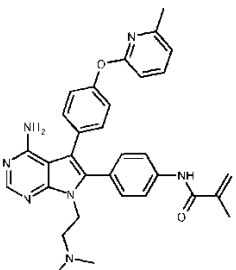
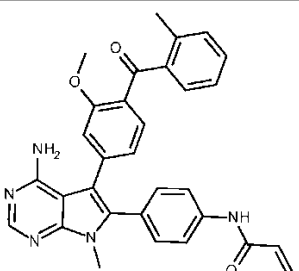
20

30

40

50

【表 1－2 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
78		A	A
79		B	
80		B	
81		A	

10

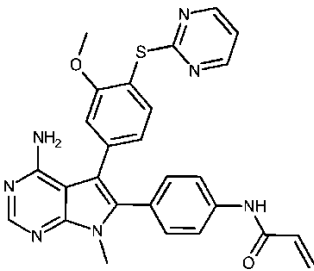
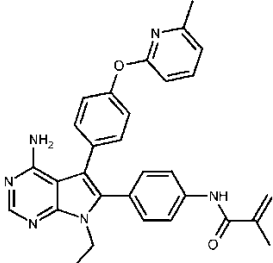
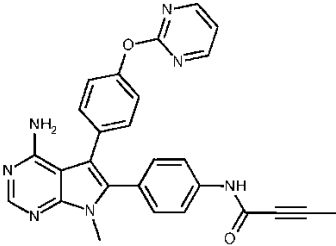
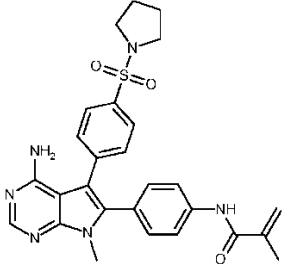
20

30

40

50

【表 1－2 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
82		A	
83		A	A
84		A	
85		B	

10

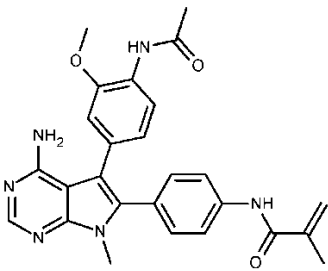
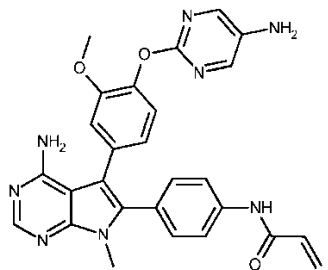
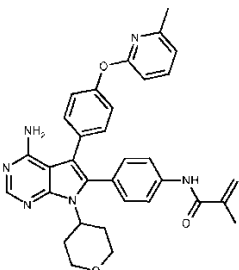
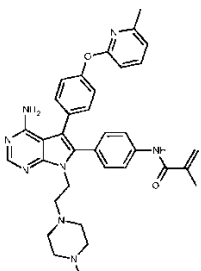
20

30

40

50

【表 1－23】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
86		D	C
87		A	
88		B	
89		A	

10

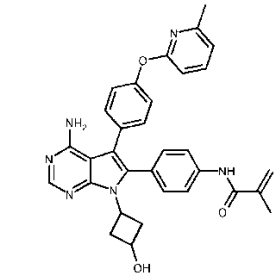
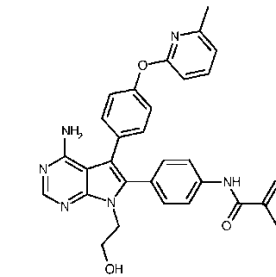
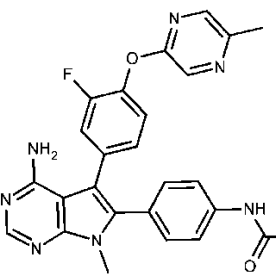
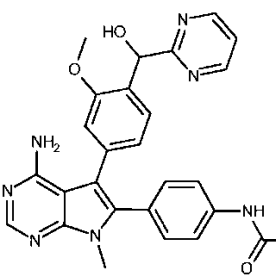
20

30

40

50

【表 1－2 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
90		A	A
91		A	A
92		D	
93		C	

10

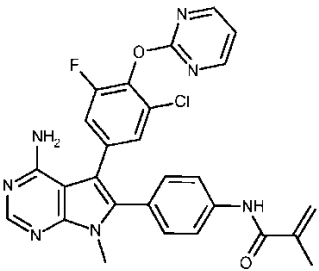
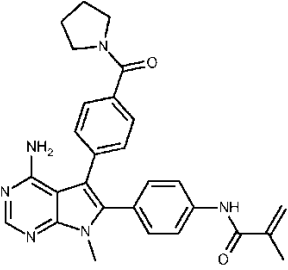
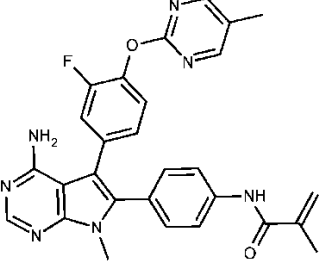
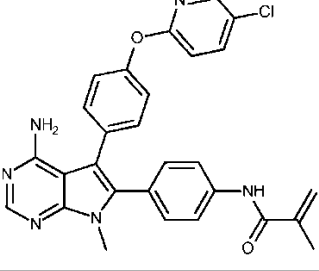
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
94		A	A
95		B	A
96		A	A
97		C	

10

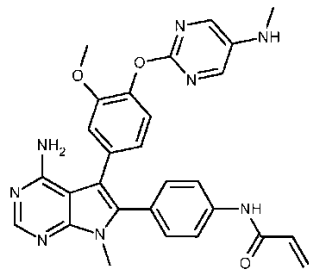
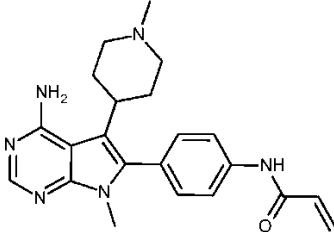
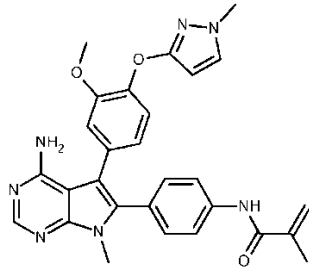
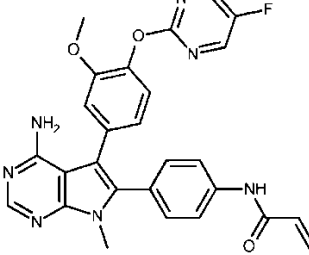
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
98		A	A
99		D	
100		C	B
101		A	A

【表 1-27】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
102		B	
103		A	A
104		D	
105		C	

10

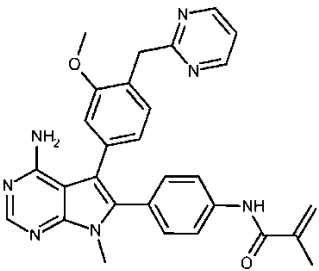
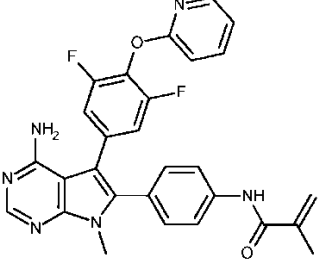
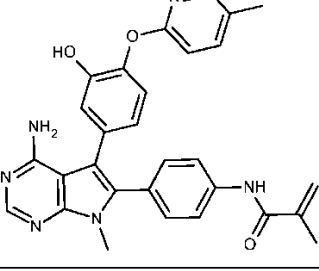
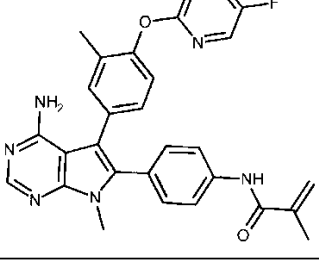
20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
106		D	
107		C	
108		D	
109		B	

10

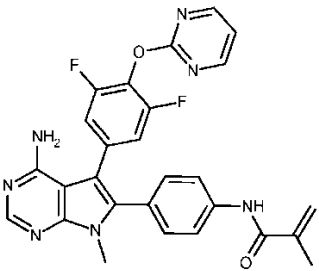
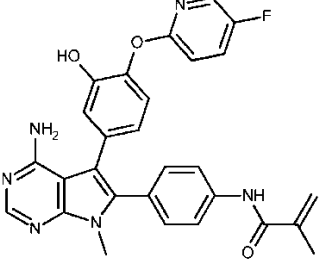
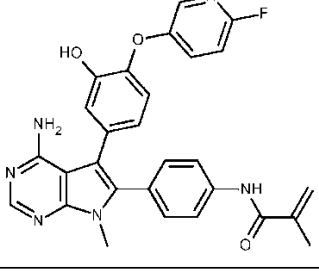
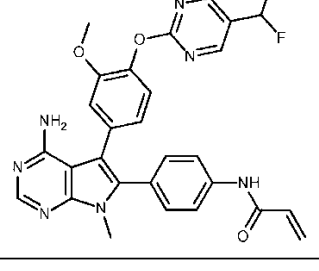
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
110		A	A
111		D	
112		D	
113		A	A

10

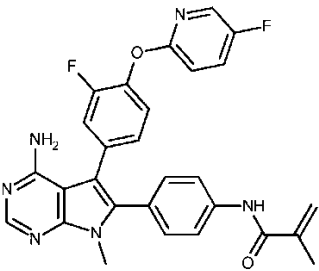
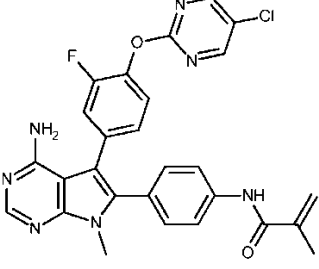
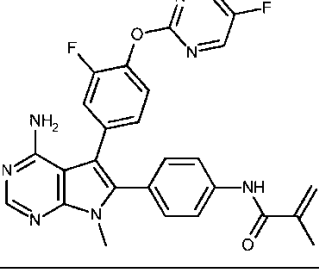
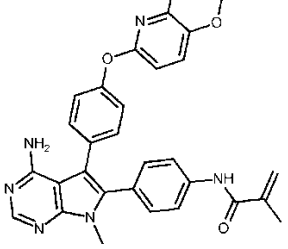
20

30

40

50

【表 1－3 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
114		C	B
115		C	
116		A	A
117		C	B

10

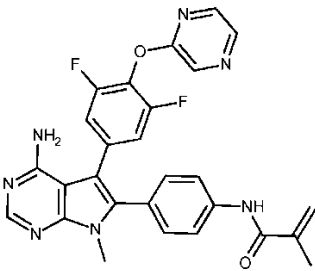
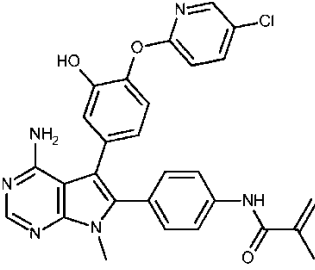
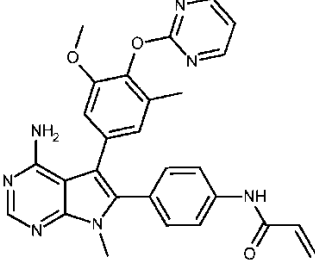
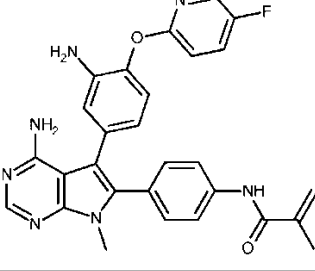
20

30

40

50

【表 1－3 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
118		D	
119		D	
120		A	A
121			

10

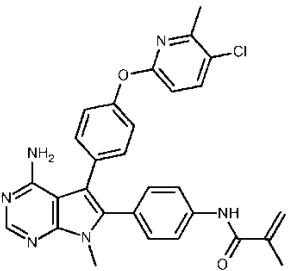
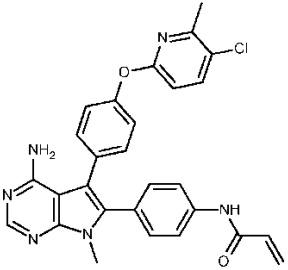
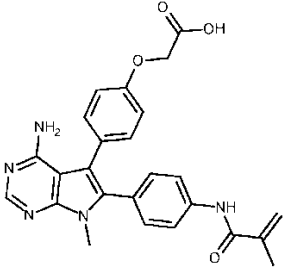
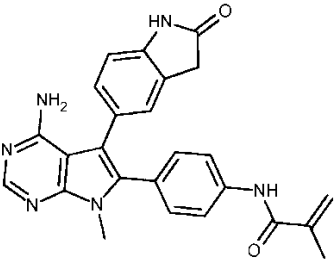
20

30

40

50

【表 1－3 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
122		C	
123		A	A
124		D	
125		D	

10

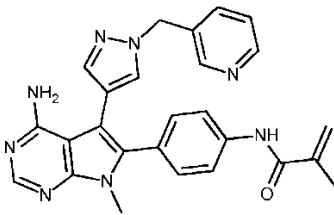
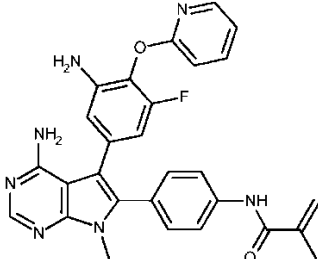
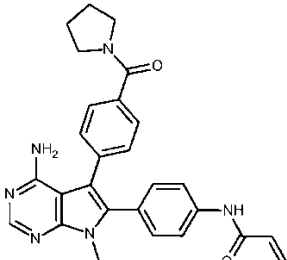
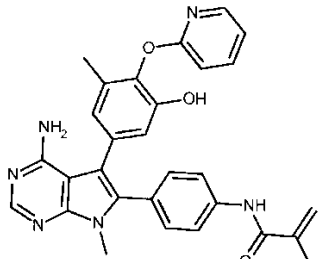
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
126		D	
127		B	
128		A	A
129		C	

10

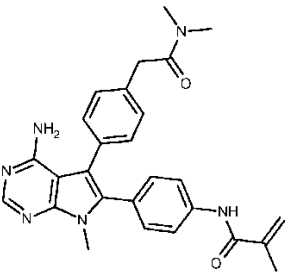
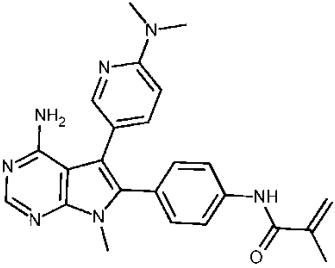
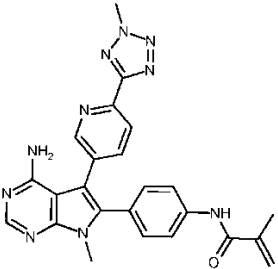
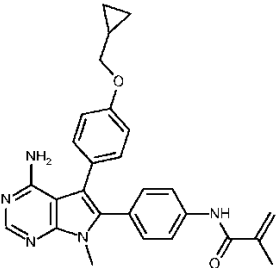
20

30

40

50

【表 1－3 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
130		D	
131		D	
132		D	
133		B	

10

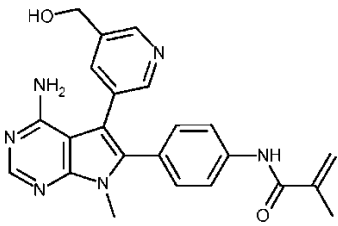
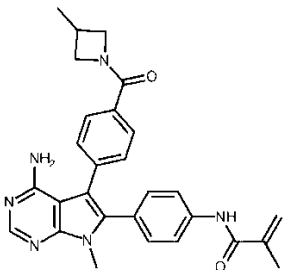
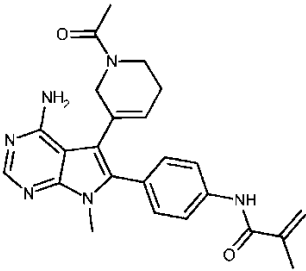
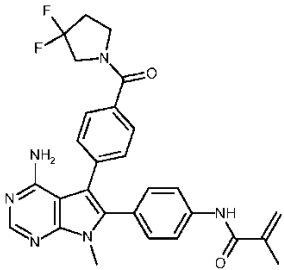
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
134		D	
135		C	B
136		D	
137		C	A

10

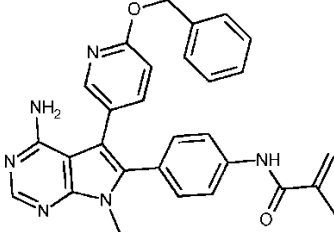
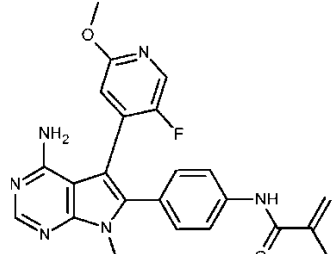
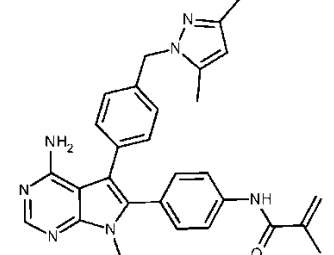
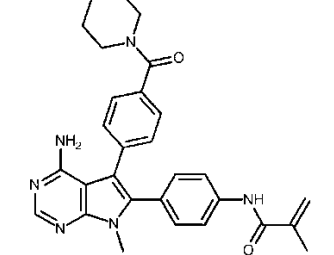
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
138		D	
139		D	
140		C	B
141		A	A

10

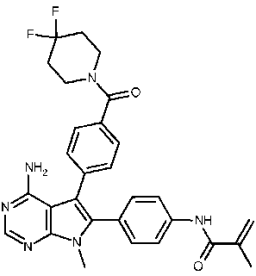
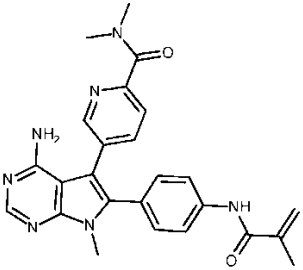
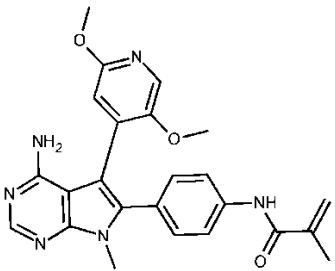
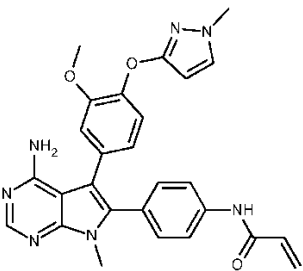
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
142		D	
143		D	C
144		D	
145		A	A

10

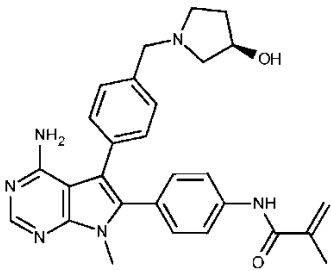
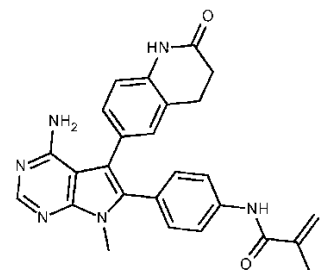
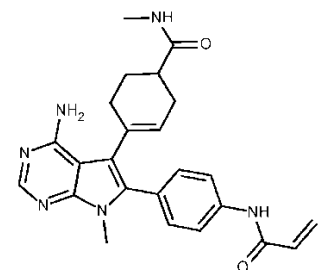
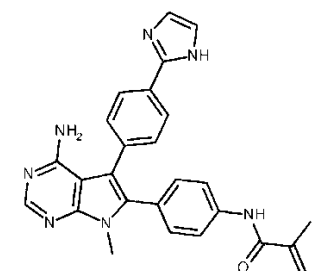
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
146		D	
147		D	
148		A	A
149		C	

10

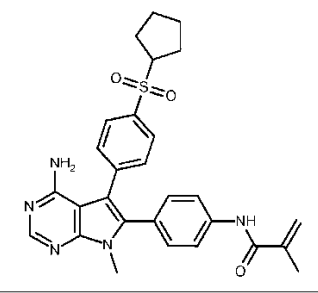
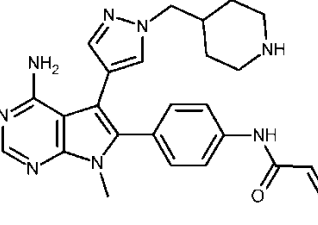
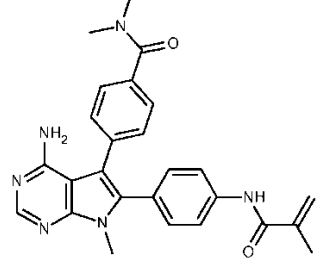
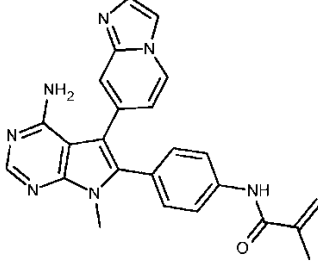
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
150		A	A
151		C	
152		C	C
153		D	

10

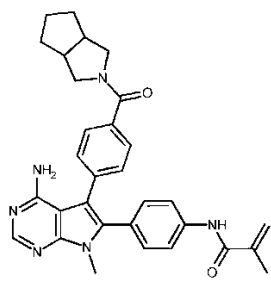
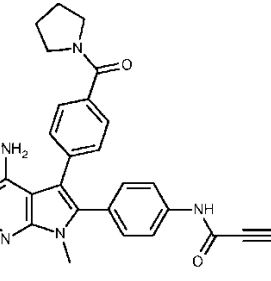
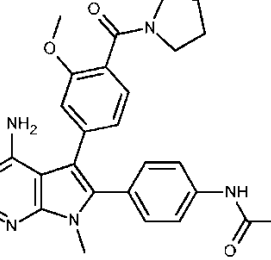
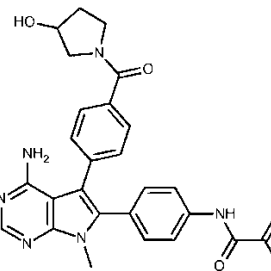
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
154		B	A
155		A	A
156		C	B
157		C	C

10

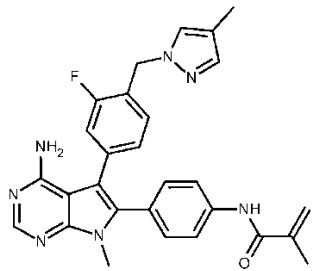
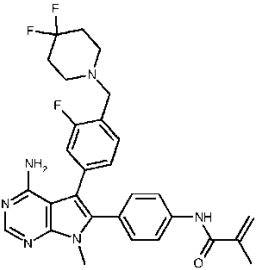
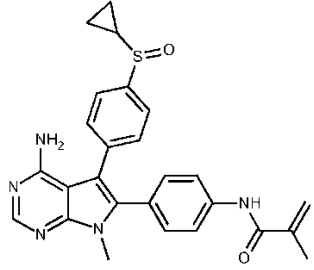
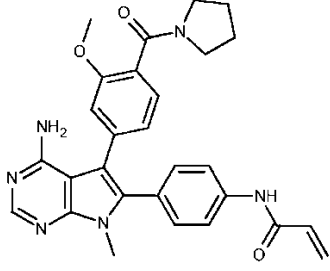
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
158		D	
159		D	
160		C	C
161		A	A

10

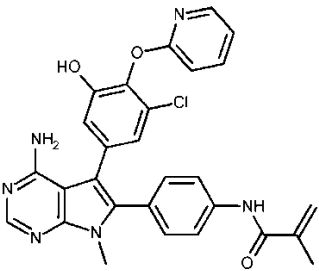
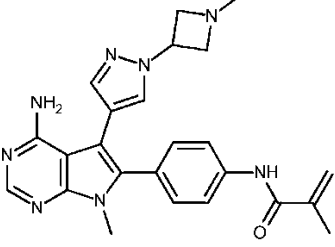
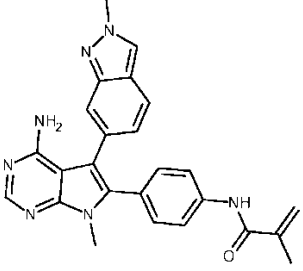
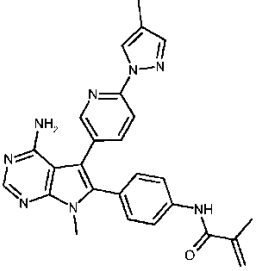
20

30

40

50

【表 1－4 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
162		C	
163		D	
164		B	
165		C	

10

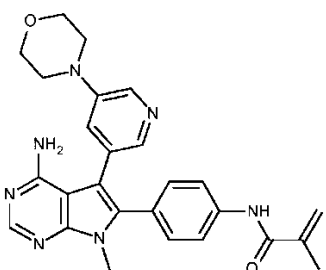
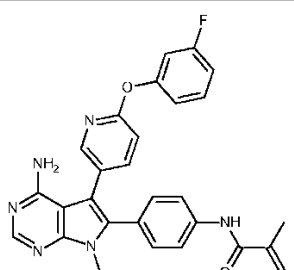
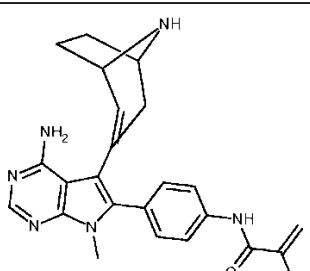
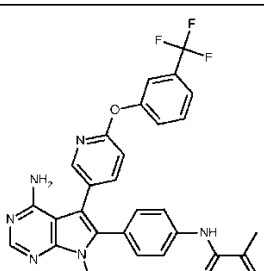
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
166		D	C
167		D	B
168		B	
169		D	C

10

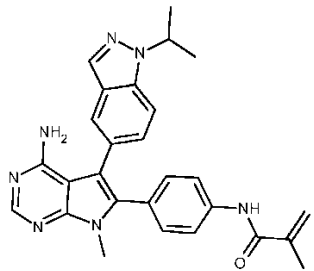
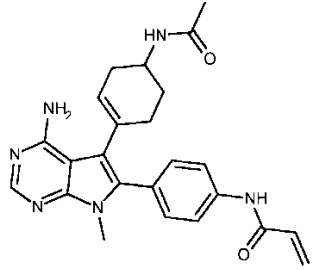
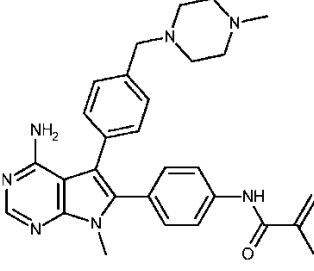
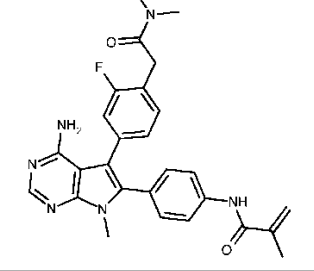
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
170		C	
171		B	C
172		D	
173		D	

10

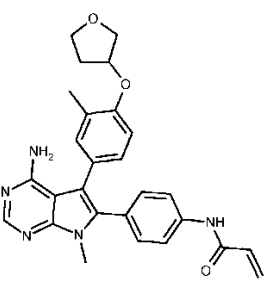
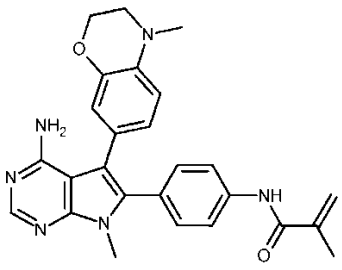
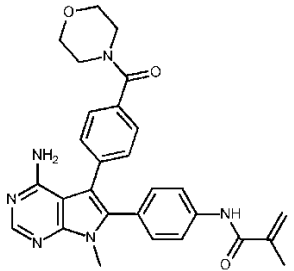
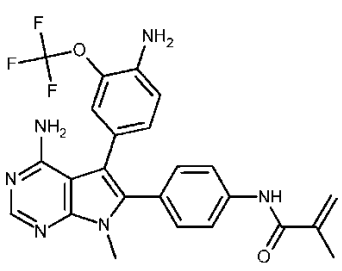
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
174		A	A
175		A	
176		D	C
177		D	

10

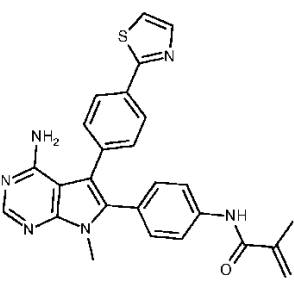
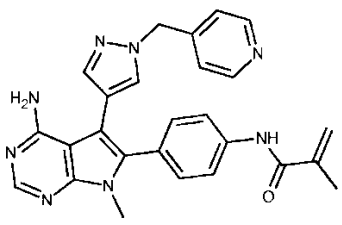
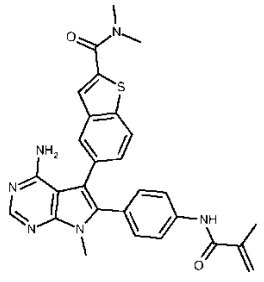
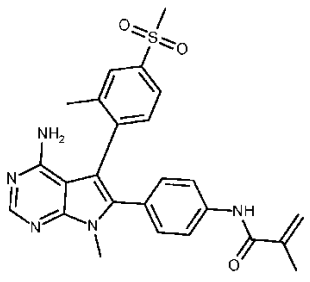
20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
178		C	
179		D	
180		C	B
181		D	

10

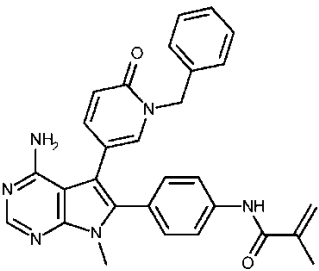
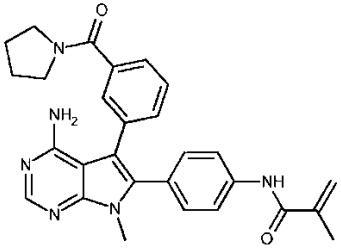
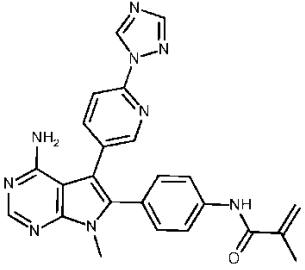
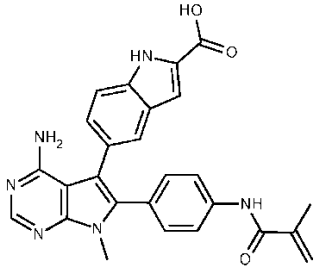
20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
182		D	
183		D	
184		D	
185		D	

10

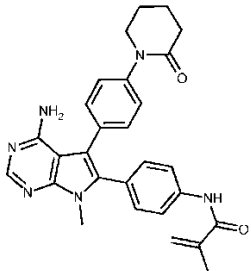
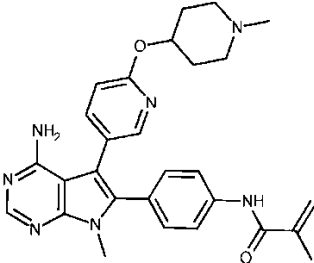
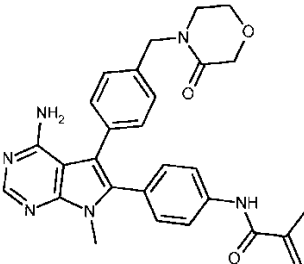
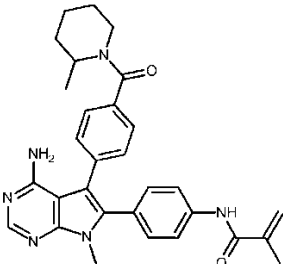
20

30

40

50

【表 1－48】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
186		D	C
187		D	
188		D	C
189		A	A

10

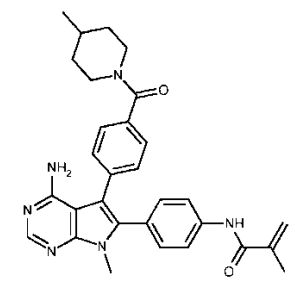
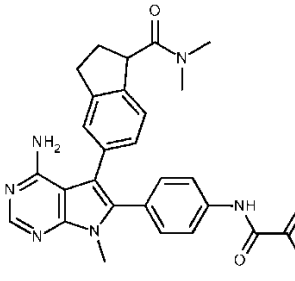
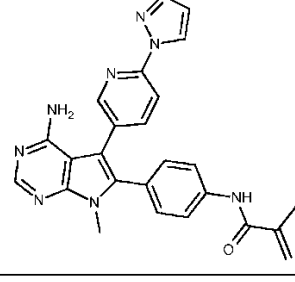
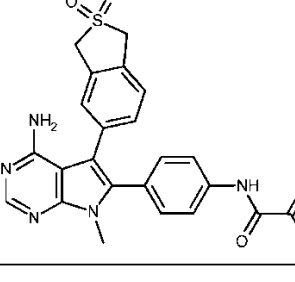
20

30

40

50

【表 1 - 4 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
190		D	C
191		D	
192		D	
193		D	

10

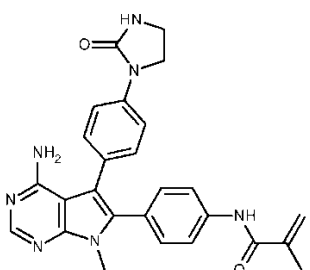
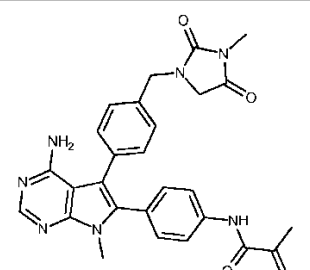
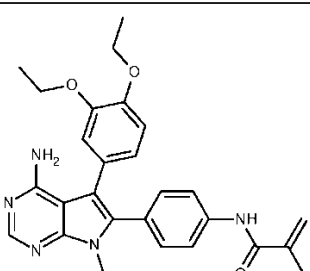
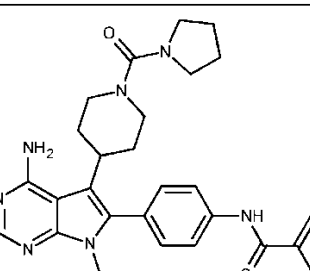
20

30

40

50

【表 1 - 5 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
194		C	C
195			
196		D	
197		D	C

10

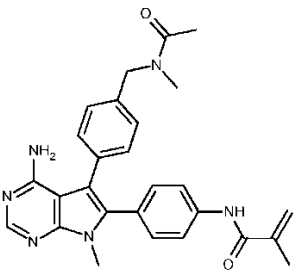
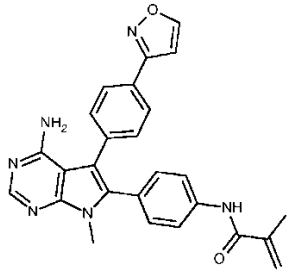
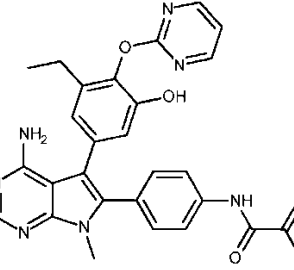
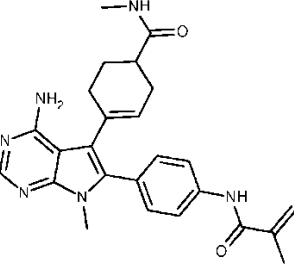
20

30

40

50

【表 1 – 5 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
198		D	
199		C	C
200		D	
201		D	C

10

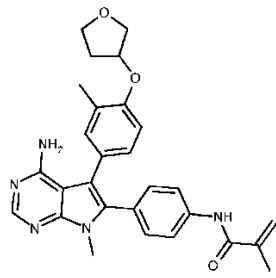
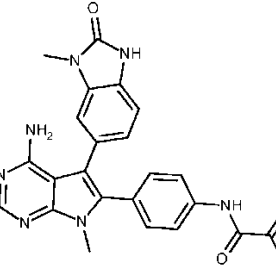
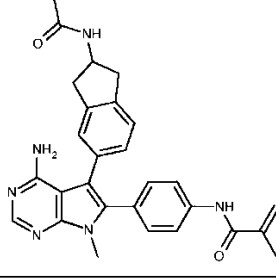
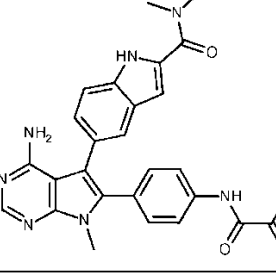
20

30

40

50

【表 1－5 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
202		C	B
203		D	
204		D	
205		D	

10

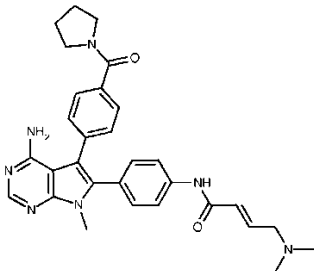
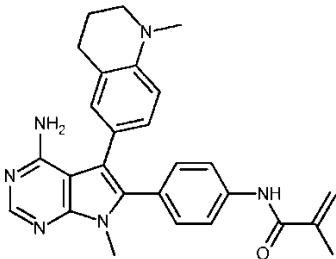
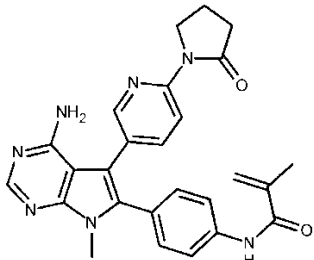
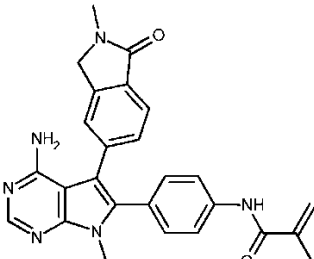
20

30

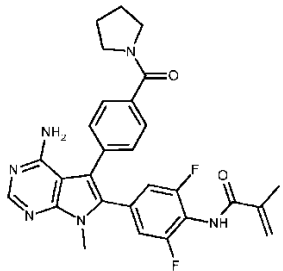
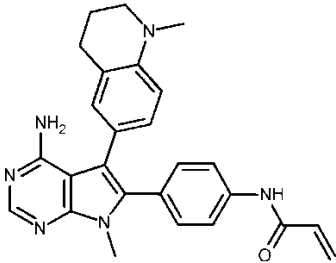
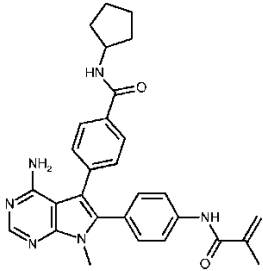
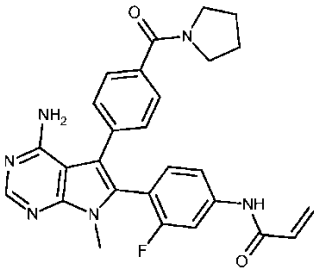
40

50

【表 1－53】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
206		A	B
207		C	C
208		D	
209		D	

【表 1 - 5 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
210		D	C
211		A	A
212		A	A
213		A	A

10

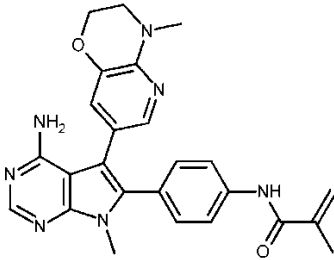
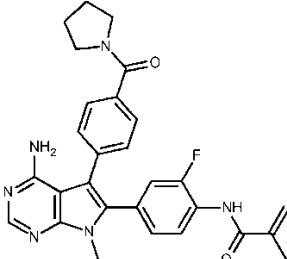
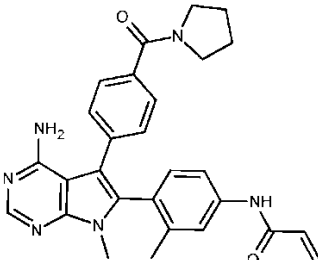
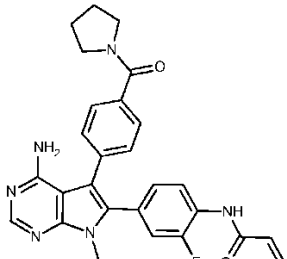
20

30

40

50

【表 1 - 5 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
214		B	
215		C	C
216		A	A
217		A	A

10

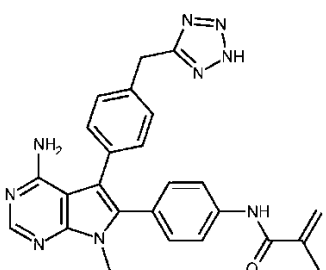
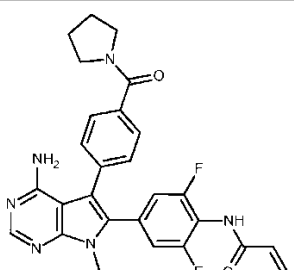
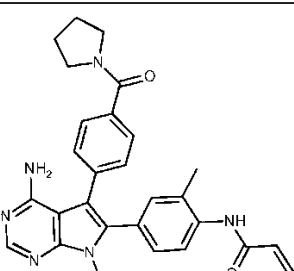
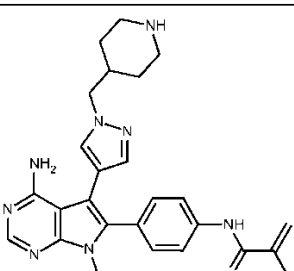
20

30

40

50

【表 1 - 5 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
218		D	
219		A	A
220		A	A
221		D	

10

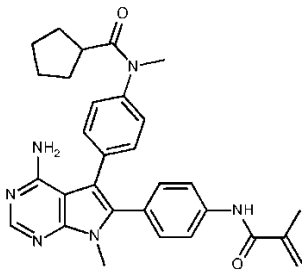
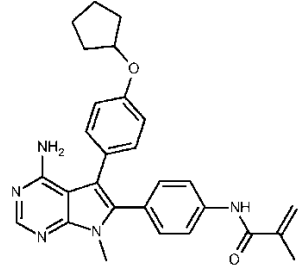
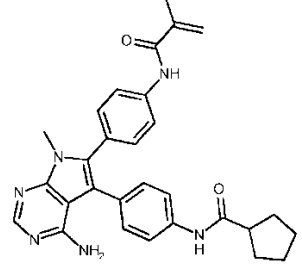
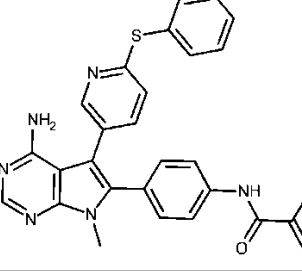
20

30

40

50

【表 1－5 7】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
222		D	
223		A	A
224		A	A
225		C	

10

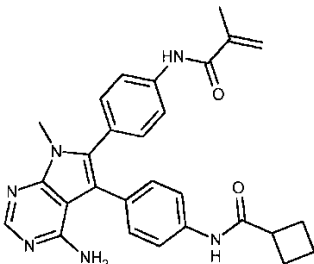
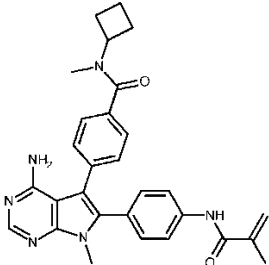
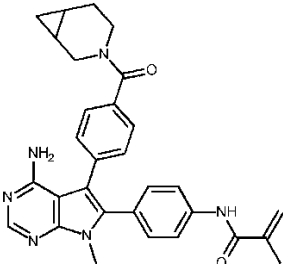
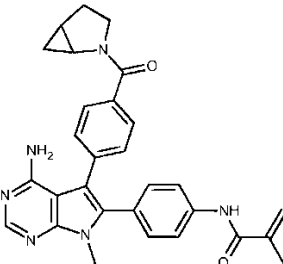
20

30

40

50

【表 1 - 5 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
226		A	
227		B	B
228		A	A
229		A	A

10

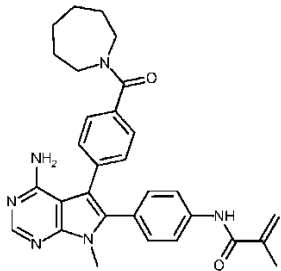
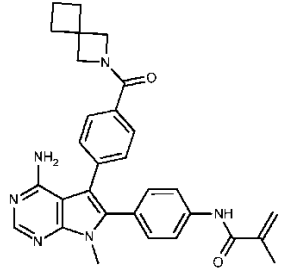
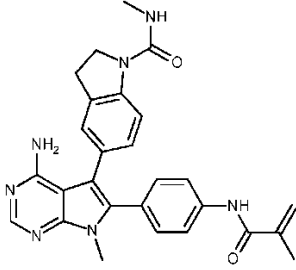
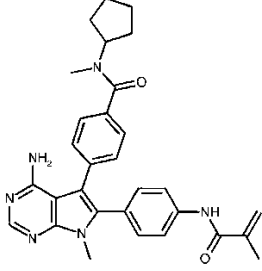
20

30

40

50

【表 1 – 5 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
230		A	A
231		D	
232		C	
233		B	B

10

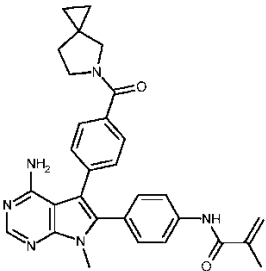
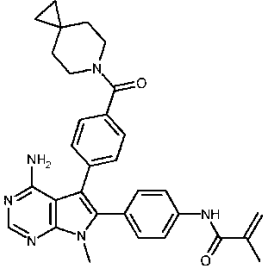
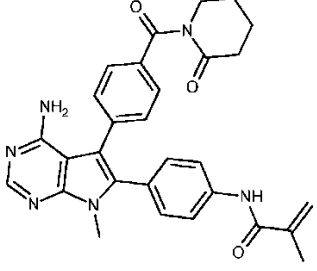
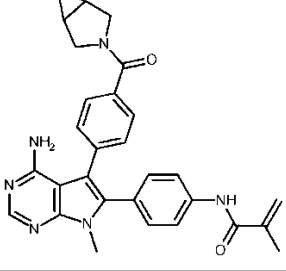
20

30

40

50

【表 1 - 6 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
234		A	A
235			
236		B	B
237		B	B

10

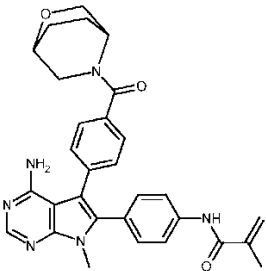
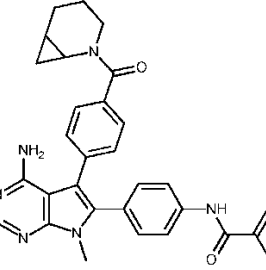
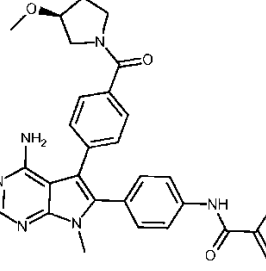
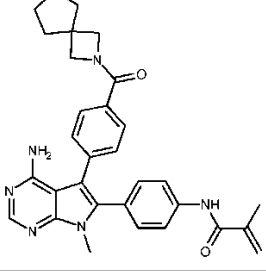
20

30

40

50

【表 1 - 6 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
238		C	C
239		A	A
240		D	
241		D	C

10

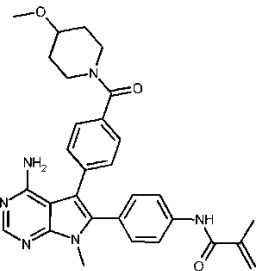
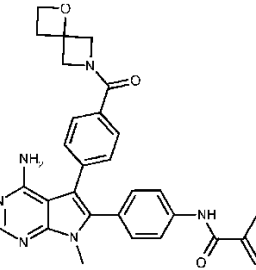
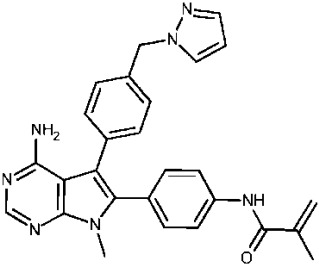
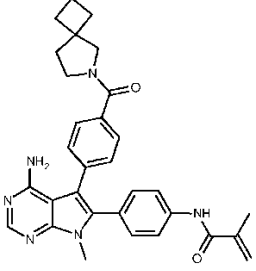
20

30

40

50

【表 1 - 6 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
242		D	
243		D	
244		D	C
245		C	C

10

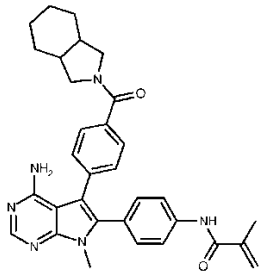
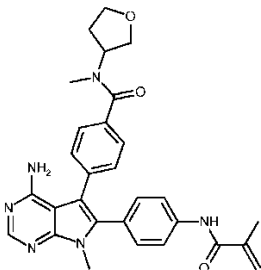
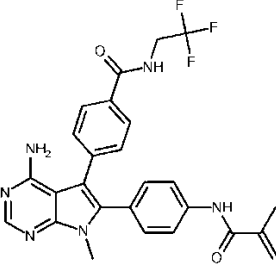
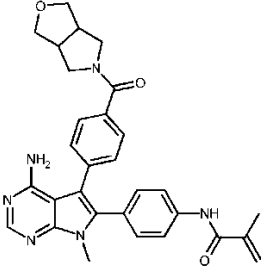
20

30

40

50

【表 1－6 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
246		C	B
247		D	
248		A	A
249		C	C

10

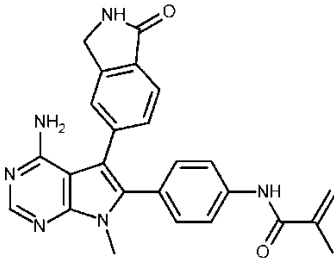
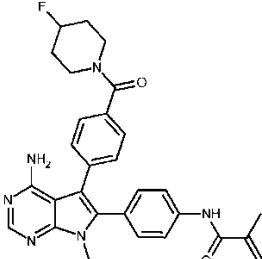
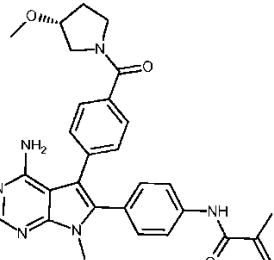
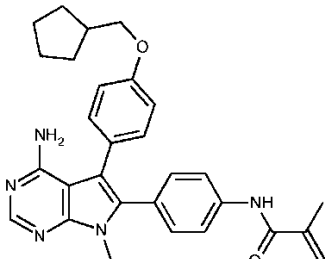
20

30

40

50

【表 1 - 6 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
250		D	
251		C	
252		C	
253		C	

10

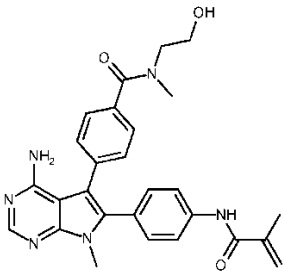
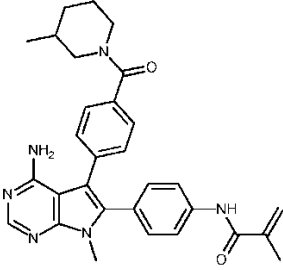
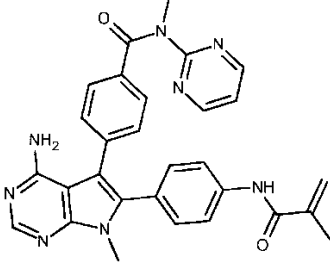
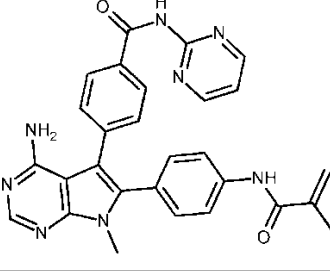
20

30

40

50

【表 1－6 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
254		C	
255		A	A
256		D	
257		C	C

10

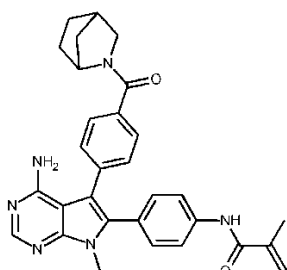
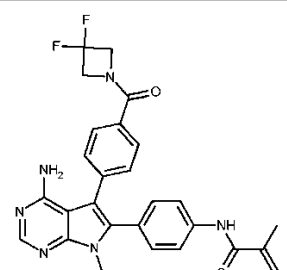
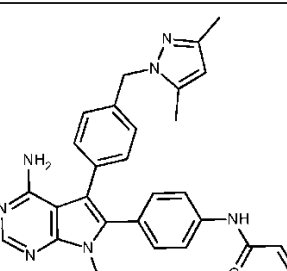
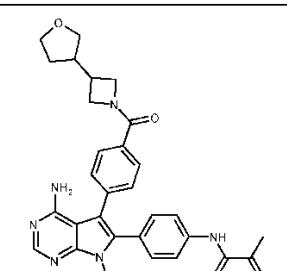
20

30

40

50

【表 1 - 6 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
258		A	A
259		D	
260		A	A
261		D	

10

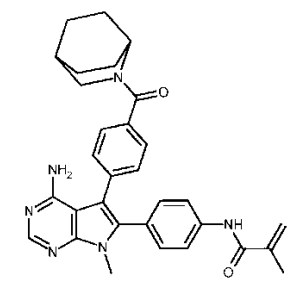
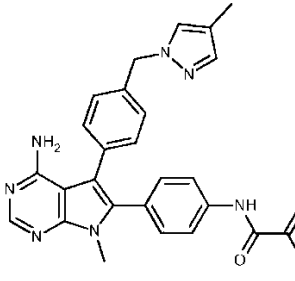
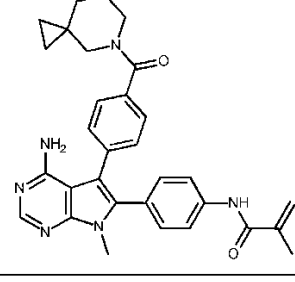
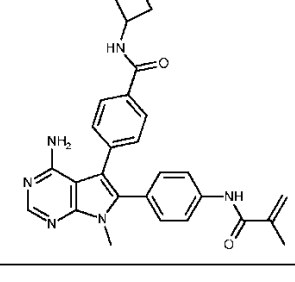
20

30

40

50

【表 1 - 6 7】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
262		A	A
263		D	C
264		B	A
265		A	A

10

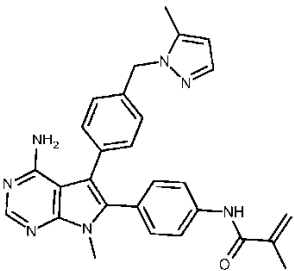
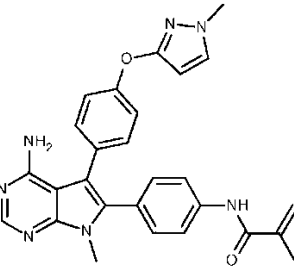
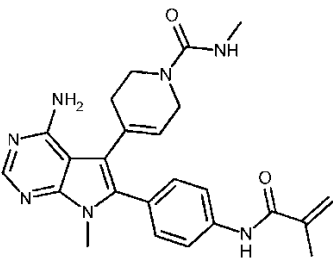
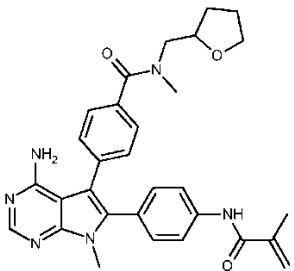
20

30

40

50

【表 1－6 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
266		D	C
267		A	A
268		D	
269		D	

10

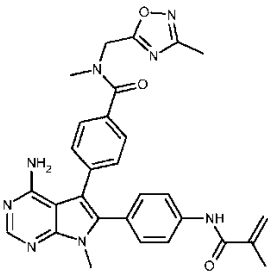
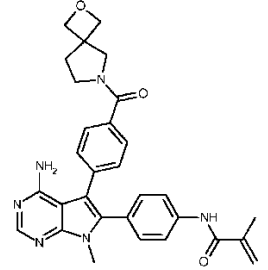
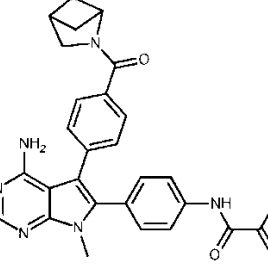
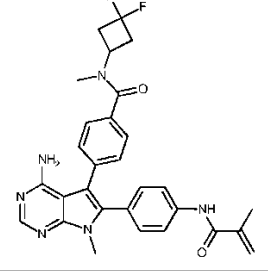
20

30

40

50

【表 1－6 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
270		C	C
271		D	
272		A	A
273		C	

10

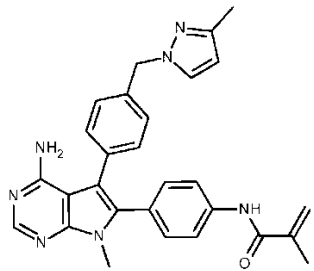
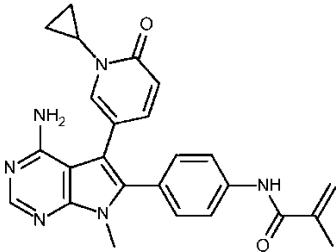
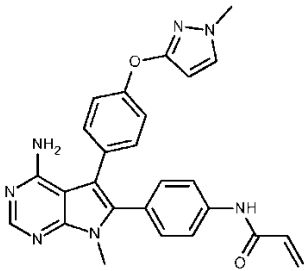
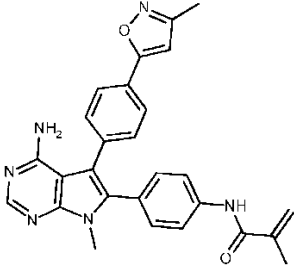
20

30

40

50

【表 1 - 7 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
274		B	C
275		D	
276		A	A
277		C	

10

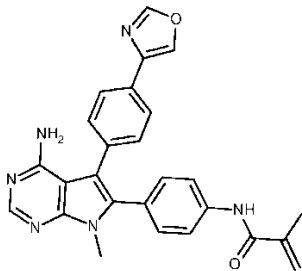
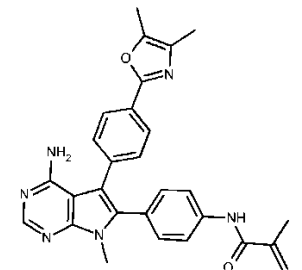
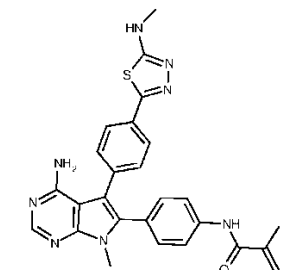
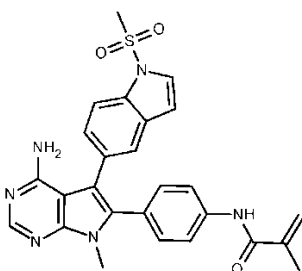
20

30

40

50

【表 1 - 7 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
278		C	
279		B	
280		B	
281		D	

10

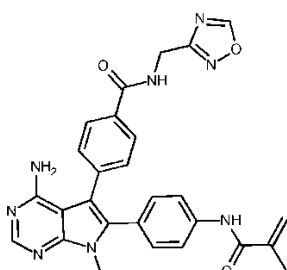
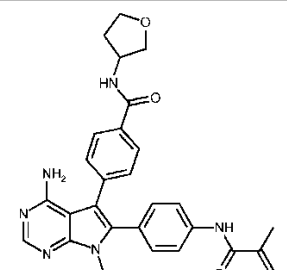
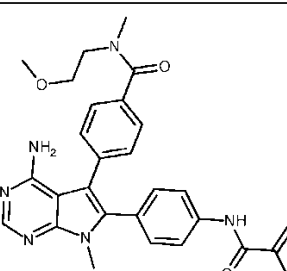
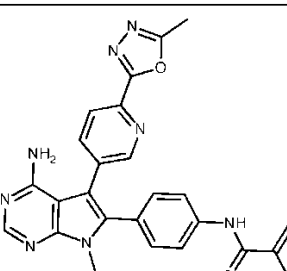
20

30

40

50

【表 1－7 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
282		B	C
283		A	A
284		D	
285		D	

10

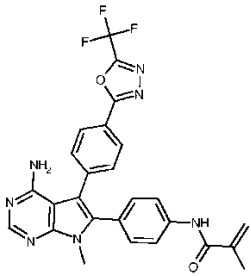
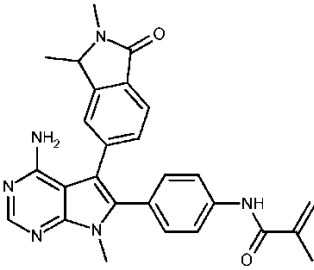
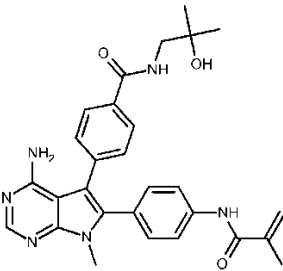
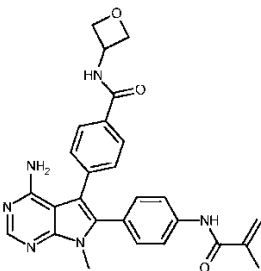
20

30

40

50

【表 1 - 7 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
286		D	
287		D	
288		A	C
289		C	C

10

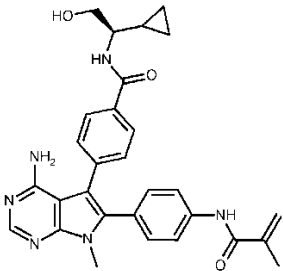
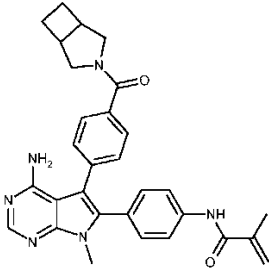
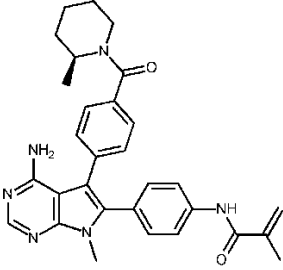
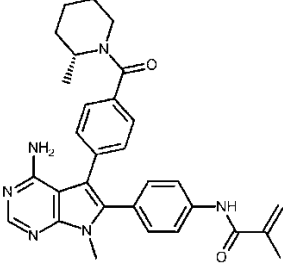
20

30

40

50

【表 1－7 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
290		A	B
291		A	A
292		A	A
293		A	A

10

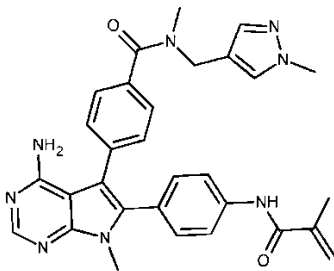
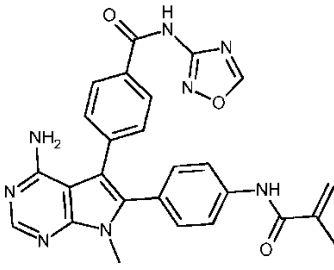
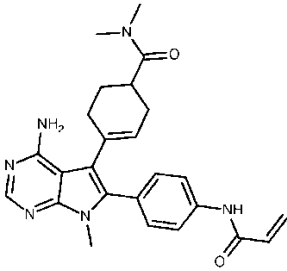
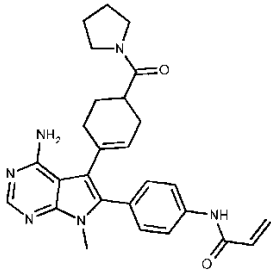
20

30

40

50

【表 1 - 7 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
294		D	C
295		D	C
296		A	A
297		A	A

10

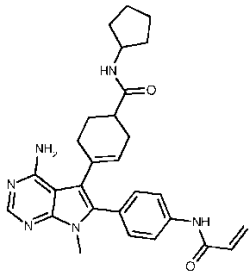
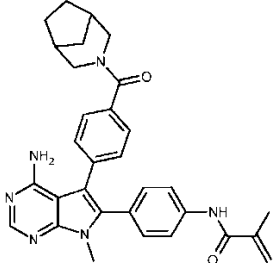
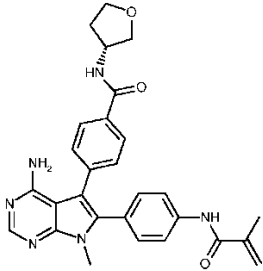
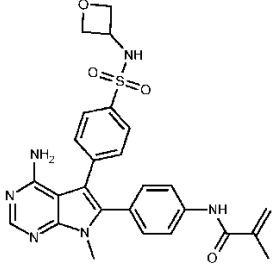
20

30

40

50

【表 1 - 7 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
298		A	A
299		A	A
300		A	A
301		D	C

10

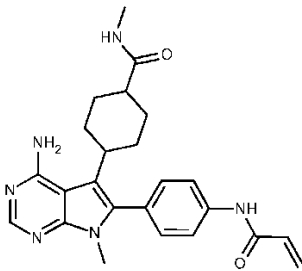
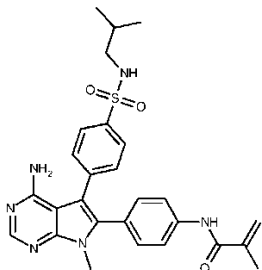
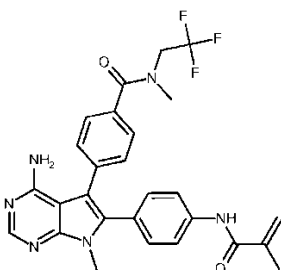
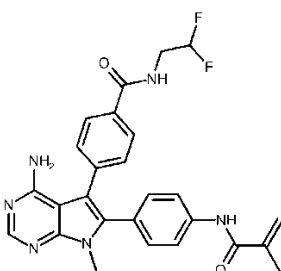
20

30

40

50

【表 1－77】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
302		D	C
303		C	C
304		A	A
305		A	A

10

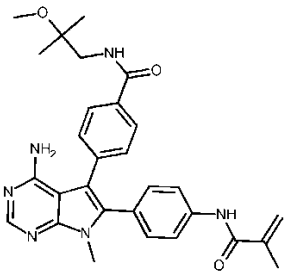
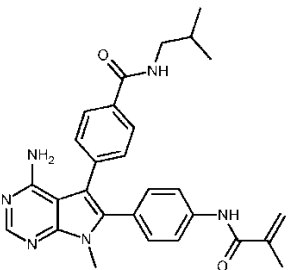
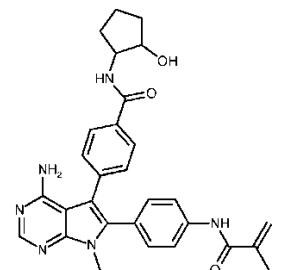
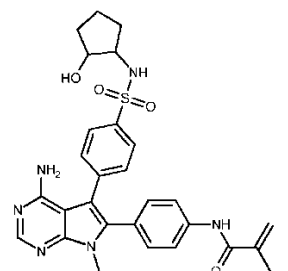
20

30

40

50

【表 1 - 7 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
306		A	A
307		A	A
308		A	B
309		D	C

10

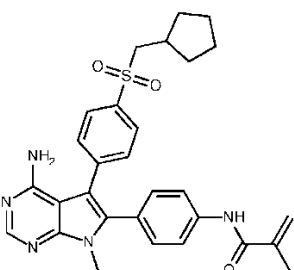
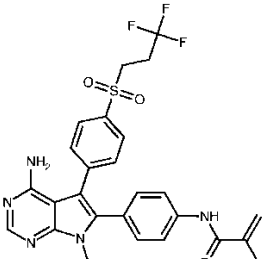
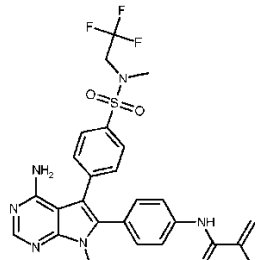
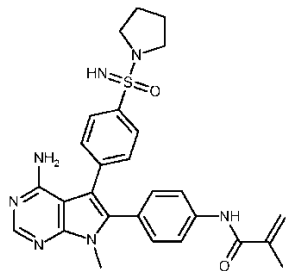
20

30

40

50

【表 1 - 8 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
314		C	C
315		C	C
316		C	C
317		C	

10

20

30

40

50

【表 1-81】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
318		D	C
319		A	
320		A	A
321		B	B

10

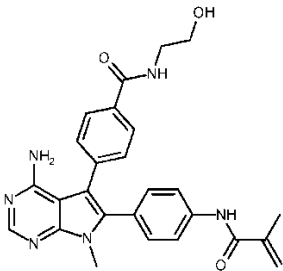
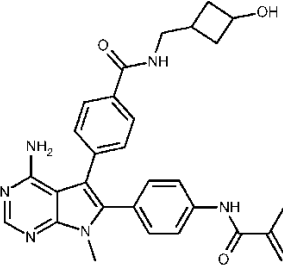
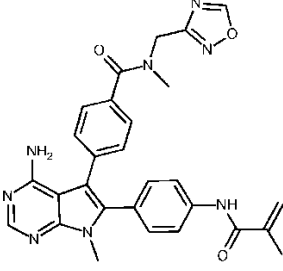
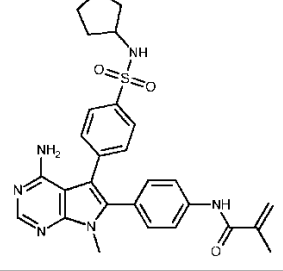
20

30

40

50

【表 1 - 8 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
322		C	
323		B	
324		D	C
325		D	

10

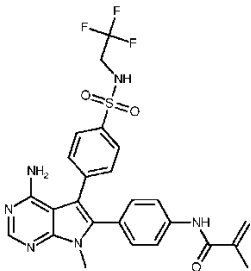
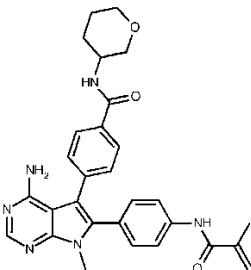
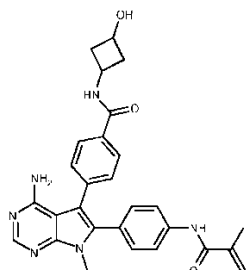
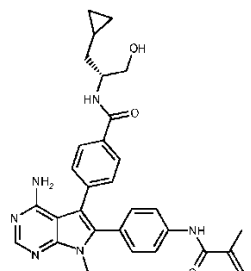
20

30

40

50

【表 1 - 8 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
326		D	
327		A	B
328		C	
329		A	C

10

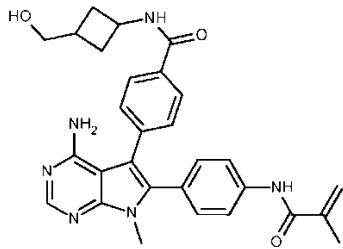
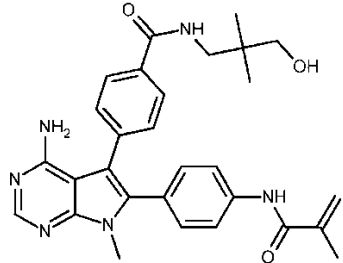
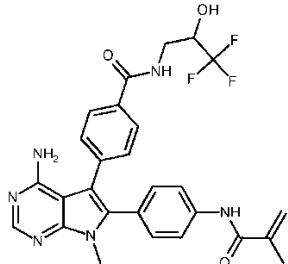
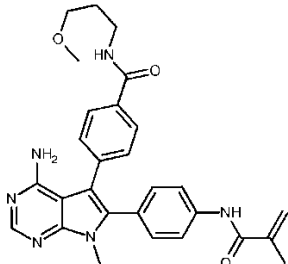
20

30

40

50

【表 1 - 8 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
330		B	
331		A	A
332		A	C
333		B	

10

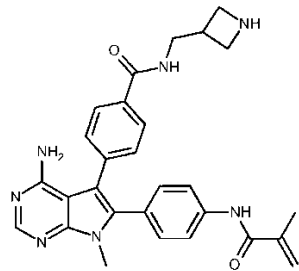
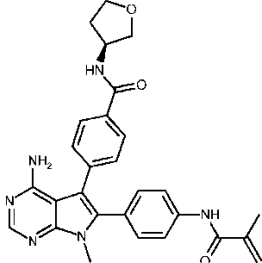
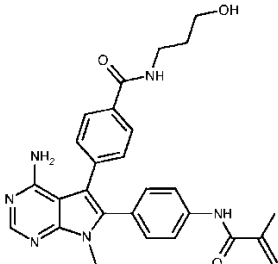
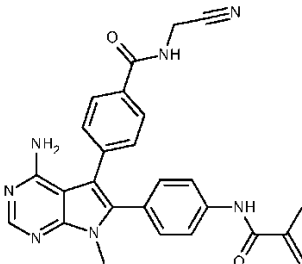
20

30

40

50

【表 1 – 8 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
334		C	
335		C	C
336		B	
337		C	C

10

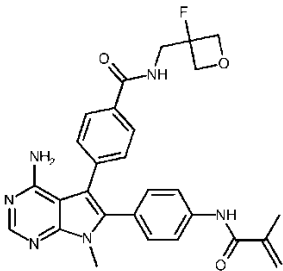
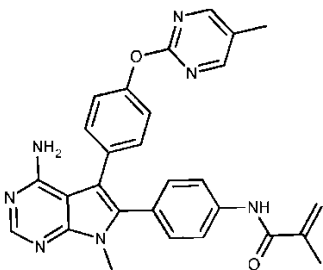
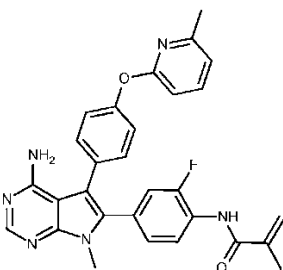
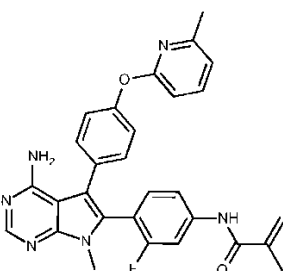
20

30

40

50

【表 1 - 8 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
338		A	A
339		B	A
340		A	A
341		A	A

10

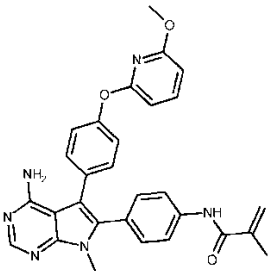
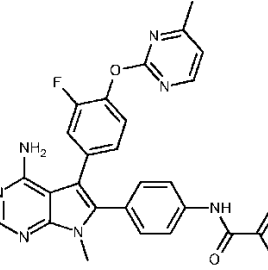
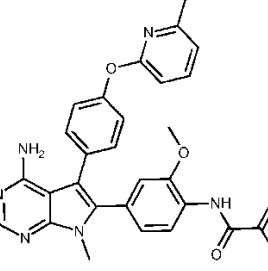
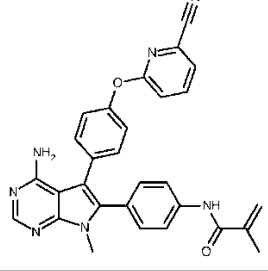
20

30

40

50

【表 1－87】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
342		A	A
343		A	A
344		B	A
345		A	

10

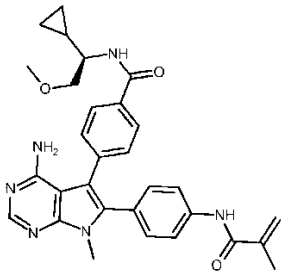
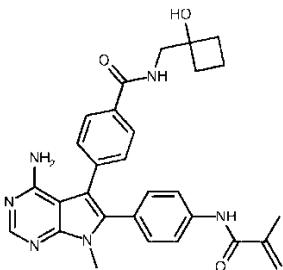
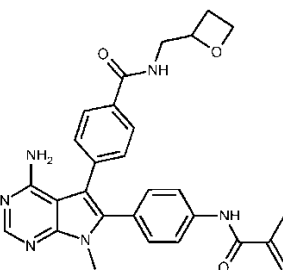
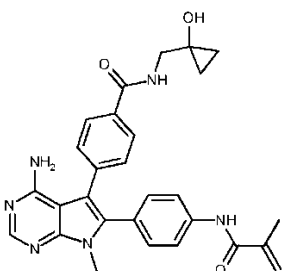
20

30

40

50

【表 1 - 8 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
346		A	A
347		A	
348		A	C
349		A	

10

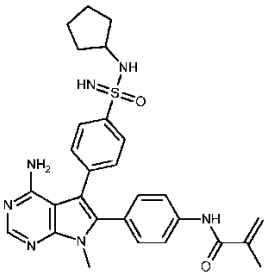
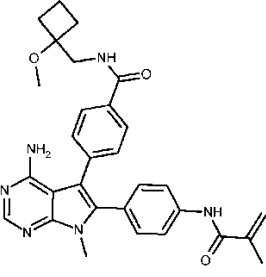
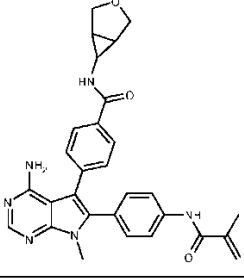
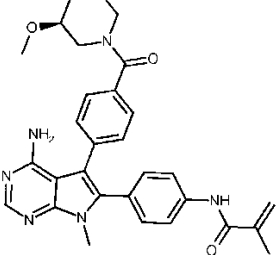
20

30

40

50

【表 1 – 8 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
350		D	
351		A	A
352		C	C
353		D	C

10

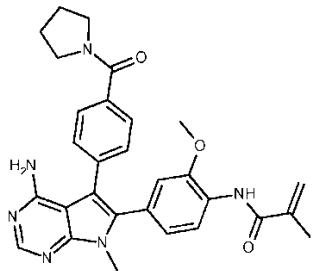
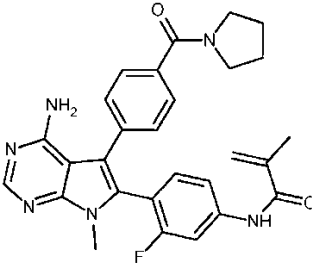
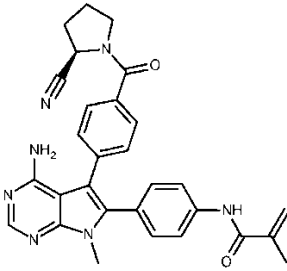
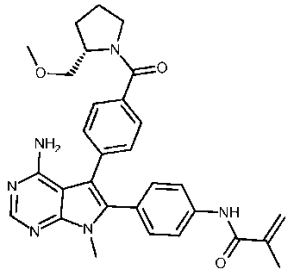
20

30

40

50

【表 1 - 9 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
354		D	C
355		A	A
356		B	
357		A	A

10

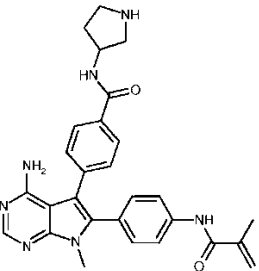
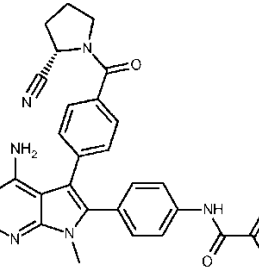
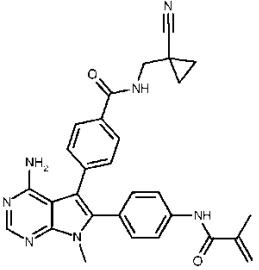
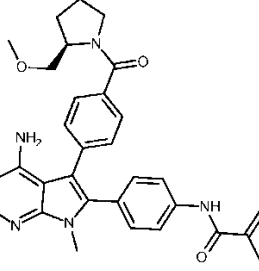
20

30

40

50

【表 1 - 9 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
358		A	
359		A	
360		A	
361		C	C

10

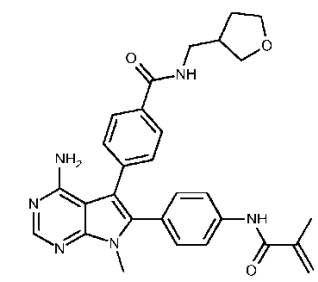
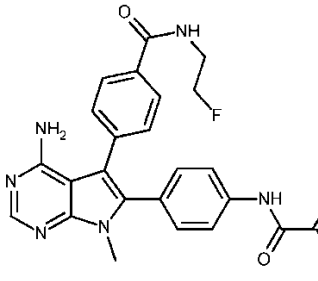
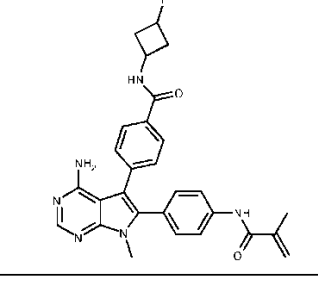
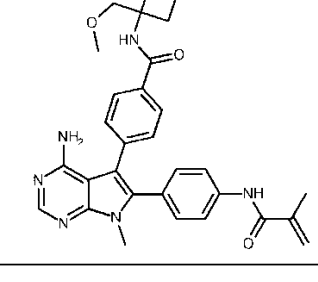
20

30

40

50

【表 1 - 9 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
362		A	C
363		A	
364		A	
365		A	A

10

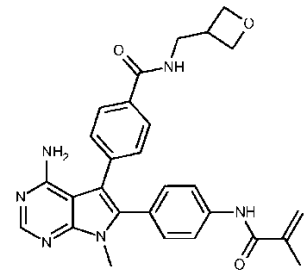
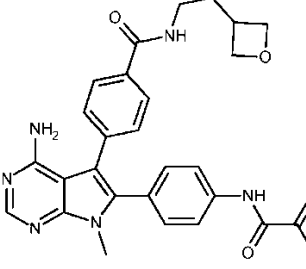
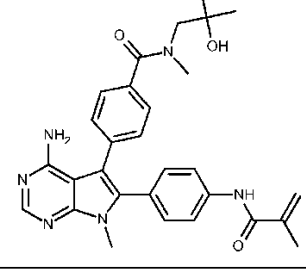
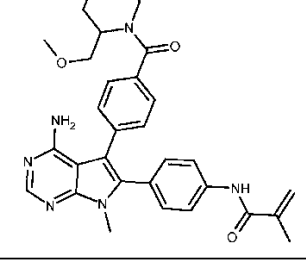
20

30

40

50

【表 1－93】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
366		B	
367		C	
368		C	C
369		A	A

10

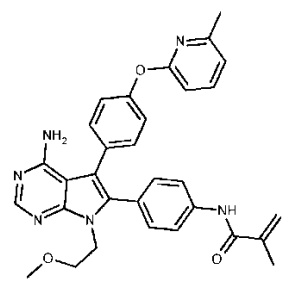
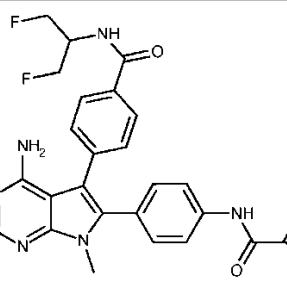
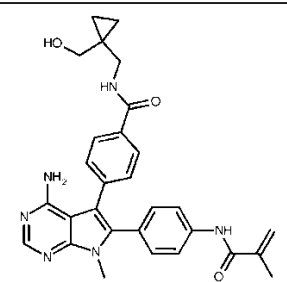
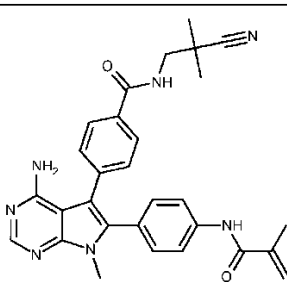
20

30

40

50

【表 1 - 9 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
370		A	A
371		A	A
372		A	C
373		A	A

10

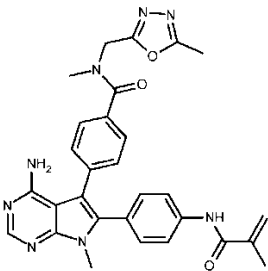
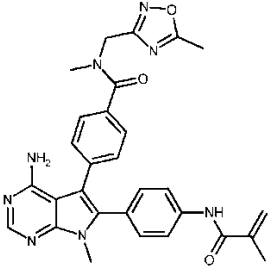
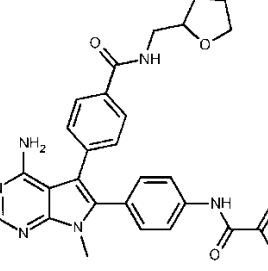
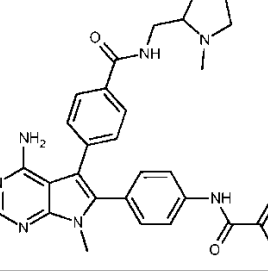
20

30

40

50

【表 1－9 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
374		D	C
375		C	C
376		A	A
377		C	C

10

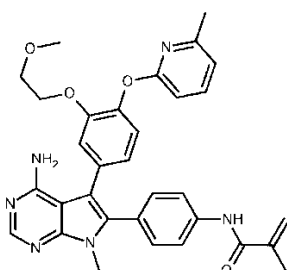
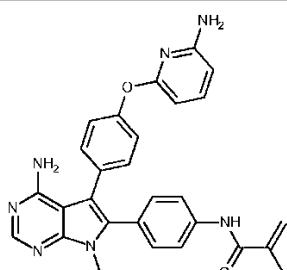
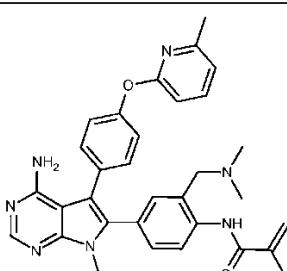
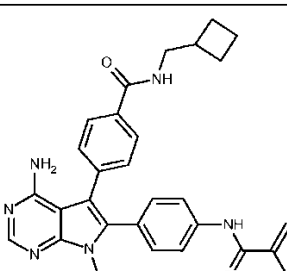
20

30

40

50

【表 1 - 9 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
378		D	C
379		A	A
380		B	C
381		A	A

10

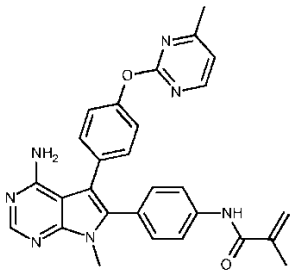
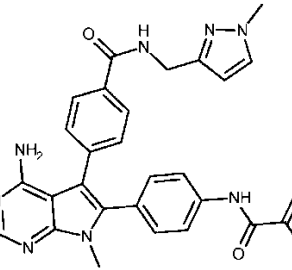
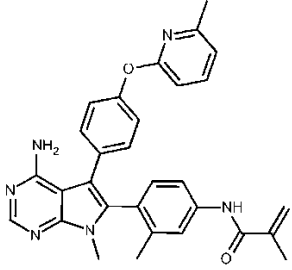
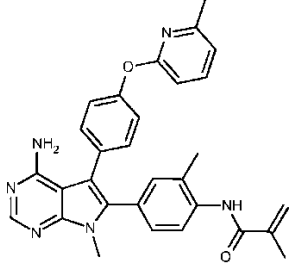
20

30

40

50

【表 1－9 7】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
382		A	A
383		D	C
384		A	A
385		B	A

10

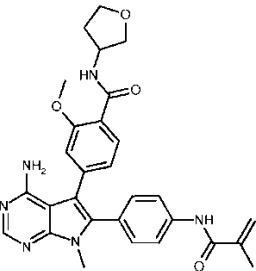
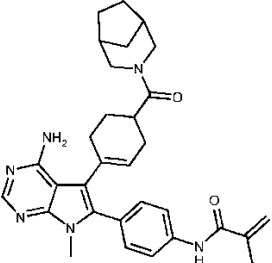
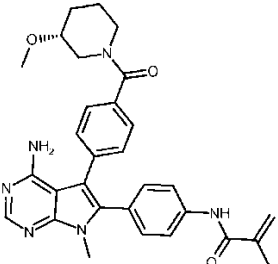
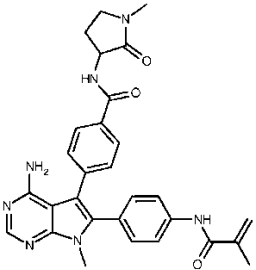
20

30

40

50

【表 1－9 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
386		A	B
387		B	A
388		C	B
389		B	

10

20

30

40

50

【表 1-99】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
390		D	
391		A	A
392		D	
393		D	C

10

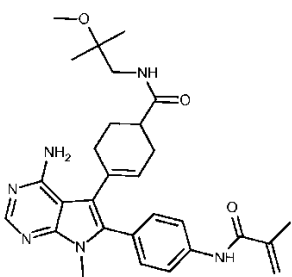
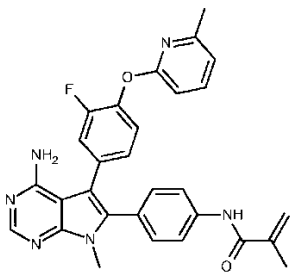
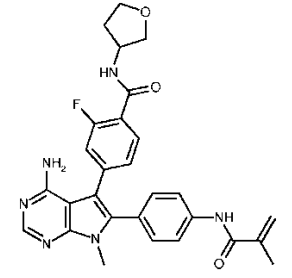
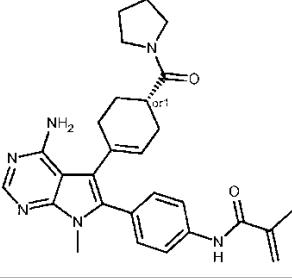
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
394		C	
395		A	A
396		B	
397		D	C

10

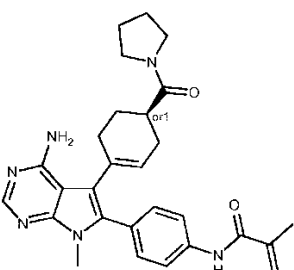
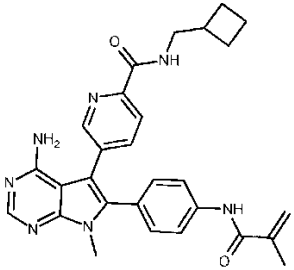
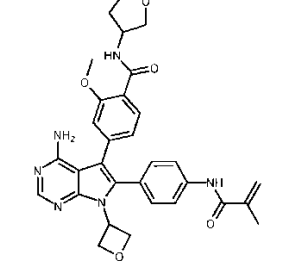
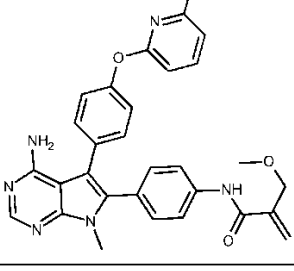
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
398		A	A
399		B	A
400		B	
401		A	A

10

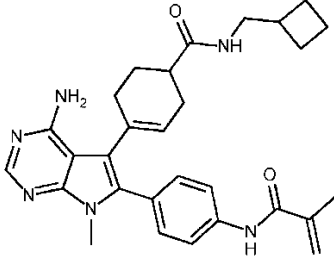
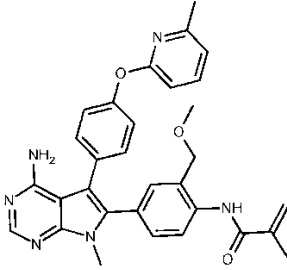
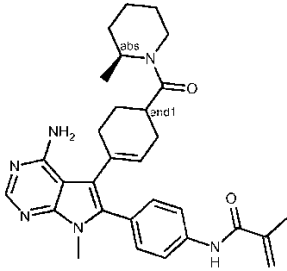
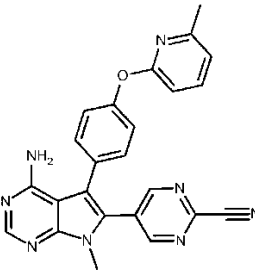
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
402		B	
403		B	
404		B	
405		A	

10

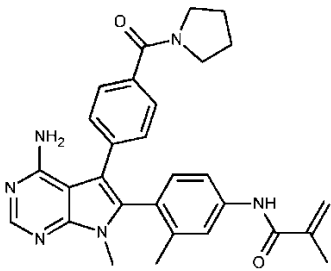
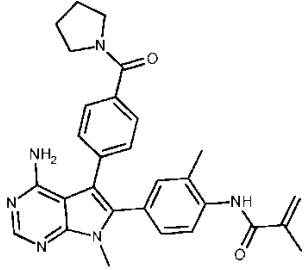
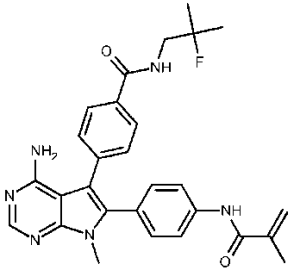
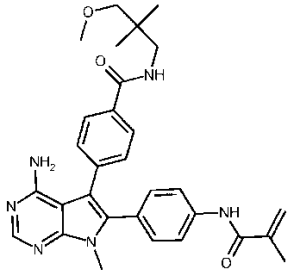
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
406		A	A
407		D	
408		A	A
409		A	A

10

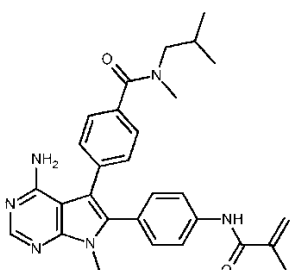
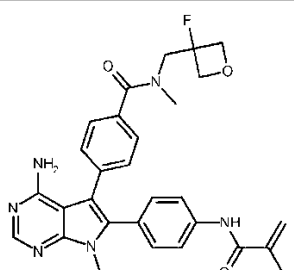
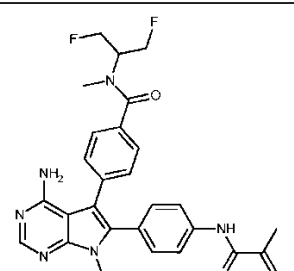
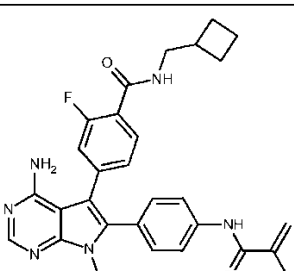
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
410		A	A
411		C	C
412		A	
413		A	A

10

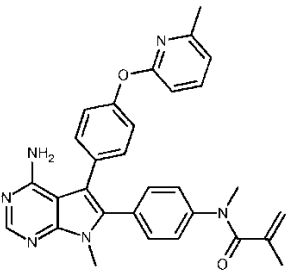
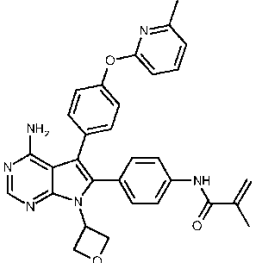
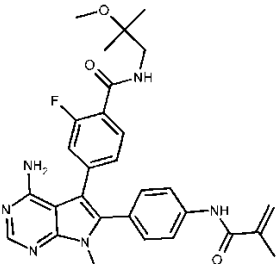
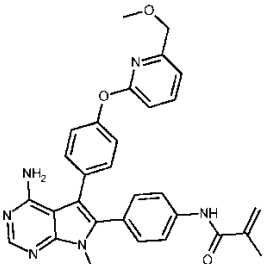
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
414		B	
415		A	A
416		A	A
417		A	A

10

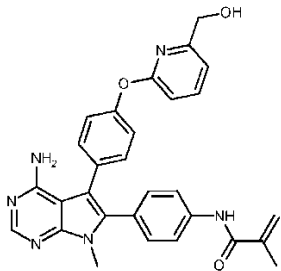
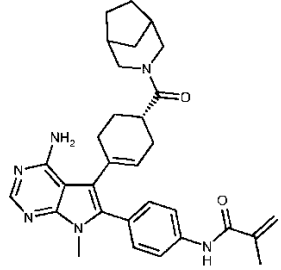
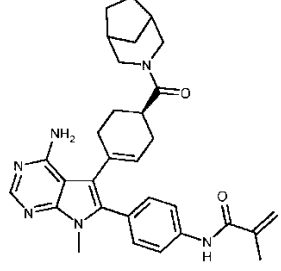
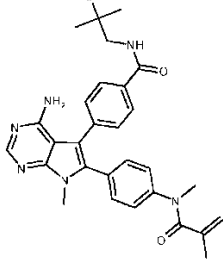
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
418		A	A
419		A	A
420		D	
421		D	

10

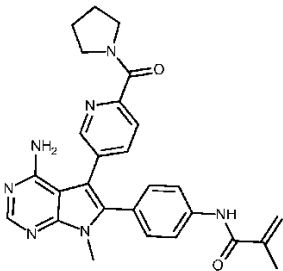
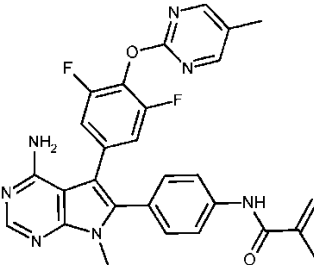
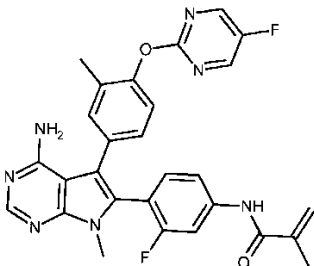
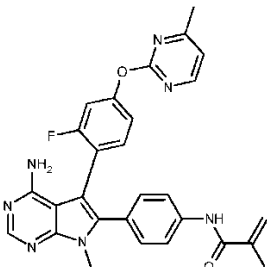
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 7】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
422		D	
423		A	B
424		A	A
425		A	A

10

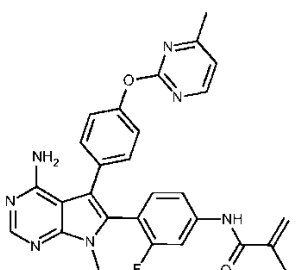
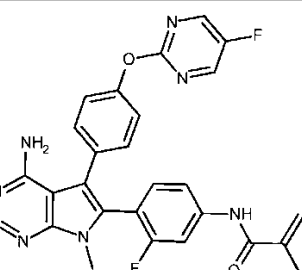
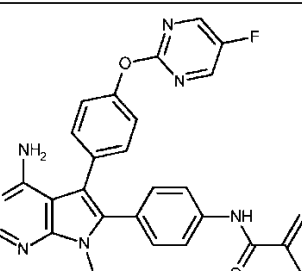
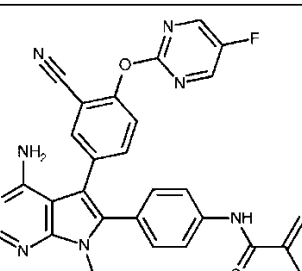
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
426		A	A
427		A	A
428		A	A
429		B	B

10

20

30

40

50

【表 1 − 1 0 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
430		C	
431		C	
432		D	
433		A	A

10

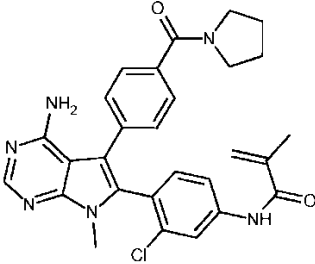
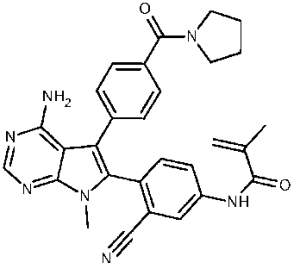
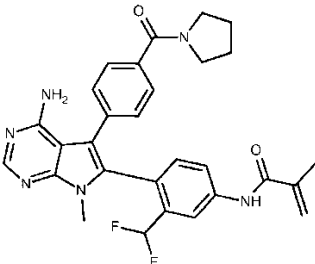
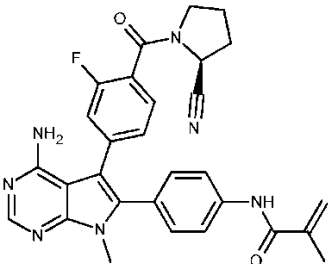
20

30

40

50

【表 1 - 1 1 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
434		A	A
435		A	B
436		A	B
437		A	A

10

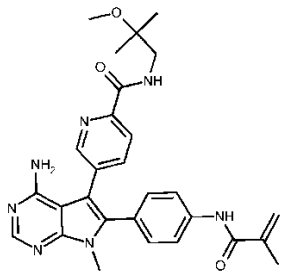
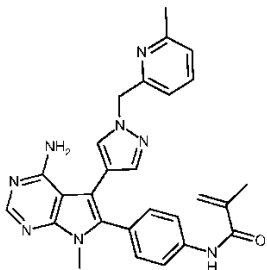
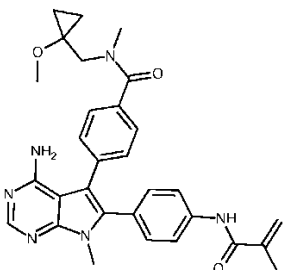
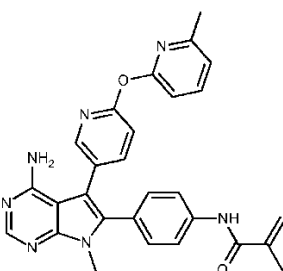
20

30

40

50

【表 1 - 1 1 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
438		D	
439		D	
440		D	
441		C	C

10

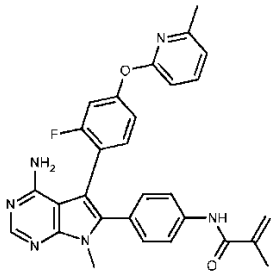
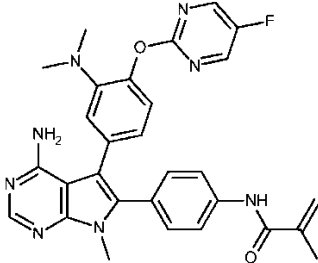
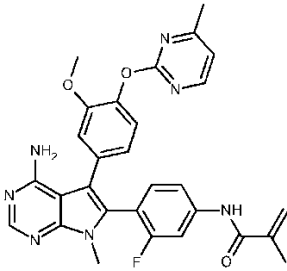
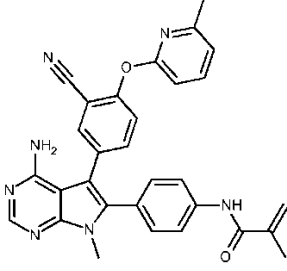
20

30

40

50

【表 1－112】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
442		A	A
443		D	
444		A	A
445		A	A

10

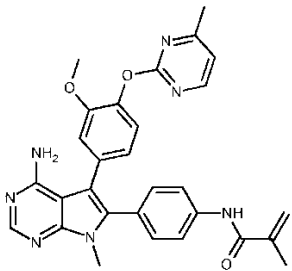
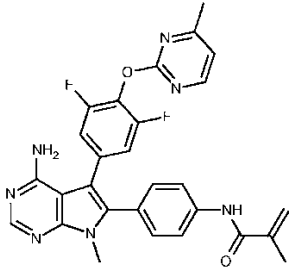
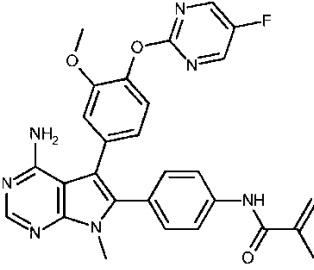
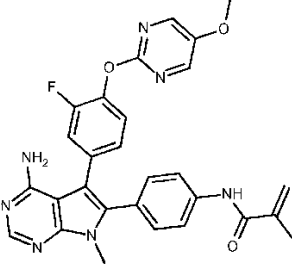
20

30

40

50

【表 1－113】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
446		B	A
447		A	A
448		C	B
449		C	B

10

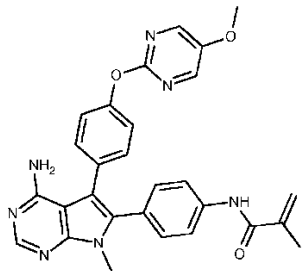
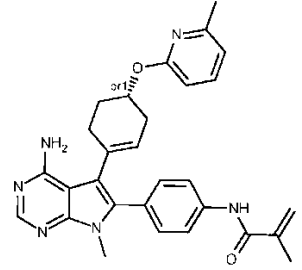
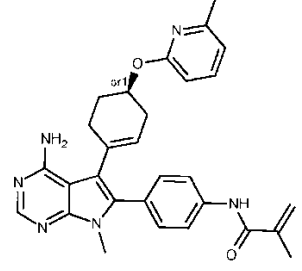
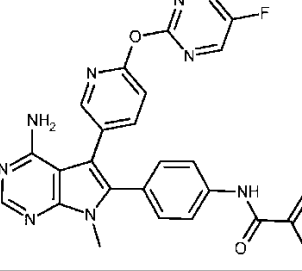
20

30

40

50

【表 1－114】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
450		C	
451		C	A
452		D	C
453		D	

10

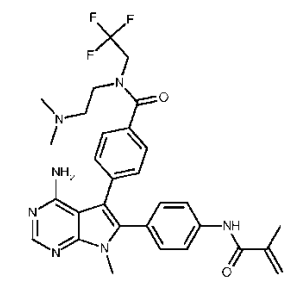
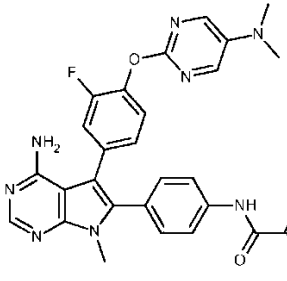
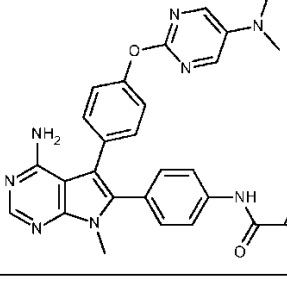
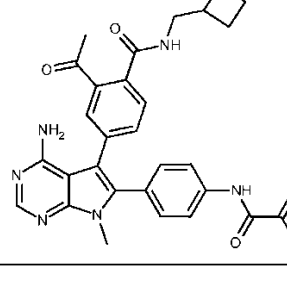
20

30

40

50

【表 1 - 1 1 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
454		C	
455		C	
456		C	
457		B	

10

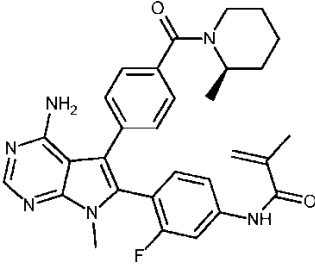
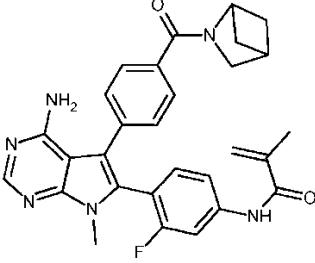
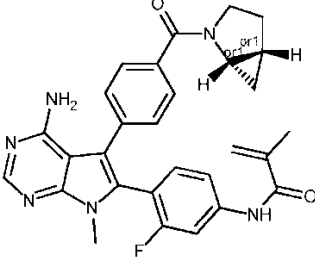
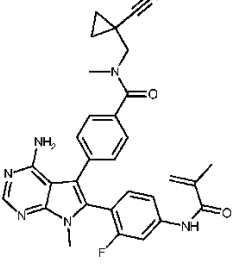
20

30

40

50

【表 1－117】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
462		A	A
463		A	A
464		A	A
465		A	A

10

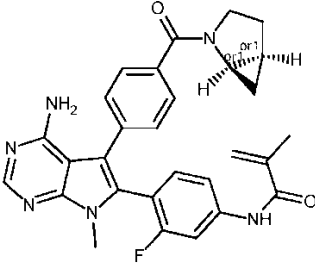
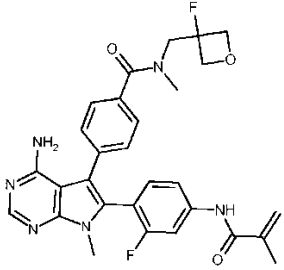
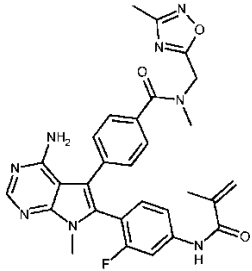
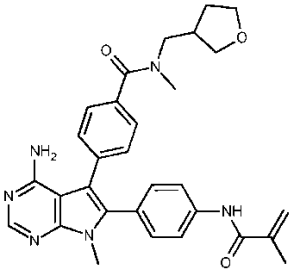
20

30

40

50

【表 1 - 1 1 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
466		A	A
467		B	
468		A	A
469		C	

10

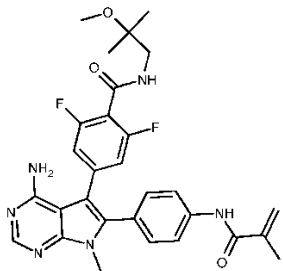
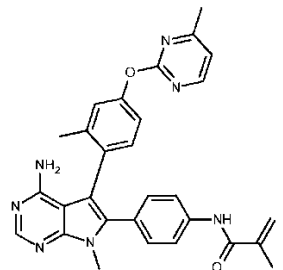
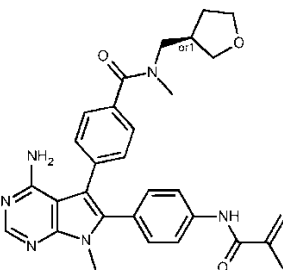
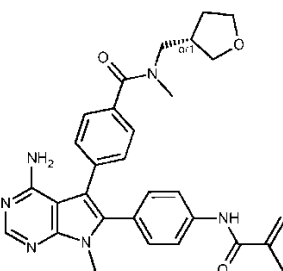
20

30

40

50

【表 1－119】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
470		B	
471		B	B
472		C	
473		C	

10

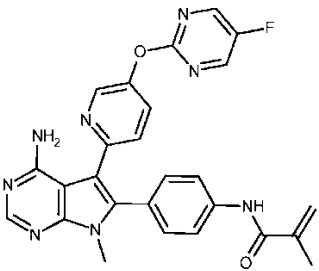
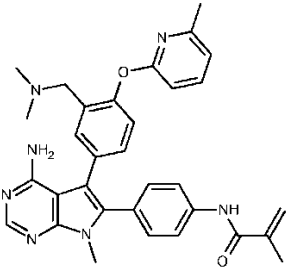
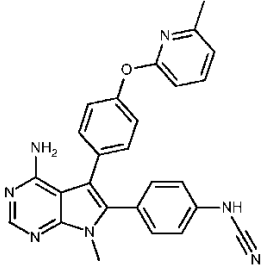
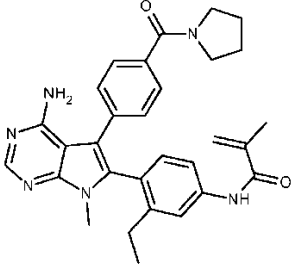
20

30

40

50

【表 1 - 1 2 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
474		A	A
475		D	C
476		A	A
477		B	

10

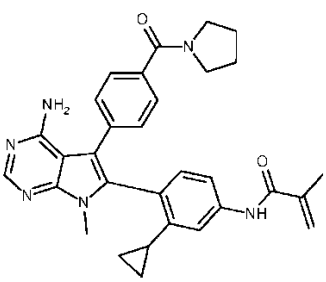
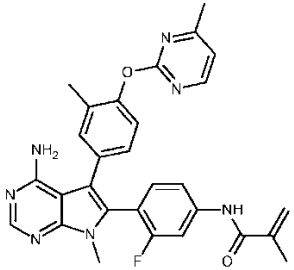
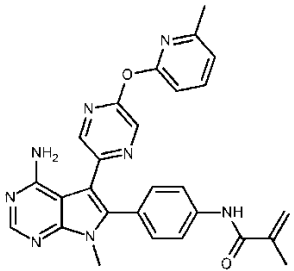
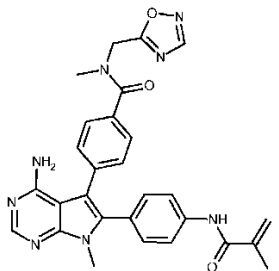
20

30

40

50

【表 1 - 1 2 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
478		B	
479		A	A
480		C	
481		D	

10

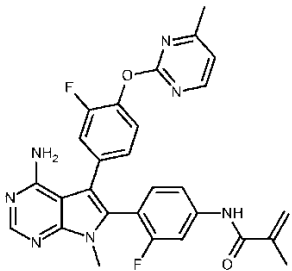
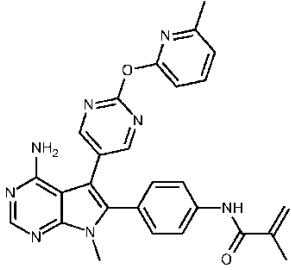
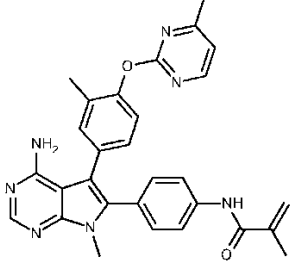
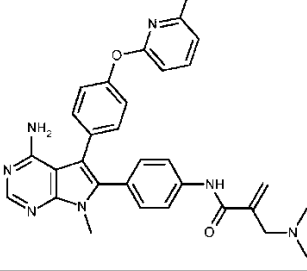
20

30

40

50

【表 1－122】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
482		A	A
483		D	
484		A	A
485		A	A

10

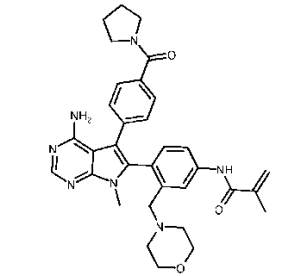
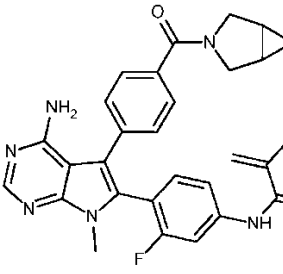
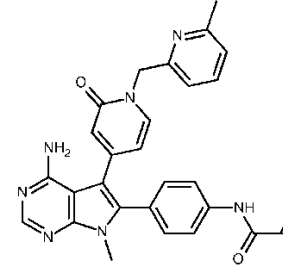
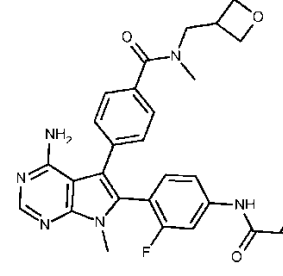
20

30

40

50

【表 1 - 1 2 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
486		D	
487		A	A
488		D	
489		C	

10

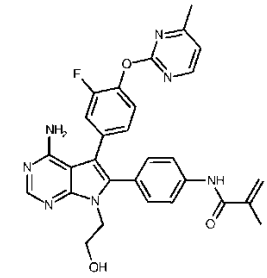
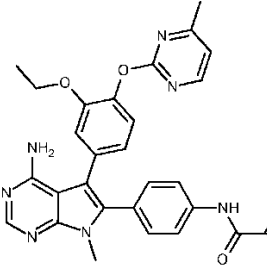
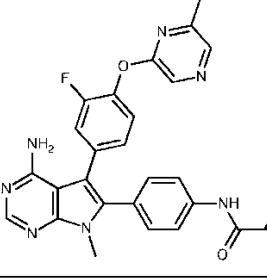
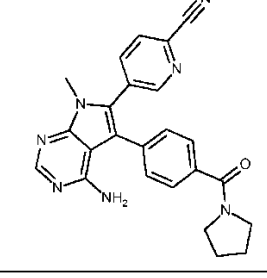
20

30

40

50

【表 1 - 1 2 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
490		A	A
491		D	
492		A	A
493		D	

10

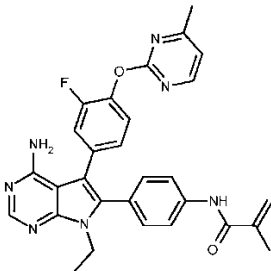
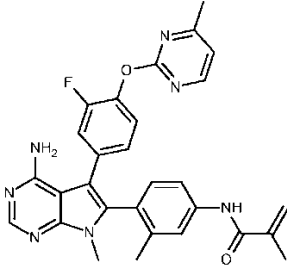
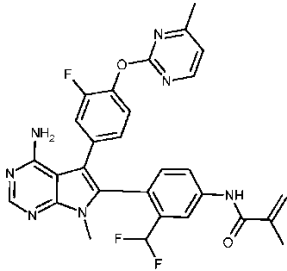
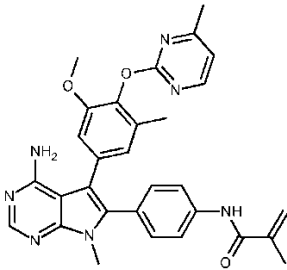
20

30

40

50

【表 1－125】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
494		A	A
495		A	A
496		A	A
497		B	A

10

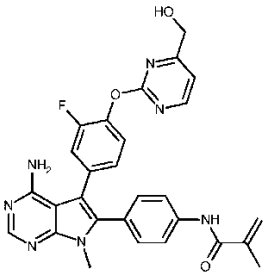
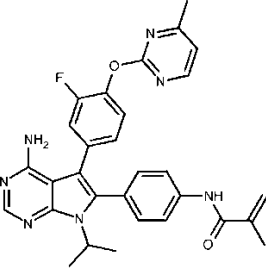
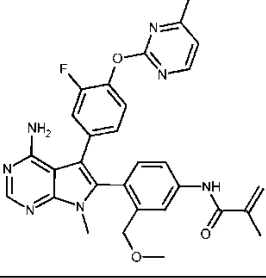
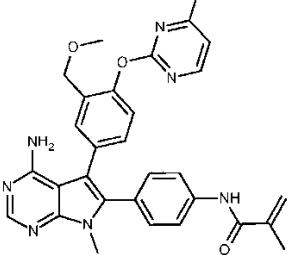
20

30

40

50

【表 1－126】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
498		A	A
499		A	A
500		A	A
501		D	

10

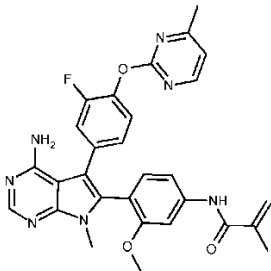
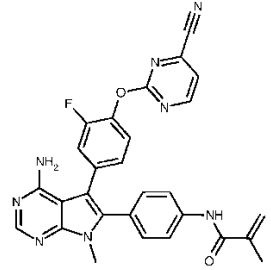
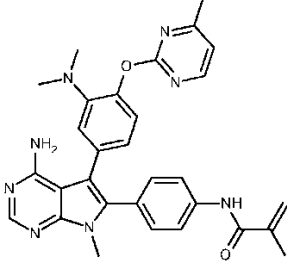
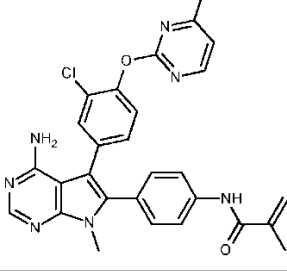
20

30

40

50

【表 1－127】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
502		A	A
503		A	A
504		D	
505		A	A

10

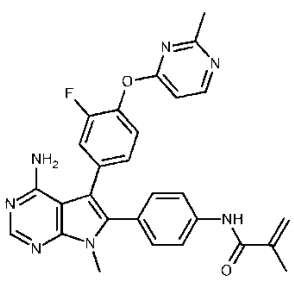
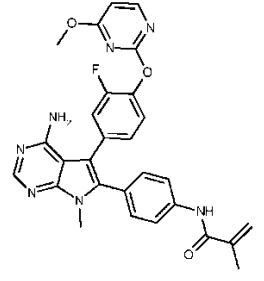
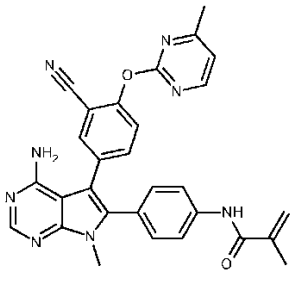
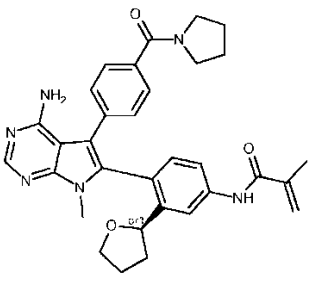
20

30

40

50

【表 1 - 1 2 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
506		C	C
507		A	A
508		A	A
509		C	

10

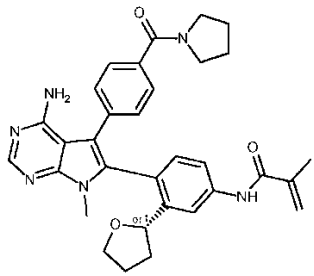
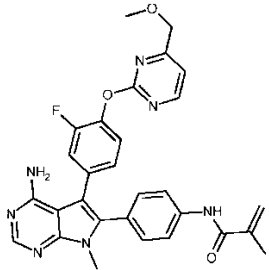
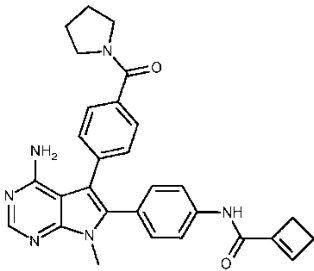
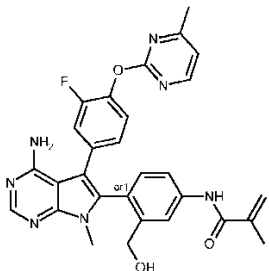
20

30

40

50

【表 1 - 1 2 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
510		A	
511		A	A
512		A	A
513		A	A

10

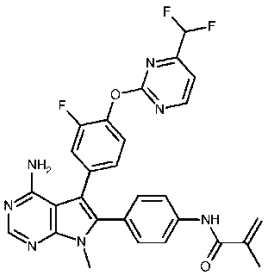
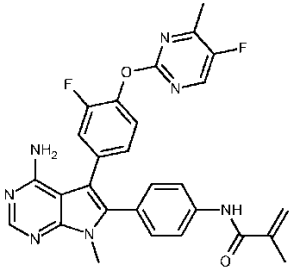
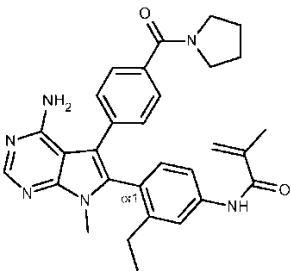
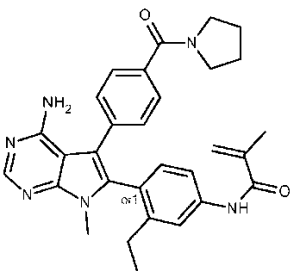
20

30

40

50

【表 1 - 1 3 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
514		A	A
515		A	A
516		A	
517		C	

10

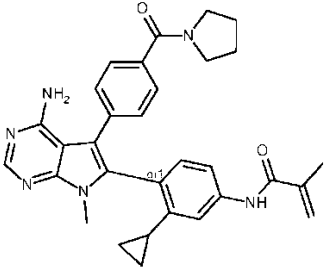
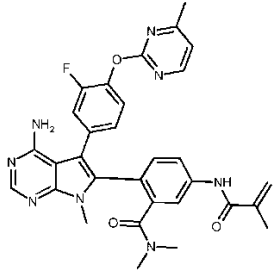
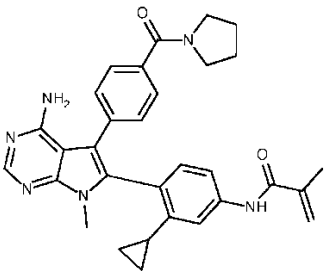
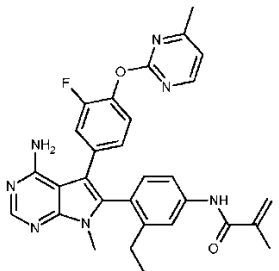
20

30

40

50

【表 1 - 1 3 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
518		A	
519		D	
520		B	B
521		A	A

10

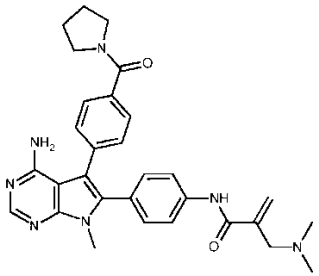
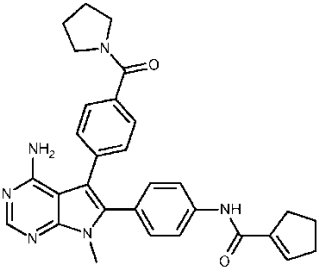
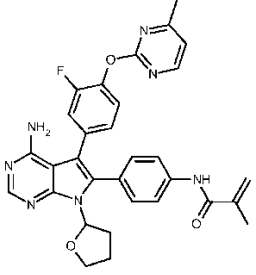
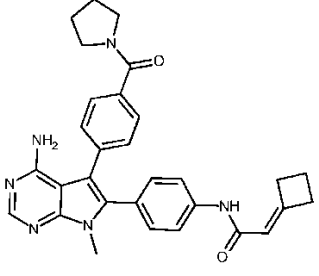
20

30

40

50

【表 1 - 1 3 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
522		A	A
523		D	
524		A	A
525		D	

10

20

30

40

50

【表 1－133】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
526		A	A
527		A	A
528		A	
529		A	A

10

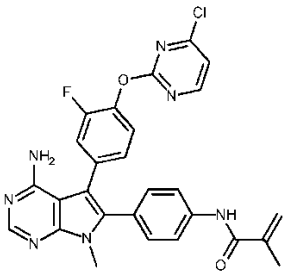
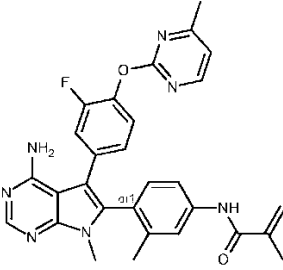
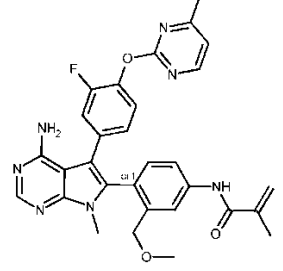
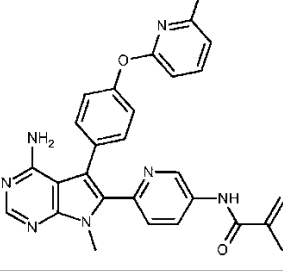
20

30

40

50

【表 1－134】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
530		A	A
531		A	A
532		A	
533		A	A

10

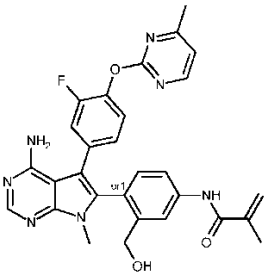
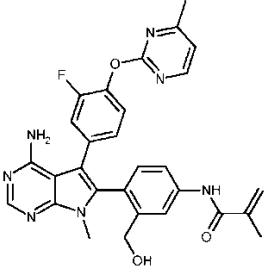
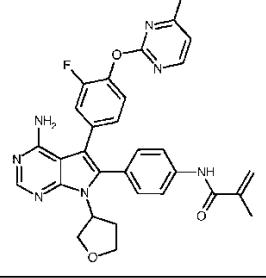
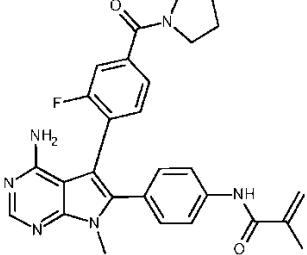
20

30

40

50

【表 1 - 1 3 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
534		A	
535		A	A
536		A	
537		B	A

10

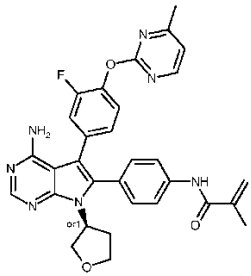
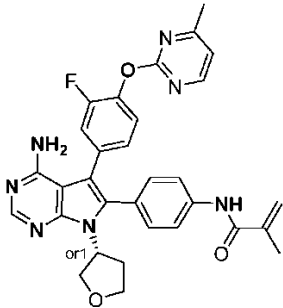
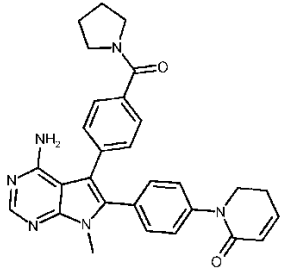
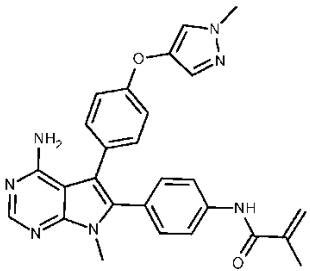
20

30

40

50

【表 1 - 1 3 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
538		A	A
539		A	A
540		D	
541		D	C

10

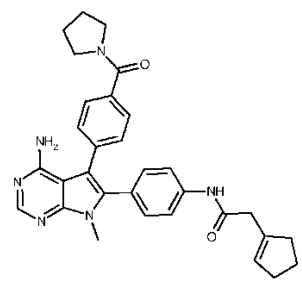
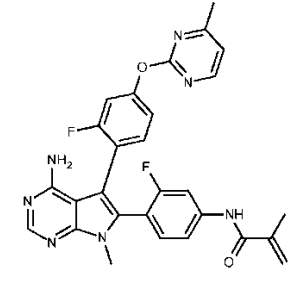
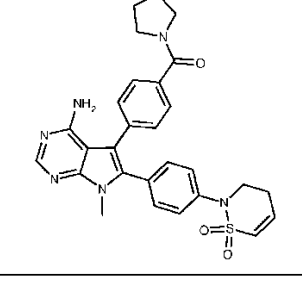
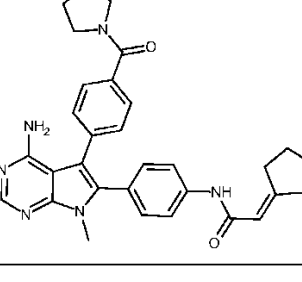
20

30

40

50

【表 1－137】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
542		D	
543		A	A
544		D	
545		D	

10

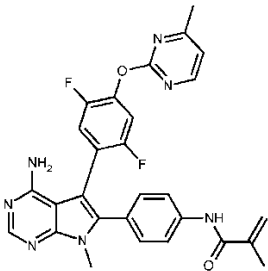
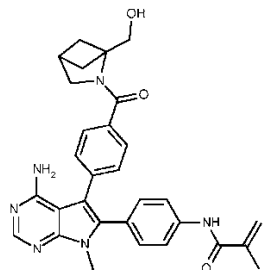
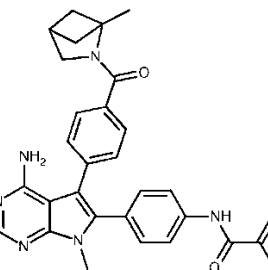
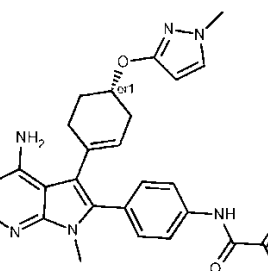
20

30

40

50

【表 1－138】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
546		A	A
547		C	
548		A	
549		D	

10

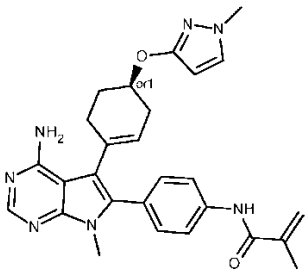
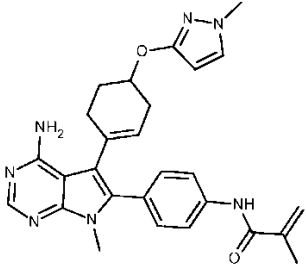
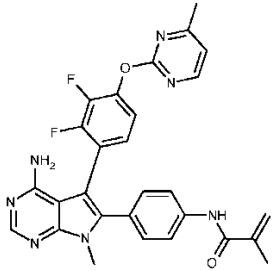
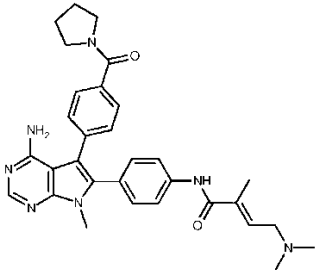
20

30

40

50

【表 1－139】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
550		B	A
551		C	
552		A	A
553		C	

10

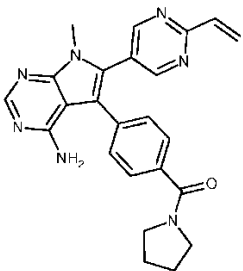
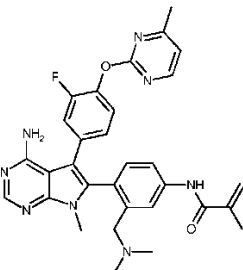
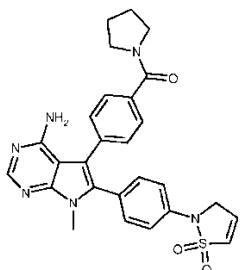
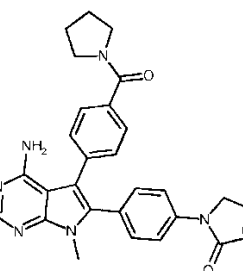
20

30

40

50

【表 1－140】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
554		C	C
555		A	
556		C	
557		D	

10

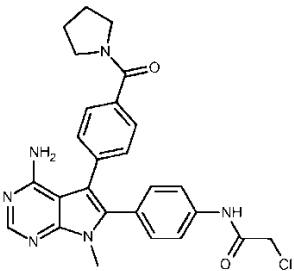
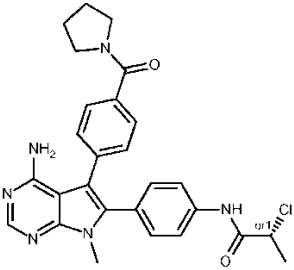
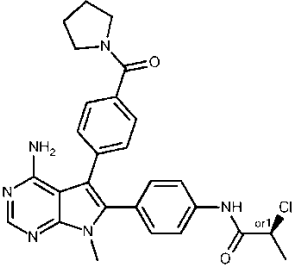
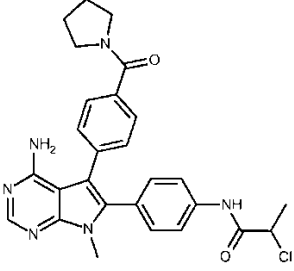
20

30

40

50

【表 1－141】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
558		A	A
559		C	C
560		B	B
561		C	

10

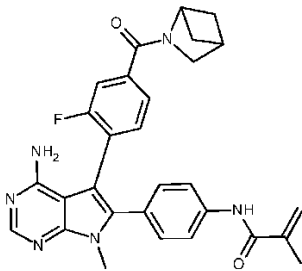
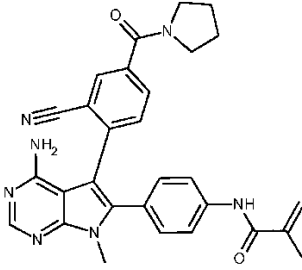
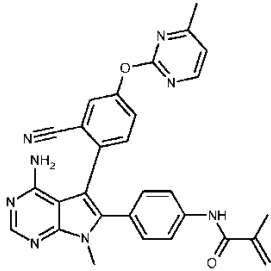
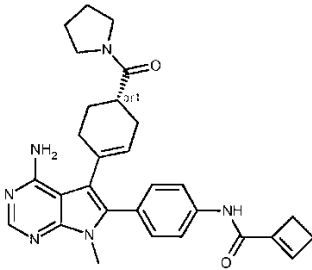
20

30

40

50

【表 1 - 1 4 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
562		B	A
563		D	C
564		D	C
565		A	A

10

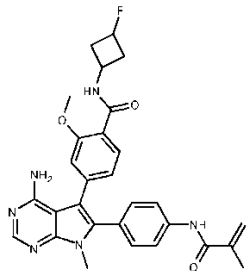
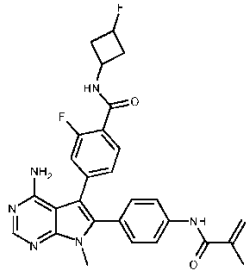
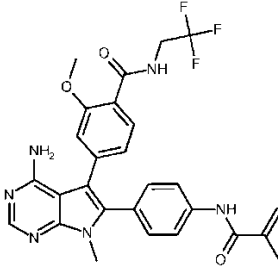
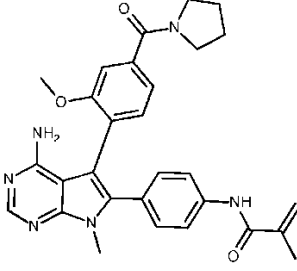
20

30

40

50

【表 1 - 1 4 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
566		A	A
567		B	A
568		A	A
569		B	B

10

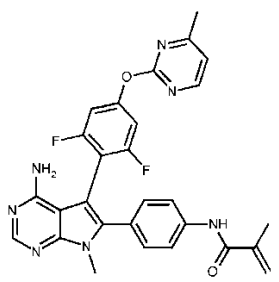
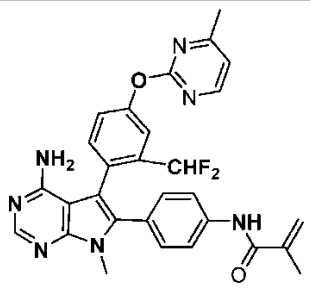
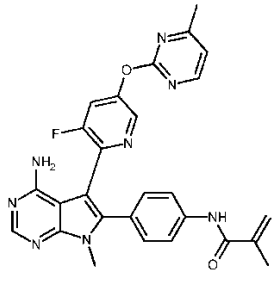
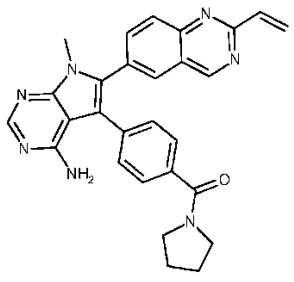
20

30

40

50

【表 1 - 1 4 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
570		A	A
571		D	C
572		A	A
573		D	C

10

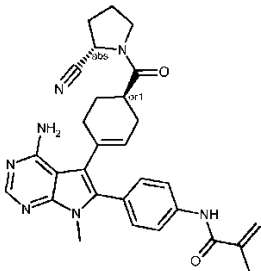
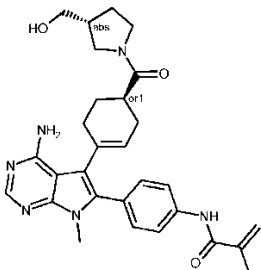
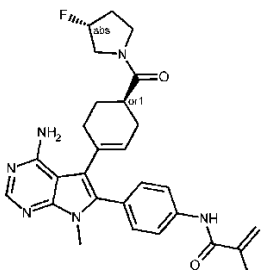
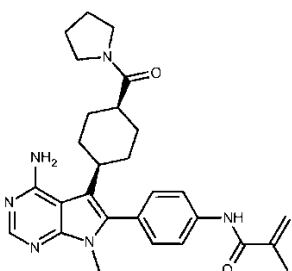
20

30

40

50

【表 1 - 1 4 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
574		C	
575		D	
576		D	
577		D	

10

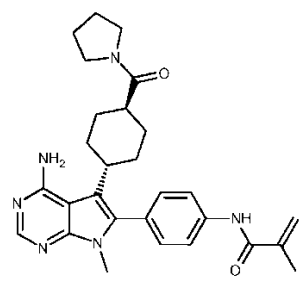
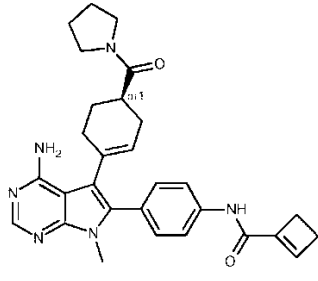
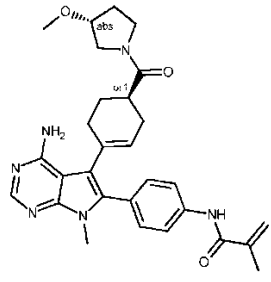
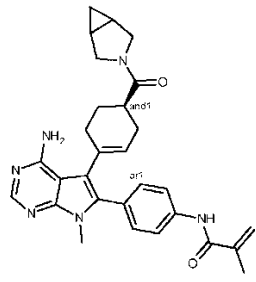
20

30

40

50

【表 1 - 1 4 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
578		D	
579		C	
580		D	
581		D	

10

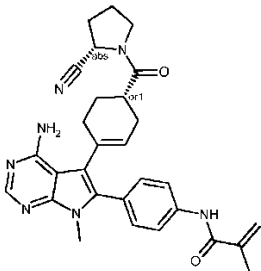
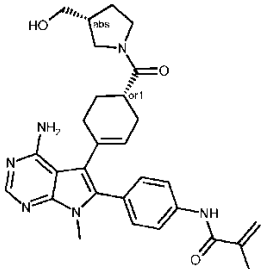
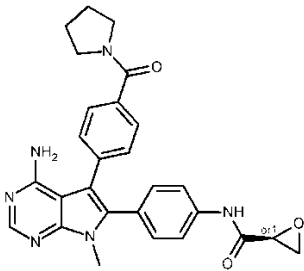
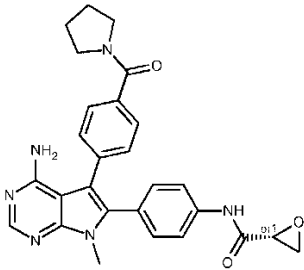
20

30

40

50

【表 1-147】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
582		A	A
583		C	
584		B	C
585		B	

10

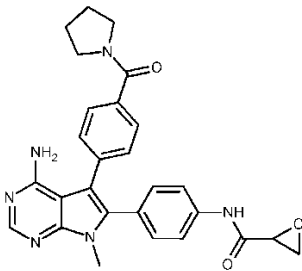
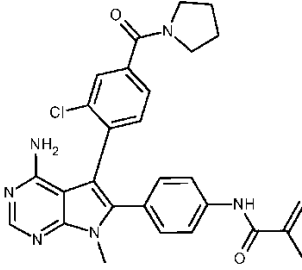
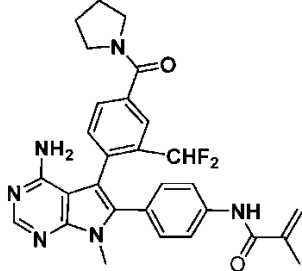
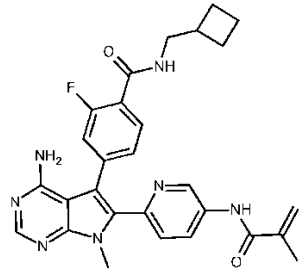
20

30

40

50

【表 1－148】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
586		B	
587		D	
588		D	
589		A	A

10

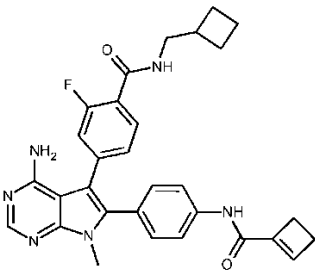
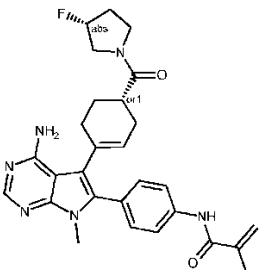
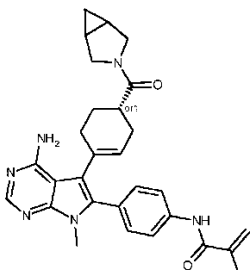
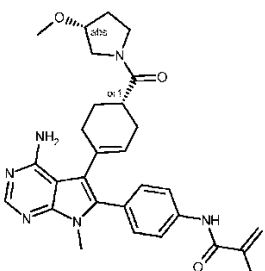
20

30

40

50

【表 1 - 1 4 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
590		A	A
591		B	
592		A	A
593		C	

10

20

30

40

50

【表 1-150】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
594		B	A
595		A	
596		A	
597		D	

10

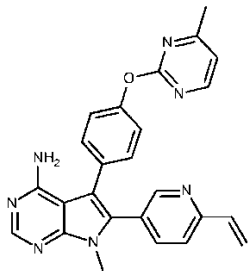
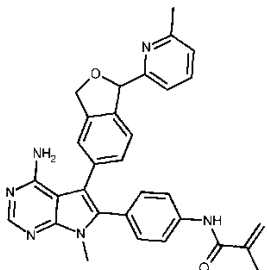
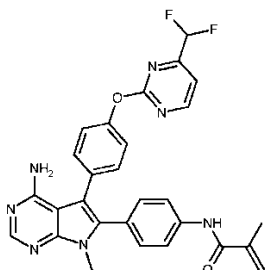
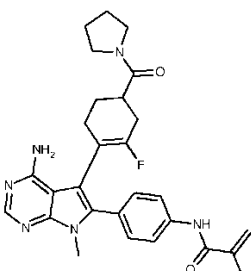
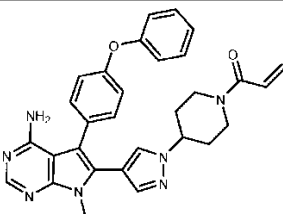
20

30

40

50

【表 1 - 1 5 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
598		B	C
599		B	
600		A	A
601		D	C
602		A	A

10

20

30

40

50

【表 1－152】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
603		A	A
604		A	
605		A	
606		A	
607		A	A

10

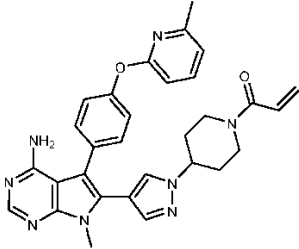
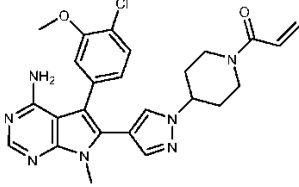
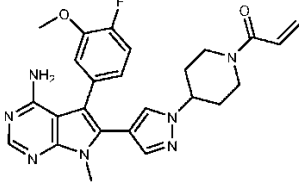
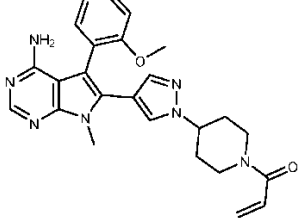
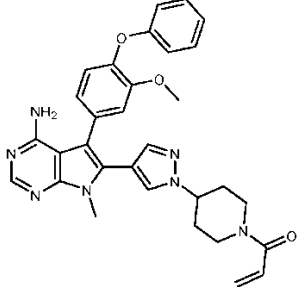
20

30

40

50

【表 1 – 1 5 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
608		A	A
609		C	
610		C	
611		D	
612		B	

10

20

30

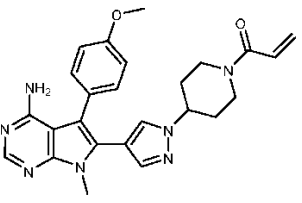
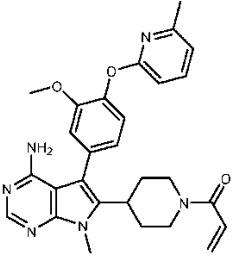
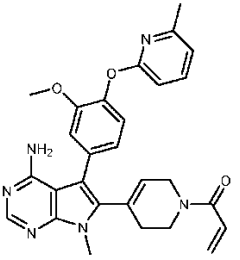
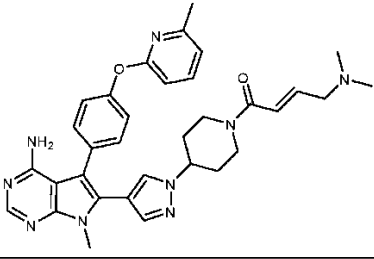
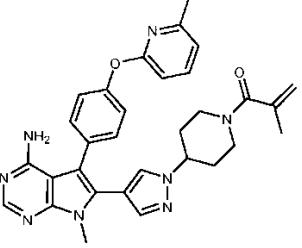
40

50

【表 1－154】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
613		D	
614		D	
615		A	
616		D	
617		B	C

【表 1 - 1 5 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
618		A	A
619		B	B
620		A	A
621		A	A
622		C	D

10

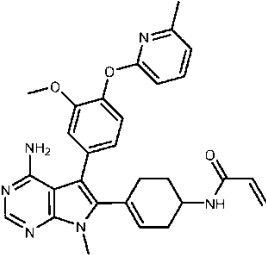
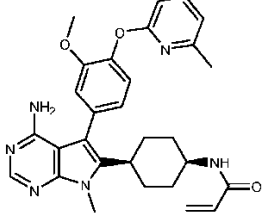
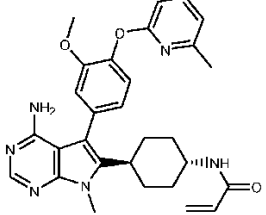
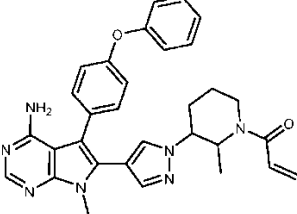
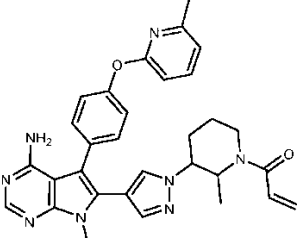
20

30

40

50

【表 1 – 1 5 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
623		B	B
624		D	
625		C	
626		B	C
627		A	A

10

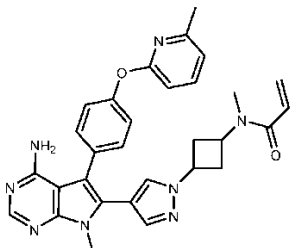
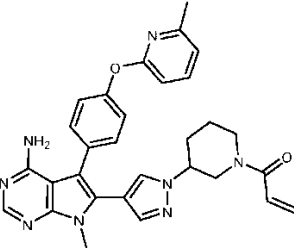
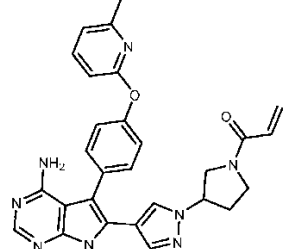
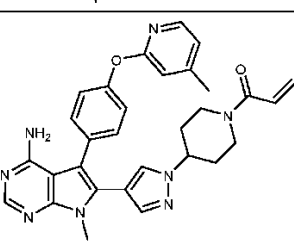
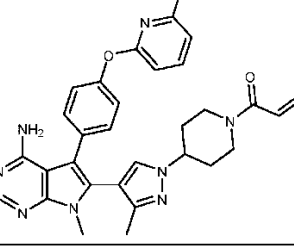
20

30

40

50

【表 1－157】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
628		A	A
629		A	A
630		A	A
631		B	B
632		A	A

10

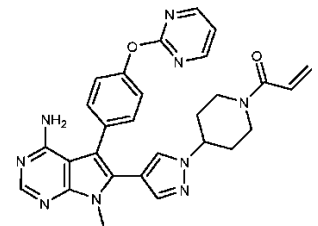
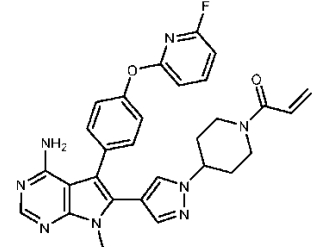
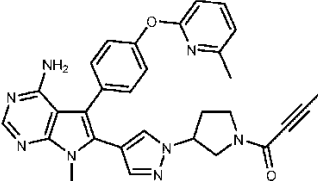
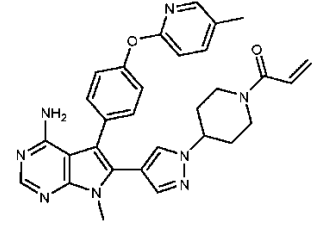
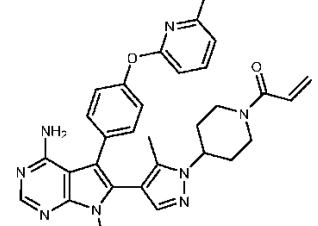
20

30

40

50

【表 1－158】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
633		B	B
634		A	A
635		B	A
636		B	A
637		A	A

10

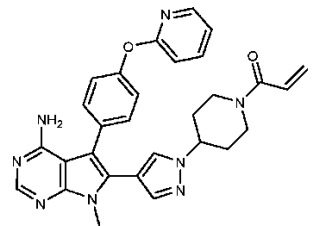
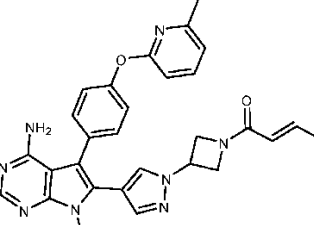
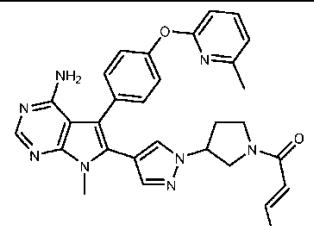
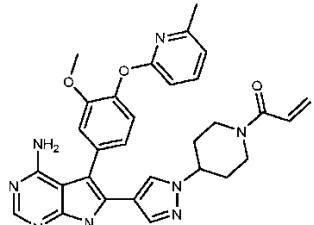
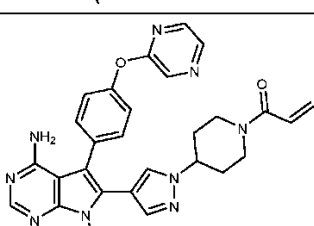
20

30

40

50

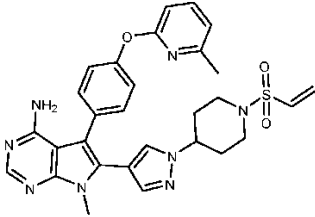
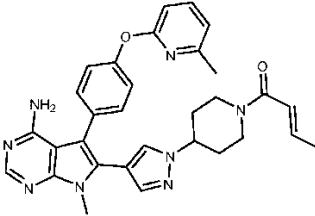
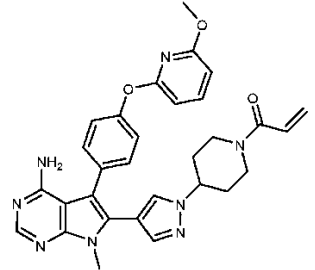
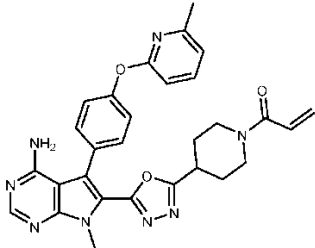
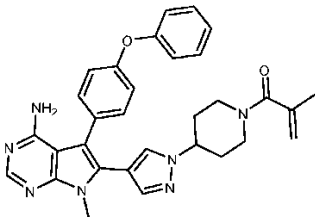
【表 1－159】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
638		A	A
639		A	A
640		A	A
641		A	A
642		C	B

【表 1－160】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
643		C	C
644		C	C
645		A	A
646		B	B
647		A	A

【表 1－161】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
648		A	B
649		B	C
650		A	A
651		B	A
652		B	D

10

20

30

40

50

【表 1 − 1 6 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
653		C	D
654		A	A
655		C	D
656		A	A
657		D	D

10

20

30

40

50

【表 1－163】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
658		D	
659		D	
660		A	A
661		D	D
662		B	C

10

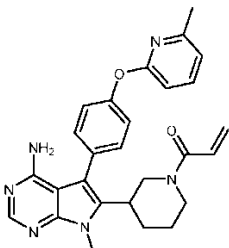
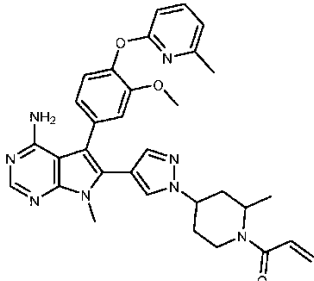
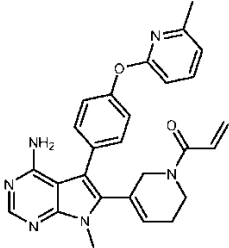
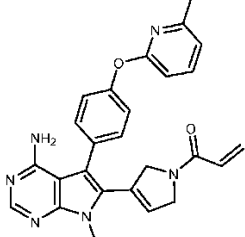
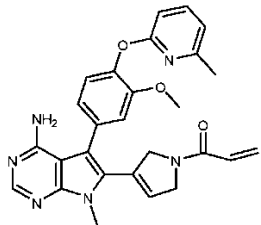
20

30

40

50

【表 1－164】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
663		C	C
664		B	B
665		B	C
666		A	A
667		B	B

10

20

30

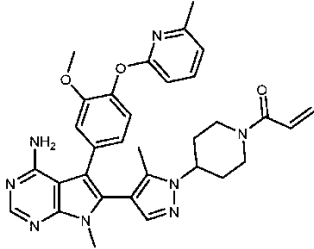
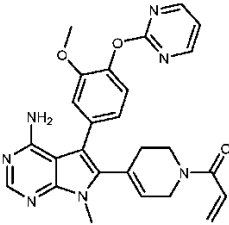
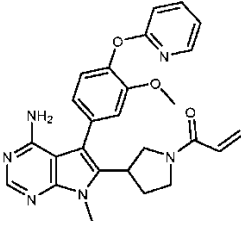
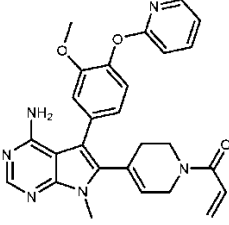
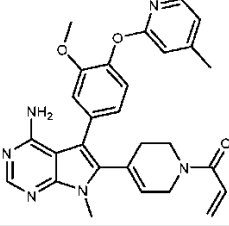
40

50

【表 1－165】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
668		A	D
669		C	C
670		C	C
671		C	D
672		B	C

【表 1－166】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
673		A	A
674		A	A
675		C	D
676		A	A
677		A	A

10

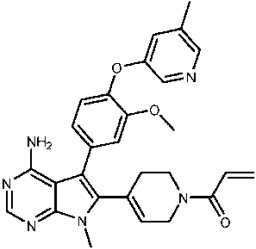
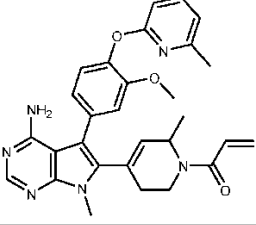
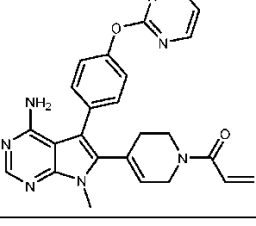
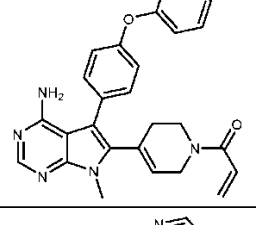
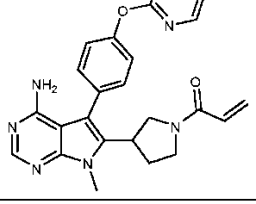
20

30

40

50

【表 1－167】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
678		A	B
679		A	
680		A	A
681		A	A
682		B	A

10

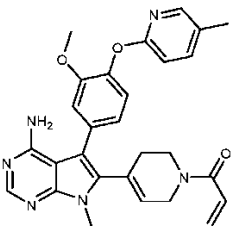
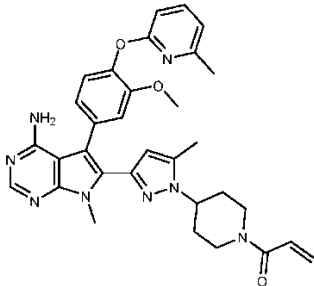
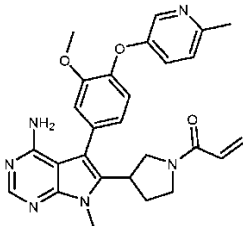
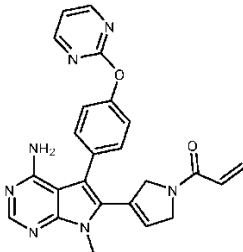
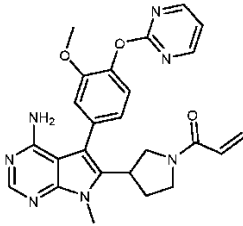
20

30

40

50

【表 1 − 1 6 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
683		A	A
684		D	D
685		D	D
686		A	A
687		D	D

10

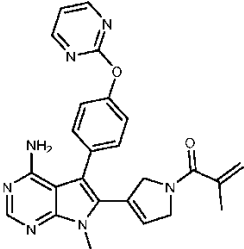
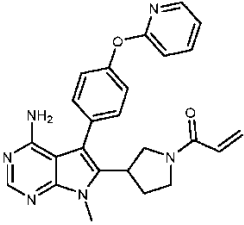
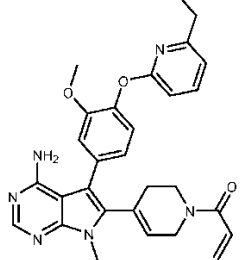
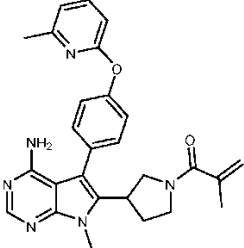
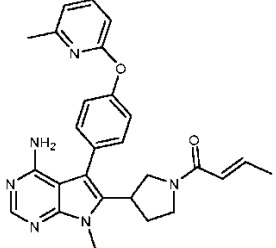
20

30

40

50

【表 1－169】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
688		D	D
689		A	A
690		A	A
691		C	D
692		D	D

10

20

30

40

50

【表 1 - 170】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
693		C	D
694		C	C
695		B	A
696		C	B
697		A	A

10

20

30

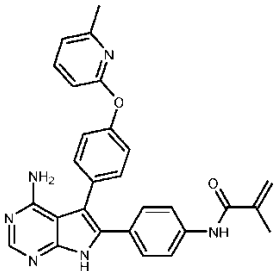
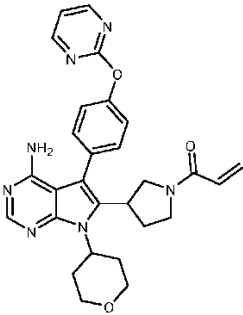
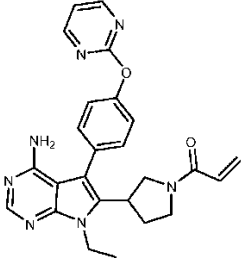
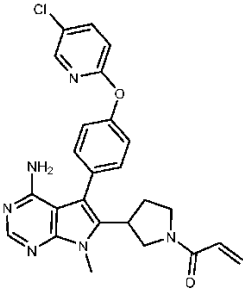
40

50

【表 1－171】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
698		C	B
699		B	A
700		D	C
701		A	A
702		C	B

【表 1 - 1 7 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
703		A	A
704		C	B
705		B	A
706		A	A

10

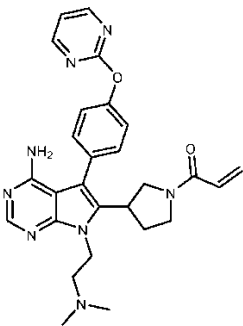
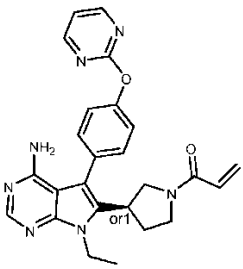
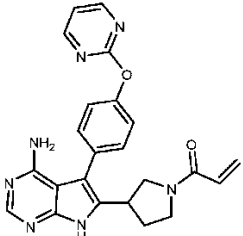
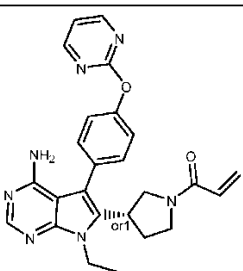
20

30

40

50

【表 1－173】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
707		D	D
708		A	A
709		A	A
710		C	B

10

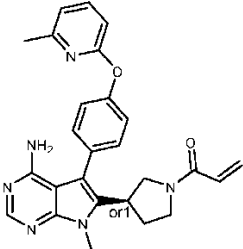
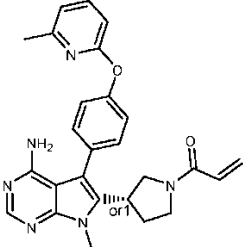
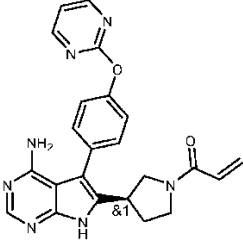
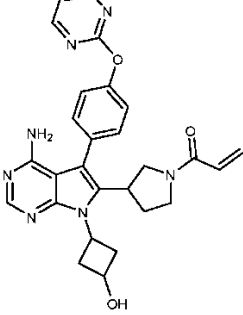
20

30

40

50

【表 1－174】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
711		A	A
712		A	A
713		A	A
714		A	A

10

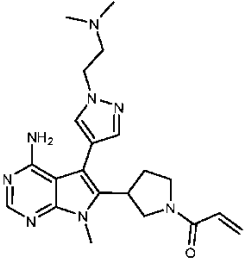
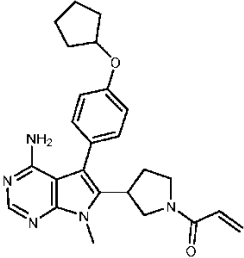
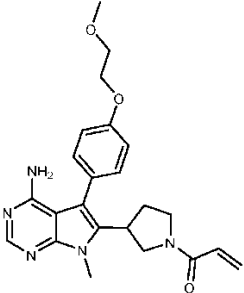
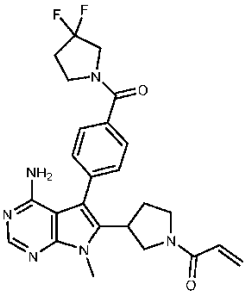
20

30

40

50

【表 1 - 1 7 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
715		D	D
716		A	A
717		D	C
718		C	C

10

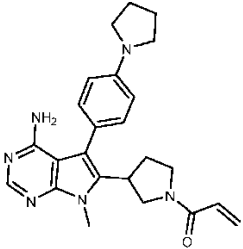
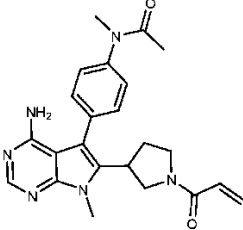
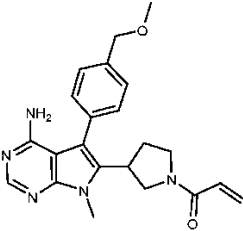
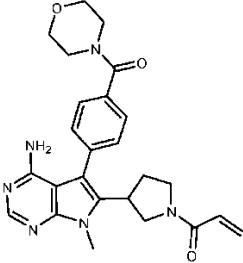
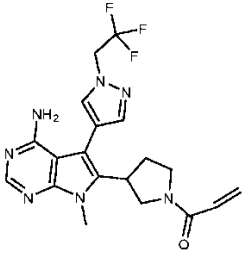
20

30

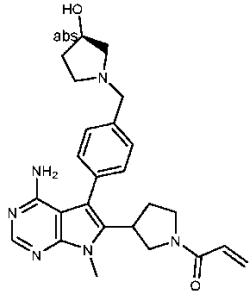
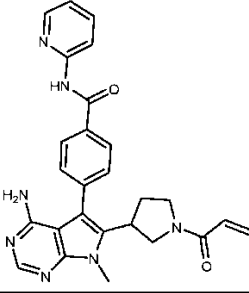
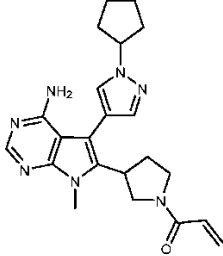
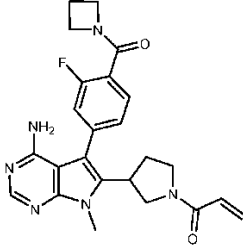
40

50

【表 1 − 1 7 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
719		A	A
720		D	D
721		C	C
722		D	D
723		D	D

【表 1－177】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
724		D	D
725		A	B
726		D	D
727		D	D

10

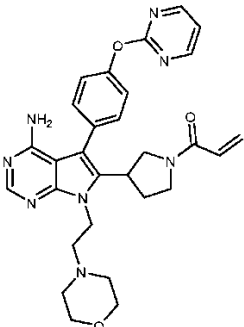
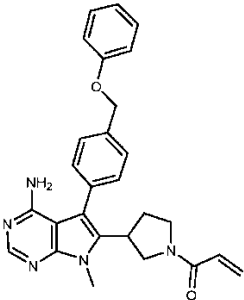
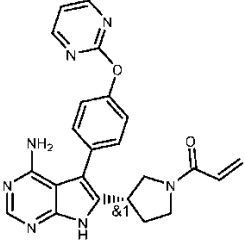
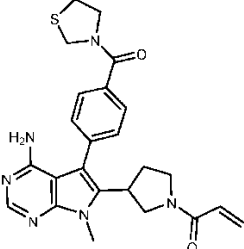
20

30

40

50

【表 1 - 1 7 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
728		D	D
729		B	B
730		C	D
731		C	C

10

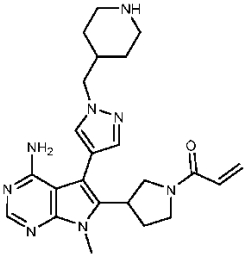
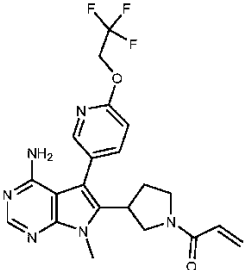
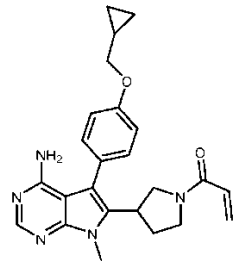
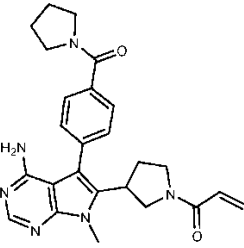
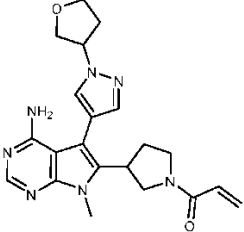
20

30

40

50

【表 1 - 1 7 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
732		B	D
733		C	C
734		B	A
735		C	C
736		D	D

10

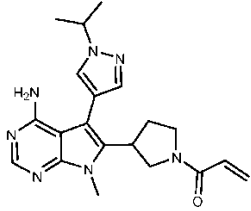
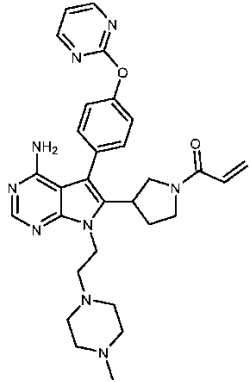
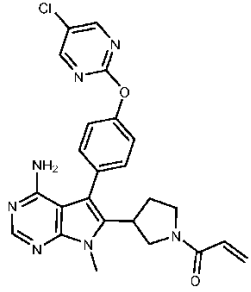
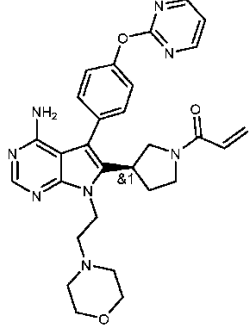
20

30

40

50

【表 1－180】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
737		D	D
738		D	D
739		B	A
740		D	D

10

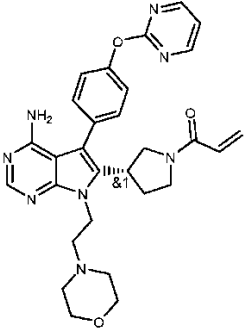
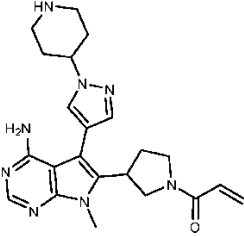
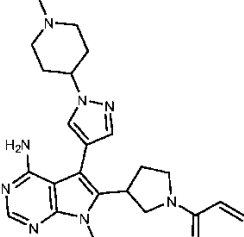
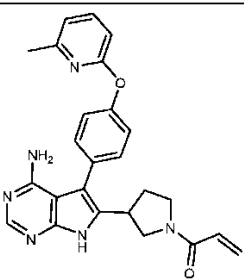
20

30

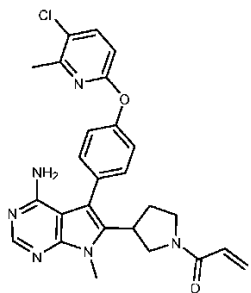
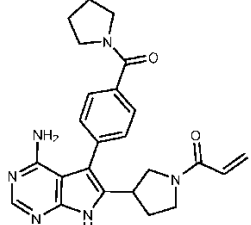
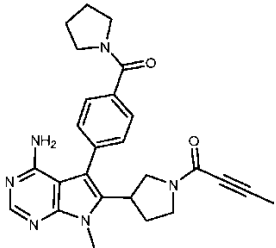
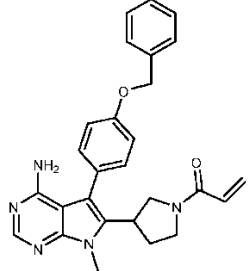
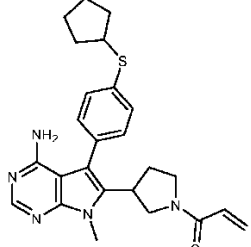
40

50

【表 1－181】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
741		D	D
742		D	D
743		C	D
744		A	A

【表 1 - 1 8 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
745		D	D
746		A	C
747		A	A
748		B	C
749		A	A

10

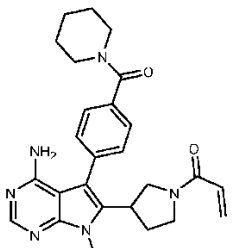
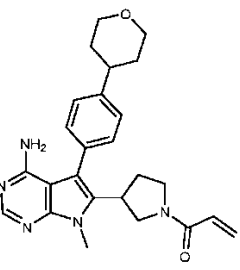
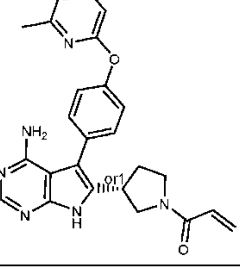
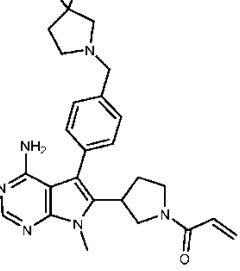
20

30

40

50

【表 1 - 1 8 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
750		A	A
751		C	B
752		A	A
753		D	D

10

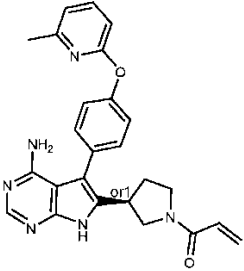
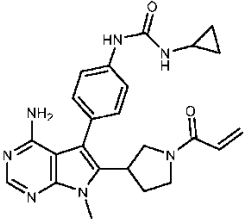
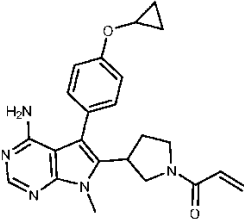
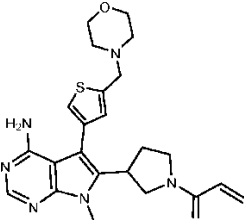
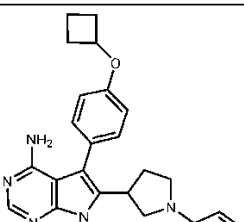
20

30

40

50

【表 1 - 1 8 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
754		C	B
755		A	D
756		B	A
757		D	D
758		A	A

10

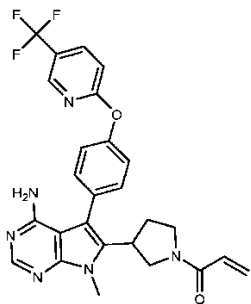
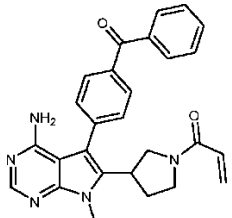
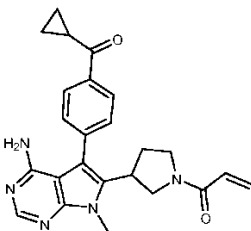
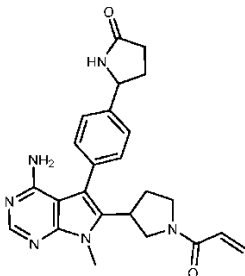
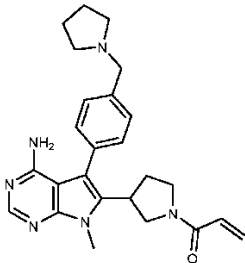
20

30

40

50

【表 1 - 1 8 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
759		C	C
760		A	A
761		B	B
762		D	D
763		C	C

10

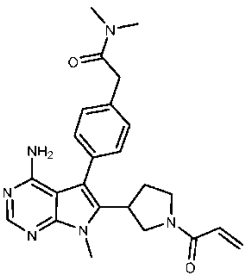
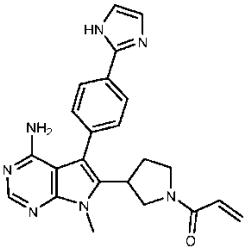
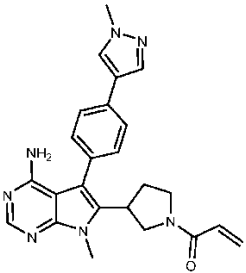
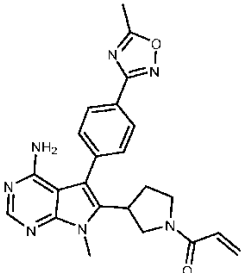
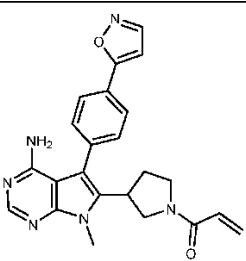
20

30

40

50

【表 1 - 1 8 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
764		D	D
765		A	D
766		C	C
767		C	B
768		C	B

10

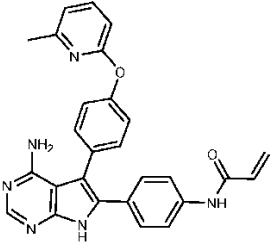
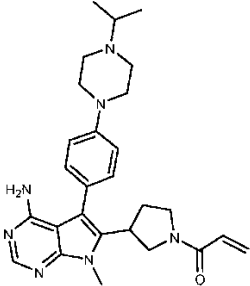
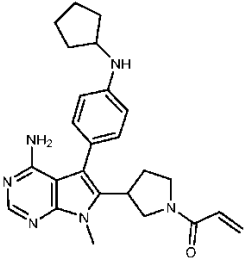
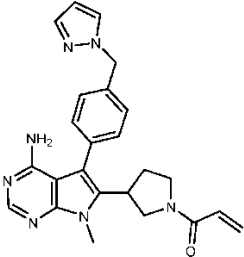
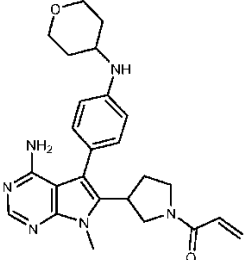
20

30

40

50

【表 1－187】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
769		A	A
770			D
771		D	D
772		A	A
773		D	D

10

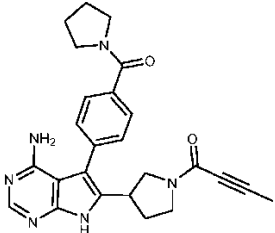
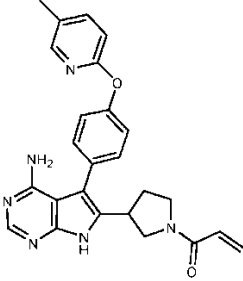
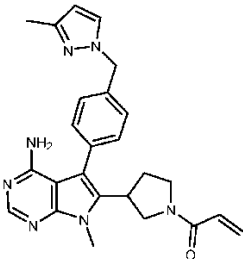
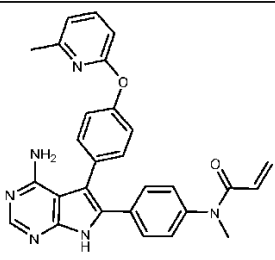
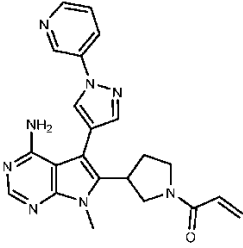
20

30

40

50

【表 1 - 1 8 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
774		D	D
775		B	D
776		A	A
777		D	D
778		A	A

10

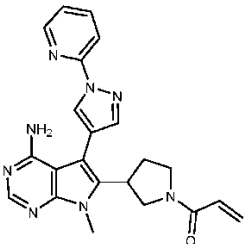
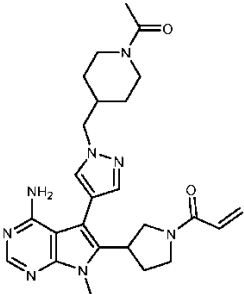
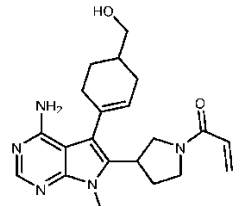
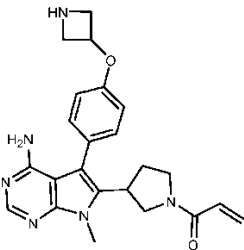
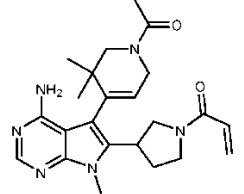
20

30

40

50

【表 1 - 1 8 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
779		D	D
780		C	C
781		D	D
782		D	D
783		B	D

10

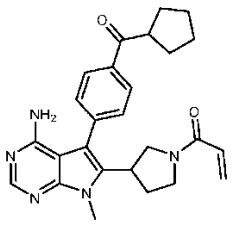
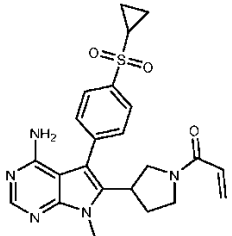
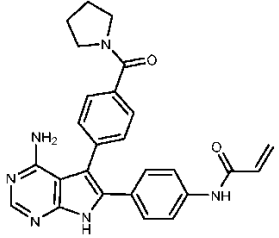
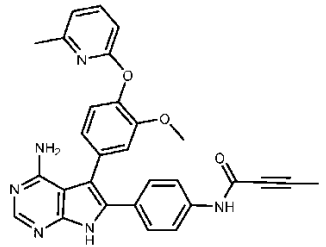
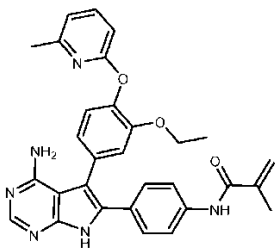
20

30

40

50

【表 1 - 190】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
784		D	D
785		A	A
786		C	D
787		A	A
788		A	A

10

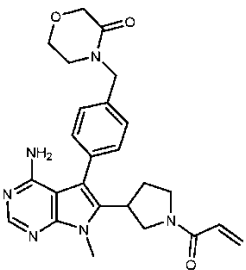
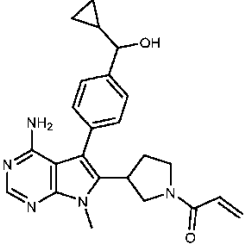
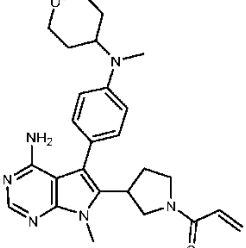
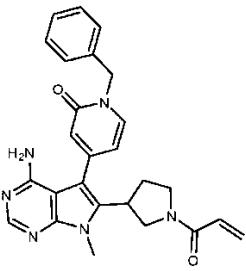
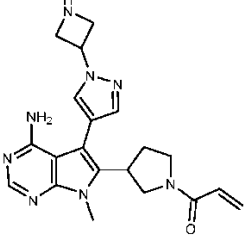
20

30

40

50

【表 1 - 191】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
789		D	D
790		C	D
791		C	C
792		B	B
793		C	D

10

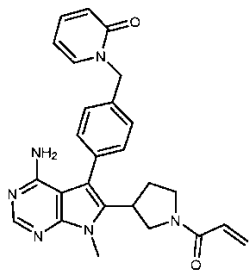
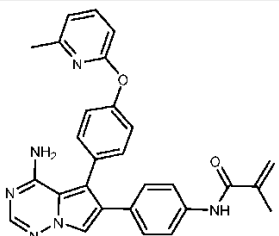
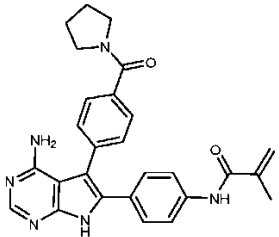
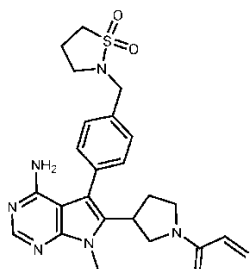
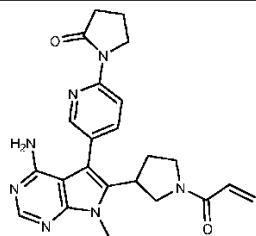
20

30

40

50

【表 1 - 192】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC ₅₀	細胞SNU-16 IC ₅₀
794		D	D
795		D	D
796		A	A
797		C	C
798		C	D

10

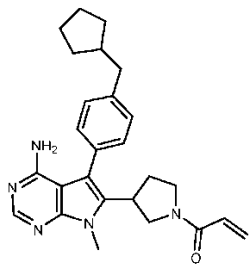
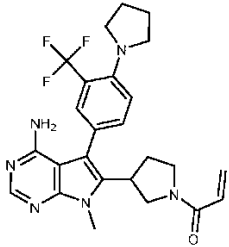
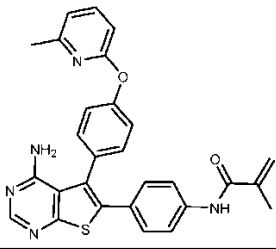
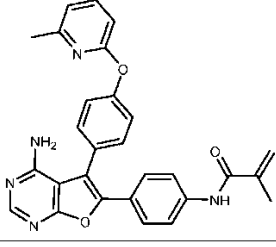
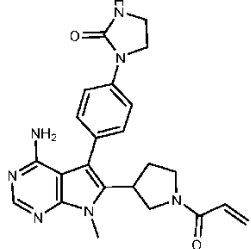
20

30

40

50

【表 1 - 1 9 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
799		C	C
800		A	A
801		A	A
802		D	D
803		D	D

10

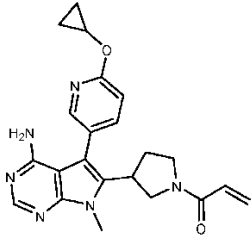
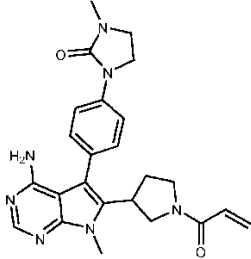
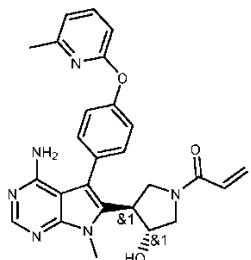
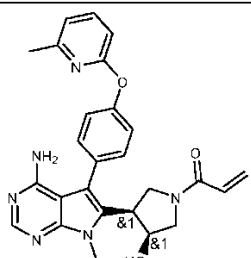
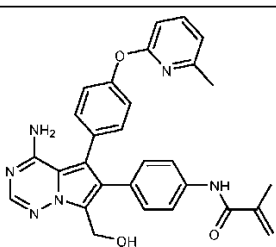
20

30

40

50

【表 1 - 1 9 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC ₅₀	細胞SNU-16 IC ₅₀
804		B	D
805		D	C
806		A	B
807		C	C
808		B	B

10

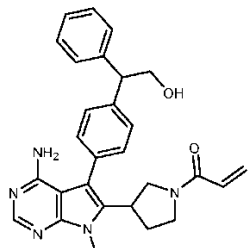
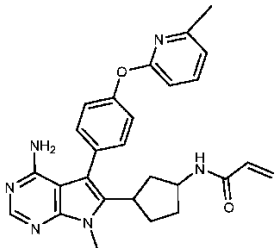
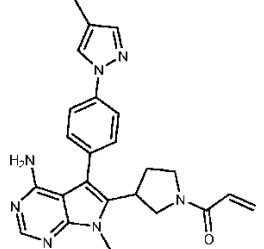
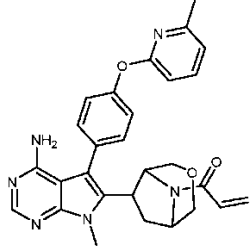
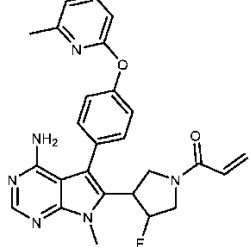
20

30

40

50

【表 1 - 195】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
809		A	A
810		A	A
811		B	C
812		A	A
813		C	C

10

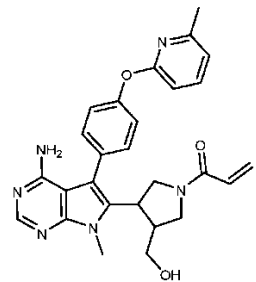
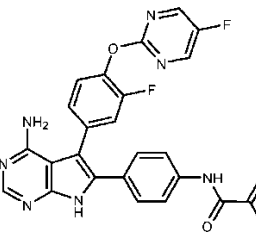
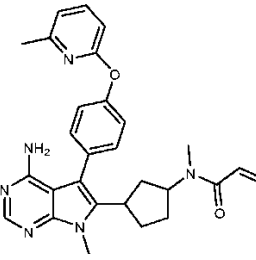
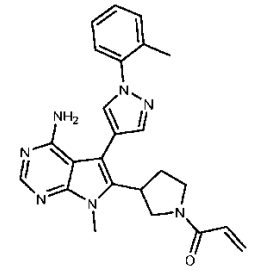
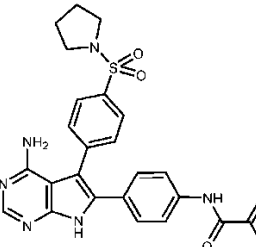
20

30

40

50

【表 1－196】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
814		A	A
815		C	D
816		C	B
817		B	B
818		C	C

10

20

30

40

50

【表 1－197】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
819		C	C
820		A	A
821		D	D
822		C	C
823		B	C

10

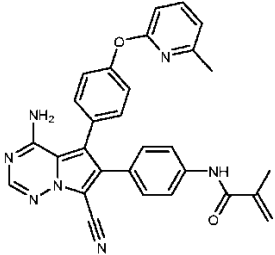
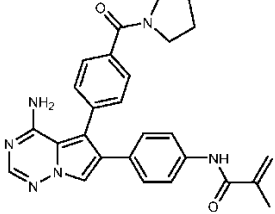
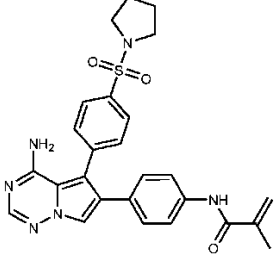
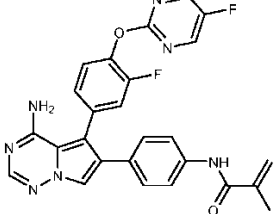
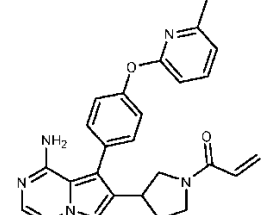
20

30

40

50

【表 1 - 1 9 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
824		B	C
825		B	A
826		C	C
827		D	D
828		D	C

10

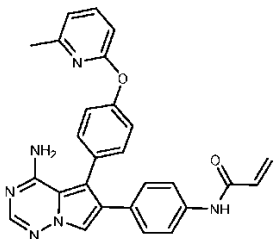
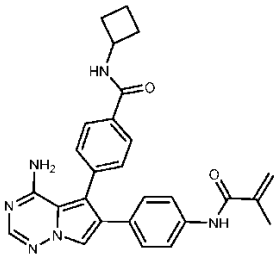
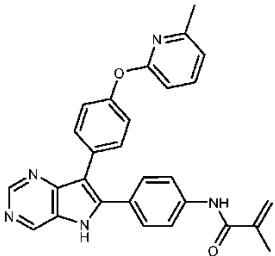
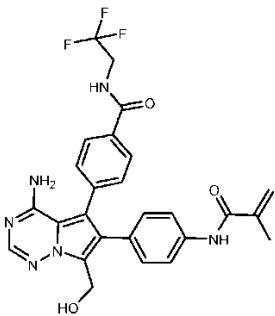
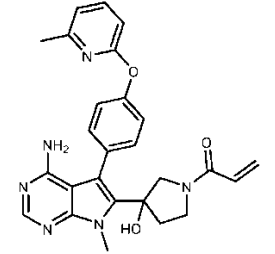
20

30

40

50

【表 1 - 199】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC ₅₀	細胞SNU-16 IC ₅₀
829		A	A
830		A	A
831		A	B
832		D	D
833		B	C

10

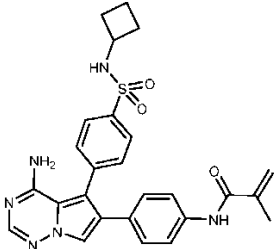
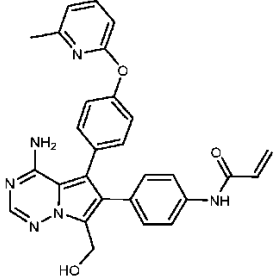
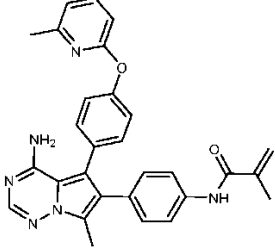
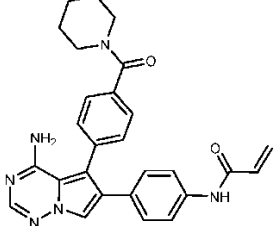
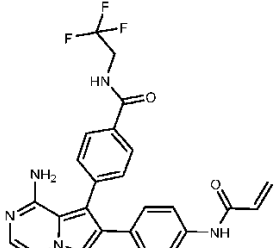
20

30

40

50

【表 1 - 2 0 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
834		C	C
835		D	D
836		A	A
837		A	A
838		A	A

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 0 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
839		A	A
840		A	A
841		C	C
842		C	D
843		C	C
844		D	D

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 0 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
845		C	C
846		A	D
847		C	C
848		B	B
849		B	C

10

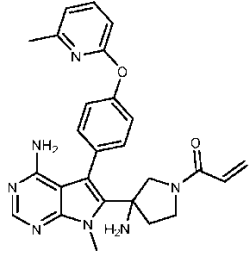
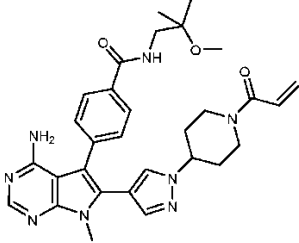
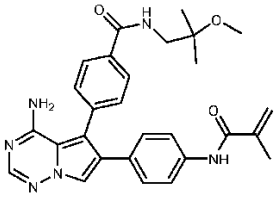
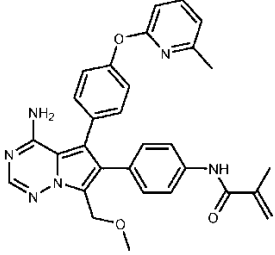
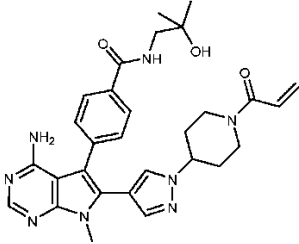
20

30

40

50

【表 1 - 2 0 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
850		D	D
851		D	D
852		C	D
853		C	B
854		B	A

10

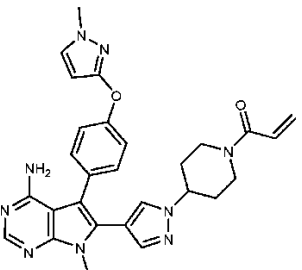
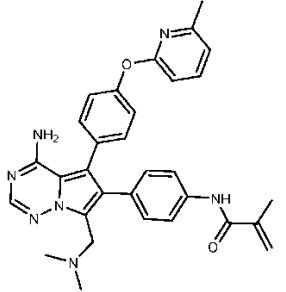
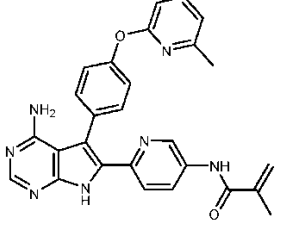
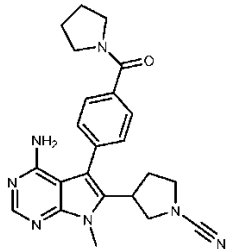
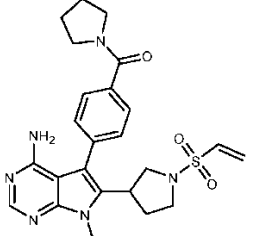
20

30

40

50

【表 1 - 2 0 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
855		C	D
856		C	C
857		D	D
858		A	A
859		D	D

10

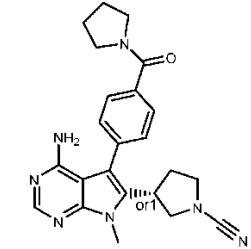
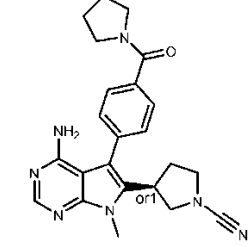
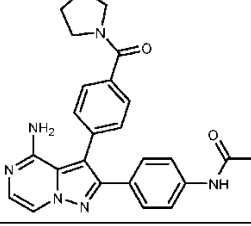
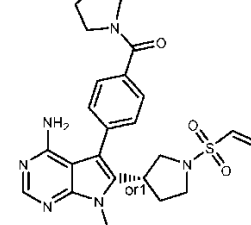
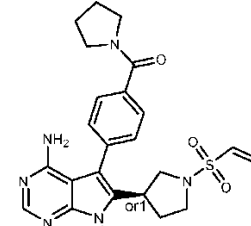
20

30

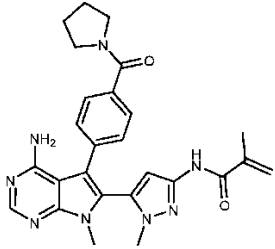
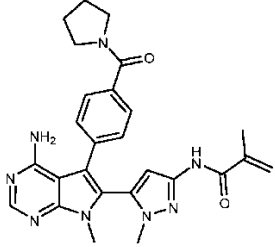
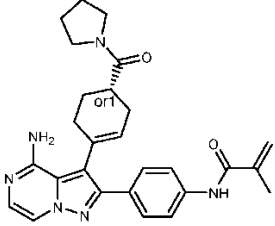
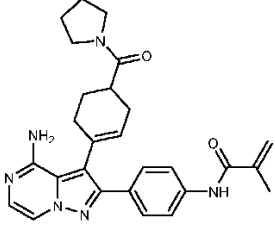
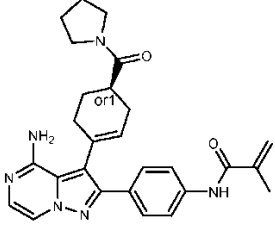
40

50

【表 1－205】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
860		A	C
861		D	D
862		D	D
863		C	B
864		A	B

【表 1 - 2 0 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
865		B	C
866		A	A
867		A	A
868		D	D
869		D	C

10

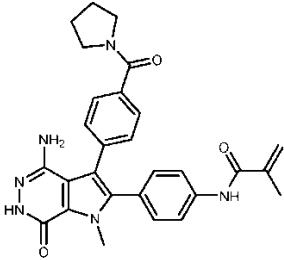
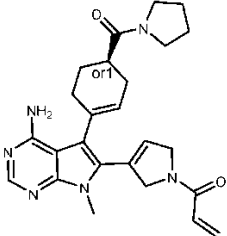
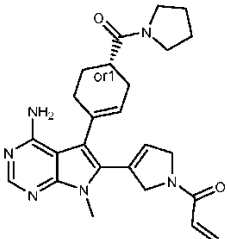
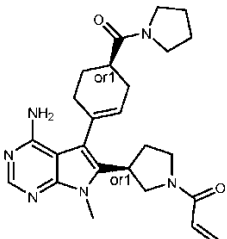
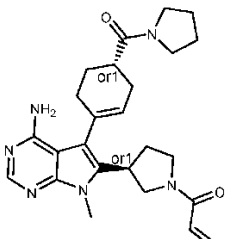
20

30

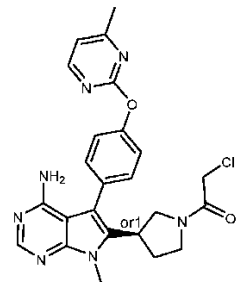
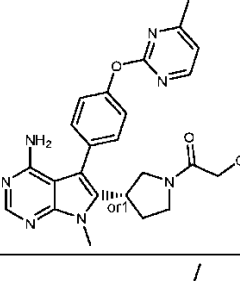
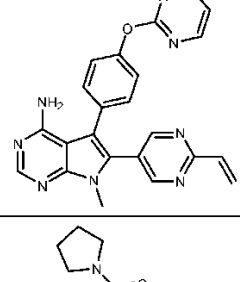
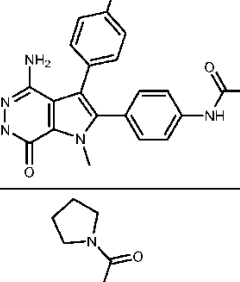
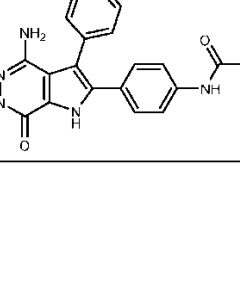
40

50

【表 1－207】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
870		D	B
871		C	C
872		B	B
873		D	C
874		C	B

【表 1 - 208】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
875		C	C
876		A	A
877		B	C
878		B	A
879		D	D

10

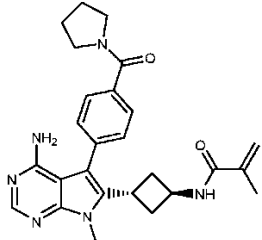
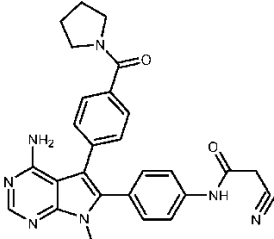
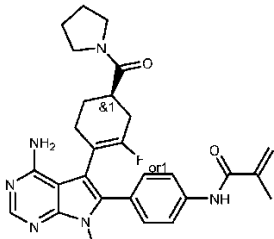
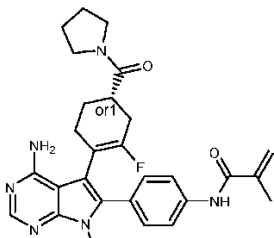
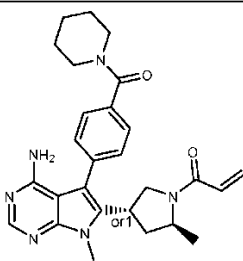
20

30

40

50

【表 1 - 2 0 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
880		D	D
881		D	D
882		D	D
883		D	D
884		D	B

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
885		D	D
886		C	A
887		D	D
888		D	D
889		C	B

10

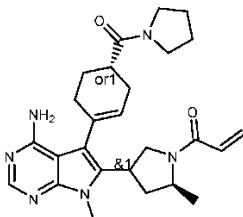
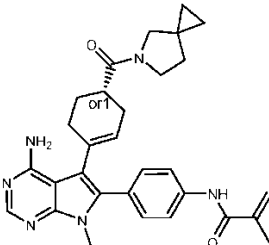
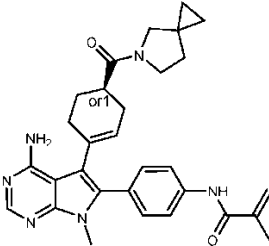
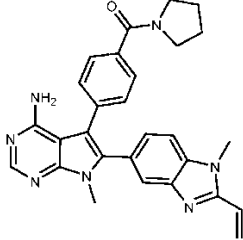
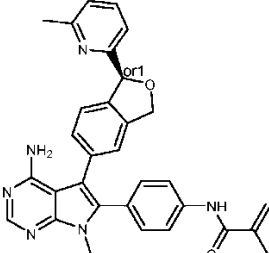
20

30

40

50

【表 1 - 2 1 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
890		D	D
891		D	D
892		B	A
893		D	D
894		C	C

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC ₅₀	細胞SNU-16 IC ₅₀
895		D	D
896		B	C
897		B	A
898		A	A
899		D	D

10

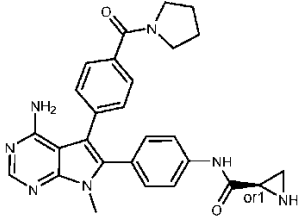
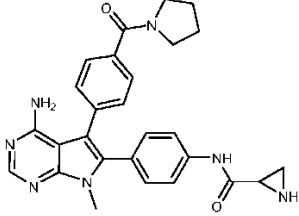
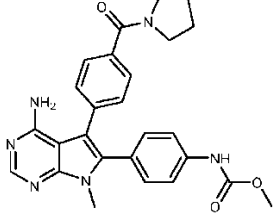
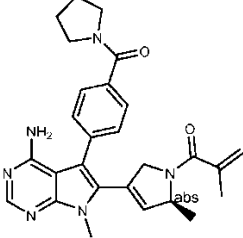
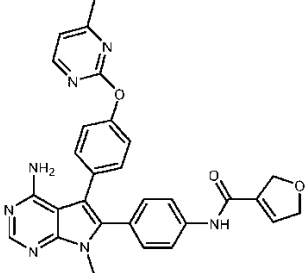
20

30

40

50

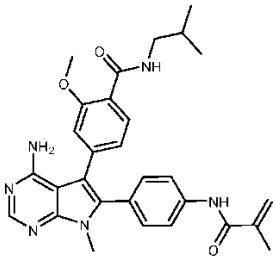
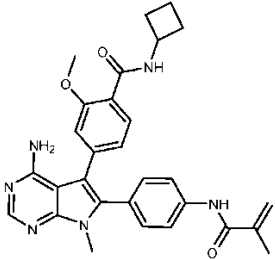
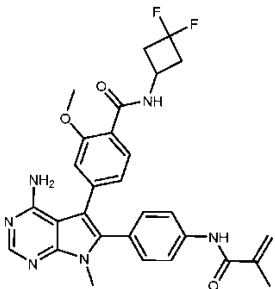
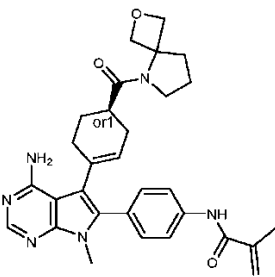
【表 1－213】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
900		D	D
901		D	D
902		D	D
903		D	D
904		D	D

【表 1－2 1 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
905		B	A
906		A	A
907		A	A
908		B	A
909		D	D

【表 1－215】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
910		D	D
911		A	A
912		A	A
913		A	A

10

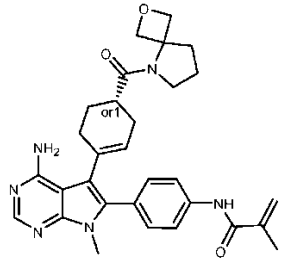
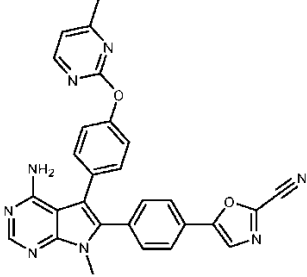
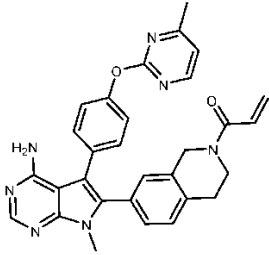
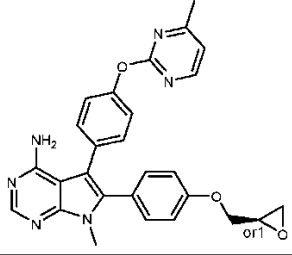
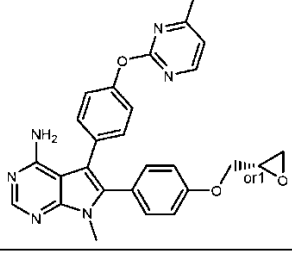
20

30

40

50

【表 1 - 2 1 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
914		A	A
915		D	C
916		D	B
917		B	B
918		C	D

10

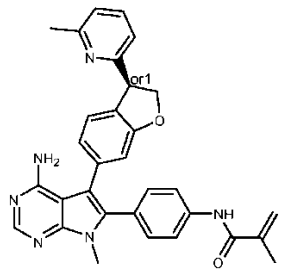
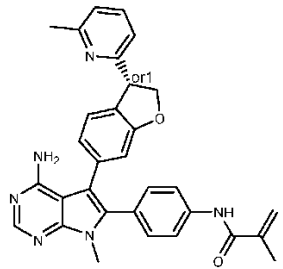
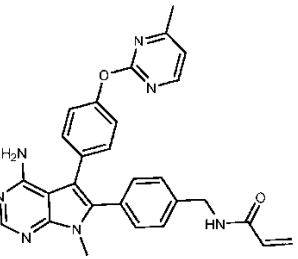
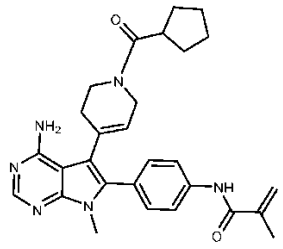
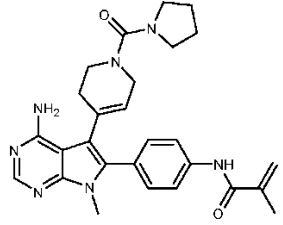
20

30

40

50

【表 1 - 2 1 7】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
919		B	D
920		A	A
921		D	C
922		C	C
923		D	C

10

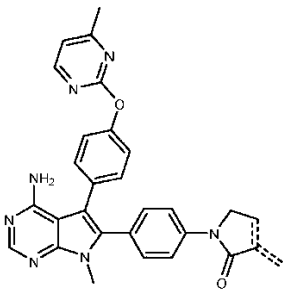
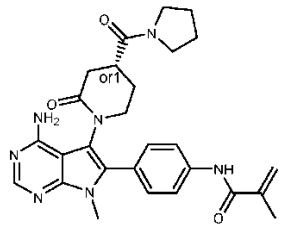
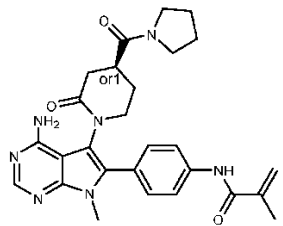
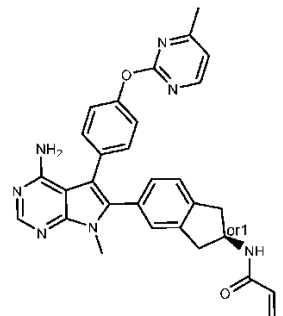
20

30

40

50

【表 1 - 2 1 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
924		D	D
925		A	A
926		D	D
927		D	D

10

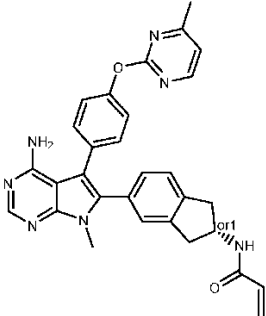
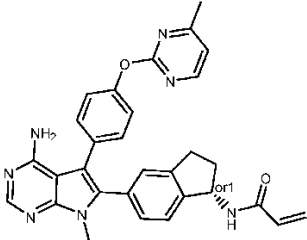
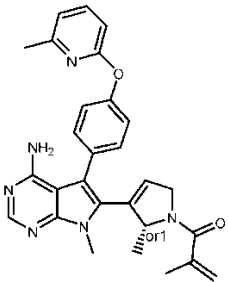
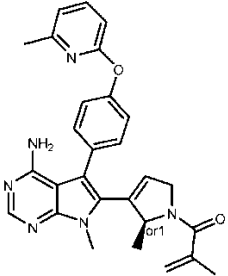
20

30

40

50

【表 1－219】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
928		C	C
929		C	B
930		C	B
931		C	D

10

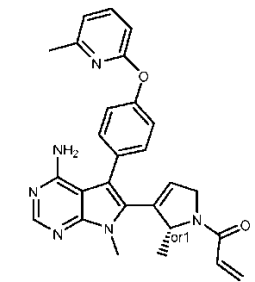
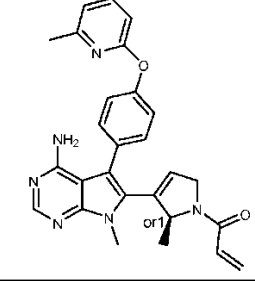
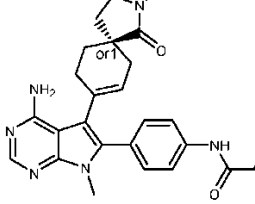
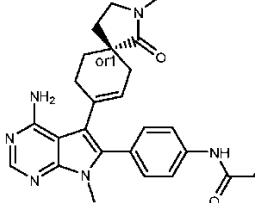
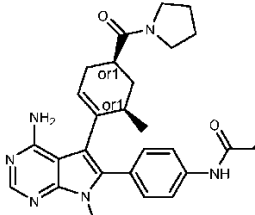
20

30

40

50

【表 1 - 2 2 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
932		B	C
933		A	A
934		A	A
935		D	D
936		D	C

10

20

30

40

50

【表 1－2 2 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
937		D	D
938		D	D
939		D	D
940		D	D
941		C	B

10

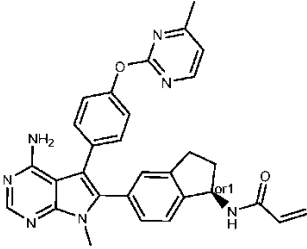
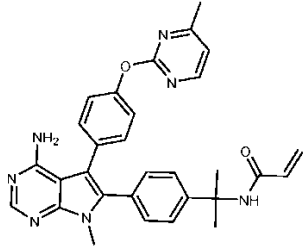
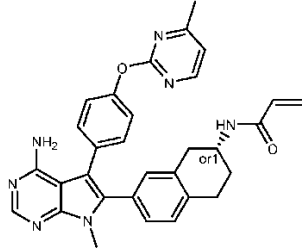
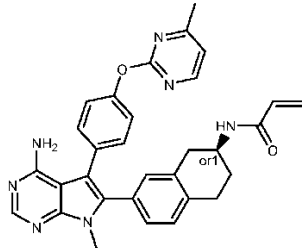
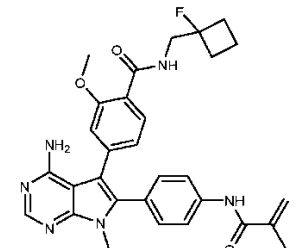
20

30

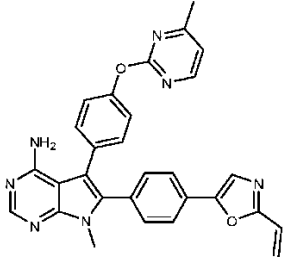
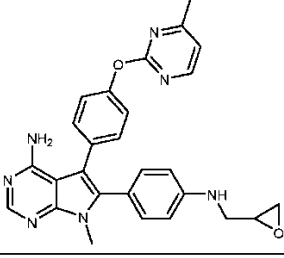
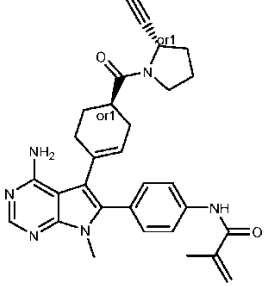
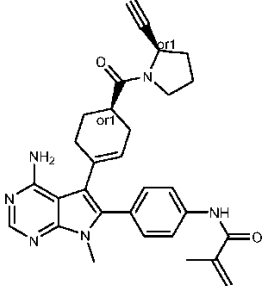
40

50

【表 1 - 2 2 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
942		C	C
943		C	C
944		D	D
945		D	D
946		C	D

【表 1 - 2 2 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
947		A	A
948		D	D
949		B	D
950		D	D

10

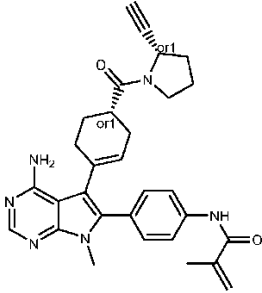
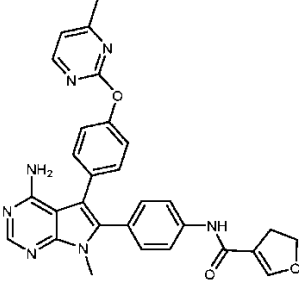
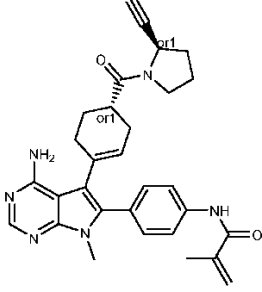
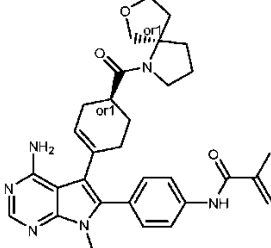
20

30

40

50

【表 1－2 2 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
951		C	B
952		A	A
953		A	D
954		A	A

10

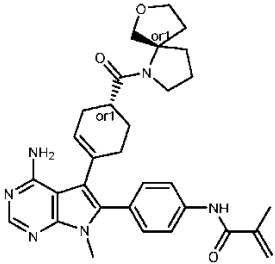
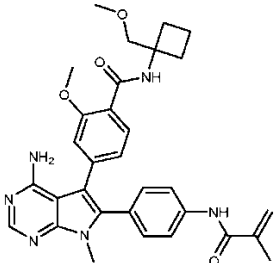
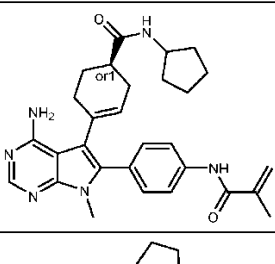
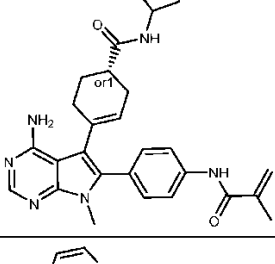
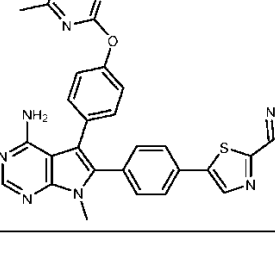
20

30

40

50

【表 1－225】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
955		D	C
956		A	A
957		B	A
958		C	A
959		C	A

10

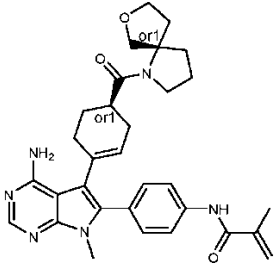
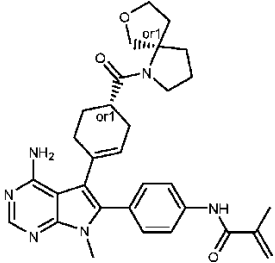
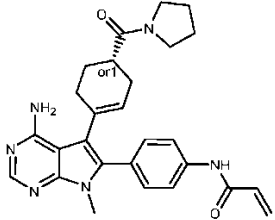
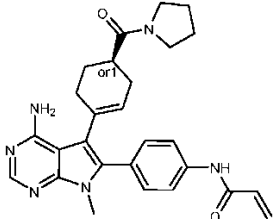
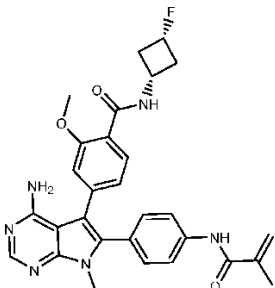
20

30

40

50

【表 1 - 2 2 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC ₅₀	細胞SNU-16 IC ₅₀
960		D	D
961		D	C
962		A	A
963		A	A
964		A	A

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 2 7】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
965		A	A
966		A	A
967		D	D
968		C	C
969		A	A

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 2 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
970		D	D
971		C	C
972		D	D
973		C	D

10

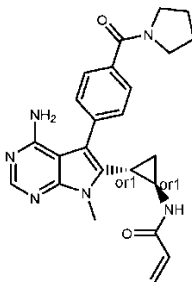
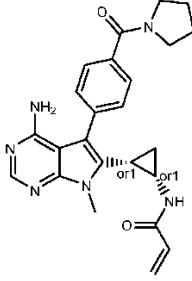
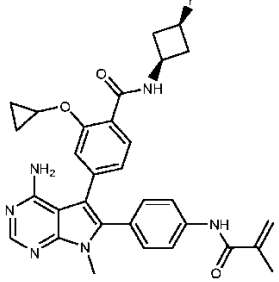
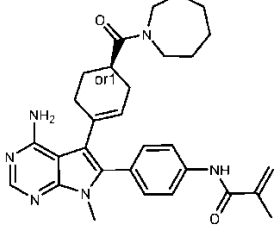
20

30

40

50

【表 1 - 2 2 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
974		D	D
975		D	D
976		D	D
977		A	A

10

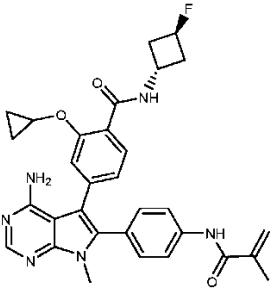
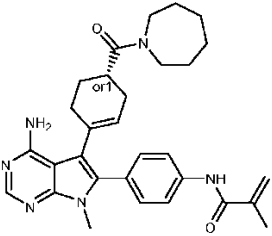
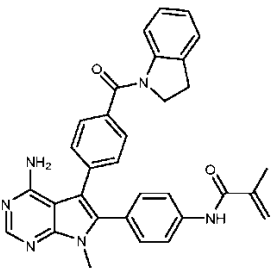
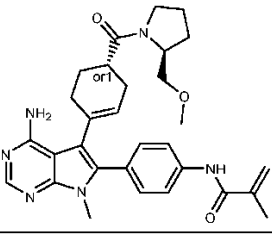
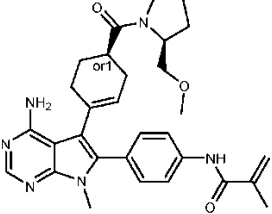
20

30

40

50

【表 1 - 2 3 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
978		C	C
979		C	C
980		A	A
981		C	C
982		D	C

10

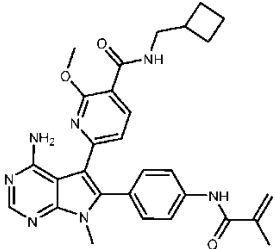
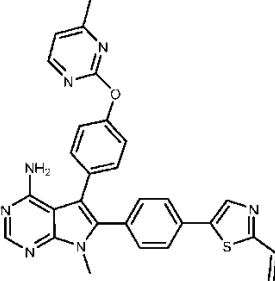
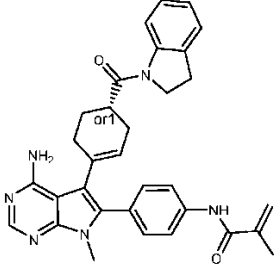
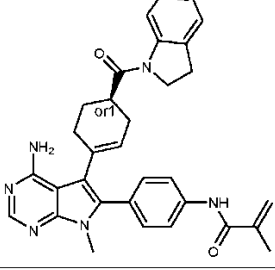
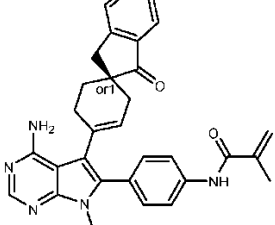
20

30

40

50

【表 1 - 2 3 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
983		A	A
984		A	A
985		C	C
986		C	C
987		D	D

10

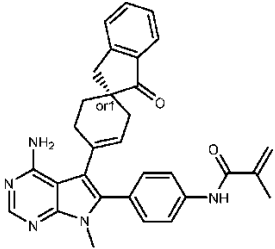
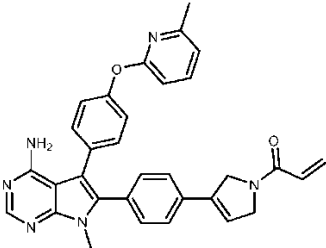
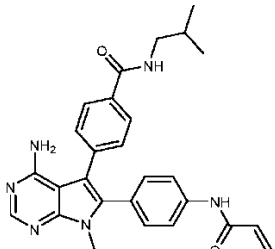
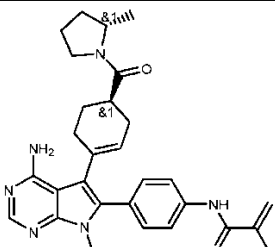
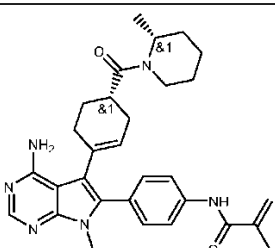
20

30

40

50

【表 1－232】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
988		C	A
989		D	C
990		A	A
991		A	A
992		D	B

10

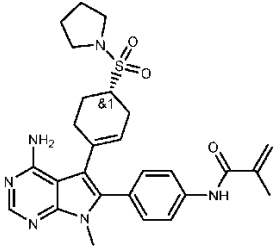
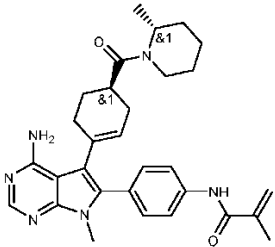
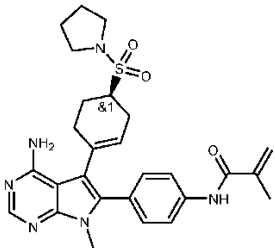
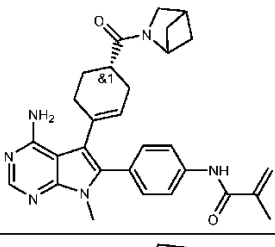
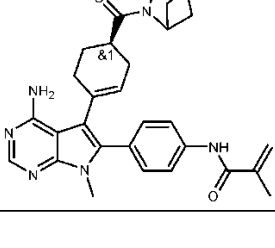
20

30

40

50

【表 1 - 2 3 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
993		A	A
994		D	B
995		D	C
996		C	B
997		D	C

10

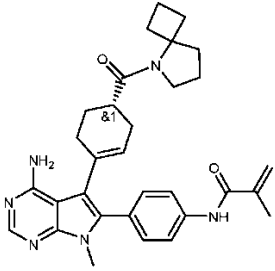
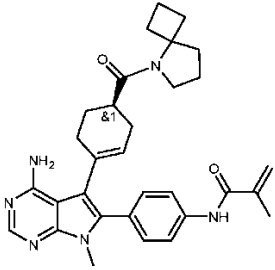
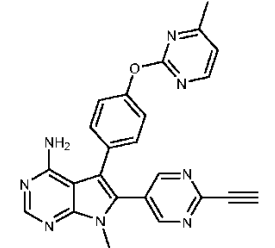
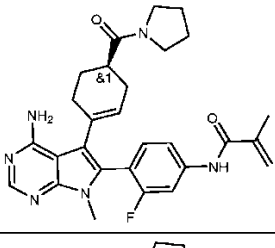
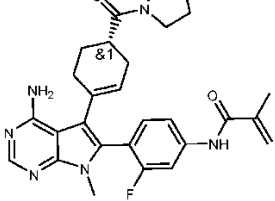
20

30

40

50

【表 1 - 2 3 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
998		A	A
999		A	A
1000		D	C
1001		A	A
1002		A	A

10

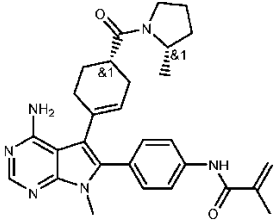
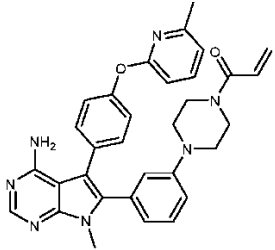
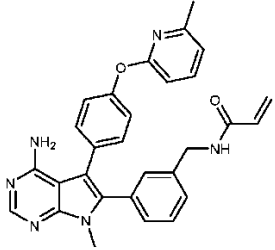
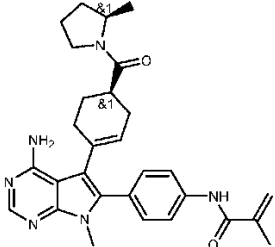
20

30

40

50

【表 1－235】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1003		C	B
1004		A	A
1005		C	B
1006		C	C

10

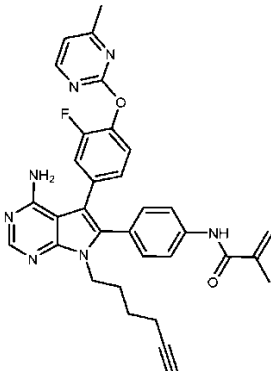
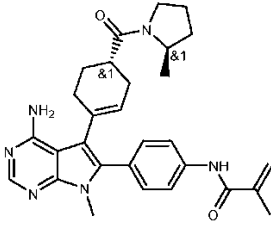
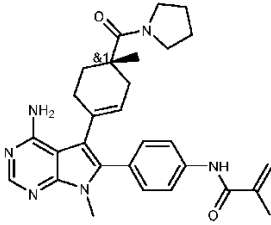
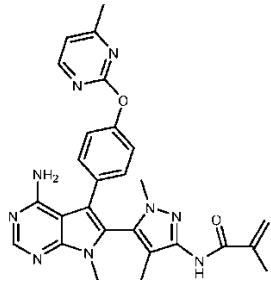
20

30

40

50

【表 1－236】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1007		A	A
1008		B	B
1009		D	C
1010		D	C

10

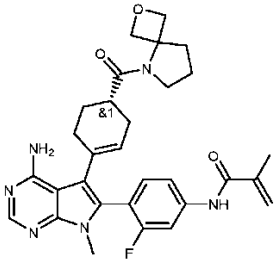
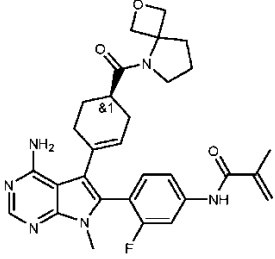
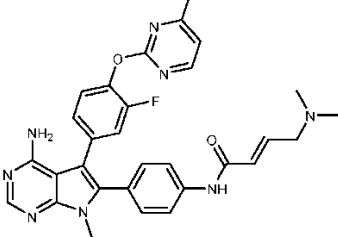
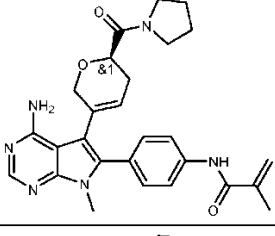
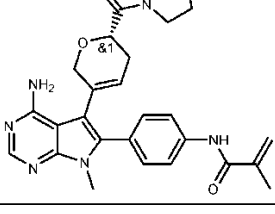
20

30

40

50

【表 1－237】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1011		A	A
1012		C	B
1013		A	A
1014		A	A
1015		D	D

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1016		D	D
1017		A	A
1018		A	A
1019		A	A
1020		B	A

10

20

30

40

50

【表 1-239】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1021		A	A
1022		C	D
1023		D	D
1024		C	C
1025		D	D

10

20

30

40

50

【表 1-240】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1026		D	D
1027		D	D
1028		A	A
1029		D	C
1030		A	A

10

20

30

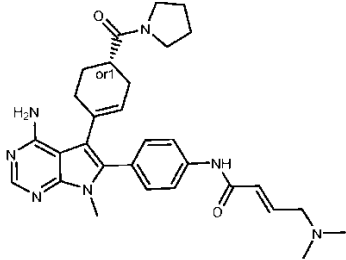
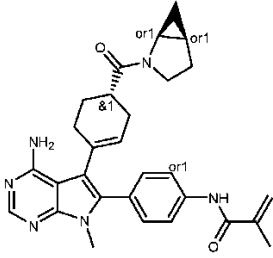
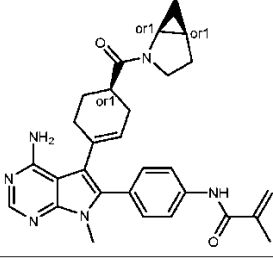
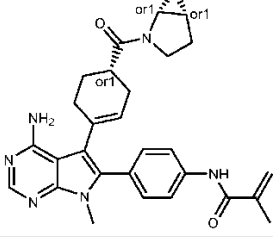
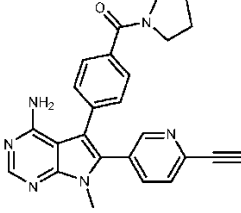
40

50

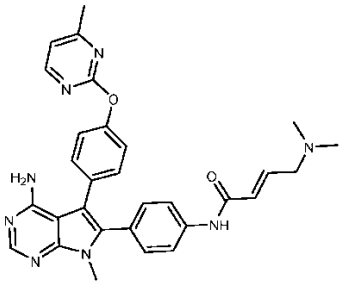
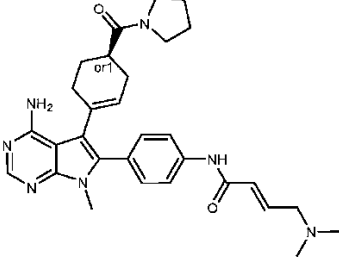
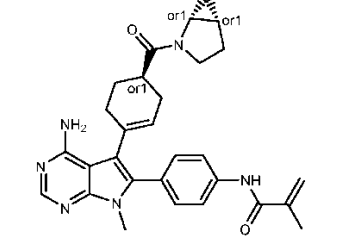
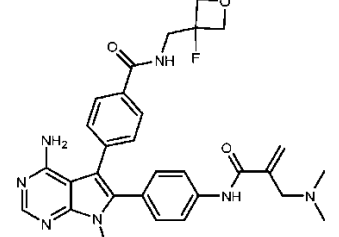
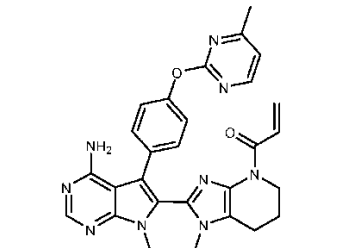
【表 1－2 4 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1031		A	B
1032		C	A
1033		A	A
1034		B	A
1035		A	A

【表 1－242】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1036		C	A
1037		A	C
1038		A	A
1039		D	D
1040		D	C

【表 1－2 4 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1041		B	A
1042		A	A
1043		A	A
1044		A	A
1045		D	D

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 4 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1046		D	D
1047		C	C
1048		C	B
1049		A	A
1050		C	C

【表 1 - 2 4 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC ₅₀	細胞SNU-16 IC ₅₀
1051		A	A
1052		D	D
1053		B	C
1054		A	A
1055		A	A

10

20

30

40

50

【表 1－246】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1056		C	A
1057		A	A
1058		D	D
1059		D	D
1060		D	D

10

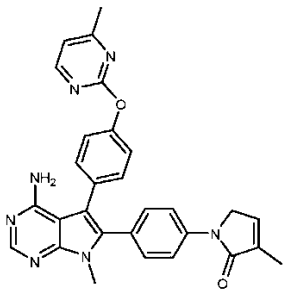
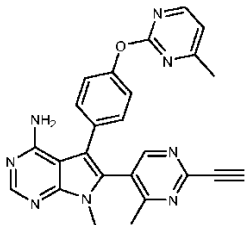
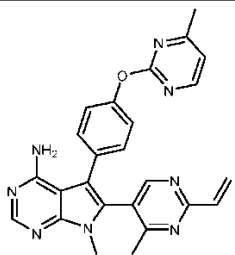
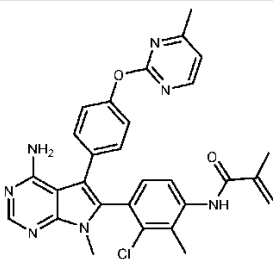
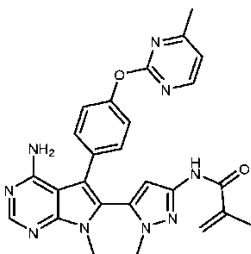
20

30

40

50

【表 1－247】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1061		A	A
1062		D	D
1063		A	A
1064		A	A
1065		C	C

10

20

30

40

50

【表 1－248】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1066		A	A
1067		A	A
1068		A	A
1069		C	C
1070		A	A

10

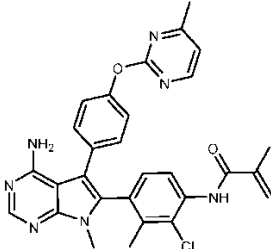
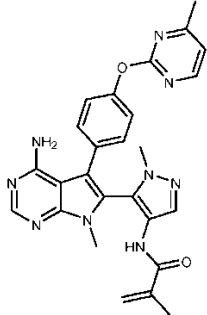
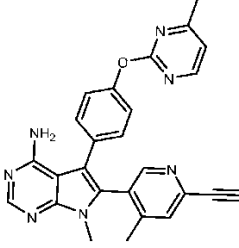
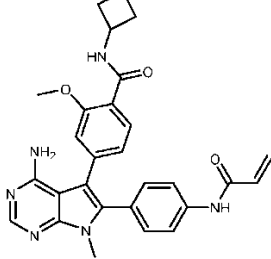
20

30

40

50

【表 1－249】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1071		C	A
1072		C	C
1073		D	D
1074		A	A

10

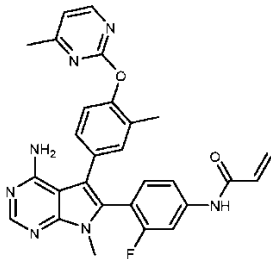
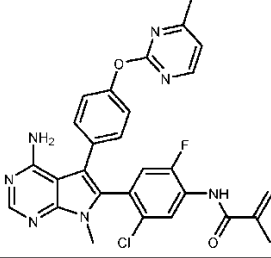
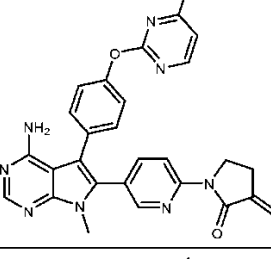
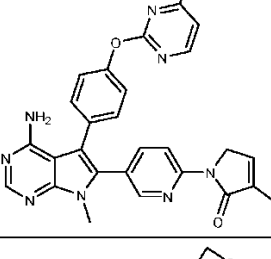
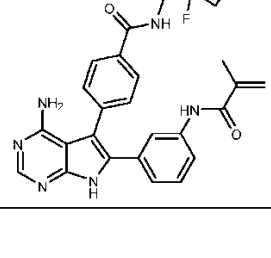
20

30

40

50

【表 1 - 2 5 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1075		A	
1076		A	
1077		A	A
1078		A	A
1079		A	A

10

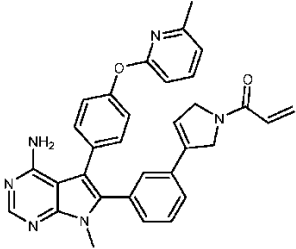
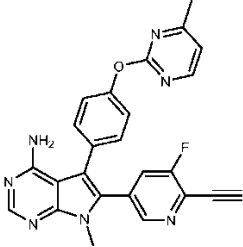
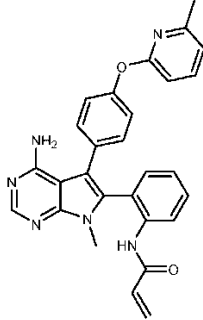
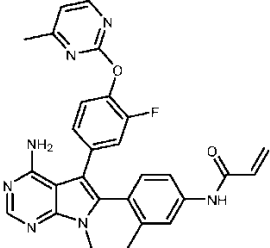
20

30

40

50

【表 1－251】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1080		D	D
1081		C	C
1082		A	A
1083		C	D

10

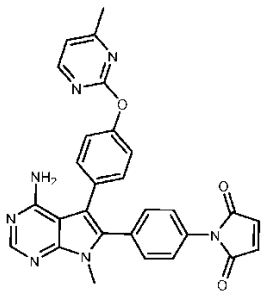
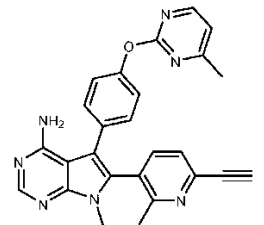
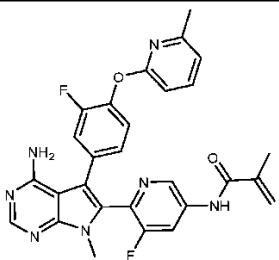
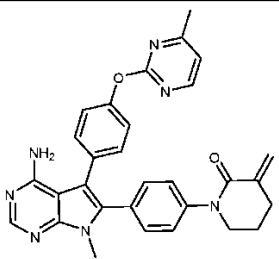
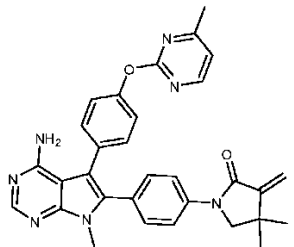
20

30

40

50

【表 1 - 2 5 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1084		A	A
1085		D	D
1086		A	A
1087		A	A
1088		D	C

10

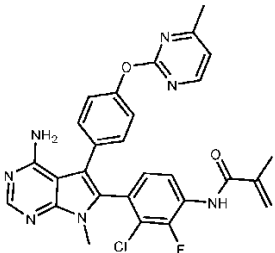
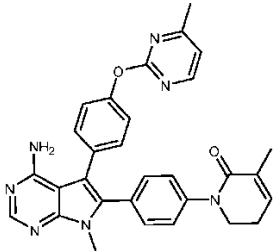
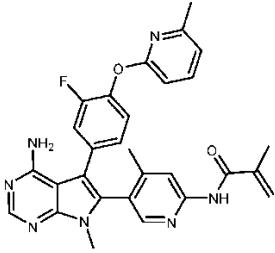
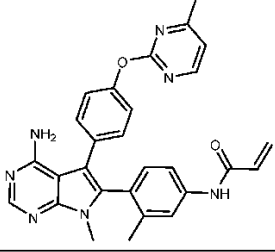
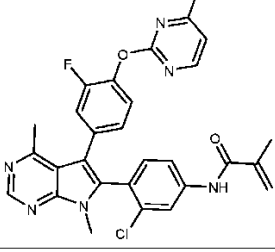
20

30

40

50

【表 1－253】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1089		D	D
1090		A	A
1091		D	D
1092		A	A
1093		A	A

10

20

30

40

50

【表 1－254】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1094		A	A
1095		A	A
1096		A	A
1097		A	A
1098		A	A

10

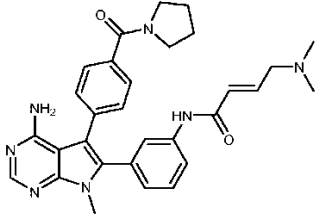
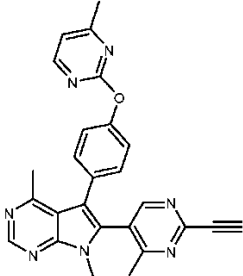
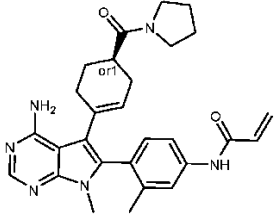
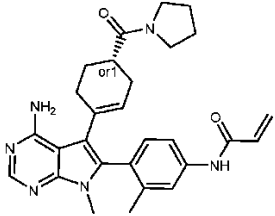
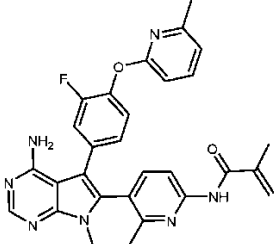
20

30

40

50

【表 1－255】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1099		A	
1100		B	
1101		A	
1102		A	A
1103		A	A

10

20

30

40

50

【表 1－256】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1104		A	A
1105		A	A
1106		A	A
1107		A	A
1108		A	A

10

20

30

40

50

【表 1 – 2 5 7】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1109		A	A
1110		A	A
1111		A	A
1112		A	A
1113		A	A

10

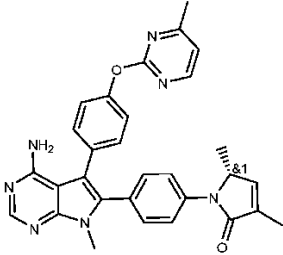
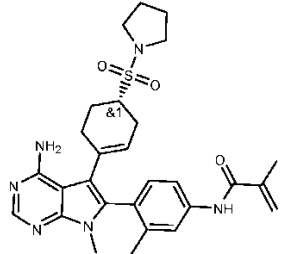
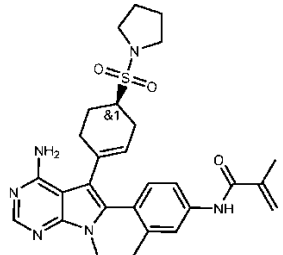
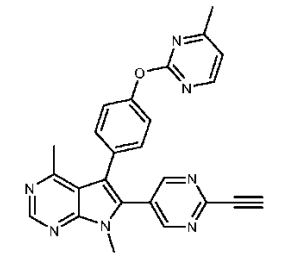
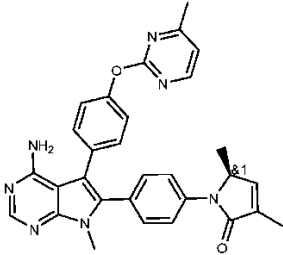
20

30

40

50

【表 1－258】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1114		C	A
1115		D	D
1116		B	A
1117		B	A
1118		A	A

10

20

30

40

50

【表 1－259】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1119		D	C
1120		A	A
1121		A	A
1122		A	
1123		D	C

10

20

30

40

50

【表 1－260】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1124		D	C
1125		D	D
1126		A	A
1127		A	A
1128		A	A

10

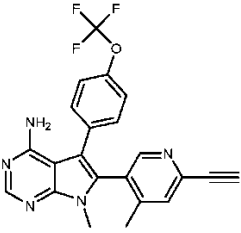
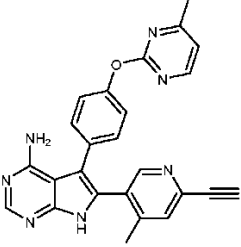
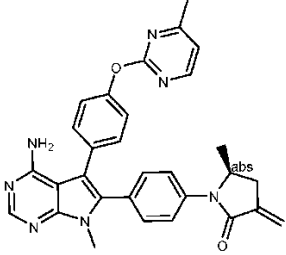
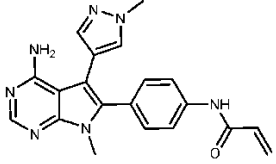
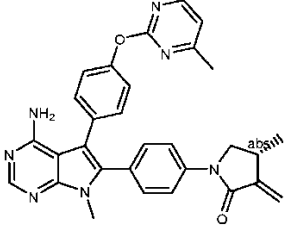
20

30

40

50

【表 1 - 2 6 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1129		A	
1130		C	C
1131		A	A
1132		D	C
1133		B	B

10

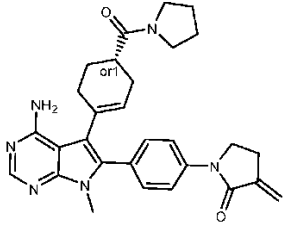
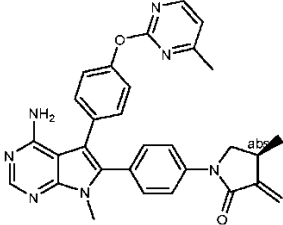
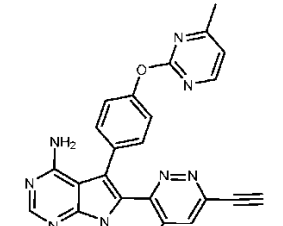
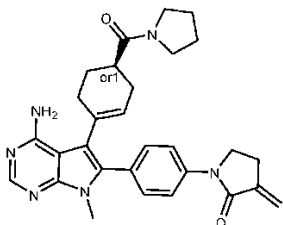
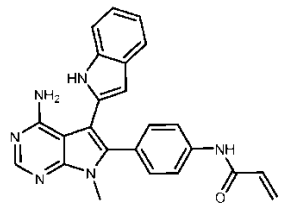
20

30

40

50

【表 1 - 2 6 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1134		C	B
1135		C	B
1136		A	A
1137		C	B
1138		A	A

10

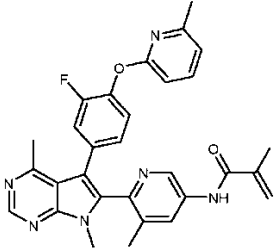
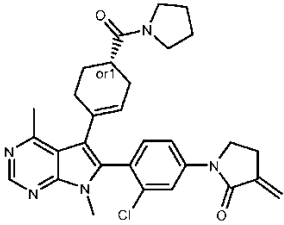
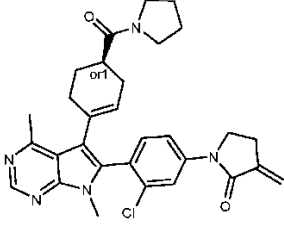
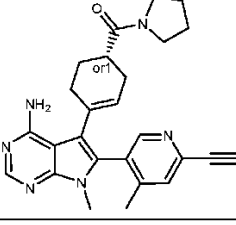
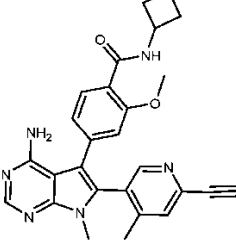
20

30

40

50

【表 1 - 2 6 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC ₅₀	細胞SNU-16 IC ₅₀
1139		A	
1140		A	A
1141		A	A
1142		A	A
1143		D	C

10

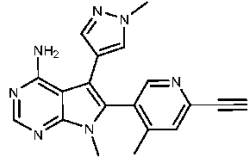
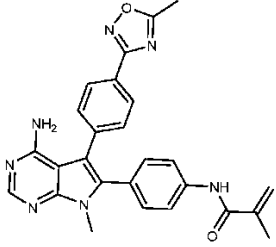
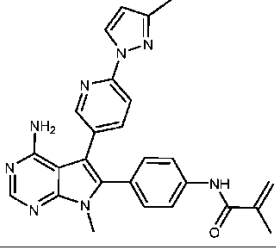
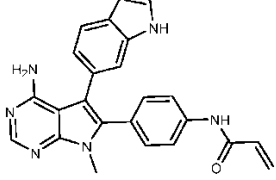
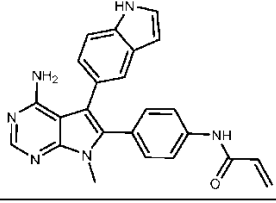
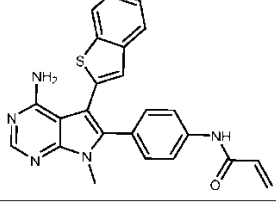
20

30

40

50

【表 1 - 2 6 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1144		B	A
1145		D	D
1146		C	
1147		D	
1148		A	A
1149		A	

10

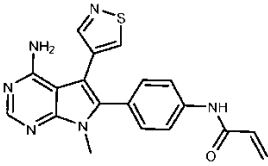
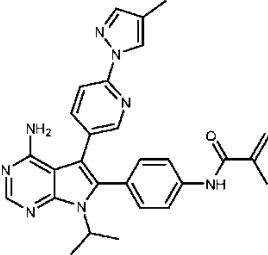
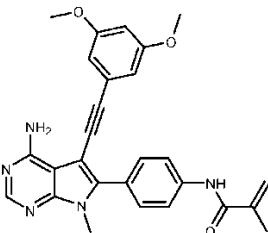
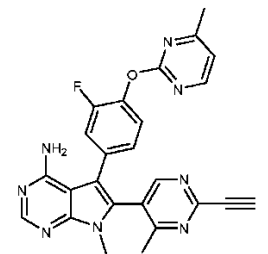
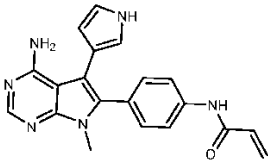
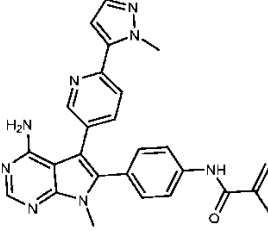
20

30

40

50

【表 1－265】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1150		A	
1151		B	C
1152		D	
1153		A	B
1154		A	A
1155		A	A

10

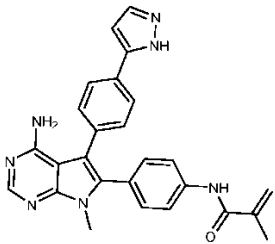
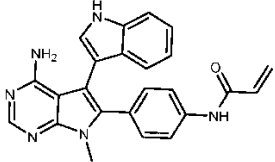
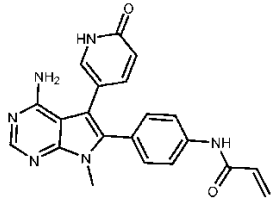
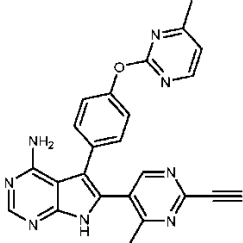
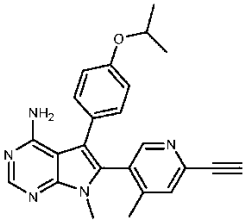
20

30

40

50

【表 1 - 2 6 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1156		D	
1157		C	C
1158		A	A
1159		C	
1160		A	A

10

20

30

40

50

【表 1－267】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1161		A	A
1162		A	A
1163		A	A
1164		A	A
1165		A	A

10

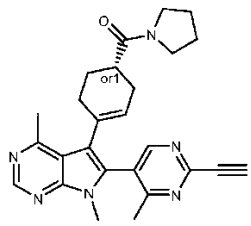
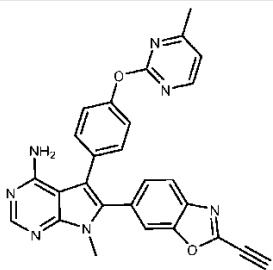
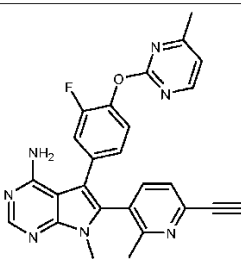
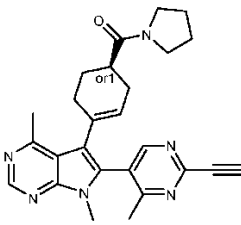
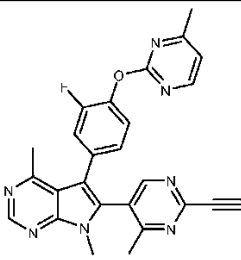
20

30

40

50

【表 1 - 2 6 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1166		A	A
1167		A	A
1168		A	D
1169		A	A
1170		A	A

10

20

30

40

50

【表 1－269】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1171		A	A
1172		A	A
1173		D	
1174		D	
1175		B	A
1176		D	

10

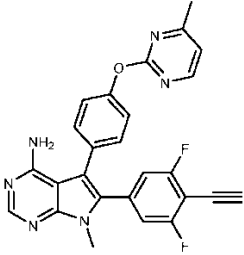
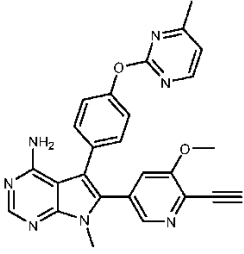
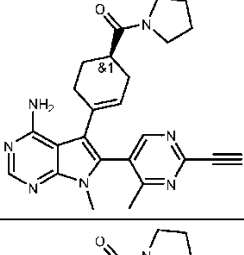
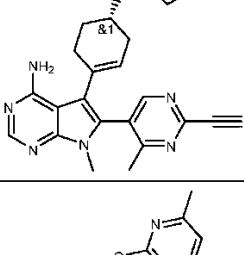
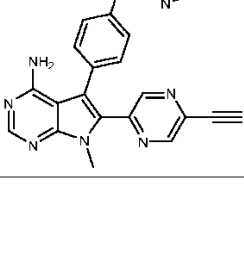
20

30

40

50

【表 1－270】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1177		A	A
1178		D	
1179		A	A
1180		A	A
1181		A	A

10

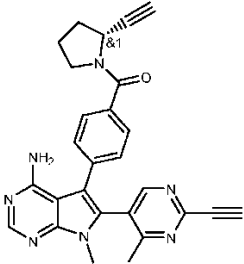
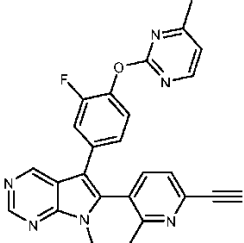
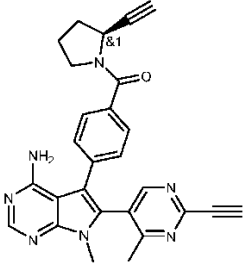
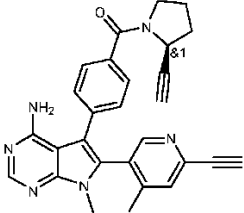
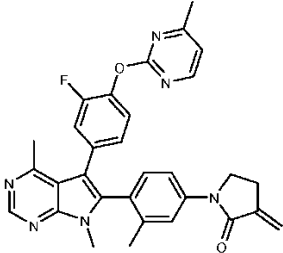
20

30

40

50

【表 1－271】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1182		A	A
1183		A	A
1184		D	D
1185		A	A
1186		A	A

10

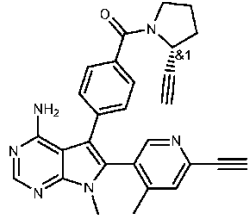
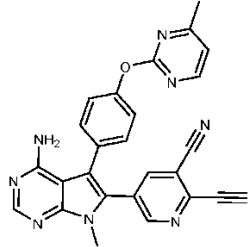
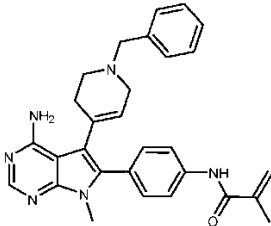
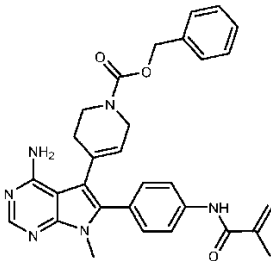
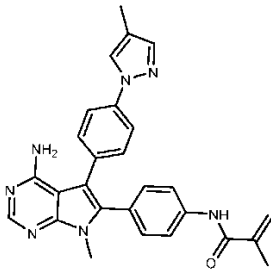
20

30

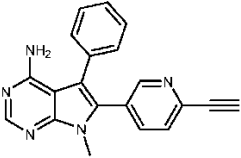
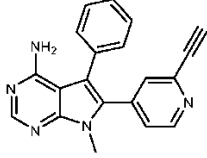
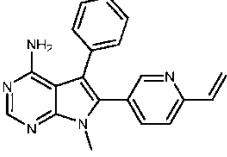
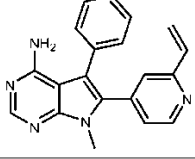
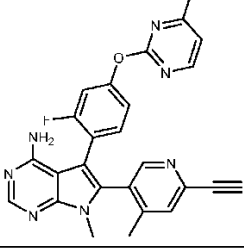
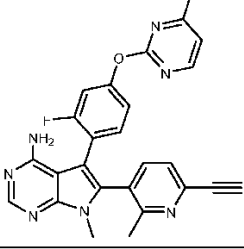
40

50

【表 1－272】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1187		A	A
1188		A	A
1189		A	A
1190		D	
1191		D	

【表 1－273】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1192		A	
1193		C	C
1194		D	D
1195		B	
1196		C	
1197		A	A

10

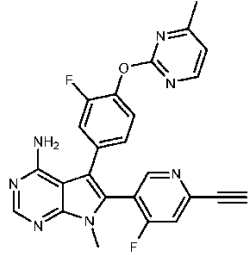
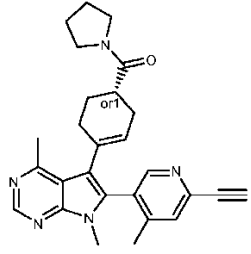
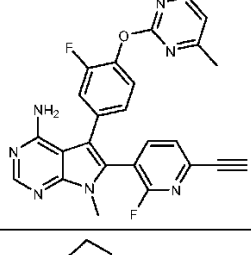
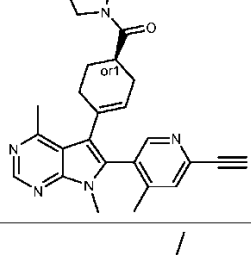
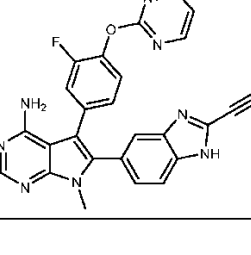
20

30

40

50

【表 1－274】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1198		A	A
1199		A	A
1200		D	D
1201		A	A
1202		D	C

10

20

30

40

50

【表 1－275】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1203		A	A
1204		A	A
1205		C	C
1206		C	C
1207		D	D

10

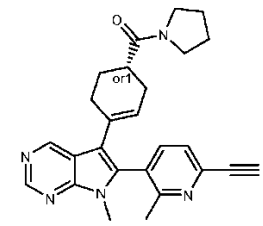
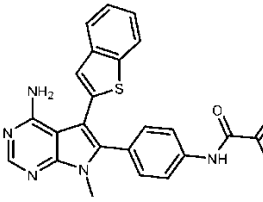
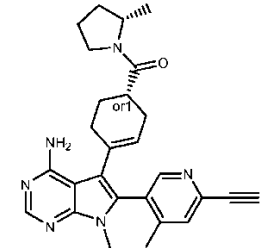
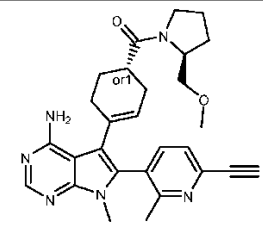
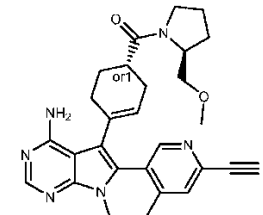
20

30

40

50

【表 1 - 2 7 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1208		D	C
1209		C	
1210		A	A
1211		A	B
1212		A	B

10

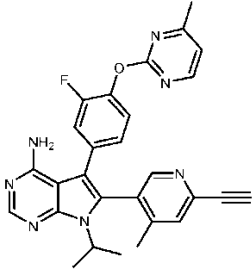
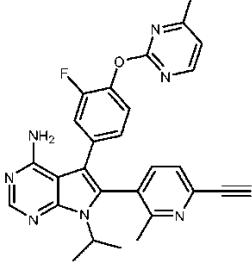
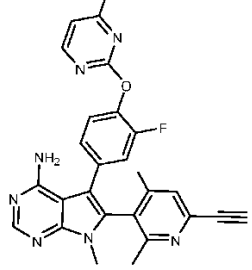
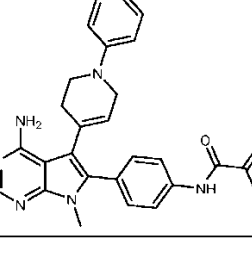
20

30

40

50

【表 1－277】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1213		A	A
1214		A	A
1215		A	A
1216		D	

10

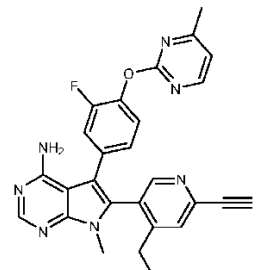
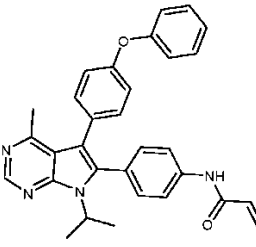
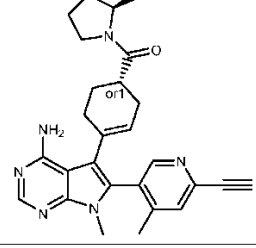
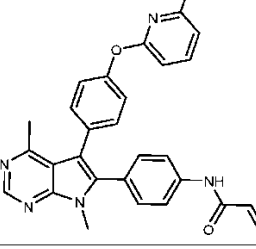
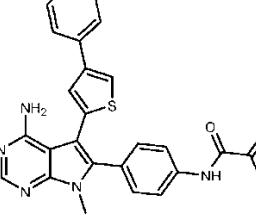
20

30

40

50

【表 1－278】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1217		A	A
1218		D	
1219		A	A
1220		A	
1221		C	

10

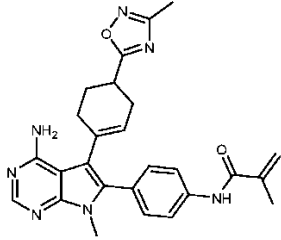
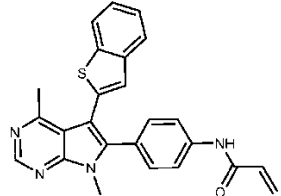
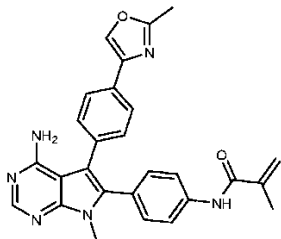
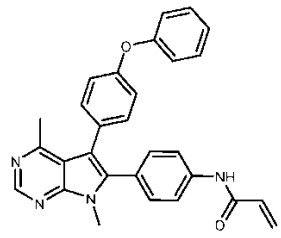
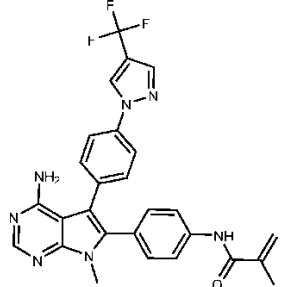
20

30

40

50

【表 1－279】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1222		D	
1223		D	
1224		C	
1225		C	
1226		D	

10

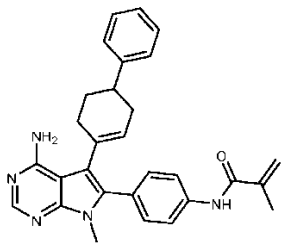
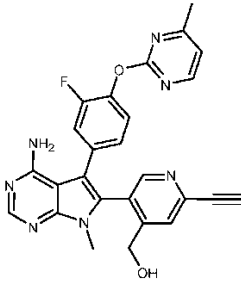
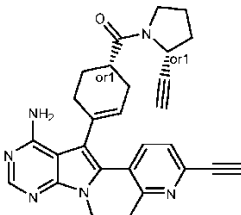
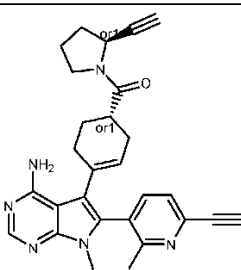
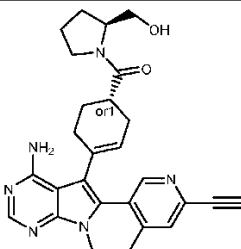
20

30

40

50

【表 1 - 2 8 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1227		D	
1228		A	A
1229		A	A
1230		A	A
1231		A	A

10

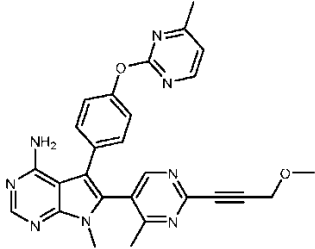
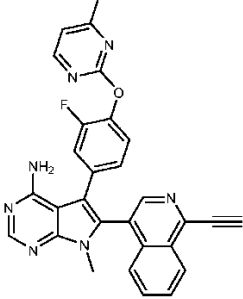
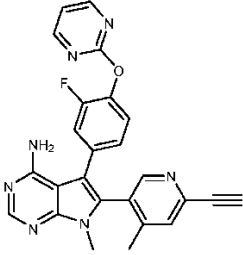
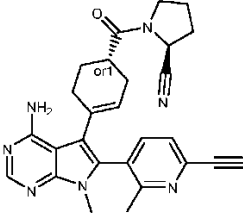
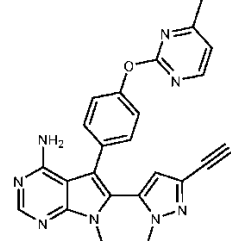
20

30

40

50

【表 1－281】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1232		A	A
1233		A	A
1234		A	A
1235		A	A
1236		D	D

10

20

30

40

50

【表 1－282】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1237		C	A
1238		C	B
1239		A	A
1240		B	B
1241		A	A

10

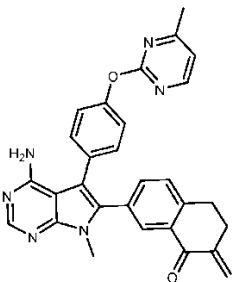
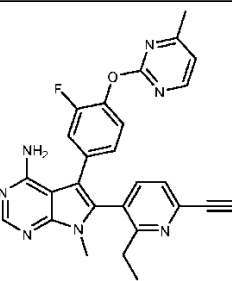
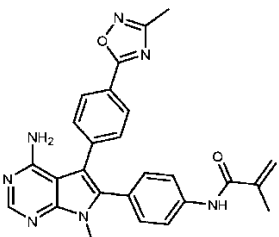
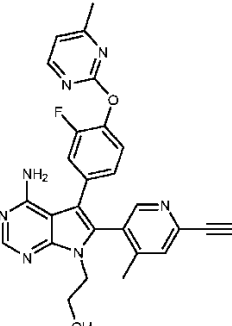
20

30

40

50

【表 1－283】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1242		B	D
1243		A	A
1244		D	
1245		A	A

10

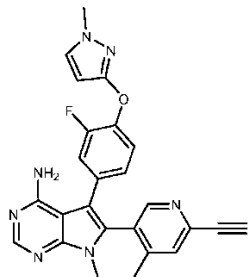
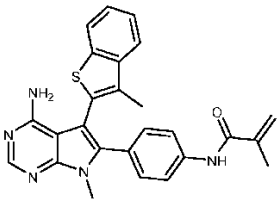
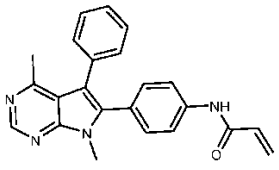
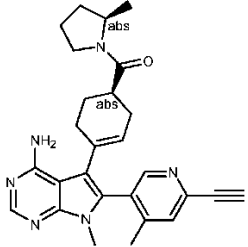
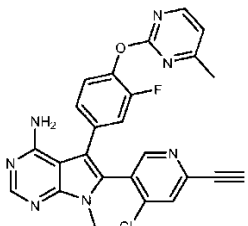
20

30

40

50

【表 1 - 2 8 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1246		A	A
1247		D	
1248		D	
1249		C	B
1250		A	A

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 8 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1251		A	A
1252		A	A
1253		A	A
1254		D	
1255		A	A

10

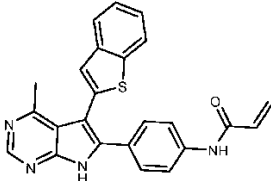
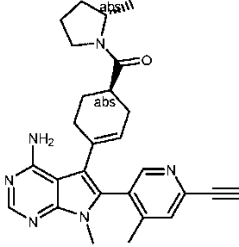
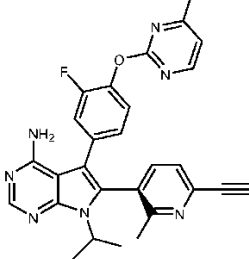
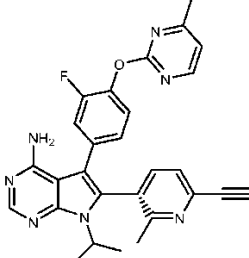
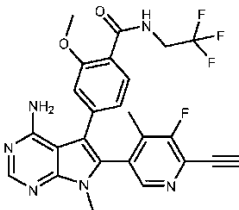
20

30

40

50

【表 1－286】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1256		D	
1257		C	C
1258		A	A
1259		A	A
1260		A	A

10

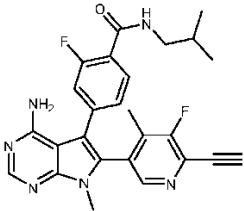
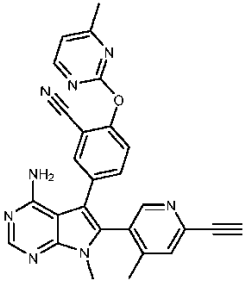
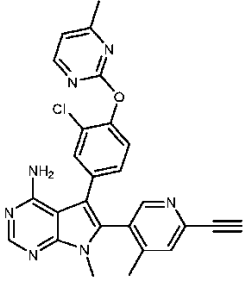
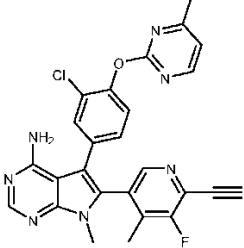
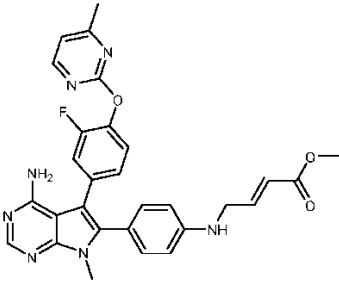
20

30

40

50

【表 1－287】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1261		A	A
1262		A	A
1263		A	A
1264		A	A
1265		A	B

10

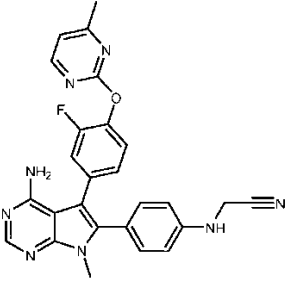
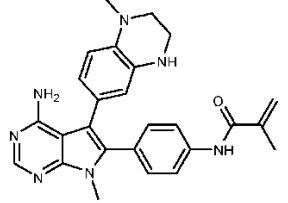
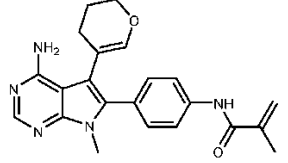
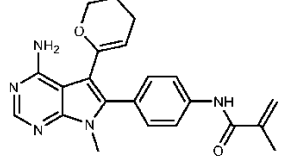
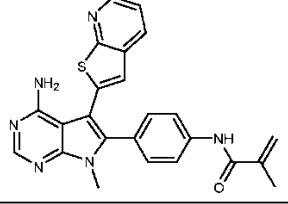
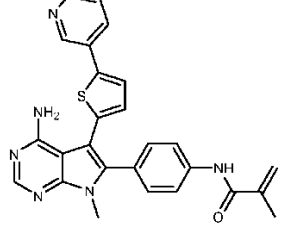
20

30

40

50

【表 1－288】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1266		D	C
1267		D	D
1268		D	D
1269		D	D
1270		C	C
1271		D	D

10

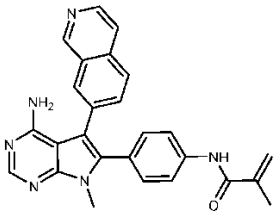
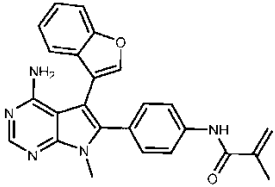
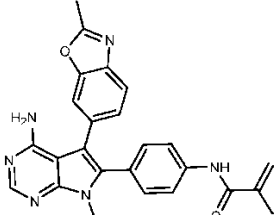
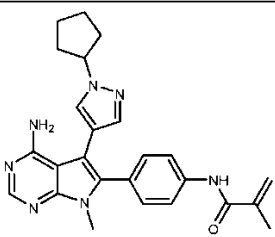
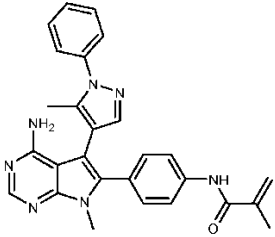
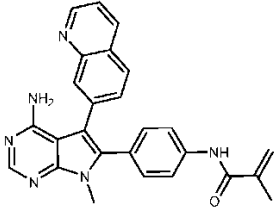
20

30

40

50

【表 1 - 2 8 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1272		D	D
1273		D	D
1274		D	D
1275		C	C
1276		D	D
1277		C	D

10

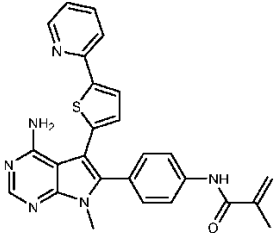
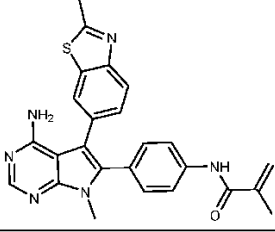
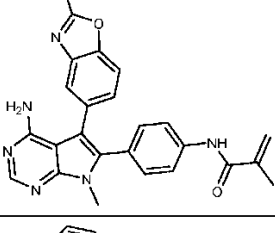
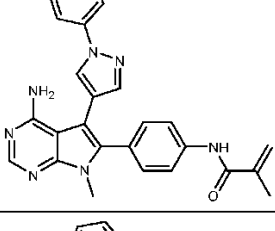
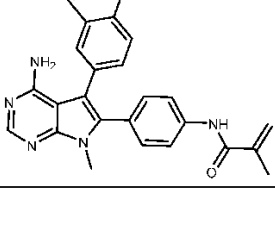
20

30

40

50

【表 1－290】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1278		C	C
1279		C	C
1280		C	C
1281		D	C
1282		D	D

10

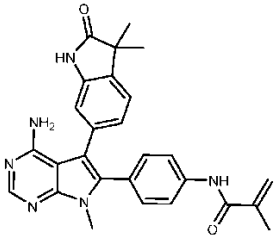
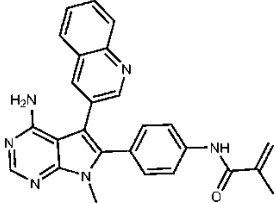
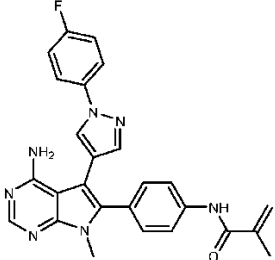
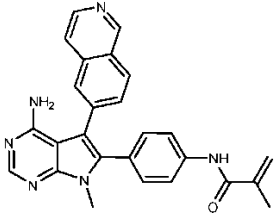
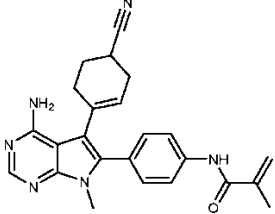
20

30

40

50

【表 1 - 2 9 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1283		D	D
1284		D	D
1285		C	D
1286		C	C
1287		D	D

10

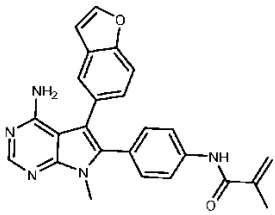
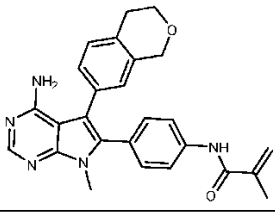
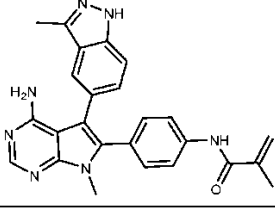
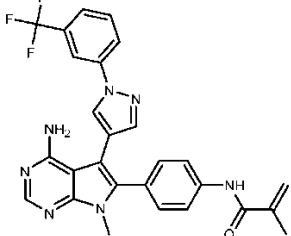
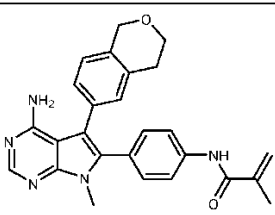
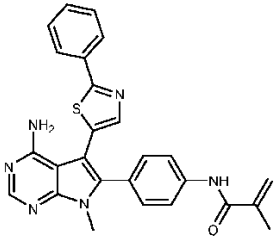
20

30

40

50

【表 1 - 2 9 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1288		D	D
1289		D	D
1290		D	D
1291		D	D
1292		D	D
1293		B	C

10

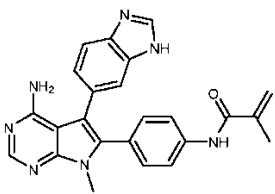
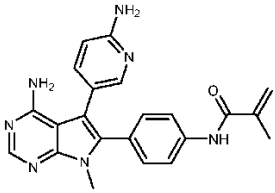
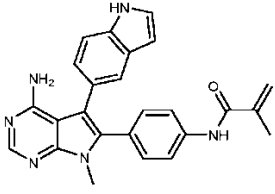
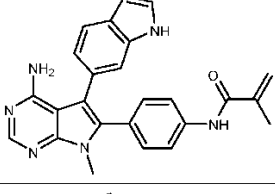
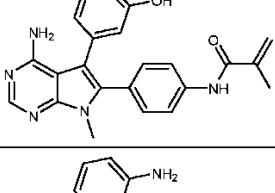
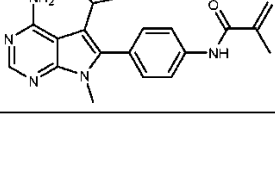
20

30

40

50

【表 1 - 2 9 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1294		C	D
1295		D	D
1296		B	C
1297		C	C
1298		C	D
1299		D	D

10

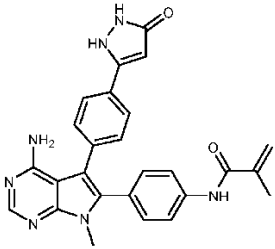
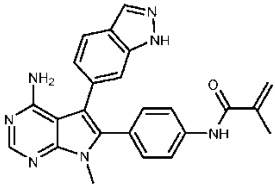
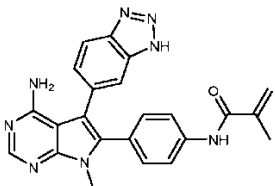
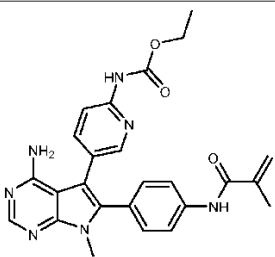
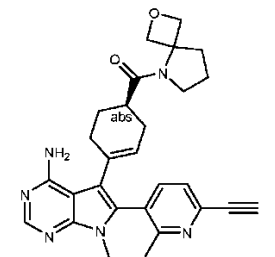
20

30

40

50

【表 1－294】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1300		D	D
1301		D	D
1302		D	D
1303		D	D
1304		C	C

10

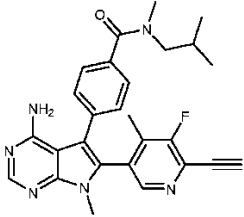
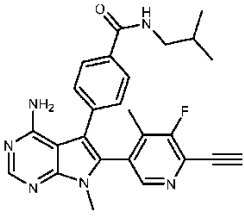
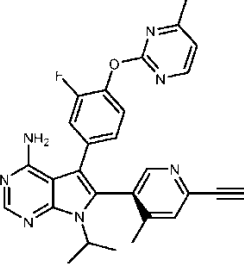
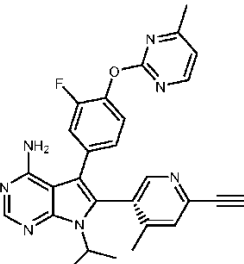
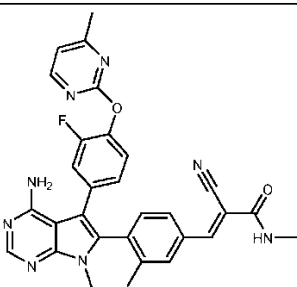
20

30

40

50

【表 1 - 2 9 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1305		A	A
1306		A	A
1307		A	A
1308		A	A
1309		A	C

10

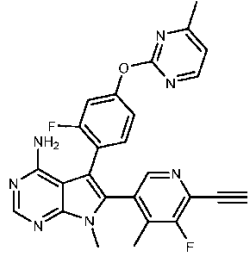
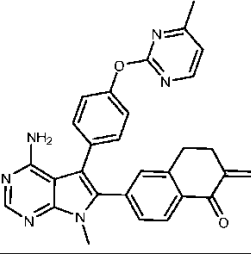
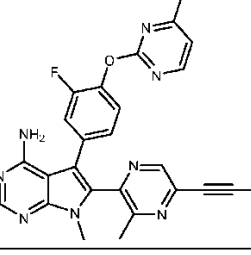
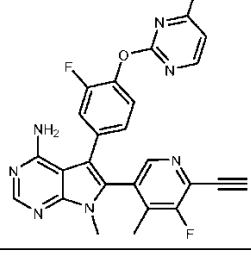
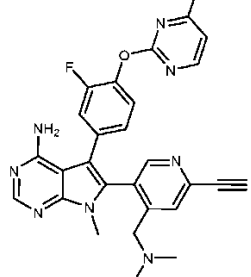
20

30

40

50

【表 1－296】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1310		A	A
1311		A	C
1312		C	B
1313		A	A
1314		B	A

10

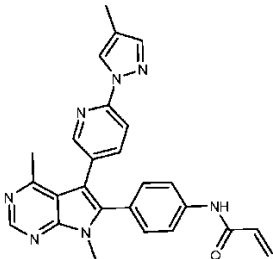
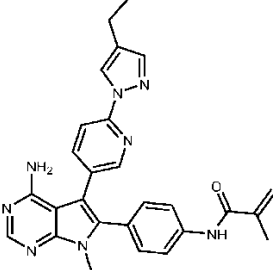
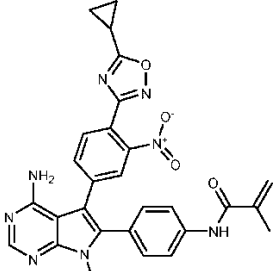
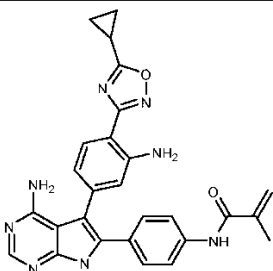
20

30

40

50

【表 1－297】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1315		B	C
1316		C	C
1317		D	
1318		D	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 9 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1319		A	A
1320		A	C
1321		A	A
1322		A	A
1323		D	D

10

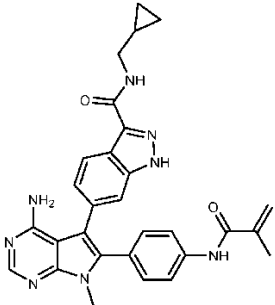
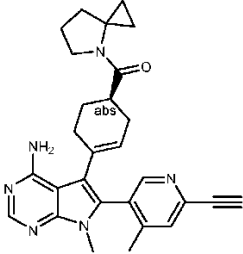
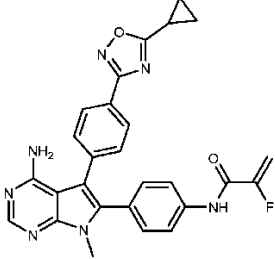
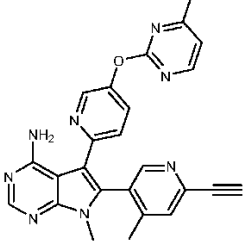
20

30

40

50

【表 1 - 2 9 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1324		D	D
1325		C	C
1326		B	
1327		A	A

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 0 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1328		A	A
1329		C	B
1330		A	A
1331		A	A
1332		A	A

10

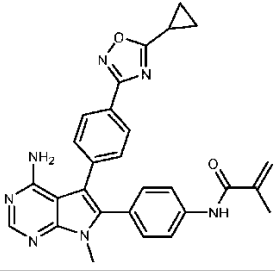
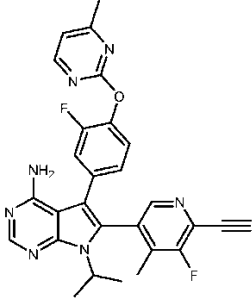
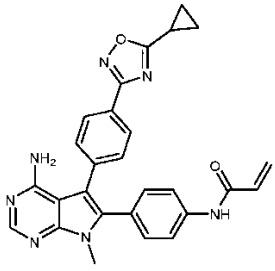
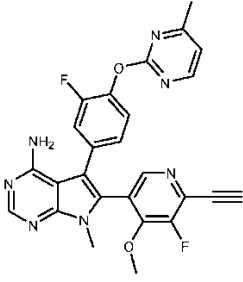
20

30

40

50

【表 1 - 3 0 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1333		C	
1334		A	A
1335		A	
1336		A	A

10

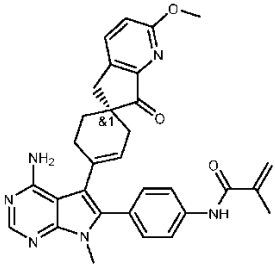
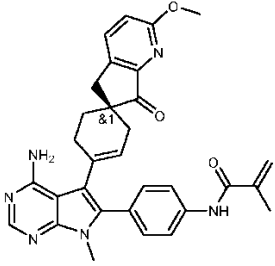
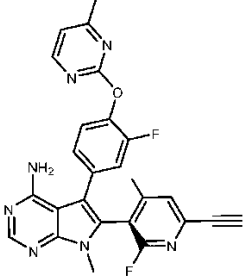
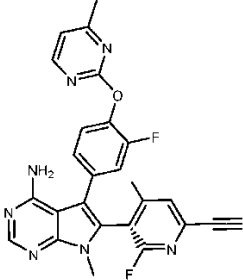
20

30

40

50

【表 1－302】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1337		B	A
1338		D	D
1339		A	A
1340		A	A

10

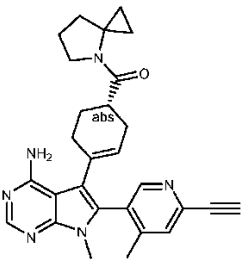
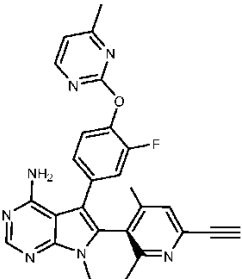
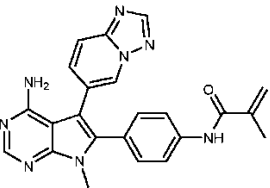
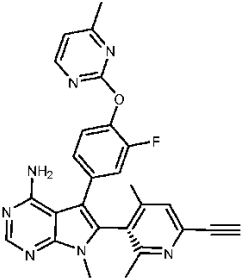
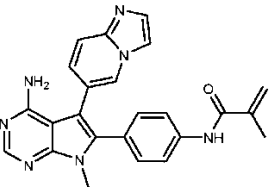
20

30

40

50

【表 1-303】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1341		A	C
1342		A	A
1343		D	D
1344		A	A
1345		D	D

10

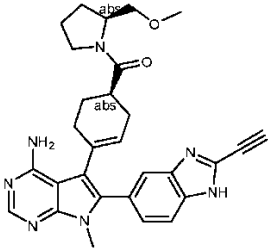
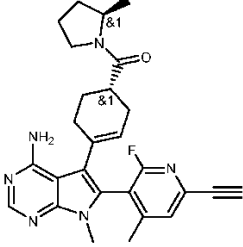
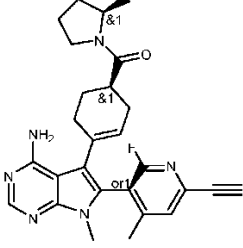
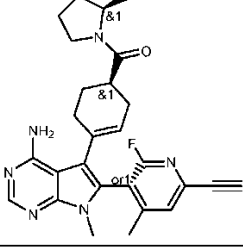
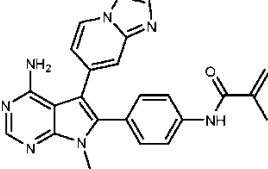
20

30

40

50

【表 1 − 3 0 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1346		A	C
1347		A	A
1348		B	A
1349		A	A
1350		D	D

【表 1-305】

实施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1351		D	D
1352		A	A
1353		A	A
1354		A	A
1355		A	A

10

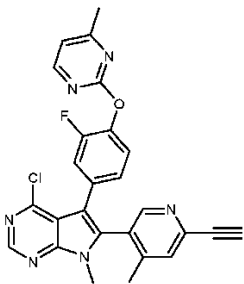
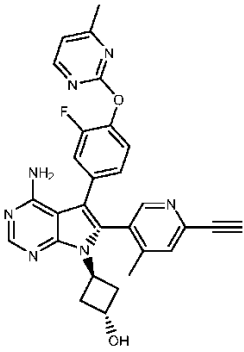
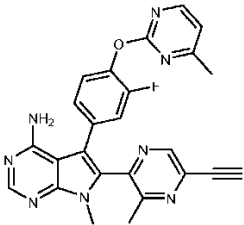
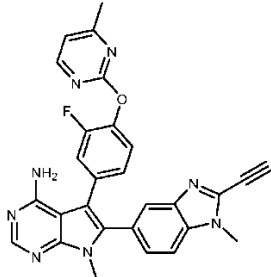
20

30

40

50

【表 1 - 3 0 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1356		A	A
1357		A	A
1358		A	A
1359		A	A

10

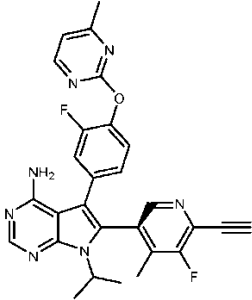
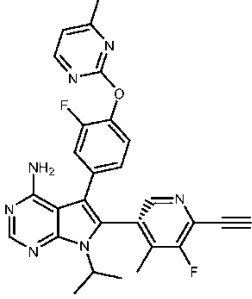
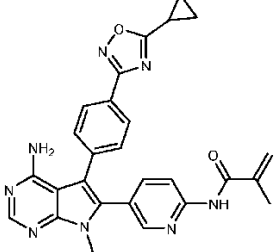
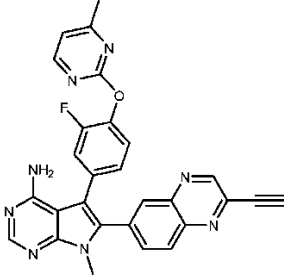
20

30

40

50

【表 1－307】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1360		A	A
1361		A	A
1362		B	
1363		A	A

10

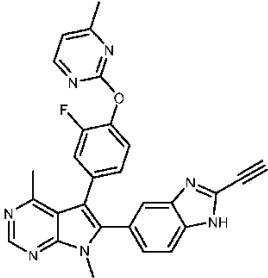
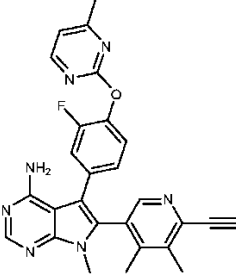
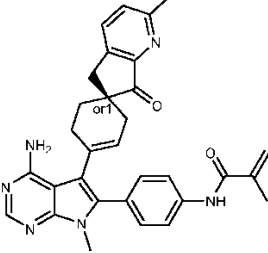
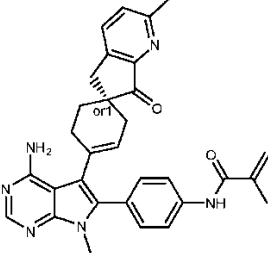
20

30

40

50

【表 1－308】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1364		A	A
1365		A	A
1366		D	D
1367		A	A

10

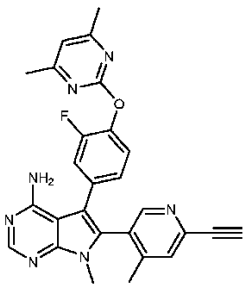
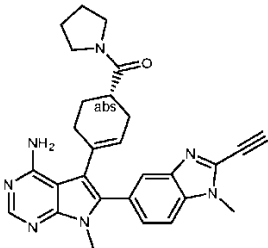
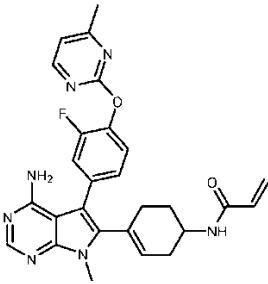
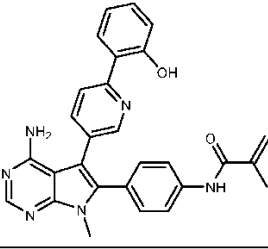
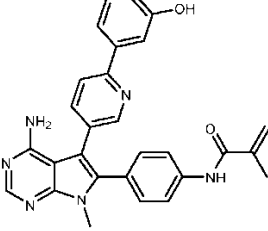
20

30

40

50

【表 1 - 3 0 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1368		A	A
1369		A	A
1370		B	B
1371		D	C
1372		D	D

10

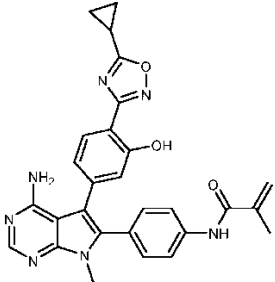
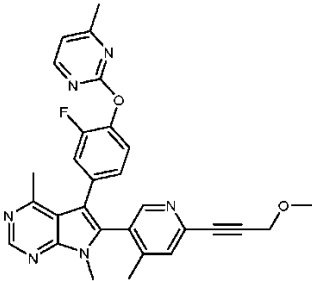
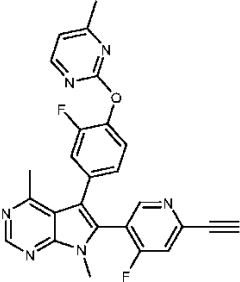
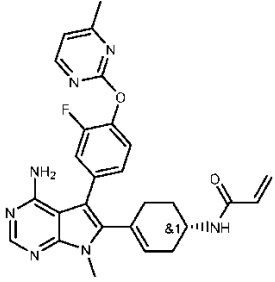
20

30

40

50

【表 1－310】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1373		A	B
1374		C	B
1375		A	A
1376		C	B

10

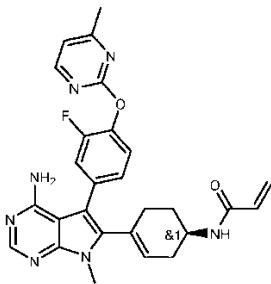
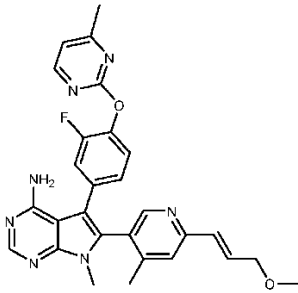
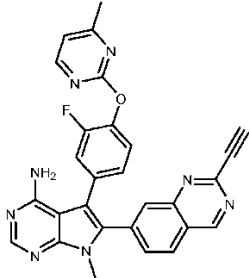
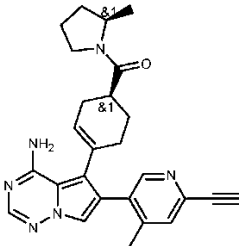
20

30

40

50

【表 1 - 3 1 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1377		C	C
1378		D	D
1379		B	A
1380		C	C

10

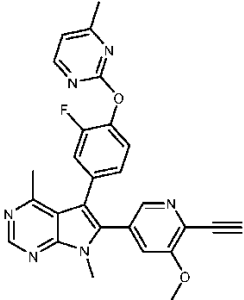
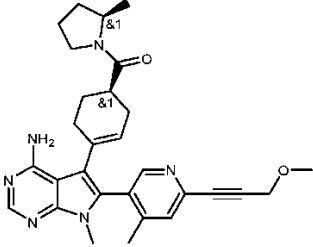
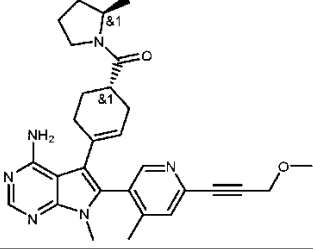
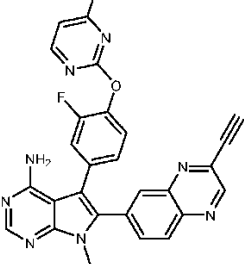
20

30

40

50

【表 1－3 1 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1381		B	A
1382		A	A
1383		C	C
1384		A	B

10

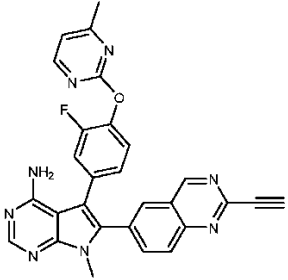
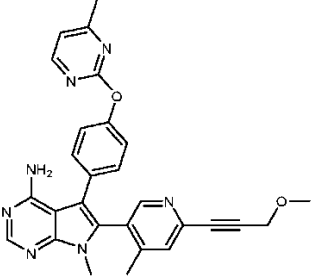
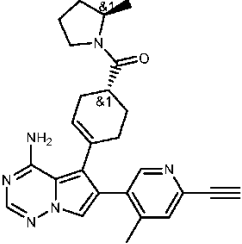
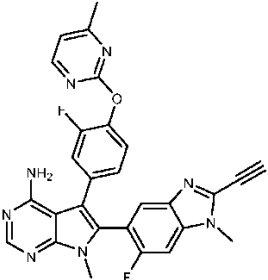
20

30

40

50

【表 1－3 1 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1385		A	A
1386		A	A
1387		D	D
1388		A	A

10

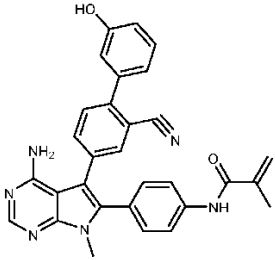
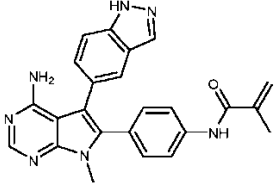
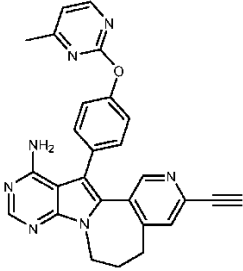
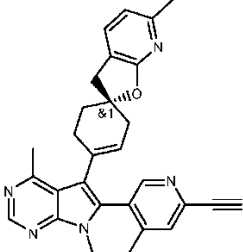
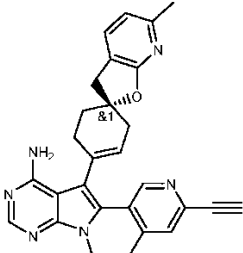
20

30

40

50

【表 1－3 1 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1389		D	C
1390		D	D
1391		A	A
1392		D	D
1393		D	D

10

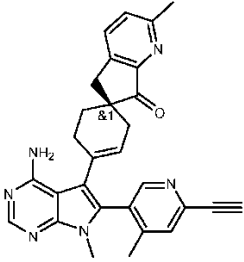
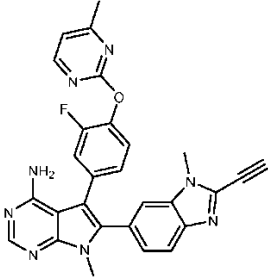
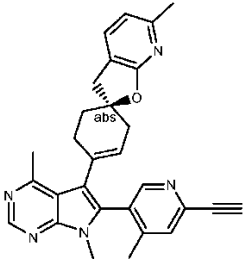
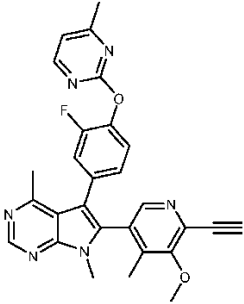
20

30

40

50

【表 1－3 1 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1394		B	B
1395		A	A
1396		C	D
1397		C	A

10

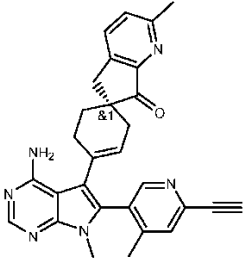
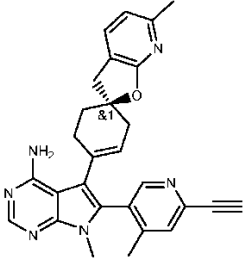
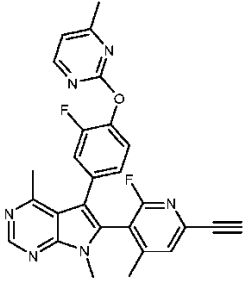
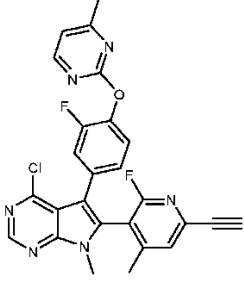
20

30

40

50

【表 1－3 1 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1398		A	A
1399		A	B
1400		A	A
1401		A	A

10

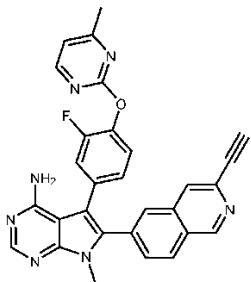
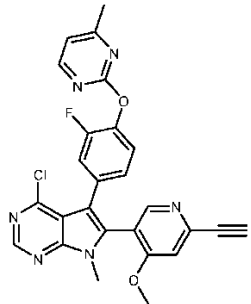
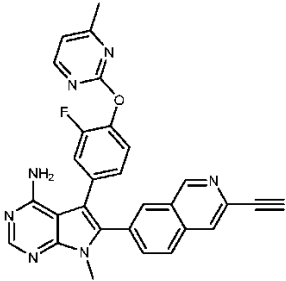
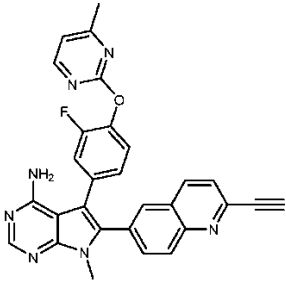
20

30

40

50

【表 1－3 1 7】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1402		D	D
1403		A	A
1404		C	C
1405		A	A

10

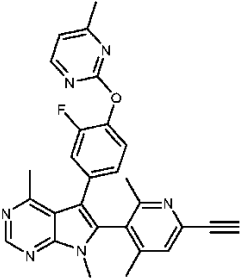
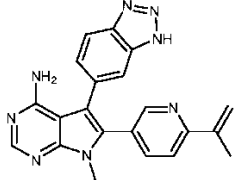
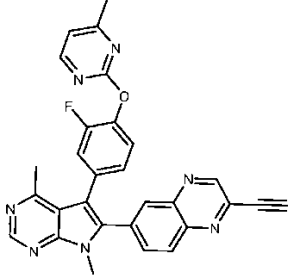
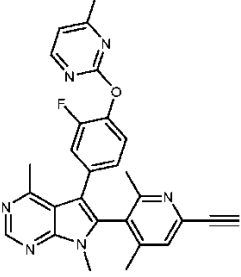
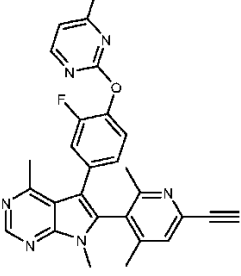
20

30

40

50

【表 1－3 1 8】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1406		A	A
1407		C	C
1408		A	B
1409		A	A
1410		A	A

10

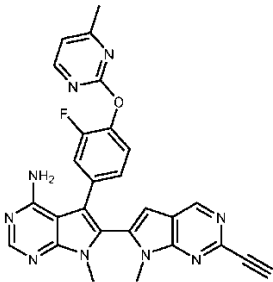
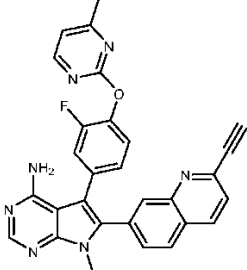
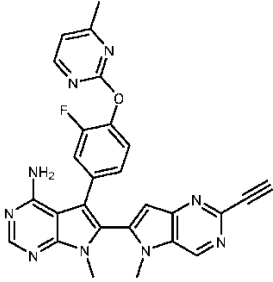
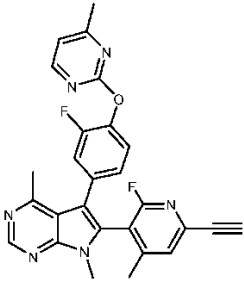
20

30

40

50

【表 1－3 1 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1411		A	A
1412		C	C
1413		A	A
1414	 アトロプ異性体 1	A	A

10

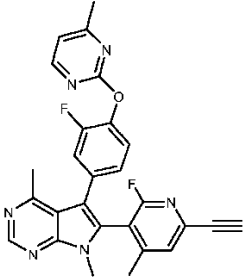
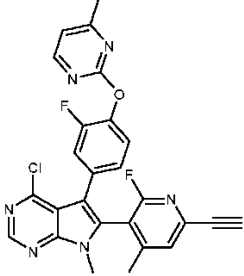
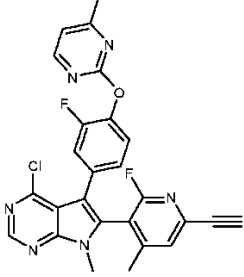
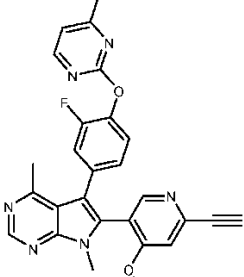
20

30

40

50

【表 1 - 3 2 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1415	 アトロプ異性体 2	A	A
1416	 アトロプ異性体 1	A	B
1417	 アトロプ異性体 2	A	A
1418	 アトロプ異性体 2	A	A

10

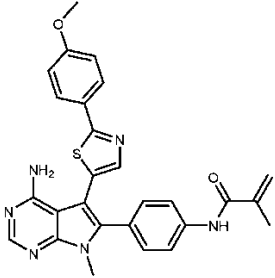
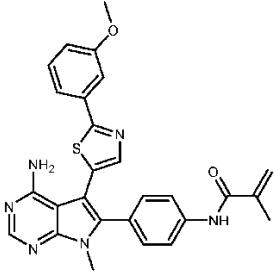
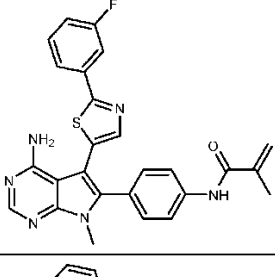
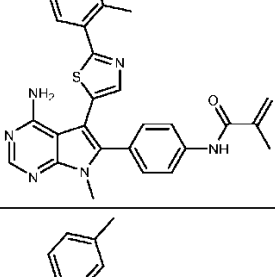
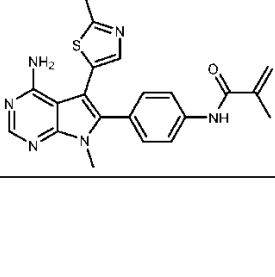
20

30

40

50

【表 1－3 2 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1419		A	A
1420		C	C
1421		C	C
1422		C	C
1423		C	C

10

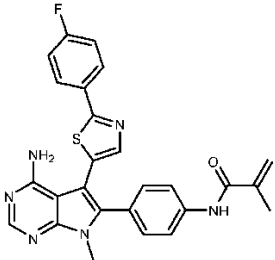
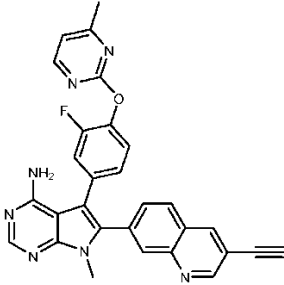
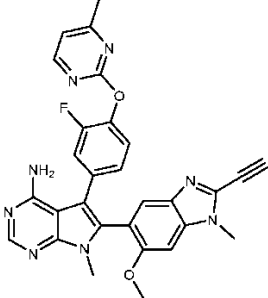
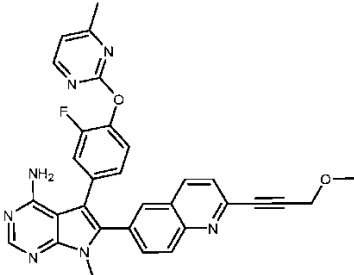
20

30

40

50

【表 1 - 3 2 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1424		B	C
1425		D	D
1426		A	A
1427		A	A

10

20

30

40

50

【表 1－3 2 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1428		A	A
1429		A	A
1430		A	A
1431		A	A

10

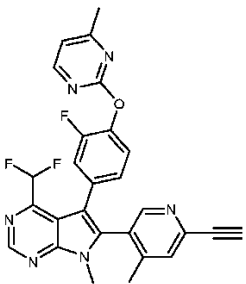
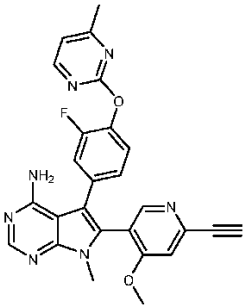
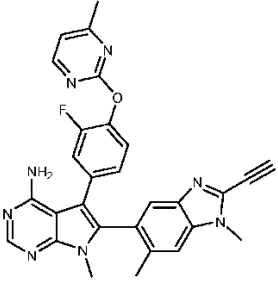
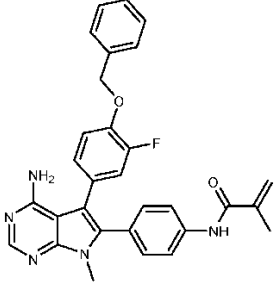
20

30

40

50

【表 1 - 3 2 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1432		D	D
1433		A	A
1434		A	A
1435		D	D

10

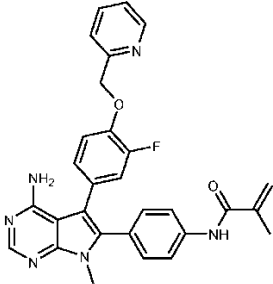
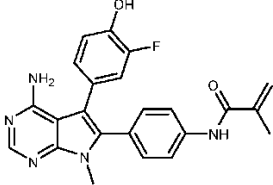
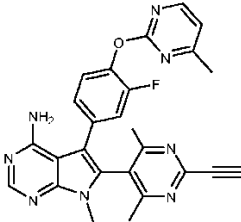
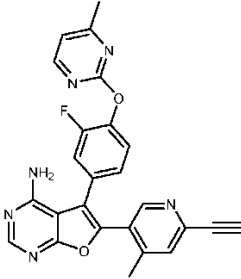
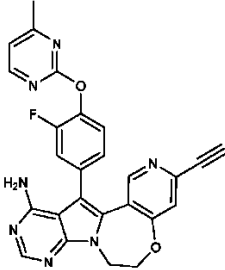
20

30

40

50

【表 1－3 2 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1436		D	D
1437		C	D
1438		A	A
1439		A	A
1440		A	A

10

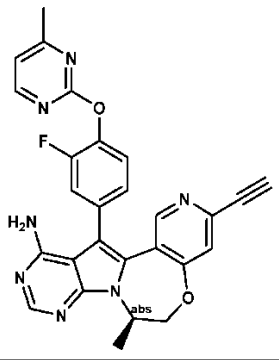
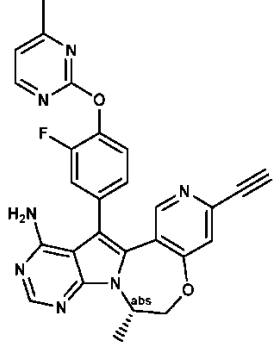
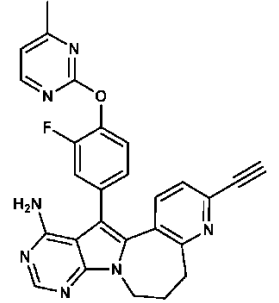
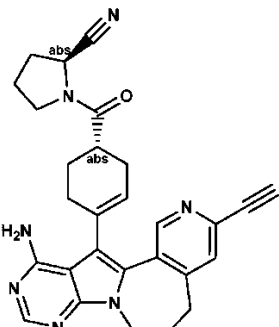
20

30

40

50

【表 1 - 3 2 6】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC ₅₀	細胞SNU-16 IC ₅₀
1441		C	B
1442		D	C
1443		B	A
1444		A	

10

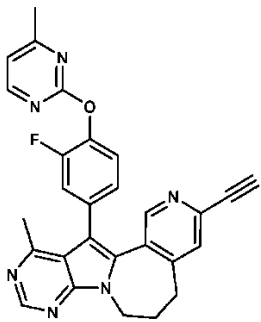
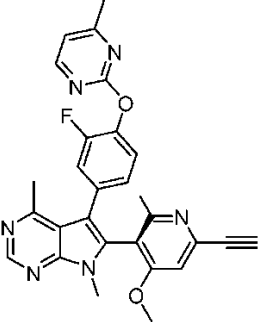
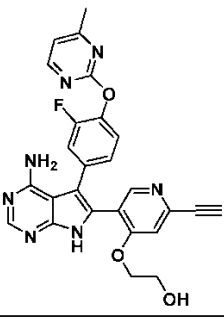
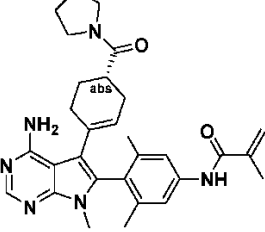
20

30

40

50

【表 1 - 3 2 7】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1445		A	A
1446		A	A
1447		A	A
1448			

10

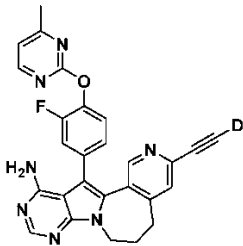
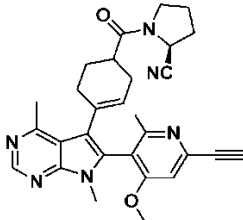
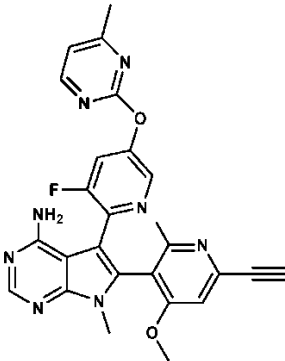
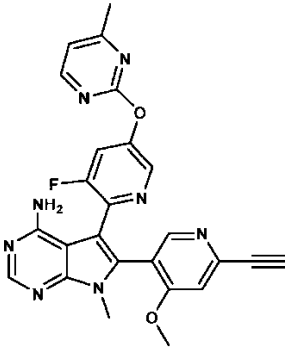
20

30

40

50

【表 1-328】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1449		A	
1450			
1451		A	
1452		A	A

10

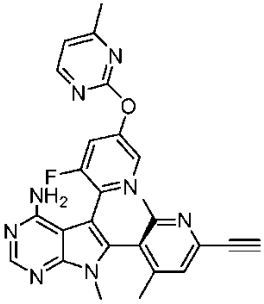
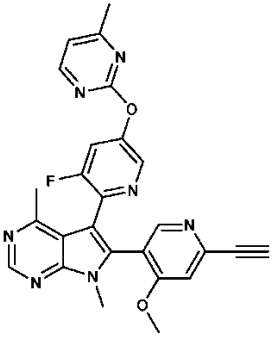
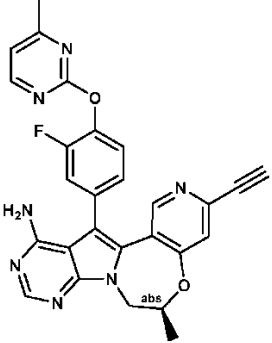
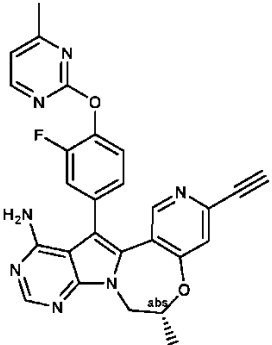
20

30

40

50

【表 1 - 3 2 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1453		A	A
1454		A	A
1455		A	A
1456		A	A

10

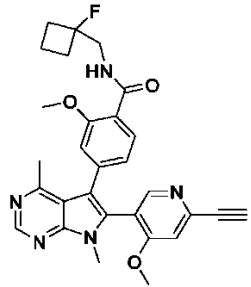
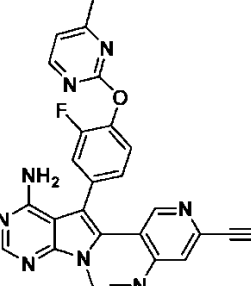
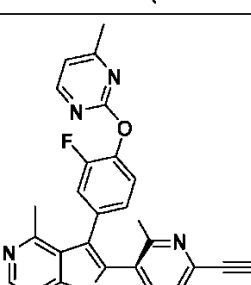
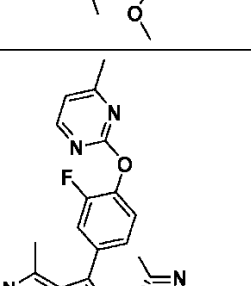
20

30

40

50

【表 1 - 3 3 0】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1457		B	A
1458		A	A
1459		A	A
1460		D	C

10

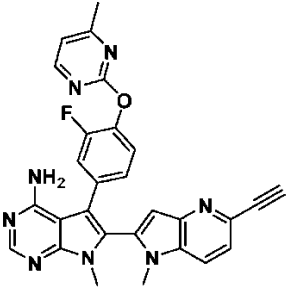
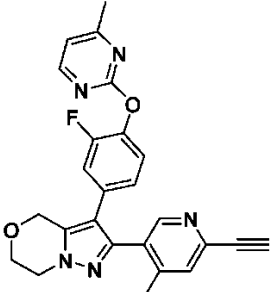
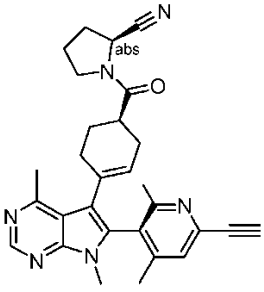
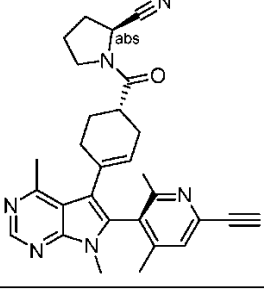
20

30

40

50

【表 1 - 3 3 1】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1461		C	B
1462		D	D
1463		B	A
1464		C	C

10

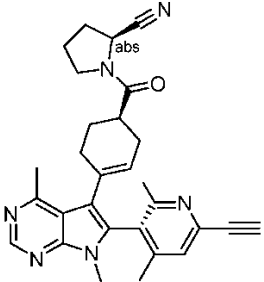
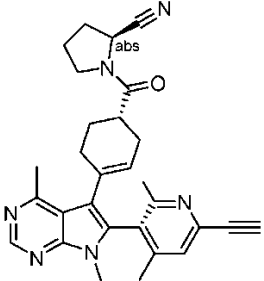
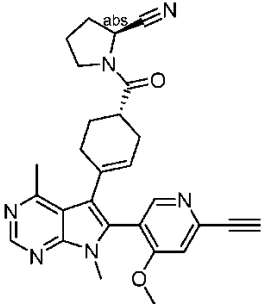
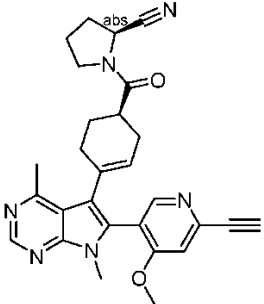
20

30

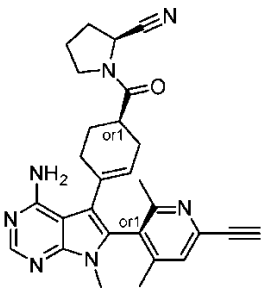
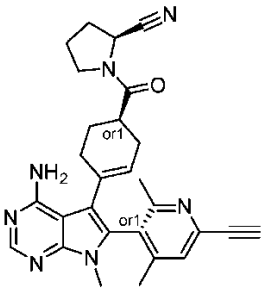
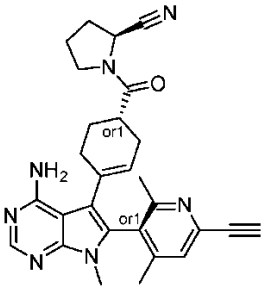
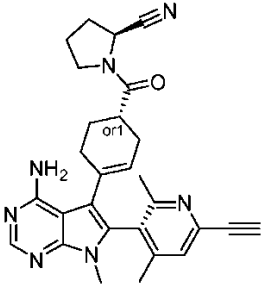
40

50

【表 1－3 3 2】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1465		A	A
1466		B	B
1467		C	A
1468		A	A

【表 1 - 3 3 3】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1469		A	A
1470		A	A
1471		A	A
1472		A	A

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 3 4】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1473	 アトロプ異性体 1	A	A
1474	 アトロプ異性体 2	A	A
1475	 アトロプ異性体 1	D	D
1476	 アトロプ異性体 2	D	C

10

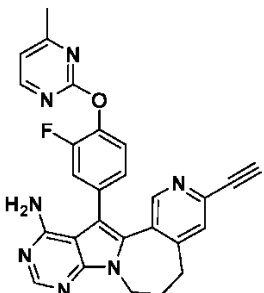
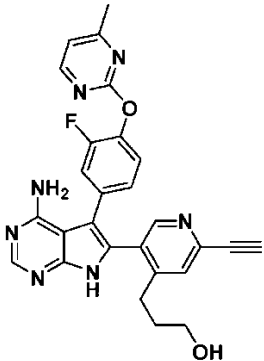
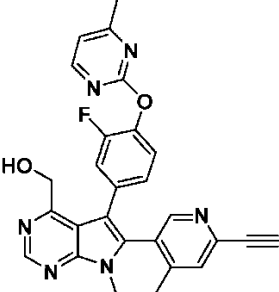
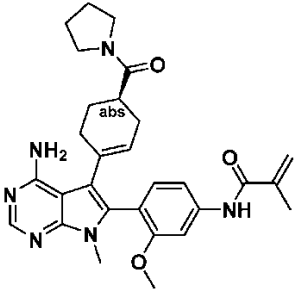
20

30

40

50

【表 1 - 3 3 5】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1477		A	A
1478		C	B
1479		C	A
1480		D	C

10

20

30

40

50

【表 1-336】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC ₅₀	細胞 SNU-16 IC ₅₀
1481		C	B
1482		A	A
1483		A	A
1484	 アトロプ異性体 1	D	D
1485	 アトロプ異性体 2	D	D

10

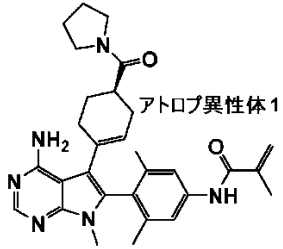
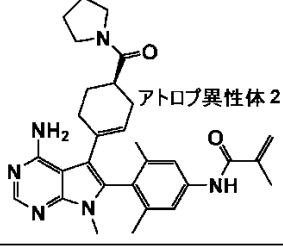
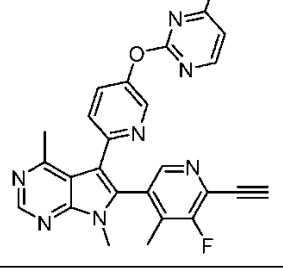
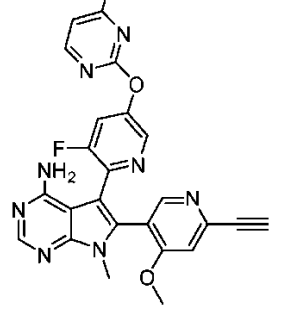
20

30

40

50

【表 1－337】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1486	 アトロプ異性体 1	D	D
1487	 アトロプ異性体 2	D	D
1488		C	C
1489		A	A

10

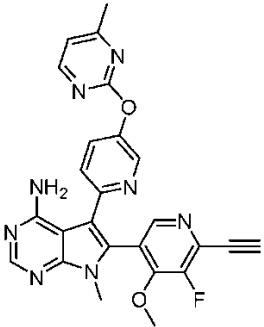
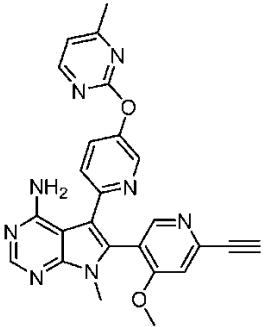
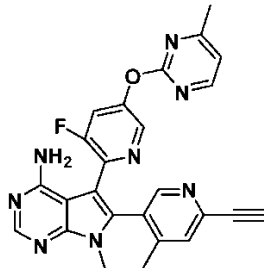
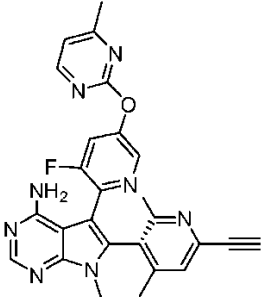
20

30

40

50

【表 1－338】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1490		D	D
1491		A	A
1492		A	A
1493		A	A

10

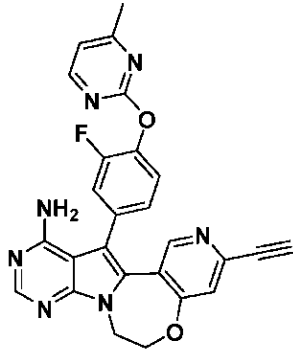
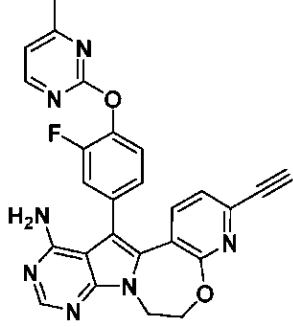
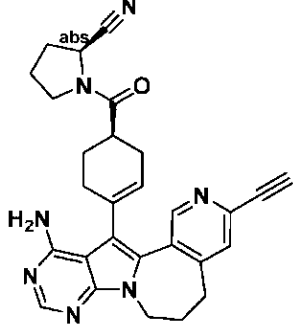
20

30

40

50

【表 1 - 3 3 9】

実施例	構造	Biochemical FGFR2 Caliper IC50	細胞SNU-16 IC50
1494		A	A
1495		A	A
1496		C	

【 0 1 8 0 】

上記表 1 中の化学構造において、立体中心が破線または楔の結合で図示されており、「a b s」で標識されている（または標識されていない）場合、この化合物は、この立体中心において（等モル量の混合物ではなく）本質的に単一の異性体であり、そしてその絶対立体化学は、その化学構造中に示されている（例えば、実施例 1 4 6 の構造を参照のこと。）。立体中心が破線または楔の結合で図示されており、「o r 1」で標識されている場合、この化合物は、この立体中心において単一の異性体であるが、この立体中心における絶対立体化学は決定されていない（例えば、実施例 3 9 7 および 3 9 8 の構造を参照のこと。）。立体中心が破線または楔の結合で図示されており、「a n d 1」または「& 1」で標識されている場合、この化合物は、この立体中心において 2 つの異性体、すなわち、図示される構造と、そのステレオジェン（s t e r e o g e n i c）中心が逆の立体配置を有する異性体との混合物である（例えば、実施例 5 8 1 の構造を参照のこと。）。

【 0 1 8 1 】

上記表 1 に図示される特定の化合物は、ピアリアル結合により相互変換しないアトロプ異性体として、室温で液体で存在する。ピアリアル結合の原子のうちの 1 つが「o r 1」と標識されている場合、このことは、この化合物が相互変換しないアトロプ異性体として、室温で液体で存在し、そしてこの化合物は本質的に、（等モル量の混合物ではなく）単一のアトロプ異性体であることを示す（例えば、実施例 5 1 6 および 5 1 7 の構造を参

照のこと。))。

【0182】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物が「A」のBiochemical FGFR2 Caliper IC₅₀を有すると記載されている、上記表1の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、化合物が「A」または「B」のBiochemical FGFR2 Caliper IC₅₀を有すると記載されている、上記表1の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、化合物が「A」または「B」または「C」のBiochemical FGFR2 Caliper IC₅₀を有すると記載されている、上記表1の化合物を提供する。

【0183】

いくつかの実施形態において、本発明は、化合物が「A」の細胞SNU-16 IC₅₀を有すると記載されている、上記表1の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、化合物が「A」または「B」の細胞SNU-16 IC₅₀を有すると記載されている、上記表1の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、化合物が「A」または「B」または「C」の細胞SNU-16 IC₅₀を有すると記載されている、上記表1の化合物を提供する。

4. 本化合物を提供する一般方法

【0184】

本発明の化合物は、一般に、類似の化合物に関して当業者に公知である合成および／または半合成方法によって、ならびに本明細書中の実施例に詳細に記載されている方法によって、調製または単離され得る。

5. 使用、処方および投与

薬学的に受容可能な組成物

【0185】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する、組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的サンプル中または患者において、FGFR2プロテインキナーゼまたはその変異体を測定可能に阻害するために有効である量である。特定の実施形態において、本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的サンプル中または患者において、FGFR2プロテインキナーゼまたはその変異体を測定可能に阻害するために有効である量である。特定の実施形態において、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする患者への投与のために処方される。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、患者への経口投与のために処方される。

【0186】

用語「被験体」および「患者」とは、本明細書中で使用される場合、動物（すなわち、動物界のメンバー）、好ましくは哺乳動物、そして最も好ましくはヒトを意味する。いくつかの実施形態において、被験体は、ヒト、マウス、ラット、ネコ、サル、イヌ、ウマ、またはブタである。いくつかの実施形態において、被験体はヒトである。いくつかの実施形態において、被験体は、マウス、ラット、ネコ、サル、イヌ、ウマ、またはブタである。

【0187】

「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクル」という用語は、それと共に製剤化される化合物の薬理的活性を破壊しない、非毒性のキャリア、アジュバント、またはビヒクルを指す。この発明の組成物において使用することができる薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルとして、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、ホスフェートなどの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または硫酸プロタミンなどの電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネ

10

20

30

40

50

シウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。

【0188】

「薬学的に受容可能な誘導体」は、レシipientへの投与に際して、この発明の化合物またはその阻害活性代謝物もしくは残留物を直接的または間接的に提供することができる、任意のこの発明の化合物の非毒性の塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体を意味する。

【0189】

本明細書において使用する場合、「その阻害活性代謝物または残留物」という用語は、その代謝物または残留物も、FGFR2プロテインキナーゼまたはその変異体の阻害剤であることを意味する。

【0190】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入噴霧によって、局所的に、直腸内に、鼻腔内に、口腔内に、腔内にまたは埋め込み型レザバによって投与することができる。「非経口」という用語は、本明細書において使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内の注射または注入技法を含む。好ましくは、組成物は、経口、腹腔内または静脈内投与される。

【0191】

この発明の組成物の注射用滅菌形態は、水性または油性の懸濁物であってもよい。これらの懸濁物は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、当技術分野で公知の技法に従って製剤化されてもよい。注射用滅菌調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液のように、非毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒中の、注射用滅菌溶液または懸濁物であってもよい。用いることのできる許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌の固定油は、従来より、溶媒または懸濁媒体として用いられている。

【0192】

この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を用いることができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、特に、それらのポリオキシエチル化型において、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に受容可能な油であるため、注射可能物質の調製に有用である。これらの油の溶液または懸濁物はまた、エマルションまたは懸濁物を含む、薬学的に受容可能な剤形の製剤化において一般的に使用される、カルボキシメチルセルロースまたは同様の分散剤などの長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含有し得る。薬学的に受容可能な固体、液体、または他の剤形の製造において一般的に使用される、他の一般的に使用される界面活性剤、例えば、Tween、Span、および他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ強化剤も、製剤化の目的で使用することができる。

【0193】

この発明の薬学的に受容可能な組成物は、これらに限定されないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または液剤を含む、任意の経口で許容される剤形で経口的に投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用されるキャリアとして、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も、典型的には添加される。カプセル形態での経口投与に対して、有用な希釈剤として、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁剤が経口使用に必要とされる場合、有効成分は、乳化剤および懸濁化剤と組み合わせられる。所望の場合、ある特定の甘味剤、矯味矯臭剤または着色剤も添加され得る。

【0194】

あるいは、この発明の薬学的に受容可能な組成物は、直腸または腔への投与のための坐剤の形態で投与することができる。これらは、室温では固体であるが直腸または腔の温度では液体であり、したがって、薬物を放出させるように直腸または腔内で溶ける、好適な

10

20

30

40

50

非刺激性賦形剤と薬剤とを混合することによって調製することができる。このような材料として、カカオバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0195】

この発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、特に、処置の標的が、眼、皮膚、または下部腸管の疾患を含む、局所適用によって容易に到達可能な領域または器官を含む場合、局所的に投与することができる。好適な局所製剤は、これらの領域または器官のそれぞれに対して、容易に調製される。

【0196】

下部腸管に対する局所適用は、直腸の坐剤製剤（上記を参照されたい）または好適な浣腸製剤でなされてもよい。局所的な経皮パッチも使用することができる。

【0197】

局所適用に対して、提供される薬学的に受容可能な組成物は、1つまたは複数のキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含有する好適な軟膏剤に製剤化され得る。この発明の化合物の局所投与のためのキャリアとして、これらに限定されないが、鉱油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が挙げられる。あるいは、提供される薬学的に受容可能な組成物は、1つまたは複数の薬学的に受容可能なキャリア中に懸濁または溶解された活性成分を含有する、好適なローションまたはクリームに製剤化され得る。好適なキャリアとして、これらに限定されないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルろう、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。

【0198】

眼科用に、提供される薬学的に受容可能な組成物は、等張のpH調節した滅菌食塩水中の微粉化懸濁剤として、または好ましくは、塩化ベンジルアルコニウム（benzylalkonium chloride）などの保存剤を含むかもしくは含まない、等張のpH調節した滅菌食塩水中の液剤として、製剤化され得る。あるいは、眼科用に、薬学的に受容可能な組成物は、ワセリンなどの軟膏剤に製剤化され得る。

【0199】

この発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、鼻腔エアロゾルまたは吸入によって投与することができる。このような組成物は、医薬製剤の技術分野で周知である技法に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを強化するための吸収促進剤、フッ化炭素、および／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、食塩水中の液剤として調製され得る。

【0200】

好ましくは、この発明の薬学的に受容可能な組成物は、経口投与のために製剤化される。このような製剤は、食物と共にまたは食物を伴わずに投与されてもよい。一部の実施形態では、この発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物を伴わずに投与される。他の実施形態では、この発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物と共に投与される。

【0201】

単一剤形に組成物を生成するためにキャリア材料と組み合わせられてもよい本発明の化合物の量は、処置される患者、特定の投与方式に応じて変わることになる。好ましくは、提供される組成物は、1日に体重1kg当たり0.01~100mgの間の投薬量の阻害剤が、これらの組成物を受容する患者に投与できるように製剤化されるべきである。

【0202】

任意の特定患者に対する具体的な投薬量および処置レジメンは、用いられる具体的化合物の活性、年齢、体重、全身の健康、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、ならびに処置する医師の判断および処置される特定の疾患の重症度を含む、様々な因子に応じて変わることも理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量は、組成物中の特定の化合物に応じて変わることになる。

【0203】

組成物において使用されるべき正確な用量は、投与経路にもまた依存し、そして実務者の判断および各被験体の状況に従って、決定されるべきである。本開示の具体的な実施形態において、本開示の化合物の経口投与のために適切な用量は一般に、約1mg/日～約1000mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約1mg/日～約800mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約1mg/日～約500mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約1mg/日～約250mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約1mg/日～約100mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約5mg/日～約50mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約5mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約10mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約20mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約30mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約40mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約50mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約60mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約70mg/日である。いくつかの実施形態において、この経口用量は、約100mg/日である。本明細書中に列挙される投薬量の任意のものが、より高いまたはより低い投薬範囲を構成し得、そして他の任意の投薬量と組み合わせられて、上限および下限を含む投薬範囲を構成し得ることが、認識される。

10

20

【0204】

いくつかの実施形態において、薬学的に受容可能な組成物は、提供される化合物および/またはその薬学的に受容可能な塩を、約0.01から約90wt%まで、約0.01～約80wt%、約0.01～約70wt%、約0.01～約60wt%、約0.01～約50wt%、約0.01～約40wt%、約0.01～約30wt%、約0.01～約20wt%、約0.01～約2.0wt%、約0.01～約1wt%、約0.05～約0.5wt%、約1～約30wt%、または約1～約20wt%の範囲の濃度で含有する。この組成物は、液剤、懸濁剤、軟膏剤、またはカプセル剤などとして製剤化され得る。この薬学的組成物は、水溶液として調製され得、そして例えば防腐剤、緩衝化剤、等張剤、酸化防止剤、安定化剤、および粘度調製成分などのさらなる成分を含有し得る。

30

【0205】

薬学的に受容可能なキャリアは、当業者に周知であり、そして例えば、アジュバント、希釈剤、賦形剤、充填剤、滑沢剤およびビヒクルが挙げられる。いくつかの実施形態において、このキャリアは、希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルである。いくつかの実施形態において、このキャリアは、希釈剤、アジュバント、または賦形剤である。いくつかの実施形態において、このキャリアは、希釈剤またはアジュバントである。いくつかの実施形態において、このキャリアは賦形剤である。

【0206】

薬学的に受容可能なキャリアの例としては、例えば、水または生理食塩水溶液、ポリエチレングリコールなどのポリマー、炭水化物およびそれらの誘導体、油、脂肪酸、またはアルコールが挙げられ得る。薬学的キャリアとしての油の非限定的な例としては、石油、動物、植物または合成を起源とする油、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、およびゴマ油などが挙げられる。薬学的キャリアはまた、生理食塩水、アカシアガム、ゼラチン、デンプンペースト、滑石、ケラチン、コロイド状シリカ、および尿素などであり得る。さらに、補助剤、安定化剤、増粘剤、滑沢剤および着色剤が使用され得る。適切な薬学的キャリアの他の例は、例えば、Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. (Allen, Loyd V., Jr ed., Pharmaceutical Press (2012)); Modern Pharmaceuticals, 5th Ed. (Alexander T. Florence, Juergen Siepmann, CRC Press (2009)); H

40

50

andbook of Pharmaceutical Excipients, 7th Ed. (Rowe, Raymond C.; Sheskey, Paul J.; Cook, Walter G.; Fenton, Marian E. eds., Pharmaceutical Press (2012)) (これらの各々は、その全体が本明細書中に参考として援用される)に記載されている。

【0207】

本明細書中で使用される、薬学的に受容可能なキャリアは、薬学的製剤のための材料として使用され、そして鎮痛剤、緩衝化剤、結合剤、崩壊剤、希釈剤、乳化剤、賦形剤、増量剤、グライダント、可溶化剤、安定化剤、懸濁化剤、等張剤、ビヒクルおよび増粘剤として組み込まれる、種々の有機材料または無機材料から選択され得る。酸化防止剤、芳香剤、着色剤、フレーバー改善剤、防腐剤、および甘味剤などの薬学的添加剤もまた添加され得る。受容可能な薬学的キャリアの例としてはとりわけ、カルボキシメチルセルロース、結晶性セルロース、グリセリン、アラビアガム、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、粉末、生理食塩水、アルギン酸ナトリウム、スクロース、デンプン、滑石および水が挙げられる。いくつかの実施形態において、用語「薬学的に受容可能な」とは、動物において、より特定するとヒトにおいて、使用することが、連邦または国家の政府の規定機関により承認されること、あるいは米国薬局方または他の一般に認識されている薬局方に列挙されていることを意味する。

【0208】

洗剤などの界面活性剤もまた、製剤において使用するのに適切である。界面活性剤の具体例としては、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニルのコポリマーおよびビニルピロリドンのコポリマー、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、マンニトール、グリセロール、ソルビトール、またはソルビタンのポリオキシエチレン化エステル；レシチンまたはカルボキシメチルセルロースナトリウム；あるいはメタクリレートなどのアクリル酸誘導体、陰イオン性界面活性剤、例えばアルカリ性ステアレート、特にステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウムまたはステアリン酸アンモニウム；ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸トリエタノールアミン；アルキル硫酸エステル、特にラウリル硫酸ナトリウムおよびセチル硫酸ナトリウム；ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムまたはジオクチルスルホコハク酸ナトリウム；あるいは脂肪酸、特にヤシ油から誘導されるもの、陽イオン性海面活性剤、例えば式 $N^+R'R''R'''$ の水溶性第四級アンモニウム塩（ここでRラジカルは、同一または異なる必要に応じて置換されたヒドロキシ炭化水素ラジカルであり、そしてY⁻は、強酸の陰イオン、例えばハロゲン化物陰イオン、硫酸陰イオンおよびスルホン酸陰イオンである）；セチルトリメチルアンモニウムブロミドは、使用され得る陽イオン性界面活性剤の1つである、式 $N^+R'R''R'''$ のアミン塩（ここでRラジカルは、同一または異なる必要に応じて置換されたヒドロキシ炭化水素ラジカルである）；オクタデシルアミン塩酸塩は、使用され得る陽イオン性界面活性剤の1つである、非イオン性界面活性剤、例えば、ソルビタンの必要に応じてポリオキシエチレン化されたエステル、特にポリソルベート80、またはポリオキシエチレン化アルキルエーテル；ステアリン酸ポリエチレングリコール、ヒマシ油のポリオキシエチレン化誘導体、ポリグリセロールエステル、ポリオキシエチレン化脂肪アルコール、ポリオキシエチレン化脂肪酸、またはエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのコポリマー、両性界面活性剤、例えば、ベタインの置換ラウリル化合物が挙げられる。

【0209】

適切な薬学的キャリアはまた、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、白亜、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、滑石、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、ポリエチレングリコール300、水、エタノール、およびポリソルベート20などの賦形剤を含み得る。本組成物は、所望であれば、湿潤剤もしくは乳化剤、またはpH緩衝化剤もまた含有し得る。

【0210】

10

20

30

40

50

錠剤およびカプセル製剤は、1つまたはそれより多くのアジュバント、結合剤、希釈剤、崩壊剤、賦形剤、充填剤、または滑沢剤を含有し得、これらの各々は、当該分野において公知である。このようなものの例としては、炭水化物、例えばラクトースまたはスクロース、無水リン酸水素カルシウム、コーンスターチ、マンニトール、キシリトール、セルロースまたはその誘導体、微結晶性セルロース、ゼラチン、ステアレート、二酸化ケイ素、滑石、デンプングリコール酸ナトリウム、アカシア、矯味矯臭剤、防腐剤、緩衝化剤、崩壊剤、および着色剤が挙げられる。経口投与される組成物は、1つまたはそれより多くの必要に応じた薬剤、例えば、甘味剤、例えばフルクトース、アスパルテームまたはサッカリン；矯味矯臭剤、例えばペパーミント、シラタマノキの油、またはサクランボ；着色剤；および防腐剤などを含有して、薬学的に味の良い調製物を提供し得る。

10

化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用

【0211】

本明細書中に記載される化合物および組成物は一般に、キナーゼまたはその変異体の阻害のために有用である。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物および組成物により阻害されるキナーゼは、線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）である。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物および組成物により阻害されるキナーゼは、FGFR1、FGFR2、FGFR3、およびFGFR4のうちの1つまたはそれより多くである。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物および組成物により阻害されるキナーゼは、FGFR2である。

【0212】

20

本開示の化合物または組成物は、FGFR2酵素の阻害から利益を得る用途において有用であり得る。例えば、本発明のFGFR2阻害剤は、一般に、増殖性障害の処置のために有用である。

【0213】

FGFR2遺伝子融合物の活性化は、肝内胆管癌、肝細胞癌、乳がん、前立腺がん、肺扁平上皮癌、甲状腺がん、胃がん、および卵巣がんが挙げられる、多数のがんにおいて検出されている（I. S. Babina and N. C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17:318-332; Y-M Wu, et al. Cancer Discov. 3:636-647; およびそこに援用される参考文献。）。

【0214】

30

FGFR2増幅は、胃がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、および直腸がんにおいて記載されている（I. S. Babina and N. C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17:318-332; M. Katoh, Nat. Rev. Clin. Oncol. 2019, 16:105-122; およびそこに援用される参考文献。）。

【0215】

FGFR2変異体の活性化は、子宮内膜癌、非小細胞肺癌、肺扁平上皮癌、胃がん、乳がん、および尿路上皮がんにおいて検出されている。最も一般的な変異としては、細胞内キナーゼドメインにおける変異（例えば、N549KおよびK659N/M）、ならびに細胞外ドメインにおける変異（S252WおよびP253R）が挙げられる。汎FGFR1-3阻害剤での処置からFGFR2において生じる抵抗性変異もまた、FGFR2阻害剤で標的化され得る。これらとしては、V564F、E565A、N549K/H/T、およびL617Vが挙げられる（I. S. Babina and N. C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17:318-332; M. Katoh, Nat. Rev. Clin. Oncol. 2019, 16:105-122; R. Porta, et al. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017, 113:256-267; およびそこに援用される参考文献）。

40

【0216】

FGFR2の阻害はまた、FGFR2リガンド（FGF1~4、7、8、10、21~23）の発現が増大した腫瘍において、抗腫瘍活性を有する（N. Turner and

50

R. Grose, Nat. Rev. Cancer 2010, 10:116-129; およびそこに援用される参考文献)。

【0217】

FGFR2の阻害はまた、FGFRアダプタータンパク質であるFRS2の増幅または過剰発現を伴う腫瘍において、抗腫瘍活性を有する(I. S. Babina and N. C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17:318-332; およびそこに援用される参考文献)。

【0218】

FGFR2の選択的阻害は一般に、汎FGFR1-3阻害剤が有効である適応症において、有効であり得る。このような適応症は、I. S. Babina and N. C. Turner, Nat. Rev. Cancer 2017, 17:318-332; M. Kato, Nat. Rev. Clin. Oncol. 2019, 16:105-122; R. Porta, et al. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2017, 113:256-267; およびそこに援用される参考文献に記載されている。

【0219】

FGFR2における変異の活性化はまた、クルーゾン、アペール、パイフェル、アントレー・ピクスラー、ベア・スティープンソン脳回状皮膚(cutis gyrate)、ジャクソン・ヴァイス、弯曲骨異形成症、およびセートレ・ヒョッツェン(Seathre-Chotzen)様の症候群が挙げられる頭蓋骨早期癒合症候群(craniosynostotic syndrome)において検出されており、これらは、頭蓋の縫合の尚早な融合をもたらす(S. C. Azoury, et al. Int. J. Biol. Sci. 2017, 13:1479-1488; およびそこに援用される参考文献)。

FGFR2の阻害はまた、このような頭蓋骨早期癒合症候群において有効である。

【0220】

本明細書中で、FGFRキナーゼ、例えばFGFR2、またはその変異体の分解剤および／または阻害剤として利用される化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞株内で、アッセイされ得る。インビトロアッセイとしては、活性化FGFR2またはその変異体の、リン酸化活性および／またはその後の機能的結果、あるいはATPアーゼ活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイは、阻害剤がFGFR2に結合する能力を定量する。阻害剤の結合は、結合前にこの阻害剤を放射線標識し、阻害剤／FGFR2複合体を単離し、そして結合した放射線標識の量を決定することによって、測定され得る。あるいは、阻害剤の結合は、新規阻害剤が既知の放射性リガンドと結合したFGFR2と一緒にインキュベートされる、競合実験を行うことによって、決定され得る。FGFR2阻害剤をアッセイするのに有用な、代表的なインビトロアッセイおよびインビボアッセイとしては、本明細書中に記載される特許および科学刊行物に記載および開示されるものが挙げられる。本発明において、FGFR2またはその変異体の阻害剤として利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、下記の実施例に記載されている。

障害の処置

【0221】

提供される化合物は、FGFR2の阻害剤であり、従って、FGFR2またはその変異体の活性に関連する1つまたはそれより多くの障害を処置するために有用である。従って、特定の実施形態において、本発明は、被験体においてFGFR2により媒介される障害を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の本発明の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または上記のもののいずれかの薬学的に受容可能な組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。特定の実施形態において、本発明は、被験体においてFGFR2により媒介される障害を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。

【0222】

本明細書中で使用される場合、用語「F G F R 2により媒介される」障害、疾患、および／または状態とは、F G F R 2またはその変異体が役割を果たすことが既知である任意の疾患または他の有害な状態を意味する。従って、本発明の別の実施形態は、F G F R 2、またはその変異体が、役割を果たすことが既知である、1つまたはそれより多くの疾患を処置するか、またはその重篤度を減少させることに関する。このようなF G F R 2により媒介される障害としては、増殖性障害（例えば、がん）および頭蓋骨早期癒合症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

【0223】

いくつかの実施形態において、本発明は、1つまたはそれより多くの障害を処置するための方法を提供し、ここでこれらの障害は、増殖性障害および頭蓋骨早期癒合症候群から選択され、この方法は、その必要がある患者に、治療有効量の本発明の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または上記のもののいずれかの薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、本発明は、1つまたはそれより多くの障害を処置するための方法を提供し、ここでこれらの障害は、増殖性障害および頭蓋骨早期癒合症候群から選択され、この方法は、その必要がある患者に、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含する。

10

【0224】

いくつかの実施形態において、本発明は、被験体において障害を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の本発明の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または上記のもののいずれかの薬学的組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含し、ここでこの障害は、胆管がん、肝臓がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、甲状腺がん、胃がん、卵巣がん、直腸がん、子宮内膜がん、または尿路上皮がんである。いくつかの実施形態において、この障害は肝内胆管癌である。いくつかの実施形態において、この障害は肝細胞癌である。いくつかの実施形態において、この障害は、肺扁平上皮癌または非小細胞肺癌である。

20

【0225】

いくつかの実施形態において、この障害は胆管がんである。いくつかの実施形態において、この胆管がんは肝内胆管癌である。いくつかの実施形態において、この障害は肝臓がんである。いくつかの実施形態において、この肝臓がんは肝細胞癌である。いくつかの実施形態において、この障害は肺がんである。いくつかの実施形態において、この肺がんは、肺扁平上皮癌または非小細胞肺癌である。

30

【0226】

いくつかの実施形態において、本発明は、被験体において肝内胆管癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の本発明の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または上記のもののいずれかの薬学的組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、本発明は、被験体において肝細胞癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の本発明の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または上記のもののいずれかの薬学的組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、本発明は、被験体において肺扁平上皮癌または非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の本発明の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または上記のもののいずれかの薬学的組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。

40

【0227】

いくつかの実施形態において、この障害は、F G F R 2シグナル伝達に関連している。F G F R 2および他の受容体チロシンキナーゼ（R T K）は、複数の上流および下流のシグナル伝達経路を有することが公知であり（Turner and Grose, Nat. Rev. Cancer (2010) 10, 116を参照のこと）、そしてF G F R 2の阻害は、これらの経路内の異常なシグナル伝達に関連する障害を処置するために使用され得る。いくつかの実施形態において、この障害は、F G Fシグナル伝達、J A K－S T A Tシグナル伝達、P I 3 K－A k tシグナル伝達、P L C－γシグナル伝達、またはM A

50

P K シグナル伝達に関連している。

【0228】

いくつかの実施形態において、処置の方法は、i) このような処置を必要とする被験体を識別する工程；(ii) 開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程；ならびに(iii) この提供される化合物を、このような処置を必要とする被験体における疾患状態または病状を処置、抑制および／または防止するための治療有効量で投与する工程を包含する。

【0229】

いくつかの実施形態において、処置の方法は、i) このような処置を必要とする被験体を識別する工程；(ii) 開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含有する組成物を提供する工程；ならびに(iii) この組成物を、このような処置を必要とする被験体における疾患状態または病状を処置、抑制および／または防止するための治療有効量で投与する工程を包含する。

10

【0230】

本発明の別の局面は、本明細書中に記載される障害の処置において使用するための、本明細書中の定義に従う化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または上記のものいずれかの薬学的組成物を提供する。本発明の別の局面は、本明細書中に記載される障害の処置のための、本明細書中の定義に従う化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、または上記のものいずれかの薬学的組成物の仕様を提供する。同様に、本発明は、本明細書中に記載される障害の処置のための医薬の調製のための、本明細書中の定義に従う化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の使用を提供する。

20

増殖性障害

【0231】

いくつかの実施形態において、この障害は増殖性障害である。いくつかの実施形態において、この増殖性障害はがんである。いくつかの実施形態において、この増殖性障害は、白血病、乳がん、肺がん、結腸直腸がん、またはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、この増殖性障害は白血病である。いくつかの実施形態において、この増殖性障害は乳がんである。いくつかの実施形態において、この増殖性障害は肺がんである。いくつかの実施形態において、この増殖性障害は結腸直腸がんである。

【0232】

いくつかの実施形態において、この増殖性障害は、肝内胆管癌、肝細胞癌、乳がん、前立腺がん、肺扁平上皮癌、甲状腺がん、胃がん、卵巣がん、直腸がん、子宮内膜癌、非小細胞肺癌、または尿路上皮がんである。いくつかの実施形態において、この増殖性障害は、肝内胆管癌、肝細胞癌、乳がん、前立腺がん、肺扁平上皮癌、甲状腺がん、胃がん、または卵巣がんである。いくつかの実施形態において、この増殖性障害は、胃がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、または直腸がんである。いくつかの実施形態において、この増殖性障害は、子宮内膜癌、非小細胞肺癌、肺扁平上皮癌、胃がん、乳がん、または尿路上皮がんである。

30

【0233】

いくつかの実施形態において、この増殖性障害は、FGFR2における1つまたはそれより多くの活性化変異に関連している。いくつかの実施形態において、FGFR2における活性化変異は、細胞内キナーゼドメインおよび細胞外ドメインのうちの1つまたはそれより多くへの変異である。いくつかの実施形態において、FGFR2における活性化変異は、細胞内キナーゼドメインへの変異である。いくつかの実施形態において、FGFR2における活性化変異は、細胞外ドメインへの変異である。いくつかの実施形態において、FGFR2における活性化変異は、N549K、K659N/M、S252W、P253R、およびこれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態において、FGFR2における活性化変異は、N549KまたはK659N/Mである。いくつかの実施形態において、FGFR2における活性化変異は、N549Kである。いくつかの実施形態において、FGFR2における活性化変異は、K659N/Mである。いくつかの実施形態

40

50

において、F G F R 2における活性化変異は、S 2 5 2 WまたはP 2 5 3 Rである。いくつかの実施形態において、F G F R 2における活性化変異は、S 2 5 2 Wである。いくつかの実施形態において、F G F R 2における活性化変異は、P 2 5 3 Rである。

【0234】

いくつかの実施形態において、この増殖性障害は、F G F R 2における1つまたはそれより多くの抵抗性変異に関連している。いくつかの実施形態において、F G F R 2における抵抗性変異は、V 5 6 4 F、E 5 6 5 A、N 5 4 9 K/H/T、およびL 6 1 7 V、ならびにこれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態において、F G F R 2における抵抗性変異は、V 5 6 4 Fである。いくつかの実施形態において、F G F R 2における抵抗性変異は、E 5 6 5 Aである。いくつかの実施形態において、F G F R 2における抵抗性変異は、N 5 4 9 K/H/Tである。いくつかの実施形態において、F G F R 2における抵抗性変異は、L 6 1 7 Vである。

投与経路および剤形

【0235】

化合物および組成物は、本発明の方法に従って、障害（例えば、増殖性障害または頭蓋骨早期癒合症候群）を処置するためまたはその重症度を低下させるために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与することができる。必要とされる正確な量は、被験体ごとに、その被験体の種、年齢および全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与方式などに依存して変化する。本発明の化合物は、好ましくは、投与を容易にしかつ投薬量を均一にするために、単位剤形に製剤化される。「単位剤形」という表現は、本明細書において使用する場合、処置される患者に適した薬剤の、物理的に別個の単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の1日当たりの総使用量は、正しい医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることになることが理解される。任意の特定の患者または生物に特異的な有効用量レベルは、処置される障害および障害の重症度；用いられる具体的化合物の活性；用いられる具体的組成物；患者の年齢、体重、全身の健康、性別および食事；用いられる具体的化合物の投与時間、投与経路、および排出速度；処置期間；用いられる具体的化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物、ならびに医療分野で周知の同様の因子を含む様々な因子に依存する。

【0236】

この発明の薬学的に受容可能な組成物は、ヒトおよび他の動物に、経口的に、直腸内に、非経口的に、大槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏剤、または滴剤によるものとして）、口腔内に、経口スプレー剤または経鼻スプレー剤などとして投与することができる。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日に1回または複数回、1日に被験体の体重1 kg 当たり約0.01 mg から約50 mg、好ましくは約1 mg から約25 mg の投薬レベルで経口的にまたは非経口的に投与することができる。

【0237】

経口投与用の液体剤形として、これらに限定されないが、薬学的に受容可能なエマルション、マイクロエマルション、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。活性化合物に加え、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含有してもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤などのアジュバントと、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤も含むことができる。

【0238】

注射用調製物、例えば、注射用の水性または油性の滅菌懸濁剤は、好適な分散剤または

湿潤剤および懸濁化剤を使用する公知の技術により製剤化されてもよい。注射用滅菌調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注射用滅菌溶液、懸濁物、またはエマルション、例えば、1，3-ブタンジオール中の溶液としてであってもよい。用いることができる、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液、U.S.P.、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来より用いられている。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射可能物質の調製に使用される。

【0239】

注射用製剤は、使用前に、例えば、細菌保持フィルターを通した濾過によって、または滅菌水もしくは他の注射用滅菌媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0240】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅くすることがしばしば望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶性または非晶質材料の液体懸濁物を使用することによって達成され得る。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、一方、溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物形態の遅延吸収は、油ビヒクルへの化合物の溶解または懸濁によって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー内で化合物のマイクロカプセルマトリクスを形成することによって作製される。化合物のポリマーに対する比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤は、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルション内に化合物を捕捉することによっても調製される。

【0241】

直腸投与または腔投与のための組成物は、好ましくはこの発明の化合物を、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって直腸または腔内で融解し活性化合物を放出するココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ろうなどの、好適な非刺激性賦形剤またはキャリアと混合することによって調製することができる坐剤である。

【0242】

経口投与用の固体剤形として、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。このような固体剤形では、活性化合物を、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性な薬学的に受容可能な賦形剤もしくはキャリア、ならびに／またはa) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、ならびにi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにこれらの混合物などの滑沢剤と混合する。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。

【0243】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースや乳糖などの賦形剤および高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟質および硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として用いてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび薬学的製剤化の技術分野で周知の他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有して

もよく、また、必要に応じて遅延様式で、腸管のある特定の部分のみまたは優先的にその部分に有効成分（複数可）を放出する組成物にすることもできる。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質およびろうが含まれる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤および高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として用いてもよい。

【0244】

活性化合物は、上述の1種または複数の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態の中にあり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび薬学的製剤化の技術分野で周知の他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。このような固体剤形では、活性化合物を、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混合してもよい。このような剤形は、通常の実施の場合と同様に、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば錠剤化滑沢剤ならびにステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどの他の錠剤化助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて遅延様式で、腸管のある特定の部分のみまたは優先的にその部分に有効成分（複数可）を放出する組成物であり得る。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質およびろうが含まれる。

【0245】

この発明の化合物の局所投与用剤形または経皮投与用剤形として、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤またはパッチ剤が含まれる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に受容可能なキャリアおよび任意の必要とされ得る保存剤または緩衝液と、必要に応じて混合される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬も、この発明の範囲内にあると企図される。さらに、本発明は、身体に対して化合物の制御された送達をもたらすというさらなる利点を有する、経皮パッチの使用を企図する。このような剤形は、適当な媒体に化合物を溶解するまたは分散させることによって作製され得る。吸収増強剤もまた、皮膚を横断する化合物のフラックスを増大させるために使用することができる。この速度は、速度制御膜を設けることによって、または化合物をポリマーマトリクスもしくはゲルに分散させることによって、制御することができる。

投薬量およびレジメン

【0246】

一実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおけるプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記生物学的サンプルを、この発明の化合物、または前記化合物を含む組成物と接触させるステップを含む、方法に関する。

【0247】

いくつかの実施形態において、これらの方法は、治療有効投薬量の本開示の化合物の投与を包含する。いくつかの実施形態において、この治療有効投薬量は、少なくとも約0.0001mg/体重kg、少なくとも約0.001mg/体重kg、少なくとも約0.01mg/体重kg、少なくとも約0.05mg/体重kg、少なくとも約0.1mg/体重kg、少なくとも約0.25mg/体重kg、少なくとも約0.3mg/体重kg、少なくとも約0.5mg/体重kg、少なくとも約0.75mg/体重kg、少なくとも約1mg/体重kg、少なくとも約2mg/体重kg、少なくとも約3mg/体重kg、少なくとも約4mg/体重kg、少なくとも約5mg/体重kg、少なくとも約6mg/体重kg、少なくとも約7mg/体重kg、少なくとも約8mg/体重kg、少なくとも約9mg/体重kg、少なくとも約10mg/体重kg、少なくとも約15mg/体重kg、少なくとも約20mg/体重kg、少なくとも約25mg/体重kg、少なくとも約30mg/体重kg、少なくとも約40mg/体重kg、少なくとも約50mg/体重kg、少なくとも約75mg/体重kg、少なくとも約100mg/体重kg、少なくとも約200mg/体重kg、少なくとも約250mg/体重kg、少なくとも約300mg/体重kg、少なくとも約350mg/体重kg、少なくとも約400mg/体重kg、少

なくとも約450mg/体重kg、少なくとも約500mg/体重kg、少なくとも約550mg/体重kg、少なくとも約600mg/体重kg、少なくとも約650mg/体重kg、少なくとも約700mg/体重kg、少なくとも約750mg/体重kg、少なくとも約800mg/体重kg、少なくとも約900mg/体重kg、または少なくとも約1000mg/体重kgである。本明細書中に列挙される投薬量の任意のものが、より高い、またはより低い投薬範囲を構成し得ること、ならびに他の任意の投薬量と組み合わせられて、より高い上限およびより低い下限を含む投薬量範囲を構成し得ることが、認識される。

【0248】

いくつかの実施形態において、この治療有効投薬量は、約0.1mg~約10mg/体重kg、約0.1mg~約6mg/体重kg、約0.1mg~約4mg/体重kg、または約0.1mg~約2mg/体重kgの範囲内である。

10

【0249】

いくつかの実施形態において、この治療有効投薬量は、約1~500mg、約2~150mg、約2~120mg、約2~80mg、約2~40mg、約5~150mg、約5~120mg、約5~80mg、約10~150mg、約10~120mg、約10~80mg、約10~40mg、約20~150mg、約20~120mg、約20~80mg、約20~40mg、約40~150mg、約40~120mg、または約40~80mgの範囲内である。

【0250】

20

いくつかの実施形態において、これらの方法は、単一の投薬量または投与を（例えば、1回の注射または沈着として）含む。あるいは、いくつかの実施形態において、これらの方法は、1日1回、1日2回、1日3回または1日4回、その必要がある被験体に、約2日間から約28日間まで、または約7日間から約10日間まで、または約7日間から約15日間まで、またはより長期間にわたり、投与することを包含する。いくつかの実施形態において、これらの方法は、慢性投与を包含する。なお他の実施形態において、これらの方法は、数週間、数ヶ月間、数年間または数十年間の経過にわたる投与を包含する。さらに他の実施形態において、これらの方法は、数週間の経過にわたる投与を包含する。さらに他の実施形態において、これらの方法は、数ヶ月間の経過にわたる投与を包含する。さらに他の実施形態において、これらの方法は、数年間の経過にわたる投与を包含する。さらに他の実施形態において、これらの方法は、数十年間の経過にわたる投与を包含する。

30

【0251】

投与される投薬量は、活性成分の薬物動態学的特性ならびにその投与の様式および経路；活性成分の投与の時間；レシピエントの年齢、性別、健康および体重；症状の性質および程度；同時に行われる処置の種類、処置の頻度および望まれる効果；ならびに排出の速度などの公知の要因に依存して変わり得る。これらは全て、容易に決定され、そして投薬量および/または投薬レジメンを調整または滴定するために、当業者により使用され得る。

プロテインキナーゼの阻害

【0252】

一実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおけるプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記生物学的サンプルを、この発明の化合物、または前記化合物を含む組成物と接触させるステップを含む、方法に関する。

40

【0253】

別の実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおけるFGFR2またはその変異体の活性を阻害する方法であって、前記生物学的サンプルを、この発明の化合物、または前記化合物を含む組成物と接触させるステップを含む、方法に関する。特定の実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおけるFGFR2またはその変異体の活性を可逆的に阻害する方法であって、前記生物学的サンプルを、この発明の化合物、または前記化合物を含む組成物と接触させるステップを含む、方法に関する。特定の実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおけるFGFR2またはその変異体の活性を不可逆的

50

に阻害する方法であって、前記生物学的サンプルを、この発明の化合物、または前記化合物を含む組成物と接触させるステップを含む、方法に関する。

【0254】

いくつかの実施形態において、本発明は、FGFR2、またはその変異体を不可逆的に阻害する方法に関し、この方法において、本発明の化合物は、FGFR2、またはその変異体と共有結合を形成する。いくつかの実施形態において、本発明は、FGFR2、またはその変異体を不可逆的に阻害する方法に関し、この方法において、本発明の化合物は、化合物のR^Wと、FGFR2またはその変異体のシステインとの間に共有結合を形成する。いくつかの実施形態において、本発明は、FGFR2、またはその変異体を不可逆的に阻害する方法に関し、この方法において、本発明の化合物は、化合物のR^Wと、FGFR2またはその変異体のCys491との間に共有結合を形成する。

10

【0255】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物により不可逆的に阻害される、FGFR2、またはその変異体に関する。いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物に共有結合する、FGFR2、またはその変異体に関する。いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物に共有結合する、FGFR2、またはその変異体に関し、ここでこの共有結合は、化合物のR^Wと、FGFR2またはその変異体のシステインとの間である。いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物に共有結合する、FGFR2、またはその変異体に関し、ここでこの共有結合は、化合物のR^Wと、FGFR2またはその変異体のCys491との間である。

20

【0256】

別の実施形態において、本発明は、FGFR1、FGFR3、およびFGFR4のうちの1つまたはそれより多くよりも、FGFR2を選択的に阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、FGFR1、FGFR3、およびFGFR4よりも、5倍より高く選択的である。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、FGFR1、FGFR3、およびFGFR4よりも、10倍より高く選択的である。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、FGFR1、FGFR3、およびFGFR4よりも、50倍より高く選択的である。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、FGFR1、FGFR3、およびFGFR4よりも、100倍より高く選択的である。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、FGFR1、FGFR3、およびFGFR4よりも、200倍より高く選択的である。

30

【0257】

「生物学的サンプル」という用語は、本明細書において使用する場合、限定されないが、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、もしくは他の体液またはその抽出物を含む。

【0258】

FGFR2またはその変異体の活性の、生物学的サンプルにおける阻害は、当業者に公知である様々な目的のために有用である。このような目的の例として、これらに限定されないが、輸血、器官移植、生物学的標本の保存、および生物学的アッセイが挙げられる。

【0259】

本発明の別の実施形態は、患者において、プロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記患者に、本発明の化合物、または前記化合物を含む組成物を投与する工程を含む、方法に関する。

40

【0260】

別の実施形態によれば、本発明は、患者におけるFGFR2またはその変異体の活性を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。特定の実施形態によれば、本発明は、患者において、FGFR2、またはその変異体のうちの1つまたはそれより多くの活性を、可逆的または不可逆的に阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において

50

、本発明は、患者において、F G F R 2、またはその変異体のうちの1つまたはそれより多くの活性を、可逆的に阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、本発明は、患者において、F G F R 2、またはその変異体のうちの1つまたはそれより多くの活性を、不可逆的に阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物を投与する工程を包含する。

【0261】

いくつかの実施形態において、本発明は、患者において、F G F R 2、またはその変異体のうちの1つまたはそれより多くの活性を、不可逆的に阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物投与する工程を包含し、ここでこの化合物は、F G F R 2、またはその変異体と共有結合を形成する。いくつかの実施形態において、本発明は、患者において、F G F R 2、またはその変異体のうちの1つまたはそれより多くの活性を、不可逆的に阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物投与する工程を包含し、ここでこの化合物は、化合物のR^Wと、F G F R 2またはその変異体のシステインとの間に共有結合を形成する。いくつかの実施形態において、本発明は、患者において、F G F R 2、またはその変異体のうちの1つまたはそれより多くの活性を、不可逆的に阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物投与する工程を包含し、ここでこの化合物は、化合物のR^Wと、F G F R 2またはその変異体のC y s 4 9 1との間に共有結合を形成する。

【0262】

別の実施形態によれば、本発明は、F G F R 2またはその変異体により媒介される障害を処置する必要がある患者において、F G F R 2またはその変異体により媒介される障害を処置する方法を提供し、この方法は、この患者に、本発明による化合物またはその薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含する。このような障害は、本明細書中に詳細に記載されている。いくつかの実施形態において、本発明は、F G F R 2またはその変異体により媒介される障害を処置する必要がある患者において、F G F R 2またはその変異体により媒介される障害を処置する方法を提供し、この方法は、この患者に、本発明による化合物またはその薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含し、ここでこの化合物は、F G F R 2、またはその変異体を可逆的に阻害する。

【0263】

いくつかの実施形態において、本発明は、F G F R 2またはその変異体により媒介される障害を処置する必要がある患者において、F G F R 2またはその変異体により媒介される障害を処置する方法を提供し、この方法は、この患者に、本発明による化合物またはその薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含し、は、F G F R 2、またはその変異体を不可逆的に阻害する。いくつかの実施形態において、本発明は、F G F R 2またはその変異体により媒介される障害を処置する必要がある患者において、F G F R 2またはその変異体により媒介される障害を処置する方法を提供し、この方法は、この患者に、本発明による化合物またはその薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含し、ここでこの化合物は、F G F R 2、またはその変異体と共有結合を形成する。いくつかの実施形態において、本発明は、F G F R 2またはその変異体により媒介される障害を処置する必要がある患者において、F G F R 2またはその変異体により媒介される障害を処置する方法を提供し、この方法は、この患者に、本発明による化合物またはその薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含し、ここでこの化合物は、化合物のR^Wと、F G F R 2またはその変異体のシステインとの間に共有結合を形成する。いくつかの実施形態において、本発明は、F G F R 2またはその変異体により媒介される障害を処置する必要がある患者において、F G F R 2またはその変異体により媒介される障害を処置する方法を提供し、この方法は、この患者に、本発明による化合物またはその薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含し、ここでこの化合物は、化合物のR^Wと、F G F R 2またはその変異体のC y s 4 9 1との間に共有結合を形成する。

【0264】

別の実施形態によれば、本発明は、被験体において、FGFR2、またはその変異体のシグナル伝達活性を阻害する方法を提供し、この方法は、この方法は、治療有効量の、本発明による化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、本発明は、被験体において、FGFR2シグナル伝達活性を阻害する方法を提供し、この方法は、治療有効量の、本発明による化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する。

【0265】

いくつかの実施形態において、本発明は、FGFR2またはその変異体により媒介される障害を処置する必要がある患者において、FGFR2またはその変異体により媒介される障害を処置する方法を提供し、この方法は、この患者に、本発明による化合物またはその薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含し、ここでこの化合物は、FGFR2、またはその変異体を可逆的に阻害する。

【0266】

本明細書中に記載される化合物はまた、FGFR2機能を、FGFR2の破壊を触媒する薬剤への組み込みにより阻害し得る。例えば、これらの化合物は、タンパク質分解誘導キメラタンパク質（PROTAC）に組み込まれ得る。PROTACは、二官能性分子であり、1つの部分は、E3ユビキチンリガーゼをエンゲージすることが可能であり、そして他の部分は、細胞のタンパク質品質管理機構により分解することになっている標的タンパク質に結合する能力を有する。標的タンパク質の、特異的なE3リガーゼへの動員は、その破壊（すなわち、ユビキチン化）のためのタグ付け、およびその後のプロテアソームによる分解をもたらす。任意のE3リガーゼが使用され得る。PROTACの、E3リガーゼにエンゲージする部分は、PROTACの、標的タンパク質にエンゲージする部分に、可変原子鎖からなるリンカーを介して結合する。従って、FGFR2のE3リガーゼへの動員は、FGFR2タンパク質の破壊をもたらす。この可変原子鎖としては、例えば、環、ヘテロ原子、および／または反復ポリマー単位が挙げられ得る。これは、硬くても可撓性であっても良い。これは、上記2つの部分に、有機合成の分野において標準的である技術を使用して、結合され得る。

併用療法

【0267】

処置されるべき特定の障害、状態、または疾患に依存して、その状態を処置するために通常投与される、追加の治療剤が、本発明の化合物および組成物と組み合わせて投与され得る。本明細書中で使用される場合、特定の疾患、または状態を処置するために通常投与される追加の治療剤は、「処置される疾患、または状態に適切である」ことが公知である。

【0268】

従って、特定の実施形態において、処置の方法は、本発明の化合物または組成物を、1つまたはそれより多くの追加の治療剤と組み合わせて投与する工程を包含する。特定の他の実施形態において、処置の方法は、本発明の化合物または組成物を、唯一の治療剤として投与する工程を包含する。

【0269】

いくつかの実施形態において、1つまたはそれより多くの追加の治療剤は、抗体、抗体-薬物結合体、キナーゼ阻害剤、免疫調節薬、およびヒストンデアセチラーゼ阻害剤から選択される。いくつかの実施形態において、1つまたはそれより多くの追加の治療剤は、以下の薬剤、またはその薬学的に受容可能な塩から選択される：BCR-ABL阻害剤：例えば、イマチニブ、イニロチニブ（inilotinib）、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ポナチニブ、バフェチニブ（bafetinib）、ダヌセルチブ（danusertib）、サラカチニブ（saracatinib）、PF03814735；ALK阻害剤（Dardaei et al, 2018, Nat Med. ; 24 (4) : 512-517を参照のこと）：例えば、クリゾチニブ、NVP-TAE684、セリ

チニブ、アレクチニブ、ブリガチニブ (brigatinib)、エントレシニブ (entrectinib)、ロルラチニブ; BRAF 阻害剤 (Prahallad et al, 2015, Cell Rep. 12, 1978-1985を参照のこと): 例えば、ベムラフェニブ、ダブルラフェニブ; FGFR 阻害剤: 例えば、インフィグラチニブ (infigratinib)、ドビチニブ (dovitinib)、エルダフィチニブ (erdafitinib)、BLU-554、AZD4547; FLT3 阻害剤: 例えば、スニチニブ、ミドスタウリン、タヌチニブ (tanutinib)、ソラフェニブ、レスタウルチニブ、キザルチニブ (quizartinib)、およびクレノラニブ (crenolanib); MEK 阻害剤 (Fedele et al, 2018, BioRxiv 307876; Torres-Ayuso et al, 2018, Cancer Discov. 8, 1210-1212; および Wong et al, 2016, Oncotarget. 2016 Oct 4; 7 (40): 65676-65695を参照のこと): 例えば、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ (selumetinib); ERK 阻害剤: 例えば、ウリクセルチニブ (ulixertinib)、MK-8353、LY-3214996; VEGF 受容体阻害剤: 例えば、ベバシズマブ、アキシチニブ、アフリベルセプト、ブリバニブ (brivanib)、モテサニブ (motesanib)、パシレオチド、ソラフェニブ; チロシンキナーゼ阻害剤: 例えば、エルロチニブ、リニファニブ (linifanib)、スニチニブ、パゾパニブ; 上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害剤: ゲフィチニブ (gefitinib)、オシメルチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ; HER2 受容体阻害剤: 例えば、トラスツズマブ、ネラチニブ (neratinib)、ラパチニブ、ラパチニブ; MET 阻害剤: 例えば、クリゾチニブ、カボザンチニブ (cabozantinib); CD20 抗体: 例えば、リツキシマブ、トシツモマブ (tositumomab)、オフアツムマブ; DNA 合成阻害剤: 例えば、カペシタビン、ゲムシタビン、ネララビン、ヒドロキシカルバミド; 抗腫瘍剤: 例えば、オキサリプラチン、シスプラチン; HER2 二量化阻害剤: 例えば、ペルツズマブ; ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) モジュレーター: 例えば、フィルグラスチム; 免疫調節薬: 例えば、アフツズマブ (afutuzumab)、レナリドミド、サリドマイド、ポマリドミド; CD40 阻害剤: 例えば、ダセツズマブ (dacetuzumab); アポトーシス促進受容体アゴニスト (PARA): 例えば、デュラネルミン (dulamermin); 熱ショックタンパク質 (HSP) 阻害剤: 例えば、タネスピマイシン (17-アリルアミノ-17-デスメトキシゲルダナマイシン (17-allylamin-17-desmethoxygeldanamycin)); ヘッジホッグアンタゴニスト: 例えば、ビスモデギブ; プロテアソーム阻害剤: 例えば、ボルテゾミブ; PI3K 阻害剤: 例えば、ピクチリシブ (pictilisib)、ダクトリシブ (dactolisib)、ブパルリシブ (buparlisib)、タセリシブ (taselisib)、イデラリシブ、デュベリシブ (duvelisib)、ウムブラリシブ (umbralisib); ホスホリパーゼA2 阻害剤: 例えば、アナグレリド; BCL-2 阻害剤: 例えば、ベネトクラクス; アロマターゼ阻害剤: エキセメスタン、レトロゾール、アナストロゾール、フェソロデックス (faslodex)、タモキシフェン; トポイソメラーゼI 阻害剤: 例えば、イリノテカン、トポテカン; トポイソメラーゼII 阻害剤: 例えば、エトポシド、テニポシド; mTOR 阻害剤: 例えば、テムシロリムス、リダフォロリムス、エベロリムス、シロリムス; 破骨細胞骨吸収阻害剤: 例えば、ゾレドロン酸; CD33 抗体薬物結合体: 例えば、ゲムツズマブオゾガマイシン; CD22 抗体薬物結合体: 例えば、イノツズマブオゾガマイシン; CD20 抗体薬物結合体: 例えば、イブリツモマブチウキセタン; ソマトスタチンアナログ: 例えば、オクトレオチド; インターロイキン-11 (IL-11): 例えば、オペレルベキン (oprelvekin); 合成エリトロポエチン: 例えば、ダルベポエチンアルファ; 核内因子κB (RANK) 阻害剤の受容体アクチベーター: 例えば、デノスマブ; トロンボポエチン模倣ペプチド: 例えば、ロミブロスチム; 細胞成長刺激因子: 例えば、パリフェルミン (palifermin); 抗インスリン様増殖因子-1 受容体 (IGF-1R) 抗体: 例えば、フィギツムマブ; 抗

10

20

30

40

50

C S L抗体：例えば、エロツズマブ；C D 5 2抗体：例えば、アレムツズマブ；C T L A
－ 4 阻害剤：例えば、トレメリムマブ (t r e m e l i m u m a b)、イピリムマブ；P
D 1 阻害剤：例えば、ニボルマブ、ペムブロリズマブ；イムノアドヘシン；例えば、ピデ
ィリズマブ (p i d i l i z u m a b) A M P－ 2 2 4；P D L 1 阻害剤：例えば、M S
B 0 0 1 0 7 1 8 C；Y W 2 4 3. 5 5. S 7 0、M P D L 3 2 8 0 A；M E D I－ 4 7
3 6、M S B－ 0 0 1 0 7 1 8 C、またはM D X－ 1 1 0 5；L A G－ 3 阻害剤：例えば
、B M S－ 9 8 6 0 1 6；G I T R アゴニスト；G I T R 融合タンパク質および抗G I T
R 抗体；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (H D I)：例えば、ボニノスタット (v o n i
n o s t a t)；抗C T L A 4 抗体：例えば、トレメリムマブ、イピリムマブ；アルキル
化剤：例えば、テモゾロミド、ダクチノマイシン、メルファラン、アルトレタミン カル
ムスチン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルボプラチン、ロムスチン、シスプラチン
、クロラムブシル、シクロホスファミド、ダカルバジン、アルトレタミン、イホスファミ
ド、プロカルバジン、メクロレタミン、ムスチンおよびメクロレタミン (m e c h l o r
o e t h a m i n e)、ストレプトゾシン、チオテパ；生物的反応修飾物質：例えば、カル
メットーゲラン桿菌、デニロイキンジフチトクス；抗腫瘍抗生物質：例えば、ドキシソ
ルビシン、ブレオマイシン、ダウノルビシン、ダウノルビシンリボソーム、ミトキサントロ
ン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC；微小管阻害薬：例えば、エストラ
ムスチン；カテプシンK 阻害剤：例えば、オダナカチブ (o d a n a c a t i b)；エポ
チロンアナログ：例えば、イクサベピロン (i x a b e p i l o n e)；T p o R アゴニ
スト：例えば、エルトロンボバグ；抗有糸分裂剤：例えば、ドセタキセル；副腎皮質ステ
ロイド阻害剤：例えば、アミノグルテチミド；抗アンドロゲン：例えば、ニルタミド；ア
ンドロゲン受容体阻害剤：例えば、エンザルタミド、酢酸アピラテロン、オルテロネル (o
r t e r o n e l)、ガレテロン (g a l e t e r o n e)、およびセビテロネル (s
e v i t e r o n e l)、ピカルタミド、フルタミド；アンドロゲン：例えば、フルオキ
シメステロン；C D K 1 阻害剤：例えば、アルボシジブ (a l v o c i d i b)、パルボ
シクリブ、リボシクリブ (r i b o c i c l i b)、トリラクリシブ (t r i l a c i c
l i b)、アベマシクリブ；性腺刺激ホルモン放出ホルモン (G n R H) 受容体アゴニスト
：例えば、ロイプロリドまたは酢酸ロイプロリド；タキサン抗腫瘍剤：例えば、カバジ
タキセル、ラロタキセル (l a r o t a x e l)；5－H T l a 受容体アゴニスト：例え
ば、キサリプロデン (x a l i p r o d e n)；H P V ワクチン：例えば、G l a x o S
m i t h K l i n e により販売されるC e r v a r i x (登録商標)、M e r c k により
販売されるG a r d a s i l (登録商標)；鉄キレート剤：例えば、デフェラシロクス (d
e f e r a s i r o x)；代謝拮抗物質：例えば、クラリビン (c l a r i b i n e)
、5－フルオロウラシル、6－チオグアニン、ペメトレキセド、シタラビン、シタラビン
リボソーム、デシタビン (d e c i t a b i n e)、ハイドロキシウレア、フルダラビン
、フロクスウリジン、クラドリビン、メトトレキサート、ペントスタチン；ビスホスホネ
ート：例えば、パミドロネート；脱メチル化剤：例えば、5－アザシチジン、デシタビン
；抗腫瘍植物アルカロイド：例えば、タンパク結合パクリタキセル；ビンブラスチン、ビ
ンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル；レチノイド：例えば、アイトレチノイン
、トレチノイン、イソトレチノイン、ベキサロテン；グルココルチコステロイド：例えば
、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、メチルプレドニ
ゾロン；サイトカイン：例えば、インターロイキン－ 2、インターロイキン－ 1 1 (o p
r e v e l k i n)、 α インターフェロンアルファ (I F N－ α)；エストロゲン受容体
ダウンレギュレーター：フルベストラント；抗エストロゲン：例えば、タモキシフェン、
トレミフェン；選択的エストロゲン受容体修飾薬 (S E R M)：例えば、ラロキシフェン
；黄体化ホルモン放出ホルモン (L H R H) アゴニスト：例えば、ゴセレリン；プロゲス
テロン：例えば、メゲストロール；細胞傷害剤：三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ (L－ア
スパラギナーゼ、エルウィニアL－アスパラギナーゼとしても公知)；吐き気止め薬：例え
ば、N K－ 1 受容体アンタゴニスト (例えば、カソピタント (c a s o p i t a n t))
；細胞保護剤：例えば、アミホスチン、ロイコボリン；ならびに免疫チェックポイント阻

10

20

30

40

50

害剤。用語「免疫チェックポイント」とは、CD4およびCD8 T細胞の細胞表面の分子の群をいう。免疫チェックポイント分子としては、プログラム死1 (PD-1)、細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (CTLA-4)、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40、およびLAG3が挙げられるが、これらに限定されない。本開示の方法において有用な免疫チェックポイント阻害剤として働き得る免疫療法剤としては、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4および／またはTGFR β の阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0270】

いくつかの実施形態において、1つまたはそれより多くの追加の治療剤は、以下の薬剤から選択される：抗FGFR抗体；細胞傷害剤；エストロゲン受容体標的化または他の内分泌治療、免疫チェックポイント阻害剤、CDK阻害剤、他の受容体チロシンキナーゼ阻害剤、BRAF阻害剤、MEK阻害剤、PI3K阻害剤、SHP2阻害剤、およびSRC阻害剤 (M. Katoh, Nat. Rev. Clin. Oncol. 2019, 16:105-122; Y. K. Chae, et al. Oncotarget 2017, 8:16052-16074; L. Formisano et al., Nat. Comm. 2019, 10:1373-1386; およびそこに援用される参考文献を参照のこと。)

【0271】

コード番号、一般名または商品名により特定される活性化合物の構造は、標準的な概説書「The Merck Index」の現行の版またはデータベース (例えば、Patents International (例えば、IMS World Publications)) から得られ得る。

【0272】

本発明の化合物はまた、公知の治療プロセス、例えば、ホルモンまたは放射線の投与と組み合わせて使用され得る。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、放射線増感剤として、特に、放射線治療に対して乏しい感受性を示す腫瘍の処置のために使用される。

【0273】

本発明の化合物は、単独で投与するか、または1種もしくは複数の他の治療化合物と組み合わせて投与することができ、可能な併用療法は、一定の組み合わせの形態、または本発明の化合物と1種もしくは複数の他の治療化合物との投与が交互であるか、または互いに独立している形態、または一定の組み合わせと1種もしくは複数の他の治療化合物との組み合わせた投与の形態をとり得る。本発明の化合物は、それ以外に、またはそれに加えて、特に、腫瘍治療のために、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科手術介入、またはこれらの組み合わせと組み合わせて、投与することができる。上で記載されたように、他の処置ストラテジーの文脈で、補助的な治療と同様に、長期間の治療が可能である。他の可能な処置は、腫瘍退縮後の患者の状態を維持するための治療、またはさらに、例えばリスクがある患者における化学予防治療である。

【0274】

これらの追加の薬剤は、本発明の化合物含有組成物とは別に、複数投薬レジメンの一部として投与することができる。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中で、この発明の化合物と一緒に混合された単一の剤形の一部であり得る。複数投薬レジメンの一部として投与される場合、2種の活性な薬剤は、同時に、逐次的にまたは互いからある期間以内に、通常、互いから5時間以内に与えられてもよい。

【0275】

本明細書において使用する場合、「組み合わせ」、「組み合わせた」という用語、および関連する用語は、本発明に従う治療剤の同時または逐次的な投与を指す。例えば、本発明の化合物は、別の治療剤と、別の単位剤形中で同時もしくは逐次的にまたは単一の単位剤形中で一緒に投与することができる。したがって、本発明は、本発明の化合物、追加の治療剤、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。

【0276】

単一の剤形を生成するためにキャリア材料と組み合わせられ得る、本発明の化合物と追加の治療剤との両方の（上記のような追加の治療剤を含む組成物中での）量は、処置される宿主および特定の投与方式に応じて変わる。好ましくは、この発明の組成物は、1日に体重1kg当たり0.01~100mgの間の投薬量の本発明の化合物が投与され得るように製剤化されるべきである。

【0277】

追加の治療剤を含むこれらの組成物において、その追加の治療剤およびこの発明の化合物は、相乗的に作用し得る。したがって、このような組成物中の追加の治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法において必要とされる量より少ない。このような組成物において、1日に体重1kg当たり0.01~1,000μgの間の投薬量の追加の治療剤を投与することができる。

10

【0278】

この発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性な薬剤として含む組成物中で通常投与される量以下である。好ましくは、本開示の組成物中の追加の治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療上活性な薬剤として含む組成物中に通常存在する量の約50%から100%の範囲である。

【0279】

本発明の化合物、またはその薬学的組成物はまた、移植可能な医療デバイス、例えば、プロテーゼ、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテルをコーティングするための組成物に組み込まれ得る。例えば、血管ステントは、再狭窄（損傷後の血管壁の再度の狭小化）を克服するために使用されている。しかし、ステントまたは他の移植可能なデバイスを使用する患者は、血餅形成または血小板活性化の危険がある。これらの望ましくない影響は、このデバイスを、キナーゼ阻害剤を含有する薬学的に受容可能な組成物で予めコーティングすることにより、予防または軽減することができる。本発明の化合物でコーティングされた、移植可能なデバイスは、本発明の別の実施形態である。

20

【0280】

本開示の化合物および／または組成物の任意のものが、これらの化合物および／または組成物を含むキットにおいて提供され得る。従って、いくつかの実施形態において、本開示の化合物および／または組成物は、キットにおいて提供される。

30

【0281】

本開示は、以下の非限定的な実施例によりさらに記載される。

【実施例】

【0282】

実施例は、本開示のより完全な理解を容易にするために、本明細書中に提供される。以下の実施例は、本開示の主題を作製および実施する例示的な方法を説明する役に立つ。しかし、本開示の範囲は、これらの実施例に開示される具体的な実施形態に限定されると解釈されるべきではなく、これらの実施例は、単に説明である。

【0283】

以下の実施例に示されるように、ある特定の例示の実施形態では、化合物は、下記の一般手順に従って調製される。一般的な方法は、本発明のある特定の化合物の合成を示すが、以下の一般的な方法、および当業者に公知である他の方法が、本明細書に記載されるようなこれらの化合物の各々の他のクラスおよびサブクラスおよび種に適用され得ることが、理解される。

40

【0284】

以下に記載される合成方法の説明において、他に記載されない限り、全ての反応条件（例えば、反応溶媒、気圧、温度、持続時間、および後処理手順）は、他に示されない限り、その反応についての標準的な条件から選択されることが理解されるべきである。一般スキームにおいて、分子の種々の部分に存在する官能基は、提唱される反応物質および反応と適合性であるべきであることが、有機合成の当業者により理解される。その反応条件と

50

適合性ではない置換基は、当業者に明らかであり、従って、代替の方法（例えば、保護基または代替の反応の使用）が示される。これらの実施例のための出発物質は、市販されているか、または公知の材料から標準的な方法により容易に調製されるかのいずれかである。

【0285】

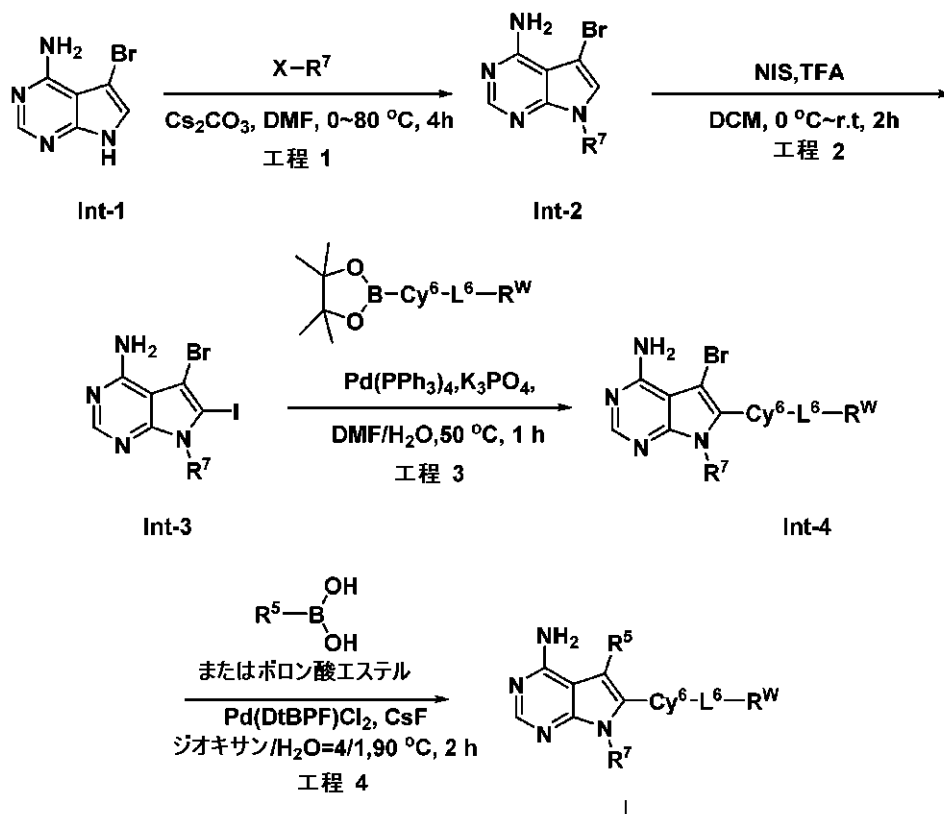
本明細書中で「中間体」と識別される化合物のうちの少なくともいくつかは、本開示の化合物であることが想定される。

【0286】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、下記のスキーム 1 に図示される一般手順に従って調製される。

スキーム 1

【化 146】



【0287】

いくつかの実施形態において、工程 1 は、Int-1 と、式 $X-R^7$ の化合物との縮合を包含し、これによって、 R^7 が本明細書中の実施形態に定義されるとおりであり、そして X が脱離基である、式 Int-2 の化合物を形成する。

【0288】

いくつかの実施形態において、工程 2 は、式 Int-2 の化合物のヨウ素化を包含する。いくつかの実施形態において、使用される試薬は、N-ヨードスクシンイミドである。

【0289】

いくつかの実施形態において、工程 3 は、式 Int-3 の化合物と、適切な反応性基で官能基化された $Cy^6-L^6-R^W$ を含むシントンのカップリングを包含し、これによって、式 Int-4 の化合物を形成する。いくつかの実施形態において、適切な反応性基は、ボロン酸エステルである。いくつかの実施形態において、適切な反応性基は、ピナコールボロン酸エステルである。

【0290】

いくつかの実施形態において、工程 4 は、式 Int-4 の化合物と、適切な反応性基で官能基化された R^5 を含むシントンのカップリングを包含し、これによって、式 I の化合物を形成する。いくつかの実施形態において、適切な反応性基は、ボロン酸またはボロ

10

20

30

40

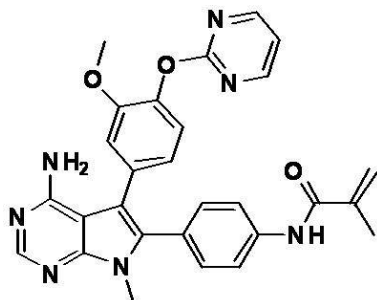
50

ン酸エステルである。

実施例 1

N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド

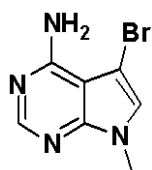
【化147】



10

5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化148】



20

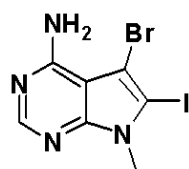
【0291】

工程1： 丸底フラスコに、5-ブロモ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (3 g、14.0 mmol)、Cs₂CO₃ (9.10 g、28.0 mmol)、DMF (50 mL) および攪拌棒を入れた。この混合物を0℃まで冷却し、そしてヨードメタン (1.98 g、14.0 mmol) を添加し、そしてこの溶液を0℃で3時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (300 mL) で希釈し、そしてその水相をEA (300 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM=1/80で溶出) により精製した。減圧中で濃縮して、5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (2.20 g、70%) を黄色結晶性固体として得た。

30

5-ブロモ-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化149】



40

【0292】

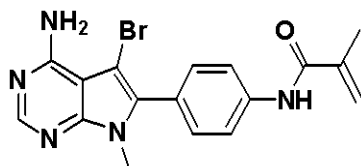
工程2： 丸底フラスコに、5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (3 g、13.2 mmol)、TFA (7.52 g、66.0 mmol)、DCM (50 mL) および攪拌棒を入れた。この混合物を0℃まで冷却し、そして1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン (2.96 g、13.2 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を飽和Na₂SO₃溶液 (100 mL) で希釈した。この溶液のpHを、飽和NaHCO₃溶液で7~8に調整した。そ

50

の固体を濾過し、そしてH₂Oで洗浄し、次いで少量のDCMで洗浄して、5-ブロモ-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(3.70g、80%)を白色非晶質固体として得た。

N-(4-(4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド

【化150】



10

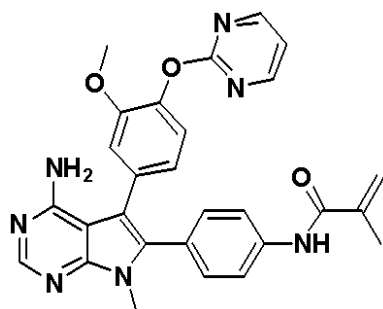
【0293】

工程3： 再密封可能な反応バイアルに、5-ブロモ-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(3.7g、10.51mmol)、N-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド(3.7g、12.61mmol)、Pd(PPh₃)₄(1.21g、1.05mmol)、K₃PO₄(6.68g、31.53mmol)、DMF(50mL)、H₂O(3mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を50℃で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=1/100~1/20で溶出)により精製した。減圧中で濃縮して、N-(4-(4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド(2.2g、54%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

20

N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド

【化151】



30

【0294】

工程4： 再密封可能な反応バイアルに、N-(4-(4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド(120mg、0.31mmol)、2-(2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ピリミジン(122mg、0.373mmol)、Pd(DtBPF)Cl₂(20.1mg、0.031mmol)、CsF(240mg、0.930mmol)、DMF(4mL)、H₂O(0.5mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をTLC(MeOH/DCM=1/15で溶出)により精製した。減圧中で濃縮して、N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド(13.9mg、9%)を白色非晶質固体として得た。

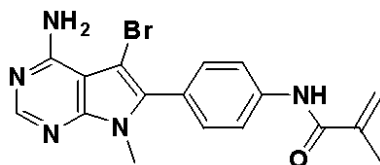
40

50

実施例 2

N-（4-（4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタクリルアミドのための代替の経路

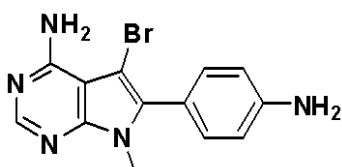
【化152】



10

6-（4-アミノフェニル）-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化153】



【0295】

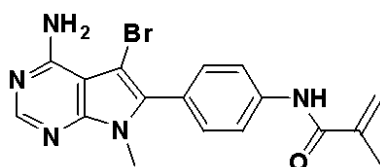
20

工程1： 丸底フラスコに、tert-ブチル-4-（4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニルカルバメート（20g、47.8mmol）、DCM（240mL）および攪拌棒を入れた。TFA（60mL）を添加した。この溶液を室温で4時間攪拌した。この反応混合物を飽和Na₂CO₃水溶液（40mL）で塩基性にし、そしてその固体を濾過し、そして減圧中で濃縮した。これにより、6-（4-アミノフェニル）-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（14g、92.1%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

N-（4-（4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタクリルアミド

30

【化154】



【0296】

40

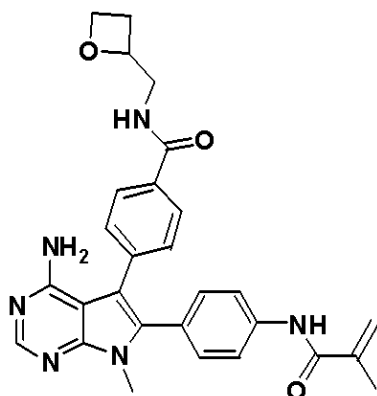
工程2： 再密封可能な反応バイアルに、6-（4-アミノフェニル）-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（10.0g、31.4mmol）、DMF/ピリジン（4：1、200mL）および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。そしてこの溶液を0℃まで冷却した。次いで、塩化メタクリロイル（4.0g、37.7mmol）をDMF（10mL）に溶解させ、そして上記溶液に添加し、そしてこの混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物をH₂O（200mL）で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル（200mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をMeCNで再結晶した。減圧中で濃縮して、N-（4-（4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタクリルアミド（8.8g、73%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

50

実施例 3

4- (4-アミノ-6- (4-メタクリルアミドフェニル) -7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) -N- (オキセタン-2-イルメチル) ベンズアミド

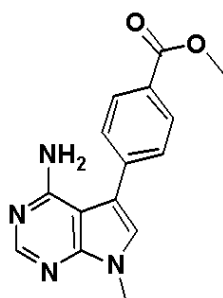
【化155】



10

4- (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) 安息香酸メチル

【化156】



20

【0297】

工程1： 再密封可能な反応バイアルに、5-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (20 g、72.9 mmol)、[4- (メトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸 (15.7 g、87.4 mmol)、Pd (DtBPF) Cl₂ (4.74 g、7.29 mmol)、CsF (33.1 g、218 mmol)、DMF (200 mL)、H₂O (25 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (500 mL) で希釈し、そしてその水相をDCM (200 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。この反応混合物にMeCN (10 mL) を添加し、そしてセライト (登録商標) のパッドで濾過し、このパッドをMeCNで洗浄した。その濾液を減圧中で濃縮し、得られた固体は4- {4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} 安息香酸メチル (11.0 g、38.9 mmol) であり、黄色非晶質固体として得られた。

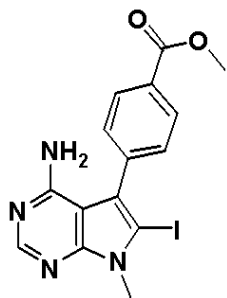
30

40

4- (4-アミノ-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) 安息香酸メチル

50

【化 1 5 7】

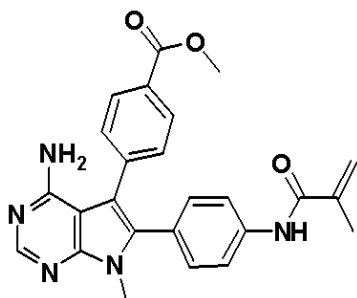


【0 2 9 8】

工程 2： 丸底フラスコに、4- {4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} 安息香酸メチル (10.9 g、38.6 mmol)、DCM (200 mL)、TFA (13.1 g、115 mmol) および攪拌棒を入れた。この混合物を 0℃まで冷却し、NIS (9.53 g、42.4 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を Na₂SO₃ 溶液で希釈し、そしてその水相を DCM (300 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。DCM (20 mL) を添加し、そしてこの反応混合物をセライト (登録商標) のパッドで濾過し、このパッドを少量の DCM で洗浄した。その濾液を減圧中で濃縮し、得られた固体は 4- {4-アミノ-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} 安息香酸メチル (12.0 g、29.3 mmol) であり、オフホワイトの非晶質固体として得られた。

4- (4-アミノ-6- (4-メタクリルアミドフェニル) -7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) 安息香酸メチル

【化 1 5 8】

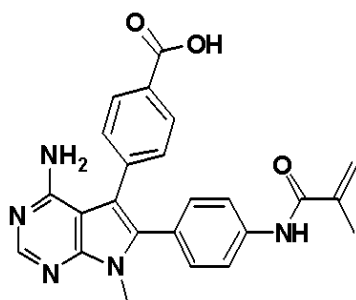


【0 2 9 9】

工程 3： 再密封可能な反応バイアルに、4- {4-アミノ-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} 安息香酸メチル (11.9 g、29.1 mmol)、2-メチル-N- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] プロパー-2-エナミド (10.0 g、34.9 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (2.12 g、2.91 mmol)、K₃PO₄ (18.5 g、87.3 mmol)、DMF (100 mL)、H₂O (12.5 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを 3 回行った。この混合物を 90℃で 1 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O (500 mL) で希釈し、そしてその水相を DCM (300 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 1 / 40 で溶出) により精製した。減圧中で濃縮して、4- {4-アミノ-7-メチル-6- [4- (2-メチルプロパー-2-エナミド) フェニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} 安息香酸メチル (7.70 g、17.4 mmol) を黄色非晶質固体として得た。

4- (4-アミノ-6- (4-メタクリルアミドフェニル) -7-メチル-7H-ピロ

ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) 安息香酸
【化 1 5 9】



10

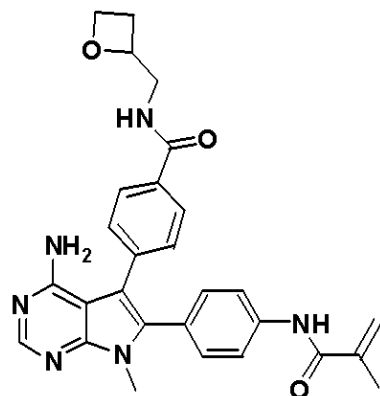
【 0 3 0 0】

工程 4： 丸底フラスコに、4 - { 4 - アミノ - 7 - メチル - 6 - [4 - (2 - メチルプロパン - 2 - エナミド) フェニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } 安息香酸メチル (7 . 6 5 g、1 7 . 3 m m o l)、MeOH (4 0 m L)、NaOH (2 N、4 0 m L) および攪拌棒を入れた。この溶液を室温で一晩攪拌した。得られた混合物の pH を HCl (2 M) で 6 ~ 7 に調整した。この反応混合物をセライト (登録商標) のパッドで濾過し、このパッドを H₂O で洗浄した。その濾液を減圧中で濃縮し、得られた固体は 4 - { 4 - アミノ - 7 - メチル - 6 - [4 - (2 - メチルプロパン - 2 - エナミド) フェニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } 安息香酸 (6 . 5 0 g、1 5 . 2 m m o l) であり、オフホワイトの非晶質固体として得られた。

20

4 - (4 - アミノ - 6 - (4 - メタクリルアミドフェニル) - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - N - (オキシタン - 2 - イルメチル) ベンズアミド

【化 1 6 0】



30

【 0 3 0 1】

工程 5： 丸底フラスコに、4 - { 4 - アミノ - 7 - メチル - 6 - [4 - (2 - メチルプロパン - 2 - エナミド) フェニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } 安息香酸 (6 0 m g、0 . 1 4 m m o l)、1 - (オキシタン - 2 - イル) メタンアミン (1 3 . 4 m g、0 . 1 5 m m o l)、HATU (5 8 . 7 m g、0 . 1 5 m m o l)、DIEA (5 4 . 2 m g、0 . 4 2 m m o l) および攪拌棒を入れた。ジメチルホルムアミド (3 m L) を添加し、そしてこの溶液を 2 5 °C で 2 時間攪拌した。得られた粗製物質を HPLC (カラム：XBridge Prep フェニル OBD カラム、1 9 × 1 5 0 mm、5 μm、1 3 nm) により精製した。凍結乾燥により、4 - { 4 - アミノ - 7 - メチル - 6 - [4 - (2 - メチルプロパン - 2 - エナミド) フェニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } - N - [(オキシタン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド (2 0 . 0 m g、0 . 0 4 0 m m o l) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

40

【 0 3 0 2】

実施例 1 ~ 3 の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表 2 に図示する。

50

【表 2 - 1】

表2. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.78 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).	507.3
N-(3-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.23 (s, 1H), 7.75 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (ddt, J = 13.0, 7.8, 1.0 Hz, 2H), 6.99 - 6.90 (m, 3H), 6.58 (dt, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.48 - 6.32 (m, 2H), 5.80 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).	507.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-メチルアクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).	521.35
N-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 6.97 (m, 4H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.77 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).	477.30

10

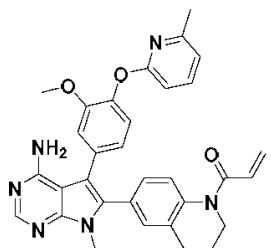
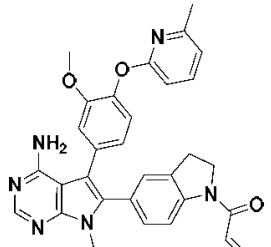
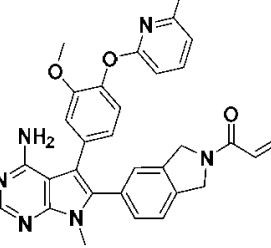
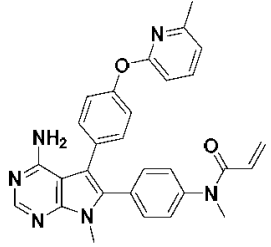
20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(6-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.31 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 7.6, 3.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.44 (m, 2H), 5.74 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (p, J = 6.5 Hz, 2H).	547.4
1-(5-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)インドリン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.88 - 5.81 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).	533.40
1-(5-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)イソインドリン-2-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (ddt, J = 21.6, 8.0, 4.6 Hz, 2H), 6.23 (dt, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.76 (ddd, J = 10.3, 3.7, 2.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.73 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.29 (d, J = 3.6 Hz, 3H).	533.40
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-メチルアクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.22 (m, 4H), 7.14 - 6.96 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.22 - 6.01 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).	491.15

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(6-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.72 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.80 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).	517.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.14 - 5.86 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).	491.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.21 (s, 1H), 8.15 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (dt, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H), 6.77 (dt, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).	495.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メトキシフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.98 - 6.89 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.73 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 9.0 Hz, 6H), 2.34 (s, 3H).	507.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(3-メチル-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.8, 5.7 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).	491.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 16.9, 1.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).	494.15
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.39 (s, 1H), 8.15 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.3, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 7.2, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 16.8, 1.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.2, 1.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).	493.15

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ブタ-3-エナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 3H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.97 (ddt, J = 17.0, 10.1, 6.9 Hz, 1H), 5.19 (dq, J = 17.2, 1.8 Hz, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.14 (dt, J = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).	521.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ブタ-2-イナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.57 (d, J = 32.6 Hz, 7H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).	519.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-メチルブタ-2-イナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.53 (s, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.66 (s, 2H).	533.40
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	521.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(E)-N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)ブタ-2-エナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (ddd, J = 21.5, 8.6, 3.9 Hz, 3H), 7.32 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 15.1, 2.0 Hz, 1H), 6.0 (m, 1H), 5.25 - 5.10 (m, 1H), 3.62 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.14 (dt, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.88 (dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 2H)	521.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 6.90 - 6.78 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 2.6, 1.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).	400.1
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(m-トリルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.97 (m, 2H), 6.76 - 6.88 (m, 2H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.64 (m, 1H), 6.47 - 6.40 (m, 1H), 6.29 - 6.25 (m, 1H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 3.60 (d, J = 18.0 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H).	506.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(m-トリルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.17 (m, 6H), 7.02 - 6.80 (m, 5H), 6.44 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 6.16 - 5.66 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).	476.15

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	491.2
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(<i>m</i> -トリルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 18.4, 7.8 Hz, 5H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 6.91 - 6.82 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	490.15
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-フェノキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 4H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 10.8 Hz, 6H), 1.95 (d, J = 1.4 Hz, 3H).	506.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(<i>m</i> -トリルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.60 (d, J = 12.6 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	519.23

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((5-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.44 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.32 - 6.21 (m, 1H), 5.79 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).	508.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).	507.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((5-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 16.1 Hz, 6H), 2.27 (s, 3H).	507.15
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 3H), 6.52 - 6.38 (m, 1H), 6.36 - 6.20 (m, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.86 - 5.70 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).	493.15

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (t, J = 14.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 6.0 Hz, 1H), 6.41 - 6.43 (m, 1H), 6.25 - 6.29 (m, 1H), 5.82 - 6.18 (br, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.78 (t, J = 12.0 Hz, 1H).	527.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-エチルピリジン-2-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.39 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 26.2, 7.9 Hz, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 25.9 Hz, 3H), 6.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.29 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.7 Hz, 3H).	521.2
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5,6-ジメチルピリジン-2-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.32 - 6.23 (m, 1H), 5.78 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.24 (s, 1H).	521.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	508.15

10

20

30

40

50

【表 2 - 10】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(5-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 - 7.73 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.60 - 7.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 - 7.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.05-7.07 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.82-6.86 (m, 2H), 6.41-6.48 (m, 1H), 6.25-6.30 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.77-5.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).	507.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(3-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 17.4, 8.2 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 8.1, 2.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.78 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).	507.2
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.06 - 6.93 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).	507.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	508.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロピオンアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.56 (d, J = 17.7 Hz, 6H), 2.33 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	496.3
N-(4-(4-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.45 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (d, J = 0.8 Hz, 6H).	430.30
N-(4-(4-アミノ-5-(3-エトキシ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.85 - 7.68 (m, 2H), 7.56 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 1H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.82 - 5.73 (m, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	508.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-エチル-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.03 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	492.15

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 6.45 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.83 - 5.75 (m, 1H), 3.59 (s, 3H).	532.1
N-(4-(4-アミノ-5-(3-(ジメチルアミノ)-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.78 (dd, J = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.53 (s, 6H).	507.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.68 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.19 (m, 6H), 6.53 - 6.36 (m, 1H), 6.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.85 - 5.73 (m, 1H), 3.60 (s, 3H).	548.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 4.2, 2.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 6.5, 4.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.58 (s, 3H).	494.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルチオ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (m, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.83 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 17.2 Hz, 6H).	510.10
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.46-8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.69 - 7.71 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.33-7.35 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.83-6.87 (m, 3H), 6.40-6.49 (m, 1H), 6.24-6.29 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.76-5.78 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).	493.30
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.29-8.31 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.75-7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19-7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 6.64 - 6.69 (m, 1H), 6.42-6.49 (m, 1H), 6.25-6.31 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.77-5.80 (m, 1H), 3.56-3.59 (m, 6H), 3.30 (s, 3H).	507.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-5-メチル-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).	508.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 5H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 5.83 - 5.78 (m, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	478.10
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルチオ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 4H), 7.25 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H).	480.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルチオ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.25 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	494.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 4H).	463.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.02 - 7.52 (m, 5H), 7.22 (dd, J = 53.0, 7.6 Hz, 4H), 6.85 (s, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	477.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 15】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).	477.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(メチル(ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 8.9 Hz, 4H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	491.30
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロピオンアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.34 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	494.21
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロピオンアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.32 (d, J = 14.9 Hz, 5H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	508.22
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロピオンアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 5H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.33 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	466.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.57 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 17.0, 9.4 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 17.2, 2.5 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).	524.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 5.80 (t, J = 1.1 Hz, 2H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	508.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H).	464.15
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ブタ-2-イナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 5H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.89 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.07 (d, J = 9.3 Hz, 3H).	476.2

10

20

30

40

50

【表 2 - 17】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.2, 5.8 Hz, 3H), 6.86 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	414.1
(E)-N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ブタ-2-エナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 6.90 - 6.74 (m, 4H), 6.17 - 6.08 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.88 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 3H).	414.15
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ブタ-2-イナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 3H), 6.86 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).	412.25
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(ヒドロキシ(オトリル)メチル)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71-7.43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.22-7.43 (m, 7H), 6.46-6.48 (m, J = 8 Hz, 1H), 6.26-6.44 (m, 2H), 5.77-5.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).	518.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.1, 6.6 Hz, 2H), 7.34 - 7.18 (m, 5H), 6.43 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H).	370.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 18】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 5H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	384.20
N-(4-(4-アミノ-7-エチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 3H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	505.2
N-(4-(4-アミノ-7-(3-ヒドロキシシクロブチル)-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 - 7.66 (m, 3H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 5H), 7.11 - 6.95 (m, 4H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.00 (m, 1H), 3.82 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.34 (s, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.87 (s, 2H).	547.25
N-(4-(4-アミノ-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (dt, J = 8.2, 3.4 Hz, 3H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 8H), 2.09 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	603.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 19】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-(2-ヒドロキシエチル)-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.82 - 5.77 (m, 1H), 5.53 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	521.20
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-(2-モルホリノエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (dt, J = 7.7, 3.5 Hz, 3H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.48 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H).	590.30
N-(4-(4-アミノ-7-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.97 (s, 3H).	548.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 20】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.52 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H).	477.3
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5-クロロピリミジン-2-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.59 - 6.31 (m, 1H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.85 - 5.73 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).	528.20
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5-アミノピリミジン-2-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.81 - 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.20 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.50 - 6.40 (m, 1H), 6.35 - 6.22 (m, 1H), 5.78 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 4H), 3.53 (s, 3H).	509.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(5-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 17.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H), 5.70 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H).	523.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルメチル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.71-8.72 (d, J = 4 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.70-7.72 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.30-7.34 (m, 3H), 7.03-7.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.77-6.82 (m, 2H), 5.53-5.81 (m, 3H), 4.17 (s, 2H), 3.57-3.58 (m, 6H), 1.95 (s, 3H).	506.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(ヒドロキシ(オトリル)メチル)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.75-8.76 (d, J = 4 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.70-7.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.43-7.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 6.78-6.87 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.99-6.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.77-5.81 (m, 3H), 5.53 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	522.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-エチル-5-ヒドロキシ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.64 (m, J = 19.1, 4.8 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.63 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.92 - 6.48 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.39 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.02 - 0.91 (m, 3H).	522.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79 - 7.65 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.21 - 3.00 (m, 4H), 1.95 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.72 - 1.52 (m, 4H).	517.20
N-(4-(5-(4-アセトアミド-3-メトキシフェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.54 (m, 2H), 7.40 - 7.18 (m, 2H), 6.94 - 6.65 (m, 2H), 5.80 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.59 - 5.35 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	471.15

10

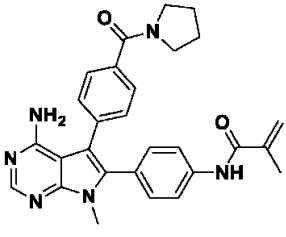
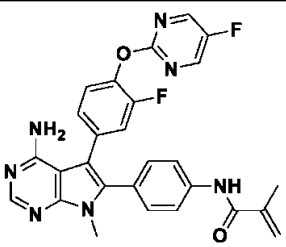
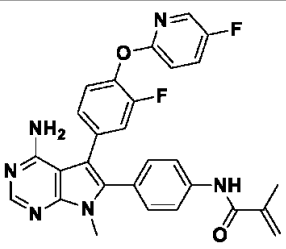
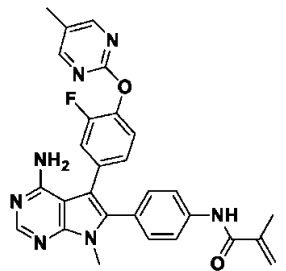
20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.33 - 7.20 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 5.83 - 5.77 (m, 1H), 5.53 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.44 (dt, J = 16.1, 6.5 Hz, 4H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.83 (dq, J = 18.0, 6.6 Hz, 4H).	481.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.6 Hz, 2H).	514.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 9.0, 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	513.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(5-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 6.50 - 6.39 (m, 1H), 6.33 - 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.82 - 5.75 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (d, J = 23.2 Hz, 6H).	510.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3,5-ジフルオロ-4-(ピラジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.77 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	514.20
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.30 (m, 3H), 7.23 - 7.06 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	530.15
N-(4-(4-アミノ-5-(3,5-ジフルオロ-4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.92 (td, J = 8.4, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	513.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)-3-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.81 - 7.71 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	511.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-アミノ-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.96 (s, 3H).	510.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-アミノ-5-フルオロ-4-(ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.25 - 8.07 (m, 2H), 7.91 - 7.70 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 - 6.99 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.24 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	510.20
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-3-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 9.65 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.25 - 8.10 (m, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 6.5 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 11.6, 8.6 Hz, 2H), 7.07 - 6.92 (m, 2H), 6.92 - 6.77 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.60 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.97 (d, J = 3.3 Hz, 3H).	527.30
N-(4-(4-アミノ-5-(3-クロロ-5-フルオロ-4-(ピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 3H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	530.15

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-ヒドロキシ-5-メチル-4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.21 - 8.06 (m, 2H), 7.76 (p, J = 11.6, 9.8 Hz, 3H), 7.32 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 2H), 7.11 - 6.88 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 49.6, 10.1 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.59 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 2.15 - 1.89 (m, 6H).	507.30
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(5-メチルピラジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 3H), 7.19 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	510.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 3H).	510.45
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 4H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 17.2, 10.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H).	498.10

10

20

30

40

50

【表 2 - 27】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5-クロロピリミジン-2-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.58 (d, J = 14.3 Hz, 6H), 1.96 (s, 3H).	542.15
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 3H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	525.20
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.34 - 8.09 (m, 2H), 8.09 - 7.89 (m, 1H), 7.78 - 7.57 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 4H), 7.21 - 7.04 (m, 3H), 5.80 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 5.54 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	511.15
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	511.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 28】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 0H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).	544.2
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.79 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).	512.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-メチル-4-(メチルスルホニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 3H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).	476.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-オキシインドリン-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 1.95 (s, 3H).	439.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 5.98 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 11H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	497.20
5-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N,N-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.11 (s, 6H), 1.93 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	494.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	452.1
N-(4-(5-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.17 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	452.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	465.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.36 (s, 1H), 7.85 - 7.70 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 17.0, 9.4 Hz, 2H), 8.85 (dd, J = 17.0, 2.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.01 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.20 - 2.01 (m, 1H), 1.81 - 1.61 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.55 - 1.23 (m, 2H).	457.3
N-(4-(4-アミノ-5-(4-アミノ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.95-6.89 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	483.15
N-(4-(4-アミノ-5-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.32 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 1.95 (s, 3H).	415.2
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17-7.22 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	469.20

10

20

30

40

50

【表 2-31】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-3-フルオロフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 10.9, 1.7 Hz, 1H), 5.91 - 5.81 (s, 2H), 5.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	487.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 5.81 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 1.97 (s, 3H).	465.4
N-(4-(5-(4-((2H-テトラゾール-5-イル)メチル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 6H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.04 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 15.8 Hz, 1H).	466.20
2-(4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェノキシ)酢酸		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 12.5, 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	458.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(6-(4-アクリルアミドフェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 5.9 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.48 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 2H), 6.30 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.57 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.45 (q, J = 6.2 Hz, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.65 (d, J = 6.2 Hz, 2H).	431.25
N-(4-(5-(1-アセチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 10.6, 8.4 Hz, 2H), 6.35 (s, 2H), 6.05 - 5.81 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.78 (d, J = 34.2 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 3.48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 27.7 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 11.9 Hz, 4H), 1.55 (s, 2H).	431.25
5-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N,N-ジメチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 5.52 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).	511.2
5-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.45 - 12.25 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 9.85 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.01 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 2H), 6.20 - 5.60 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 5.60 - 5.40 (s, 1H), 3.65 (t, J = 1.5 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 1.4 Hz, 3H).	467.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(チアゾール-2-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 3H), 7.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 18.0, 8.0 Hz, 4H), 5.79 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.18 (d, J = 13.5 Hz, 1H).	467.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).	465.2
N-(4-(4-アミノ-5-(6-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.25 (m, 7H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	491.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(3-メチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 5.81 - 5.74 (m, 1H), 5.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.94 - 3.72 (m, 4H), 3.59 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.19 (dt, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (d, J = 14.4 Hz, 1H).	470.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 4H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.99 - 5.75 (s, 3H), 5.55 (m, 1H), 5.20 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.95 (s, 3H).	492.3
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.43 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	456.35
N-(4-(5-(2-アセトアミド-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.45 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.14 (td, J = 15.7, 7.6 Hz, 2H), 2.72 (td, J = 15.1, 5.8 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).	481.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(3-メチル-2,4-ジオキサゾリジン-1-イル)メチル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 6H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	510.2

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	467.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.15 - 5.75 (s, 3H), 5.55 - 5.50 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	451.2
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(フェニルチオ)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.49 (dt, J = 7.2, 2.1 Hz, 4H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.96 (d, J = 1.4 Hz, 3H).	493.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.63 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.87 (p, J = 6.1 Hz, 2H).	439.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
5-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-メ チルインドリン-1-カ ルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.01 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.57 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.07 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	482.30
5-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N,N- ジメチルピコリンア ミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (t, J = 9.9 Hz, 3H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.16 - 6.10 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.99 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 1.95 (s, 3H).	456.25
N-(4-(4-アミノ-5- (4-(シクロプロピル スルフィニル)フェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-6-イル)フェニ ル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.07 - 0.81 (m, 4H).	472.1
N-(4-(4-アミノ-7- メチル-5-(4-((N-メ チルアセトアミド)メ チル)フェニル)-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-6-イル)フェニ ル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 5H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.63 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H).	469.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(5-(6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	451.1
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	545.25
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(4,5-ジメチルオキサゾール-2-イル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.82 - 5.77 (m, 1H), 5.55 - 5.50 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.31 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.09 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	479.35
N-(4-(5-(4-アセトアミドシクロヘキサ-1-エニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.36 - 6.21 (m, 3H), 5.80 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.34 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.10 - 1.88 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.66 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.46 (s, 1H).	431.15

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3,4-ジエトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	472.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.44 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	453.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(オキサゾール-4-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 5.79 (s, 1H), 5.55 - 5.50 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	451.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(3-オキソモルホリノ)メチル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 18.7 Hz, 6H), 6.12 - 5.75 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.91 - 3.75 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 1.95 (s, 3H).	497.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 3 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.08 (s, 0H), 1.95 (s, 3H).	467.30
N-(4-(5-(4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 5.97 - 5.90 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	450.30
N-(4-(4-アミノ-5-(6-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.11 (dt, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dq, J = 8.3, 3.5, 2.3 Hz, 3H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	495.15
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.25 (s, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.04 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	520.3
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(5-モルホリノピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.22 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.75 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.16 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.96 (s, 3H).	470.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.10 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	465.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.55 - 5.50 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.94 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H)	454.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.20 (ddd, $J = 12.5, 7.9, 5.0$ Hz, 1H), 0.61 - 0.52 (m, 2H), 0.32 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 2H).	454.20
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 4H), 6.02 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 1.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H).	455.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(1-ベンジル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.24 (s, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 7H), 6.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 5.85 - 5.80 (m, 1H), 5.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 3H).	491.30
N-(4-(4-アミノ-5-(2,3-ジメチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (td, J = 7.5, 6.9, 1.7 Hz, 3H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.50 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	467.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(5-(メチルアミノ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.93 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	497.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(メチルスルホニル)-1H-インドール-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.51 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.93 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	501.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.67 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 4.21 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.24 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.35 - 1.07 (m, 2H).	455.30
5-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.19 (s, 4H), 2.94 (dt, J = 12.1, 4.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.98 (dt, J = 16.0, 8.3 Hz, 3H).	495.3
N-(4-(4-アミノ-5-(1-シクロプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.40 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 9.7, 3.0 Hz, 3H), 7.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.55 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (tt, J = 7.6, 4.2 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.12 - 1.02 (m, 2H), 0.70 - 0.61 (m, 2H).	441.15
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 3H), 7.42 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 5.78 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.54 - 5.49 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 1.93 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	438.15

10

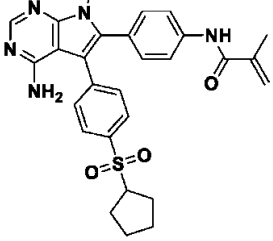
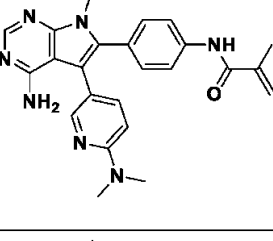
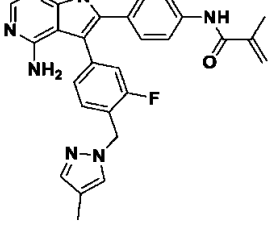
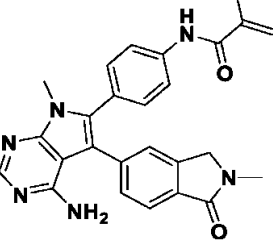
20

30

40

50

【表 2 - 4 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(クロロペンチルスルホニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.01 (s, 0H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.84 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 1.57 (q, J = 6.7, 6.1 Hz, 4H).	516.25
N-(4-(4-アミノ-5-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.01 (s, 6H), 1.95 (s, 3H).	428.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 3H), 7.02 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 5.92 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	496.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.79-5.76 (s, 2H), 5.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	453.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 5H), 3.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 7H).	535.40
N-(4-(4-アミノ-5-(2,2-ジオキシド-1,3-ジヒドロベンゾ[c]チオフェン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.60 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	474.15
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 4H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.67 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.40 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 9.8, 3.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 4H), 1.65 - 1.41 (m, 1H).	483.3
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.46 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.1 Hz, 4H), 5.81 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.68 (d, J = 18.2 Hz, 5H), 3.03 (s, 4H), 2.69 (s, 7H), 2.04 (s, 3H).	496.35

10

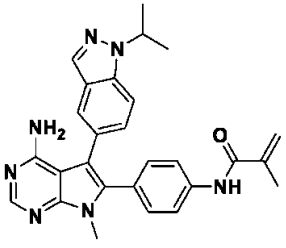
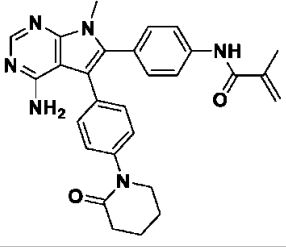
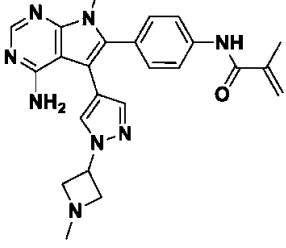
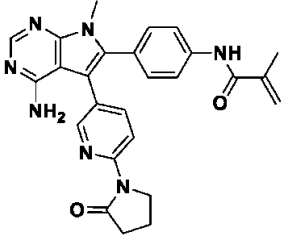
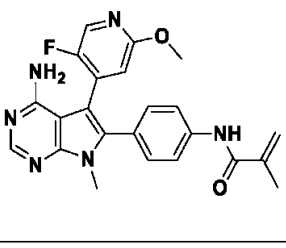
20

30

40

50

【表 2 - 4 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(1-イソプロピル-1H-インダゾール-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 4H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.97 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 6H).	466.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.41 - 7.21 (m, 6H), 5.85 (m, 2H), 5.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 8.1 Hz, 5H), 2.55 - 2.31 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 4H).	481.3
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.38 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.87 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).	443.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(2-オキソピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.75 - 7.63 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.57 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.04 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H).	468.35
N-(4-(4-アミノ-5-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	433.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.55 - 5.50 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.95 (s, 3H).	468.30
N-(4-(4-アミノ-5-(2,5-ジメトキシピリジン-4-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.95 (s, 3H).	445.25
N-(4-(4-アミノ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 6.63 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.78 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	424.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.95 (tt, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.66 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 5H), 1.99 - 1.93 (m, 5H), 1.69 (ddt, J = 14.5, 9.2, 4.8 Hz, 2H).	498.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 4 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(8-アザピシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.37 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.37 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.30 (d, J = 13.5 Hz, 1H).	415.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-メチルアクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 4H), 7.21-7.24 (m, 4H), 6.84-6.86 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.17-6.18 (m, 5H), 3.23 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).	477.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.48 (dt, J = 11.2, 6.4 Hz, 4H), 1.96 - 1.81 (m, 7H).	467.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 4H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (dt, J = 17.8, 6.6 Hz, 4H), 1.84 (ddd, J = 17.8, 12.8, 6.8 Hz, 4H).	467.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ブタ-2-イナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.59 - 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.47-7.49 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.26 (m, 4H), 5.91 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.16-3.45 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.82-1.86 (m, 4H).	479.35

10

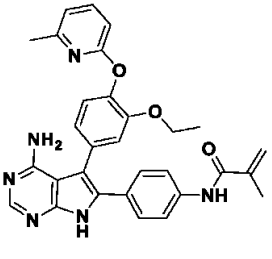
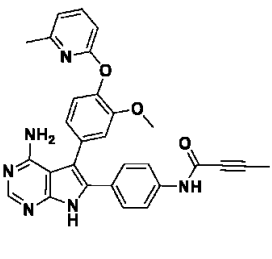
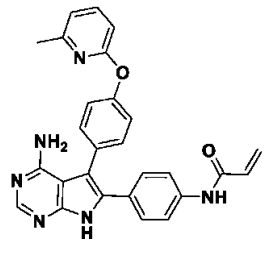
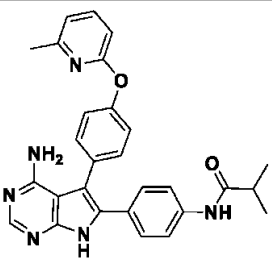
20

30

40

50

【表 2 - 4 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-エトキシ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.05 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.93-3.88 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.23 - 1.13 (m, 3H).	521.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ブタ-2-イナミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.07 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).	505.25
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.07 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).	463.4
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)イソブチルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.05 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 2.59 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	479.4

10

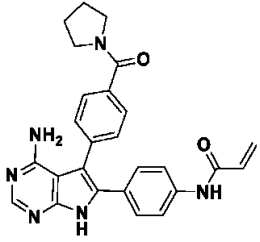
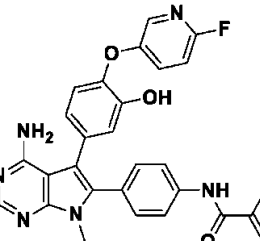
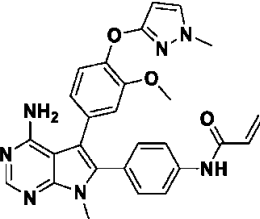
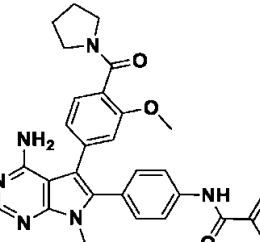
20

30

40

50

【表 2 - 4 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	453.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(6-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-3-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.81 - 7.71 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	511.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.60 (m, 3H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (m, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.45 (m, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.21 - 6.12 (m, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (d, J = 9.0 Hz, 6H).	496.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.63 (d, J = 12.4 Hz, 6H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 4H).	511.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.78 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 3.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.82 (dq, J = 19.6, 7.0 Hz, 4H).	497.3
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 - 7.35 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H).	481.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.38 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.60 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.18 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 3.05 (s, 1H), 2.73 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.72 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 1.68 - 1.49 (m, 4H).	488.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(3-メチルアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	481.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 - 7.64 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 - 7.18 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 4H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	531.20
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.72 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.50 - 2.32 (m, 2H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	517.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 4H), 5.93 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.84 - 1.60 (m, 3H), 1.60 - 1.20 (m, 3H).	521.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 4H), 5.80 (s, 3H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 27.0, 3.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 36.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 5H).	497.35

10

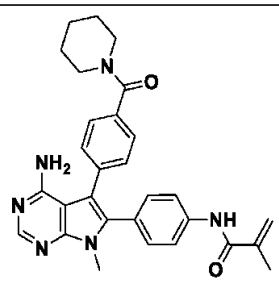
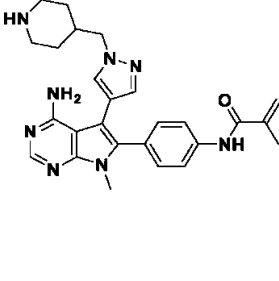
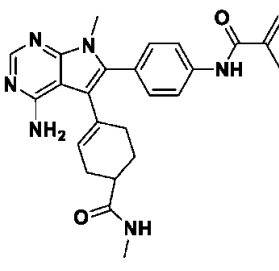
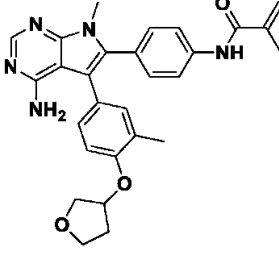
20

30

40

50

【表 2 - 5 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 4H), 5.95 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.68 - 3.36 (m, 7H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.51 (s, 4H).	495.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(ピペリジン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.37 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 2.96 (td, J = 12.9, 3.0 Hz, 2H), 2.16 (ddd, J = 11.4, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.25 (m, 2H).	471.35
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.57 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.45 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.98 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.65 (d, J = 6.3 Hz, 2H).	445.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(3-メチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.00 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.94 - 3.72 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.20 (dq, J = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.16 (t, J = 13.1 Hz, 1H).	484.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.63 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.87 (p, J = 6.2 Hz, 2H).	453.40
(E)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 4H), 6.74 (dt, J = 15.5, 5.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.23 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (dt, J = 17.9, 6.6 Hz, 4H), 3.28 (s, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.89 - 1.78 (m, 4H).	524.45
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 2H), 3.43 (dt, J = 21.9, 6.5 Hz, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.84 (dq, J = 18.5, 7.1 Hz, 4H).	481.45
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (dt, J = 19.1, 6.5 Hz, 4H), 1.85 (dp, J = 18.1, 6.7 Hz, 4H).	485.1

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.55 - 6.40 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 17.2, 1.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (q, J = 9.0, 6.9 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 4H).	503.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 6.3 Hz, 7H), 1.91 (s, 3H), 1.83 (dt, J = 18.0, 6.5 Hz, 4H).	481.2
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.82 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.43 (dt, J = 18.4, 6.6 Hz, 4H), 1.83 (dq, J = 12.9, 6.8 Hz, 4H).	485.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.59 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.44 (dt, J = 16.9, 6.5 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.84 (dq, J = 18.5, 7.0 Hz, 4H).	499.2

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.44 (dt, J = 19.8, 6.5 Hz, 4H), 3.33 (s, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.84 (dq, J = 18.4, 6.7 Hz, 3H).	517.35
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-シクロペンチル-N-メチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 4H), 6.33 - 5.71 (s, 3H), 5.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.99 - 3.92 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.90 - 1.58 (s, 6H), 1.57 - 1.33 (s, 2H).	509.4
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-シクロペンチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 6.31 - 5.45 (s, 4H), 4.22 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.53 (q, J = 11.7, 8.4 Hz, 4H).	495.35
N-(4-(5-(4-(2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.58 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.08 - 2.02 (m, 4H), 1.92 (s, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 6H).	521.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(アゼパン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 4H), 5.93 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.70 (s, 2H), 1.55 (s, 6H).	509.4
N-(4-(5-(4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.15 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.76 (td, J = 7.8, 3.7 Hz, 2H).	507.40
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(2-オキソピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.2, 5.8 Hz, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.67 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.87 (tt, J = 11.7, 6.3 Hz, 4H).	509.25
N-(4-(5-(4-(3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 5.95 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.08 (s, 1H), 1.95 (s, 4H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.06 (s, 2H), 0.64 (s, 1H), 0.21 (s, 1H).	507.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(5-(4-(2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.2, 4.2 Hz, 4H), 6.25 - 5.70 (s, 3H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.02 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.83 - 1.55 (m, 1H), 1.35 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 0.37 (s, 1H).	507.4
N-(4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)シクロペンタンカルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.76 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.85 (ddd, J = 14.1, 8.3, 4.3 Hz, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 4H), 1.61 - 1.51 (m, 2H).	495.20
N-(4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)-N-メチルシクロペンタンカルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 - 7.62 (m, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 6H), 5.78 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.17 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.94 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.65 - 1.30 (s, 9H).	509.30
N-(4-(5-(4-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.2, 4.4 Hz, 4H), 6.25 - 5.75 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.95 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.38 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.69 - 1.51 (m, 2H), 0.65 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 0.08 (q, J = 4.3 Hz, 1H).	493.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(5-(4-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 12.8, 7.8 Hz, 2H), 7.26 (dt, J = 8.2, 4.5 Hz, 4H), 6.04 (s, 1H), 5.92-5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 5H), 3.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.81 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.76 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 0.54 (d, J = 3.4 Hz, 4H).	507.45
N-(4-(5-(4-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 5.95 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.96 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.31-3.21 (s, 1H), 3.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.95 (s, 4H), 1.60 (s, 1H), 0.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H).	493.40
N-(4-(5-(4-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 4H), 6.25 - 5.72 (s, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.06 (d, J = 17.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.72 (dd, J = 18.0, 9.0 Hz, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.51 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.85 - 1.64 (m, 2H).	523.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(3-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.36 - 7.22 (m, 6H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.62 (s, 4H), 2.96 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.78 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.42 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.17 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 0.77 (s, 3H).	509.40

10

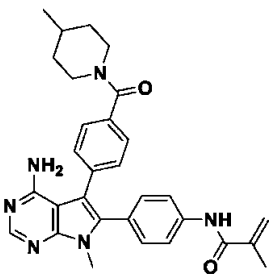
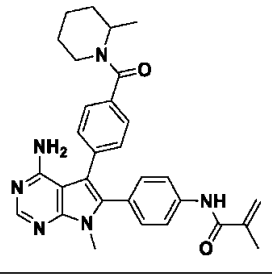
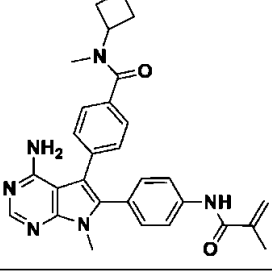
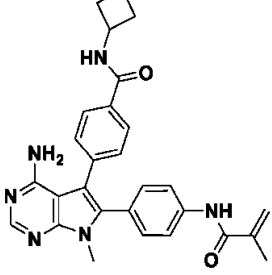
20

30

40

50

【表 2 - 5 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 5.95 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.61 (s, 4H), 2.99 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.14 - 1.07 (m, 1H), 1.05 (s, 1H), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	509.3
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(2-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.62 (dd, J = 19.7, 7.5 Hz, 5H), 1.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	509.4
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-シクロブチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 6H), 5.97 (s, 0H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.22 (dq, J = 12.2, 9.4 Hz, 2H), 1.95 (s, 5H), 1.60 (s, 1H).	495.35
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-シクロブチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 5.92 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.40 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.20 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.95 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.65 (td, J = 10.7, 9.4, 6.1 Hz, 2H).	481.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.22 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.95 (s, 4H), 1.80 (d, J = 10.6 Hz, 1H).	481.20
N-(4-(5-(4-(5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (s, 6H), 5.79 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.60 (s, 2H), 1.46 (s, 2H), 0.46 (s, 1H), 0.29 (s, 2H), 0.11 (s, 1H).	521.40
N-(4-(5-(4-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 4H), 6.25 - 5.75 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.85 - 3.35 (s, 7H), 1.95 (s, 3H), 1.35 (s, 4H), 0.35 (s, 4H).	521.4
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-オキソイソインドリン-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	439.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.79 (td, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 5H), 1.75 - 1.65 (m, 4H), 1.58 (q, J = 6.0, 3.6 Hz, 2H).	468.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(シクロペンチルメトキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.28 (dq, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.76 (ddd, J = 11.9, 9.2, 4.7 Hz, 2H), 1.65 - 1.47 (m, 4H), 1.39 - 1.26 (m, 2H).	482.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(オクタヒドロ-1H-イソインドール-2-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.74 (s, 3H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.26 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.25 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.49 (d, J = 9.3 Hz, 5H), 1.33 - 1.26 (m, 3H).	535.50
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(フルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).	513.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 5.96 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.44 (s, 2H).	525.45
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 4H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 5.96 (s, 1H), 5.80 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	503.20
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.09 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.08 (td, J = 9.9, 6.3 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	509.35
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 4H), 5.94 (s, 0H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.25 (s, 1H).	485.35
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 5.80 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H).	499.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-アミノ-5-(4-(3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.00 (dq, J = 4.2, 2.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.31 - 1.89 (m, 5H).	511.4
(S)-N-(4-(4-アミノ-5-(4-(3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 7.9, 5.6 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 4H), 5.93 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 32.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.51 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 5H).	511.45
N-(4-(5-(4-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 11.2, 8.1 Hz, 2H), 7.29 (dq, J = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.71 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.55 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 11.3, 1.7 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 3H), 1.80 (q, J = 12.8, 10.8 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.52 (d, J = 9.7 Hz, 1H).	507.40
N-(4-(5-(4-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.28 (q, J = 8.1 Hz, 6H), 5.94 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.12 (s, 1H), 1.95 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.60 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 1H).	521.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(1-シクロプロピル-2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 5.79 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.63 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.58 - 3.39 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 0.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 0.48 - 0.42 (m, 1H), 0.38 - 0.13 (m, 3H).	511.40
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 5.80 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	505.40
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-(ピリミジン-2-イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.25 - 7.08 (m, 7H), 5.82 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 5.56 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 1.97 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.24 (s, 1H).	519.25
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 9.6, 3.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.95 (s, 3H).	511.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(5-(4-(2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 5.95 (s, 1H), 5.80 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.33 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 1.47 (s, 1H), 1.33 (s, 1H).	493.25
N-(4-(5-(4-(2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 10.2, 8.2 Hz, 4H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.05 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.87 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 1.68 - 1.64 (m, 4H).	521.4
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.72 (s, 4H), 3.70 (s, 5H), 3.55 (s, 1H), 3.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.04 (d, J = 1.6 Hz, 3H).	523.4
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.1, 3.7 Hz, 4H), 5.80 (s, 2H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	535.45

10

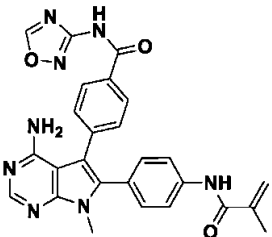
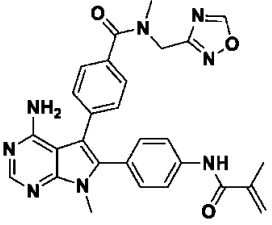
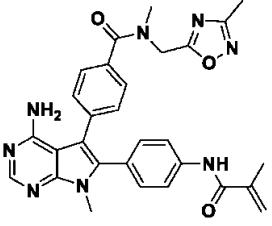
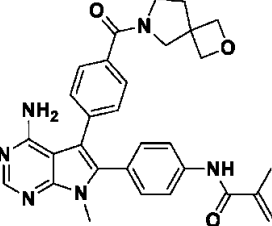
20

30

40

50

【表 2 - 6 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- (1,2,4-オキサジア ゾール-3-イル)ベン ズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	495.2
N-((1,2,4-オキサ ジアゾール-3-イル) メチル)-4-(4-アミノ -6-(4-メタクリルアミ ドフェニル)-7-メチ ル-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-5-イ ル)-N-メチルベン ズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 5.97 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	523.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-メ チル-N-((3-メチル- 1,2,4-オキサジアゾ ール-5-イル)メチ ル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	537.45
N-(4-(5-(4-(2-オ キサ-6-アザスピロ [3.4]オクタン-6-カ ルボニル)フェニル)- 4-アミノ-7-メチル- 7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)メタクリル アミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 3.5 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 5.96 (s, 1H), 5.80 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.7, 6.8 Hz, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.14 (dt, J = 12.1, 7.0 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	523.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-{4-[4-アミノ-5-(4-{6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル}フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル}-2-メチルプロパ-2-エナミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 6.80 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.43 (dd, $J = 11.9, 5.6$ Hz, 5H), 2.03 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.89 (dd, $J = 18.8, 5.4$ Hz, 8H).	521.45
N-(4-(5-(4-(3-アザビシコ[3.2.0]ヘプタン-3-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 5.80 (s, 2H), 5.53 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (s, 5H), 2.91 (s, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.60 (s, 2H).	507.40
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ベンズアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.26 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 4H), 5.79 (s, 1H), 5.56 - 5.50 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.54 (s, 1H).	525.45
N-{4-[4-アミノ-7-メチル-5-(4-{1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル}フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル}-2-メチルプロパ-2-エナミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 5.91 (s, 3H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H).	509.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 6 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(3-(テトラヒドロフラン-3-イル)アゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.6 Hz, 4H), 5.93 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.20 - 3.90 (m, 2H), 3.73 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 3.61 (s, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.59 (s, 1H), 1.95 (s, 4H), 1.45 (s, 1H).	537.35
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N-メチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 4H), 6.05 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.01 - 2.69 (m, 7H), 1.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H).	531.40
4-(6-(4-アクリルアミドフェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチルシクロヘキサン-1-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.49 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.60 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 2.45 (s, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.83 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 4H).	433.35
4-(6-(4-アクリルアミドフェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-シクロペンチルシクロヘキサ-3-エンカルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 3H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.83 - 5.75 (m, 2H), 3.99 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.19 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.62 (s, 4H), 1.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 1H), 1.32 (s, 1H).	485.2

10

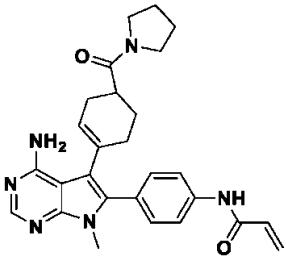
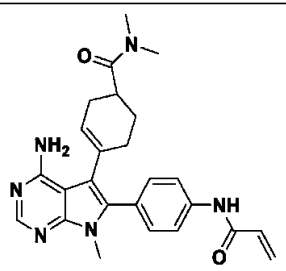
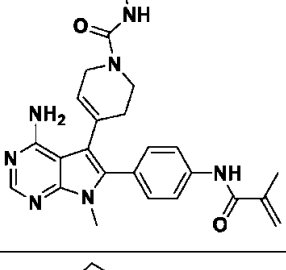
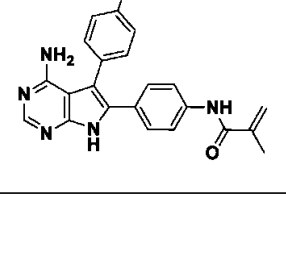
20

30

40

50

【表 2 - 6 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.83 - 5.73 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.51 (dt, J = 10.0, 6.6 Hz, 1H), 3.43 (dt, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 2.82 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.89 (s, 4H), 1.76 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 6.1 Hz, 2H).	471.2
4-(6-(4-アクリルアミドフェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N,N-ジメチルシクロヘキサ-3-エンカルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.83 - 5.73 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.27 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.83 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	445.2
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 6.34 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.57 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.97 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.95 (s, 2H).	446.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 1.94 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.32 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 1H).	503.15

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H).	500.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 3H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H).	466.30
N-(4-(5-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.28 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	464.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 5.4, 3.1 Hz, 3H), 7.30 - 7.18 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	478.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.12 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 6.57 - 6.37 (m, 1H), 6.31-6.11 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).	452.15

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 5.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.85 - 5.77 (m, 3H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.1 Hz, 3H).	480.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.1 Hz, 3H).	478.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.07 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	478.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).	478.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-((1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)-4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.16 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	509.30
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(2-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 6H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 16.0 Hz, 3H), 1.50 (s, 2H), 1.36 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 7.0 Hz, 3H).	509.45
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(2-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 6H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	509.45
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 5.91 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (td, J = 8.7, 6.7 Hz, 2H), 3.71 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 4H).	497.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- (2,2-ジフルオロエ チル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.84 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.33 - 5.63 (m, 4H), 5.53 (s, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.95 (s, 3H).	491.15
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(2- ヒドロキシ-2-メチ ルプロピル)ベンズ アミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.24 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 6H).	499.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(2- メトキシ-2-メチル プロピル)ベンズアミ ド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H).	513.50
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-メ チル-N-(2,2,2-トリ フルオロエチル)ベ ンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.27 (dd, J = 13.3, 8.2 Hz, 4H), 5.98 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	523.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(オ キセタン-3-イル)ベ ンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 9.08 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 4H), 5.92- 5.79 (s, 2H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.99 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 7.5, 6.3 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.1 Hz, 3H).	483.35
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-イ ソブチルベンズアミ ド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 11.2, 8.4 Hz, 4H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.83 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	483.40
N-(4-(4-アミノ-5- (4-(N-シクロペンチ ルスルファモイル)フ ェニル)-7-メチル- 7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)メタクリル アミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 4H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.96 (s, 0H), 5.78 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.37 (s, 2H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H).	531.35
N-(4-(4-アミノ-5- (4-(N-(2-ヒドロキシ シ-2-メチルプロピ ル)スルファモイル) フェニル)-7-メチル- 7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)メタクリル アミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (t, J = 8.3 Hz, 4H), 7.45 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.66 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.03 (s, 6H).	535.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.74 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	545.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(N-イソブチルスルファモイル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 4H), 7.55 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.58 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 0.78 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	519.40
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(N-(オキセタン-3-イル)スルファモイル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 4H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 5.97 (m, 2H), 5.82 - 5.77 (m, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 7.6, 5.6 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	519.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(N-シクロペンチルスルファミドイル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.90 (br, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.40 - 3.60 (m, 1H), 1.94 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.49 (s, 4H), 1.33 (s, 2H), 1.15 (s, 2H).	530.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-スルホニミドイル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.79 (s, 3H), 5.56 - 5.50 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.06 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.61 - 1.53 (m, 4H).	516.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(N-シクロペンチル-N-メチルスルファモイル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 4H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.78 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 4.17 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.52 (q, J = 5.0, 4.5 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 11.8 Hz, 4H), 1.32 - 1.23 (m, 2H).	545.40
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 5.83 - 5.78 (m, 1H), 5.54 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	559.40
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(シクロペンチルメチルスルホニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 2.10 (hept, J = 7.5 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.54 (qd, J = 9.4, 8.0, 3.0 Hz, 2H), 1.45 (qt, J = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 1.16 (dq, J = 11.8, 7.7 Hz, 2H).	530.4

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 2.73 - 2.58 (m, 2H), 1.95 (s, 3H).	544.3
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-5-イル)-N-(2-メトキシシクロペンチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 12.1, 8.1 Hz, 4H), 5.92 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.18 (dd, J = 11.6, 6.3 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.88 (dq, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 0H), 1.58 (s, 2H), 1.52 (dq, J = 14.1, 7.4, 6.3 Hz, 1H).	525.40
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-5-イル)-N-(2-ヒドロキシシクロペンチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.65 (p, J = 7.8, 6.8 Hz, 2H), 1.47 (dd, J = 13.4, 7.0 Hz, 2H).	511.25
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(N-(2-メトキシシクロペンチル)スルファモイル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 4H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.94 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.76 - 1.57 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 3H), 1.21 (dt, J = 12.2, 6.4 Hz, 1H).	561.45

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(N-(2-ヒドロキシシクロペンチル)スルファモイル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.75 (dt, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.49 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.35 (dt, J = 11.7, 5.7 Hz, 1H), 1.11 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H).	547.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(N-(シクロブチル)スルファモイル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 4H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (d, J = 8.3 Hz, 0H), 3.32 (s, 1H), 1.94 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.40 (m, 2H).	517.35
(R)-4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 3H), 3.56 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 4H).	497.20
(S)-4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.23 (s, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 5.87 - 5.77 (m, 1H), 5.54 (dt, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 4.59 (ddt, J = 8.0, 6.0, 4.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (td, J = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (d, J = 1.3 Hz, 4H).	497.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 7 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- (3,3,3-トリフルオロ -2-ヒドロキシプロピ ル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 6.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	539.20
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- (3-フルオロオキセ タン-3-イル)メチル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 3.4 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	515.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- (テトラヒドロフラン -3-イル)メチル)ベ ンズアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.40 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.39 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.95 (td, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 8.9, 6.9 Hz, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 4H), 3.66 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 7.2, 5.3 Hz, 2H), 2.63 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 4H), 1.78 - 1.66 (m, 1H).	511.20
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- (1-ヒドロキシシク ロプロピル)メチル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.38 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 5.80 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 5.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 0.55 (q, J = 2.2 Hz, 4H).	497.40

10

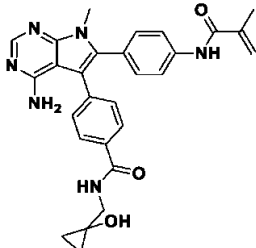
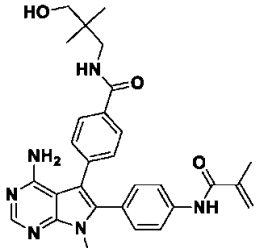
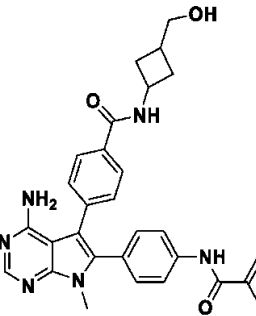
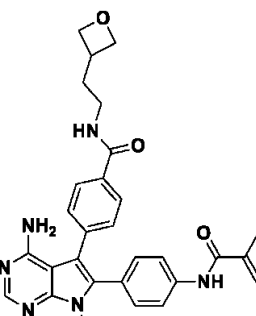
20

30

40

50

【表 2 - 80】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- ((1-ヒドロキシシク ロプロピル)メチル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.38 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 5.80 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 5.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 0.55 (q, J = 2.2 Hz, 4H).	497.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(3- ヒドロキシ-2,2-ジメ チルプロピル)ベン ズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.38 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 6.07 - 5.75 (m, 2H), 5.53 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 4H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 0.83 (s, 6H).	513.30
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(3- (ヒドロキシメチル) シクロブチル)ベン ズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 5.79 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.27 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.36 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.82 - 1.70 (m, 1H).	511.30
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(2- (オキセタン-3-イ ル)エチル)ベンズア ミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 5.80 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.67 (dd, J = 20.8, 5.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.58 - 3.36 (m, 4H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 2.40 - 2.20 (m, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.64 (s, 1H).	511.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(ア ゼチジン-3-イルメ チル)ベンズアミド 2,2,2-トリフルオロ 酢酸塩		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.64 - 8.41 (m, 3H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 8.9, 7.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.01 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	496.25
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(3- オキサビシクロ [3.1.0]ヘキサン-6- イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 3.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 13.4 Hz, 5H), 2.59 (q, J = 2.9 Hz, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.87 (s, 2H).	509.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- ((1-メトキシシクロ ブチル)メチル)ベン ズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.27 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 11.9, 8.1 Hz, 4H), 5.80 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.96 (d, J = 9.9 Hz, 7H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 1H).	525.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(2- シアノ-2-メチルプロ ピル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.78 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.33 (s, 6H).	508.2

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(1- シクロプロピル-3-ヒ ドロキシプロパン- 2-イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 5.95 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 4.63 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.53 - 3.36 (m, 3H), 1.94 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.44 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.72 (s, 1H), 0.42 - 0.33 (m, 2H), 0.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H).	525.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(オ キセタン-3-イルメ チル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 5.92 (s, 1H), 5.80 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (dd, J = 6.9, 5.7 Hz, 2H), 3.16 (dq, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	497.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(シ アノメチル)ベンズア ミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.18 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	466.35
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(テ トラヒドロ-2H-ピラ ン-3-イル)ベンズア ミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 4H), 5.91 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 10.7, 9.5 Hz, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 4H), 1.69 (s, 1H), 1.58 (t, J = 9.3 Hz, 2H).	511.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(オ キセタン-2-イルメ チル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 5.91 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	497.35
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(2- ヒドロキシエチル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 11.7, 8.3 Hz, 4H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H).	471.35
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(3- ヒドロキシプロピル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 5.91 (s, 0H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.67 (p, J = 6.6 Hz, 2H).	485.35
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(3- メトキシプロピル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.40 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.51 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (q, J = 5.8 Hz, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.09 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 2H).	499.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(1,3-ジフルオロプロ パン-2-イル)ベン ズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.53 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	505.20
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(ピ ロリジン-3-イル)ベン ズアミド 2,2,2-トリ フルオロ酢酸塩		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.60 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.55 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.50 (hept, J = 6.0, 5.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (ddt, J = 28.8, 12.4, 6.4 Hz, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.01 (dt, J = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	496.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(シ クロプロピルメチル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 7.2, 3.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 5.92 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.72 (ddd, J = 9.6, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 1.94 (d, J = 1.4 Hz, 3H).	481.35
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(1-(メトキシメチル)シ クロブチル)ベンズ アミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 5.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 3.61 (d, J = 1.4 Hz, 5H), 3.31 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.85 (dd, J = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H).	525.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(3- フルオロシクロブチ ル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 7.2, 3.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 5.92 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.72 (ddd, J = 9.6, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 1.94 (d, J = 1.4 Hz, 3H).	499.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- ((3-ヒドロキシシク ロブチル)メチル)ベン ズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 10.3, 8.3 Hz, 4H), 5.79 (s, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.25 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (p, J = 7.6, 7.1 Hz, 2H), 1.95 - 1.90 (s, 4H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.24 (s, 0H).	511.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- ((1-シアノシクロブ ロピル)メチル)ベン ズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.42 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.94 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.21 (q, J = 3.9, 2.9 Hz, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 2H).	506.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(3- ヒドロキシシクロブ チル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.27 (td, J = 8.7, 2.2 Hz, 4H), 5.79 (s, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 5.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 4H).	497.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(1- ヒドロキシプロパン- 2-イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 5.89 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (dt, J = 11.2, 5.8 Hz, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	485.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- ((1-(ヒドロキシメチ ル)シクロプロピル) メチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.37 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.51 - 3.43 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 0.60 - 0.49 (m, 4H).	511.30
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- ((4-メチルモルホリ ン-3-イル)メチル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.23 (dd, J = 11.3, 9.3 Hz, 1H), 3.13 (dt, J = 13.3, 6.4 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.94 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	540.30
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(2- フルオロエチル)ベ ンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.68 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 16.5, 8.1 Hz, 4H), 5.80 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.59 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 1.95 (s, 3H).	473.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(2- アミノエチル)-N- (2,2,2-トリフルオロ エチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 (s, 3H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 19.9, 8.0 Hz, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.68 (m, 5H), 3.08 (s, 2H), 1.94 (d, J = 1.5 Hz, 3H).	552.2
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- (1-ヒドロキシシク ロブチル)メチルペ ンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.31 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 5.92 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.89 (dd, J = 11.6, 8.9 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.48 (q, J = 9.2 Hz, 1H).	511.40
N-(4-(4-アミノ-5- (3-フルオロ-4-((6- メチルピリジン-2-イ ル)オキシ)フェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-6-イル)フェニ ル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (s, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 3H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).	509.30
N-(4-(4-アミノ-5- (3-(2-メトキシエト キシ)-4-((6-メチル ピリジン-2-イル)オ キシ)フェニル)-7-メ チル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン- 6-イル)フェニル)メ タクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.88 (dd, J = 5.6, 3.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	565.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 8 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)ピリミジン-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.91 - 7.64 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	493.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.33 (m, J = 8.6, 2.3 Hz, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.12 (s, 0H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	510.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 4H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	492.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(5-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.50 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 6.2 - 5.67 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	492.20

10

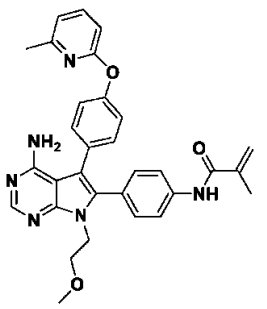
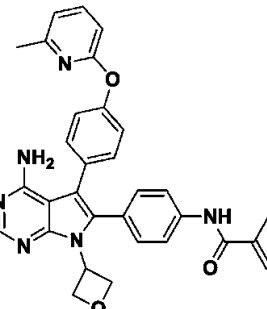
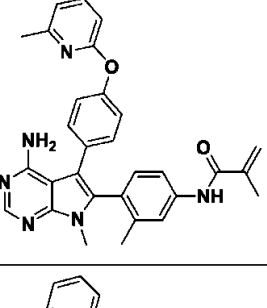
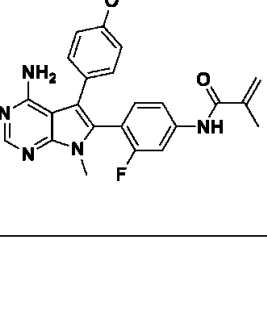
20

30

40

50

【表 2 - 8 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-(2-メトキシエチル)-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.82 - 5.77 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	535.25
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-(オキシタン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 4H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.63 - 5.51 (m, 2H), 5.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.61 (dd, J = 7.9, 6.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.6 Hz, 3H).	533.2
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.52 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.97 - 1.91 (m, 6H).	505.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	509.50

10

20

30

40

50

【表 2 - 9 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	505.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メトキシフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 - 6.93 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.33 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.5 Hz, 3H).	521.10
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 23.5, 8.5 Hz, 3H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	509.50
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-アミノピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.05 - 5.97 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	492.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 9 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-シアノピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 4H), 7.26 - 7.08 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.58 - 5.45 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	502.20
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 5H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	507.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メトキシメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.33 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	521.25
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 3H), 7.33 - 7.19 (m, 4H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 6.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.26 - 5.68 (m, 1H), 5.57 - 5.43 (m, 1H), 3.62 (s, 5H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	507.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 9 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(メトキシメチル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 - 7.58 (m, 3H), 7.35 - 7.20 (m, 4H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.31 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H).	521.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.21 (s, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 7.40 (s, 4H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).	482.25
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.40 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.09 (t, J = 1.3 Hz, 3H)	537.35
N-((1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 5.91 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	523.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 9 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-メ チル-N-((5-メチル- 1,2,4-オキサジアゾ ール-3-イル)メチ ル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	537.2
(R)-4-(4-アミノ-6- (4-メタクリルアミド フェニル)-7-メチル- 7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-5-イル)- N-(1-シクロプロピ ル-2-メトキシエチ ル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 5.79 (s, 3H), 5.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 4H), 3.48 (qd, J = 9.9, 6.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.95 (dd, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 0.45 (dt, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 0.37 - 0.22 (m, 3H).	525.30
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(2- ヒドロキシ-2-メチ ルプロピル)-N-メチ ルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.35 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.09 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.01 (s, 1H).	513.45
N-(4-(4-アミノ-7- メチル-5-(4-((6-メ チルピリジン-2-イ ル)オキシ)フェニ ル)-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-6-イ ル)-2-(メトキシメチ ル)フェニル)メタクリ ルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 - 7.63 (m, 2H), 7.51 - 7.18 (m, 4H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.54 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.33 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H).	535.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 9 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 3H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.54 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.99 (s, 3H).	548.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(5-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)ピラジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 31.7, 8.0 Hz, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.59 - 7.28 (m, 4H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).	493.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-シアノ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.92 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	516.20
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-5-イル)-2-フルオロ-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.23 (s, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J_1 = 11.6 Hz, J_2 = 1.2 Hz, 1H), 5.82 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.55 (m, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 2H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.33 - 2.30 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.97 - 1.96 (m, 1H).	515.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 9 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)シアナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).	448.20
5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリミジン-2-カルボニトリル		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.10 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).	435.20
(S)-N-(4-(4-アミノ-5-(1-(4-(ジメチルアミノ)-2-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.87 - 5.85 (m, 2H), 5.57 - 5.56 (m, 1H), 5.39 - 5.37 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H).	495.40
(R)-N-(4-(4-アミノ-5-(1-(4-(ジメチルアミノ)-2-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.15 (s, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.87 - 5.85 (m, 2H), 5.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.39 - 5.37 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.47 - 2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 1H).	495.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 9 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 18.0, 8.2 Hz, 3H), 5.80 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.43 (s, 7H), 1.95 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.88 - 1.68 (m, 4H).	495.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 3H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.43 (dt, J = 17.2, 6.6 Hz, 4H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.83 (dt, J = 17.8, 7.4 Hz, 4H).	499.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.63 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.43 (d, J = 21.0 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.88 - 1.68 (m, 4H).	495.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メトキシフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 6.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.54 - 5.48 (m, 1H), 3.67 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 3.44 (dt, J = 18.4, 6.6 Hz, 4H), 1.96 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 4H).	511.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 9 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-メ チル-N-(1-メチル- 2-オキソピロリジン- 3-イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.58 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 13.3 Hz, 6H), 2.16 (s, 2H), 1.95 (s, 3H).	538.35
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(1- メチル-2-オキソピ ロリジン-3-イル)ベ ンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.57 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 1.94 (s, 4H).	524.30
N-(4-(4-アミノ-7- メチル-5-(6-(ピロリ ジン-1-カルボニル) ピリジン-3-イル)- 7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)メタクリル アミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 1.9, 1.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 4H), 7.33 - 7.16 (m, 2H), 6.09 (s, 2H), 5.86 - 5.76 (m, 1H), 5.54 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 10.6 Hz, 5H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.83 (dq, J = 5.1, 3.7, 1.7 Hz, 4H).	482.35
(R)-N-(4-(4-アミノ -5-(4-(2-(メトキシ メチル)ピロリジン- 1-カルボニル)フェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-6-イル)フェニ ル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 4H), 5.80 (s, 2H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.50 - 3.35 (m, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.70 (s, 1H).	525.40

10

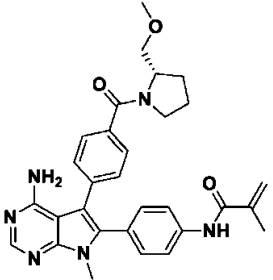
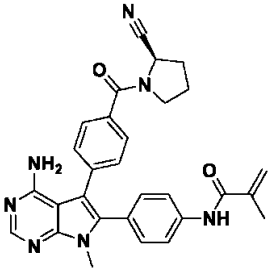
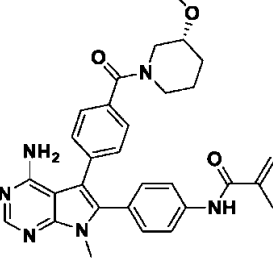
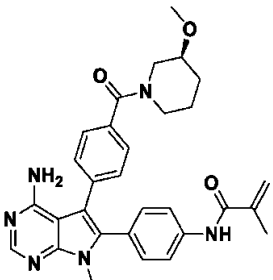
20

30

40

50

【表 2 - 9 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-アミノ-5-(4-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 4H), 5.95 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.04 (s, 0H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.70 (s, 1H).	525.45
(R)-N-(4-(4-アミノ-5-(4-(2-シアノピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 4H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.18 (dq, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 5H).	506.20
(R)-N-(4-(4-アミノ-5-(4-(3-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 8.3, 6.1 Hz, 4H), 6.14 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 1.94 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.42 (s, 1H).	525.35
(S)-N-(4-(4-アミノ-5-(4-(3-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 5.95 (s, 0H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.97-3.63 (m, 4H), 3.62-3.31 (m, 3H), 3.29-3.13 (m, 3H), 2.98 (s, 1H), 1.94 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.85 (s, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.41 (s, 1H).	525.45

10

20

30

40

50

【表 2 - 9 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-2-メ トキシ-N-(テトラヒ ドロフラン-3-イル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.19 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.82 (td, J = 10.2, 9.7, 6.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (td, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 8.9, 4.0 Hz, 1H), 2.15 (dq, J = 12.6, 7.6 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 1H).	527.30
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-(オキセタン- 3-イル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン- 5-イル)-2-メトキシ -N-(テトラヒドロフ ラン-3-イル)ベンズ アミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.59 - 5.51 (m, 2H), 5.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.81 (td, J = 10.1, 9.6, 6.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.54 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.14 (dq, J = 14.6, 7.6 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.84 (s, 1H).	569.40
N-(4-(4-アミノ-5- (4-(2-シアノピロリ ジン-1-カルボニル) フェニル)-7-メチル- 7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)メタクリル アミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 13.0, 8.2 Hz, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.94 (d, J = 1.5 Hz, 3H).	506.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- (1,3-ジフルオロプロ パン-2-イル)-N- メチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 5H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.95 - 4.30 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 5H), 3.62 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	519.4

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(2- (ジメチルアミノ)エ チル)-N-(2,2,2-トリ フルオロエチル)ベン ズアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.41 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.5, 5.7$ Hz, 3H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.83 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.24 - 2.05 (m, 9H).	580.3
N-(4-(4-アミノ-5- (4-(2-(メトキシメチ ル)ピペリジン-1-カル ボニル)フェニル)- 7-メチル-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン -6-イル)フェニル)メ タクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 4H), 5.94 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (s, 4H), 2.94 (s, 1H), 1.94 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.57 (s, 4H), 1.38 (s, 1H).	539.25
5-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(シ クロブチルメチル)ピ コリンアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.95 (s, 4H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H).	496.30
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(シ クロブチルメチル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.42 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 10.3, 8.3$ Hz, 4H), 5.91 - 5.80 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.82 (p, $J = 7.2, 6.3$ Hz, 2H), 1.71 (p, $J = 8.6, 7.8$ Hz, 2H).	495.25

10

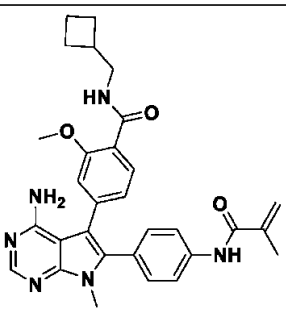
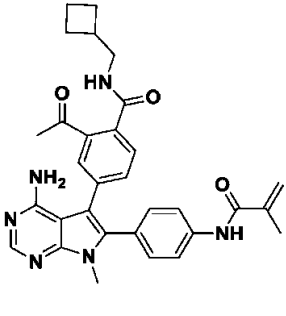
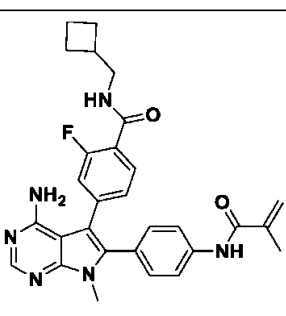
20

30

40

50

【表 2 - 1 0 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(シ クロブチルメチル)- 2-メトキシベンズア ミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.34 - 3.26 (m, 5H), 2.00 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.1- 1.73 (ddd, J = 17.0, 8.4, 4.5 Hz, 3H).	525.30
2-アセチル-4-(4-ア ミノ-6-(4-メタクリル アミドフェニル)-7-メ チル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン- 5-イル)-N-(シクロ ブチルメチル)ベン ズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 2.74 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 4H), 1.51 (s, 3H).	537.4
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(シ クロブチルメチル)- 2-フルオロベンズア ミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.25 (dt, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 1.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 7.0, 5.8 Hz, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 5H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 2H).	513.2

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-2-フ ルオロ-N-(2-メトキ シ-2-メチルプロピ ル)ベンズアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (q, J = 4.3, 2.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 5.80 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H).	531.3
5-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N-(2- メトキシ-2-メチル プロピル)ピコリンア ミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.91 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.36 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H).	514.40
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- (1-メチル-1H-ピラ ゾール-3-イル)メチ ル)ベンズアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 6.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.39 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.29 (s, 1H).	521.25
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- (テトラヒドロフラン -2-イル)メチル)ベ ンズアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (s, 1H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.97 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 1H).	511.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミ ジン-5-イル)-N- ((1-メチルピロリジ ン-2-イル)メチル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 5.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (dt, J = 12.9, 5.0 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.34 (s, 4H), 2.17 (s, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.85 (s, 1H), 1.63 (s, 3H).	524.3
N-(4-(4-アミノ-7- メチル-5-(4-(1-メ チル-1H-ピラゾ ール-3-イルオキシ) シクロヘキサ-1-エニ ル)-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-6-イ ル)フェニル)メタク リルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.68 (dd, J = 11.6, 3.0 Hz, 2H), 5.58 - 5.53 (m, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.33 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 4H), 1.89 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H).	484.4
(R)-N-(4-(4-アミノ -7-メチル-5-(4-(1- メチル-1H-ピラゾ ール-3-イルオキシ) シクロヘキサ-1-エ ニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン- 6-イル)フェニル)メ タクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 5.83 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.72 - 5.64 (m, 2H), 5.56 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.78 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.89 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 1H).	484.3
(S)-N-(4-(4-アミノ -7-メチル-5-(4-(1- メチル-1H-ピラゾ ール-3-イルオキシ) シクロヘキサ-1-エ ニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン- 6-イル)フェニル)メ タクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.71 - 5.64 (m, 2H), 5.56 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.33 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 4H), 1.88 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H).	484.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(5-(4-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.17 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.8 Hz, 0H), 3.73 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.54 (s, 7H), 1.30 (s, 1H), 1.24 (s, 1H).	525.35
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 13.6, 5.3 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.98 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 5.3 Hz, 6H).	517.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((S)-2-メチルピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 5.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.98 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.81 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.51 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.20 (s, 2H), 1.08 - 0.98 (m, 2H).	513.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 105】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(5-フルオロピリミジン-2-イルオキシ)シクロヘキサ-1-エニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 5.83 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.74 - 5.67 (m, 1H), 5.55 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.67 - 2.63 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.98 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 2H).	500.2
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(シクロブチルメチル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.81 - 5.75 (m, 1H), 5.58 - 5.53 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.13 (dt, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 3.02 (dt, J = 13.0, 6.0 Hz, 1H), 2.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.98 - 1.86 (m, 4H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 4H), (m, 1H).	499.30
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 - 7.79 (m, 2H), 7.76 - 7.60 (m, 2H), 7.43 - 6.93 (m, 4H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.49 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.94 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).	501.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-メチルメタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.04 (p, J = 1.6 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.69 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	505.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-7-メチル-6-(4-(N-メチルメタクリルアミド)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 2H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.39 - 7.19 (m, 6H), 5.95 (s, 2H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.70 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H).	527.25
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2,6-ジフルオロ-N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.50 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.08 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H).	549.45
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-((3-フルオロオキシタン-3-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 5.80 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 20.1 Hz, 4H), 4.06 (d, J = 22.7 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	529.30
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.22 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 7.88 - 7.71 (m, 2H), 7.74 - 7.50 (m, 2H), 7.40 - 6.99 (m, 4H), 5.79 (s, 3H), 5.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.17 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 0.86 (s, 6H).	527.30

10

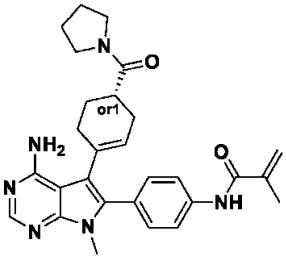
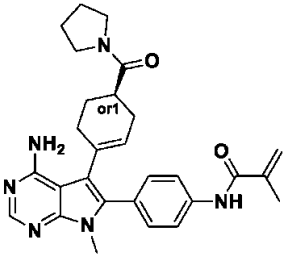
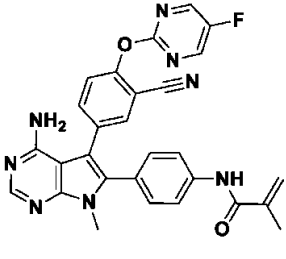
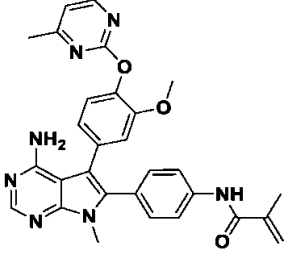
20

30

40

50

【表 2 - 1 0 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 2H), 1.98 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.88 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 4H), 1.77 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H).	485.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.51 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 2H), 1.98 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.88 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 4H), 1.77 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 6.2 Hz, 2H).	485.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-シアノ-4-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.55 - 7.53 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	521.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 2H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	528.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.80 (t, J = 1.1 Hz, 2H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	496.15
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)-3-メチルフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	528.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3,5-ジフルオロ-4-((5-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	528.15
N-(4-(4-アミノ-5-(3,5-ジフルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	520.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5-(ジメチルアミノ)ピリミジン-2-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 7.87 - 7.65 (m, 2H), 7.45 - 7.24 (m, 3H), 7.21 - 7.03 (m, 2H), 5.68 (d, J = 108.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 1.96 (s, 3H).	539.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5-メトキシピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	508.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-(ジメチルアミノ)-4-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.91 - 7.63 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 1H), 6.86 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	539.30
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((5-メトキシピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	526.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	514.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 5.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 6H).	534.25
N-(6-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.09 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.16 (m, 2H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	478.30
N-(4-(4-アミノ-5-(2-フルオロ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.40 - 7.21 (m, 3H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 3H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	509.25

10

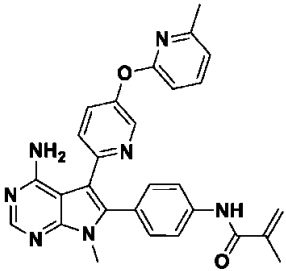
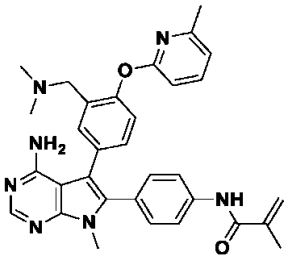
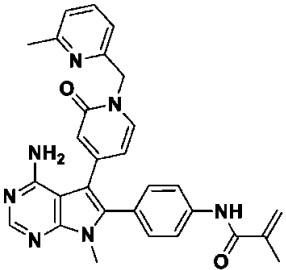
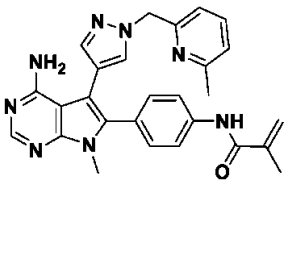
20

30

40

50

【表 2 - 1 1 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.67 - 6.60 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).	492.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 3H), 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 18.4, 7.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	548.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 6.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.97 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	506.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.84 - 5.79 (m, 1H), 5.56 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.98 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	479.35

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((S)-2-シアノピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 5.82 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.56 (s, 4H), 2.32 (s, 1H), 2.17 (ddd, J = 12.7, 11.5, 6.1 Hz, 1H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 5H).	524.2
(S)-N-(4-(4-アミノ-5-(4-(2-シアノピロリジン-1-カルボニル)-3-フルオロフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.96 (s, 4H).	524.40
4-(4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-((3-フルオロオキシetan-3-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.64 (s, 5H), 4.09 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	547.30
4-(4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.28 (s, 3H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	555.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-((1-シアノシクロプロピル)メチル)-N-メチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 6.04 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.29 (s, 2H), 1.16 (t, J = 13.2 Hz, 2H).	538.40
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 5.92 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.56 - 5.50 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.62 (s, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.62 (s, 0.5H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.82 (s, 0.5H), 1.60 (s, 0.5H), 1.31 (s, 0.5H).	525.35
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-イソブチル-N-メチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.03 - 1.85 (s, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).	497.3
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-((1-メトキシシクロプロピル)メチル)-N-メチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.23 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.86 (s, 1H), 2.04 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 0.88 (s, 1H), 0.82 (s, 1H), 0.73 (s, 1H), 0.52 (s, 1H).	525.45

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(5-(4-((1R,5S)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 6.05 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.96 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.70 (s, 1H), 0.77 (s, 2H).	511.30
N-(4-(5-(4-((1S,5R)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 6.03 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.14 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.96 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 1.70 (s, 1H), 0.77 (s, 2H).	511.30
N-(4-(5-(4-(2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 6.02 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.33 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.89 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 1.95 (s, 5H), 1.47 (s, 1H), 1.33 (s, 1H).	511.40
4-(4-アミノ-6-(2-フルオロ-4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-(オキサタン-3-イルメチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.6, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 5.82 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.22 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	529.30

10

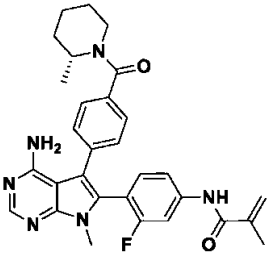
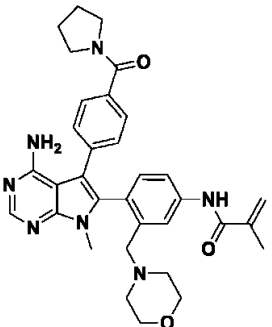
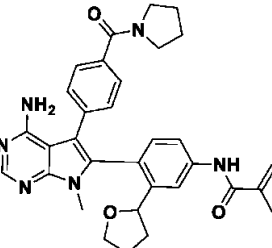
20

30

40

50

【表 2 - 1 1 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(2-メチルピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.55 (s, 5H), 2.98 (s, 1H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.51 (s, 1H), 1.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	527.40
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(モルホリノメチル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 3H), 3.15 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 5H), 1.83 (dt, J = 19.2, 6.4 Hz, 3H).	580.50
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド(アトロプ異性体 1)	 アトロプ異性体 1	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 13.8, 8.2 Hz, 3H), 5.86 - 5.81 (m, 1H), 5.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 3H), 1.96 (dq, J = 27.5, 6.8 Hz, 5H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.61 (dq, J = 12.7, 7.0 Hz, 1H), 1.34 (dq, J = 12.5, 8.1 Hz, 1H).	551.40

10

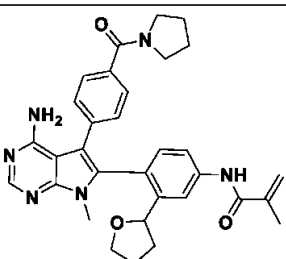
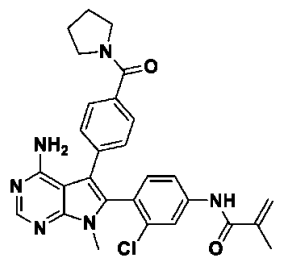
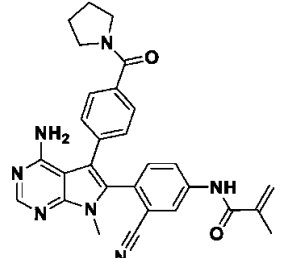
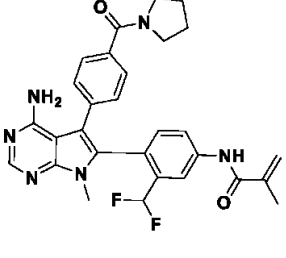
20

30

40

50

【表 2 - 1 1 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド(アトロプ異性体 1)	 アトロプ異性体 2	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 13.8, 8.2 Hz, 3H), 5.86 - 5.81 (m, 1H), 5.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 3H), 1.96 (dq, J = 27.5, 6.8 Hz, 5H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.61 (dq, J = 12.7, 7.0 Hz, 1H), 1.34 (dq, J = 12.5, 8.1 Hz, 1H).	551.40
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.83 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.42 (dt, J = 18.3, 6.6 Hz, 4H), 1.98 - 1.93 (m, 3H), 1.83 (dt, J = 18.7, 6.6 Hz, 4H).	515.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-シアノフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 4H).	506.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(ジフルオロメチル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.82 (dq, J = 19.2, 6.7 Hz, 4H).	531.25

10

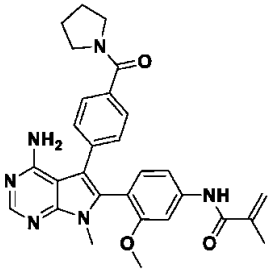
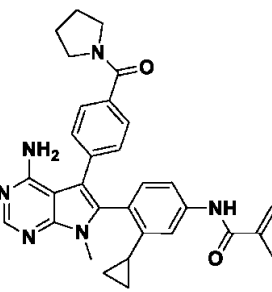
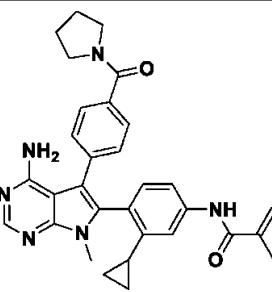
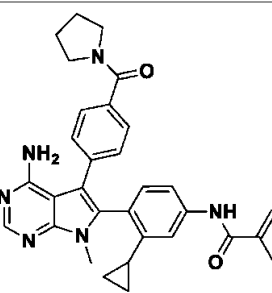
20

30

40

50

【表 2 - 1 1 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.81 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.47 (s, 4H), 3.45 - 3.37 (m, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.83 (dt, J = 17.0, 6.4 Hz, 4H).	511.40
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-シクロプロピルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.28 - 7.16 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 (dt, J = 17.2, 6.6 Hz, 4H), 1.94 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.83 (dq, J = 18.6, 6.8 Hz, 4H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 0.84 (ddt, J = 10.2, 8.7, 4.0 Hz, 1H), 0.72 - 0.52 (m, 2H), 0.44 - 0.34 (m, 1H).	521.4
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-シクロプロピルフェニル)メタクリルアミド	 アトロプ異性体 1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 (dt, J = 17.3, 6.6 Hz, 4H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.46 (td, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 0.84 (p, J = 4.9 Hz, 1H), 0.63 (ddt, J = 29.5, 9.2, 4.5 Hz, 2H), 0.39 (p, J = 4.8 Hz, 1H).	521.3
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-シクロプロピルフェニル)メタクリルアミド	 アトロプ異性体 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.16 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.55 - 5.50 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.47 - 3.38 (m, 4H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.83 (dq, J = 17.3, 6.5 Hz, 4H), 1.48 (td, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 0.85 (s, 1H), 0.66 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 0.58 (dt, J = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 0.43 - 0.36 (m, 1H).	521.3

10

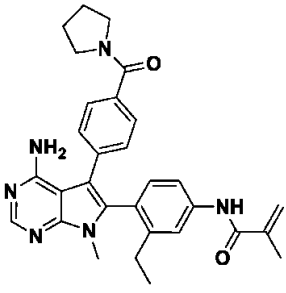
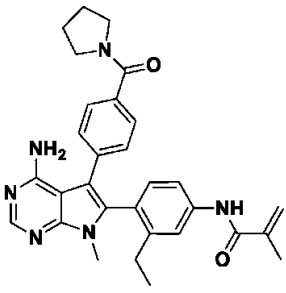
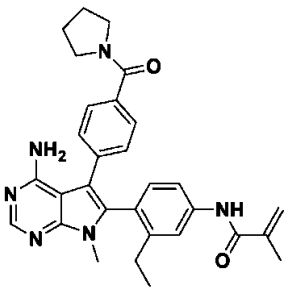
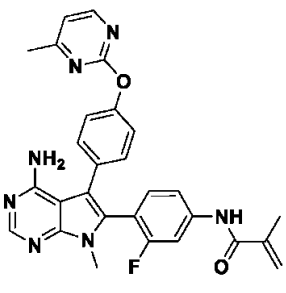
20

30

40

50

【表 2 - 1 1 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-エチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.19 - 5.79 (m, 3H), 5.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 7H), 2.29 (dt, J = 15.1, 7.4 Hz, 1H), 2.10 (dq, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.84 (dq, J = 18.9, 6.8 Hz, 4H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	509.3
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-エチルフェニル)メタクリルアミド	 アトロプ異性体 1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 7H), 2.30 (dt, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 2.10 (dq, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.85 (dq, J = 18.9, 6.8 Hz, 4H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	509.3
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-エチルフェニル)メタクリルアミド	 アトロプ異性体 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 7H), 2.30 (dt, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 2.10 (dq, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.82 (dq, J = 18.6, 6.6 Hz, 4H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	509.3
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.53 - 7.51 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 5.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	510.20

10

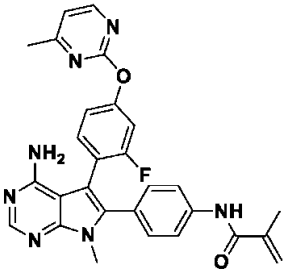
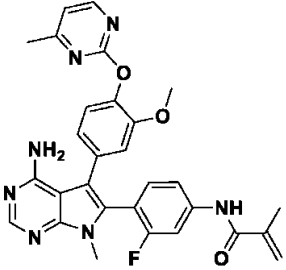
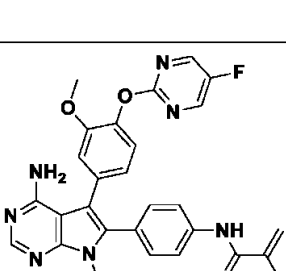
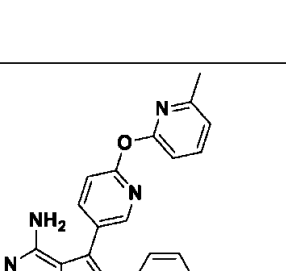
20

30

40

50

【表 2 - 1 1 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(2-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.09 - 7.07 (m, 1H), 5.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	510.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.55 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 2.39 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	540.25
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	526.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 7.42 - 7.24 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 14.6, 7.9 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	492.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(6-(5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 3H), 7.43 - 7.26 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 5.92 (d, J = 81.4 Hz, 3H), 5.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	497.25
N-(4-(4-アミノ-5-(5-(5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.84 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.98 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	497.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-メチル-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	540.25
N-(4-(5-((4R)-4-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.17 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.8 Hz, 0H), 3.73 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.54 (s, 7H), 1.30 (s, 1H), 1.24 (s, 1H).	525.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(5-((4S)-4-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.17 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.8 Hz, 0H), 3.73 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.54 (s, 7H), 1.30 (s, 1H), 1.24 (s, 1H).	525.30
(R)-4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.70 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.83 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.58 - 5.53 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.21 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 1.98 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.66 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.03 (d, J = 4.0 Hz, 6H).	517.25
(S)-4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.86 - 5.76 (m, 2H), 5.55 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.26 (d, J = 22.4 Hz, 2H), 1.98 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.24 (s, 0H), 1.03 (d, J = 4.0 Hz, 6H).	517.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.40 (s, 5H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.10 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.04 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.76 (s, 1H).	525.30
(R)-4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.40 (s, 5H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.10 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.04 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.76 (s, 1H).	525.30
N-(4-(5-(4-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 6.03 (s, 1H), 5.82 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.95 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 1.69 (s, 4H), 1.59 (s, 1H), 0.76 (s, 2H).	511.35
N-(4-(5-(4-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.3 - 3.2 (m, 2H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.54 (s, 2H), 0.68 - 0.59 (m, 1H), 0.07 (q, J = 4.3 Hz, 1H).	511.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((2-メチルピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	510.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((6-メチルピラジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.45 - 8.14 (m, 3H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.42 - 7.24 (m, 3H), 7.24 - 7.02 (m, 2H), 6.27 - 5.90 (m, 1H), 5.80 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	510.20
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(4-クロロピリミジン-2-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.21 - 5.90 (m, 1H), 5.581 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	530.20
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(4-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.88 (d, J = 54.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.81 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	546.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メトキシピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.24 (m, 3H), 7.20 (t, J = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	526.25
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((シアノピリミジン-2-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.4 Hz, 3H).	521.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.3, 5.4 Hz, 4H), 7.19 (dd, J = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 5.84 - 5.79 (m, 1H), 5.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	526.10
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-(メトキシメチル)ピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	540.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(5-フルオロ-4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.81 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.43 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	528.40
N-(4-(4-アミノ-5-(3-クロロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	526.15
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(3-メチル-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 5.80 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	506.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-(メトキシメチル)-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	536.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-シアノ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 3H), 7.53 (t, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	517.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-(ジメチルアミノ)-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 - 7.58 (m, 2H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	535.45
N-(4-(4-アミノ-5-(3-エトキシ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.81 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 3H), 1.96 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	536.45
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-5-メチル-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 - 7.69 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.09 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.84 - 6.77 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	536.45

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	528.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(3-メチル-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 12.4, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.5 Hz, 3H).	524.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.17 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 13.9, 5.3 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 13.8, 5.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.6 Hz, 3H).	540.40
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)メタクリルアミド アトロプ異性体 A		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.41 - 8.32 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 3H).	540.40

10

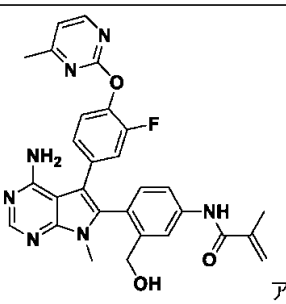
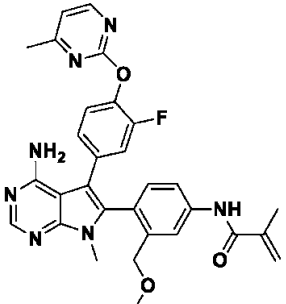
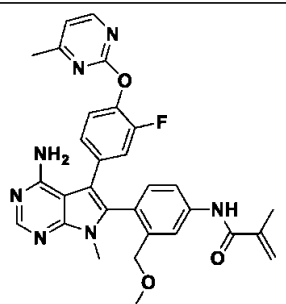
20

30

40

50

【表 2 - 1 2 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)メタクリルアミド	 アトプロ異性体 B	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.53 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 4.36 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.10 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).	540.45
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(メトキシメチル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.84 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.54 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.96 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).	554.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(メトキシメチル)フェニル)メタクリルアミド	 アトプロ異性体 A	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.10 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).	554.45

10

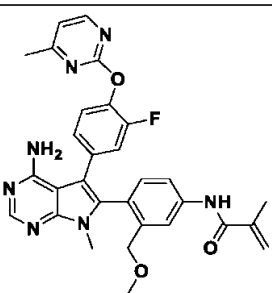
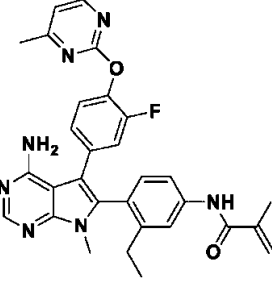
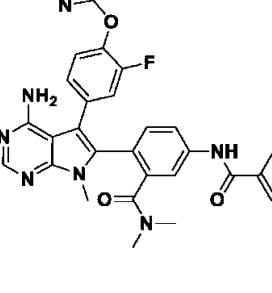
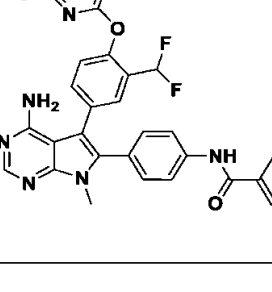
20

30

40

50

【表 2 - 1 2 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(メトキシメチル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.14 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 3H).	554.45
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-エチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (dd, J = 14.9, 7.2 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	538.25
2-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-5-メタクリルアミド-N,N-ジメチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	581.3
N-(4-(4-アミノ-5-(3-(ジフルオロメチル)-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.00 - 6.71 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).	542.2

10

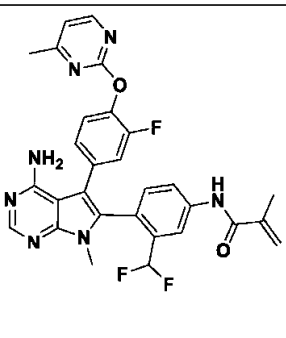
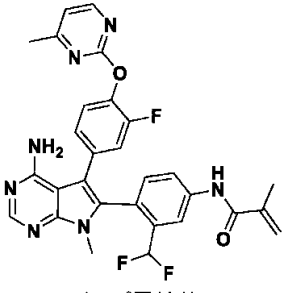
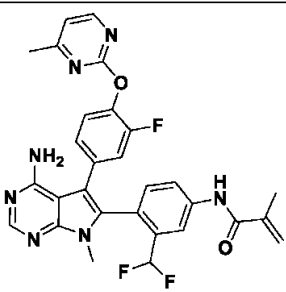
20

30

40

50

【表 2 - 1 3 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(ジフルオロメチル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.97 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H).	560.40
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(ジフルオロメチル)フェニル)メタクリルアミド アトロプ異性体 A		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.11 (dd, $J = 1.6, 0.9$ Hz, 3H).	560.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(ジフルオロメチル)フェニル)メタクリルアミド アトロプ異性体 B		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.56 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.11 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H).	560.40

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.4 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 3.15 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.95 (d, J = 5.1 Hz, 9H).	567.30
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	540.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.4 Hz, 6H).	524.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)メタクリルアミド アトロブ異性体 A		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (s, 6H).	524.25

10

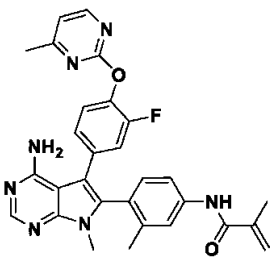
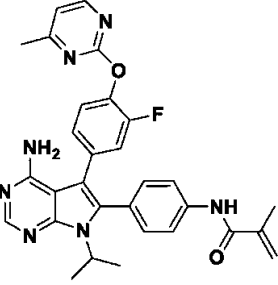
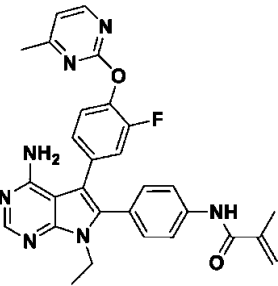
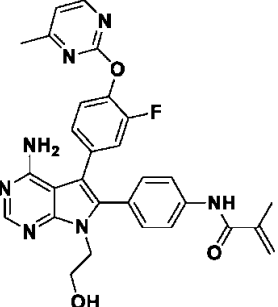
20

30

40

50

【表 2 - 1 3 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)メタクリルアミド	 アトロピン異性体 B	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (s, 6H).	524.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.33 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	538.2
N-(4-(4-アミノ-7-エチル-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.22 - 1.10 (m, 3H).	524.4
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-(2-ヒドロキシエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	540.40

10

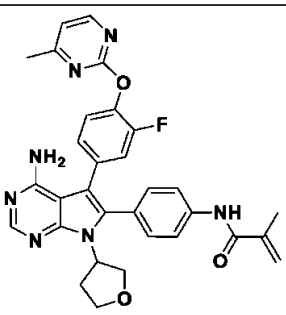
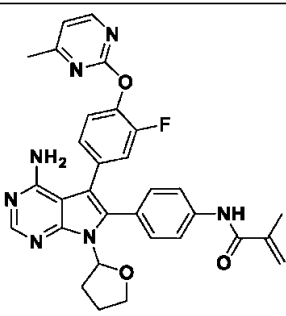
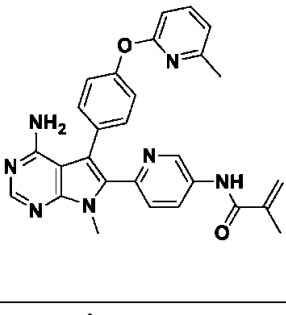
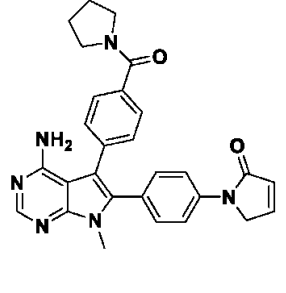
20

30

40

50

【表 2 - 1 3 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 3H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 1H), 4.18 (dt, J = 14.4, 8.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.83 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.77 (dq, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.96 (s, 3H).	566.45
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-(テトラヒドロフラン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 (d, J = 29.2 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.89 (s, 1H).	566.45
N-(6-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 9.02 - 8.97 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.59 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	492.20
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1H-ピロロ-2(5H)-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.25 (dt, J = 6.1, 1.9 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.61 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (dt, J = 13.7, 6.5 Hz, 4H), 1.85 (dt, J = 11.2, 6.2 Hz, 3H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H).	479.20

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)シクロペンタ-1-エン-1-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 4H), 6.70 (p, J = 2.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (dt, J = 16.5, 6.4 Hz, 4H), 2.57 (tt, J = 6.9, 2.2 Hz, 2H), 2.51 (tt, J = 6.9, 2.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.76 (m, 6H).	507.40
5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピコリノトリル		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.84 (dt, J = 19.3, 6.8 Hz, 4H).	424.30
(4-(4-アミノ-6-(4-(1,1-ジオキシドイソチアゾール-2(3H)-イル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 13.6, 8.3 Hz, 4H), 7.28 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 5.96 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (dt, J = 13.0, 6.5 Hz, 4H), 1.84 (dt, J = 18.6, 6.9 Hz, 4H).	515.35
(4-(4-アミノ-6-(4-(1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-1,2-チアジン-2-イル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.18 (m, 6H), 5.93 (dd, J = 80.2, 10.4 Hz, 4H), 4.52 - 4.21 (m, 2H), 3.86 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.43 (dt, J = 20.3, 6.5 Hz, 4H), 1.84 (dt, J = 18.5, 6.7 Hz, 4H).	529.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)シクロブタ-1-エン-1-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 6.80 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (dt, J = 18.5, 6.5 Hz, 4H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 1.83 (dq, J = 18.0, 6.9 Hz, 4H).	493.20
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.42 - 7.25 (m, 6H), 6.83 (dt, J = 9.7, 4.2 Hz, 1H), 5.91 (dt, J = 9.7, 1.8 Hz, 3H), 3.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.44 (dt, J = 13.7, 6.5 Hz, 4H), 2.48 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.84 (dq, J = 18.2, 6.8 Hz, 4H).	493.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-シクロブチリデンアセトアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 5.81 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.47 - 3.32 (m, 4H), 3.10 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.05 (p, J = 7.9 Hz, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 4H).	507.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-シクロペンチリデンアセトアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 4H), 6.01 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (dt, J = 15.8, 6.4 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.84 (dp, J = 17.8, 6.6 Hz, 4H), 1.64 (dp, J = 34.2, 7.0 Hz, 4H).	521.40

10

20

30

40

50

【表 2-136】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 6.02 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.62 - 3.41 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.89 - 1.80 (m, 4H).	524.35
(E)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-((ジメチルアミノ)-2-メチルブタ-2-エナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 - 7.05 (m, 4H), 6.89 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.03 - 5.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47 - 3.41 (m, 4H), 3.04 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.87 (s, 3H), 1.85 - 1.72 (m, 4H).	538.30
N-(4-(4-アミノ-5-(2-フルオロ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 5.92 (s, 2H), 5.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.45 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.92 - 1.77 (m, 4H).	499.25
N-(4-(4-アミノ-5-(2,3-ジフルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 - 6.94 (m, 5H), 6.04 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	528.30

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(2,5-ジフルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.43 - 7.27 (m, 4H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.85 - 5.77 (m, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	528.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H).	480.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(1-メチル-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.71 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.50 (dd, J = 4.5, 1.9 Hz, 2H).	507.3
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(1-(ヒドロキシメチル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 4H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.12 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.74 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 2H), 1.47 (dd, J = 4.6, 1.8 Hz, 2H).	523.2

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(2-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H).	528.40
(4-(4-アミノ-7-メチル-6-(2-ピニルピリミジン-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.84 (dd, $J = 17.3, 10.5$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 17.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45 (dt, $J = 16.8, 6.5$ Hz, 4H), 1.84 (dq, $J = 18.7, 6.8$ Hz, 4H).	462.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-クロロアセトアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.68 (s, 3H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J = 15.1, 7.9$ Hz, 4H), 5.94 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (dd, $J = 16.0, 8.9$ Hz, 4H), 1.84 (dd, $J = 18.3, 6.3$ Hz, 5H).	489.35
(R)-N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.68 (p, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.18 (dt, $J = 15.3, 8.2$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.77 (dq, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (dd, $J = 10.1, 4.9$ Hz, 1H), 1.96 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H).	566.25

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.97 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.83 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.76 (dq, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	566.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)アセトアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 4H), 5.92 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (dt, J = 18.2, 6.4 Hz, 4H), 3.13 (s, 2H), 2.30 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.84 (tdd, J = 12.4, 7.0, 3.8 Hz, 6H).	521.35
2-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アミノ)アセトニトリル		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$): δ 8.41-8.36 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 2H)	460.3
(2E)-4-([4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]アミノ)ブタ-2-エン酸メチル		^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD): δ 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.18-7.02 (m, 6H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.03 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).	540.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-[(3 <i>S</i>)-1-[[3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]プロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.37 (s, 1 H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 6.70 - 6.62 (m, 2H), 6.59 - 6.52 (m, 1H), 6.38 - 6.25 (m, 2H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 5.93 - 5.83 (m, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 2H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 3.75 (s, 3H) 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.39 - 3.05 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H).	546.1
N-[(3 <i>R</i>)-1-[[3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル]ピロリジン-3-イル]プロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.37 (s, 1 H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 6.70 - 6.62 (m, 2H), 6.59 - 6.52 (m, 1H), 6.38 - 6.25 (m, 2H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 5.93 - 5.83 (m, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 2H), 4.76 - 4.63 (m, 1H), 3.75 (s, 3H) 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.39 - 3.05 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)	546.1
1-[[4-[[3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル]ペラジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン塩酸塩		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.63-7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.02-7.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.69-6.59 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.55-4.47 (d, <i>J</i> = 32.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.75-3.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 2.31-2.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	529.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
<i>N</i> -{[3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル]メチル}プロパ-2-エナミド 塩酸塩		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.71-8.67 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.20 (m, 6H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.32 - 6.23 (m, 1H), 6.16 - 6.05 (m, 1H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).	491.1
<i>N</i> -[2-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル]プロパ-2-エナミド 塩酸塩		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.10 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.11 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.17 - 5.99 (m, 2H), 5.58 - 5.50 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 4H), 4.51 (s, 1H), 3.54 (s, 4H), 2.36 - 2.27 (m, 3H)	477.2
<i>N</i> -[5-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7 <i>H</i> ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル]プロパ-2-エナミド		¹ HNMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄): δ 8.30 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.40 - 6.23 (m, 2H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 2.4, 9.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 4H), 3.61 - 3.56 (m, 3H), 2.38 (s, 3H).	482.3
<i>N</i> -[5-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル]プロパ-2-エナミド		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.88 - 3.75 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).	481.3

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
[3-[4-アミノ-7-メチル-5-[4-(6-メチル-2-ピリジル)オキシ]フェニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニルシアナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.93 (br, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).	448.2
4-{4-アミノ-7-メチル-6-[3-(プロパ-2-エナミド)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[(3-フルオロオキシセタン-3-イル)メチル]ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 8.83-8.77 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.47-6.35 (m, 1H), 6.30-6.21 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 4.73-4.55 (m, 4H), 3.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H).	501.1
4-{4-アミノ-7-メチル-6-[4-(プロパ-2-エナミド)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[(3-フルオロオキシセタン-3-イル)メチル]ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.82-8.74 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 4H), 6.48-6.38 (m, 1H), 6.30-6.23 (m, 1H), 5.93 (br, 1H), 5.80-5.74 (m, 1H), 4.71-4.52 (m, 4H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.60 (s, 3H).	501.1
4-[4-アミノ-6-[3-(2-メチルプロパ-2-エノイルアミノ)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[(3-フルオロオキシセタン-3-イル)メチル]ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (br, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.74-4.59 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 19.6 Hz, 6.6 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H).	501.1

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-{4-アミノ-7-メチル-6-[3-(2-メチルプロパ-2-エナミド)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[(3-フルオロオキシタン-3-イル)メチル]ベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.88 (s, 1H), 8.81-8.78 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.70-4.57 (m, 4H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).	515.1.
(2 <i>E</i>)-N-(3-{4-アミノ-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エナミド 塩酸塩		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.99 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 4H), 2.74 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 6H), 1.88-1.76 (m, 4H).	524.4
4-{4-アミノ-6-(4-{2-[(ジメチルアミノ)メチル]プロパ-2-エナミド}フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[(3-フルオロオキシタン-3-イル)メチル]ベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.83-8.74 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.30-6.20 (m, 1H), 5.83 (br, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.74-4.53 (m, 4H), 3.89-3.70 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.91-2.78 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 6H).	558.2
4-{4-アミノ-7-メチル-6-[4-(プロパ-2-エナミド)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-(2-メチルプロピル)ベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.40 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.47-6.34 (m, 2H), 5.81-5.78 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	469.2

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(1S)-4-{4-アミノ-7-メチル-6-[4-(2-メチルプロパ-2-エナミド)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[(3-フルオロオキサタン-3-イル)メチル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.95 (s, 1H), 8.35-8.24 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.60 - 6.24 (m, 2H), 5.92 - 5.72 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.68 - 4.43 (m, 4H), 3.63 - 3.53 (m, 4H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H).	519.1
(1R)-4-{4-アミノ-7-メチル-6-[4-(2-メチルプロパ-2-エナミド)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-[(3-フルオロオキサタン-3-イル)メチル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.96 (s, 1H), 8.26 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.44 (br s, 2H), 5.88 - 5.70 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.64 - 4.46 (m, 4H), 3.62 - 3.53 (m, 4H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.39 - 2.16 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.93-83 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H).	519.1
N-{3-[4-アミノ-7-メチル-5-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル}プロパ-2-エナミド 塩酸塩		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.60 - 10.32 (m, 1H), 8.59 - 8.40 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 - 6.41 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1H), 5.80 - 5.71 (m, 1H), 3.65 - 3.64 (m, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)	439.1

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
<i>N</i> -(3-{4-アミノ-7-メチル-5-[(4 <i>S</i>)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル}フェニル)プロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.530 (br, 2H), 6.491-6.423 (m, 1H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 5.83 - 5.71 (m, 2H), 3.69 - 3.53 (m, 3H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.37 - 2.13 (m, 2H), 1.98 - 1.58 (m, 8H).	471.1
<i>N</i> -(3-{4-アミノ-7-メチル-5-[(4 <i>R</i>)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル}フェニル)プロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.526 (br, 2H), 6.493-6.425(m, 1H), 6.33 - 6.22 (m, 1H), 5.85 - 5.69 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.52 - 3.40 (m, 4H), 3.34 - 3.20 (m, 3H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.38 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.56 (m, 8H).	471.1
<i>N</i> -(4-{4-アミノ-7-メチル-5-[(1 <i>R</i>)-3'-オキソ-1',3'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,2'-インデン]-3-エン-4-イル]-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル}フェニル)-2-メチルプロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.58 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.70 - 2.43 (m, 1H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 1H).	504.1
<i>N</i> -(4-{4-アミノ-7-メチル-5-[(1 <i>S</i>)-3'-オキソ-1',3'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサ-1,2'-インデン]-3-エン-4-イル]-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル}フェニル)-2-メチルプロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.46 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.55 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.04 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H).	504.1

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
<i>N</i> -(4-{4-アミノ-5-[(1 <i>R</i>)-2'-メトキシ-7'-オキソ-5',7'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,6'-シクロペンタ[b]ピリジン]-3-エン-4-イル]-7-メチル-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリミジン-6-イル}フェニル)-2-メチルプロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.97 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (br, 2H), 5.87-5.78 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 4H), 1.83 - 1.66 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 1H).	535.1
<i>N</i> -(4-{4-アミノ-5-[(1 <i>S</i>)-2'-メトキシ-7'-オキソ-5',7'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,6'-シクロペンタ[b]ピリジン]-3-エン-4-イル]-7-メチル-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリミジン-6-イル}フェニル)-2-メチルプロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.99 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (br, 2H), 5.90 - 5.80 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 4H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H).	535.1
<i>N</i> -(4-{4-アミノ-7-メチル-5-[(1 <i>R</i>)-2'-メチル-7'-オキソ-5',7'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,6'-シクロペンタ[b]ピリジン]-3-エン-4-イル]-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリミジン-6-イル}フェニル)-2-メチルプロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8.33 (s, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (br, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.15 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H)	519.1

10

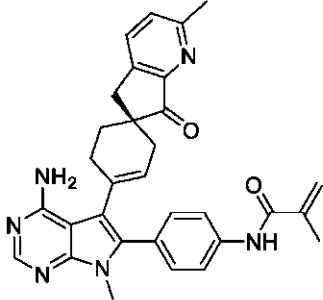
20

30

40

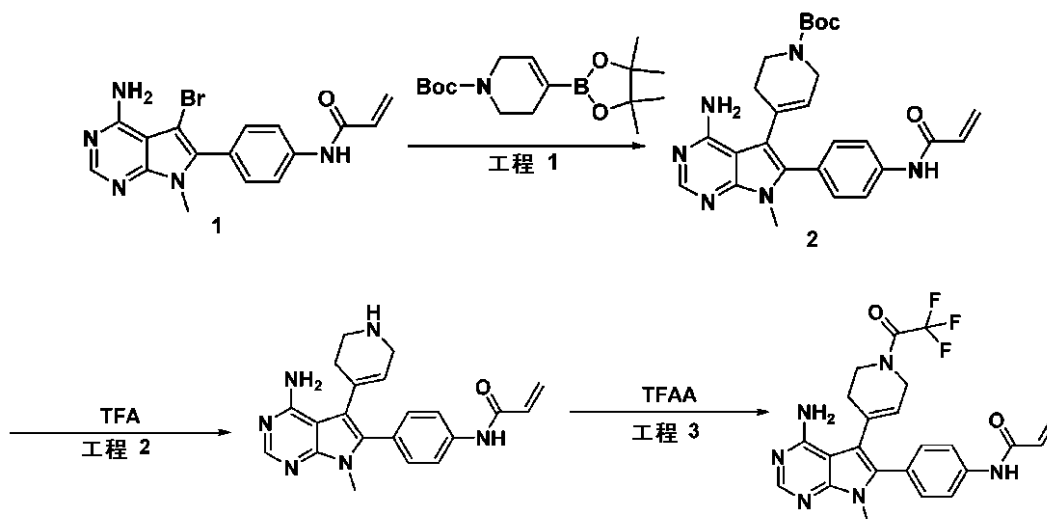
50

【表 2 - 1 4 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
<i>N</i> -(4-{4-アミノ-7-メチル-5-[(1 <i>S</i>)-2'-メチル-7'-オキソ-5',7'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,6'-シクロペンタ[<i>b</i>]ピリジン]-3-エン-4-イル]-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル}フェニル)-2-メチルプロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8.28 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H).	519.1

スキーム 2

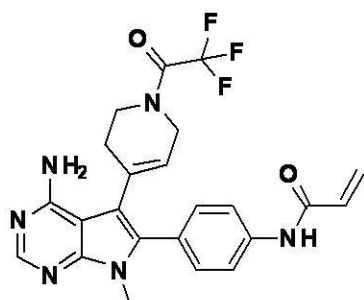
【化 1 6 1】



実施例 4

N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド

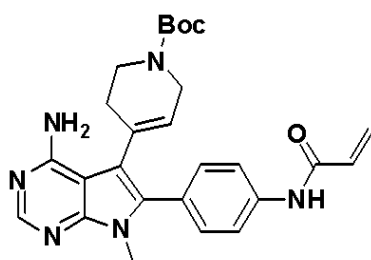
【化 1 6 2】



4-(6-(4-アクリルアミドフェニル)-4-アミノ-7-メチル-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)フェニル

〔2, 3-d〕ピリミジン-5-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル

【化163】



10

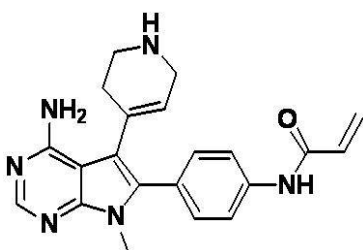
【0303】

工程1： 丸底フラスコに、N-(4-{4-アミノ-5-プロモ-7-メチル-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-6-イル}フェニル)プロパー2-エナミド(200mg、537μmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(199mg、644μmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(34.9mg、53.7μmol)、K₃PO₄(341mg、1.61mmol)、5mLのDMFおよび攪拌棒を入れた。この溶液を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水(50mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン(20mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(2gのカラム; ヘプタン/酢酸エチルで溶出; 3:1)により精製した。減圧中で濃縮して、4-{4-アミノ-7-メチル-6-[4-(プロパー2-エナミド)フェニル]-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-5-イル}-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(121mg、48%)を黄色油状物として得た。

20

N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド

【化164】



30

【0304】

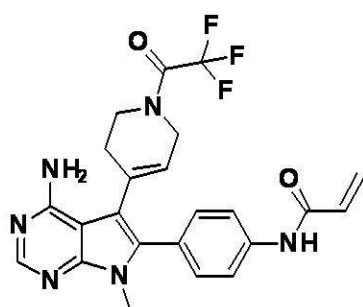
工程2： 丸底フラスコに、4-{4-アミノ-7-メチル-6-[4-(プロパー2-エナミド)フェニル]-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-5-イル}-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(30mg、63.2μmol)、0.2mLのTFA、0.8mLのDCMおよび攪拌棒を入れた。この溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC(アセトニトリル/水/0.1%のギ酸)により精製した。凍結乾燥により、N-{4-[4-アミノ-7-メチル-5-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-6-イル]フェニル}プロパー2-エナミド(16.8mg、71%)を白色非晶質固体として得た。

40

N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ〔2, 3-d

50

〕ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド
【化165】



【0305】

工程3：丸底フラスコに、N-〔4-〔4-アミノ-7-メチル-5-（1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-7H-ピロロ〔2，3-d〕ピリミジン-6-イル〕フェニル〕プロパー-2-エナミド（40mg、106μmol）、TEA（32.1mg、318μmol）、DMAP（1.29mg、10.6μmol）、5mLのDCMおよび攪拌棒を入れた。TFAAを0℃で滴下により添加した。この溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水（30mL）で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン（20mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC（アセトニトリル／水／0.1%のギ酸）により精製した。凍結乾燥により、N-（4-〔4-アミノ-7-メチル-5-〔1-（2，2，2-トリフルオロアセチル）-1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル〕-7H-ピロロ〔2，3-d〕ピリミジン-6-イル〕フェニル）プロパー-2-エナミド（27.9mg、37%）を白色非晶質固体として得た。

【0306】

実施例4の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表3に図示する。

【表3】

表3. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.68 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.49 - 6.28 (m, 3H), 5.85 - 5.70 (m, 2H), 4.30 - 4.09 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 5H), 2.09 (s, 2H).	471.1
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.30 (d, J = 28.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.08 (m, 1H), 7.80 - 7.56 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 6.56 - 6.05 (m, 2H), 5.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 4H), 3.16 (d, J = 46.0 Hz, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.00 (m, J = 46.4 Hz, 2H).	375.2

10

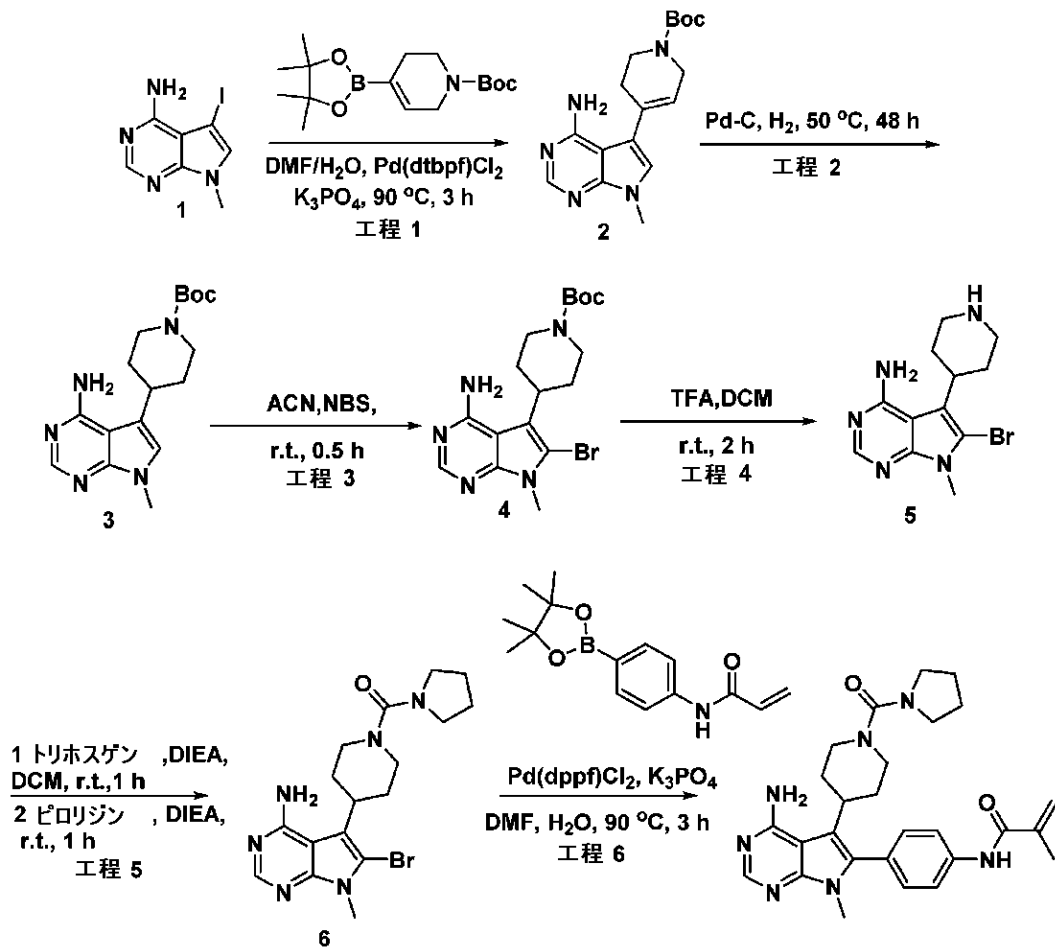
20

30

40

50

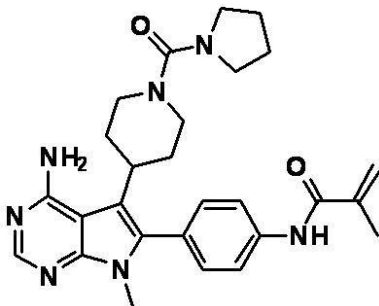
スキーム 3
【化 1 6 6】



実施例 5

N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド

【化 1 6 7】



4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル

10

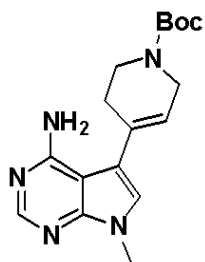
20

30

40

50

【化 1 6 8】

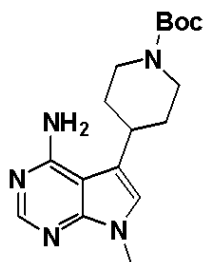


【0 3 0 7】

工程 1： 丸底フラスコに、5-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (3.00 g、10.9 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.01 g、13.0 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂ (710 mg、1.09 mmol)、K₃PO₄ (6.91 g、32.6 mmol) および攪拌棒を入れた。DMF (45 mL) および H₂O (3 mL) を添加し、そしてこの溶液を 90 °C で 3 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、そして水 (3 × 100 mL) で洗浄し、その有機相を濃縮し、そしてその粗生成物を、DCM : MeOH = 25 : 1 を用いるシリカゲルカラムにより精製して、4-{4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.97 g、83%) を褐色油状物として得た。

4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 1 6 9】



【0 3 0 8】

工程 2： 丸底フラスコに、4-{4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.70 g、5.16 mmol)、Pd/C (326 mg、154 μmol)、および攪拌棒を入れた。MeOH (50 mL) を添加し、そしてこの溶液を H₂ 下で 50 °C で 48 時間攪拌した。この混合物を濾過し、そして MeOH で 5 回洗浄し、その濾液を濃縮して、4-{4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (900 mg、53%) を褐色油状物として得た。

4-(4-アミノ-6-プロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

10

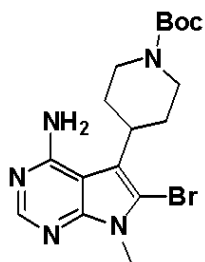
20

30

40

50

【化 170】

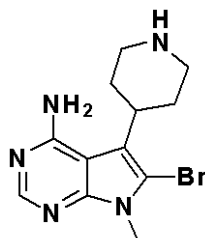


【0309】

工程 3： 丸底フラスコに、4- {4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (800mg、2.41mmol)、NBS (428mg、2.41mmol) および攪拌棒を入れた。ACN (20mL) を添加し、そしてこの溶液を 25℃で 0.5 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、そして生成物である 4- {4-アミノ-6-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (500mg、51%) を褐色固体として得た。この粗生成物をさらに精製せずに次の工程で使した。

6-ブロモ-7-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン

【化 171】

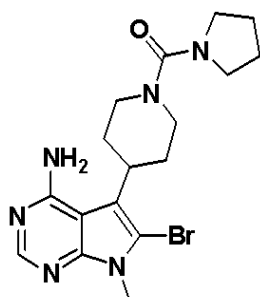


【0310】

工程 4： 丸底フラスコに、4- {4-アミノ-6-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル} ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (500mg、1.21mmol)、DCM (5mL) および攪拌棒を入れた。TFA (0.5mL) を添加し、そしてこの溶液を 25℃で 2 時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、そして DCM (30mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ aq. (3×15mL) で洗浄し、その有機相を濃縮し、そして生成物である 6-ブロモ-7-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (310mg、83%) を褐色油状物として得た。

(4-(4-アミノ-6-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) ピペリジン-1-イル) (ピロリジン-1-イル) メタノン

【化 172】



10

20

30

40

50

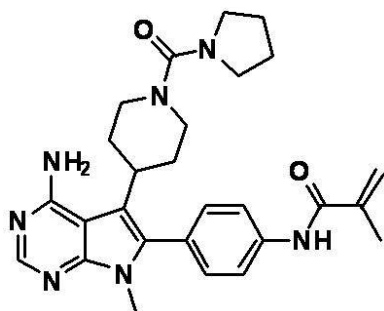
【0311】

工程5： 丸底フラスコに、6-ブロモ-7-メチル-5-（ピペリジン-4-イル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（280mg、902 μ mol）、DIEA（580mg、4.50mmol）、DCM（10mL）および攪拌棒を入れた。トリホスゲン（106mg、360 μ mol）を添加し、そしてこの溶液を室温で1時間攪拌し、次いでピロリジン（512mg、7.21mmol）を添加し、そして室温で1時間攪拌した。その溶媒を除去し、そしてその粗生成物をC18フラッシュにより精製して、6-ブロモ-7-メチル-5-〔1-（ピロリジン-1-カルボニル）ピペリジン-4-イル〕-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（160mg、21%）をオフホワイトの固体として得た。

10

N-（4-（4-アミノ-7-メチル-5-（1-（ピロリジン-1-カルボニル）ピペリジン-4-イル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタクリルアミド

【化173】



20

【0312】

工程6： 再密封可能な反応バイアルに、6-ブロモ-7-メチル-5-〔1-（ピロリジン-1-カルボニル）ピペリジン-4-イル〕-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（140mg、0.34mmol）、N-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）アクリルアミド（112mg、0.41mmol）、Pd(dppf)Cl₂（25.1mg、34.3 μ mol）、K₃PO₄（216mg、1.02mmol）、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DMF（1mL）およびH₂O（0.1mL）を添加し、そしてこの混合物を90℃で3時間攪拌した。得られた混合物をC18カラムに通して精製した。得られた粗製物質をHPLCにより精製した。凍結乾燥により、N-（4-〔4-アミノ-7-メチル-5-〔1-（ピロリジン-1-カルボニル）ピペリジン-4-イル〕-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル〕フェニル）-2-メチルプロパ-2-エナミド（24.3mg、15%）を白色非晶質固体として得た。

30

【0313】

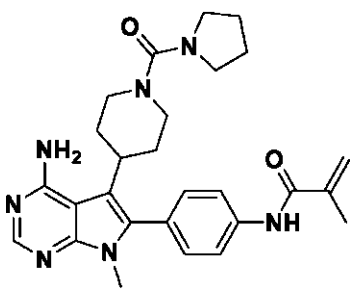
実施例5の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表4に図示する。

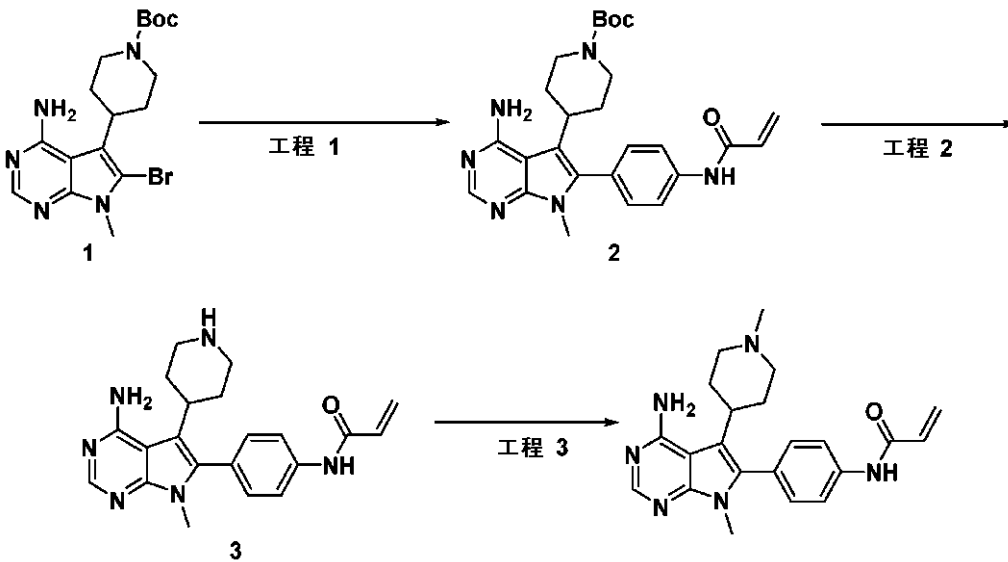
40

50

【表 4】

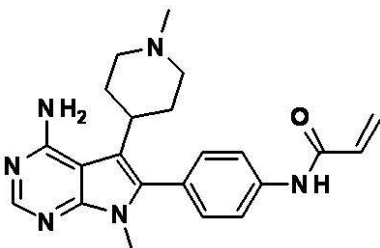
表4. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.38 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.58 - 3.61 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.26 - 3.38 (m, 4H), 3.02 - 3.05 (m, 1H), 2.68 - 2.76 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.63 - 1.66 (m, 4H), 1.48 - 1.57 (m, 4H).	488.3

スキーム 4
【化 1 7 4】

実施例 6

N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド
【化 1 7 5】



4-(6-(4-アクリルアミドフェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

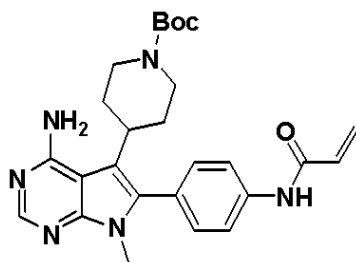
20

30

40

50

【化 176】

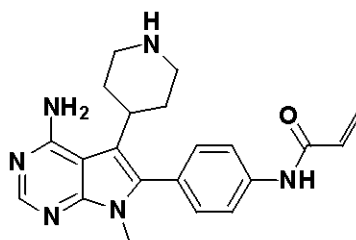


【0314】

工程1： 丸底フラスコに、4-（4-アミノ-6-ブromo-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（700mg、1.7mmol）、N-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）アクリルアミド（559mg、2.0mmol）、Pd(dtbpf)Cl₂（124mg、0.17mmol）、K₃PO₄（1.08g、5.1mmol）および攪拌棒を入れた。DMF（10mL）およびH₂O（1mL）を添加し、そしてこの溶液を90℃で3時間攪拌した。この混合物をEtOAc（100mL）で希釈し、そして水（3×100mL）で洗浄し、その有機相を濃縮し、そしてその粗生成物を、DCM：MeOH=25：1を用いるシリカゲルカラムにより精製して、4-（6-（4-アクリルアミドフェニル）-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（340mg、42%）を黄色固体として得た。

4-（4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 177】



【0315】

工程2： 丸底フラスコに、4-（6-（4-アクリルアミドフェニル）-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（340mg、0.71mmol）、DCM（5mL）および攪拌棒を入れた。TFA（0.5mL）を添加し、そしてこの溶液を25℃で2時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、そしてDCM（30mL）で希釈し、飽和NaHCO₃ aq.（3×15mL）で洗浄し、その有機相を濃縮し、そして生成物である4-（4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（240mg、89%）を褐色油状物として得た。

N-（4-（4-アミノ-7-メチル-5-（1-メチルピペリジン-4-イル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）アクリルアミド

10

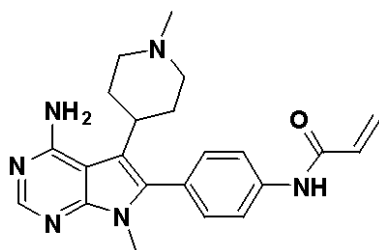
20

30

40

50

【化 1 7 8】



【0 3 1 6】

工程 3： 丸底フラスコに、4-（4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ〔2，3-d〕ピリミジン-5-イル）フェニル）ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（120 mg、0.32 mmol）、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ （81 mg、0.38 mmol）、 $(\text{CH}_2\text{O})_n$ （20 mg、0.64 mmol）および攪拌棒を入れた。DCM（5 mL）および AcOH（0.5 mL）を添加し、そしてこの溶液を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水（50 mL）で希釈し、そしてその水相を DCM（20 mL）で 3 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質を HPLC により精製した。凍結乾燥により、N-（4-〔4-アミノ-7-メチル-5-〔1-（ピロリジン-1-カルボニル）ピペリジン-4-イル〕-7H-ピロロ〔2，3-d〕ピリミジン-6-イル〕フェニル）-2-メチルプロパン-2-エナミド（8 mg、6%）を白色非晶質固体として得た。

【0 3 1 7】

実施例 6 の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表 5 に図示する。

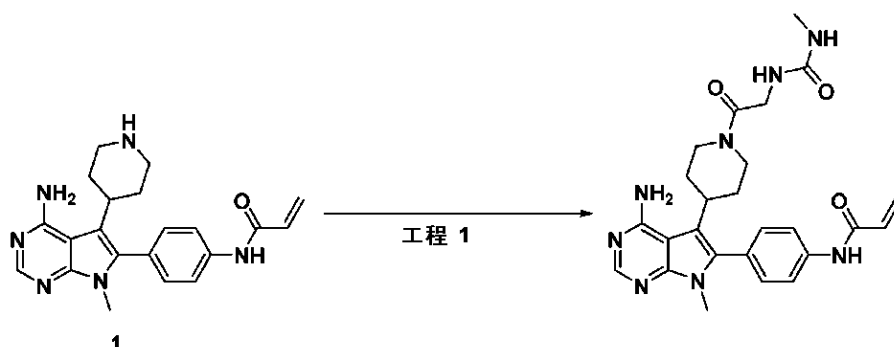
【表 5】

表5. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-メチルピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.37 - 6.28 (m, 3H), 5.81 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.75 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 2.50-2.31 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.65 (s, 4H).	391.2

スキーム 5

【化 1 7 9】



10

20

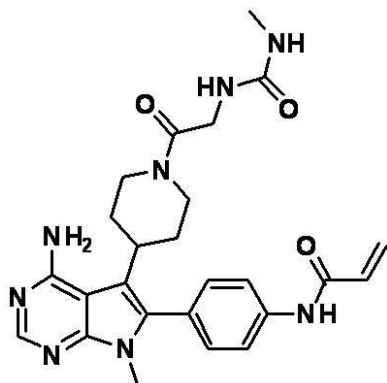
30

40

50

実施例 7

N- (4- (4-アミノ-7-メチル-5- (1- (メチルカルバモイル) グリシル) ピペリジン-4-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) アクリルアミド
【化180】



【0318】

再密封可能な反応バイアルに、N- {4- [4-アミノ-7-メチル-5- (ピペリジン-4-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル] フェニル} プロパー-2-エナミド (100mg、0.265mmol)、2- [(メチルカルバモイル) アミノ] 酢酸 (35.0mg、0.265mmol)、HATU (121mg、0.32mmol)、DIEA (68.5mg、0.53mmol)、および攪拌棒を入れた。ジメチルホルムアミド (5mL) を添加し、そしてこの混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水 (10mL) で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (15mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC (アセトニトリル/水/0.1%のギ酸) により精製した。凍結乾燥により、N- {4- [4-アミノ-7-メチル-5- (1- {2- [(メチルカルバモイル) アミノ] アセチル} ピペリジン-4-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル] フェニル} プロパー-2-エナミド (6.00mg、5%) を白色非晶質固体として得た。

【0319】

実施例7の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表6に図示する。

10

20

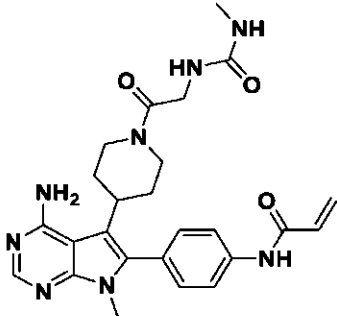
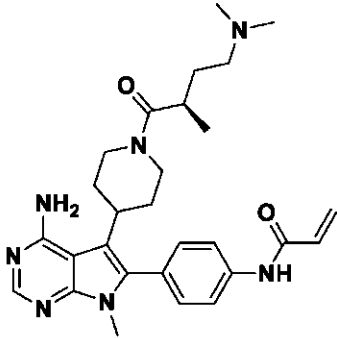
30

40

50

【表 6】

表6. さるなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-((メチルカルバモイル)グリシル)ピペリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.47 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 6.30 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.80 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 3H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.21-3.08 (m, 2H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.45-1.24 (m, 2H).	491.2
(R)-N-(4-(4-アミノ-5-(1-(4-(ジメチルアミノ)-2-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.53 - 6.42 (m, 3H), 6.30 (dd, J = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.09 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.06 (s, 4H), 2.01 (s, 4H), 1.76-1.48 (m, 4H), 1.29-1.22 (m, 3H), 0.91-0.82 (m, 3H).	504.4

実施例 8

スキーム 6

10

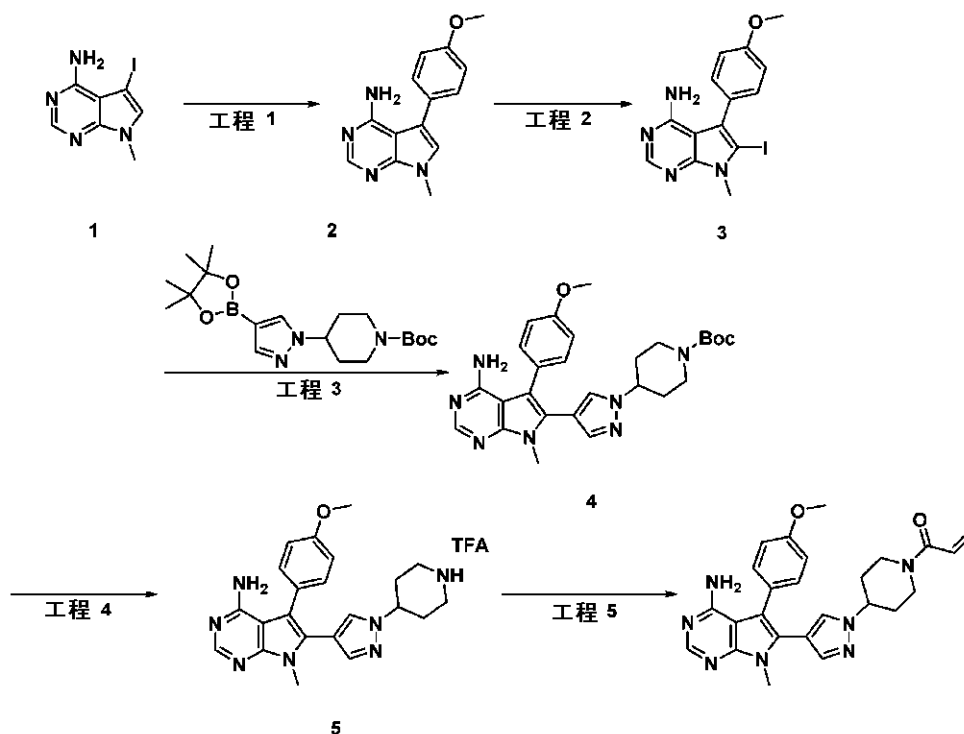
20

30

40

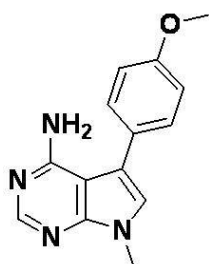
50

【化 1 8 1】



5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 1 8 2】



【0 3 2 0】

工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、5-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (20 g、72.9 mmol)、(4-メトキシフェニル) ボロン酸 (13.3 g、87.5 mmol)、Pd (DtBPF) Cl₂ (4.74 g、7.29 mmol)、CsF (33.1 g、218 mmol)、DMF (200 mL)、H₂O (25 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (500 mL) で希釈し、そしてその水相をDCM (200 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。この反応混合物をMeCN (10 mL) 添加し、そしてセライト (登録商標) のパッドで濾過し、このパッドをMeCNで洗浄した。その濾液を減圧中で濃縮して、得られた固体は5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (10.2 g、55%) であり、黄色非晶質固体として得られた。

6-ヨード-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

10

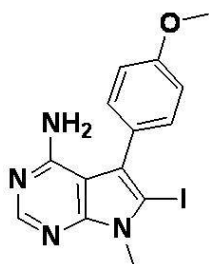
20

30

40

50

【化183】

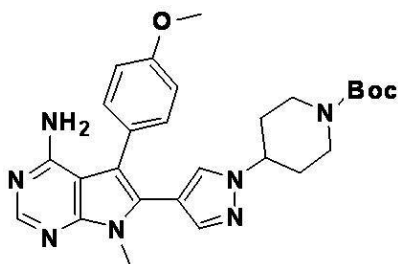


【0321】

工程2： 丸底フラスコに、5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(9.8g、38.5mmol)、DCM(200mL)、TFA(13.1g、115mmol)および攪拌棒を入れた。この混合物を0℃まで冷却し、NIS(9.53g、42.4mmol)を添加し、そしてこの溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物をNa₂SO₃溶液で希釈し、そしてその水相をDCM(300mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。DCM(20mL)を添加し、そしてこの反応混合物をセライト(登録商標)のパッドで濾過し、このパッドを少量のDCMで洗浄した。その濾液を減圧中で濃縮して、得られた固体は6-ヨード-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(10.9g、74%)であり、オフホワイトの非晶質固体として得られた。

4-(4-(4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化184】



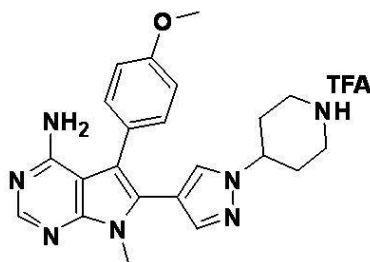
【0322】

工程3： 再密封可能な反応バイアルに、6-ヨード-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(1g、2.63mmol)、4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.2g、3.16mmol)、Pd(dppf)Cl₂(190mg、0.26mmol)、K₃PO₄(1.5g、6.9mmol)、DMF(20mL)、H₂O(2mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物をH₂O(100mL)で希釈し、そしてその水相をDCM(100mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=1/40で溶出)により精製した。減圧中で濃縮して、4-(4-(4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(800mg、61%)を黄色固体として得た。

5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-6-(1(ピペリジン-4-イル)-1

H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミントリフルオロ酢酸塩

【化185】



10

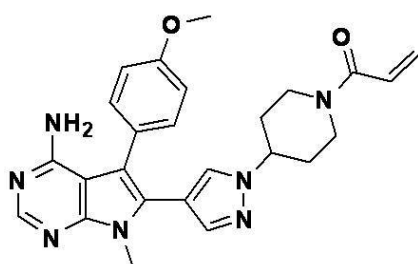
【0323】

工程4： 丸底フラスコに、4-(4-(4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(800mg、1.6mmol)、DCM(20mL)および攪拌棒を入れた。TFA(5mL)を添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。その溶媒を減圧中で除去して、5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミントリフルオロ酢酸塩(795mg、100%)を暗色油状物として得た。

20

1-(4-(4-(4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン

【化186】



30

【0324】

工程5： 丸底フラスコに、5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-6-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミントリフルオロ酢酸塩(120mg、0.24mmol)、Et₃N(72.9mg、0.72mmol)、DCM(10mL)および攪拌棒を入れた。この混合物を-30℃まで冷却し、プロパン-2-エノイルクロリド(21.6mg、0.24mmol)を滴下により添加し、そしてこの溶液を-30℃で0.5時間攪拌した。この反応混合物をMeOHでクエンチし、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をprep-HPLCにより精製した。凍結乾燥により、1-(4-(4-(4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン(33mg、30%)を白色非晶質固体として得た。

40

【0325】

実施例8の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表7に図示する。

50

【表 7 - 1】

表7. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.63 - 1.88 (m, 2H), 2.01 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 2.35 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.93 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.43 (td, J = 5.6, 11.5 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.02 - 7.07 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 7.39 - 7.46 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).	522.23
1-(4-(4-(4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.24 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 16.8 Hz, 2H).	458.22
1-(3-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.01 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	549.25

10

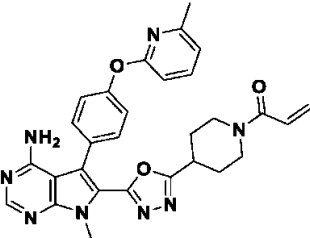
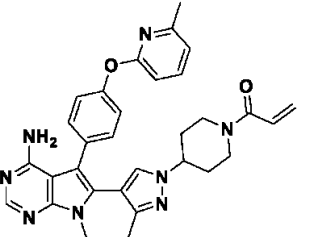
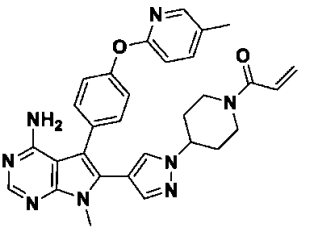
20

30

40

50

【表 7 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41 - 1.68 (m, 2H), 1.80 - 1.92 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.92 - 3.00 (m, 1H), 3.10 - 3.26 (m, 2H), 3.85 - 3.98 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.04 - 4.09 (m, 1H), 5.63 (dd, J = 2.8 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.77 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 15.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H)	537.40
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.75 (m, 2H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.71 - 5.66 (m, 1H), 4.49 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.83 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.70 (s, 3H).	549.40
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 2H), 4.14 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.78 (t, J = 13.6 Hz, 2H).	535.3

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 16.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.04 (s, 2H), 1.80 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H).	535.40
1-(4-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 (s, 1H), 8.05 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 6.97 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 7.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.69 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.46 (ddd, $J = 15.3, 11.3, 3.9$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.79 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H).	539.3
1-(4-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.85 (dd, $J = 16.7, 10.4$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 7.9, 5.0$ Hz, 2H), 6.12 (dd, $J = 16.6, 2.5$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.47 (td, $J = 12.2, 11.3, 6.8$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 15.3$ Hz, 6H), 3.21 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.89 - 1.65 (m, 2H).	551.35

10

20

30

40

50

【表 7 - 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.25 - 8.13 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (td, <i>J</i> = 11.1, 5.5 Hz, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 2.83 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.78 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H).	521.35
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 4.15 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 2.84 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.07 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.81 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 2H).	522.2
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピラジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.26 (dd, <i>J</i> = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 2.84 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.80 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 2H).	522.2

10

20

30

40

50

【表 7 - 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(3-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブチル)-N-メチルアクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (td, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 6.19 - 5.57 (m, 3H), 5.14 (d, J = 106.7 Hz, 1H), 4.90 (dt, J = 9.0, 4.8 Hz, 1H) 3.71 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.16 - 2.91 (m, 3H), 2.90 - 2.54 (m, 6H), 2.35 (s, 3H).	535.40
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.16 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.20 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.83 (s, 4H), 1.78 (s, 3H).	549.25
(E)-2-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ブタ-2-エンニトリル		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.82 - 1.93 (m, 3H), 2.07 - 2.09 (m, 5H), 2.25 - 2.36 (m, 5H), 2.80 - 3.08 (br, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.82 - 4.70 (m, 3H), 5.50 - 6.10 (br, 1H), 6.69 - 6.92 (m, 1H), 6.92 - 7.16 (m, 4H), 7.33 - 7.36 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.72 - 7.80 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	574.40

10

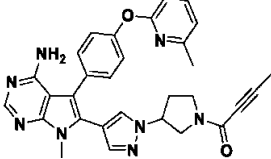
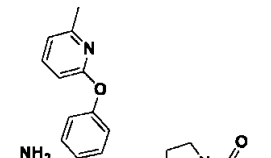
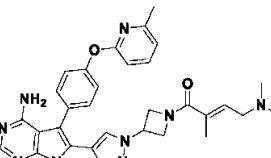
20

30

40

50

【表 7 - 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.00 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 2.36 (s, 5H), 3.31 (s, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.62 - 3.80 (m, 5H), 3.88 - 4.05 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H).	533.23
(E)-1-(3-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.82 (m, 3H), 2.36 (s, 5H), 3.51 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.80 - 4.05 (m, 1H), 4.95 - 5.11 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.64 - 6.73 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.79 (m, 1H), 7.96 (d, J = 26.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.8 Hz, 1H).	535.2
(E)-1-(3-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルブタ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.92 (td, J = 6.5, 1.6 Hz, 2H), 5.27 (ddd, J = 13.4, 8.2, 5.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.05 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 2.98 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.75 (d, J = 1.4 Hz, 3H).	578.45

10

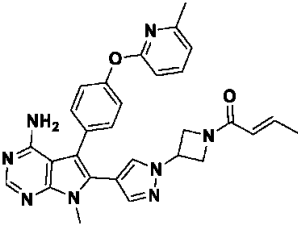
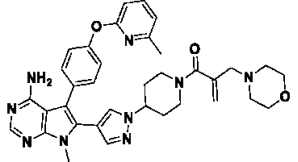
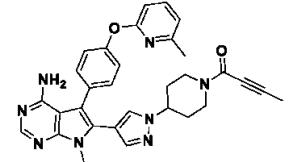
20

30

40

50

【表 7 - 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(E)-1-(3-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.82 - 1.84 (m, 4H), 2.36 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 4.12 - 4.19 (m, 1H), 4.31 - 4.58 (m, 2H), 4.61 - 4.69 (m, 1H), 5.27 - 5.33 (m, 1H), 6.01 - 6.06 (m, 1H), 6.66 - 6.68 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.0 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 2.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.76 (t, J = 15.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).	521.20
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-(モルホリノメチル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.81 (s, 2H), 2.04 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.54 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 4.38 - 4.51 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.18 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.47 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).	634.5
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.73 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.03 (s, 4H), 2.10 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.80 - 2.92 (m, 1H), 3.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.34 (m, 2H), 4.41 - 4.52 (m, 1H), 6.21 (d, J = 273.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.21 (m, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.44 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.3, 8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).	547.25

10

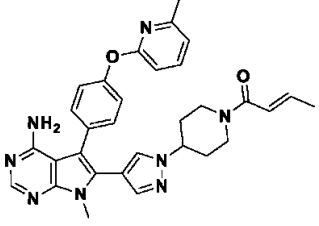
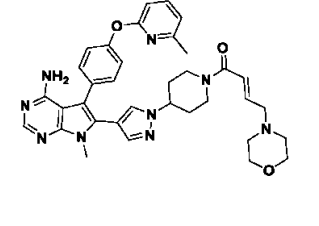
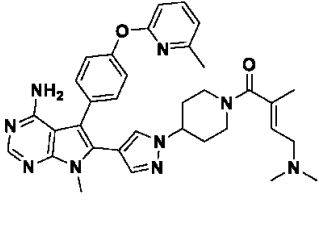
20

30

40

50

【表 7 - 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(E)-1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.75 - 6.64 (m, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 14.9, 1.7 Hz, 1H), 6.20 - 5.50 (m, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.84 (dd, <i>J</i> = 6.7, 1.5 Hz, 3H), 1.77 (s, 2H).	549.25
(E)-1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)-4-モルホリノブタ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.79 (d, <i>J</i> = 18.2=4 Hz, 2H), 2.06 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 3.09 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 3.58 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.12 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 6.53 - 6.72 (m, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.24 - 7.40 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H).	634.3
(E)-1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルブタ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.51 (td, <i>J</i> = 6.6, 1.7 Hz, 2H), 4.60 - 4.33 (m, 1H), 4.38 - 3.79 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 2.93 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.04 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 5H).	606.45

10

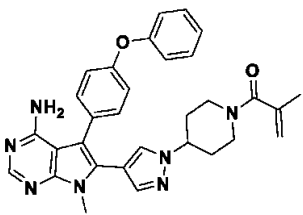
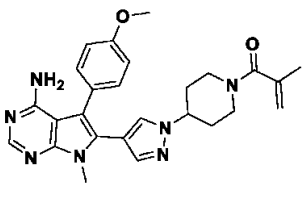
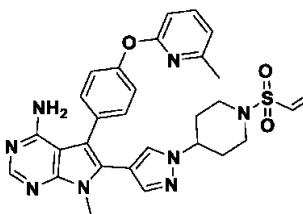
20

30

40

50

【表 7 - 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 5.24 - 5.12 (m, 1H), 5.01 (t, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.34 (m, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 28.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.04 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.88 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H), 1.78 (tt, <i>J</i> = 12.2, 6.1 Hz, 2H).	534.40
1-(4-(4-(4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.07 - 6.90 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 5.26 - 5.14 (m, 1H), 5.01 (t, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 4.44 (ddt, <i>J</i> = 11.1, 8.0, 4.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.03 (d, <i>J</i> = 139.1 Hz, 2H), 2.04 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.88 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H), 1.78 (qd, <i>J</i> = 12.1, 4.4 Hz, 2H).	472.35
7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(1-(1-(ピニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.91 - 6.79 (m, 2H), 6.21 - 6.09 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.33 (dt, <i>J</i> = 7.2, 4.1 Hz, 0H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.84 (td, <i>J</i> = 12.2, 2.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.95 (qd, <i>J</i> = 12.0, 4.2 Hz, 2H).	571.15

10

20

30

40

50

【表 7 - 10】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.8, 2.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.69 (dd, J = 10.6, 2.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 4.15 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.23 (t, J = 13.4 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 2H).	565.25
1-(4-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(<i>m</i> -トリルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.79 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.67 (d, J = 20.4 Hz, 6H), 4.14 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.54 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.76 - 6.91 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).	564.45
1-(4-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.4, 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 7.2, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 2H), 4.13 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.29 - 3.14 (m, 1H), 2.84 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.79 (t, J = 13.1 Hz, 2H).	551.20

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(3-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.68 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 2H), 4.16 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.25 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 17.8 Hz, 6H), 1.90 (d, J = 22.3 Hz, 4H).	579.45
1-(4-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 3H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 2H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.35 (m, 2H), 4.17 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.20 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.78 (s, 7H).	579.45
1-(4-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 6.3, 1.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.88 - 6.70 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.6, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.72 - 5.62 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.31 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.07 (dd, J = 16.7, 8.8 Hz, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H).	578.67 7

10

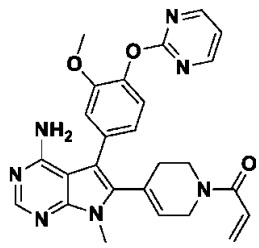
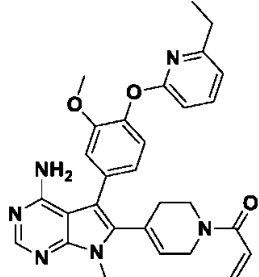
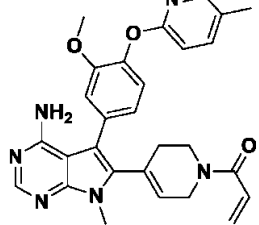
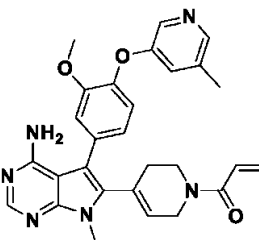
20

30

40

50

【表 7 - 1 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 28.0, 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.31 - 5.87 (m, 3H), 5.69 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 31.7 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 5.4 Hz, 8H), 2.18 (s, 2H).	484.25
1-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-エチルピリジン-2-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 11.4, 7.8 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 38.1, 9.5 Hz, 2H), 6.38 - 5.84 (m, 3H), 5.69 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.42 - 4.06 (m, 2H), 3.66 (d, J = 3.1 Hz, 8H), 2.57 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	511.25
1-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.90 - 6.71 (m, 2H), 6.30 - 5.85 (m, 3H), 5.68 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 32.5 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 3.5 Hz, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 2H).	497.35
1-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((5-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 - 8.07 (m, 3H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.96 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 26.9, 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.17 - 6.07 (m, 2H), 5.96 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 5.74 - 5.64 (m, 1H), 4.19 (d, J = 33.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 5H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 2.08 (s, 1H).	497.20

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (dd, $J = 12.3, 4.7$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 3H), 6.62 - 6.25 (m, 2H), 6.15 (dd, $J = 16.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.69 (ddd, $J = 14.8, 10.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.56 (dt, $J = 4.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.05 (q, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H).	440.15
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 6.28 (dd, $J = 39.5, 2.3$ Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.32 - 4.93 (m, 2H), 4.50 - 4.28 (m, 2H), 4.06 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 1.90 - 1.72 (m, 3H).	454.15
4-(6-(1-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 6.84 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.27 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.12 (s, 6H).	543.35

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(6-(1-(1-アクリロ イルピペリジン-4- イル)-1H-ピラゾー ル-4-イル)-4-アミノ -7-メチル-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン -5-イル)-N-(テトラ ヒドロフラン-3-イ ル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.83-5.69 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 2H), 4.52 - 4.41 (m, 3H), 4.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 2H), 3.73 (td, J = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.16 (dq, J = 12.4, 7.5 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.94 (tt, J = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 13.0 Hz, 2H).	541.25
1-(4-(4-(5-(4-(2- アザピシクロ [2.1.1]ヘキサン-2- カルボニル)フェニ ル)-4-アミノ-7-メチ ル-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-6-イ ル)-1H-ピラゾール -1-イル)ピペリジン- 1-イル)プロパ-2-エ ン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.13 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.81 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 5H), 1.77 (s, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.36 (s, 1H).	537.45
4-(6-(1-(1-アクリロ イルピペリジン-4- イル)-1H-ピラゾー ル-4-イル)-4-アミノ -7-メチル-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン -5-イル)-N-メチル- N-(3-メチル- 1,2,4-オキサジアゾ ール-5-イル)メチ ル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (d, J = 14.2 Hz, 5H), 6.84 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.12 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (d, J = 33.9 Hz, 4H), 2.82 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.05 (d, J = 26.0 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 13.9 Hz, 2H).	581.30

10

20

30

40

50

【表 7 - 15】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 6.07 - 5.99 (m, 1H), 5.70 - 5.66 (m, 1H), 4.56 - 4.38 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.21 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 2.81 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 2H).	524.35
4-(6-(1-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(2-メトキシ-2-メチルプロピル)ベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.7 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.40-3.23 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.13 (s, 6H).	557.45
1-(4-(4-(4-アミノ-5-(2-クロロ-4-フェノキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 4H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.47 (tt, <i>J</i> = 11.4, 4.1 Hz, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.24 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.78 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H).	554.05

10

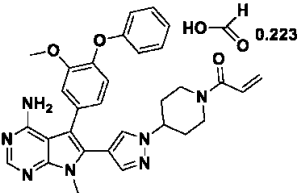
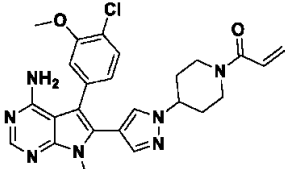
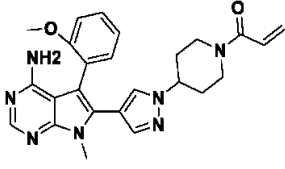
20

30

40

50

【表 7 - 16】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-{4-[4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン:ギ酸		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.10 - 7.00 (m, 3H), 7.00 - 6.79 (m, 4H), 6.13 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.49 (tt, $J = 11.6, 4.1$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.85 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.80 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H).	595.66
1-(4-{4-[4-アミノ-5-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 6.12 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.70 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.84 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.80 (s, 2H).	491.98
1-(4-{4-[4-アミノ-5-(2-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 16.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.42 (dt, $J = 15.2, 5.3$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 12.9$ Hz, 3H), 2.02 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 2H).	457.53 8

10

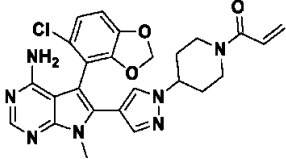
20

30

40

50

【表 7 - 1 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-{4-[4-アミノ-5-(5-クロロ-2H-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 5.96 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 2H), 4.13 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 2.83 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 2.04 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2H), 1.79 (s, 2H).	505.96

10

20

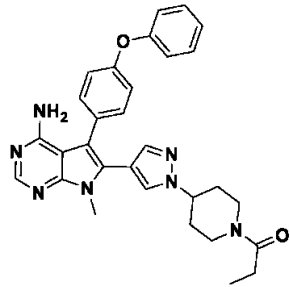
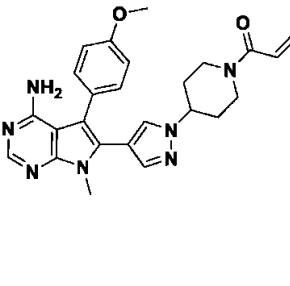
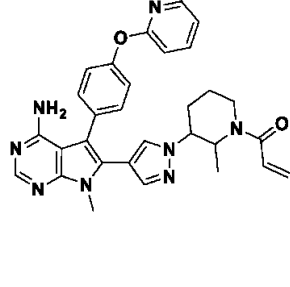
30

40

50

【表 7 - 18】

表7. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.63 - 1.88 (m, 2H), 2.01 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 2.35 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.93 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.43 (td, J = 5.6, 11.5 Hz, 2H), 5.85 (s, 1H), 7.02 - 7.07 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 7.39 - 7.46 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).	522.23
1-(4-(4-(4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.24 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 16.8 Hz, 2H).	458.22
1-(3-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.01 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	549.25

10

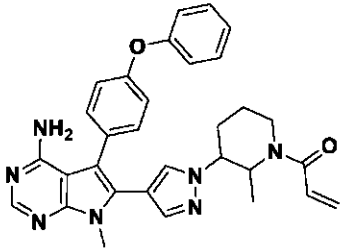
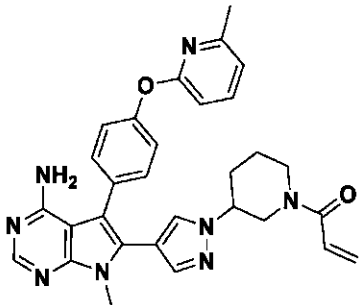
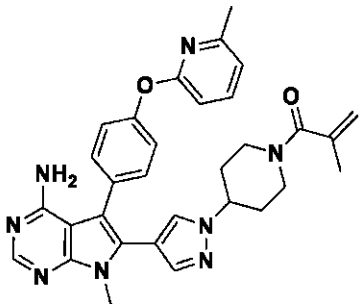
20

30

40

50

【表 7 - 19】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.01 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	534.25
1-(3-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.38 - 5.91 (m, 1H), 5.67 (dd, $J = 10.4, 32.3$ Hz, 1H), 4.51 - 3.93 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (s, 0H), 3.17 (s, 1H), 2.98 (s, 0H), 2.36 (s, 3H), 2.09 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.50 (s, 1H).	535.25
1-(4-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)2-メチルプロパ-2-エン-1-オン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.46 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.79 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H).	549.26

実施例 9 スキーム 7

10

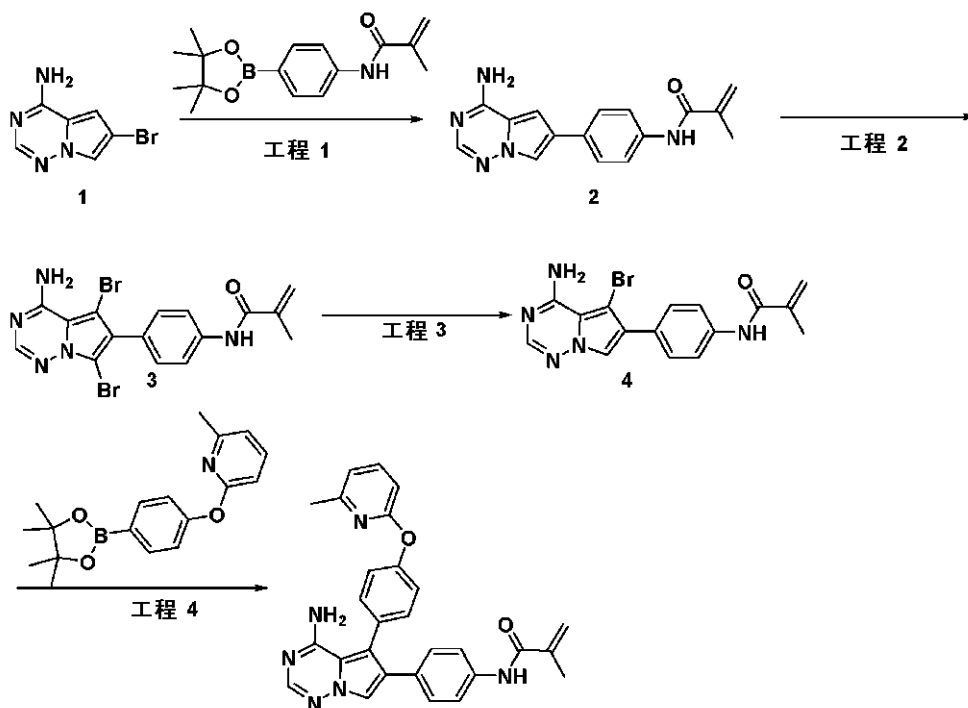
20

30

40

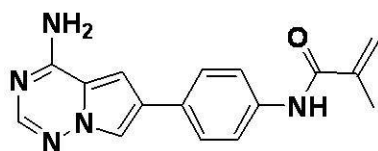
50

【化 1 8 7】



N-（4-（4-アミノピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-6-イル）フェニル）メタクリルアミド

【化 1 8 8】



【0 3 2 6】

工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、6-ブロモピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-4-アミン（500mg、2.34mmol）、2-メチル-N-〔4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル〕プロパー-2-エナミド（804mg、2.80mmol）、K₃PO₄（1.48g、7.02mmol）、Pd（dppf）Cl₂（171mg、234μmol）および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DMF／H₂O（10mL）を添加し、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水（20mL）で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン（20mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をprep-TLC（ジクロロメタン／メタノールで溶出；15：1）により精製した。減圧中で濃縮して、N-（4-〔4-アミノピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-6-イル〕フェニル）-2-メチルプロパー-2-エナミド（280mg、34%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

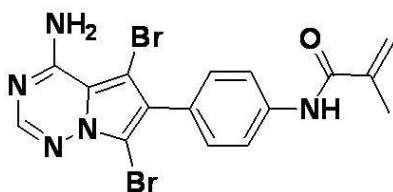
N-（4-〔4-アミノ-5，7-ジブロモピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-6-イル〕フェニル）-2-メチルプロパー-2-エナミド

30

40

50

【化 1 8 9】



【0 3 2 7】

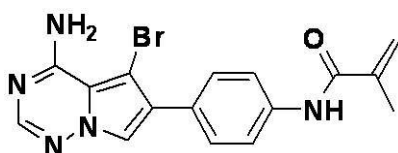
工程 2： 丸底フラスコに、N-（4-（4-アミノピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-6-イル）フェニル）-2-メチルプロパ-2-エナミド（260mg、886 μmol ）を入れ、ジメチルホルムアミド（5mL）を添加し、次いでNBS（313mg、1.77mmol）を0℃で添加し、そしてこの溶液を0℃で1時間撹拌した。この反応混合物をNa₂SO₃（a. q.）（10mL）で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン（10mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をpre-TLC（ジクロロメタン／メタノールで溶出；20：1）により精製した。減圧中で濃縮して、N-（4-（4-アミノ-5，7-ジブロモピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-6-イル）フェニル）-2-メチルプロパ-2-エナミド（350mg、87%）を橙色非晶質固体として得た。

10

N-（4-（4-アミノ-5-ブロモピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-6-イル）フェニル）メタクリルアミド

20

【化 1 9 0】



【0 3 2 8】

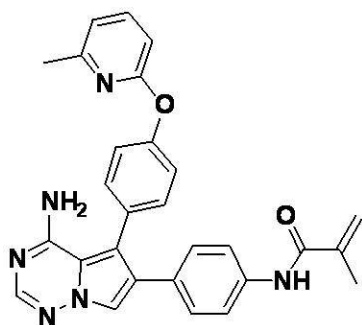
工程 3： 再密封可能な反応バイアルに、N-（4-（4-アミノ-5，7-ジブロモピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-6-イル）フェニル）-2-メチルプロパ-2-エナミド（300mg、665 μmol ）を入れ、テトラヒドロフラン（6mL）を添加し、そして撹拌棒を添加し、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。-78℃で、n-BuLi（0.8mL、2mmol）を添加し、そしてこの混合物を-78℃で5分間撹拌した。この反応混合物を水（5mL）で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン（5mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をTLC（ジクロロメタン／メタノールで溶出；15：1）により精製した。減圧中で濃縮して、N-（4-（4-アミノ-5-ブロモピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-6-イル）フェニル）-2-メチルプロパ-2-エナミド（100mg、40%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

30

N-（4-（4-アミノ-5-（4-（（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）ピロロ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-6-イル）フェニル）メタクリルアミド

40

【化 191】



10

【0329】

工程 4： 再密封可能な反応バイアルに、N-（4- {4-アミノ-5-ブロモピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル} フェニル）-2-メチルプロパー 2-エナミド（90.0mg、241 μmol）を入れ、2-メチル-6- [4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ] ピリジン（82.4mg、265 μmol）、K₃PO₄（153mg、722 μmol）、Pd（dppf）Cl₂（17.6mg、24.1 μmol）、DMF/H₂O（4mL）を添加し、そして攪拌棒を添加し、その後、排気して窒素でパージすることを3回行い、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水（10mL）で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン（10mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC（カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm 5 μm；移動相A：規定せず、移動相B：規定せず；流量：60mL／分；勾配：35B～50Bを8分間；220nm；RT1：7.54；RT2：；注入体積：mL；実行数：；）により精製した。凍結乾燥により、N- [4-（4-アミノ-5- {4- [（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ] フェニル} ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-6-イル）フェニル] -2-メチルプロパー 2-エナミド（7.62mg、6%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

20

【0330】

実施例 9 の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表 8 に図示する。

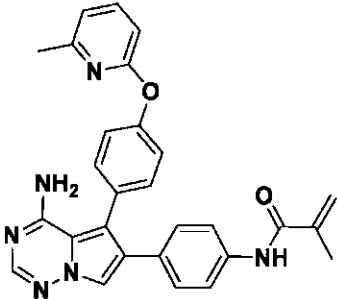
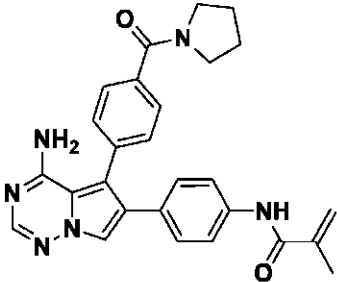
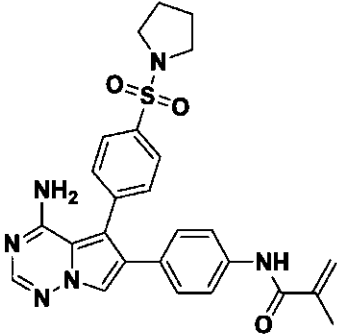
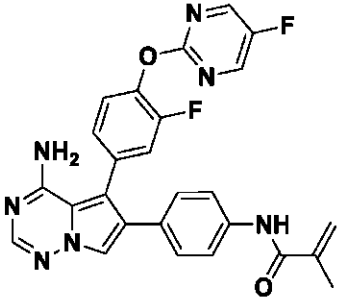
30

40

50

【表 8 - 1】

表8. さるなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	477.20
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 4H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 5.77 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 13.3, 6.3 Hz, 4H), 2.01 - 1.71 (m, 7H).	467.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 4H), 1.96 - 1.89 (m, 3H), 1.77 - 1.57 (m, 4H).	503.35
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.54 - 5.45 (m, 1H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	500.30

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (ddd, J = 16.8, 13.5, 10.3 Hz, 1H), 6.12 (dt, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.65 (ddd, J = 9.8, 6.9, 2.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.91 - 3.59 (m, 2H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.37 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.25 - 1.85 (m, 2H).	441.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H).	463.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 4H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.60 - 5.39 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.94 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	491.30

実施例 10
スキーム 8。

10

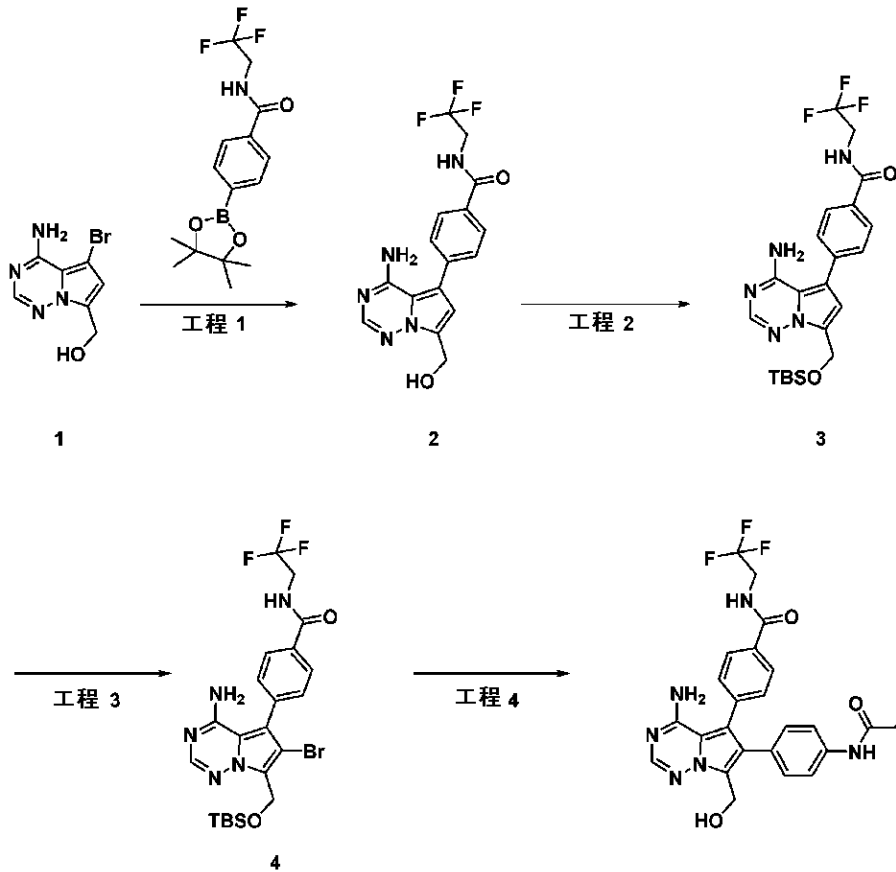
20

30

40

50

【化 1 9 2】

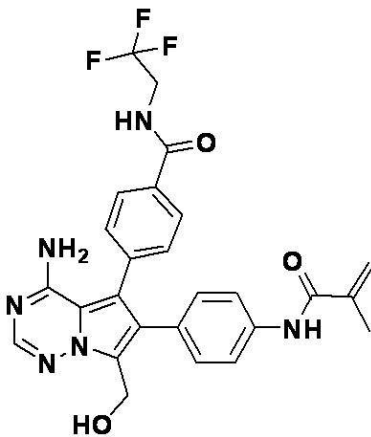


10

20

4- (4-アミノ-7- (ヒドロキシメチル) -6- (4-メタクリルアミドフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-5-イル) -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ベンズアミド

【化 1 9 3】



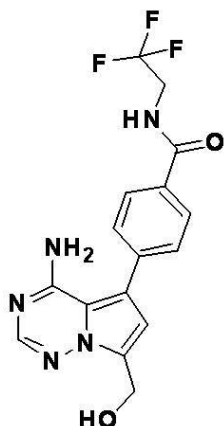
30

40

4- (4-アミノ-7- (ヒドロキシメチル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-5-イル) -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ベンズアミド

50

【化 1 9 4】



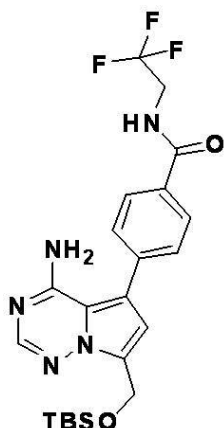
10

【 0 3 3 1 】

工程 1：再密封可能な反応バイアルに、（4-アミノ-5-ブロモピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）メタノール（600 mg、2.49 mmol）、4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-N-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ベンズアミド（983 mg、2.99 mmol）、Pd(dtpf)Cl₂（162 mg、249 μmol）、CsF（1.14 g、7.47 mmol）、DMF：水=16：1（8 mL）および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この溶液を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相を分離し、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をprep-TLCにより精製した。減圧中で濃縮して、4-（4-アミノ-7-（ヒドロキシメチル）ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-5-イル）-N-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ベンズアミド（400 mg、44%）を黄色油状物として得た。

4-((4-アミノ-7-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド

【化 1 9 5】



40

【 0 3 3 2 】

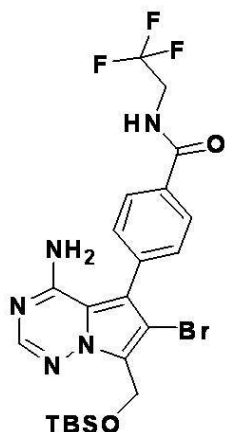
工程2：再密封可能な反応バイアルに、4-(4-アミノ-7-(ヒドロキシメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド(380mg、1.04mmol)、イミダゾール(283mg、4.16mmol)、DMF(5mL)および攪拌棒を入れた。TBSCl(314mg、2.08mmol)を添加し、そしてこの溶液を室温で1時間攪拌した。得られた混合物をC18カラムに通して精製した。減圧中で濃縮して、4-(4-アミノ-7-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド(100mg、0.09mmol)を得た。

50

1, 2, 4] トリアジン-5-イル) -N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ベンズアミド (420mg、84%) を黄色非晶質固体として得た。

4-(4-アミノ-6-ブロモ-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-5-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンズアミド

【化196】



10

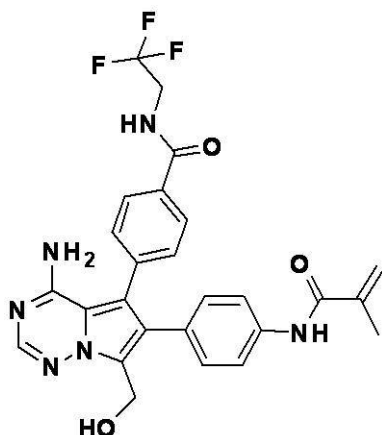
【0333】

工程3： 丸底フラスコに、4-(4-アミノ-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-5-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンズアミド (400mg、0.84mmol)、ジメチルホルムアミド (5mL) および攪拌棒を入れた。NBS (225mg、1.00mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相を分離し、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、4-(4-アミノ-6-ブロモ-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-5-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンズアミド (450mg、94%) を黄色非晶質固体として得た。

20

6-{5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-メチルピラジン-2-イル}-7-メチル-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミン

【化197】



40

【0334】

工程4： 再密封可能な反応バイアルに、4-(4-アミノ-6-ブロモ-7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-5-イル)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンズアミド (2

50

00 mg、0.36 mmol)、N-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド(124 mg、0.43 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(23.4 mg、36 μmol)、CsF(164 mg、1.08 mmol)、DMF：水=16：1(4 mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この溶液をN₂下で90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相を集め、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をPrep-HPLC(カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、19×250 mm, 5 μm; 移動相A：水(10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN; 流量：25 mL/分; 勾配：20 B~50 Bを8分間; 220 nm; RT1：7.23;)により精製した。凍結乾燥により、4-(4-アミノ-7-(ヒドロキシメチル)-6-(4-メタクリルアミドフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド(30.4 mg、16%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

【0335】

実施例10の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表9に図示する。

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表9. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-シアノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 3H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 4H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	502.35
N-(4-(4-アミノ-7-(ヒドロキシメチル)-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 4H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.17 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.69 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	507.35
N-(4-(4-アミノ-7-(ヒドロキシメチル)-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.16 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.69 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).	493.35
4-(4-アミノ-7-(ヒドロキシメチル)-6-(4-メタクリルアミドフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.76 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 5.77 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 0H), 5.16 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 4.19 - 4.00 (m, 2H), 1.93 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).	525

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-(ヒドロキシメチル)-5-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.57 - 3.35 (d, J = 2.8 Hz, 4H), 1.93 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.69 - 1.40 (m, 6H).	511.40
N-(4-(4-アミノ-7-(メトキシメチル)-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.94 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	521.40
N-(4-(4-アミノ-7-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.50 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.94 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	534.35

実施例 1 1 スキーム 9

10

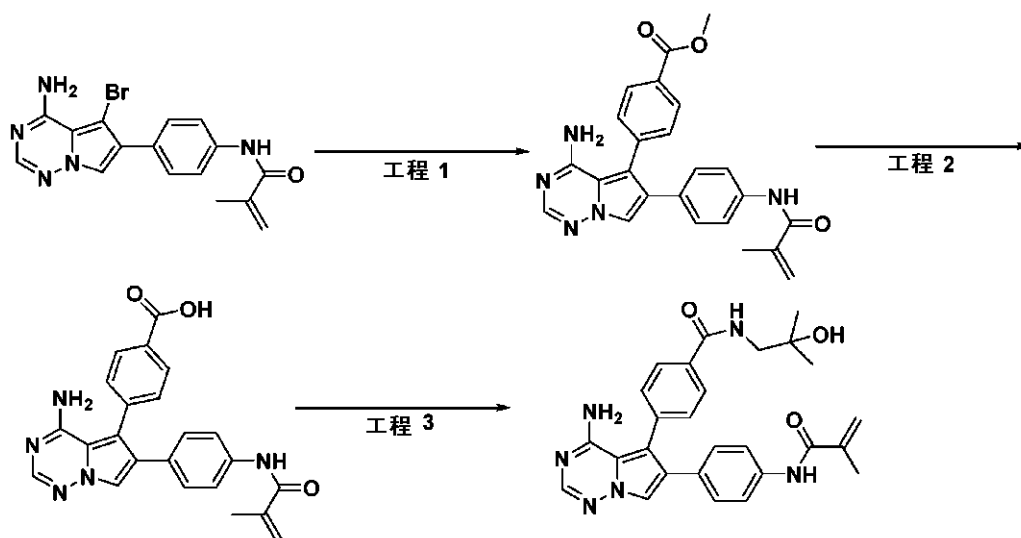
20

30

40

50

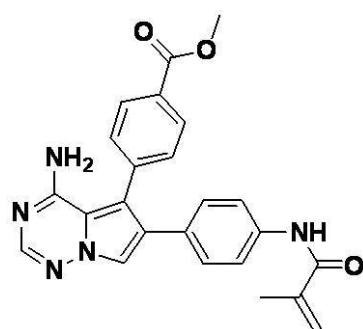
【化 1 9 8】



10

4- (4-アミノ-6- (4-メタクリルアミドフェニル) -7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-5-イル) 安息香酸メチル

【化 1 9 9】



20

【0 3 3 6】

工程 1: 丸底フラスコに、N- (4- {4-アミノ-5-ブロモ-7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-6-イル} フェニル) -2-メチルプロパー-2-エナミド (800 mg、2.15 mmol)、4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) 安息香酸メチル (731 mg、2.79 mmol)、Pd (d t b p f) Cl₂ (139 mg、215 μmol)、CsF (980 mg、6.45 mmol)、DMF : H₂O = 16 : 1 (8 mL) および攪拌棒を入れた。この溶液を N₂ 下で 90 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、そして EtOAc (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、4- {4-アミノ-6- [4- (2-メチルプロパー-2-エナミド) フェニル] -7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-5-イル} 安息香酸メチル (600 mg、56%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

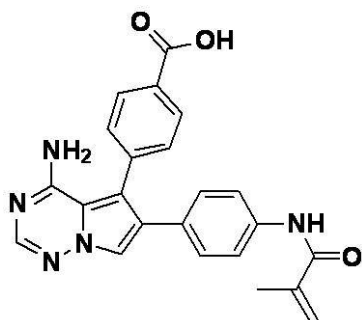
30

40

4- (4-アミノ-6- (4-メタクリルアミドフェニル) -7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-5-イル) 安息香酸

50

【化 2 0 0】



10

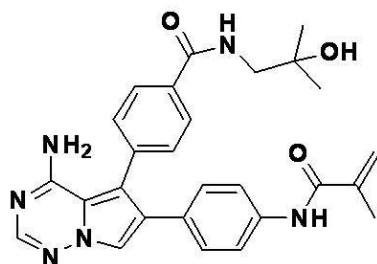
【0 3 3 7】

工程 2： 丸底フラスコに、4- {4-アミノ-6- [4- (2-メチルプロパ-2-エナミド) フェニル] -7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-5-イル} 安息香酸メチル (580mg、1.35mmol)、THF:LiOH (2M) = 1:1 (6mL) および攪拌棒を入れた。この溶液を室温で3時間攪拌した。この溶液のpH値を、aq. HClで6~7に調整した。その生成物を、HClの添加により沈殿させ、そして乾燥させた。これにより、4- {4-アミノ-6- [4- (2-メチルプロパ-2-エナミド) フェニル] -7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-5-イル} 安息香酸 (350mg、63%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

20

4- (4-アミノ-6- (4-メタクリルアミドフェニル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-5-イル) -N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ベンズアミド

【化 2 0 1】



30

【0 3 3 8】

工程 3： 再密封可能な反応バイアルに、4- {4-アミノ-6- [4- (2-メチルプロパ-2-エナミド) フェニル] -7H-シクロペンタ [d] ピリミジン-5-イル} 安息香酸 (60mg、145μmol)、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (15.5mg、174μmol)、HATU (55.2mg、145μmol)、DIEA (37.4mg、290μmol)、ジメチルホルムアミド (10mL) および攪拌棒を入れた。この混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、そしてHPLC (カラム: XBridge Prep C18 OBDカラム、5μm、19×150mm; 移動相A: 水 (10MMOL/L NH4HCO3)、移動相B: ACN; 流量: 25mL/分; 勾配: 15B~50Bを7分間; 254/220nm; RT1: 7.58;) により精製した。凍結乾燥により、4- {4-アミノ-6- [4- (2-メチルプロパ-2-エナミド) フェニル] ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-5-イル} -N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) ベンズアミド (40.2mg、56.4%) を白色非晶質固体として得た。

40

【0 3 3 9】

実施例 11の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表10に図示する。

50

【表 10 - 1】

表10. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリアジン -5-イル)-N-(2,2,2- トリフルオロエチル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 9.18 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 5.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.50 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.12 (qd, J = 9.7, 6.1 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	485.25
N-(4-(4-アミノ-5- (4-(ピペリジン-1-カ ルボニル)フェニル) ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリアジン -6-イル)フェニル)メ タクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.28 (m, 4H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.57 - 5.46 (m, 1H), 3.48 (d, J = 89.5 Hz, 4H), 1.75 - 1.37 (m, 6H).	481.40
N-(4-(4-アミノ-5- (4-(ピペリジン-1-カ ルボニル)フェニル) ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリアジン -6-イル)フェニル)ア クリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.56 - 6.35 (m, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.54 (s, 4H).	467.35
4-(6-(4-アクリルア ミドフェニル)-4-アミ ノピロロ[2,1- f][1,2,4]トリアジン -5-イル)-N-(2,2,2- トリフルオロエチル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (s, 1H), 9.18 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 3H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 6.41 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 2H).	481.30

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリアジン -5-イル)-N-シクロ ブチルベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.53 - 4.26 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.09 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.68 (s, 2H).	467.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(N-シクロブチル スルファモイル)フェ ニル)ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリアジン -6-イル)フェニル)メ タクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.50 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 5H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.38 (m, 2H).	503.35
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリアジン -5-イル)-N,N-ジメ チルシクロヘキサ- 3-エン-1-カルボキ サミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.52 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 1.97 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.77 (s, 1H).	445.35
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリアジン -5-イル)-N-(2-ヒド ロキシ-2-メチルプ ロピル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.34 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 5.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.43 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H).	485.35

10

20

30

40

50

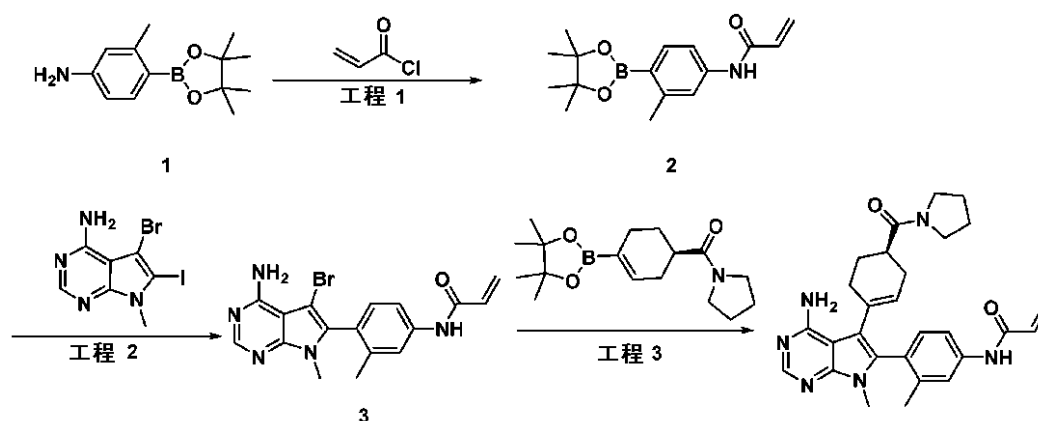
【表 10 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリアジン -5-イル)-N-(テトラ ヒドロフラン-3-イル)ベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.49 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 2H), 3.73 (td, J = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 2.16 (dq, J = 12.6, 7.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 4H).	483.15
N-(4-(5-(4-(2-ア ザビシクロ[2.1.1] ヘキサン-2-カルボ ニル)フェニル)-4-ア ミノピロロ[2,1- f][1,2,4]トリアジン -6-イル)フェニル)メ タクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 5.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 147.8, 7.0 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 5H), 1.51 (s, 1H), 1.37 (s, 1H).	479.35
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリアジン -5-イル)-N-(2-メト キシ-2-メチルプロ ピル)ベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.33 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.35 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.92 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 6H).	499.25

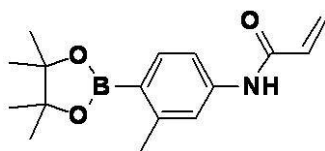
実施例 12

スキーム 10

【化 202】



ラン-2-イル) フェニル) アクリルアミド
【化203】



【0340】

工程1： 丸底フラスコに、3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (10 g、42.8 mmol)、プロパー-2-エノイルクロリド (3.87 g、42.8 mmol)、ピリジン (10.1 g、128 mmol)、ジクロロメタン (150 mL) および攪拌棒を入れた。この溶液を0℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートした。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、N-(3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) アクリルアミド (12 g、98%) を黄色油状物として得た。

N-(4-(4-アミノ-5-ブromo-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル) アクリルアミド

【化204】

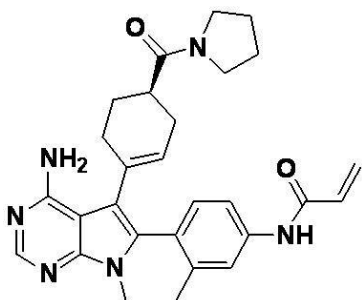


【0341】

工程2： 丸底フラスコに、N-[3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] プロパー-2-エナミド (1 g、3.48 mmol)、5-ブromo-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (1.22 g、3.48 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (254 mg、348 μmol)、K₃PO₄ (2.20 g、10.4 mmol)、DMF/H₂O (16:1) (15 mL) および攪拌棒を入れた。この溶液を50℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相をブラインで3回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートした。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、N-(4-(4-アミノ-5-ブromo-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル) アクリルアミド (440 mg、33%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル) アクリルアミド

【化205】



【0342】

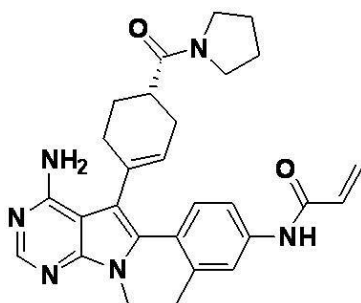
工程3： 再密封可能な反応バイアルに、N-(4-{4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-3-メチルフェニル)プロパン-2-エナミド(200mg、517 μ mol)、1-[(1R)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル]ピロリジン(156mg、517 μ mol)、Pd(pddf)Cl₂(37.8mg、517 μ mol)、Na₂CO₃(164mg、1.55mmol)、DMF(10mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相をブラインで3回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートした。得られた粗製物質をprep-HPLC(カラム：YMC-Actus Triart C18、30×250, 5 μ m; 移動相A：水(10MMOL/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN; 流量：50mL/分; 勾配：40B~62Bを8分間; 220nm; RT1：6.83;)により精製した。凍結乾燥により、(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)アクリルアミド(40mg、16%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

10

(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)アクリルアミド

20

【化206】



30

【0343】

工程4： 再密封可能な反応バイアルに、N-(4-{4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-3-メチルフェニル)プロパン-2-エナミド(240mg、621 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂(45.4mg、62.1 μ mol)、Na₂CO₃(197mg、1.86mmol)、1-[(1S)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル]ピロリジン(189240mg、621 μ mol)、ジメチルホルムアミド/H₂O(8mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相をブラインで3回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートした。得られた粗製物質をprep-HPLC(カラム：YMC-Actus Triart C18、30×250, 5 μ m; 移動相A：水(10MMOL/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN; 流量：50mL/分; 勾配：40B~60Bを8分間; 220nm; RT1：7.67; RT2：; 注入体積：mL; 実行数：;)により精製した。凍結乾燥により、(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)アクリルアミド(39mg、14%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

40

50

【 0 3 4 4 】

実施例 1 2 の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表 1 1 に図示する。

【表 1 1 - 1】

表 11. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(5-メチル-7-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 20.9, 8.5 Hz, 4H), 7.08 - 6.96 (m, 3H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).	476.15
N-(4-(4-アミノ-7-オキソ-3-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリダジン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.72 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.46 (dt, J = 23.1, 6.3 Hz, 4H), 1.98 - 1.80 (m, 7H).	483.25
N-(4-(4-アミノ-1-メチル-7-オキソ-3-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリダジン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.41 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 4H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.82 (dt, J = 18.4, 7.0 Hz, 4H).	497.35
N-(4-(4-アミノ-1,6-ジメチル-7-オキソ-3-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリダジン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.84 (m, J = 18.4 Hz, 4H).	511.25

【表 1 1 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-オキソ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-1(2H)-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.93 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 6.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 6.14 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.88 - 5.79 (m, 1H), 5.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.40 (td, $J = 11.7, 11.3, 5.5$ Hz, 3H), 1.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 4H).	498.25
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) 8.15 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.85 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.59 - 5.53 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.46 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.07 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 5H), 1.72 (s, 1H), 1.55 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 0.90 (s, 3H).	499.25
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.87 - 5.82 (m, 1H), 5.56 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.60 - 2.46 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.07 (t, $J = 1.3$ Hz, 3H), 2.00 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (s, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H), 1.1 - 0.45 (m, 3H).	499.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) 8.15 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 6.03 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 5.85 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.07 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.99 (q, J = 6.6 Hz, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.55 (q, J = 11.1 Hz, 1H), 0.74 (d, J = 7.1 Hz, 3H).	499.20
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) 8.15 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 6.06 - 6.00 (m, 1H), 5.85 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.57 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 - 3.48 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.13 - 2.71 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.10 - 1.91 (m, 6H), 1.89 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 0.74 (d, J = 7.1 Hz, 3H).	499.30
(S)-N-(4-(4-アミノ-5-(2-フルオロ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) 8.15 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.69 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 3.67 - 3.50 (m, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 3.16 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 16.7 Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.10 - 1.69 (m, 10H).	503.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-アミノ-5-(2-フルオロ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 5.85 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.35 (m, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.50 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.07 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.99 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 4H), 1.69 (s, 1H).	503.25
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-メチル-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 (ddt, J = 9.7, 7.1, 3.4 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.27 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 3H), 1.45 - 1.31 (m, 1H).	471.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 3H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 16.4, 1.5 Hz, 1H), 6.25 - 5.61 (m, 2H), 5.61 - 5.50 (m, 1H), 4.97 - 4.68 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	517.25
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 3H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.00 - 4.69 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.4 Hz, 3H).	517.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.98 - 4.74 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	517.25
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(6-メチルピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.68 - 5.38 (m, 5H), 5.29 (dd, J = 12.7, 2.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.94 (d, J = 1.4 Hz, 3H).	517.25
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(6-メチルピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 - 7.61 (m, 3H), 7.35 - 7.10 (m, 7H), 6.75 - 5.41 (m, 5H), 5.29 (dd, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	517.30
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-メチル-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.72 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.27 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 3H), 1.45 - 1.31 (m, 1H).	471.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(4-(5-(4-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)シクロヘキサン-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 2H), 6.51 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.67 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 2.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.63 (dd, J = 15.1, 6.7 Hz, 2H), 0.63 - 0.53 (m, 4H).	511.30
(S)-N-(4-(5-(4-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)シクロヘキサン-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 2H), 6.51 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.58 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.42 (dd, J = 17.0, 11.4 Hz, 1H), 3.32 - 3.13 (m, 1H), 2.73 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.82 (dt, J = 10.1, 4.6 Hz, 1H), 1.72 (td, J = 7.0, 4.0 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 14.8, 6.3 Hz, 2H), 0.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.56 (d, J = 5.7 Hz, 3H).	511.35
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-クロロアセトアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.57 - 7.40 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.77 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 3.23 (m, 3H), 2.82 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.10 (m, 2H), 1.87 (h, J = 6.4 Hz, 4H), 1.76 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H).	493.20

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-クロロアセトアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.51 (dt, J = 10.1, 6.7 Hz, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.32 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 2.83 (p, J = 5.9 Hz, 1H), 2.37 - 2.14 (m, 2H), 1.87 (p, J = 6.8 Hz, 4H), 1.76 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 6.1 Hz, 2H).	493.20
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(ピロリジン-1-カルボニル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 5.94 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.55 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.29 (td, J = 6.8, 3.1 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 17.1, 4.2 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.79 (dp, J = 24.9, 6.9 Hz, 4H), 1.19 (s, 1H).	487.30
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(ピロリジン-1-カルボニル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.85 - 5.80 (m, 1H), 5.56 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.28 (m, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.77 (ddt, J = 24.2, 11.8, 5.5 Hz, 4H), 1.19 (s, 1H).	487.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(ピロリジン-1-カルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 6.3 (s, 1H), 5.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.83 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 1.97 (d, J = 1.2 Hz, 5H), 1.77 - 1.70 (m, 4H).	486.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(1-(シクロペンタンカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 6.3 (s, 1H), 5.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.83 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.97 (d, J = 1.2 Hz, 5H), 1.77 - 1.70 (m, 4H).	485.25
N-(4-(4-アミノ-5-((R)-4-((S)-2-エチニルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.91-7.65 (m, 2H), 7.54-7.38 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.89-5.73 (m, 1H), 5.64-5.44 (m, 1H), 4.90-4.65 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.10-2.88 (m, 1H), 2.88-2.60 (m, 1H), 2.55-2.30 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 7H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H).	509.25
N-(4-(4-アミノ-5-[(4R)-4-[(2R)-2-エチニルピロリジン-1-カルボニル]シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-メチルプロパ-2-エナミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.14 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.79 (dq, J = 9.1, 2.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 5.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.85 (dt, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.59 - 5.54 (m, 1H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 3.20 - 2.55 (m, 2H), 2.53 - 2.30 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 7H), 1.90-1.60 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 1H).	509.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-[(4S)-4-{2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボニル}シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-メチルプロパ-2-エナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 6.48 (s, 2H), 5.83- 5.79 (m, 2H), 5.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.55 (dt, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.46 (dt, J = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 3H), 2.0-1.80 (m, 5H), 1.80-1.50 (m, 4H).	527.30

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-{4-[4-アミノ-7-メチル-5-(4-{7-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボニル}シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル}-2-メチルプロパ-2-エナミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.92 (td, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 5H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 2.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.73 (ddd, J = 12.6, 7.9, 5.1 Hz, 1H), 2.38 (q, J = 19.0 Hz, 2H), 2.13 - 1.90 (m, 8H), 1.89 - 1.66 (m, 4H), 1.31 (s, 1H).	541.25
N-{4-[4-アミノ-7-メチル-5-(4-{7-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボニル}シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル}-2-メチルプロパ-2-エナミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.13 (s, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.92 (td, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 5H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.73 (ddd, J = 12.6, 7.9, 5.1 Hz, 1H), 2.38 (q, J = 19.0 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.02 (q, J = 8.5, 7.3 Hz, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 4H), 1.31 (s, 1H).	541.25
N-(4-(4-アミノ-5-(6,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.87 - 5.82 (m, 1H), 5.59 - 5.54 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 5H), 2.00 - 1.87 (m, 2H).	521.30

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-[4-(4-アミノ-5-{4-[(2R)-2-エチニルピロリジン-1-カルボニル]シクロヘキサ-1-エン-1-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-2-メチルプロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (dt, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 5.93 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 5.85 (dt, <i>J</i> = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, <i>J</i> = 24.7, 7.0 Hz, 1H), 3.67 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 3H), 3.59 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.20 - 2.55 (m, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 2H), 2.25 - 1.98 (m, 9H), 1.90-1.70 (m, 2H).	509.25
N-(4-(4-アミノ-5-((S)-4-((S)-2-エチニルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (dt, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 5.93 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 5.85 (dt, <i>J</i> = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, <i>J</i> = 24.7, 7.0 Hz, 1H), 3.67 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 3H), 3.59 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 3.20 - 2.55 (m, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 2H), 2.25 - 1.98 (m, 9H), 1.90-1.70 (m, 2H).	509.25
N-{4-[4-アミノ-7-メチル-5-(4-{2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボニル}シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル}-2-メチルプロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 5.33 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 5.28 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> = 4.9, 3.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (dt, <i>J</i> = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 3H), 1.97 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.72 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.64 (s, 2H).	527.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-{4-[4-アミノ-7-メチル-5-(4-{7-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボニル}シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル}-2-メチルプロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.31 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.35-5.95 (m, 2H), 5.90-5.75 (s, 1H), 5.65-5.45 (m, 1H), 4.13 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.64 (ddd, <i>J</i> = 11.5, 7.5, 3.3 Hz, 1H), 2.51 (d, <i>J</i> = 18.0 Hz, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 3H), 2.10-1.82 (m, 6H), 1.80-1.70 (m, 3H).	541.30
N-{4-[4-アミノ-7-メチル-5-(4-{7-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボニル}シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル}-2-メチルプロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.32 (s, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 5.96 - 5.87 (m, 3H), 5.54 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.18 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (td, <i>J</i> = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (dtd, <i>J</i> = 15.7, 10.0, 9.6, 6.8 Hz, 2H), 3.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.77 (tt, <i>J</i> = 7.9, 3.8 Hz, 2H), 2.59 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 2.10 - 2.15 (m, 3H), 2.10 - 1.82 (m, 6H), 1.80 - 1.72 (m, 3H).	541.30
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 2H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 4H), 1.76 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H).	471.20

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 6.47 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 2H), 6.29 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 2.82 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 4H), 1.76 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H).	471.20
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.42 - 3.22 (m, 4H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.10 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 5H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.63 (s, 1H).	521.25
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.42 - 3.22 (m, 4H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.10 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 5H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.63 (s, 1H).	521.25
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(クロロペンチルスルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.33 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.55 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (m, J = 8.2 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.31 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (d, J = 19.2 Hz, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H).	520.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-シクロペンチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.96 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.98 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.88 (s, 2H), 1.76 (dt, $J = 12.8, 6.6$ Hz, 2H), 1.62 (dd, $J = 12.4, 5.7$ Hz, 2H), 1.47 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.34 - 1.22 (m, 1H).	499.25
(R)-4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-シクロペンチルシクロヘキサ-3-エン-1-カルボキサミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.96 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.98 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.44 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.98 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.88 (s, 2H), 1.76 (dt, $J = 12.5, 6.5$ Hz, 2H), 1.61 (dt, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 3H), 1.47 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.35 (s, 2H), 1.31 (dd, $J = 13.2, 6.9$ Hz, 1H).	499.25
4-(4-アミノ-6-(4-メタクリルアミドフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-2-メトキシベンズアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.91 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.96 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H).	547.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-N-シクロ ブチル-2-メトキシベ ンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.81 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 5.57 - 5.51 (m, 1H), 4.39 (h, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.21 (dtt, <i>J</i> = 8.9, 6.9, 3.0 Hz, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 5H), 1.66 (tt, <i>J</i> = 10.5, 6.3 Hz, 2H).	511.45
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-N- ((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-フルオロ シクロブチル)-2-(メ トキシメチル)ベンズ アミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.32 - 5.14 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.53 - 2.35 (m, 4H), 1.95 (s, 3H).	543.25
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-2-(ジフ ルオロメトキシ)-N- ((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-フルオロ シクロブチル)ベンズ アミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.17 - 7.01 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 5.80 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 5.55 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 5.31 (ddd, <i>J</i> = 10.5, 6.4, 4.2 Hz, 1H), 5.17 (ddd, <i>J</i> = 11.0, 6.6, 4.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.55 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 2.51 - 2.29 (m, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).	565.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-N- ((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-フルオロ シクロブチル)-2-(メ トキシメチル)ベンズ アミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.54 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.92 - 4.78 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.92 (p, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.73 (ddq, <i>J</i> = 12.7, 6.0, 3.1 Hz, 2H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).	543.25
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-N- ((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-フルオロ シクロブチル)-2-メト キシベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.02 - 4.65 (m, 1H), 3.96 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 43.5 Hz, 6H), 2.72 (dd, <i>J</i> = 11.6, 5.5 Hz, 2H), 2.37 - 2.11 (m, 2H), 1.95 (s, 3H).	529.25
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-N- ((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-フルオロ シクロブチル)-2-メト キシベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.02 - 4.65 (m, 1H), 3.96 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.66 (d, <i>J</i> = 43.5 Hz, 6H), 2.72 (dd, <i>J</i> = 11.6, 5.5 Hz, 2H), 2.37 - 2.11 (m, 2H), 1.95 (s, 3H).	529.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-2-メトキシ シ-N-(1-(メトキシメ チル)シクロブチル) ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.04- 6.99 (m, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.93 - 1.72 (m, 2H).	555.25
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-N-イソブ チル-2-メトキシベン ズアミド		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.91 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.95 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.81 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).	513.30
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-2-(ジフル オロメトキシ)-N- ((1s,3s)-3-フルオロ シクロブチル)ベンズ アミド		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.93 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.74-7.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.13-6.84 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 3H), 6.03 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.78 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.93 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.73 (dq, $J = 9.6, 3.0$ Hz, 1H), 2.27 - 2.06 (m, 2H), 1.95 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H).	565.20

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-2-シクロ プロポキシ-N- ((1s,3s)-3-フルオロ シクロブチル)ベンズ アミド		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 5.85 - 5.75 (m, 1H), 5.58 - 5.51 (m, 1H), 5.23 (dddd, J = 56.7, 10.2, 6.5, 3.8 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.73 (tt, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 1.96 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 0.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 0.61 (d, J = 3.2 Hz, 2H).	555.25
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-2-シクロ プロポキシ-N- ((1r,3r)-3-フルオロ シクロブチル)ベンズ アミド		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 2H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.84 (dp, J = 56.8, 6.8 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 3.72 (dq, J = 6.2, 3.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.81 - 2.64 (m, 2H), 2.29 - 2.03 (m, 2H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 0.64 (dd, J = 24.4, 4.7 Hz, 4H).	555.30
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-N-((1-フ ルオロシクロブチル) メチル)-2-メトキシ ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.91 (s, 1H), 8.24 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 6.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.26 - 2.13 (m, 4H), 2.08 (s, 1H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.75 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 1.53 (q, J = 8.8 Hz, 1H).	543.30

10

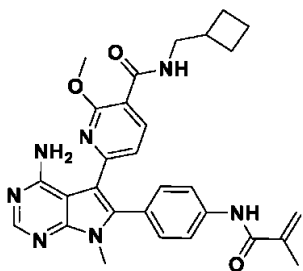
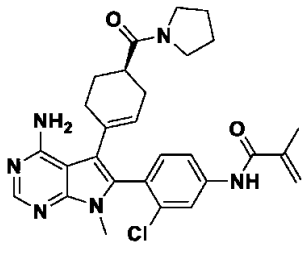
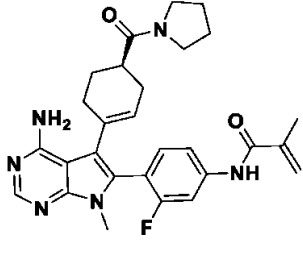
20

30

40

50

【表 1 1 - 1 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-N-(シク ロブチルメチル)-2-メ トキシニコチンアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.18 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.86 - 7.69 (m, 3H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 6.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.28 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.53 (s, 1H), 1.82 (q, J = 6.7, 6.2 Hz, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H).	526.30
(R)-N-(4-(4-アミノ- 7-メチル-5-(4-(ピロ リジン-1-カルボニ ル)シクロヘキサ-1- エン-1-イル)-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-6-イル)-3-クロロ フェニル)メタクリルア ミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.11 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.4, 3.5, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 47.7 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.75 - 5.63 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.40 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.27 (ddt, J = 12.1, 8.4, 4.6 Hz, 2H), 2.75 (qt, J = 7.7, 3.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.03 (m, 3H), 1.97 (s, 4H), 1.84 (qd, J = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 1.76 (qd, J = 6.7, 2.2 Hz, 2H), 1.71 - 1.45 (m, 2H).	519.20
(R)-N-(4-(4-アミノ- 7-メチル-5-(4-(ピロ リジン-1-カルボニ ル)シクロヘキサ-1- エン-1-イル)-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-6-イル)-3-フルオ ロフェニル)メタクリル アミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 12.6, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 5H), 3.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.81 (dq, J = 35.8, 6.8 Hz, 4H), 1.63 (s, 2H).	503.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.0, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 17.0 Hz, 2H), 5.91 - 5.79 (m, 1H), 5.66 (ddt, J = 14.5, 4.1, 2.2 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.21 (q, J = 15.7, 12.1 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.01 - 1.80 (m, 7H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.56 (q, J = 7.9, 7.0 Hz, 2H).	499.35
(R)-N-(4-(5-(4-(2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボニル)シクロヘキサ-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 12.6, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.86 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 13.7, 4.9 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.60 - 3.43 (m, 5H), 2.97 - 2.78 (m, 1H), 2.44 - 2.07 (m, 4H), 1.98 (t, J = 1.2 Hz, 5H), 1.70 (dq, J = 19.5, 7.6, 7.1 Hz, 4H).	545.25
(S)-N-(4-(5-(4-(2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタン-5-カルボニル)シクロヘキサ-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 12.6, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.86 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 13.7, 4.9 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.61 - 3.40 (m, 5H), 2.93 - 2.78 (m, 1H), 2.37 - 2.13 (m, 4H), 1.98 (t, J = 1.2 Hz, 5H), 1.70 (td, J = 15.9, 14.6, 7.9 Hz, 4H).	545.25

10

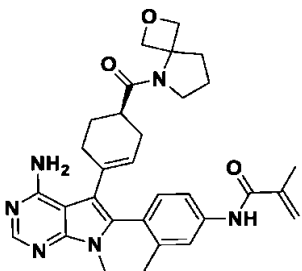
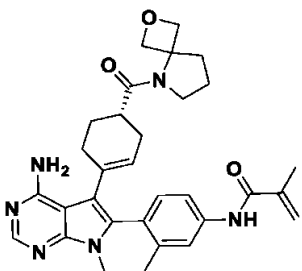
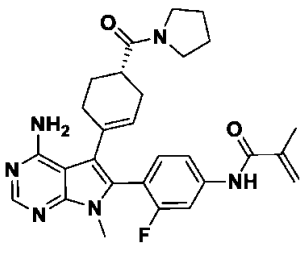
20

30

40

50

【表 1 1 - 2 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(4-(5-(4-(2- オキサ-5-アザスピロ [3.4]オクタン-5-カル ボニル)シクロヘキサ ン-1-イル)-4-アミノ -7-メチル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6- イル)-3-メチルフェニ ル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.51 (d, J = 28.6 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.68 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.31-5.26 (m, 2H), 4.18-4.17 (m, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.35- 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (t, J = 1.2 Hz, 4H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.70 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 5.2 Hz, 2H).	541.35
(S)-N-(4-(5-(4-(2- オキサ-5-アザスピロ [3.4]オクタン-5-カル ボニル)シクロヘキサ ン-1-イル)-4-アミノ -7-メチル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6- イル)-3-メチルフェニ ル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.51 (d, J = 28.6 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.68 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.31-5.26 (m, 2H), 4.18-4.17 (m, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.35- 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (t, J = 1.2 Hz, 4H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.70 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 5.2 Hz, 2H).	541.30
(S)-N-(4-(4-アミノ -7-メチル-5-(4-(ピロ リジン-1-カルボニ ル)シクロヘキサ-1- エン-1-イル)-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-6-イル)-3-フルオ ロフェニル)メタクリ ルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 5H), 3.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.21 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 1.98 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.87 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.63 (s, 2H).	503.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.87 - 5.78 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 5H), 2.73 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 42.5, 23.2 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.75 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.1 Hz, 2H).	499.30
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 5.86 - 5.78 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (s, 4H), 2.74 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.82 (m, 7H), 1.77 - 1.55 (m, 5H), 1.16 (s, 3H).	499.30
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.05 - 5.65 (m, 3H), 5.56 - 5.51 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41 (s, 4H), 2.75 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.89 (m, 7H), 1.75 (s, 4H), 1.63 (dd, J = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H).	499.30
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.77 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.90 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.44 (s, 1H), 1.21 (s, 3H).	499.30

10

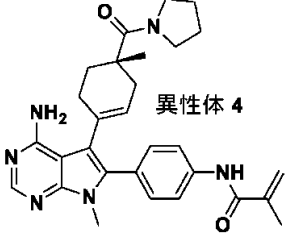
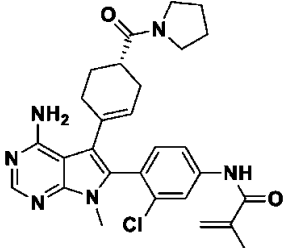
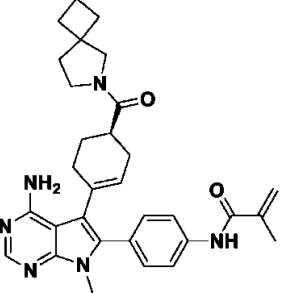
20

30

40

50

【表 1 1 - 2 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-メチル-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.83 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.81 - 5.75 (m, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.50 (s, 3H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.12 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 1.97 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 1.90 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 1.77 (s, 6H), 1.70 - 1.37 (m, 1H), 1.21 (s, 3H).	499.30
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.15 - 8.03 (m, 2H), 7.74 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 3.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 48.7 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.78 - 5.60 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 3.27 (ddt, <i>J</i> = 12.1, 8.4, 4.5 Hz, 2H), 2.75 (tt, <i>J</i> = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.03 (m, 3H), 1.97 (s, 4H), 1.84 (qd, <i>J</i> = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 1.76 (qd, <i>J</i> = 6.8, 2.2 Hz, 2H), 1.70 - 1.44 (m, 2H).	519.20
(R)-N-(4-(5-(4-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)シクロヘキサ-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) 8.14 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.85 (t, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.43 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 7H), 1.96 - 1.86 (s, 1H), 1.86 - 1.68 (s, 7H), 1.28 (s, 1H).	525.30

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-N-(4-(5-(4-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)シクロヘキサン-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) 8.14 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.85 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 2.84 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.16 - 1.98 (m, 7H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.81 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 5H), 1.28 (s, 1H).	525.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(インドリン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.05 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.08 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H).	529.25
(S)-N-(4-(4-アミノ-5-(4-(インドリン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.83 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.32 - 4.02 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.14 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.37 (s, 2H), 1.98 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 5H), 1.75 (s, 2H).	533.25
(R)-N-(4-(4-アミノ-5-(4-(インドリン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.83 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.32 - 4.02 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.14 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.37 (s, 2H), 1.98 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 5H), 1.75 (s, 2H).	533.30

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-((S)-4-(R)-2-メチルペリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.05 (dd, J = 31.8, 9.0 Hz, 2H), 2.36 - 2.11 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.72 - 1.34 (m, 7H), 1.35 - 1.12 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 2H).	513.30
N-(4-(5-((S)-4-((1S,5R)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (dt, J = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.84 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.17 (dd, J = 19.5, 9.2 Hz, 1H), 2.96 (dt, J = 12.5, 8.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.20 (m, 2H), 2.19 - 1.99 (m, 1H), 1.98 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.95 - 1.73 (m, 3H), 1.75 - 1.48 (m, 2H), 0.85 - 0.67 (m, 1H), 0.61 - 0.47 (m, 1H).	497.25
(S)-N-(4-(5-(4-(2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.56 (dd, J = 21.1, 7.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.24 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 2H), 2.73 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.13 (m, 2H), 1.98 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.38 - 1.19 (m, 2H).	497.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-((S)-4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 5.85 - 5.81 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 0H), 2.20 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 1.98 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.95 - 1.74 (m, 6H), 1.63 (d, J = 18.3 Hz, 2H).	529.30
(S)-N-(4-(4-アミノ-5-(4-(アゼパン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 - 3.33 (m, 4H), 2.96 (s, 1H), 2.24 (t, J = 17.8 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 1.48 (s, 4H).	513.35
(R)-N-(4-(5-(4-(2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.56 (dd, J = 21.1, 7.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.24 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 2H), 2.73 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.37 - 2.13 (m, 2H), 1.98 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.38 - 1.19 (m, 2H).	497.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-((R)-4-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 5.85 - 5.81 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 0H), 2.20 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 1.98 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.95 - 1.74 (m, 6H), 1.63 (d, J = 18.3 Hz, 2H).	529.30
(R)-N-(4-(4-アミノ-5-(4-(アゼパン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.44 - 3.30 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.39 - 2.04 (m, 2H), 1.97 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.67 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 1.49 (s, 4H).	513.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-((R)-4-((R)-2-メチルピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.51 - 7.29 (m, 2H), 6.57 (s, 2H), 5.83 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.76 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.28 - 3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.15 - 2.58 (m, 2H), 2.42 - 2.11 (m, 2H), 1.97 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.80 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.68 - 1.41 (m, 7H), 1.11 (dd, J = 78.3, 6.8 Hz, 4H).	513.30

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(5-((R)-4-((1S,5R)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.64 (m, 2H), 7.44 (dq, J = 8.7, 2.1, 1.5 Hz, 2H), 6.71 - 6.31 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.18 - 2.64 (m, 2H), 2.45 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 1.77 (m, 8H), 1.69 (dd, J = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 1.55 (dd, J = 28.9, 6.9 Hz, 1H), 0.88 - 0.73 (m, 1H), 0.63 - 0.51 (m, 1H).	497.25
N-(4-(5-((S)-4-((1R,5S)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.72 (m, 2H), 7.53 - 7.32 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.59 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.49 (q, J = 6.5, 5.8 Hz, 1H), 3.22 - 2.63 (m, 2H), 2.41 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 3H), 1.96 - 1.81 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 1H), 0.86 - 0.77 (m, 1H), 0.62 - 0.48 (m, 1H).	497.30
N-(4-(5-((R)-4-((1R,5S)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (dt, J = 8.8, 2.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.77 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.58 (s, 4H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.96 - 2.63 (m, 1H), 2.32 (q, J = 18.6, 18.0 Hz, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.94 - 1.74 (m, 3H), 1.67 (ddd, J = 21.7, 11.2, 5.8 Hz, 2H), 0.77 (q, J = 7.4, 6.7 Hz, 1H), 0.69 (q, J = 6.7 Hz, 0H), 0.59 - 0.43 (m, 1H).	497.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-((S)-4-((R)-2-メチルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 6.59 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.03 (q, J = 9.6, 8.8 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.48 (q, J = 7.3, 6.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.96 - 1.73 (m, 5H), 1.61 (s, 2H), 1.47 (s, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 2H).	499.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-((S)-4-((S)-2-メチルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 2H), 6.62 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.76 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.58 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.48 (q, J = 6.8, 6.2 Hz, 1H), 2.83 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	499.30

10

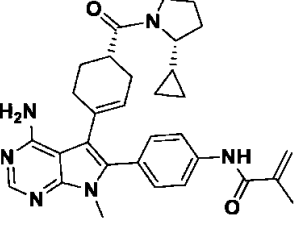
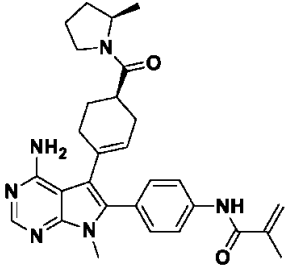
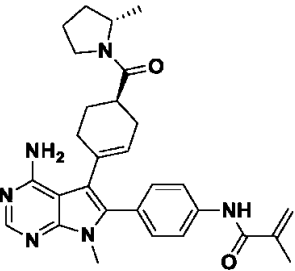
20

30

40

50

【表 1 1 - 2 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-((S)-4-((R)-2-シクロプロピルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.93 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 6.63-6.45 (m, 2H), 5.83 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.57-5.52 (m, 1H), 3.80 (t, J=7.5Hz, 1H), 3.60-3.50(s, 3H), 3.50-3.40(s, 2H), 2.86(s, 1H), 2.40-2.10(m, 2H), 2.00-1.95(s, 3H), 1.95-1.65(m, 6H), 1.65-1.50(s, 2H), 1.00-0.75(m, 1H), 0.53 - 0.41 (m, 1H), 0.32-0.13 (m, 2H), 0.10 (dt, J = 9.8, 4.3 Hz, 1H). (m, 2H), 2.00-1.95(s, 3H), 1.95-1.65(m, 6H), 1.65-1.50(s, 2H), 1.00-0.75(m, 1H), 0.53 - 0.41 (m, 1H), 0.32 - 0.13 (m, 2H), 0.10 (dt, J = 9.8, 4.3 Hz, 1H).	525.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-((R)-4-((R)-2-メチルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.10 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.58 (d, J = 1.9 Hz, 4H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.27 - 2.22 (m, 2H), 1.94 (d, J = 22.2 Hz, 8H), 1.60 (s, 2H), 1.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.09 (dd, J = 8.2, 6.2 Hz, 3H).	499.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-((R)-4-((S)-2-メチルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.81 (dq, J = 9.1, 2.1 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.79 - 5.72 (m, 1H), 5.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.01 (td, J = 6.6, 2.7 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.97 (t, J = 1.2 Hz, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.81 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.09 (dd, J = 8.2, 6.3 Hz, 3H).	499.30

10

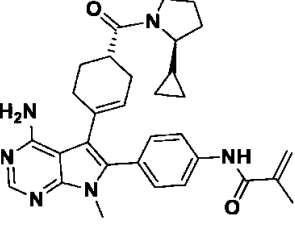
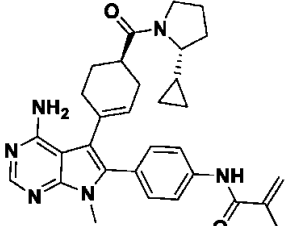
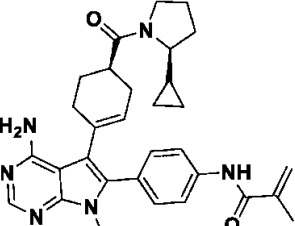
20

30

40

50

【表 1 1 - 3 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-((S)-4-((S)-2-シクロプロピルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.94 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.79 - 5.73 (m, 1H), 5.55 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.97 (d, J = 1.3 Hz, 9H), 1.79 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 0.50 (dd, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.35 (dddt, J = 27.8, 13.4, 9.3, 4.6 Hz, 2H), 0.13 (dt, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H).	525.25
N-(4-(4-アミノ-5-((R)-4-((R)-2-シクロプロピルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.45 - 4.41 (m, 2H), 6.65 (s, 2H), 5.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.79 (m, 1H), 3.58 (s, 5H), 2.86 (s, 1H), 2.42 - 2.14 (m, 2H), 1.97 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 1.88 - 1.67 (m, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 0.87 - 0.85 (m, 1H), 0.47 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 0.38 - 0.14 (m, 2H), 0.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H).	525.30
N-(4-(4-アミノ-5-((R)-4-((S)-2-シクロプロピルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.44 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 2.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 20.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 6H), 1.89 - 1.50 (m, 5H), 0.95 - 0.86 (m, 1H), 0.55 - 0.25 (m, 3H), 0.15 - 0.11 (m, 1H).	525.30

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 3H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	509.20
4-(4-アミノ-2-(4-メタクリルアミドフェニル)-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)-N-(シクロブチルメチル)-2-メトキシベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.10 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 5.80 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.29 (m, J = 12.0 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 5H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 2H).	524.25
N-(4-(4-アミノ-1-メチル-3-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.62 (m, 4H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 - 6.41 (m, 1H), 6.29 - 6.25 (m, 1H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.35 (s, 4H).	476.20
(S)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-3-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.51 - 6.44 (m, 1H), 6.32 - 6.27 (m, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.55 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 2H), 2.04 - 1.82 (m, 4H), 1.76 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 30.7 Hz, 2H).	470.20

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-アミノ-1-メチル-3-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.51-6.44 (m, 1H), 6.32-6.27 (m, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.55 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 2H), 2.04 - 1.82 (m, 4H), 1.76 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 30.7 Hz, 2H).	470.25
(E)-N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.76 (dt, J = 15.1, 5.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.22 (s, 6H).	553.25
(R,E)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 6.77 (dt, J = 15.3, 5.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.32 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.84 - 5.72 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 16.0, 9.3 Hz, 3H), 3.11 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.87 (dt, J = 13.3, 6.4 Hz, 4H), 1.76 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.63 (q, J = 6.4 Hz, 2H).	528.40

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S,E)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エナミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 6.77 (dt, <i>J</i> = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.31 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 3.58 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 3H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 3.10 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.83 (p, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.87 (dt, <i>J</i> = 13.2, 6.4 Hz, 4H), 1.76 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H).	528.35
(E)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エナミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.23 - 7.07 (m, 4H), 6.75 (dt, <i>J</i> = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 6.28 (dt, <i>J</i> = 15.4, 1.6 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.07 (dd, <i>J</i> = 5.9, 1.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 7H).	535.35
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)-3-メチルフェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 13.0, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (ddd, <i>J</i> = 13.1, 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 12.5, 8.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.83 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.59 - 5.50 (m, 1H), 3.54 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 4H), 2.37 (d, <i>J</i> = 30.0 Hz, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 5H), 1.97 (t, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 1.95 - 1.79 (m, 5H), 1.56 (p, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H).	535.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 7.20 (dd, J = 9.9, 8.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 2.42 (s, 2H), 2.06 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 1.97 (t, J = 1.2 Hz, 4H), 1.94 - 1.82 (m, 5H), 1.60 (s, 1H).	535.25
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 1H), 7.59 (ddd, J = 7.9, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 2H), 6.29 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 2.21 (q, J = 18.5 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H).	485.15
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 1H), 7.59 (ddd, J = 7.9, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 2H), 6.29 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.27 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.73 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 2.21 (q, J = 18.5 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 1.89 - 1.80 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H).	485.15

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79-7.66 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 5.89 (s, 2H), 5.79 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.94 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	464.10
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 6.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.82 - 5.77 (m, 1H), 5.55 - 5.50 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	465.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.20 - 9.15 (m, 1H), 8.21 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.81 - 5.76 (m, 1H), 5.56 - 5.50 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	518.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.94 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	465.20

10

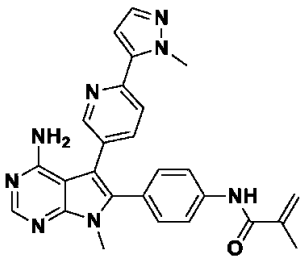
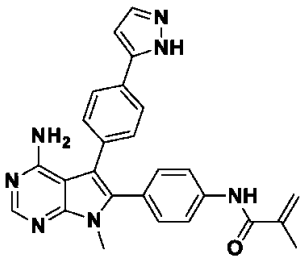
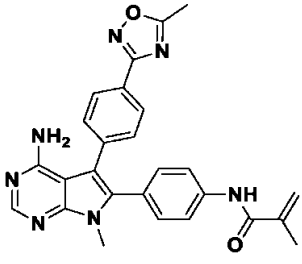
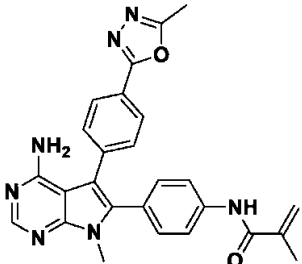
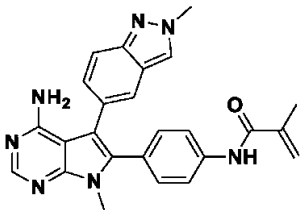
20

30

40

50

【表 1 1 - 3 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.81 - 7.70 (m, 3H), 7.69 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.80 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.95 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	460.30
N-(4-(5-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (1H, s), 9.88 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.84-7.62 (5H, m), 7.32-8.21:7.23 (4H, m), 6.72 (1H, d, J =2.2 Hz), 5.79 (3H, s), 5.52 (1H, t, J =1.5 Hz), 3.63 (3H, s), 1.95 (3H, d, J =1.2 Hz)	450.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	466.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	466.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).	438.15

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1,2,3,6-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.89-5.82 (m, 2H), 5.56 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.82 (dd, J = 10.7, 5.7 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.98 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 1.77 (s, 2H).	464.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.45 (s, 1H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.95-1.76 (m, 4H).	470.25
N-(4-(4-アミノ-5-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 18.2, 7.7 Hz, 2H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 4H), 7.32 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.94 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	440.10
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-フェニルチオフェン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dt, J = 7.9, 3.3 Hz, 4H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).	466.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 5.76 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.55-5.46 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.92 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	454.05

10

20

30

40

50

【表 11-38】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 5.80 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	466.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(2-メチルオキサゾール-4-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.39 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 5.81 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (s, 1H).	465.30
N-(4-(4-アミノ-5-(6-(4-エチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.42 (s, 1H), 8.30 (ddd, J = 4.7, 2.1, 0.9 Hz, 2H), 7.92 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.56 (m, 4H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.09 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	479.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.89 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 143.2, 8.2 Hz, 6H), 6.46 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 6.29 (dt, J = 16.9, 1.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H).	360.10
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1H-ピロール-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 6.79 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H).	359.15

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(1H-インドール-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.24-11.19 (m, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 16.9, 2.1$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H).	409.15
N-(4-(4-アミノ-5-(イソチアゾール-4-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 6.45 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H).	377.10
N-(4-(4-アミノ-5-(1H-インドール-2-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.55-6.21 (m, 3H), 6.10 (s, 2H), 5.77 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H).	409.10
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.52 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.21 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.33-6.25 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 5.79 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H).	387.15
N-(4-(4-アミノ-5-(1H-インドール-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.17 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.96 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.47-6.36 (m, 2H), 6.25 (dd, $J = 16.9, 2.1$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H).	409.15

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 4 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.78-6.71 (m, 2H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H).	386.15
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84-7.59 (m, 3H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.79 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).	374.10
N-(4-(4-アミノ-5-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.32 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 2H), 5.77 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H).	426.10
N-(4-(4-アミノ-5-(1H-インドール-6-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.23 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.36 (m, 2H), 6.25 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H).	409.15
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 4H), 1.97 (s, 3H).	465.25

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 4 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(4-メ タクリルアミドフェニ ル)-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-イル)-3,6-ジヒ ドロピリジン-1(2H)- カルボン酸ベンジル		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.96 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 2H), 7.53-7.27 (m, 7H), 6.33 (s, 2H), 5.80 (d, $J = 21.2$ Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 1.99 (d, $J = 11.6$ Hz, 5H).	523.20
N-(4-(4-アミノ-5- (1-ベンジル- 1,2,3,6-テトラヒドロ ピリジン-4-イル)-7- メチル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6- イル)フェニル)メタク リルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 5.1$ Hz, 4H), 7.27 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.81 (d, $J = 25.0$ Hz, 2H), 5.56 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.56 (s, 5H), 3.34 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 5H).	479.25
N-(4-(4-アミノ-5- (3-フルオロ-4-((6-メ チルピリジン-2-イル) オキシ)フェニル)-7- メチル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6- イル)フェニル)アクリ ルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 11.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 17.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).	495.20
4-(6-(4-アクリルアミ ドフェニル)-4-アミノ- 7-メチル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-5- イル)-N-シクロブチ ル-2-メトキシベンズ アミド		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.95 - 6.81 (m, 2H), 6.45 (dd, $J = 17.0, 9.9$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 17.0, 2.2$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 9.9, 2.2$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 1.98 (q, $J = 9.7$ Hz, 2H), 1.76 - 1.53 (m, 2H).	497.20

10

20

30

40

50

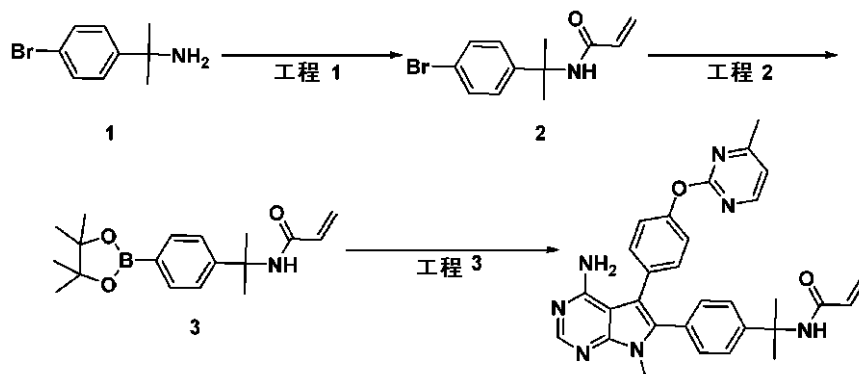
【表 1 1 - 4 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(3-メチル-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 12.1, 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 3H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).	510.15
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-クロロフェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.20 - 7.05 (m, 3H), 6.50 - 6.25 (m, 2H), 5.83 (dd, <i>J</i> = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	512.10

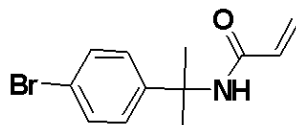
実施例 1 3

スキーム 1 1

【化 2 0 7】



N-(2-(4-ブロモフェニル)プロパン-2-イル)アクリルアミド
【化 2 0 8】

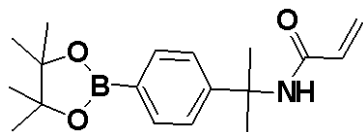


【0 3 4 5】

工程 1: 2-(4-ブロモフェニル)プロパン-2-アミン (1.50 g、7.006 mmol) および TEA (2.13 g、21.018 mmol) の DCM (30 mL) 中の攪拌溶液／混合物に、塩化アクリロイル (0.63 g、7.006 mmol) を 0℃ で窒素雰囲気下で少しずつ滴下により添加した。この混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。得

られた混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、その濾液を減圧下で濃縮して、N-(2-(4-ブロモフェニル)プロパン-2-イル)アクリルアミド (500 mg、27%) を黄色固体として得た。

N-(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イル)アクリルアミド
【化209】



10

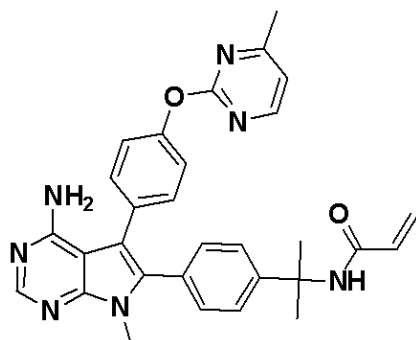
【0346】

工程2: N-[2-(4-ブロモフェニル)プロパン-2-イル]プロパー-2-エナミド (470.00 mg、1.753 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (667.63 mg、2.629 mmol)、AcOK (516.05 mg、5.258 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (128.25 mg、0.175 mmol) の DMF (10 mL) 中の溶液/混合物を 80℃ で窒素雰囲気下で 2 時間撹拌した。得られた混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を、PE/EtOAc = 4/1 で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-イル)アクリルアミド (400 mg、72%) をオフホワイトの固体として得た。

20

N-(2-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-2-イル)アクリルアミド

【化210】



30

【0347】

工程3: 6-ヨード-7-メチル-5-[4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (200.00 mg、0.44 mmol)、N-[2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]プロパン-2-イル]プロパー-2-エナミド (165.1 mg、0.52 mmol)、K₃PO₄ (277.9 mg、1.31 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (31.9 mg、0.04 mmol) の DMF (4 mL) および H₂O (1 mL) 中の溶液/混合物を 90℃ で窒素雰囲気下で 1 時間撹拌した。得られた混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。濾過後、その濾液を減圧下で濃縮した。その粗生成物を HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、5 μm, 19 × 150 mm; 移動相 A: 水 (10 mM の NH₄HCO₃)、移動相 B: ACN; 流量: 25

40

50

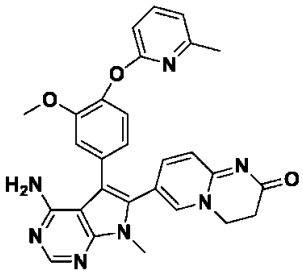
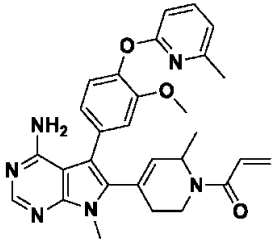
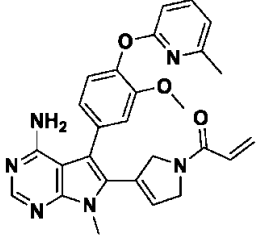
mL／分；勾配：25B～43Bを7分間；220／254nm；RT1：6.25；RT2：；注入体積：mL；実行数：；）により精製した。凍結乾燥により、N-（2-（4-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（4-メチルピリミジン-2-イルオキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）プロパン-2-イル）アクリルアミド（51mg、22.3%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

【0348】

実施例13の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表12に図示する。

【表12-1】

表12. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
7-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,4-ジヒドロピリド[1,2-a]ピリミジン-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.41 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 3H), 6.73 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.20 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.74 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).	508.00
1-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-6-メチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパン-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.67 (td, <i>J</i> = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.86 - 6.73 (m, 1H), 6.68 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.09 (dt, <i>J</i> = 34.3, 19.4 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.67 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 4.93 - 4.61 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.14 - 3.73 (m, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.25 - 2.64 (m, 1H), 2.30 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 3H), 1.96 (dd, <i>J</i> = 67.9, 16.5 Hz, 1H), 1.31 - 0.80 (m, 3H).	511.40
1-(3-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.67 (td, <i>J</i> = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 6.68 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.42 - 6.10 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 5.68 (ddd, <i>J</i> = 16.3, 10.2, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (p, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (p, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.30 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 3H).	483.20

10

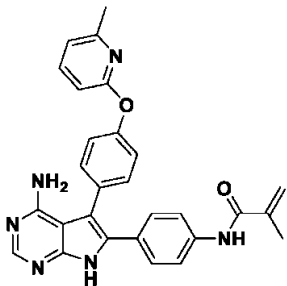
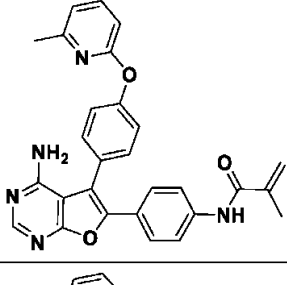
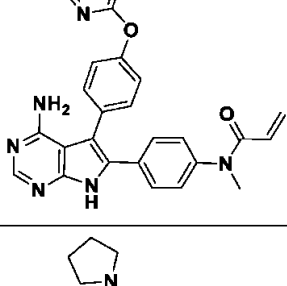
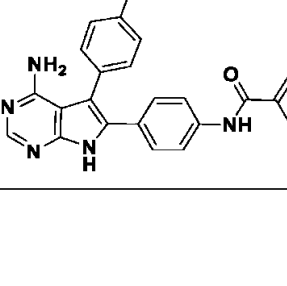
20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.52 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.94 (d, J = 1.3 Hz, 3H).	477.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)フロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 4H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).	478.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-N-メチルアクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 15.1, 8.2 Hz, 4H), 7.23 (dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 4H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.24 - 5.44 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).	477.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.48 (dt, J = 11.2, 6.4 Hz, 4H), 1.94 (s, 3H), 1.87 (dq, J = 13.0, 6.8 Hz, 4H).	467.30

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-エトキシ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 5.53 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.27 - 1.07 (m, 1H), 1.00 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	521.25
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)ブタ-2-イナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.06 (m, 2H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (s, 2H).	505.25
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).	463.40
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)イソブチルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.79 - 2.57 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	479.45

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 4H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.1 Hz, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 4H), 2.08 (s, 1H), 1.88 (dt, <i>J</i> = 12.6, 6.7 Hz, 4H).	453.30
1-(6-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロパン-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.45 - 7.09 (m, 4H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 6.65 (ddd, <i>J</i> = 35.0, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.24 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 5.70 (td, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 2H), 3.95 (dt, <i>J</i> = 24.1, 7.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 5H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 10.8, 6.1 Hz, 1H), 2.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 3H), 2.31 - 2.06 (m, 2H).	497.35
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).	494.30
N-(4-(4-アミノ-5-(4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.21 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 4H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 1.94 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.32 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H).	503.2

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.14 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 3H), 5.53 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H).	500.35
N-(4-(7-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.24 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 4H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.97 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).	462.3
N-(4-(4-アミノ-5-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.75 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 6.57 - 6.37 (m, 1H), 6.24 (m, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.81 - 5.69 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).	452
N-(6-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.09 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.07 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.96 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).	478.30

10

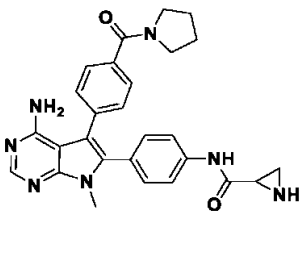
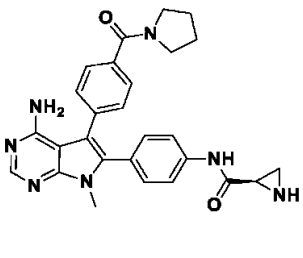
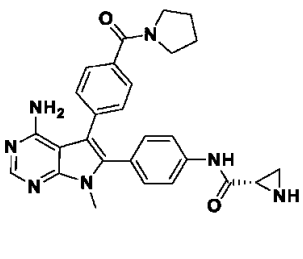
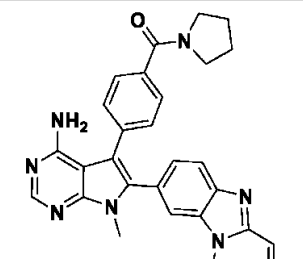
20

30

40

50

【表 1 2 - 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アジリジン-2-カルボキサミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 4.33 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 1.97 (dq, J = 25.9, 6.8 Hz, 4H).	482.20
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アジリジン-2-カルボキサミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 4.33 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 1.97 (dq, J = 25.9, 6.8 Hz, 4H).	482.20
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アジリジン-2-カルボキサミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.22 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 4.33 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 1H), 1.97 (dq, J = 25.9, 6.8 Hz, 4H).	482.20
(4-(4-アミノ-7-メチル-6-(1-メチル-2-ピニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 16.1, 10.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.73 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (dt, J = 24.1, 6.5 Hz, 4H), 1.82 (dq, J = 19.1, 6.8 Hz, 4H).	478.25

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-N-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.53 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.47 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (dp, <i>J</i> = 24.7, 6.7 Hz, 4H).	485.20
(4-(4-アミノ-7-メチル-6-(1-メチル-2-ピニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 17.1, 11.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.72 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (dt, <i>J</i> = 18.5, 6.5 Hz, 4H), 1.81 (dq, <i>J</i> = 20.2, 6.8 Hz, 4H).	478.25
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-オキソ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 5.83 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.59 - 5.53 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53 (dt, <i>J</i> = 10.2, 6.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.95 (dd, <i>J</i> = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 2.49 - 2.32 (m, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 4H), 1.88 (p, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.79 (p, <i>J</i> = 7.8, 7.1 Hz, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.24 (s, 1H).	502.25
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(2-オキソ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.83 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 5.59 - 5.53 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53 (dt, <i>J</i> = 10.3, 6.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 4H), 1.88 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.80 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.24 (s, 1H).	502.25

10

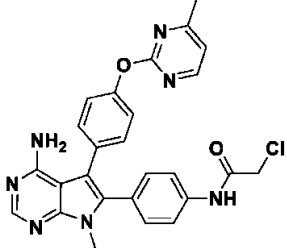
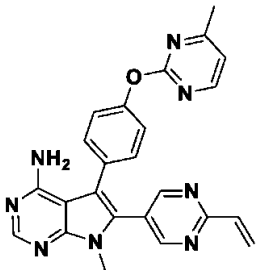
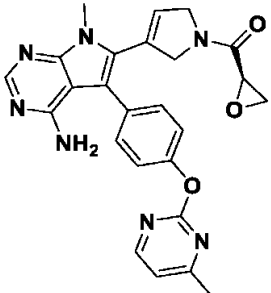
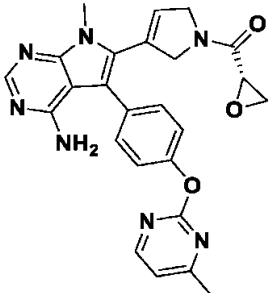
20

30

40

50

【表 1 2 - 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-クロロアセトアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 9.3$ Hz, 4H), 7.24 - 7.06 (m, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).	500.30
7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-6-(2-ビニルピリミジン-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.66 (s, 2H), 8.44 - 8.36 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 2H), 6.98 - 6.86 (m, 2H), 6.68 (dd, $J = 17.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).	437.25
(R)-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)(オキシラン-2-イル)メタノン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.44 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 5.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.25 (dt, $J = 23.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.82 - 4.61 (m, 1H), 4.49 - 4.29 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 13.1$ Hz, 3H), 3.60 (ddd, $J = 90.2, 4.3, 2.4$ Hz, 1H), 2.94 (ddd, $J = 36.6, 6.4, 4.3$ Hz, 1H), 2.81 (ddd, $J = 28.6, 6.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H).	470.20
(S)-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)(オキシラン-2-イル)メタノン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.44 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 5.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.25 (dt, $J = 23.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.82 - 4.61 (m, 1H), 4.49 - 4.29 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 13.1$ Hz, 3H), 3.60 (ddd, $J = 90.2, 4.3, 2.4$ Hz, 1H), 2.94 (ddd, $J = 36.6, 6.4, 4.3$ Hz, 1H), 2.81 (ddd, $J = 28.6, 6.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H).	470.20

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2-シアノアセトアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 6.00 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.44 (dt, J = 19.1, 6.5 Hz, 4H), 1.84 (dq, J = 18.4, 6.8 Hz, 4H).	480.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロフラン-3-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 4.52 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.06 - 2.75 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).	520.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-2,5-ジヒドロフラン-3-カルボキサミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 7.22 - 7.12 (m, 3H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.77 (h, J = 2.9 Hz, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).	520.20
5-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)チアゾール-2-カルボニトリル		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).	517.20

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
5-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)オキサゾール-2-カルボニトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).	501.15
7-メチル-5-(4-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(4-(2-ビニルチアゾール-5-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.42 - 8.36 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 6.99 - 6.88 (m, 2H), 6.09 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 5.61 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).	518.25
6-(4-(2-クロロオキサゾール-5-イル)フェニル)-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.24 (s, 1H).	510.15
6-(4-(2-エチルオキサゾール-5-イル)フェニル)-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.19 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).	500.15

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(2-フルオロピリミジン-5-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).	429.10
(S)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.39 - 7.23 (m, 4H), 7.22 - 7.09 (m, 3H), 7.07 - 6.92 (m, 2H), 5.82 (d, J = 52.7 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).	481.20
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アゼチジン-2-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 3H), 5.84 (d, J = 60.6 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).	478.15
7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(4-((オキシラン-2-イルメチル)アミノ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.09 (td, J = 7.6, 6.2, 3.5 Hz, 2H), 2.75 (dd, J = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 5.1, 2.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).	480.15

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(4-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, <i>J</i> = 11.3, 6.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 2.85 (dd, <i>J</i> = 5.1, 4.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, <i>J</i> = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).	481.25
7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(4-(2-ビニルオキサゾール-5-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 3H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 17.6, 1.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.79 - 5.72 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	502.15
(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)カルバミン酸メチル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.7, 7.1 Hz, 4H), 7.32 - 7.18 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (dt, <i>J</i> = 16.5, 6.5 Hz, 2H), 1.83 (dq, <i>J</i> = 18.3, 6.7 Hz, 4H).	471.25
1-(7-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.09 (m, 6H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 16.6, 10.6 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.72 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 41.4 Hz, 2H), 3.78 (dt, <i>J</i> = 24.4, 5.9 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.94 - 2.71 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).	518.20

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(7-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.14 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.24 - 7.07 (m, 6H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.4 Hz, 1H), 5.97 - 5.69 (m, 1H), 5.59 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.97 (dd, <i>J</i> = 16.6, 5.3 Hz, 1H), 2.85 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.97 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H).	532.25
(S)-N-(7-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.08 (m, 6H), 6.33 - 6.23 (m, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.97 (dd, <i>J</i> = 16.5, 5.3 Hz, 1H), 2.85 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 2.84 - 2.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.98 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 1.67 (p, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H).	532.25
(S)-N-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.25 - 7.14 (m, 5H), 6.32 - 6.12 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.63 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 5.39 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.83 (dt, <i>J</i> = 16.2, 8.3 Hz, 1H), 2.45 (dt, <i>J</i> = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.82 (dq, <i>J</i> = 12.5, 8.7 Hz, 1H).	518.25

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 5H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.72 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).	517.25
(R)-N-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.49 - 8.41 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 4H), 6.26 - 6.06 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.58 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.56 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.23 (ddd, <i>J</i> = 16.2, 12.9, 7.6 Hz, 2H), 2.81 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 11.8, 5.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).	518.20
(S)-N-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.49 - 8.41 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 4H), 6.26 - 6.06 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.58 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.5 Hz, 1H), 4.56 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.23 (ddd, <i>J</i> = 16.2, 12.9, 7.6 Hz, 2H), 2.81 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 11.8, 5.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).	518.25

10

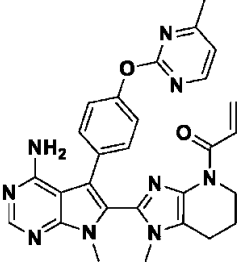
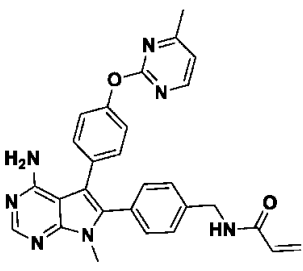
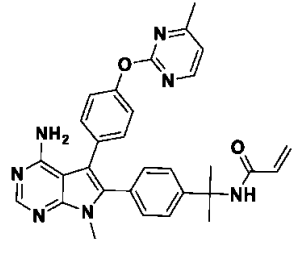
20

30

40

50

【表 1 2 - 1 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(2-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-4-イル)プロパン-2-エノン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 28.0 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 5.77 - 5.69 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.58 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.94 (s, 2H).	522.25
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ベンジル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 4H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.14 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.64 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).	492.20
N-(2-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-2-イル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.14 - 5.86 (m, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).	491.35

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(2-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.74 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.21 - 7.04 (m, 4H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 17.8, 11.2 Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).	475.20
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-(ヘキサ-5-イン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.11 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (td, <i>J</i> = 7.0, 2.6 Hz, 2H), 1.96 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 1.60 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H).	576.25
N-(4-(5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4-ヒドロキシ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.04 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 3H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 5.81 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 5.54 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).	511.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.78 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.38-5.88 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.95 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H).	544.15

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.42 (s, 4H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 3H), 5.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).	544.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-5-クロロ-2-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.38 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.22-7.11 (m, 3H), 5.95 (s, 2H), 5.55 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (t, J = 1.3 Hz, 3H).	540.15
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.88 (s, 1H), 8.57-8.39 (m, 2H), 7.85-7.59 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	524.35
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロ-3-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 5.56 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (t, J = 1.2 Hz, 3H).	540.20

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-クロロ-2-メチルフェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 7.20 - 7.11 (m, 3H), 5.88 (s, 1H), 5.55 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H).	540.20
N-(3-クロロ-4-(5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6H), 1.96 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H).	543.20
N-(3-クロロ-4-(5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 2H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 16.1, 6.7 Hz, 2H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 6.31 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.84 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 6H).	529.20
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチレンアゼチジン-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.69 (d, <i>J</i> = 30.0 Hz, 2H), 4.42 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.37 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H), 3.28 (s, 0H), 2.75 (s, 0H), 2.68 (p, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 2.34 (p, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 2.20 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.93 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 1.85 (q, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H).	490.15

10

20

30

40

50

【表 12-19】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)フェニル)-3-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 7.22 - 7.12 (m, 3H), 7.03 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.45 (p, $J = 2.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.94 (q, $J = 1.9$ Hz, 3H).	504.20
N-(6-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.24 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.97 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.83 (s, 3H).	524.35
N-(6-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)メタクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.89 - 8.84 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 11.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 11.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.68 - 5.63 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.97 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H).	528.35
N-(5-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)メタクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 11.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.58 - 5.53 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H).	524.21

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2 0】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(5-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.25 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 11.5$, 2.1 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.58 - 5.53 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H).	524.21
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 11.6$, 2.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.96 - 1.89 (m, 6H).	524.25
N-(4-(5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 3H), 6.47 (dd, $J = 17.0$, 10.1 Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 17.0$, 2.1 Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.1$, 2.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).	495.20
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 6.45 (dd, $J = 17.9$, 9.9 Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.40 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 1.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H).	492.20

10

20

30

40

50

【表 12-21】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.24 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.08-6.01 (m, 1H), 5.78 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	510.10
6-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 3H), 7.08-7.01 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).	456.20
(2E)-3-[4-(4-アミノ-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル]-2-シアノ-N-メチルプロパ-2-エナミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 7.06 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.77 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).	549.35
(E)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(6-(3-メトキシプロパ-1-エン-1-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2.01 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 4.11 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.79-6.88 (m, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H).	512.4

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.07 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.3 Hz, 2H), 5.84 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 5.57 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.42 (m, 4H), 2.21 (s, 1H), 2.08 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 2H), 1.78 (d, <i>J</i> = 25.3 Hz, 1H), 1.53 (dd, <i>J</i> = 11.5, 5.2 Hz, 1H).	500.10
(R)-N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.07 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.83 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 5.56 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (d, <i>J</i> = 45.4 Hz, 1H), 2.08 (d, <i>J</i> = 15.3 Hz, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 1H), 1.54 (dd, <i>J</i> = 11.3, 5.2 Hz, 1H).	500.25
(S)-N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 13.1, 6.7 Hz, 2H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.07 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.56 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.42 (s, 4H), 2.21 (s, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 1.54 (dd, <i>J</i> = 11.5, 5.2 Hz, 1H).	500.25

10

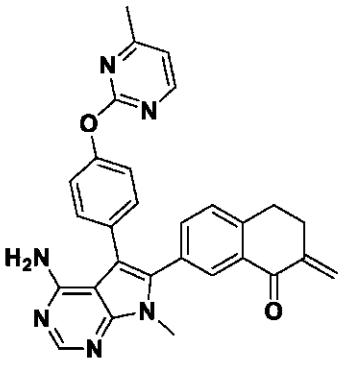
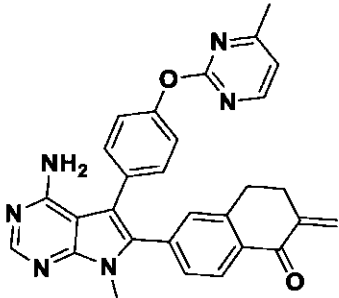
20

30

40

50

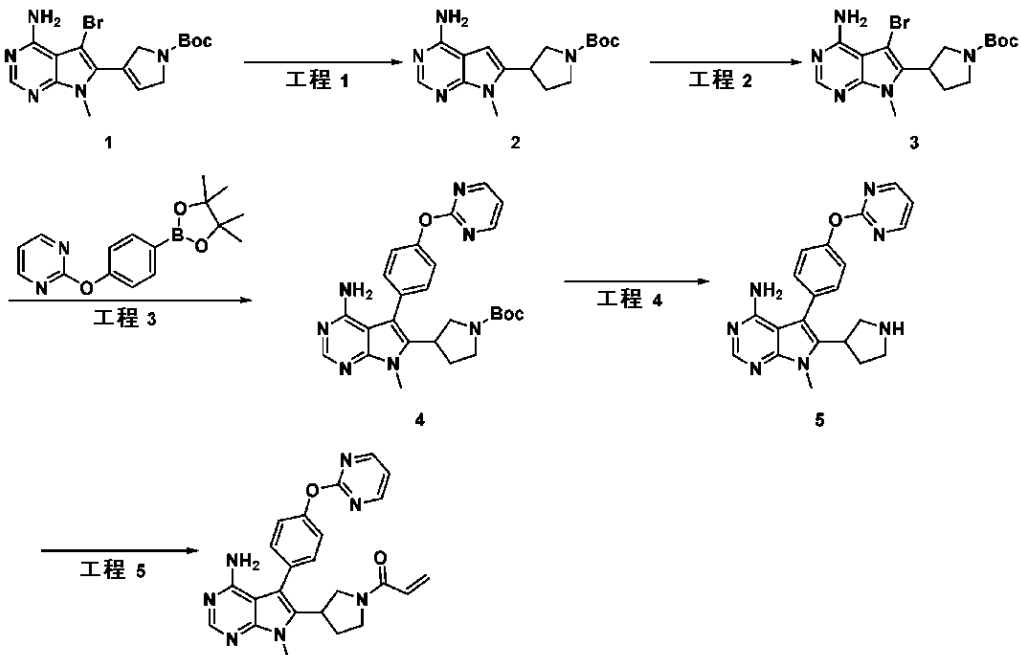
【表 1 2 - 2 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
7-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチレン-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 6.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).	489.30
6-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチレン-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 6.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).	489.35

実施例 1 4

スキーム 1 2

【化 2 1 1】



3 - (4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

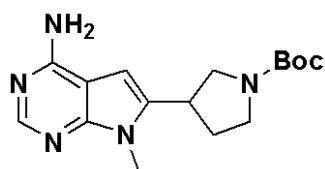
20

30

40

50

【化 2 1 2】

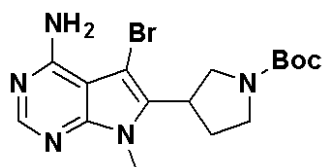


【0 3 4 9】

工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、3- {4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル} -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.2 g、3.07 mmol)、Pd-C (120 mg、1.2 mol) および攪拌棒を入れ、その後、排気して水素でパージすることを3回行った。MeOH (20 mL) を添加し、そしてこの混合物を 50°C で一晩攪拌した。この反応混合物をセライト (登録商標) のパッドで濾過し、このパッドを水で洗浄し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、3- {4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル} ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.9 g、91.8%) をオフホワイトの固体として得た。

3- (4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

【化 2 1 3】

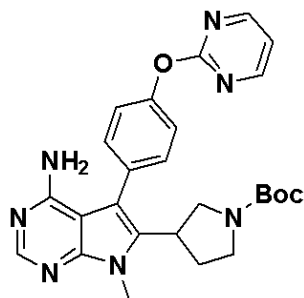


【0 3 5 0】

工程 2： 丸底フラスコに、3- {4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル} ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (300 mg、945 μmol)、NBS (168 mg、945 μmol)、および攪拌棒を入れた。ジクロロメタン (5 mL) を添加し、そしてこの溶液を室温で 30 分間攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (10 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3- {4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル} -ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (230 mg、61.4%) を明黄色固体として得た。

3- (4-アミノ-7-メチル-5- (4- (ピリミジン-2-イルオキシ) フェニル) -7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

【化 2 1 4】

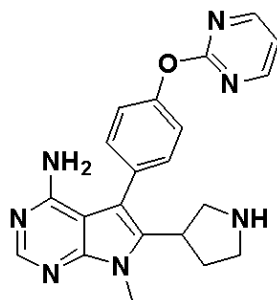


【0 3 5 1】

工程 3： 再密封可能な反応バイアルに、3- {4-アミノ-5-ブromo-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル} ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (200mg、504 μmol)、2- [4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] ピリミジン (165mg、554 μmol)、Pd (dtbpf) Cl₂ (32.8mg、50.4 μmol)、K₃PO₄ (320mg、1.51mmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DMF/水 (2mL) を添加し、そしてこの混合物を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水 (10mL) で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (10mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (5gのカラム; ジクロロメタン/メタノール/0.1%のトリエチルアミンで溶出; 比率) により精製した。減圧中で濃縮して、3- {4-アミノ-7-メチル-5- [4- (ピリミジン-2-イルオキシ) フェニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル} ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (100mg、40.7%) を明褐色固体として得た。

7-メチル-5- (4- (ピリミジン-2-イルオキシ) フェニル) -6- (ピロリジン-3-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン

【化 2 1 5】

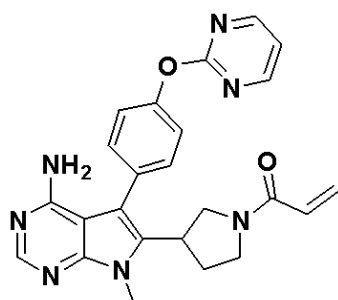


【0 3 5 2】

工程 4： 丸底フラスコに、3- {4-アミノ-7-メチル-5- [4- (ピリミジン-2-イルオキシ) フェニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル} ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (200mg、410 μmol)、および攪拌棒を入れた。TFA/DCM (1/4mL) を添加し、そしてこの溶液を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。次いで、飽和 NaHCO₃ に溶解させ、DCMで3回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過し、そしてエバポレートして、7-メチル-5- [4- (ピリミジン-2-イルオキシ) フェニル] -6- (ピロリジン-3-イル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (150mg、94.4%) をオフホワイトの固体として得た。

1- (3- (4-アミノ-7-メチル-5- (4- (ピリミジン-2-イルオキシ) フェニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピロリジン-1-イル) プロパ-2-エン-1-オン

【化 2 1 6】



10

20

30

40

50

【0353】

工程5： 丸底フラスコに、7-メチル-5-[4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]-6-(ピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(50mg、129 μ mol)、TEA(39.0mg、387 μ mol)、ジクロロメタン(4mL)および攪拌棒を入れた。プロパ-2-エノイルクロリド(10.4mg、116 μ mol)を-30℃で添加し、そしてこの溶液を-30℃で30分間攪拌した。この反応混合物をセライト(登録商標)のパッドで濾過し、このパッドをDCMで洗浄し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC(アセトニトリル/水/0.1%のギ酸)により精製した。凍結乾燥により、1-(3-{4-アミノ-7-メチル-5-[4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(5.92mg、11.6%)を白色非晶質固体として得た。

10

【0354】

実施例14の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表13に図示する。

20

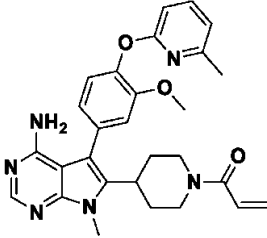
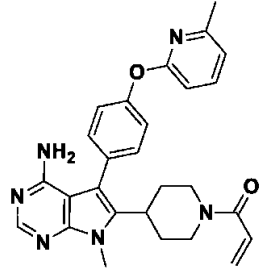
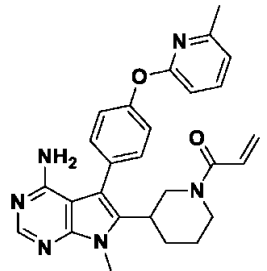
30

40

50

【表 13 - 1】

表13. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-[4-(4-アミノ-5-{3-メトキシ-4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.04 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.57 (s, 2H).	498.587
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.30 (s, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.83 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.75 (s, 2H).	469.25
1-[3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 6.08 (t, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 5.67 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.45 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.87 - 2.61 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.35 (s, 3H), 1.90 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 2H), 1.18 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H).	469.35

10

20

30

40

50

【表 13 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-[5-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.34 (s, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.67 - 6.56 (m, 1H), 6.33 - 6.20 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.75 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 5.61 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.39 (s, 1H).	467.35
1-[3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 11.3, 8.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 11.3, 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 6.47 - 6.37 (m, 1H), 6.24 - 6.11 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.79 - 5.64 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 3H), 2.49 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 3H).	453.30
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 6.12 (d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.69 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.66 (m, 5H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (s, 2H).	467.2
1-(3-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 2H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 15.4, 7.5 Hz, 3H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 8.2, 5.8 Hz, 1H), 6.58 - 6.39 (m, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 16.9, 2.6 Hz, 1H), 5.69 - 5.57 (m, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 4H), 3.73 - 3.63 (m, 4H), 3.55 (dq, <i>J</i> = 17.8, 9.8, 9.2 Hz, 2H), 2.30 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 2.21 - 1.89 (m, 2H).	485.15

10

20

30

40

50

【表 13 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 - 6.71 (m, 2H), 6.09 (t, J = 17.2 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.57 - 4.47 (d, 1H), 4.19 - 4.09 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.17 - 2.98 (d, 2H), 2.72 - 2.43 (d, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.41 (s, 1H).	499.2
1-(4-(4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.79 (ddd, J = 21.6, 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.13 (dt, J = 16.7, 3.6 Hz, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (m, 5H), 2.08 (s, 2H).	390.2
1-(5-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 11.8, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.20 - 5.95 (m, J = 16.1 Hz, 3H), 5.75 - 5.52 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 8H), 2.30 (d, J = 2.6 Hz, 5H).	497.3
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 6.51 (ddd, J = 34.2, 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.11 (ddd, J = 16.8, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 5.70 - 5.59 (m, 1H), 3.95 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.77 - 3.45 (m, 1H), 2.27 - 1.97 (m, 2H).	442.25

10

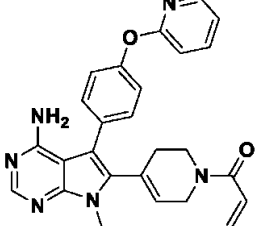
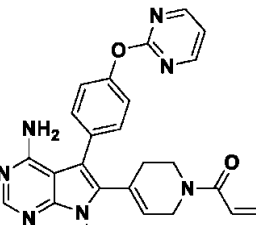
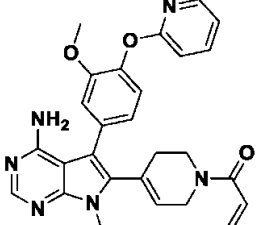
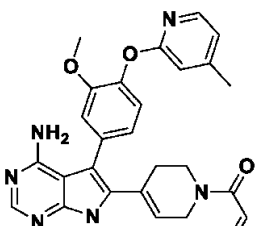
20

30

40

50

【表 1 3 - 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 - 7.10 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 25.5, 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.12 (dt, J = 16.4, 3.7 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 24.1 Hz, 2H), 5.69 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.08 (m, 2H), 3.63 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 2.13 (s, 2H).	453.1
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (q, J = 4.0, 3.2 Hz, 3H), 6.80 (ddd, J = 26.5, 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.69 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 0H), 3.07 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H).	454.3
1-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 - 8.06 (m, 2H), 7.88 - 7.75 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.0, 4.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.80 (ddd, J = 27.3, 16.6, 10.3 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 56.4, 20.5 Hz, 3H), 5.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 31.9 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 3.0 Hz, 8H), 2.18 (s, 2H).	483.35
1-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(4-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 6.05 (dd, J = 56.6, 19.7 Hz, 3H), 5.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 33.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 2H).	497.4

10

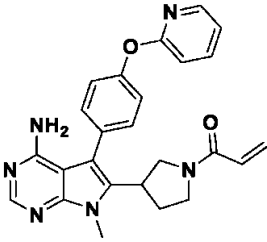
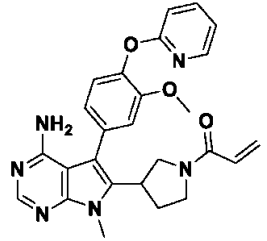
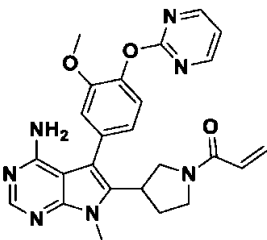
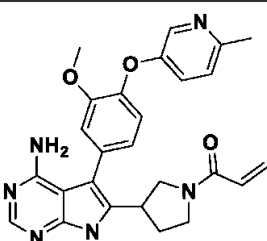
20

30

40

50

【表 1 3 - 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 - 8.14 (m, 2H), 7.90 (ddd, J = 9.0, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.50 (ddd, J = 36.0, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.11 (dt, J = 16.8, 2.7 Hz, 1H), 5.64 (td, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.66 (m, 5H), 3.64 - 3.23 (m, 5H), 2.35 - 1.94 (m, 2H).	441
1-(3-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (s, 2H), 7.82 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 - 6.94 (m, 5H), 6.64 - 6.37 (m, 1H), 6.11 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.64 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.99 - 3.75 (m, 5H), 3.69 (s, 4H), 3.66 - 3.48 (m, 2H), 2.37 - 1.96 (m, 2H).	471.20
1-(3-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.63 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.35 - 1.95 (m, 2H).	472
1-(3-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (dd, J = 12.7, 2.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 - 6.38 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 5.76 - 5.54 (m, 2H), 3.92 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.08 (s, 2H).	485.35

10

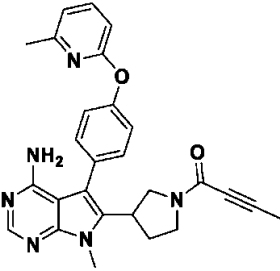
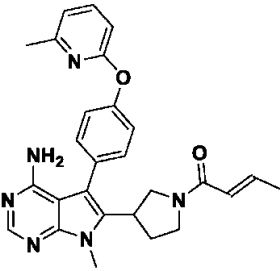
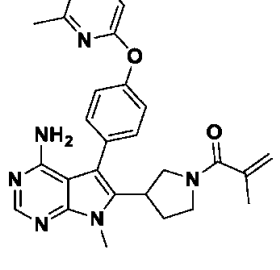
20

30

40

50

【表 1 3 - 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.7, 2.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.92 - 3.65 (m, 5H), 3.50 (dt, J = 18.9, 9.8 Hz, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 19.3 Hz, 4H).	467.25
(E)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 8.2, 5.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (ddt, J = 13.7, 10.7, 6.7 Hz, 1H), 6.17 (ddd, J = 31.7, 14.9, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.79 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 3.63 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.36 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.26 - 1.91 (m, 2H), 1.80 (td, J = 6.9, 1.6 Hz, 3H).	469
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.76 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.33 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.22 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.99 (dt, J = 21.1, 10.0 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 14.3 Hz, 3H).	469.30

10

20

30

40

50

【表 13 - 7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.78 (s, 4H), 1.50 (d, J = 10.0 Hz, 2H).	483.35
(E)-1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (dq, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 14.8, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.09 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.16 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.87 - 1.72 (m, 5H), 1.52 (d, J = 16.1 Hz, 2H).	483.25
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 2.66 (dd, J = 13.5, 10.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.50 (dtd, J = 37.5, 12.7, 4.2 Hz, 2H).	481.35
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((ピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 - 7.21 (m, 3H), 6.76 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.17 - 5.90 (m, 1H), 5.63 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.65 (d, J = 19.5 Hz, 3H), 1.81 (s, 2H), 1.54 (s, 2H).	456

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 5H), 6.46 (ddd, <i>J</i> = 40.1, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.08 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 12.9, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H), 3.66 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 2.31 - 1.71 (m, 2H).	348.15
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (ddd, <i>J</i> = 4.9, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 7.07 (dt, <i>J</i> = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.05 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 5.63 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.5 Hz, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.06 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.62 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.81 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H).	455.25
(R)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 8.15 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.9 Hz, 3H), 6.51 (ddd, <i>J</i> = 34.7, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.11 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.65 (ddd, <i>J</i> = 12.4, 10.4, 2.5 Hz, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 0H), 3.81 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 3.78 - 3.45 (m, 3H), 3.34 - 3.24 (m, 0H), 2.22 (tt, <i>J</i> = 10.7, 5.9 Hz, 0H), 2.13 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 2.04 (dt, <i>J</i> = 21.0, 11.0 Hz, 0H), 1.24 (s, 1H), 1.18 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 0H), 0.89 (s, 1H).	442.25

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 6.5, 3.5 Hz, 3H), 6.51 (ddd, J = 34.2, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.11 (ddd, J = 16.8, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.64 (ddd, J = 12.4, 10.4, 2.5 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.78 - 3.61 (m, 1H), 3.54 (dtd, J = 24.3, 10.1, 9.6, 6.2 Hz, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 0H), 2.28 - 1.94 (m, 2H).	442.25
1-(3-(4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.47 (ddd, J = 40.7, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (ddd, J = 16.8, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (ddd, J = 14.6, 10.3, 2.5 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.77 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 3.66 (q, J = 8.7, 7.2 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.35 - 1.70 (m, 2H).	378.15
1-(3-(4-アミノ-7-エチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 3H), 6.49 (ddd, J = 30.9, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (ddd, J = 16.8, 5.9, 2.5 Hz, 1H), 5.64 (td, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.66 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.49 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.90 (m, 1H), 1.35 (td, J = 7.0, 3.7 Hz, 3H).	456.3

10

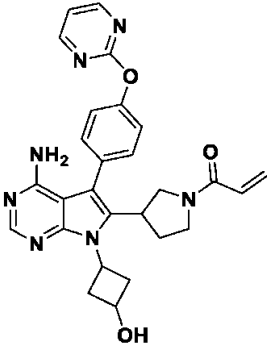
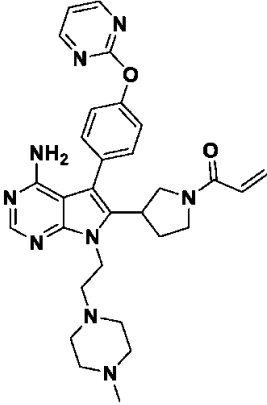
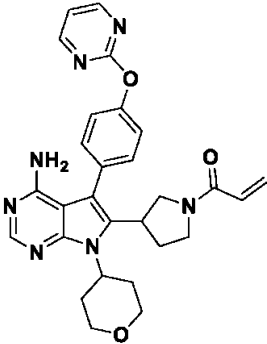
20

30

40

50

【表 13 - 10】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-(3-ヒドロキシシクロブチル)-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.63 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.39 (q, J = 8.9, 8.3 Hz, 4H), 7.14 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.60 - 6.15 (m, 2H), 5.88 - 5.54 (m, 1H), 4.72 - 4.46 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 4.11 - 3.88 (m, 1H), 3.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.59 (tt, J = 19.8, 9.5 Hz, 3H), 3.37 - 2.99 (m, 2H), 2.20 (q, J = 10.3, 9.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 1H).	498
1-(3-(4-アミノ-7-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.62 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.12 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 6.43 - 6.33 (m, 1H), 6.28 (dd, J = 16.8, 9.8 Hz, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.42 (dd, J = 14.1, 7.2 Hz, 2H), 3.97 - 3.72 (m, 1H), 3.68 - 3.32 (m, 4H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.71 (d, J = 24.7 Hz, 8H), 2.41 (d, J = 27.9 Hz, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 1.28 (s, 1H).	554.30
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.69 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (td, J = 6.1, 5.0, 2.0 Hz, 3H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.13 (ddd, J = 16.7, 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (ddd, J = 19.8, 10.2, 2.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.00 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 0H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 3.38 - 3.25 (m, 1H), 3.04 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 12.7, 6.6 Hz, 0H), 1.93 (t, J = 10.5 Hz, 0H), 1.74 (d, J = 13.8 Hz, 2H).	512.4

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-(2-モルホリノエチル)-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H), 6.48 (ddd, <i>J</i> = 30.4, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.16 - 6.05 (m, 1H), 5.88 - 5.31 (m, 2H), 4.35 (q, <i>J</i> = 5.9, 4.8 Hz, 2H), 4.13 - 3.84 (m, 1H), 3.68 (dd, <i>J</i> = 23.6, 9.2 Hz, 2H), 3.64 - 3.44 (m, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.72 - 2.50 (m, 4H), 2.40 - 1.47 (m, 2H).	541.45
1-(3-(4-アミノ-7-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.61 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 8.32 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.12 (td, <i>J</i> = 4.8, 2.4 Hz, 1H), 6.47 - 6.36 (m, 1H), 6.36 - 6.19 (m, 1H), 5.68 (ddd, <i>J</i> = 15.8, 8.6, 3.7 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.41 (dp, <i>J</i> = 21.2, 6.9 Hz, 2H), 4.15 - 3.73 (m, 2H), 3.57 (dtd, <i>J</i> = 39.7, 19.1, 17.7, 8.6 Hz, 3H), 2.77 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 6H), 2.31 - 1.98 (m, 2H).	499.25
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.86 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.5, 3.5 Hz, 2H), 7.41 - 7.23 (m, 3H), 6.59 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 10.3, 2.4 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 5.67 (ddd, <i>J</i> = 10.7, 8.7, 2.5 Hz, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.50 (m, 2H), 3.42 (dd, <i>J</i> = 10.7, 6.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.03 (m, 2H).	428.25

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
rel-(R)-1-(3-(4-アミノ-7-エチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 6.3, 3.9 Hz, 3H), 6.49 (ddd, J = 31.1, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (ddd, J = 16.9, 5.9, 2.4 Hz, 1H), 5.64 (td, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 11.8, 8.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.49 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.18 (ddt, J = 26.2, 14.2, 7.0 Hz, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.35 (td, J = 7.2, 3.8 Hz, 3H).	456.3
rel-(S)-1-(3-(4-アミノ-7-エチル-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (td, J = 5.7, 4.9, 2.0 Hz, 3H), 6.49 (ddd, J = 31.5, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (ddd, J = 16.8, 5.9, 2.4 Hz, 1H), 5.64 (td, J = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.51 (dt, J = 19.2, 9.5 Hz, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 1H), 2.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.96 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 1.35 (td, J = 7.1, 3.5 Hz, 3H).	456.3
(R)-1-(3-(4-アミノ-7-(2-モルホリノエチル)-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (dq, J = 7.0, 2.5, 1.9 Hz, 3H), 6.48 (ddd, J = 31.7, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (ddd, J = 16.8, 5.5, 2.4 Hz, 1H), 5.64 (ddd, J = 10.3, 6.4, 2.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.02 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 6H), 3.32 (s, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (ddt, J = 35.7, 12.7, 6.6 Hz, 1H), 1.99 (dq, J = 44.7, 10.4 Hz, 1H).	541.45

10

20

30

40

50

【表 13 - 13】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-1-(3-(4-アミノ-7-(2-モルホリノエチル)-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 6.1, 3.7 Hz, 3H), 6.48 (ddd, J = 31.6, 16.7, 10.2 Hz, 1H), 6.10 (ddd, J = 16.9, 5.6, 2.5 Hz, 1H), 5.64 (ddd, J = 10.0, 6.6, 2.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.03 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.63 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 6H), 3.30 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.68 (q, J = 6.0, 5.5 Hz, 2H), 2.56 - 2.43 (m, 3H), 2.33 - 2.11 (m, 1H), 1.99 (dq, J = 44.8, 10.6 Hz, 1H).	541.45
(R)-1-(3-(4-アミノ-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.19 (m, 3H), 6.59 (ddd, J = 16.8, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 5.97 - 5.53 (m, 2H), 4.14 - 3.39 (m, 5H), 2.44 - 1.99 (m, 2H).	428.15
(S)-1-(3-(4-アミノ-5-(4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 2H), 7.43 - 7.24 (m, 3H), 6.59 (ddd, J = 16.8, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 5.67 (ddd, J = 10.7, 8.7, 2.5 Hz, 2H), 4.16 - 3.37 (m, 5H), 2.42 - 2.00 (m, 2H).	428.15

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.47 (ddd, <i>J</i> = 39.8, 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 5.4, 2.5 Hz, 1H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 15.4, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 17.8, 8.0 Hz, 2H), 3.77 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 3.77 - 3.58 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 3.26 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.00 (dt, <i>J</i> = 45.8, 9.7 Hz, 2H), 1.25 (m, 1H), 0.64 - 0.55 (m, 2H), 0.35 (dd, <i>J</i> = 4.7, 2.3 Hz, 2H).	418.20
1-(3-(5-(1-((1-アセチルピペリジン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.09 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 6.62 - 6.40 (m, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.71 - 5.61 (m, 2H), 4.34 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.93 (q, <i>J</i> = 9.4 Hz, 0H), 3.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.53 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.95 (t, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 2.47 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 2H), 1.16 - 0.98 (m, 2H).	477.50
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(ピペリジン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.49 (q, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 6.47 (ddd, <i>J</i> = 39.8, 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 5.4, 2.5 Hz, 1H), 5.90 (bar, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.82 - 3.62 (m, 5H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.89 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.36 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.36 (s, 2H), 1.15 (s, 1H), 1.04 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H).	435.20

10

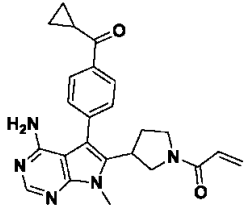
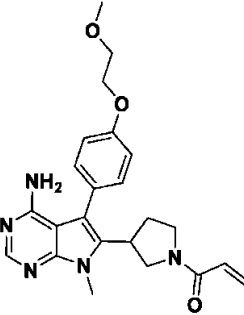
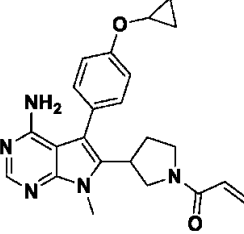
20

30

40

50

【表 13 - 15】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(シクロプロパンカルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.17 - 8.10 (m, 3H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.46 (ddd, <i>J</i> = 38.7, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.08 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 6.1, 2.5 Hz, 1H), 5.61 (ddd, <i>J</i> = 20.0, 10.2, 2.5 Hz, 2H), 4.03 - 3.74 (m, 5H), 3.69 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.28 - 1.84 (m, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H).	416.20
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.51 - 6.42 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 14.2, 10.3, 2.5 Hz, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.77 - 3.70 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 5H), 3.70 - 3.58 (m, 3H), 3.57 - 3.41 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.00 (dt, <i>J</i> = 46.6, 9.6 Hz, 1H).	422.20
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(シクロプロポキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.10 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.46 (ddd, <i>J</i> = 45.8, 16.7, 10.2 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 5.79 - 5.51 (m, 2H), 3.89 (dt, <i>J</i> = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 3.82 - 3.53 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.34 - 1.81 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.80 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 0.70 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H).	404.20

10

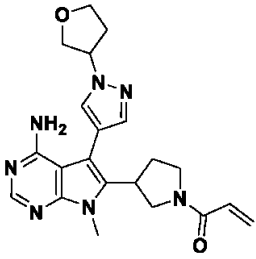
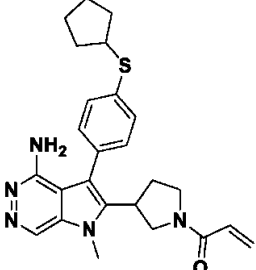
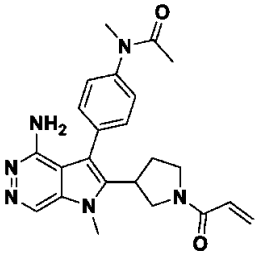
20

30

40

50

【表 1 3 - 1 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.50 (ddd, <i>J</i> = 43.5, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.11 (dt, <i>J</i> = 16.8, 2.6 Hz, 1H), 5.85 - 5.40 (bar, 2H), 5.64 (td, <i>J</i> = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 5.05 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.98 (ddd, <i>J</i> = 19.1, 10.3, 6.6 Hz, 3H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.62 - 3.46 (m, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.36 (dtd, <i>J</i> = 17.9, 9.2, 8.5, 3.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 1H).	408.20
1-(3-(4-アミノ-5-[4-(シクロペンチルスルファニル)フェニル]-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.52-6.39 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 6.4, 2.4 Hz, 1H), 5.62 (ddd, <i>J</i> = 18.5, 10.3, 2.5 Hz, 3H), 3.90 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 5H), 3.66 (q, <i>J</i> = 10.1, 9.4 Hz, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.48-3.24 (m, 1H), 2.10-1.88 (m, 4H), 1.76-1.52 (m, 6H).	448.19
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-6-[1-(プロパ-2-エノイル)ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)-N-メチルアセトアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.12 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 4H), 6.45 (ddd, <i>J</i> = 49.5, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.08 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.62 (ddd, <i>J</i> = 14.9, 10.3, 2.5 Hz, 3H), 4.17-3.40 (m, 7H), 3.22 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.85 (s, 2H).	419.25

10

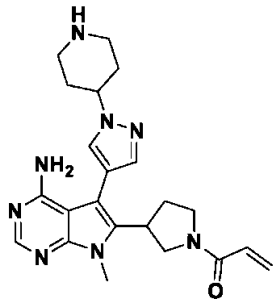
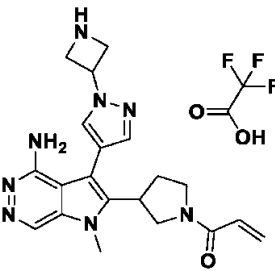
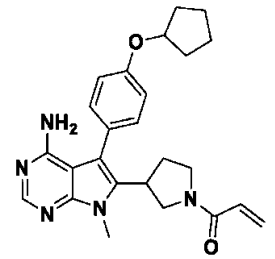
20

30

40

50

【表 13 - 17】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-{4-アミノ-7-メチル-5-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 -8.06 (m, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.58 -7.46 (m, 1H), 6.65 -6.33 (m, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.83 -5.49 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.87 (dt, <i>J</i> = 18.6, 8.5 Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 5H), 3.64 (dt, <i>J</i> = 17.7, 9.1 Hz, 1H), 3.04 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.79 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H), 2.38 -2.06 (m, 3H), 1.97 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.83 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H).	421.25
1-(3-{4-アミノ-5-[1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン; トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.10-8.95 (s, 2H), 8.45-8.39 (m, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 6.53-6.41 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.11 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (ddd, <i>J</i> = 12.8, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 5.41 (td, <i>J</i> = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 4.41 (m, 4H), 3.86 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 4H), 3.81-3.58 (m, 2H), 3.58-3.33 (dt, <i>J</i> = 12.0, 7.7 Hz, 2H), 2.31-1.93 (m, 2H), 1.08 (s, 1H).	3293.25
1-(3-{4-アミノ-5-(4-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.10 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.45 (ddd, <i>J</i> = 49.5, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.08 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 7.7, 2.5 Hz, 1H), 5.62 (ddd, <i>J</i> = 19.2, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 4.86 (q, <i>J</i> = 4.6, 3.2 Hz, 1H), 3.95 -3.73 (m, 4H), 3.65 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 3.54 -3.45 (m, 1H), 3.32 (s, 4H), 2.24 -1.88 (m, 4H), 1.76 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 4H), 1.60 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H).	432.35

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 1 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.53 (t, $J = 13.7$ Hz, 1H), 6.25 - 6.16 (m, 1H), 5.70 (dd, $J = 17.9, 10.5$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 6H), 3.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.50 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.23 - 2.04 (m, 1H).	481.35
(R)-1-(3-(4-アミノ-5-(4-(メトキシメチル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.39 (q, $J = 7.8$ Hz, 8H), 6.51 (dd, $J = 16.8, 10.3$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 16.8, 10.3$ Hz, 1H), 6.08 (ddd, $J = 16.8, 5.7, 2.5$ Hz, 2H), 5.62 (ddd, $J = 15.9, 10.3, 2.5$ Hz, 2H), 4.48 (s, 4H), 3.92 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.36 - 3.25 (m, 9H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.20 (dt, $J = 12.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.15 - 1.89 (m, 2H).	392.10
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-[1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.56 - 6.43 (ddd, $J = 16.7, 10.4$ Hz, 1H), 6.30 - 6.19 (m, 1H), 5.78 - 5.67 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 2.7$ Hz, 4H), 3.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 3H), 2.12 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.05 (s, 1H).	435.20

10

20

30

40

50

【表 13 - 19】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.62-6.36 (m, 1H), 6.12 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 1), 0 (d, <i>J</i> = 44.9 Hz, 1H), 5.17 (q, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.93 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 4H), 3.68 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 2.29 - 1.89 (m, 2H).	420.15
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 6.51-6.42 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.07 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 7.1, 2.4 Hz, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 3H), 3.91 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 4H), 3.79 - 3.31 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 11H), 3.27 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.10 (s, 1H).	461.20
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 3H), 5.76 (s, 2H), 4.52 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 5H), 3.36 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 5H), 1.87 (s, 3H), 1.40 (s, 1H).	382.40
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.15 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 8.54 (dt, <i>J</i> = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 6.48 (ddd, <i>J</i> = 29.3, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.01 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 6.1, 2.5 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.56 (ddd, <i>J</i> = 16.3, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.63 (m, 5H), 3.52 (ddt, <i>J</i> = 29.1, 19.5, 8.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.12 (dt, <i>J</i> = 36.2, 10.9 Hz, 1H).	415.40

10

20

30

40

50

【表 13 - 20】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-[3-(4-アミノ-5-{4-[(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)メチル]フェニル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 26.6, 8.1, 2.7 Hz, 4H), 6.51-6.37 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.08 (ddd, J = 16.8, 6.5, 2.5 Hz, 1H), 5.64-5.58 (dd, J = 10.3, 2.5 Hz, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.69-3.62 (s, 3H), 3.58-3.21 (m, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.58 (td, J = 7.0, 3.2 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.21-1.88 (m, 2H), 1.54 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.06 (d, J = 1.4 Hz, 5H).	459.25
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)-3-フルオロフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 17.0, 10.0, 1.7 Hz, 2H), 6.49 (ddd, J = 29.8, 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.09 (dt, J = 16.8, 3.0 Hz, 1H), 5.64 (td, J = 10.5, 2.4 Hz, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 4H), 3.94 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 5H), 3.62 - 3.47 (m, 1H), 2.27 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 2.07 (dd, J = 19.2, 9.6 Hz, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 1H).	449.25
1-(3-(4-アミノ-5-(4-ベンゾイルフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 12.3, 8.9, 6.7 Hz, 4H), 7.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 6.47 (ddd, J = 38.4, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.07 (dt, J = 16.8, 2.8 Hz, 1H), 5.90 - 5.33 (bar, 1H), 5.61 (ddd, J = 16.5, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 4.00 - 3.68 (m, 6H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.37 (m, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 1H).	452.15

10

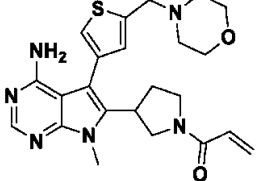
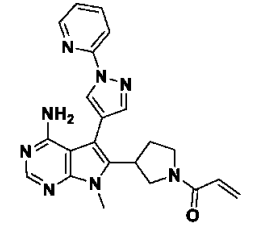
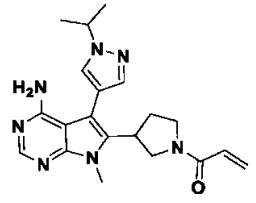
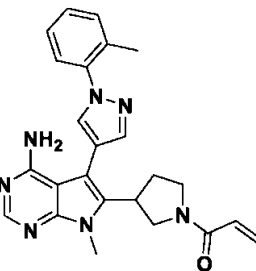
20

30

40

50

【表 1 3 - 2 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(5-(モルホリノメチル)チオフェン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.48 (ddd, J = 50.3, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.7, 2.5 Hz, 2H), 5.80 - 5.50 (m, 2H), 3.92 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.71 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.51 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.41 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 2.32 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 1H).	453.20
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 5.5, 4.8, 2.9 Hz, 1H), 6.49 (td, J = 17.4, 10.2 Hz, 1H), 6.04 (dt, J = 16.7, 2.2 Hz, 1H), 5.57 (ddd, J = 15.5, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 4.07 - 3.72 (m, 5H), 3.72 - 3.37 (m, 2H), 2.20 - 2.02 (m, 2H).	415.40
1-(3-(4-アミノ-5-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.50 (ddd, J = 46.6, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.11 (ddd, J = 16.8, 4.3, 2.5 Hz, 1H), 5.64 (ddd, J = 12.5, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.53 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 5H), 3.56 (tq, J = 17.0, 8.9 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 10.8 Hz, 0H), 2.26 - 1.93 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H), .	380.25
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(1-(o-トリル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 - 8.01 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.27 (m, 3H), 6.51 (ddd, J = 31.5, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (dt, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.63 (ddd, J = 10.3, 5.7, 2.5 Hz, 2H), 4.00 - 3.67 (m, 4H), 3.65 - 3.39 (m, 3H), 3.33 - 3.17 (m, 2H), 2.34 - 2.00 (m, 5H).	428.35

10

20

30

40

50

【表 13 - 22】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-{3-[4-アミノ-5-(4-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル}フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]ピロリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.11 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=7.9$ Hz, 4H), 6.38 (dd, $J=16.8$, 10.0 Hz, 1H), 6.08 (ddd, $J=16.7$, 7.3, 2.5 Hz, 1H), 5.68-5.56 (m, 3H), 4.69 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.90-3.42 (t, $J=9.0$ Hz, 9H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.06-1.89 (m, 3H), 1.56 (s, 1H).	447.25
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.13 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J=8.3$, 3.3 Hz, 2H), 6.46 (ddd, $J=40.8$, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.07 (dt, $J=16.8$, 2.2 Hz, 1H), 5.62 (ddd, $J=14.8$, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 3.92 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J=7.2$ Hz, 4H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 3.48 (s, 5H), 3.45 (s, 0H), 2.21 (s, 1H), 2.08 (dd, $J=19.3$, 9.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 4H).	445.25
4-{4-アミノ-7-メチル-6-[1-(プロパ-2-エノイル)ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-N-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.41 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 3H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.53 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.59 - 6.40 (m, 1H), 6.15 - 6.05 (m, 1H), 5.63 (t, $J=11.4$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J=7.0$ Hz, 6H), 3.57 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.10 (d, $J=12.5$ Hz, 1H).	468.20
1-(3-(4-アミノ-5-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 6.50 (ddd, $J=46.7$, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.11 (ddd, $J=16.8$, 4.0, 2.5 Hz, 1H), 5.64 (ddd, $J=12.5$, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.73 (p, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.93 - 3.46 (m, 8H), 2.28 - 1.50 (m, 10H).	406.30

10

20

30

40

50

【表 13 - 23】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-[3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[4-(プロパン-2-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.11 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.36 - 6.23 (m, 1H), 6.23 - 6.14 (m, 1H), 5.76 - 5.61 (m, 1H), 3.84 (s, 5H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.59 - 3.39 (m, 2H), 3.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.80 (s, 5H), 2.34 - 1.97 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	474.45
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.0, 5.5, 2.6 Hz, 1H), 4.99 (dt, J = 21.0, 6.5 Hz, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.84 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.68 (dd, J = 9.6, 6.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.51 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.24 - 3.05 (m, 1H), 2.56 - 2.38 (m, 2H), 2.17 - 1.84 (m, 3H).	419.30
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 6.71 - 6.63 (m, 2H), 6.52 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.36 - 6.10 (m, 1H), 5.66 (ddd, J = 37.9, 10.4, 2.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 5H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.66 - 3.45 (dd, J = 12.3, 7.8 Hz, 4H), 3.36 (s, 1H), 2.28 (s, 2H), 2.07 (td, J = 7.5, 6.3, 4.2 Hz, 5H).	417.20
(R)-1-(3-(4-アミノ-5-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.52 (ddd, J = 35.3, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.12 (dt, J = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.65 (td, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.84 - 3.61 (m, 5H), 3.61 - 3.45 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 0H), 2.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 1.7 Hz, 8H).	409.25

10

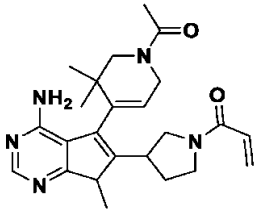
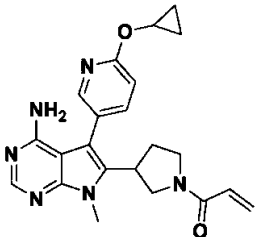
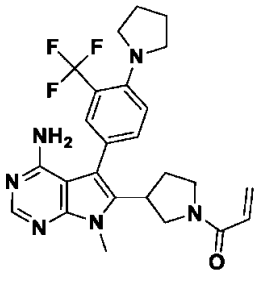
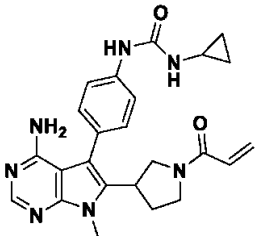
20

30

40

50

【表 1 3 - 2 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(5-(1-アセチル-3,3-ジメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.08 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 6.61 (ddd, <i>J</i> = 15.4, 7.8, 3.3 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 6.12 (dt, <i>J</i> = 15.7, 3.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (dd, <i>J</i> = 11.4, 6.4 Hz, 3H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 4H), 3.73 (s, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 19.4, 4.4 Hz, 2H), 2.59 - 2.40 (dd, <i>J</i> = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.28 - 2.06 (m, 1H), 2.16 (dd, <i>J</i> = 6.0, 4.1 Hz, 3H), 1.16 (dd, <i>J</i> = 19.4, 4.7 Hz, 6H).	423.20
1-(3-(4-アミノ-5-(6-シクロプロポキシピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (dd, <i>J</i> = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (dt, <i>J</i> = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (ddd, <i>J</i> = 38.4, 16.7, 10.2 Hz, 1H), 6.09 (dt, <i>J</i> = 16.8, 2.8 Hz, 1H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 13.1, 10.2, 2.5 Hz, 3H), 4.25 (td, <i>J</i> = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.59 (m, 5H), 3.51 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.28 - 1.59 (m, 2H), 0.90 - 0.57 (m, 4H).	405.25
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.30 (m, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.73 - 6.25 (m, 1H), 6.08 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 9.1, 2.5 Hz, 1H), 5.62 (ddd, <i>J</i> = 20.0, 10.3, 2.3 Hz, 3H), 3.77 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 3.65 (q, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.51 (dt, <i>J</i> = 21.3, 9.3 Hz, 1H), 3.36 (s, 4H), 2.39 - 1.96 (m, 2H), 1.92 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 5H).	485.35
1-(4-(6-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)-3-シクロプロピル尿素		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.59 - 6.37 (m, 2H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 4.2, 2.5 Hz, 1H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 13.1, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.38 (m, 8H), 2.56 (dt, <i>J</i> = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.31 - 1.94 (m, 2H), 0.65 (td, <i>J</i> = 6.9, 4.7 Hz, 2H), 0.47 - 0.38 (m, 2H).	446.35

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
5-(4-(6-(1-アクリロ イルピロリジン-3-イ ル)-4-アミノ-7-メチ ル-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-5-イ ル)フェニル)ピロリ ジン-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 4H), 6.62 - 6.28 (m, 1H), 6.14 - 6.04 (m, 1H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 14.3, 10.2, 2.4 Hz, 2H), 4.75 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.09 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.69 (m, 3H).	431.25
4-(6-(1-アクリロイ ルピロリジン-3-イ ル)-4-アミノ-7-メチ ル-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-5-イ ル)-1-ベンジルピリ ジン-2(1H)-オン		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 4H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.65 - 6.42 (m, 3H), 6.31 - 6.20 (m, 1H), 5.72 (ddd, <i>J</i> = 22.8, 10.4, 2.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.08 - 3.43 (m, 8H), 2.44 - 2.18 (m, 2H).	455.35
1-(4-(6-(1-アクリロ イルピロリジン-3-イ ル)-4-アミノ-7-メチ ル-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-5-イ ル)フェニル)イミダゾ リジン-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.48 (ddd, <i>J</i> = 33.0, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.14 - 6.04 (m, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 2H), 3.92 (dt, <i>J</i> = 15.5, 8.6 Hz, 2H), 3.78 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.20 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H).	432.25
1-(3-(4-アミノ-7-メ チル-5-(4-(ピロリジ ン-1-イルメチル)フ エニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン- 6-イル)ピロリジン- 1-イル)プロパ-2-エ ン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (ddd, <i>J</i> = 28.1, 7.8, 4.0 Hz, 4H), 6.66 - 6.22 (m, 1H), 6.08 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 6.5, 2.4 Hz, 1H), 5.61 (ddd, <i>J</i> = 20.5, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 4H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 19.8, 9.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 5H), 2.21 (s, 1H), 2.16 - 1.97 (m, 1H), 1.72 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 4H).	431.50

10

20

30

40

50

【表 13 - 26】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-1-(3-(4-アミノ-5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 7H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 15.0, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 0H), 3.77 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 4H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.26 - 1.87 (m, 2H).	454.35
2-(4-(6-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 4H), 6.45 (dd, <i>J</i> = 41.8, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 6.1, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 6H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 20.4, 10.0 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.20 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 2.09 (t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H).	433.25
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.41 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.2 Hz, 1H), 6.09 (dt, <i>J</i> = 16.9, 3.1 Hz, 1H), 5.80 - 5.50 (bar, 2H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 15.3, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 5.01 (q, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 3.93 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.25 - 1.89 (m, 2H).	447.10
1-(4-(6-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.48 (ddd, <i>J</i> = 33.2, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 5.4, 2.5 Hz, 1H), 5.62 (ddd, <i>J</i> = 14.2, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 21.6, 7.2 Hz, 5H), 3.65 (tt, <i>J</i> = 18.0, 8.7 Hz, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 1H).	446.30

10

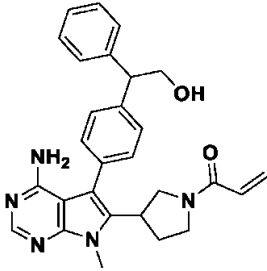
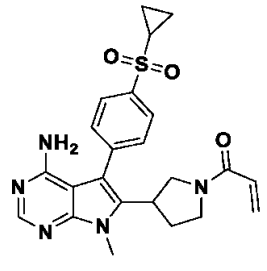
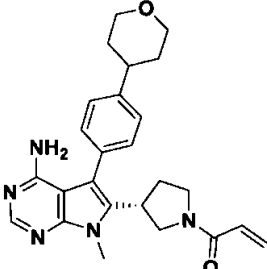
20

30

40

50

【表 13 - 27】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 6H), 7.20 (tt, <i>J</i> = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 6.51 - 6.37 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 10.3, 3.9 Hz, 1H), 6.08 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 13.8, 2.3 Hz, 1H), 5.69 - 5.52 (ddd, <i>J</i> = 10.3, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 4.81 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.80 - 3.68 (m, 4H), 3.66 - 3.41 (m, 3H), 3.24 (dd, <i>J</i> = 11.9, 8.0 Hz, 1H), 2.18 - 1.91 (t, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H).	468.20
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.9 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.59 - 6.40 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 4.0, 2.5 Hz, 1H), 5.64 (ddd, <i>J</i> = 14.4, 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.72 (m, 3H), 3.71 - 3.55 (m, 3H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.21 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.12 (t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 2H), 1.09 (dt, <i>J</i> = 8.2, 2.7 Hz, 2H).	452.15
(R)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (q, <i>J</i> = 7.3, 6.7 Hz, 4H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 0H), 6.08 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 5.62 (ddd, <i>J</i> = 20.1, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.43 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.36 - 3.21 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.97 (p, <i>J</i> = 10.9, 10.3 Hz, 1H), 1.72 (dq, <i>J</i> = 16.5, 12.6 Hz, 4H).	432.35

10

20

30

40

50

【表 13 - 28】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-{4-アミノ-7-メチル-5-[4-(フェノキシメチル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.47 (ddd, <i>J</i> = 37.4, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.6, 7.2, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 15.7, 10.1, 2.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 4H), 3.66 (q, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 2H), 3.28 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 4H), 1.16 (dt, <i>J</i> = 26.1, 13.1 Hz, 1H).	454.20
1-(3-(4-アミノ-5-(4-シクロブトキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.10 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.46 (ddd, <i>J</i> = 46.5, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 5.83 - 4.98 (m, 2H), 4.72 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.93 - 3.60 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.48 - 2.00 (m, 5H), 1.87 - 1.60 (m, 2H).	418.25
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(シクロペンチルアミノ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.48 (ddd, <i>J</i> = 41.0, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 7.6, 2.4 Hz, 1H), 5.83 - 5.76 (m, 1H), 5.62 (ddd, <i>J</i> = 17.7, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.70 (m, 6H), 3.70 - 3.42 (m, 1H), 3.28 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 2.25 - 1.85 (m, 4H), 1.72 - 1.67 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 4H), 1.29 - 0.99 (m, 1H).	431.35

10

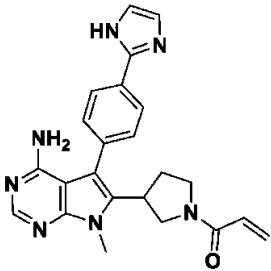
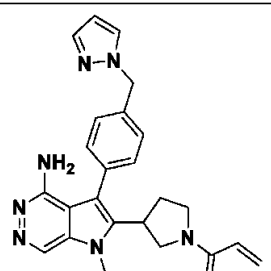
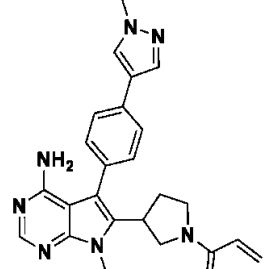
20

30

40

50

【表 1 3 - 2 9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(5-(4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.58 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.47 (ddd, <i>J</i> = 27.8, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.07 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 5.9, 2.5 Hz, 1H), 5.60 (ddd, <i>J</i> = 19.1, 10.3, 2.5 Hz, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 0H), 3.80 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 4H), 3.68 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 2.04 (dq, <i>J</i> = 33.4, 11.2 Hz, 2H).	414.15
1-[3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) 8.14 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.39 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.32-6.21 (td, <i>J</i> = 16.4, 2.1 Hz, 2H), 5.73-5.66 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.45 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 3.98-3.75 (m, 5H), 3.78-3.35 (m, 3H), 2.35-2.05 (s, 2H).	428.25
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.51-6.43 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.07 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 8.1, 2.5 Hz, 1H), 5.61 (ddd, <i>J</i> = 20.9, 10.3, 2.4 Hz, 2H), 3.95 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 0H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 4H), 3.67 (q, <i>J</i> = 12.0, 10.8 Hz, 1H), 3.56 (t, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 3.54 - 3.27 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.25-1.95 (m, 1H).	428.15

10

20

30

40

50

【表 13 - 30】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.51 - 6.42 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.06 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 7.1, 2.4 Hz, 1H), 5.63 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.5 Hz, 1H), 5.57 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 5H), 3.69 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.58 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.28 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 1H).	430.15
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)メチル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.12 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 4H), 6.45 (ddd, <i>J</i> = 46.4, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.08 (dt, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.62 (ddd, <i>J</i> = 15.1, 10.2, 2.4 Hz, 1H), 5.58 - 4.92 (s, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 4.00 - 3.72 (m, 4H), 3.70 - 3.35 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.28 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H), 3.14 (td, <i>J</i> = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 2.24 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 2.09 (dt, <i>J</i> = 14.1, 8.2 Hz, 1H), 1.96 (dq, <i>J</i> = 21.2, 10.5 Hz, 1H).	481.25
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(シクロペンチルメチル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 4H), 6.44 (ddd, <i>J</i> = 55.7, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.08 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 7.0, 2.4 Hz, 1H), 5.61 (ddd, <i>J</i> = 20.9, 10.2, 2.5 Hz, 2H), 3.92 - 3.73 (m, 4H), 3.64 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.58 - 3.38 (m, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.64 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.28 - 1.85 (m, 3H), 1.76 - 1.44 (m, 6H), 1.20 (q, <i>J</i> = 10.2, 9.3 Hz, 2H).	430.35

10

20

30

40

50

【表 13 - 31】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (q, <i>J</i> = 7.3, 6.7 Hz, 4H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.08 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 5.71 (ddd, <i>J</i> = 18.2, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 5.62 (ddd, <i>J</i> = 20.1, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.43 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.36 - 3.21 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.97 (p, <i>J</i> = 10.9, 10.3 Hz, 1H), 1.72 (dq, <i>J</i> = 16.5, 12.6 Hz, 4H).	447.35
1-(4-(6-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2(1H)-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (ddt, <i>J</i> = 8.7, 6.6, 1.9 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 4H), 6.56 - 6.34 (m, 2H), 6.31 - 6.23 (m, 1H), 6.08 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 11.7, 2.4 Hz, 1H), 5.62 (ddd, <i>J</i> = 19.2, 10.3, 2.5 Hz, 1H), 5.18 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 3.92 - 3.75 (m, 4H), 3.75 - 3.40 (m, 4H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 2.27 - 1.87 (m, 2H).	455.30
1-[3-(4-アミノ-5-{4-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]フェニル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.12 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 6.53 - 6.43 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 10.4, 3.3 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.76-5.63 (ddd, <i>J</i> = 16.5, 10.3, 2.4 Hz, 2H), 5.25 (dd, <i>J</i> = 4.5, 2.3 Hz, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.4 Hz, 1H), 3.92 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H), 3.73-3.51 (dd, <i>J</i> = 21.7, 11.0 Hz, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.20 - 1.93 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 1H), 0.44 (td, <i>J</i> = 12.9, 6.6 Hz, 4H).	418.30

10

20

30

40

50

【表 13-32】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-[3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.11 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 6.57-6.32 (m, 1H), 6.15-6.07 (m, 1H), 6.11-6.03 (m, 1H), 5.62 (ddt, J = 15.8, 10.3, 2.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 3H), 3.79-3.56 (m, 2H), 3.58-3.41 (m, 2H), 3.32-3.15 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 21.3, 2.3 Hz, 3H), 2.10-1.89 (m, 2H).	442.25
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.47 (ddd, J = 31.9, 16.7, 10.2 Hz, 1H), 6.06 (ddd, J = 16.8, 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.60 (ddd, J = 21.7, 10.2, 2.5 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 3.67 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.29 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 5H).	428.25
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.68 - 8.58 (m, 1H), 8.27 (dt, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 3H), 6.51 (ddd, J = 32.6, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.13 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.09 - 5.57 (m, 2H), 4.00 - 3.76 (m, 4H), 3.75 - 3.34 (m, 3H), 3.31 (s, 1H), 2.40 - 1.94 (m, 2H).	509.20

10

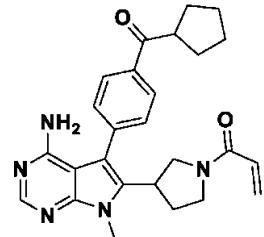
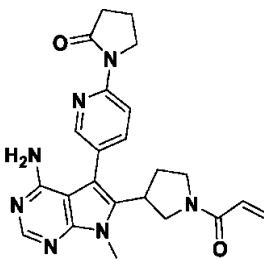
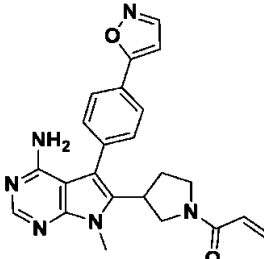
20

30

40

50

【表 1 3 - 3 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(シクロペンタンカルボニル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.55 - 6.35 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.07 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 7.0, 2.4 Hz, 1H), 5.63 - 5.58 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 4H), 3.77 (s, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.48 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.21 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.64 (td, <i>J</i> = 8.4, 7.0, 4.9 Hz, 4H).	444.20
1-(5-(6-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ピロリジン-2-イル)ピロリジン-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 6.47 (ddd, <i>J</i> = 32.7, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.13 - 6.04 (m, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 3H), 4.05 - 3.95 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 3H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 3.76 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (dt, <i>J</i> = 16.6, 9.1 Hz, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.61 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.13 - 1.90 (m, 4H).	432.35
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(イソオキサゾール-5-イル)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.51 - 6.42 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.11 - 6.01 (m, 1H), 5.63 - 5.53 (m, 1H), 3.95 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 4H), 3.69 (s, 1H), 3.57 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.28 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 2.21 - 1.97 (m, 2H).	415.15

10

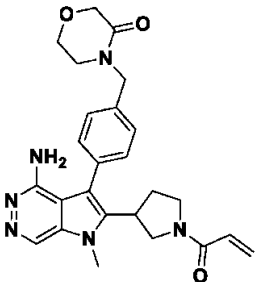
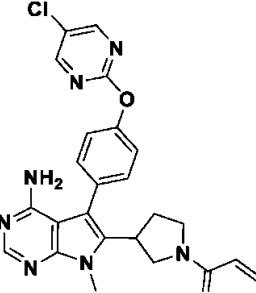
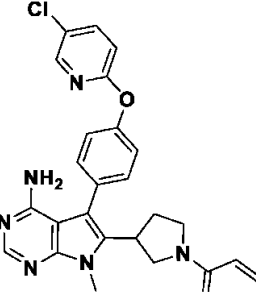
20

30

40

50

【表 13 - 34】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-[(4-{4-アミノ-7-メチル-6-[1-(プロパ-2-エノイル)ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}フェニル)メチル]モルホリン-3-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (qd, J = 8.2, 3.7 Hz, 4H), 6.51-6.39 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.08 (dt, J = 16.8, 2.9 Hz, 1H), 5.84-5.47 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.94-3.83 (m, 2H), 3.84 -3.62 (m, 5H), 3.54 (dt, J = 8.0, 5.6 Hz, 2H), 3.52-3.21 (m, 3H), 2.21-1.91 (m, 3H).	461.30
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(5-クロロピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.51 (ddd, J = 33.8, 16.7, 10.3 Hz, 2H), 6.11 (ddd, J = 16.8, 5.5, 2.4 Hz, 1H), 5.74 - 5.44 (m, 3H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.74 - 3.52 (m, 3H), 3.35 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H).	476.20
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.50 (ddd, J = 33.1, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.11 (dt, J = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.64 (td, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 5H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 2.28 - 1.91 (m, 2H).	475.1

10

20

30

40

50

【表 13 - 35】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.48 - 6.22 (m, 2H), 5.69 (ddd, J = 15.2, 9.2, 3.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.02 (dd, J = 11.4, 7.2 Hz, 0H), 3.92 - 3.80 (m, 3H), 3.80 - 3.47 (m, 2H), 2.53 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.25 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H).	490.2
(R)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 6.49 (ddd, J = 33.6, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (dt, J = 16.6, 2.0 Hz, 1H), 5.69 - 5.51 (m, 2H), 3.95 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 3.70 - 3.47 (m, 3H), 2.36 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.27 - 1.93 (m, 2H).	455.20
(S)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 6.49 (ddd, J = 33.2, 16.7, 10.2 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.63 (ddd, J = 10.8, 9.0, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 3.53 (dq, J = 18.8, 9.7 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.27 - 1.94 (m, 2H).	455.20

10

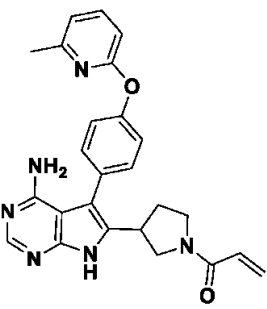
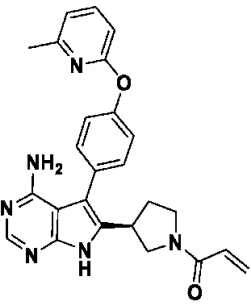
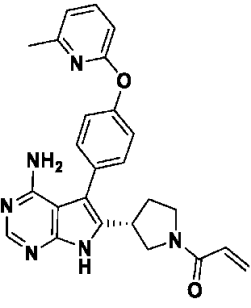
20

30

40

50

【表 13 - 36】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.82 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 10.3, 3.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 5.67 (ddd, <i>J</i> = 10.6, 8.5, 2.5 Hz, 2H), 3.99 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 1H), 3.54 (dt, <i>J</i> = 11.0, 5.4 Hz, 1H), 3.42 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.36 - 2.07 (m, 2H).	441.30
(S)-1-(3-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.82 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.5, 3.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 10.3, 3.9 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.67 (ddd, <i>J</i> = 10.7, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 1H), 3.54 (dt, <i>J</i> = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 3.42 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.37 - 2.10 (m, 2H).	441.30
(R)-1-(3-(4-アミノ-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.92 - 11.73 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 10.3, 3.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 5.90 - 5.75 (m, 2H), 5.67 (ddd, <i>J</i> = 10.6, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.08 - 3.78 (m, 1H), 3.68 (dt, <i>J</i> = 28.8, 11.1 Hz, 1H), 3.55 (td, <i>J</i> = 10.7, 6.7 Hz, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (q, <i>J</i> = 8.9, 7.8 Hz, 0H), 2.23 - 2.08 (m, 1H).	441.25

10

20

30

40

50

【表 13 - 37】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 6.46 (ddd, J = 40.4, 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.08 (dt, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.62 (ddd, J = 12.9, 10.4, 2.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 0H), 3.79 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 3.69 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.44 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.03 (ddt, J = 50.6, 20.8, 10.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.54 (s, 5H).	459.3
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.1, 3.6 Hz, 2H), 6.58 (ddd, J = 16.7, 10.3, 4.3 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 5.67 (ddd, J = 10.8, 8.8, 2.5 Hz, 3H), 3.83 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.38 (m, 6H), 2.39 - 2.05 (m, 2H), 1.86 (dq, J = 19.0, 6.8 Hz, 4H).	431.15
1-(3-(4-アミノ-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.02 - 11.71 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.9, 5.7 Hz, 2H), 5.68 (d, J = 65.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.58 (m, 2H), 3.50 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 3.38 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.35 - 2.11 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.87 (dq, J = 19.0, 6.7 Hz, 4H).	443.25
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)ブタ-2-イン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.32 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 5H), 3.69 (dt, J = 21.4, 8.0 Hz, 5H), 3.65 - 3.47 (m, 4H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 6H), 1.86 (s, 6H).	457.35

10

20

30

40

50

【表 13 - 38】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-5-(4-((5-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.82 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 19.5, 1.7 Hz, 2H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.5, 3.7 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 10.3, 2.8 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.67 (ddd, <i>J</i> = 10.8, 8.7, 2.5 Hz, 2H), 3.99 (dd, <i>J</i> = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 1H), 3.54 (tt, <i>J</i> = 12.8, 6.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, <i>J</i> = 9.5, 6.1 Hz, 1H), 2.27 (s, 4H), 2.22 - 2.05 (m, 2H).	441.15
1-(3-(4-アミノ-5-[4-(アゼチジン-3-イルオキシ)フェニル]-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン; トリフルオロ酢酸塩		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (d, <i>J</i> = 52.2 Hz, 2H), 8.58 - 8.34 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.44 (ddd, <i>J</i> = 53.6, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 5.64 (ddd, <i>J</i> = 13.9, 10.3, 2.4 Hz, 1H), 5.15 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.07 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 3.97 - 3.43 (m, 7H), 3.28 (dt, <i>J</i> = 12.0, 9.1 Hz, 1H), 2.31 - 1.85 (m, 2H).	419.30
N-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロペンチル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 7.77 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.24 - 6.15 (m, 1H), 6.06 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.4 Hz, 1H), 5.56 (ddd, <i>J</i> = 10.0, 3.7, 2.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.03 (m, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 3H), 3.65 (d, <i>J</i> = 43.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 1H), 2.12 - 1.77 (m, 3H), 1.68 (q, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 1H).	469

10

20

30

40

50

【表 13 - 39】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロペンチル)-N-メチルアクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.06 (t, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.69 (d, <i>J</i> = 173.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.43 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.67 (d, <i>J</i> = 54.3 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.11 - 1.50 (m, 6H).	483.20
1-(2R)-4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.53 (dd, <i>J</i> = 16.4, 10.4 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).	485.22
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (td, <i>J</i> = 7.8, 3.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (ddd, <i>J</i> = 19.5, 8.4, 3.9 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 6.04 - 5.58 (ddd, <i>J</i> = 10.2, 3.9, 2.5 Hz, 2H), 4.62 (dt, <i>J</i> = 15.6, 5.0 Hz, 1H), 3.95 (dq, <i>J</i> = 37.7, 8.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (ddd, <i>J</i> = 17.2, 11.4, 7.4 Hz, 1H), 3.52 - 3.35 (m, 1H), 3.18 (dq, <i>J</i> = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.84 - 2.65 (m, 1H), 2.36 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 3H), 2.08 (s, 2H).	485.40

10

20

30

40

50

【表 13 - 40】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (q, <i>J</i> = 7.3, 6.7 Hz, 4H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10.3 Hz, 0H), 6.08 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 5.71 (ddd, <i>J</i> = 18.2, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 5.62 (ddd, <i>J</i> = 20.1, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.43 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.36 - 3.21 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.97 (p, <i>J</i> = 10.9, 10.3 Hz, 1H), 1.72 (dq, <i>J</i> = 16.5, 12.6 Hz, 4H).	461.35
3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (td, <i>J</i> = 9.2, 8.7, 6.9 Hz, 1H), 3.66 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 5H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 2.15 (ddd, <i>J</i> = 14.4, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.80 (m, 5H).	416.20
(S)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (td, <i>J</i> = 9.2, 8.7, 6.9 Hz, 1H), 3.66 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 5H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 2.15 (ddd, <i>J</i> = 14.4, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.80 (m, 5H).	416.20
(R)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-カルボニトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (td, <i>J</i> = 9.2, 8.7, 6.9 Hz, 1H), 3.66 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 5H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 2.15 (ddd, <i>J</i> = 14.4, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.80 (m, 5H).	416.20

10

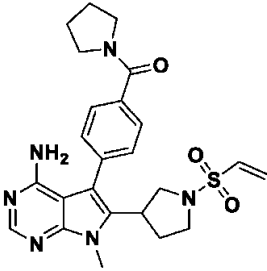
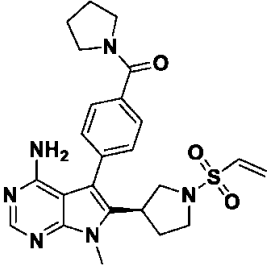
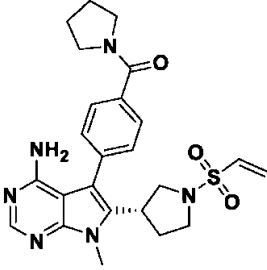
20

30

40

50

【表 1 3 - 4 1】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(4-(4-アミノ-7-メチル-6-(1-(ピニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 16.5, 10.0 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (q, <i>J</i> = 9.4, 8.9 Hz, 1H), 3.49 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 8.5, 6.2 Hz, 5H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.18 (td, <i>J</i> = 10.0, 6.6 Hz, 1H), 3.10 (t, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.17 (dq, <i>J</i> = 12.8, 7.0, 6.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 5H).	481.20
(R)-(4-(4-アミノ-7-メチル-6-(1-(ピニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 16.5, 10.0 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (q, <i>J</i> = 9.4, 8.9 Hz, 1H), 3.49 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 8.5, 6.2 Hz, 5H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.18 (td, <i>J</i> = 10.0, 6.6 Hz, 1H), 3.10 (t, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.17 (dq, <i>J</i> = 12.8, 7.0, 6.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 5H).	481.20
(S)-(4-(4-アミノ-7-メチル-6-(1-(ピニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 16.5, 10.1 Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (q, <i>J</i> = 9.9, 9.5 Hz, 1H), 3.49 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 8.5, 6.3 Hz, 5H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.18 (td, <i>J</i> = 10.1, 6.7 Hz, 1H), 3.10 (t, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.17 (dt, <i>J</i> = 12.9, 7.1 Hz, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 5H).	481.20

10

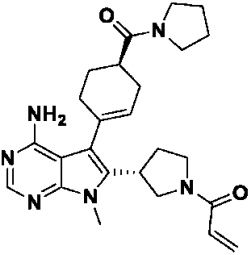
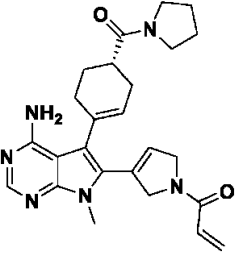
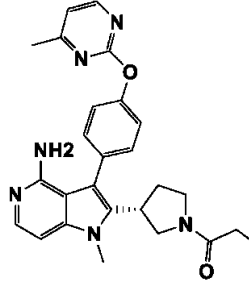
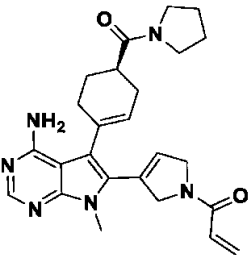
20

30

40

50

【表 13 - 42】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(R)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-((R)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 6.62 (dt, J = 16.7, 11.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.17 (dt, J = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 5.69 (td, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.80 (m, 2H), 3.68 (d, J = 5.9 Hz, 5H), 3.61 - 3.44 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.23 (q, J = 36.2, 32.0 Hz, 6H), 1.90 (p, J = 6.7 Hz, 3H), 1.79 (p, J = 6.8 Hz, 3H).	449.25
(S)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 6.62 (dt, J = 17.4, 9.1 Hz, 3H), 6.21 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.53 (dd, J = 88.7, 39.5 Hz, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 (dq, J = 36.4, 6.8 Hz, 6H).	447.25
(R)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)-2-クロロエタン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (dd, J = 4.9, 3.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.08 (m, 2H), 3.93 - 3.41 (m, 7H), 3.25 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.36 - 1.92 (m, 2H).	478.25
(R)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 6.62 (dt, J = 17.4, 9.1 Hz, 3H), 6.21 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.53 (dd, J = 88.7, 39.5 Hz, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 (dq, J = 36.4, 6.8 Hz, 6H).	447.25

10

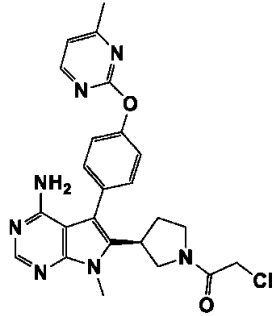
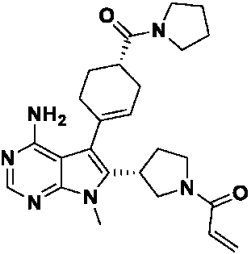
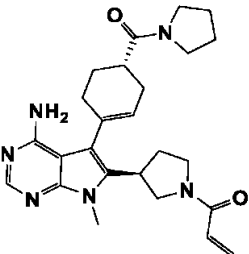
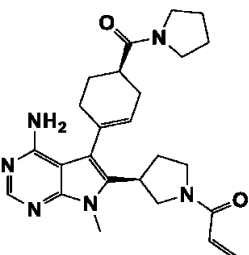
20

30

40

50

【表 1 3 - 4 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-((4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)-2-クロロエタン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.37 - 4.09 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 105.6, 8.9 Hz, 7H), 3.28 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.31 - 1.96 (m, 2H).	478.25
1-(R)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-((S)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 6.62 (dt, J = 16.7, 11.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.17 (dt, J = 16.8, 2.5 Hz, 1H), 5.69 (td, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.80 (m, 2H), 3.68 (d, J = 5.9 Hz, 5H), 3.61 - 3.44 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.23 (q, J = 36.2, 32.0 Hz, 6H), 1.90 (p, J = 6.7 Hz, 3H), 1.79 (p, J = 6.8 Hz, 3H).	449.25
1-(S)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-((S)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.24 - 6.05 (m, 1H), 5.69 (dt, J = 8.9, 2.9 Hz, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.68 (d, J = 7.9 Hz, 6H), 3.61 - 3.45 (m, 2H), 3.41 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.24 (d, J = 19.4 Hz, 3H), 2.11 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 1.89 (q, J = 6.7, 6.2 Hz, 3H), 1.79 (p, J = 6.7 Hz, 2H).	449.25
1-(S)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-((R)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 1H), 6.62 (dt, J = 16.6, 11.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.17 (dt, J = 16.8, 2.6 Hz, 1H), 5.69 (td, J = 11.1, 10.0, 3.6 Hz, 2H), 4.12 - 3.36 (m, 10H), 3.30 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.47 - 1.95 (m, 6H), 1.85 (dq, J = 36.9, 6.8 Hz, 6H).	449.30

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 4 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-[4-(4-アミノ-5-{3-メトキシ-4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピペリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.04 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.57 (s, 2H).	498.587
N-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.11 (s, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 5.65 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 2.98 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.81 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.45 - 1.29 (m, 2H).	512.614
N-((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.11 (s, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 5.65 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 2.98 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.81 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.75 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.45 - 1.29 (m, 2H).	512.614

10

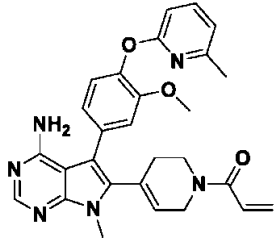
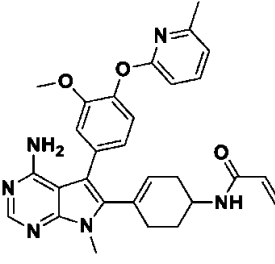
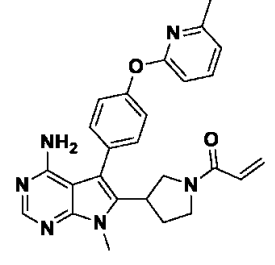
20

30

40

50

【表 1 3 - 4 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-[4-(4-アミノ-5-{3-メトキシ-4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 9.6, 7.6 Hz, 2H), 6.79 (ddd, <i>J</i> = 26.2, 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (dq, <i>J</i> = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 8H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H).	496.571
N-(4-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロヘキサ-3-エニル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.09 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.4 Hz, 2H), 5.86 (dt, <i>J</i> = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 5.58 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 3.93 (q, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.52 (qd, <i>J</i> = 11.2, 5.2 Hz, 1H).	510.598
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.9 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 6.49 (ddd, <i>J</i> = 33.0, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (dt, <i>J</i> = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 10.8, 8.9, 2.5 Hz, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 3.68 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.53 (dq, <i>J</i> = 18.9, 9.5 Hz, 2H), 2.36 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 1.93 (m, 1H).	454.534

10

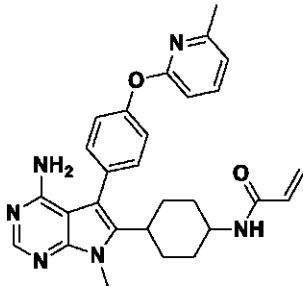
20

30

40

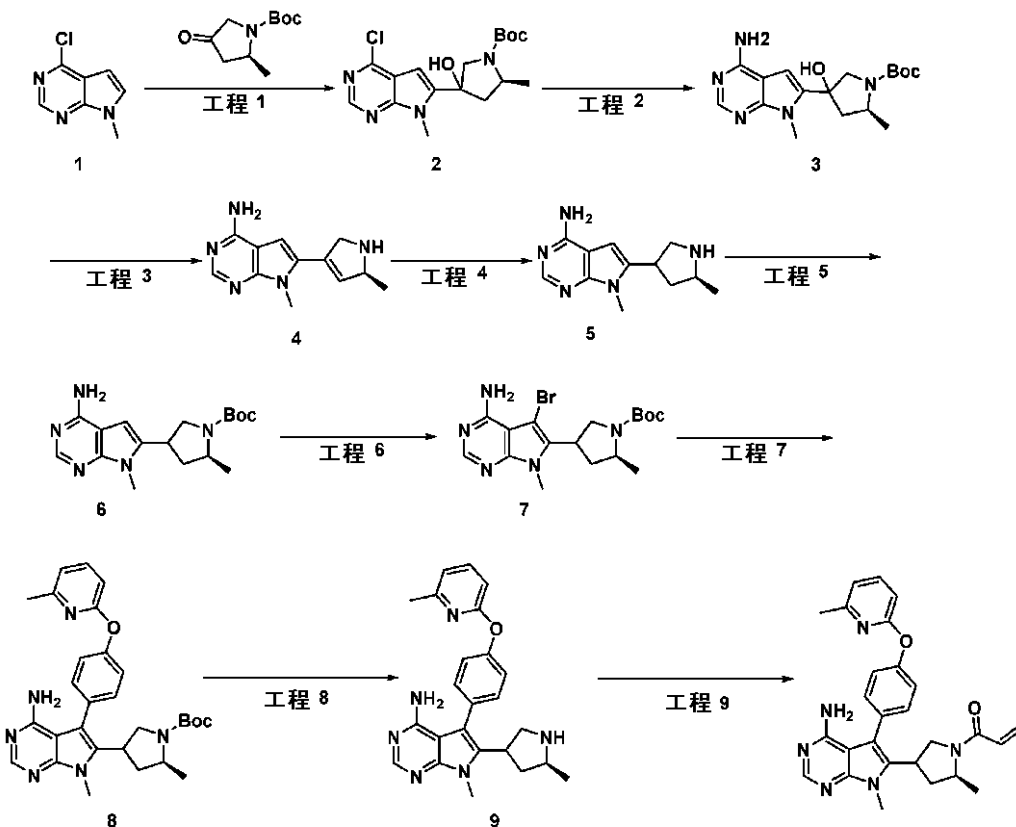
50

【表 1 3 - 4 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロヘキシル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.25 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1.4 Hz, 1H), 5.97 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 5.80 - 5.72 (m, 1H), 5.56 (dd, <i>J</i> = 10.3, 1.4 Hz, 1H), 5.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.92 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.94 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 1.74 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H).	482.588

実施例 1 5

【化 2 1 7】



(2S)-4-(4-(4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

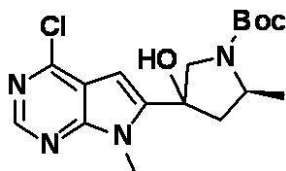
20

30

40

50

【化 2 1 8】

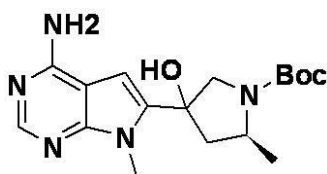


【0 3 5 5】

工程 1： 丸底フラスコに、4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (1.7 g、10.18 mmol)、THF (30 mL) および攪拌棒を入れた。LDA (7.63 mL、15.26 mmol、2 M) を上記溶液に -78℃ で滴下により添加し、同じ温度で 1 時間攪拌した後に、THF (10 mL) 中の (S)-2-メチル-4-オキソピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.05 g、20.35 mmol) を -78℃ で添加し、そしてこの混合物を室温まで 1 時間温めた。この混合物を Sat. NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、そして EtOAc (40 mL) で 3 回抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして減圧下で合わせた。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 2:1 で溶出) により精製して、(2S)-4-(4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (550 mg、1.50 mmol、15%) をオフホワイトの固体として得た。

(2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 2 1 9】

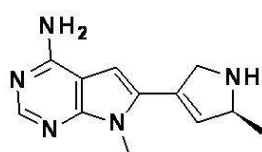


【0 3 5 6】

工程 2： 50 mL のシールを外したチューブに、(2S)-4-(4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (550 mg、1.50 mmol)、NH₃/H₂O (10 mL、25%~30%)、および 1,4-ジオキサン (10 mL) を入れ、チューブを密封し、そしてこの混合物溶液を 100℃ で 12 時間攪拌した。このチューブを室温まで冷却し、そしてこの混合物を注ぎ出し、その溶媒を濃縮し、その粗生成物を DCM (100 mL) で 3 回洗浄し、濃縮して、(2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、77%) をオフホワイトの固体として得た。

(S)-7-メチル-6-(5-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 2 2 0】



【0 3 5 7】

10

20

30

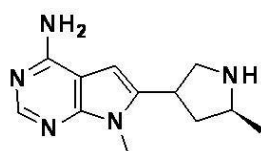
40

50

工程 3： 丸底フラスコに、(2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(380mg、1.09mmol)、HCl(5mL)および攪拌棒を入れた。この混合物を100℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、得られた混合物を濃縮し、そして水(10mL)で希釈し、pHを7~8に調整し、そしてDCM(20mL)で3回抽出した。その有機相を合わせ、そして減圧下で濃縮して、粗生成物である(S)-7-メチル-6-(5-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(330mg)を褐色固体として得た。

7-メチル-6-(5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化221】

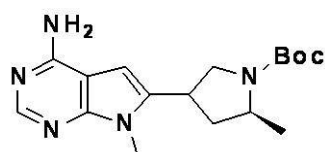


【0358】

工程 4： 再密封可能な反応バイアル(vial)に、(S)-7-メチル-6-(5-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(330mg、粗製)、Pd/C(30mg)およびMeOH(10mL)ならびに攪拌棒を入れた。この混合物を排気して窒素でパージすることを3回行い、次いで排気して水素でパージすることを5回行った。この混合物を50℃で一晩攪拌した。次いで、この混合物を濾過し、そのフィルターケーキをMeOHで5回洗浄し、その有機相を濃縮して、7-メチル-6-(5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(220mg、2工程で63%)を褐色固体として得た。

(2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化222】



【0359】

工程 5： 丸底フラスコに、7-メチル-6-(5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(220mg、0.95mmol)、TEA(288mg、2.85mmol)、MeOH(5mL)および攪拌棒を入れた。Boc2O(308mg、1.42mmol)を添加し、そしてこの溶液を室温で12時間攪拌した。この混合物を水(10mL)で希釈し、DCM(50mL)で3回抽出した。その有機相を合わせ、そしてブラインで洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、減圧中で濃縮し、その粗生成物を、DCM/MeOH(20:1)を用いるpreparative TLCにより精製して、(2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(190mg、60%)を褐色固体として得た。

(2S)-4-(4-アミノ-5-ブromo-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

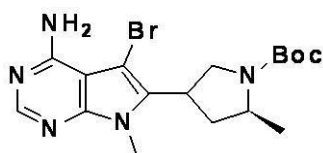
20

30

40

50

【化 2 2 3】

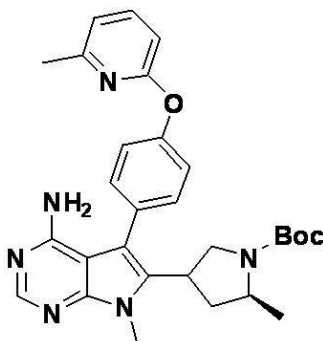


【0 3 6 0】

工程 6： 丸底フラスコに、(2S)-4-{4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ
[2, 3-d]ピリミジン-6-イル}-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-
ブチル(180mg、543 μ mol)、ジメチルホルムアミド(15mL)および
攪拌棒を入れた。NBS(101mg、570 μ mol)を添加し、そしてこの溶液を0
℃で1時間攪拌した。この混合物をDCM(50mL)で希釈し、水およびブラインで洗
浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、その粗生成物を、DCM:MeO
H(12:1)を用いるprep-TLCにより精製して、(2S)-4-{4-アミノ
-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル}-2-
メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200mg、85%)を褐色固体
として得た。

(2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-
イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-
メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 2 2 4】

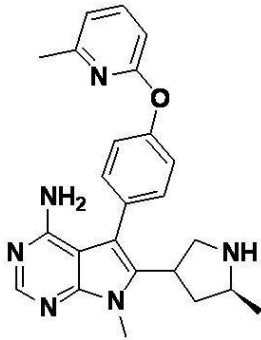


【0 3 6 1】

工程 7： 再密封可能な反応バイアルに、(2S)-4-{4-アミノ-5-ブロモ-
7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル}-2-メチルピロリジ
ン-1-カルボン酸tert-ブチル(200mg、487 μ mol)、2-メチル-6-
-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)
フェノキシ]ピリジン(181mg、584 μ mol)、K₃PO₄(309mg、1.
46mmol)、Pd(DtBPF)Cl₂(47.5mg、73.0 μ mol)、およ
び攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DMF:水=1
6:1(10mL)を添加し、そしてこの溶液を90℃で1時間攪拌した。この混合物を
EtOAc(50mL)で希釈し、水およびブラインで3回ずつ洗浄した。その有機相を
無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その粗生成物をC18フラッシュクロ
マトグラフィーにより精製して、(2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-
[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2, 3-d]
ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1
40mg、56%)を明褐色油状物として得た。

7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-
-(5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミ
ジン-4-アミン

【化 2 2 5】



10

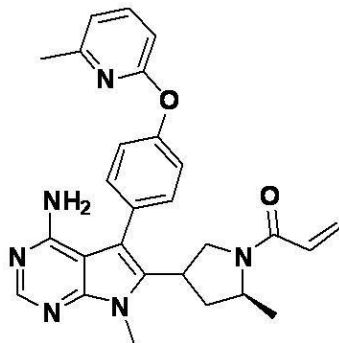
【0 3 6 2】

工程 8： 丸底フラスコに、(2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (140 mg、272 μ mol)、TFA/DCM (1:4 V/V、15 mL) および攪拌棒を入れた。この溶液を室温で3時間攪拌した。その溶媒を除去し、そしてその粗生成物をDCMで希釈し、そしてNa₂CO₃ aq. でpHを7に調整した。その有機相を濃縮して、7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-6-[(5S)-5-メチルピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (90.0 mg、100%) を得、これを精製せずに次の工程に使用した。

20

1-(2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【化 2 2 6】



30

【0 3 6 3】

工程 9： 丸底フラスコに、TEA (65.7 mg、651 μ mol)、プロパ-2-エノイルクロリド (15.6 mg、173 μ mol)、7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-6-[(5S)-5-メチルピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (90.0 mg、217 μ mol) および攪拌棒を入れた。ジクロロメタン (5 mL) を添加し、そしてこの溶液を-65℃で0.5時間攪拌した。この混合物をMeOHでクエンチし、そして濃縮した。その粗生成物をprep-HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150 mm、5 μ m; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 25 B~50 Bを8分間; 220 nm; RT1: 7.23) により精製して、1-[(2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン (38.3 mg、38%) を白色固体として得た。

40

50

【0364】

実施例15の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表14に図示する。

【表14-1】

表14. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-((2R)-4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 15.2 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 - 3.34 (m, J = 2.8 Hz, 1H), 2.32 (s, 4H), 1.65 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	469.40
1-((2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 - 6.43 (m, 1H), 6.17 - 6.07 (m, 1H), 5.75 - 5.38 (m, 2H), 4.24 - 3.94 (m, 2H), 3.79 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 3.68 - 3.36 (m, 2H), 2.34 - 2.32 (m, 4H), 1.81 - 1.60 (m, 1H), 1.22 - 1.06 (m, 3H).	469.20
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 16.5, 10.4 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.16 (s, 4H).	483.40

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.76 (dt, J = 12.1, 7.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 57.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.33 - 4.74 (m, 2H), 4.57 - 4.19 (m, 3H), 3.75 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.21 (d, J = 27.1 Hz, 1H), 0.96 (dd, J = 25.8, 6.3 Hz, 3H).	481.25
(S)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.76 (dt, J = 12.1, 7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 57.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.31 - 4.75 (m, 2H), 4.60 - 4.17 (m, 3H), 3.75 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.79 (d, J = 45.3 Hz, 3H), 0.96 (dd, J = 26.0, 6.3 Hz, 3H).	481.25
(R)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 - 6.22 (m, 2H), 6.15 (ddd, J = 16.8, 5.1, 2.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.66 (ddd, J = 22.4, 10.1, 2.5 Hz, 1H), 4.60 - 4.15 (m, 3H), 3.75 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.36 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.01 (dd, J = 6.2, 4.3 Hz, 3H).	467.25
(S)-1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.35 - 5.84 (m, 3H), 5.66 (ddd, J = 22.4, 10.2, 2.5 Hz, 1H), 4.60 - 4.14 (m, 3H), 3.75 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.36 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.01 (dd, J = 6.2, 4.4 Hz, 3H).	467.15

10

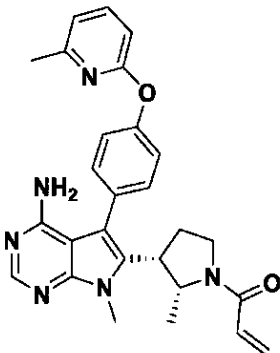
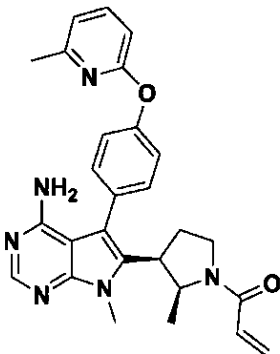
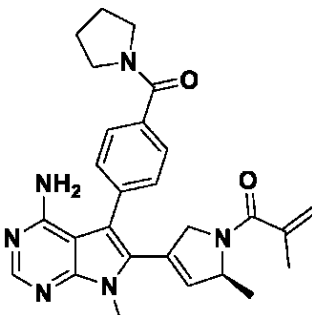
20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-((2R,3R)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 5.7, 2.7 Hz, 2H), 7.19 (tt, J = 8.2, 2.2 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 16.6, 10.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.15-5.43 (ddd, J = 16.8, 12.1, 2.5 Hz, 2H), 4.55 (dp, J = 31.3, 6.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.62 (m, 5H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 2.35 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.85 (dtd, J = 22.6, 12.4, 6.1 Hz, 2H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	469.20
1-((2S,3S)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (ddt, J = 21.6, 8.0, 4.6 Hz, 2H), 6.23 (dt, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.76 (ddd, J = 10.3, 3.7, 2.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.73 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.29 (d, J = 3.6 Hz, 3H).	533.40
(S)-1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2-メチルプロパ-2-エン-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.27 - 6.18 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.21 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 1H), 3.98 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.50 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.87 (dq, J = 17.8, 6.5 Hz, 5H), 1.70 (s, 2H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 1H).	471.30

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-((2S,4R)-4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ヒペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.48 (s, 4H), 6.52 (ddd, <i>J</i> = 27.6, 16.6, 10.2 Hz, 1H), 6.20 - 5.95 (m, 1H), 5.85 - 5.13 (m, 3H), 4.22 - 3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 - 3.51 (m, 3H), 3.44 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.14 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 1H), 1.84 - 1.62 (m, 3H), 1.55 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 5H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).	473.30
1-((2S,4R)-4-(4-アミノ-5-(2-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 - 8.43 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 (td, <i>J</i> = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 7.36 (ddt, <i>J</i> = 10.0, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 6.75 - 6.41 (m, 1H), 6.19 - 5.98 (m, 1H), 5.80 - 5.33 (m, 3H), 4.36 - 3.91 (m, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 3.69 - 3.53 (m, 1H), 3.42 (dd, <i>J</i> = 20.4, 10.2 Hz, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 4H), 2.04 - 1.38 (m, 1H), 1.24 - 1.00 (m, 3H).	488.25
1-((2S,4S)-4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ヒペリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 5.9, 3.0 Hz, 4H), 6.49 (ddd, <i>J</i> = 69.2, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.11 (ddd, <i>J</i> = 16.4, 13.1, 2.5 Hz, 1H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 21.8, 10.2, 2.5 Hz, 3H), 4.22 (dt, <i>J</i> = 39.9, 7.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 15.7, 7.8 Hz, 2H), 3.79 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 3H), 3.70 (dd, <i>J</i> = 12.5, 9.0 Hz, 1H), 3.56 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 3H), 3.42 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 2.37 - 2.06 (m, 1H), 1.95 (dd, <i>J</i> = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 1.58 (d, <i>J</i> = 41.4 Hz, 6H), 1.24 (s, 1H), 1.14 (dd, <i>J</i> = 10.0, 6.4 Hz, 3H).	473.30

10

20

30

40

50

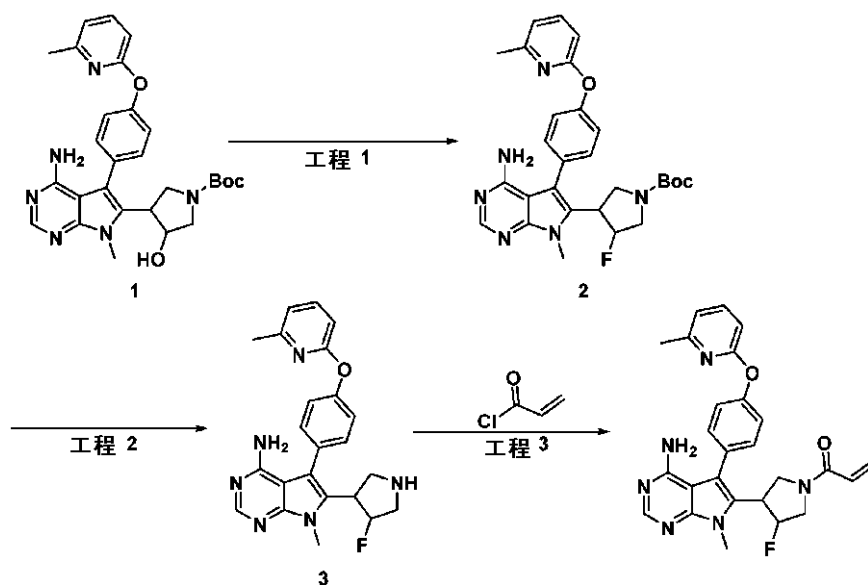
【表 1 4 - 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-((2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-5-((R)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.63 (ddd, J = 26.2, 16.6, 10.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.16 (td, J = 16.7, 2.6 Hz, 1H), 5.88 - 5.49 (m, 2H), 4.44 - 3.96 (m, 2H), 3.67 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.52 (q, J = 8.8, 7.4 Hz, 3H), 3.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.43 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.37 - 2.19 (m, 3H), 2.18 - 1.99 (m, 2H), 1.89 (q, J = 6.6 Hz, 3H), 1.80 (h, J = 8.1, 7.0 Hz, 3H), 1.27 (dt, J = 18.0, 6.3 Hz, 3H).	463.30
1-((2S)-4-(4-アミノ-7-メチル-5-((S)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル-1-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 6.64 (td, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.28 - 6.03 (m, 1H), 5.87 - 5.58 (m, 2H), 4.16 (d, J = 74.3 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.27 (s, 4H), 1.89 (q, J = 6.7 Hz, 4H), 1.80 (q, J = 6.7 Hz, 3H), 1.27 (dd, J = 21.1, 7.7 Hz, 3H).	463.35

実施例 1 6

スキーム 1 3

【化 2 2 7】



3 - (4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

10

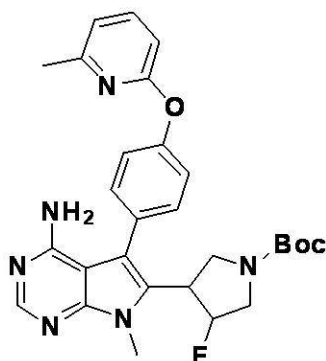
20

30

40

50

【化 2 2 8】



10

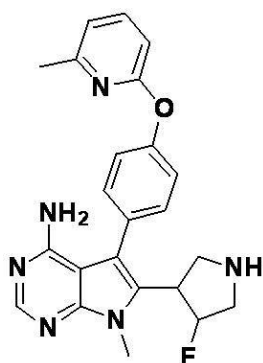
【0 3 6 5】

工程 1： 丸底フラスコに、3-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（200mg、0.39mmol）、DCM（10mL）および攪拌棒を入れた。DAST（74.8mg、0.46mmol）を添加し、そしてこの溶液を 0℃で 3 時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、3-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（127mg、63%）を黄色固体として得た。

20

6-（4-フルオロピロリジン-3-イル）-7-メチル-5-（4-（（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 2 2 9】



30

【0 3 6 6】

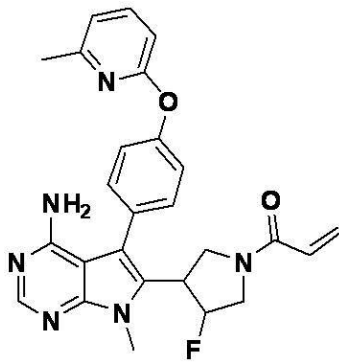
工程 2： 再密封可能な反応バイアルに、3-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（127mg、0.24mmol）、DCM（5mL）および攪拌棒を入れた。TFA（2mL）を添加し、そしてこの溶液を 25℃で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、水で希釈し、Sat. Na₂CO₃で pH 値を 7 に調整し、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質を prep-TLCにより精製した。減圧中で濃縮して、6-（4-フルオロピロリジン-3-イル）-7-メチル-5-（4-（（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（77mg、77%）を褐色固体として得た。

40

1-（3-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-4-フル

50

オロピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
【化230】



【0367】

工程3： 丸底フラスコに、6-(4-フルオロピロリジン-3-イル)-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(77mg、180 μ mol)、TEA(55.8mg、0.55mmol)、DCM(5mL)および攪拌棒を入れた。塩化アクリロイル(13.2mg、147 μ mol)を添加し、そしてこの溶液を-35℃で0.5時間攪拌した。この反応混合物をMeOHでクエンチし、得られた混合物を濃縮し、粗製物質をprep-HPLCにより精製した。凍結乾燥により、1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(5.2mg、6%)を白色非晶質固体として得た。

【0368】

実施例16の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表15に図示する。

【表15】

表15. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46 (s, 1H), 7.76 (td, <i>J</i> = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 3H), 7.18 (s, 2H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 7.3, 2.7 Hz, 1H), 6.87 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.38 (ddd, <i>J</i> = 50.2, 16.7, 10.3 Hz, 1H), 6.07 (dt, <i>J</i> = 16.7, 2.8 Hz, 1H), 5.62 (td, <i>J</i> = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 5.46 (ddd, <i>J</i> = 52.8, 19.4, 4.3 Hz, 1H), 4.58 - 3.27 (m, 8H), 2.39 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H).	473.20

実施例17

スキーム14

10

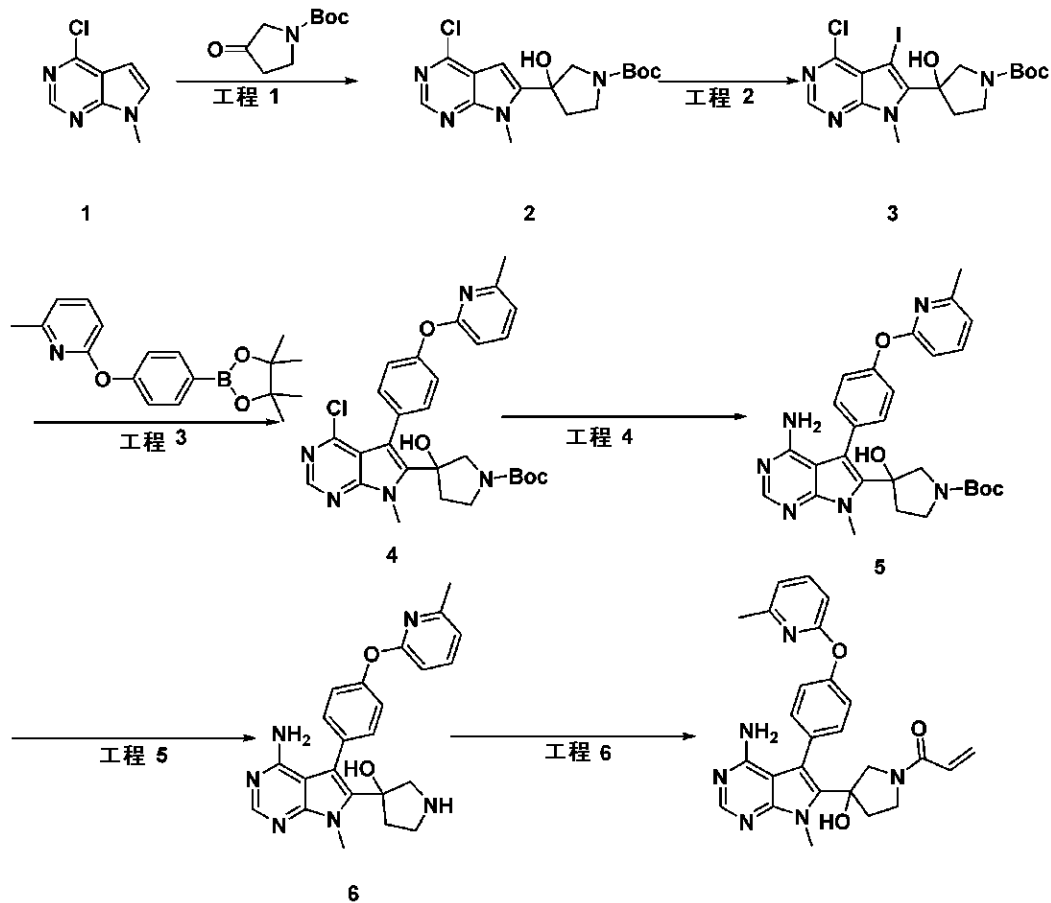
20

30

40

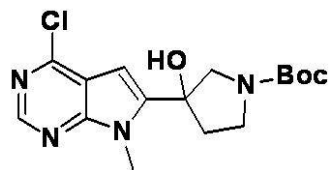
50

【化 2 3 1】



3- (4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

【化 2 3 2】

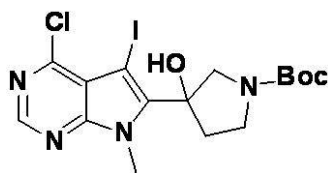


【0 3 6 9】

工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン (5 g、29.9 mmol)、テトラヒドロフラン (200 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。LDA (30 mL、59.9 mmol) を-78℃で滴下により添加し、そしてこの混合物を-78℃で30分間攪拌した。100 mLのTHF中の3-オキソピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (17 g、89.8 mmol) を滴下により添加し、この混合物を-78℃で1時間攪拌した。この混合物を室温まで温め、そしてこの反応混合物をH₂O (300 mL) で希釈し、そしてその水相をEA (300 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=10/1で溶出) により精製した。減圧中で濃縮して、3- (4-クロロ-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (2.20 g、20.9%) を明黄色固体として得た。

3- (4-クロロ-5-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン

－6－イル）－3－ヒドロキシピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル
【化233】

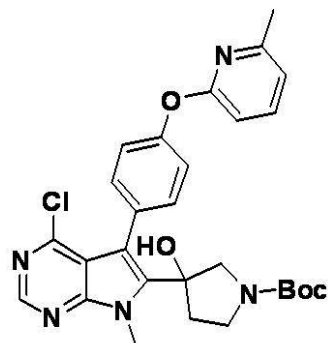


【0370】

工程2： 丸底フラスコに、3－{4－クロロ－7－メチル－7H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－6－イル}－3－ヒドロキシピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル（976mg、2.76mmol）、NIS（621mg、2.76mmol）、TFA（943mg、8.28mmol）および攪拌棒を入れた。DCM（20mL）を添加し、そしてこの溶液を室温で窒素保護下で3時間攪拌した。この混合物を飽和Na₂S₂O₃ aq.（10mL）でクエンチし、そしてDCM（3×40mL）で抽出し、その有機相を合わせ、そして無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、その粗生成物をC18 Flashにより精製して、3－{4－クロロ－5－ヨード－7－メチル－7H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－6－イル}－3－ヒドロキシピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル（980mg、73.9%）を白色固体として得た。

3－（4－クロロ－7－メチル－5－（4－（（6－メチルピリジン－2－イル）オキシ）フェニル）－7H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－6－イル）－3－ヒドロキシピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル

【化234】

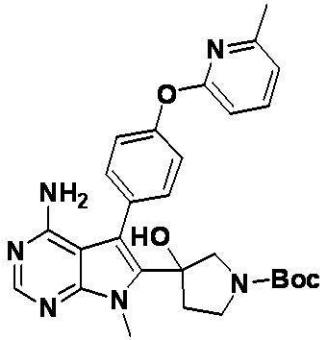


【0371】

工程3： 再密封可能な反応バイアルに、3－{4－クロロ－5－ヨード－7－メチル－7H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－6－イル}－3－ヒドロキシピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル（800mg、1.67mmol）、2－メチル－6－[4－（4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル）フェノキシ]ピリジン（519mg、1.67mmol）、Pd(PPh₃)₂Cl₂（175mg、250μmol）、K₃PO₄（1.06g、5.01mmol）および攪拌棒を入れた。DMF/H₂O（25mL）を添加し、そしてこの溶液を50℃で1時間攪拌した。この混合物をEtOAc（100mL）で希釈し、そして水（3×50mL）で洗浄し、その有機相を濃縮し、そしてその粗生成物をC18フラッシュにより精製し、EA：PE＝2：1を用いるprep-TLCによりさらに精製して、3－（4－クロロ－7－メチル－5－{4－[（6－メチルピリジン－2－イル）オキシ]フェニル}－7H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－6－イル）－3－ヒドロキシピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル（140mg、15.6%）を明黄色固体として得た。

3－（4－アミノ－7－メチル－5－（4－（（6－メチルピリジン－2－イル）オキシ）フェニル）－7H－ピロロ[2,3－d]ピリミジン－6－イル）－3－ヒドロキシピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル

【化 2 3 5】



10

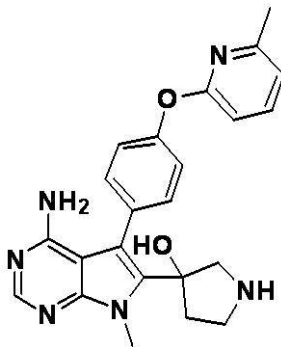
【0 3 7 2】

工程 4： 再密封可能な反応バイアルに、3-（4-クロロ-7-メチル-5- {4- [（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ] フェニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル）-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（120 mg、223 μmol ）、 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ （1.82 g、52.0 mmol）、および攪拌棒を入れた。ジオキサン（1.5 mL）を添加し、チューブを密封し、そしてこの溶液を 100 °C で 10 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてその粗生成物を C18 フラッシュにより精製して、3-（4-アミノ-7-メチル-5- {4- [（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ] フェニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル）-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（62.4 mg、54.2 %）を明黄色油状物として得た。

20

3-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル）ピロリジン-3-オール

【化 2 3 6】



30

【0 3 7 3】

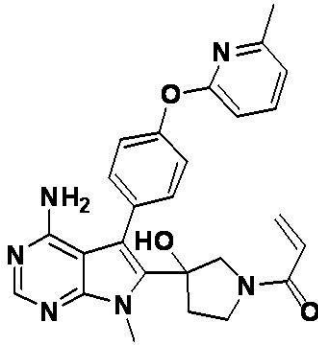
工程 5： 丸底フラスコに、3-（4-アミノ-7-メチル-5- {4- [（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ] フェニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル）-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（80.0 mg、154 μmol ）、TFA（52.6 mg、462 μmol ）、および攪拌棒を入れた。DCM（25 mL）を添加し、そしてこの溶液を室温で 5 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、そして Na_2CO_3 でその pH を 7 に調整し、この混合物を DCM（8 × 40 mL）で抽出し、その有機相を濃縮し、そしてその粗生成物である 3-（4-アミノ-7-メチル-5- {4- [（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ] フェニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル）ピロリジン-3-オール（60.0 mg、93.6 %）を精製せずに次の工程に使用した。

40

1-（3-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル）-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン

50

【化 2 3 7】



10

【0 3 7 4】

工程 6： 丸底フラスコに、3-（4-アミノ-7-メチル-5- {4- [（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ] フェニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル）ピロリジン-3-オール（40 mg、96.0 μmol ）、TEA（29.0 mg、288 μmol ）、DCM（15 mL）および攪拌棒を入れた。プロパー-2-エノイルクロリド（6.95 mg、76.8 μmol 、3.4 mL）を添加し、そしてこの溶液を-45℃で0.5時間攪拌した。この混合物をMeOHでクエンチし、その溶媒を除去し、粗生成物をHPLC（カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、19×250 mm, 5 μm ）により精製して、1- [3-（4-アミノ-7-メチル-5- {4- [（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ] フェニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル）-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] プロパー-2-エン-1-オン（10.5 mg、23.2%）を白色固体として得た。

20

【0 3 7 5】

実施例 17 の方法に従って調製した化合物についての特徴付けデータを、下記の表 16 に提供する。

【表 1 6】

表16. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.43(m, 2H), 7.24 - 7.21(m, 2H), 7.04 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.25 (m, 1H), 6.15 - 6.05(m, 1H), 5.88 - 5.83 (m, 1H), 5.65 - 5.59 (m, 1H), 3.96 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.36 - 2.30 (m, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.16 - 1.88 (m, 1H).	471.20

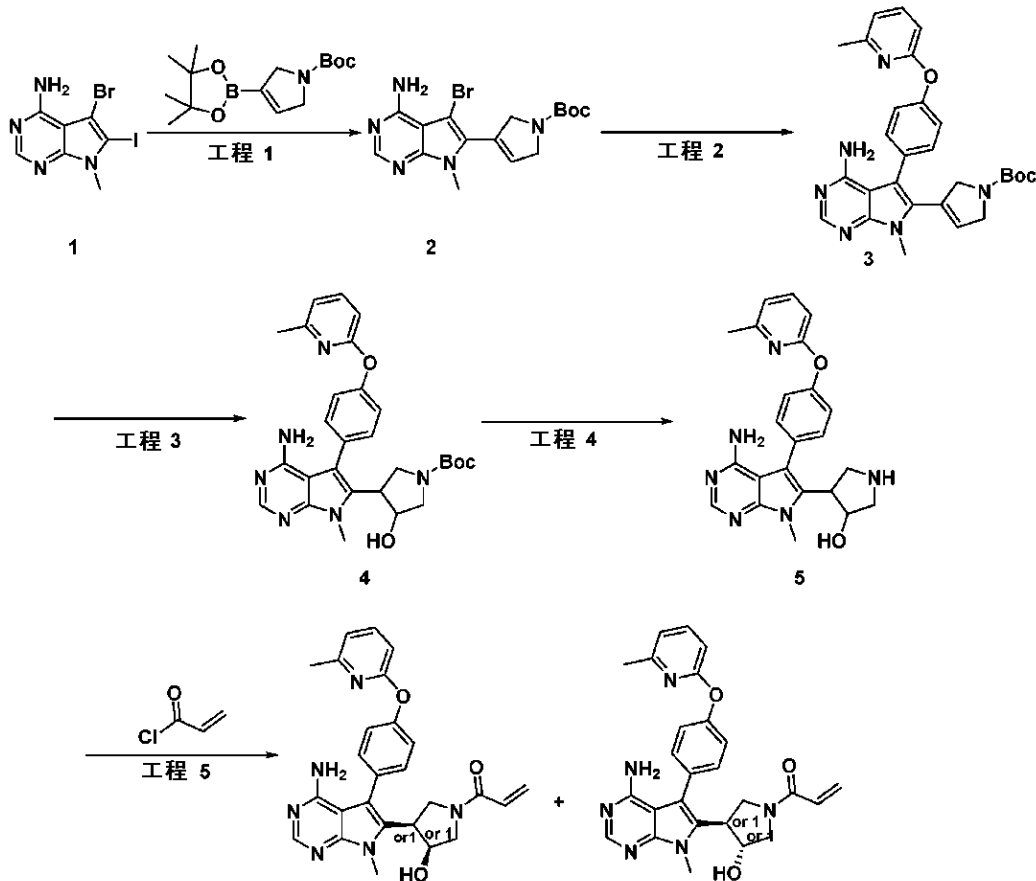
30

40

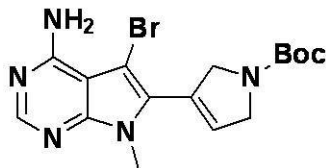
実施例 1 8
スキーム 1 5

50

【化 2 3 8】



3-(4-アミノ-5-ブromo-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル
【化 2 3 9】

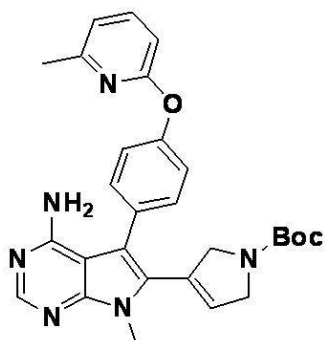


【0 3 7 6】

工程 1： 丸底フラスコに、5-ブromo-6-ヨード-7-メチルピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (3 g、8.50 mmol)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボン酸tert-ブチル (3.01 g、10.20 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (982 mg、850 μmol)、K₃PO₄ (5.41 g、25.5 mmol) および攪拌棒を入れた。ジメチルホルムアミド/水 (40 mL、v/v=16:1) を添加し、そしてこの溶液を 50℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCM で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル (2 g、60%) を黄色固体として得た。

3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 2 4 0】

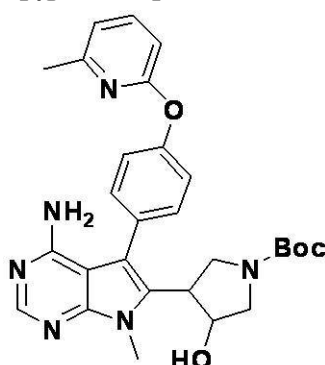


【 0 3 7 7】

工程 2： 再密封可能な反応バイアルに、3-〔4-アミノ-5-ブロモ-7-メチルピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-6-イル〕-2, 5-ジヒドロピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(600mg、1.52mmol)、2-メチル-6-〔4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ〕ピリジン(568mg、1.83mmol)、Pd(DtBPF)Cl₂(99mg、152μmol)、K₃PO₄(0.97g、4.56mmol)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DMF：水=16：1(10mL)を添加し、そしてこの溶液を90℃で3時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、3-(4-アミノ-7-メチル-5-〔4-〔(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ〕フェニル〕ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-6-イル)-2, 5-ジヒドロピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(510mg、67%)をオフホワイトの固体として得た。

3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-6-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 2 4 1】



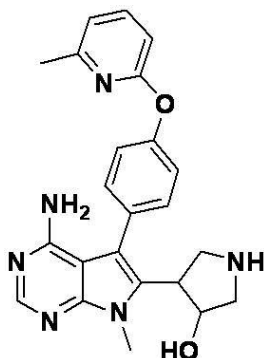
【 0 3 7 8】

工程 3： 丸底フラスコに、3-(4-アミノ-7-メチル-5-〔4-〔(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ〕フェニル〕ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-6-イル)-2, 5-ジヒドロピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(450mg、0.90mmol)、THF(10mL)および攪拌棒を入れた。BH₃-THF(9.03mL、9.03mmol、THF中1M)を0℃で添加し、そしてこの溶液を室温で2時間攪拌した。次いで、NaOH(9.03mL、9.03mmol、H₂O中1M)およびH₂O₂(0.21mL、水中30%)を添加し、そしてさらに2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、そしてHCl(2M)でpH値を7に調整し、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、3-(4-アミノ-7-メチル-5-

〔４－〔（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ〕フェニル〕ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチル（１６０ｍｇ、３４％）を褐色非晶質固体として得た。

４－（４－アミノ－７－メチル－５－（４－（（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ）フェニル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）ピロリジン－３－オール

〔化２４２〕

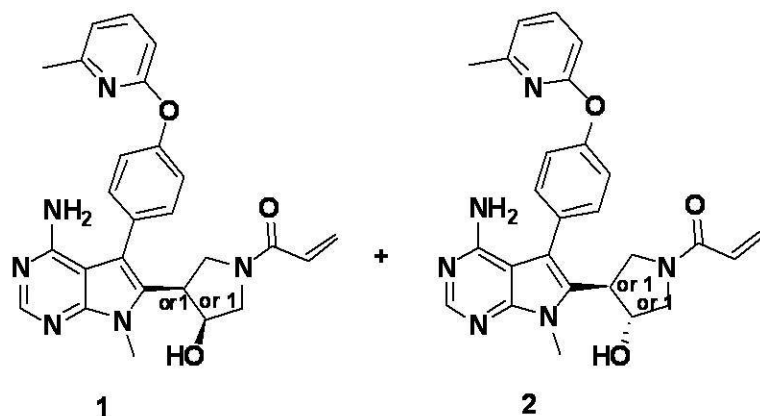


〔０３７９〕

工程４： 再密封可能な反応バイアルに、３－（４－アミノ－７－メチル－５－〔４－〔（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ〕フェニル〕ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチル（１６０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）および攪拌棒を入れた。ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加し、そしてこの溶液を２５℃で１時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、水で希釈し、*Sat.* Na_2CO_3 でｐＨ値を７に調整し、ＤＣＭで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質を *prep*-ＴＬＣにより精製した。減圧中で濃縮して、４－（４－アミノ－７－メチル－５－（４－（（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ）フェニル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）ピロリジン－３－オール（１００ｍｇ、７８％）を褐色固体として得た。

１－（３－（４－アミノ－７－メチル－５－（４－（（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ）フェニル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロパー２－エン－１－オン

〔化２４３〕



〔０３８０〕

工程５： 丸底フラスコに、４－（４－アミノ－７－メチル－５－（４－（（６－メチルピリジン－２－イル）オキシ）フェニル）－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）ピロリジン－３－オール（８２ｍｇ、１７０μｍｏｌ）、ＴＥＡ（５２．８ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（５ｍＬ）および攪拌棒を入れた。塩化アクリロイル（１２．８ｍｇ、１４２μｍｏｌ）を添加し、そしてこの溶液を－３５℃で０．５時間攪拌

10

20

30

40

50

した。この反応混合物をMeOHでクエンチし、得られた混合物を濃縮し、粗製物質をprep-HPLC（カラム：Xselect CSH OBDカラム30×150mm 5um、n；移動相A：水（0.1%FA）、移動相B：ACN；流量：60mL／分；勾配：5B～27Bを7分間；220nm；RT1：6.10，6.80；RT2）により精製した。凍結乾燥により、1-（3-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（6-メチルピリジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル）プロパ-2-エン-1-オン（47.4mg、57%）を得、これは：1（19.1mg）を白色非晶質固体として、および2（28.3mg）を白色固体として含んだ。

【0381】

実施例18の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表17に図示する。

【表17】

表17. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-((3R,4S)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 7.76 (td, <i>J</i> = 7.8, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.41 (ddd, <i>J</i> = 59.1, 16.7, 10.2 Hz, 1H), 6.18 - 5.98 (m, 1H), 5.62 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 18.5, 7.3 Hz, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.42 - 3.08 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).	471.30
1-((3R,4R)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (td, <i>J</i> = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 9.4, 6.7, 2.9 Hz, 2H), 7.34 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (ddd, <i>J</i> = 104.5, 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.18 - 5.90 (m, 2H), 5.63 (ddd, <i>J</i> = 26.1, 10.2, 2.4 Hz, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 3H), 3.93 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.22 (m, 3H), 2.38 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 3H), 2.34 - 2.10 (m, 1H), 2.00 (dt, <i>J</i> = 38.0, 10.5 Hz, 1H).	471.30

実施例19

スキーム16

10

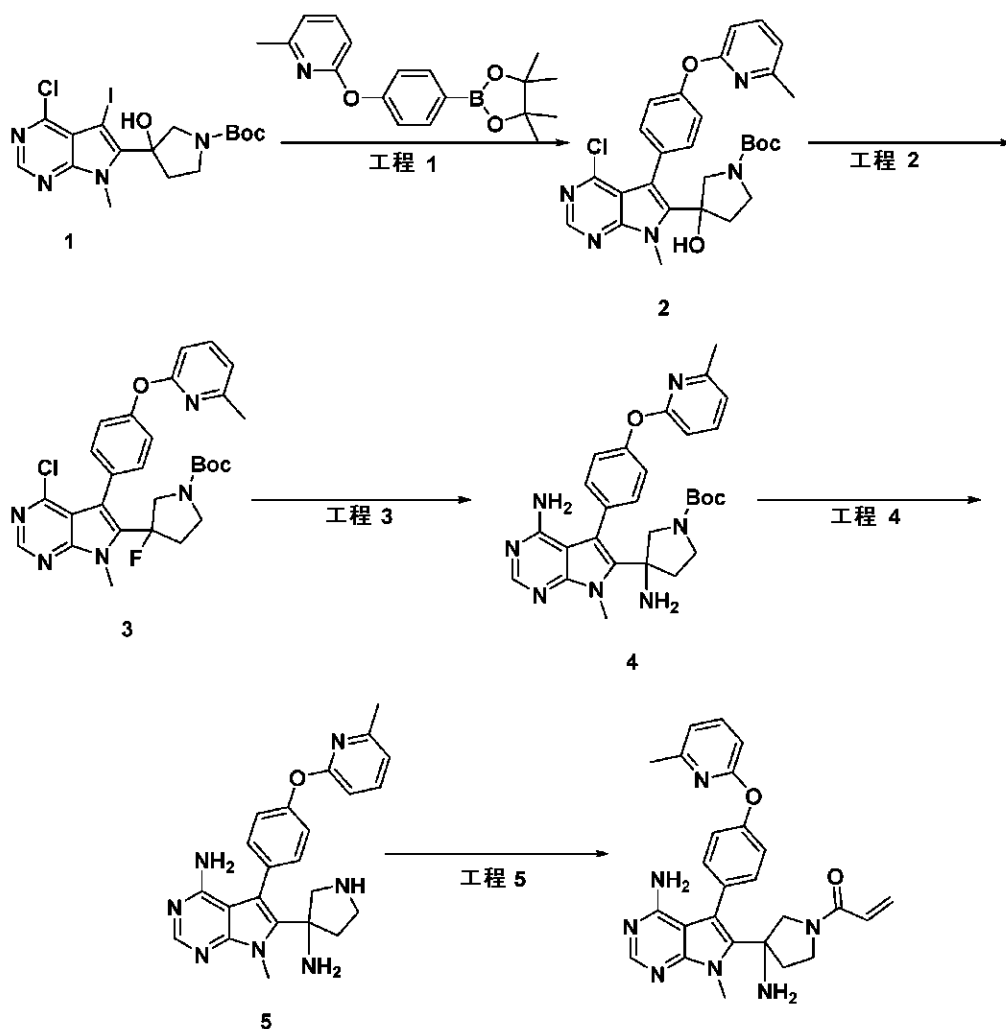
20

30

40

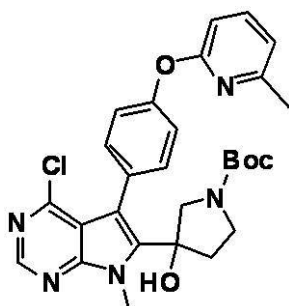
50

【化 2 4 4】



3 - (4 - クロロ - 7 - メチル - 5 - (4 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 4 5】



【0 3 8 2】

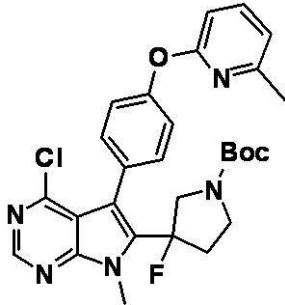
工程 1 : 再密封可能な反応バイアルに、3 - (4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (700mg、1.46mmol)、2 - メチル - 6 - [4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ] ピリジン (546mg、1.75mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (102mg、146μmol)、K₃PO₄ (929mg、4.38mmol) および攪拌棒を入れた。DMF / H₂O (25mL) を添加し、そしてこの溶液を 50℃ で 1 時間攪拌

した。この混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、そして水 (3 × 50 mL) で洗浄し、その有機相を濃縮し、そしてその粗生成物をC18フラッシュにより精製し、そしてEA:PE=2:1を用いるprep-TLCによりさらに精製して、3-(4-クロロ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (100 mg、18.7%) を明黄色固体として得た。

3-(4-クロロ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化246】

10



【0383】

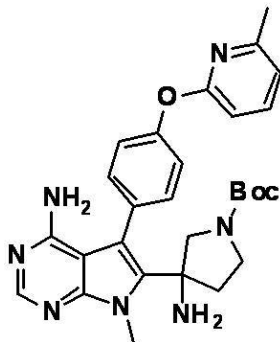
20

工程2： 丸底フラスコに、3-(4-クロロ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (90.0 mg、167 μmol)、DAST (4.00 mg、24.8 μmol)、および攪拌棒を入れた。ジクロロメタン (10 mL) を添加し、そしてこの溶液を室温で2時間攪拌した。この混合物をNaHCO₃ aq (10 mL) でクエンチし、そしてDCM (30 mL) で3回抽出し、その有機相を濃縮し、その粗生成物をprep-TLC (PE:EA=1:1) により精製して、3-(4-クロロ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (40.0 mg、44%) を褐色固体として得た。

30

3-アミノ-3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化247】



40

【0384】

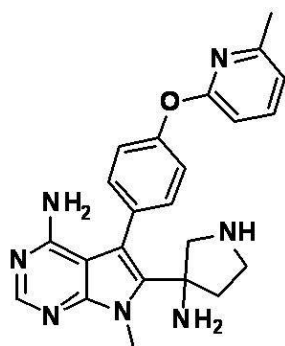
工程3： 密封したチューブに、3-(4-クロロ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (40.0 mg、74.3 μmol)、NH₃H₂O/1,4-ジオキサン (46 mL、v/v=1

50

： 1) および攪拌棒を入れ、このチューブを密封し、そしてこの混合物を100℃で18時間攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてその粗生成物をC18フラッシュにより精製して、3-アミノ-3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(26.0mg、68%)を黄色油状物として得た。

6-(3-アミノピロリジン-3-イル)-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化248】



【0385】

工程4： 再密封可能な反応バイアルに、丸底フラスコを入れ、3-アミノ-3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(26.0mg、50.4μmol)、TFA/DCM(5mL、v/v=1:2)および攪拌棒を入れ、この溶液を室温で2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてその粗生成物をC18フラッシュにより精製して、3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-3-アミン(15.0mg、72%)を黄色油状物として得た。

1-(3-アミノ-3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

【化249】



【0386】

工程5： 丸底フラスコに、3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-3-アミン(15.0mg、36.1μmol)、プロパー-2-エノイルクロリド(2.60mg、28.8μmol)、TEA(10.9mg、108μmol)および攪拌棒を入れた。ジクロロメタン(1mL)を添加し、そしてこの溶液

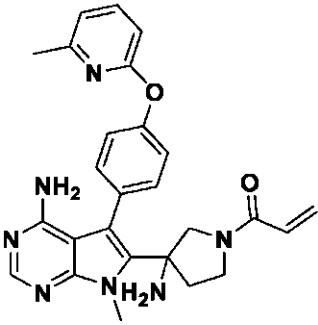
を -65°C で0.5時間攪拌した。この混合物をMeOHでクエンチし、そして減圧下で濃縮し、その粗生成物をHPLC（カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、 $30\times 150\text{mm}$ 、 $5\mu\text{m}$ ；移動相A：規定せず、移動相B：規定せず；流量： $60\text{mL}/\text{分}$ ；勾配：2B～22Bを8分間； 220nm ）により精製して、1-[3-アミノ-3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン（ 3.00mg 、18%）を白色固体として得た。

【0387】

実施例19の方法に従って調製した化合物についての特徴付けデータを、下記の表18に提供する。

【表18】

表18. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(3-アミノ-3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.4, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.58 - 6.51 (m, 1H), 6.28 - 6.17 (m, 1H), 6.14 - 6.03 (m, 1H), 5.66 - 5.54 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 3H), 3.80 - 3.57 (m, 2H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 2.44 - 2.24 (m, 4H), 2.17 - 1.95 (m, 2H).	470.25

実施例20

スキーム17

10

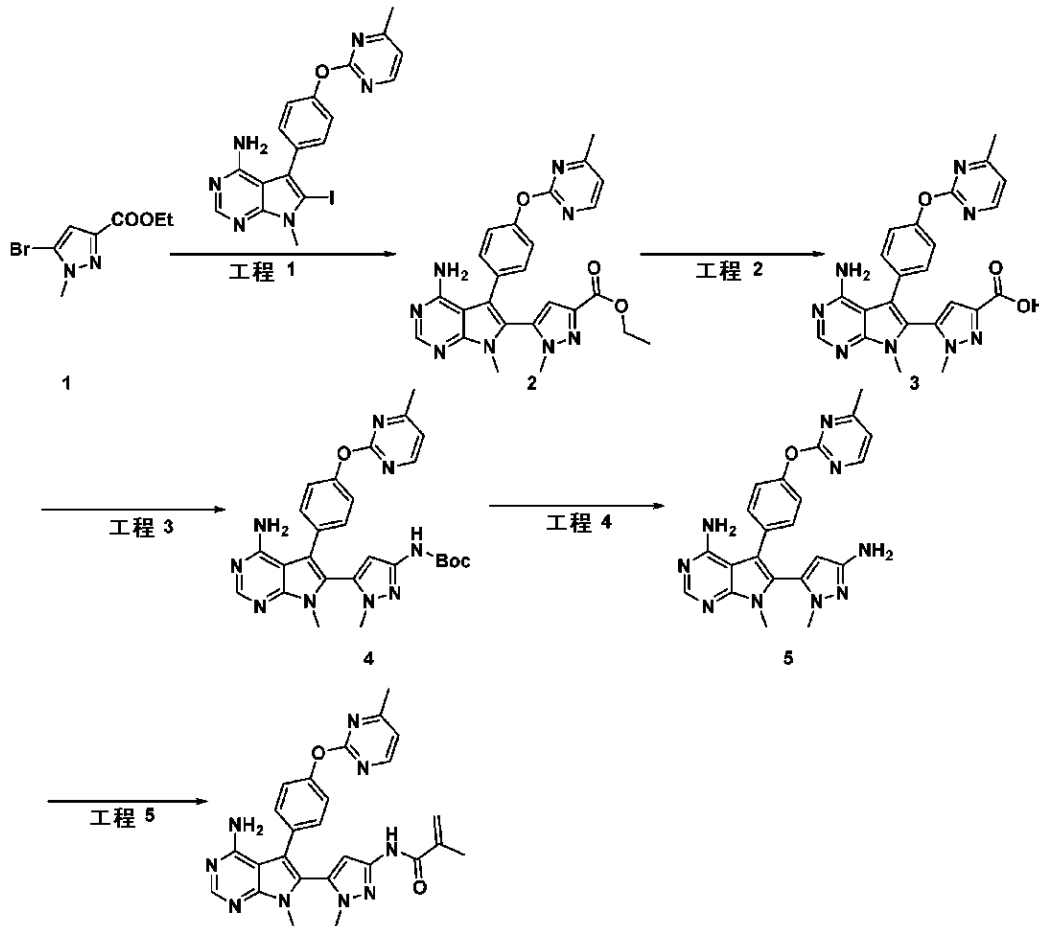
20

30

40

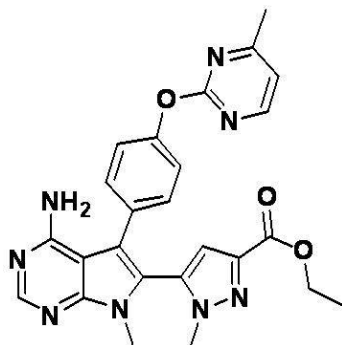
50

【化 2 5 0】



5 - (4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

【化 2 5 1】



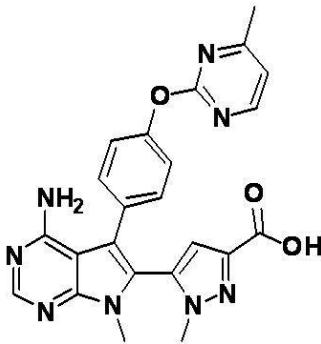
【0 3 8 8】

工程 1： 丸底フラスコに、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (610 mg、2.4 mmol)、5-ブプロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (464 mg、2 mmol)、6-ヨード-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (916 mg、2 mmol)、K₃PO₄ (1.27 g、6 mmol)、DMF/H₂O (8:1、10 mL)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で4時間攪拌した。冷却後、この混合物を水で希釈し、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣をC18カラムクロマトグラフィ

ー（移動相 A：水（0.05% TFA）、移動相 B：ACN；流量：30 mL／分；勾配：0 B%～45 B%を25分間；254 nm；）により精製して、5-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（100 mg、10%）をオフホワイトの固体として得た。

5-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化252】

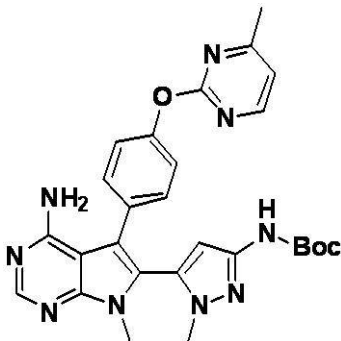


【0389】

工程2：丸底フラスコに、5-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（550 mg、1.14 mmol）、NaOH（136 mg、3.40 mmol）、MeOH（10 mL）、H₂O（5 mL）および攪拌棒を入れた。この混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、そしてpHをHCl（1 N）で3に調整し、濾過し、そして減圧下で乾燥させて、5-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（350 mg、67%）をオフホワイトの固体として得た。

（5-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル

【化253】



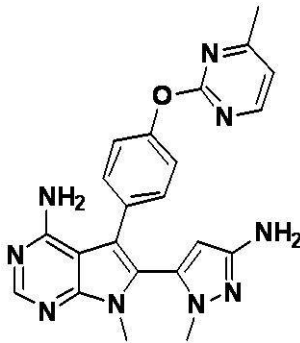
【0390】

工程3：丸底フラスコに、5-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（310 mg、0.68 mmol）、DPPA（280 mg、1.02 mmol）、TEA（138 mg、1.36 mmol）、DMSO／^tBuOH（1：2、24 mL）および攪拌棒を入れ、その後

、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で4時間攪拌した。冷却後、この混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣をC18カラムクロマトグラフィー（移動相A：水（0.05% TFA）、移動相B：ACN；流量：30 mL／分；勾配：0 B%～60 B%を35分間；254 nm；）により精製して、（5-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）カルバメート（60 mg、8.3%）をオフホワイトの固体として得た。

6-（3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-7-メチル-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化254】

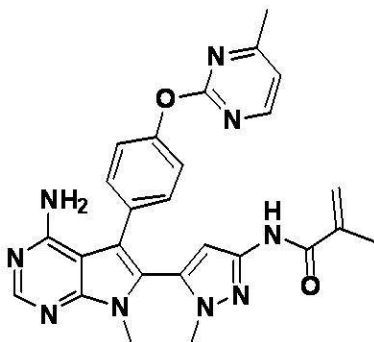


【0391】

工程4：丸底フラスコに、2-クロロ-4-メチルピリミジン（60 mg、0.11 mmol）、TFA（0.4 mL）、DCM（4 mL）および攪拌棒を入れた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてDCM（20 mL）で溶解させ、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣をC18カラムクロマトグラフィー（移動相A：水（0.05% TFA）、移動相B：ACN；流量：30 mL／分；勾配：0 B%～60 B%を35分間；254 nm；）により精製して、6-（3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-7-メチル-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（35 mg、74%）を黄色固体として得た。

N-（5-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）メタクリルアミド

【化255】



【0392】

工程5：丸底フラスコに、6-（3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-7-メチル-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（35 mg、74%）を黄色固体として得た。

ル) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (70 mg、0.16 mmol)、 Na_2CO_3 (34 mg、0.32 mmol)、ACN (20 mL) および攪拌棒を入れた。塩化メタクリロイル (14.6 mg、0.14 mmol) を -30°C で滴下により添加し、そしてこの混合物を1時間攪拌し、次いでこの混合物を MeOH で -30°C でクエンチし、そして水 (10 mL) で希釈し、DCM (20 mL $\times$ 3) で抽出し、その有機相を合わせ、そしてブラインで2回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮し、その残渣を HPLC および凍結乾燥により精製して、N-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタクリルアミド (12.5 mg、15%) を白色固体として得た。

【0393】

実施例20の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表19に図示する。

【表19】

表19. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).	496.10
N-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).	496.15
N-(5-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.54 - 5.46 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	514.20

10

20

30

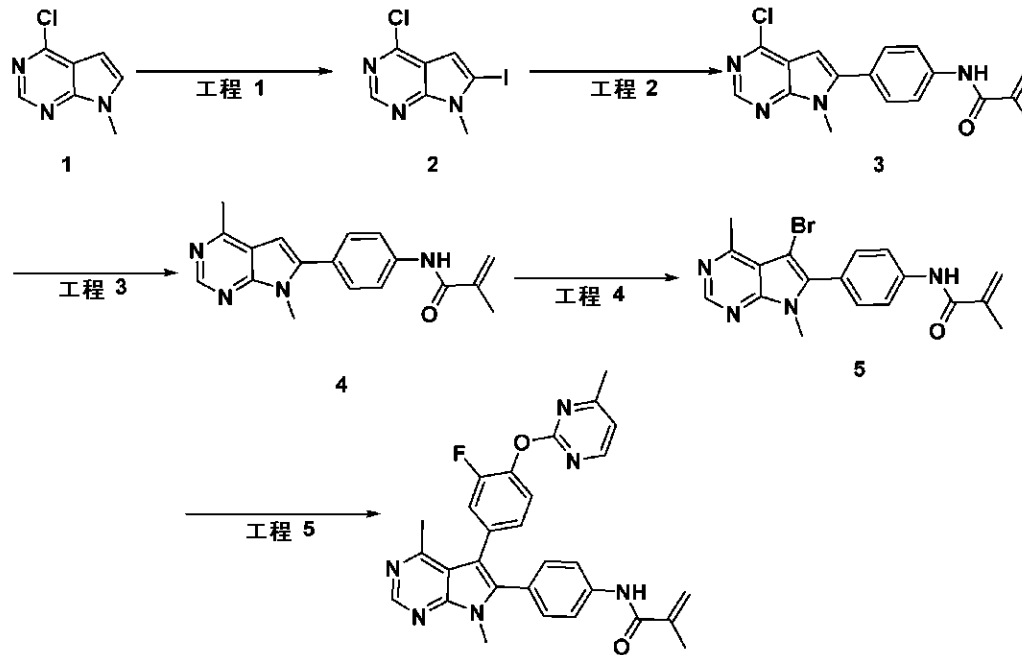
40

50

実施例 2 1

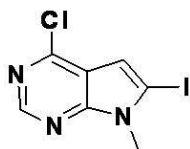
スキーム 1 8

【化 2 5 6】



4-クロロ-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化 2 5 7】

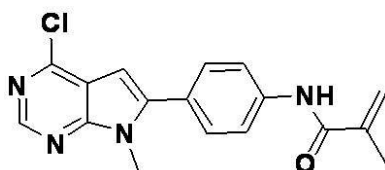


【0 3 9 4】

工程 1：三口フラスコに、4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（3 g、17.96 mmol）、THF（50 mL）および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。LDA（13.5 mL、26.9 mmol）を -78°C で滴下により添加した。この反応混合物を -78°C で1時間攪拌した。次いで、 I_2 （5.9 g、23.3 mmol）を添加し、この反応混合物を -78°C で1時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、EAで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣を、DCM/MeOH（50：1～10：1）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（4 g、76%）を黄色固体として得た。

N-（4-（4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタクリルアミド

【化 2 5 8】



【0 3 9 5】

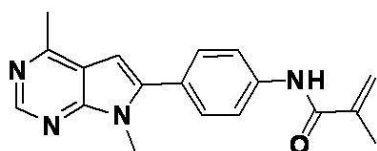
工程 2：丸底フラスコに、4-クロロ-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（4 g、17.96 mmol）、THF（50 mL）および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。LDA（13.5 mL、26.9 mmol）を -78°C で滴下により添加した。この反応混合物を -78°C で1時間攪拌した。次いで、 I_2 （5.9 g、23.3 mmol）を添加し、この反応混合物を -78°C で1時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、EAで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣を、DCM/MeOH（50：1～10：1）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（4 g、76%）を黄色固体として得た。

、3-d]ピリミジン(1g、3.4mmol)、N-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド(1.2g、4.1mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(4.5g、6.2mmol)、K₃PO₄(2.16g、10.2mmol)、DMF/H₂O(16:1、20mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を50℃で1時間攪拌した。冷却後、この混合物を水で希釈し、EAで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣を、DCM/MeOH(100:1~10:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-(4-(4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド(700mg、70%)を黄色固体として得た。

10

N-(4-(4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド

【化259】



【0396】

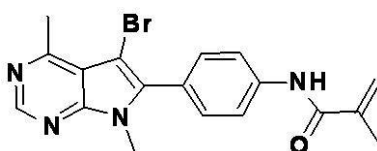
工程3：丸底フラスコに、N-(4-(4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド(0.7g、2.3mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.26g、0.23mmol)、DMF(10mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。Zn(CH₃)₂(1M、3.45mL、3.45mmol)を添加した。この混合物を90℃で2時間攪拌した。冷却後、この混合物を水で希釈し、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣を、DCM/MeOH(100:1~10:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-(4-(4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド(400mg、57%)を褐色固体として得た。

20

6-ヨード-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

30

【化260】



【0397】

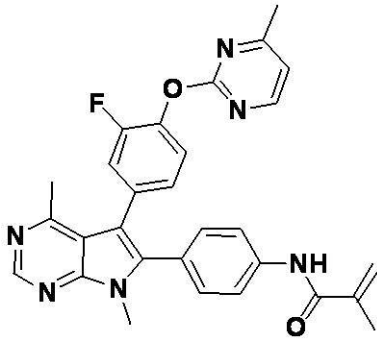
工程4：丸底フラスコに、N-(4-(4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタクリルアミド(0.4g、1.3mmol)、DCM(10mL)および攪拌棒を入れた。NBS(7.43g、1.3mmol)を添加した。この混合物を1時間攪拌した。この反応を飽和NaHSO₃水溶液でpHが8~9になるまでクエンチし、DCM(100mL×3)で抽出し、その有機相を合わせ、そしてブラインで2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣をACN(25mL)で溶解させ、そして濾過し、そのフィルターケーキをACNで洗浄し、減圧下で乾燥させて、6-ヨード-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(340mg、67%)をオフホワイトの固体として得た。

40

N-(4-(5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)

50

フェニル) メタクリルアミド
【化 2 6 1】



10

【0398】

工程 5： 丸底フラスコに、6-ヨード-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(340mg、0.88mmol)、2-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-4-メチルピリミジン(330mg、1mmol)、Pd(dppf)Cl₂(66mg、0.09mmol)、K₃PO₄(560mg、2.64mmol)、DMF/H₂O(16:1、10mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で2時間攪拌した。冷却後、この混合物を水で希釈し、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣をprep-HPLCにより精製して、6-(4-アミノフェニル)-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(46.6mg、10.4%)を白色固体として得た。

20

【0399】

実施例 21の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表 20に図示する。

30

40

50

【表 20 - 1】

表20. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(5-(3-フルオロ 4-((4-メチルピリミ ジン-2-イル)オキシ) フェニル)-4,7-ジメチ ル-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-6-イル) フェニル)メタクリルア ミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.41 - 7.26 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.40 (d, J = 11.0 Hz, 6H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	509.20
N-(4-(5-(3-フルオロ 4-((4-メチルピリミ ジン-2-イル)オキシ) フェニル)-4,7-ジメチ ル-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-6-イル) 3-メチルフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.41 (d, J = 8.1 Hz, 6H), 2.00 (s, 3H).	509.35
(S)-N-(4-(4,7-ジメ チル-5-(4-(ピロリジ ン-1-カルボニル)シ クロヘキサ-1-エン- 1-イル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6- イル)-3-メチルフェニ ル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.27 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 4.9, 2.1 Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 10.7, 8.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.07 (t, J = 3.8 Hz, 4H), 1.85 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.74 (p, J = 6.5 Hz, 3H), 1.49-1.41 (m, 1H).	484.45

10

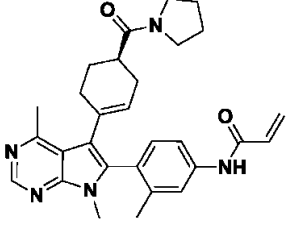
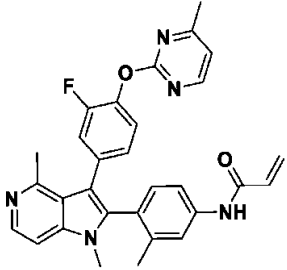
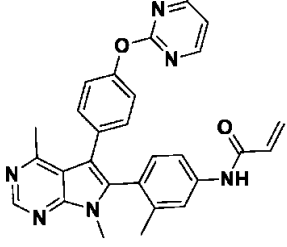
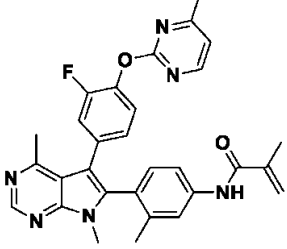
20

30

40

50

【表 20 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4,7-ジメチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.28 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 10.6, 8.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.70-5.61 (m, 1H), 3.42 (s, 4H), 3.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.18 (d, J = 10.3 Hz, 0H), 2.06 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 1.85 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.74 (p, J = 6.7 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 12.9 Hz, 1H).	484.45
N-[4-(3-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,4-ジメチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-3-メチルフェニル]プロパ-2-エナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 12.2, 8.6 Hz, 3H), 7.15 (dd, J = 17.4, 6.6 Hz, 2H), 6.45 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.36 - 6.09 (m, 1H), 5.78 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).	508.25
N-(4-(4,7-ジメチル-5-(4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.22 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.17-7.08 (m, 3H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.39 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.99 (s, 3H).	491.35
N-[4-(5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル]-2-メチルプロパ-2-エナミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 5.81 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.41 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.97-1.91 (m, 3H).	523.35

10

20

30

40

50

【表 20-3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-[4-(4,7-ジメチル-5-{4-[4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル]-2-メチルプロパ-2-エナミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.50 - 7.27 (m, 3H), 7.18 - 6.92 (m, 3H), 5.80 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.39 (d, $J = 4.6$ Hz, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H).	505.35
N-(4-(4,7-ジメチル-5-(4-フェノキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.45 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 17.1, 2.0$ Hz, 0H), 5.79 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).	461.30
N-(4-(4-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.46 (s, 1H), 8.52 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.22-7.98 (m, 4H), 7.96-7.76 (m, 4H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.29 (dd, $J = 17.1, 10.1$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 17.1, 2.3$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 10.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.18 (s, 4H), 3.05 (s, 2H).	447.30
N-(4-(4,7-ジメチル-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.27 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 7H), 6.43 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 17.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).	369.20

10

20

30

40

50

【表 20-4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4,7-ジメチル-5-(6-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.37 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.11 (d, J = 1.0 Hz, 3H).	450.30
N-(4-(4,7-ジメチル-5-(4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.33-6.23 (m, 1H), 5.78 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.34 (s, 6H).	476.15
N-(4-(7-イソプロピル-4-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 16.6, 8.3 Hz, 4H), 7.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.45 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.43 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	489.15
N-(4-(5-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)アクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.42-7.29 (m, 2H), 6.42 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).	425.25

10

20

30

40

50

【表 20-5】

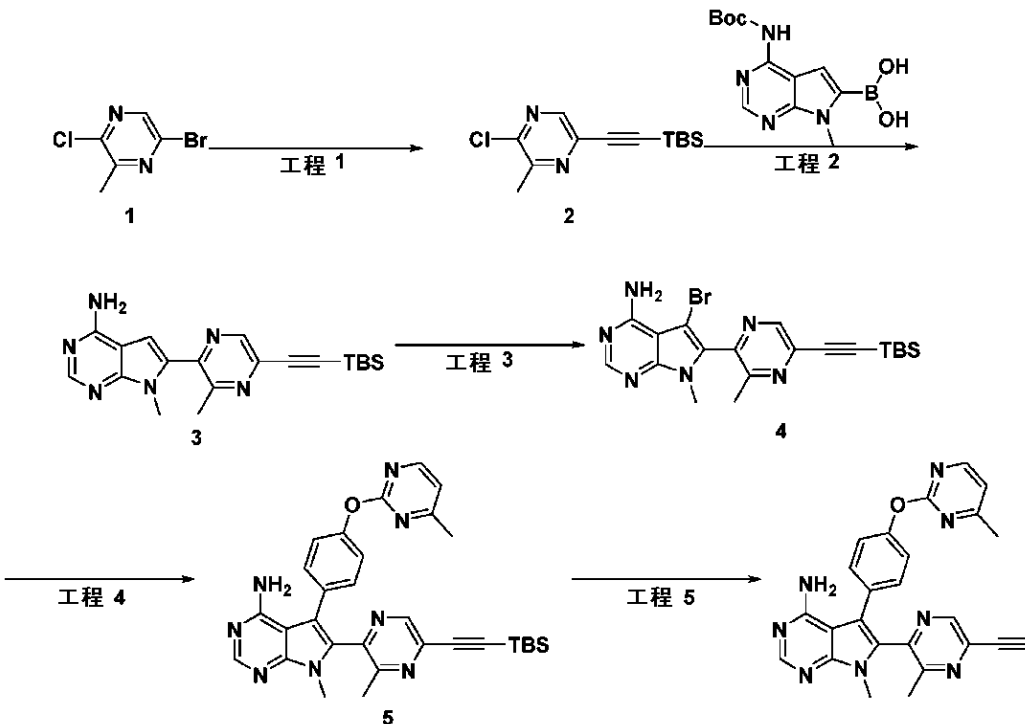
化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(5-(ベンゾ[b] チオフェン-2-イル)- 4-メチル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-6- イル)フェニル)アクリ ルアミド		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.74 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.89 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 2H), 6.41 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 17.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).	411.15

10

実施例 22

スキーム 19

【化 262】

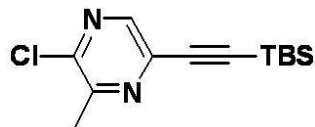


20

30

5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2-クロロ-3-メチル
ピラジン

【化 263】



40

【0400】

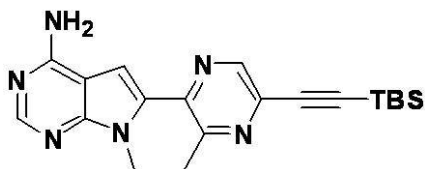
工程 1: 丸底フラスコに、5-ブromo-2-クロロ-3-メチルピラジン (1 g、4.82 mmol)、tert-ブチル (エチニル) ジメチルシラン (810 mg、5.78 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (675 mg、964 μmol)、CuI (364 mg、1.92 mmol)、TEA (2.43 g、24.1 mmol) および攪拌棒

50

を入れた。ジメチルホルムアミド（20 mL）を添加し、そしてこの溶液を50℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2-クロロ-3-メチルピラジン（1 g、77%）を黄色油状物として得た。

6-{5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-メチルピラジン-2-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化264】



10

【0401】

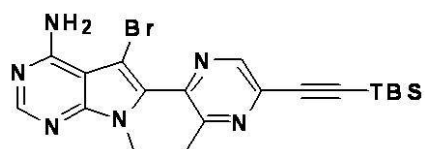
工程2： 再密封可能な反応バイアルに、5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2-クロロ-3-メチルピラジン（600 mg、2.24 mmol）、（4-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ボロン酸（1.30 g、4.48 mmol）、G3-X-phos（189 mg、224 μmol）、X-phos（213 mg、448 μmol）および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジオキサン：水=16：1（20 mL）を添加し、そしてこの溶液を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、6-{5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-メチルピラジン-2-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（600 mg、70%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

20

5-ブromo-6-{5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-メチルピラジン-2-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

30

【化265】



【0402】

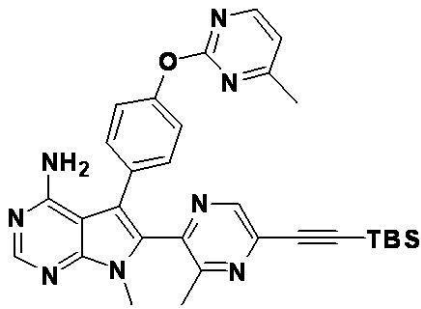
工程3： 丸底フラスコに、6-{5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-メチルピラジン-2-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（500 mg、1.32 mmol）、ジメチルホルムアミド（5 mL）および攪拌棒を入れた。NBS（234 mg、1.32 mmol）を添加し、そしてこの溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、5-ブromo-6-{5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-メチルピラジン-2-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（500 mg、82%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

40

6-{5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-メチルピラジン-2-イル}-7-メチル-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ

50

】フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
【化266】



10

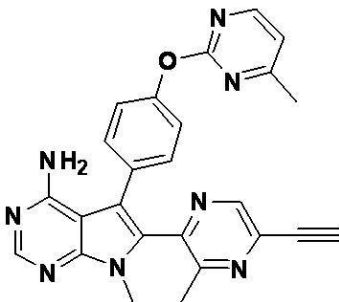
【0403】

工程4： 再密封可能な反応バイアルに、4-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ピリミジン(374mg、1.20mmol)、5-ブromo-6-{5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-メチルピラジン-2-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(460mg、1.00mmol)、Pd(dppf)Cl₂(73.1mg、100μmol)、Cs₂CO₃(975mg、3.00mmol)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジオキサン：水=16：1(10mL)を添加し、そしてこの溶液を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をprep-TLCにより精製した。減圧中で濃縮して、6-{5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-メチルピラジン-2-イル}-7-メチル-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(500mg、73%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

20

6-(5-エチニル-3-メチルピラジン-2-イル)-7-メチル-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化267】



30

【0404】

工程5： 丸底フラスコに、6-{5-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-メチルピラジン-2-イル}-7-メチル-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(480mg、852μmol)、CsF(387mg、2.55mmol)および攪拌棒を入れた。THF(10mL)を添加し、そしてこの溶液を50℃で2時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、DCMで洗浄し、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をprep-HPLCにより精製した。凍結乾燥により、6-(5-エチニル-3-メチルピラジン-2-イル)-7-メチル-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(260mg、68%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

40

50

【 0 4 0 5 】

実施例 22 の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表 21 に図示する。

【表 21 - 1】

表21. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(5-エチルピラジン-2-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).	435.30
6-(5-エチル-3-メチルピラジン-2-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 5H), 4.73 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.98 - 1.94 (m, 3H).	449.20
6-(5-エチル-3-メチルピラジン-2-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	467.15
6-(6-エチル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-5-(5-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 4.86 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (d, J = 2.1 Hz, 3H).	467.30

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-6-(3-メチル-5-(プロパ-1-イニル)ピラジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (d, J = 0.6 Hz, 3H).	481.15
(S)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(ピロリジン-1-イル)メタン		¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.21 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 2.85 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 2H), 2.21 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 3H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.77 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 2H).	459.30
(R)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(ピロリジン-1-イル)メタン		¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.83 (dd, J = 3.8, 1.9 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 3.55 (dtd, J = 10.2, 6.6, 3.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.43 (ddt, J = 9.3, 6.5, 3.7 Hz, 2H), 2.86 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.21 (dd, J = 3.7, 2.2 Hz, 3H), 2.12 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.79 (p, J = 6.9, 6.4 Hz, 2H).	459.30
6-(4-(ジメチルアミノ)-6-エチニルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 2.42 (s, 3H).	495.20

実施例 2 3 スキーム 2 0

10

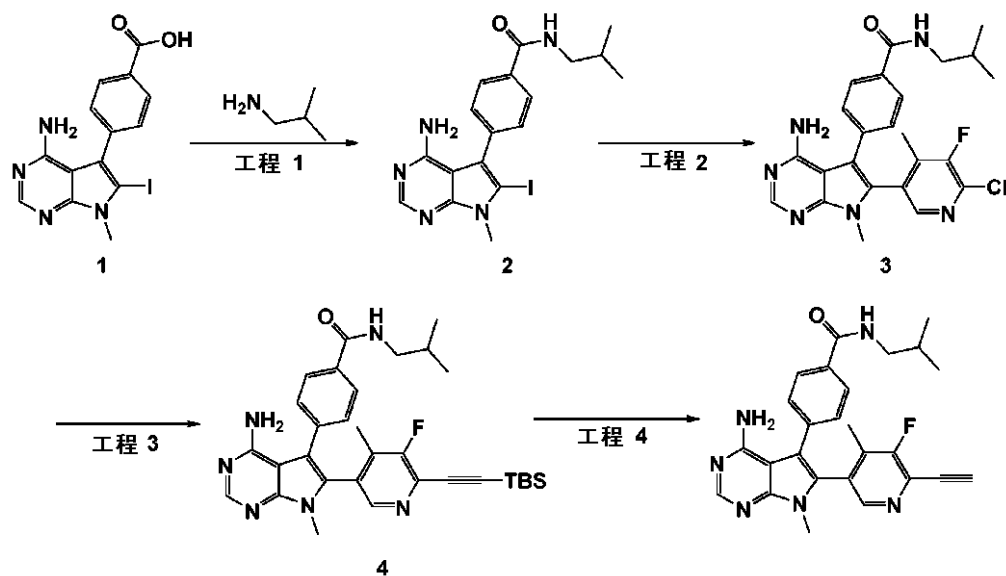
20

30

40

50

【化 2 6 8】



10

【 0 4 0 6】

実施例 2 3 の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表 2 2 に図示する。

20

30

40

50

【表 2 2 - 1】

表22. さるなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
7-メチル-6-(4-メチル-2-ピニルピリミジン-5-イル)-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).	451.10
7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(2-(プロパ-1-イン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (s, 2H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.89 (d, <i>J</i> = 103.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).	449.15
5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-エチルニコチノトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	459.10
7-メチル-6-(4-メチル-2-(プロパ-1-イン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 6H).	463.35
6-(2-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).	493.15

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-2-フルオロピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.49 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 9.6, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (s, 1H).	470.25
6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.97 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 3H).	484.35
6-(6-エチニル-5-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.04 - 6.98 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).	496.30
4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-イソブチルベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.94 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 1.82 (dq, <i>J</i> = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.88 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	457.20

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-イソブチル-N-メチルベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 3.29 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.05 - 2.80 (m, 4H), 1.89 (d, <i>J</i> = 26.0 Hz, 4H), 0.93 (dd, <i>J</i> = 17.7, 7.0 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H).	471.25
4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 4.08 (td, <i>J</i> = 9.7, 6.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.97 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H).	513.35
((S)-4-(4-アミノ-6-(6-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 - 8.35 (m, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.69 (d, <i>J</i> = 36.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 3.45 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 7H), 2.71 (d, <i>J</i> = 33.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 4H), 2.00 - 1.42 (m, 8H), 1.13 - 1.01 (m, 3H).	499.30
((R)-4-(4-アミノ-6-(6-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 - 8.34 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.66 (d, <i>J</i> = 26.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (d, <i>J</i> = 37.4 Hz, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 1H), 3.37 (s, 7H), 2.69 (s, 1H), 2.13 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 5H), 2.05 - 1.42 (m, 8H), 1.08 (dd, <i>J</i> = 12.8, 6.5 Hz, 3H).	499.30

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 3H), 6.03 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).	492.40
5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(6-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 6H), 2.06 (s, 3H).	509.25
5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(2-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)キノリン-6-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.09 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).	546.25
5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(4-メトキシ-6-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.41 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 7H).	525.25

実施例 2 4

スキーム 2 1

10

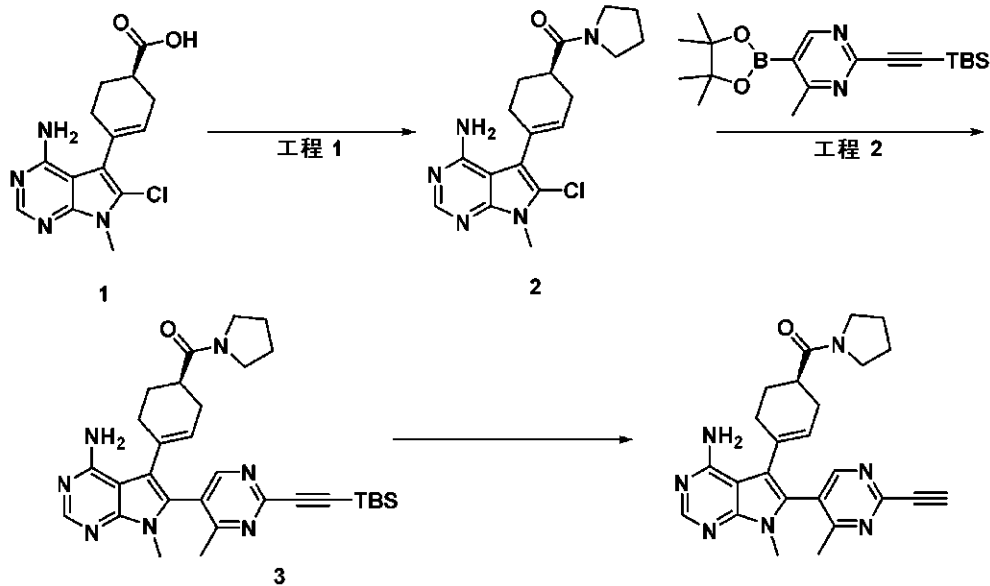
20

30

40

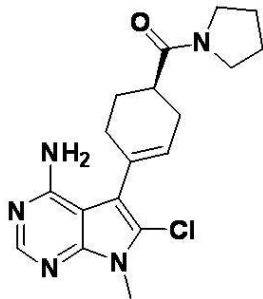
50

【化 2 6 9】



(1R) - 4 - { 4 - アミノ - 6 - クロロ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 5 - イル } シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸

【化 2 7 0】



【 0 4 0 7 】

工程 1 : 丸底フラスコに、(1R) - 4 - { 4 - アミノ - 6 - クロロ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 (1 g 、 3 . 2 5 m m o l) 、ジメチルホルムアミド (1 5 m L) 、ピロリジン (4 6 2 m g 、 6 . 5 0 m m o l) 、HATU (2 . 4 7 g 、 6 . 5 0 m m o l) 、NaHCO₃ (5 4 6 m g 、 6 . 5 0 m m o l) および攪拌棒を入れ、そしてこの溶液を 2 5 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (2 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノールで溶出 ; 4 0 : 1) により精製した。減圧中で濃縮して、(1R) - 4 - { 4 - アミノ - 6 - クロロ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル } シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - カルボン酸 (1 g 、 8 5 %) を黄色非晶質固体として得た。

6 - { 2 - [2 - (t e r t - ブチルジメチルシリル) エチニル] - 4 - メチルピリミジン - 5 - イル } - 7 - メチル - 5 - [(4 R) - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

10

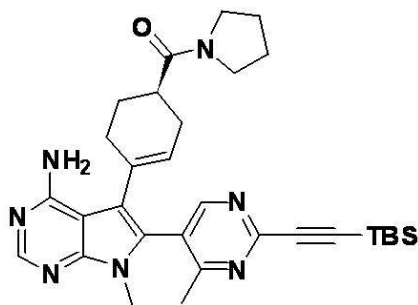
20

30

40

50

【化 2 7 1】

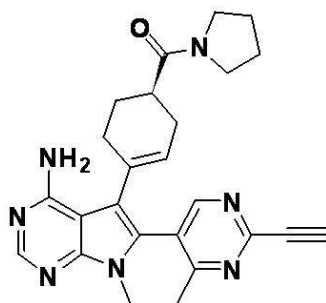


【0 4 0 8】

工程 2： 再密封可能な反応バイアルに、6-クロロ-7-メチル-5-[(4R)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(500mg、1.38mmol)、2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン(541mg、1.51mmol)、Na₂CO₃(438mg、4.14mmol)、X-phos(131mg、276μmol)、X-phos G3(116mg、138μmol)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジオキサン/H₂O(10mL)を添加し、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水(30mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン(20mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノールで溶出; 40:1)により精製した。減圧中で濃縮して、6-{2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリミジン-5-イル}-7-メチル-5-[(4R)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(500mg、59%)を黄色非晶質固体として得た。

6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-5-[(4R)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 2 7 2】



【0 4 0 9】

工程 3： 丸底フラスコに、6-{2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリミジン-5-イル}-7-メチル-5-[(4R)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(600mg、1.07mmol)、TBAF(1.28mL、1.28mmol)、および攪拌棒を入れた。テトラヒドロフラン(10mL)を添加し、そしてこの溶液を25℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水(20mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン(20mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。

得られた粗製物質をHPLCにより精製した。凍結乾燥により、6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-5-[(4R)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(109mg、23%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

【0410】

実施例24の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表23に図示する。

【表23-1】

表23. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトンNMR	MS [M+1]
(R)-(4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(ピロリジン-1-イル)メタン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 5H), 3.27 (tt, <i>J</i> = 8.3, 4.3 Hz, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.33 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.80 (dp, <i>J</i> = 27.0, 7.0 Hz, 4H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H).	442.35
(S)-(4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(ピロリジン-1-イル)メタン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.70 (d, <i>J</i> = 19.4 Hz, 1H), 4.51 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 5H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 6.8, 3.2 Hz, 2H), 2.78 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 2.33 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.85 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.77 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H).	442.15
(R)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタン-5-イル)メタン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 5.68 (d, <i>J</i> = 24.1 Hz, 1H), 5.26 (dt, <i>J</i> = 15.3, 4.2 Hz, 2H), 4.41 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.53-3.34 (m, 3H), 3.30-3.25 (m, 3H), 2.32-2.07 (m, 7H), 1.74-1.49 (m, 5H), 1.22 (s, 1H).	483.15
(R)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタン-5-イル)メタン		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 5.88 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 5.52-5.44 (m, 2H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 5.3, 2.1 Hz, 2H), 3.89 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 3.58 (f, <i>J</i> = 14.1, 7.1, 6.6, 3.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.90 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 2.43 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.43-2.23 (m, 3H), 2.22 (dd, <i>J</i> = 45.1, 24.5 Hz, 2H), 1.94-1.67 (m, 4H).	483.20

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
((R)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 - 8.32 (m, 1H), 8.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.51 - 3.32 (m, 5H), 3.24 - 3.14 (m, 5H), 2.76 (s, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.12 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.82 (d, J = 28.6 Hz, 6H), 1.57 (s, 2H).	485.40
((S)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.40 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.65 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.10 (d, J = 37.6 Hz, 1H), 3.45 (m, J = 11.4, 4.6 Hz, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 3H), 3.23 (d, J = 4.3 Hz, 5H), 2.70 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 13.9 Hz, 5H), 1.93 (d, J = 23.9 Hz, 2H), 1.80 (s, 4H), 1.58 (s, 2H).	485.25
((R)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 30.8 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.35 (d, J = 1.2 Hz, 5H), 3.24 - 3.12 (m, 5H), 2.76 (s, 1H), 2.25 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.11 (s, 1H), 1.81 (d, J = 21.3 Hz, 6H), 1.57 (s, 2H).	485.40
((S)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.14 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.66 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.08 (d, J = 37.6 Hz, 1H), 3.44 (m, J = 11.4, 4.6 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 3.23 (d, J = 4.9 Hz, 5H), 2.71 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.17 (s, 2H), 1.91 (d, J = 22.3 Hz, 3H), 1.80 (s, J = 7.7, 6.8 Hz, 3H), 1.58 (s, 2H).	485.20

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-1-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.72 (d, J = 24.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.65 (m, J = 33.4 Hz, 3H), 3.37 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.99 - 1.86 (m, 4H), 1.81 - 1.57 (m, 3H).	455.30
(R)-1-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-オン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.70 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.73 - 3.55 (m, 3H), 3.35 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.28 (d, J = 23.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (p, J = 7.6 Hz, 4H), 1.79 - 1.42 (m, 3H).	455.20
((S)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 - 8.31 (m, 1H), 8.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.67 (d, J = 26.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.68 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.14 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.07 - 1.44 (m, 8H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	455.25
((S)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 - 8.36 (m, 1H), 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.67 (d, J = 25.9 Hz, 1H), 4.95 - 4.67 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.95 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.47 (dt, J = 10.0, 4.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.14 (d, J = 5.2 Hz, 5H), 1.97 - 1.78 (m, 6H), 1.58 (s, 2H).	471.35

10

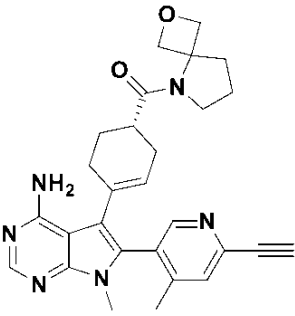
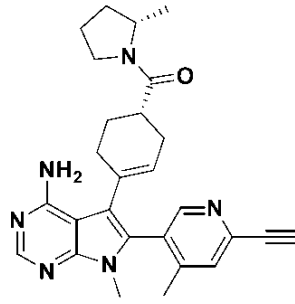
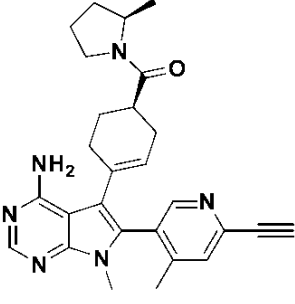
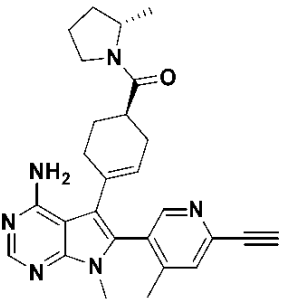
20

30

40

50

【表 2 3 - 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(2-オキサ-5-アザスピロ[3.4]オクタ-5-イル)メタン		^1H NMR: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.71 (d, J = 24.5 Hz, 1H), 5.36 - 5.21 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.18 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.77 (s, 1H), 2.39 - 2.18 (m, 4H), 2.14 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.94 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 1.71 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.61 (s, 2H).	483.20
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-5-[(4S)-4-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-カルボニル]シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 - 8.24 (m, 1H), 8.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.67 (d, J = 27.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.11 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.88 (s, 5H), 1.77 - 1.57 (m, 4H), 1.19 - 0.81 (m, 4H).	455.20
((R)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メタン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.45-8.37 (m, 1H), 8.13 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.70 (d, J = 37.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.40-3.35 (m, 4H), 2.72 (d, J = 33.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.19-2.13 (m, 4H), 1.85 (d, J = 44.5 Hz, 5H), 1.57 (s, 2H), 1.47 (s, 1H), 1.13-1.03 (m, 3H).	455.20
((R)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((S)-2-メチルピロリジン-1-イル)メタン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.42-8.37 (m, 1H), 8.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.67 (d, J = 26.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.05 (d, J = 39.4 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 42.9 Hz, 1H), 3.35-3.48 (m, 4H), 2.69 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 4.3 Hz, 5H), 1.94 (d, J = 18.5 Hz, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.49 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.09 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 3H).	455.15

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
((S)-4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.3(s,2H), 5.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53 - 3.37 (m, 3H), 3.24 (s, 4H), 2.72 (s, J = 32.8 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 36.4 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 1.80 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.54 (s, 2H).	510.30
((R)-4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.33 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 14.6, 8.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.72 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.05 (s,1H), 3.59 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.17 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.4(s,1H), 2.20 (s, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 1H), 1.78 (s, 6H), 1.54 (s, 2H).	510.30
((S)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28-8.25 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 7.41 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.66 (d, J = 33.7 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.15-3.96 (m, 1H), 3.91 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.42 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 3.34 (s, 1H), 2.72(s, 1H), 2.17 (s, 2H), 2.04-1.72 (m, 5H), 1.66 (d, J = 30.2 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.13- 1.04 (m, 3H).	471.35
((R)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.16-8.06 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.59 (d, J = 95.2 Hz, 2H), 5.83-5.57 (m, 1H), 4.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 3.42 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.84-2.65 (m, 1H), 2.36-2.04 (m, 2H), 2.02-1.72 (m,5H), 1.56 (d, J = 60.9 Hz, 3H), 1.17-1.01 (m, 3H).	471.35

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-イル)メタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.39 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.66 (d, J = 28.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.77 - 3.52 (m, 2H), 3.32 (m, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.36 - 2.03 (m, 5H), 1.97 - 1.51 (m, 8H), 1.36 (s, 2H), 0.39 (s, 2H).	467.25
(S)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-イル)メタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.39 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.66 (d, J = 28.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.77 - 3.52 (m, 2H), 3.32 (m, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.36 - 2.04 (m, 5H), 1.98 - 1.50 (m, 8H), 1.35 (s, 2H), 0.39 (s, 2H).	467.25
(S)-(4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.11 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (dt, J = 10.1, 6.6 Hz, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.28 (d, J = 6.4 Hz, 0H), 3.23 (dd, J = 11.9, 6.6 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.26 (q, J = 20.5, 18.0 Hz, 2H), 1.84 (q, J = 6.6 Hz, 4H), 1.55 (s, 2H).	480.25

実施例 2 5
スキーム 2 2

10

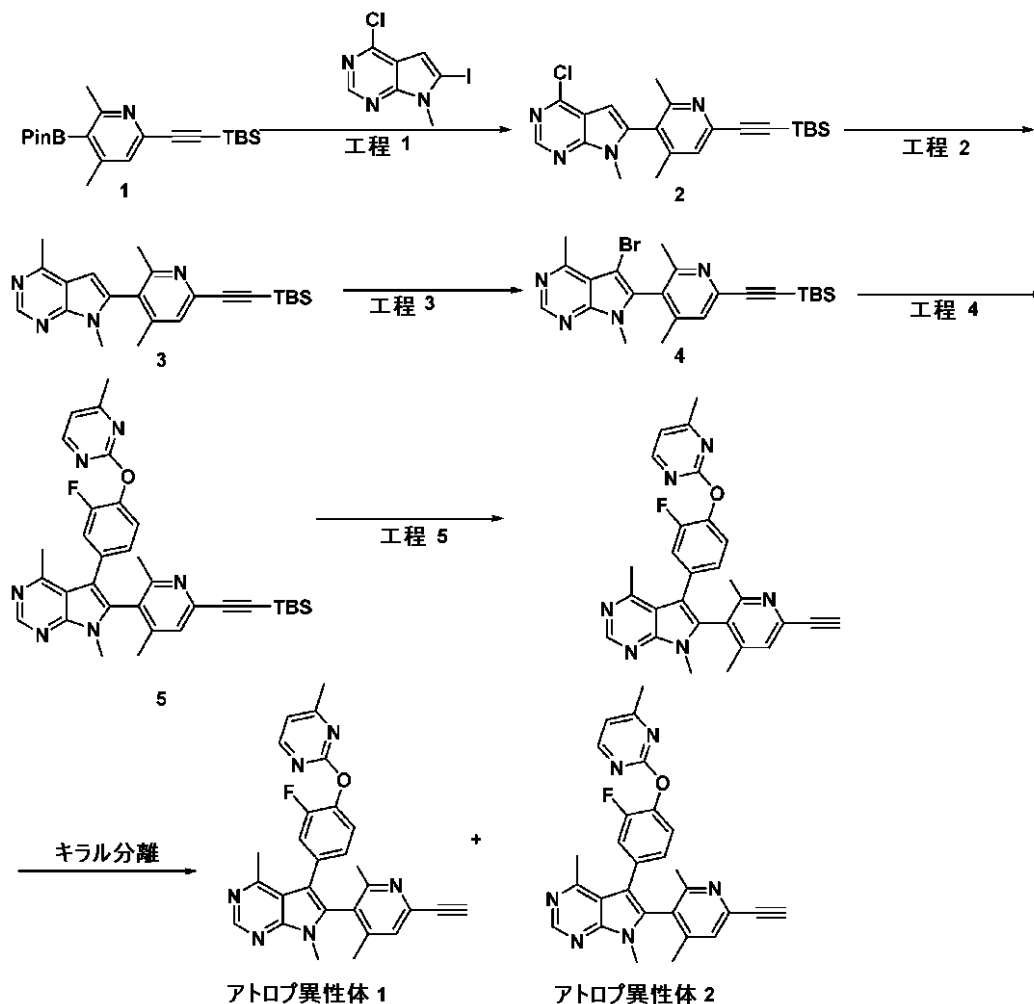
20

30

40

50

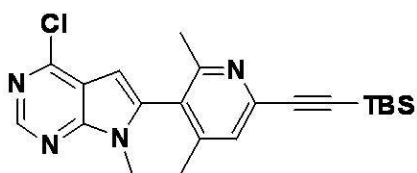
【化 2 7 3】



6- (6- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル) -2, 4-ジメチルピリジン-3-イル) -4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

【化 2 7 4】

30



【0 4 1 1】

工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、4-クロロ-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (1.2 g、4.1 mmol)、N6- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル) -2, 4-ジメチル-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (1.82 g、4.91 mmol)、PAd2nBu Pd-G2 (0.27 g、0.41 mmol)、PAd2nBu (0.29 g、0.82 mmol)、K3PO4 (2.61 g、12.3 mmol)、ジオキサン (30 mL)、H2O (3 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を70℃で15時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM=1/100~1/20で溶出) により精製した。減圧中で濃縮して、6- (6- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル) -2, 4-ジメチルピリジン-3-イル) -4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン (0.7 g

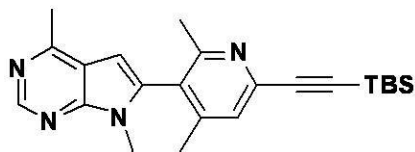
40

50

、42%)を褐色固体として得た。

6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化275】

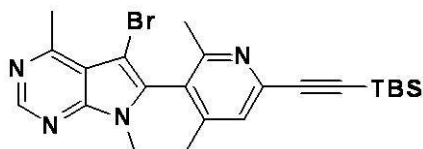


【0412】

工程2： 再密封可能な反応バイアルに、6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(0.7g、1.7mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.2g、0.17mmol)、THF(20mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。Zn(CH₃)₂(1M、2.04mL、2.04mmol)。この混合物を70℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=1/100~1/30で溶出)により精製した。減圧中で濃縮して、6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(0.4g、60%)を褐色固体として得た。

5-ブロモ-6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化276】



【0413】

工程3： 丸底フラスコに、6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(0.4g、1mmol)、DMF(10mL)および攪拌棒を入れた。NBS(0.18g、1mmol)を添加した。この混合物を1時間攪拌した。この反応を飽和NaHSO₃水溶液でクエンチし、DCM(50mL×3)で抽出し、その有機相を合わせ、そしてブラインで2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣をACN(25mL)で溶解させ、そして濾過し、そのフィルターケーキをACNで洗浄し、減圧下で乾燥させて、5-ブロモ-6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(440mg、94%)を黄色固体として得た。

6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

10

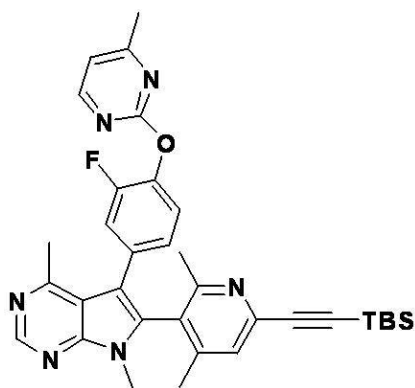
20

30

40

50

【化 2 7 7】



10

【0 4 1 4】

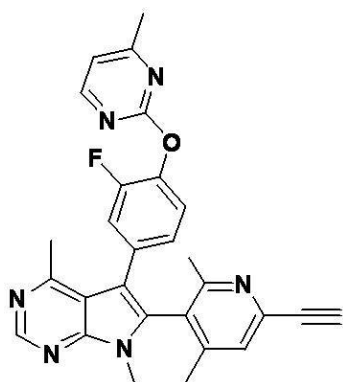
工程 4： 丸底フラスコに、5-ブロモ-6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(440mg、0.94mmol)、2-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-4-メチルピリミジン(371.5mg、1.1mmol)、Pd(PPh₃)₄(104mg、0.09mmol)、K₃PO₄(598mg、2.82mmol)、DME/H₂O(10:1、10mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で2時間攪拌した。冷却後、この混合物を水で希釈し、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=1/100~1/10で溶出)により精製して、6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(300mg、54%)を褐色固体として得た。

20

6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

30

【化 2 7 8】



40

【0 4 1 5】

工程 5： 丸底フラスコに、6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(300mg、0.51mmol)、THF(10mL)および攪拌棒を入れた。TBAF(0.61mL、0.61mmol)を滴下により添加した。この混合物を室温で0.5時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、DCMで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣を p r e p e r

50

HPLCにより精製して、(100mg、41%)を白色固体として得た。100mgの目標物質をキラル分離(カラム:CHIRALPAK IF、2×25cm、5μm;移動相A:Hex(0.5%の2M NH₃~MeOH)、移動相B:EtOH:DCM=1:1—HPLC;流量:20mL/分;勾配:20B~20Bを15.5分間;220/254nm;RT1:10.826;RT2:12.649;注入体積:0.8mL;実行数:5)に送った。凍結乾燥により、前者のピーク(43.4mg)および後者のピーク(40.2mg)を得た。

【0416】

実施例25の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表24に図示する。

【表24-1】

表24. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(2-エチルピリミジン-5-イル)-4,7-ジメチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 4.55 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	434.15
6-(2-エチル-4-メチルピリミジン-5-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 2H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 2H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 18.9, 6.7 Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).	466.25
5-{4,7-ジメチル-5-[(4R)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-2-エチル-4-メチルピリミジン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 5.85 - 5.20 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 3.45 (td, <i>J</i> = 6.8, 2.9 Hz, 2H), 3.26 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 4H), 2.22 - 2.00 (m, 4H), 1.99 - 1.81 (m, 2H), 1.77 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.49 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H).	441.35
5-{4,7-ジメチル-5-[(4S)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-2-エチル-4-メチルピリミジン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 5.91 - 5.36 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.52 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 3.45 (td, <i>J</i> = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 3.26 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 4H), 2.15 (d, <i>J</i> = 30.9 Hz, 4H), 1.95 - 1.70 (m, 5H), 1.50 (s, 1H).	441.35

10

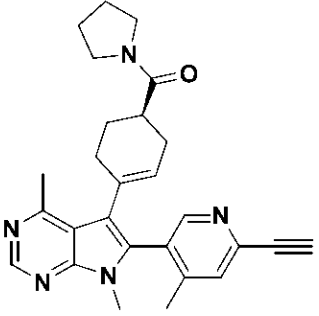
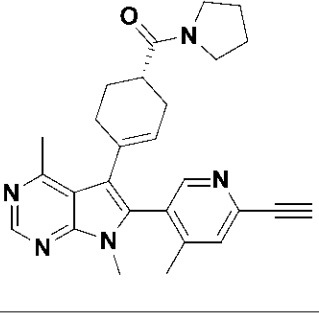
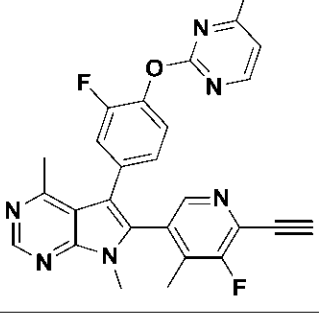
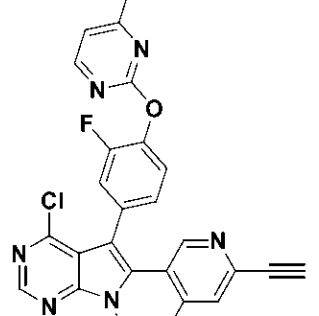
20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
((R)-4-(6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エニル)(ピロリジン-1-イル)メタン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.69 (s, 1H), 8.44 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.67 (d, J = 24.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.45 (d, J = 11.5 Hz, 5H), 3.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.26-2.02 (m, 7H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, J = 6.7 Hz, 3H), 1.46-1.44 (m, 1H).	440.30
((S)-4-(6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エニル)(ピロリジン-1-イル)メタン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.69 (s, 1H), 8.44 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.67 (d, J = 24.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.45 (d, J = 11.4 Hz, 5H), 3.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.26-1.99 (m, 7H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.46-1.44 (m, 1H).	440.25
2-{4-[6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-2-フルオロフェノキシ}-4-メチルピリミジン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.49-8.40 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.20-7.06 (m, 2H), 4.80 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.39 (d, J = 13.1 Hz, 6H), 2.00 (d, J = 2.2 Hz, 3H).	483.30
4-クロロ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.10 (dt, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).	485.10

10

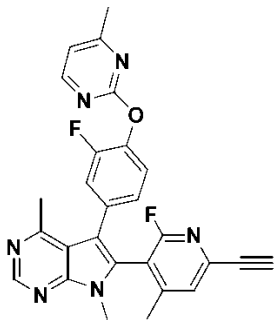
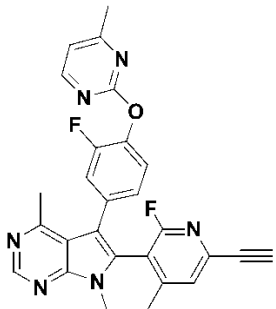
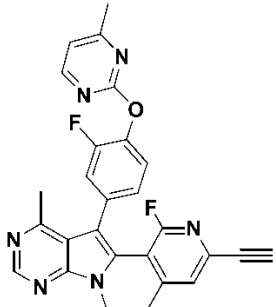
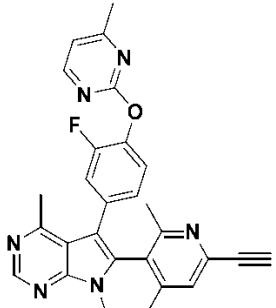
20

30

40

50

【表 2 4 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).	483.20
6-(6-エチニル-2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン	 アトロプ異性体 1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 2.09 (s, 3H).	483.25
6-(6-エチニル-2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン	 アトロプ異性体 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).	483.25
6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).	479.35

10

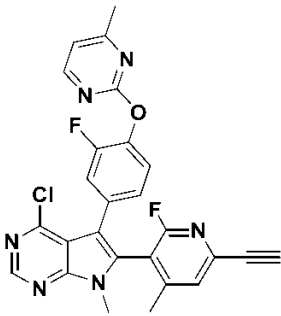
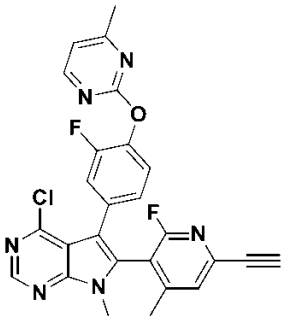
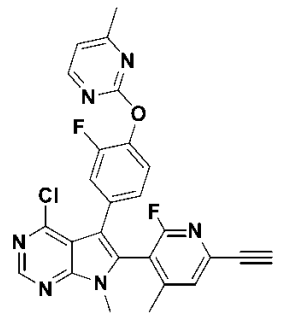
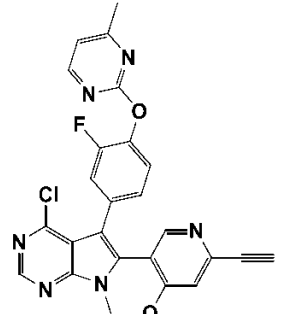
20

30

40

50

【表 2 4 - 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
4-クロロ-6-(6-エチニル-2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).	503.15
4-クロロ-6-(6-エチニル-2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン	 アトロプ異性体 1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)	503.25
4-クロロ-6-(6-エチニル-2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン	 アトロプ異性体 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).	503.25
2-{4-[4-クロロ-6-(6-エチニル-4-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-2-フルオロフェノキシ}-4-メチルピリミジン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).	501.15

10

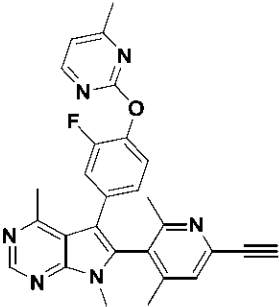
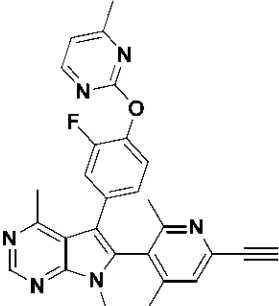
20

30

40

50

【表 2 4 - 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン	 アトロブ異性体 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).	479.25
6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン	 アトロブ異性体 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 3H).	479.25

実施例 2 6

スキーム 2 3

10

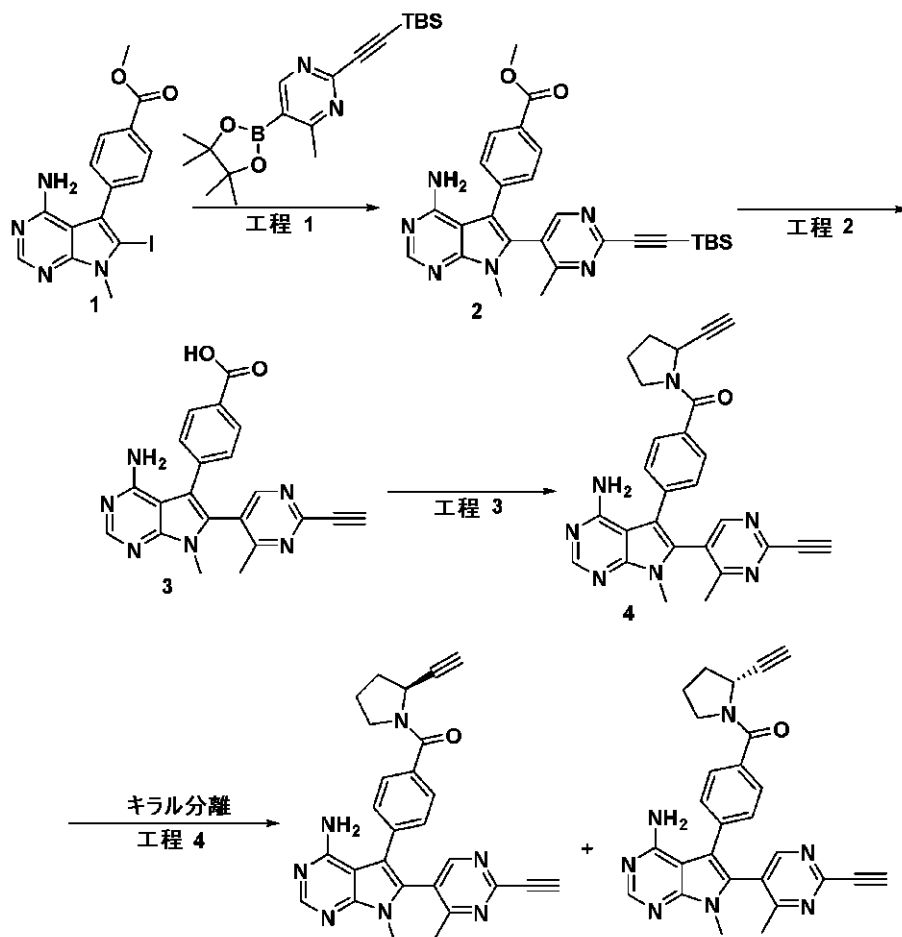
20

30

40

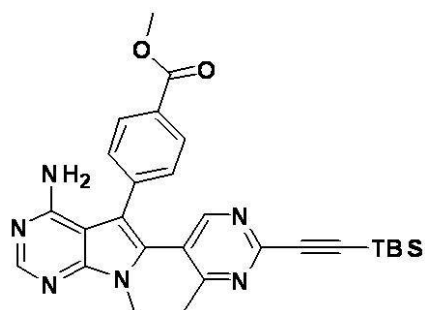
50

【化 2 7 9】



4 - (4 - アミノ - 6 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリル) エチニル) - 4 -
メチルピリミジン - 5 - イル) - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン
- 5 - イル) 安息香酸メチル

【化 2 8 0】

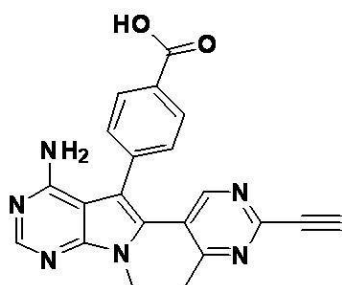


【0 4 1 7】

工程 1： 丸底フラスコに、4 - (4 - アミノ - 6 - ヨード - 7 - メチル - 7 H - ピロロ
ロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) 安息香酸メチル (3 g、7.35 mmol)、
2 - (tert - ブチルジメチルシリル) エチニル - 4 - メチル - 5 - (4, 4, 5,
5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリミジン (3.26
g、8.82 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (538 mg、735 μmol)、C
s₂CO₃ (4.79 g、14.7 mmol)、DME : 水 = 10 : 1 (4 mL) および
攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この溶液を90℃
で1時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相を
Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートした。得られた粗製物質

をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、4-（4-アミノ-6-（2-（tert-ブチルジメチルシリル）エチニル）-4-メチルピリミジン-5-イル）-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル）安息香酸メチル（1.5 g、39%）を黄色非晶質固体として得た。

4-（4-アミノ-6-（2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル）-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル）安息香酸
【化281】



10

【0418】

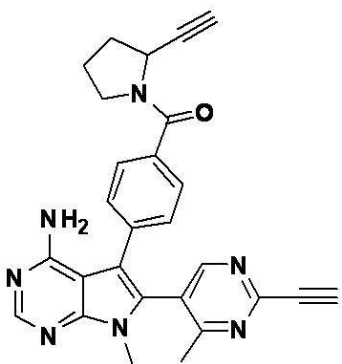
工程2： 丸底フラスコに、4-（4-アミノ-6-（2-（tert-ブチルジメチルシリル）エチニル）-4-メチルピリミジン-5-イル）-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル）安息香酸メチル（500 mg、977 μmol）、THF（10 mL）および攪拌棒を入れた。NaOH（2 M、1 mL、1.95 mmol）を添加し、そしてこの溶液を60℃で1時間攪拌した。その溶媒を除去した。この混合物を水に溶解させ、そして1 MのHClでpH=2に調整し、次いで酢酸エチルで抽出した。その有機層を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去した。これにより、4-（4-アミノ-6-（2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル）-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル）安息香酸（230 mg、63%）を黄色非晶質固体として得た。

20

（4-（4-アミノ-6-（2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル）-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル）フェニル）（2-エチニルピロリジン-1-イル）メタノン

30

【化282】



40

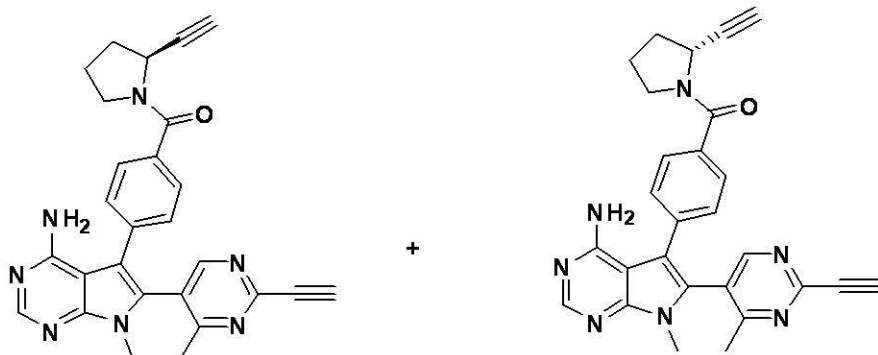
【0419】

工程3： 丸底フラスコに、（4-（4-アミノ-6-（2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル）-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル）フェニル）（2-エチニルピロリジン-1-イル）メタノン（210 mg、0.55 mmol）、2-エチニルピロリジン（95 mg、0.82 mmol）、HATU（312 mg、0.82 mmol）、DIEA（211 mg、1.64 mmol）、ジメチルホルムアミド（5 mL）を入れた。この溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相をブラインで3回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートした。得られた粗製物質をprep-HP

50

LC (カラム: YMC-Actus Triart C18、30×250, 5μm; 移動相A: 水 (10MMOL/L NH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流量: 50mL/分; 勾配: 35B~53Bを8分間; 220nm; RT1: 7.03) により精製した。減圧中で濃縮して、(4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(2-エチニルピロリジン-1-イル)メタノン (60mg、24%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

(S)-(4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(2-エチニルピロリジン-1-イル)メタノンおよび (R)-(4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(2-エチニルピロリジン-1-イル)メタノン
【化283】



【0420】

工程4: ラセミ体の(4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(2-エチニルピロリジン-1-イル)メタノン (60mg、0.13mmol) を、キラルHPLC (カラム: CHIRAL ARTセルロース-SB、4.6×100mm、3.0μm; 移動相: Hex (0.2%のIPアミン): (EtOH:DCM=1:1)=50:50) により精製した。凍結乾燥により、(S)-(4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(2-エチニルピロリジン-1-イル)メタノン (3.9mg、13%) および (R)-(4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(2-エチニルピロリジン-1-イル)メタノン (13.5mg、45%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

【0421】

実施例26の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表25に図示する。

10

20

30

40

50

【表 25 - 1】

表25. さらに例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(2-エチニルピロリジン-1-イル)メタン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.10 - 6.08 (m, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.53 - 3.35 (m, 5H), 3.17 (s, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.01 - 1.83 (m, 6H).	461.35
(R)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(2-エチニルピロリジン-1-イル)メタン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.09 - 6.07 (m, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 5H), 3.17 (s, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 6H).	461.35
(S)-(4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(2-エチニルピロリジン-1-イル)メタン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 50.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 5H), 3.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 4H), 2.03 - 1.76 (m, 3H).	462.15
(R)-(4-(4-アミノ-6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(2-エチニルピロリジン-1-イル)メタン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 50.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 5H), 3.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 4H), 2.03 - 1.76 (m, 3H).	462.20

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(2-エチニルピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.51 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.65 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 5H), 3.17 (s, 1H), 2.43 - 1.67 (m, 7H).	479.35
(R)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(2-エチニルピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.66 (d, J = 46.9 Hz, 1H), 3.52 (s, 5H), 3.17 (s, 1H), 2.36 - 1.72 (m, 7H).	479.30
4-(6-(6-エチニル-4-メトキシピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-((1-フルオロシクロブチル)メチル)-2-メトキシベンズアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.28 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 4H), 1.76 (dd, J = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H).	514.25

実施例 2 7
スキーム 2 4

10

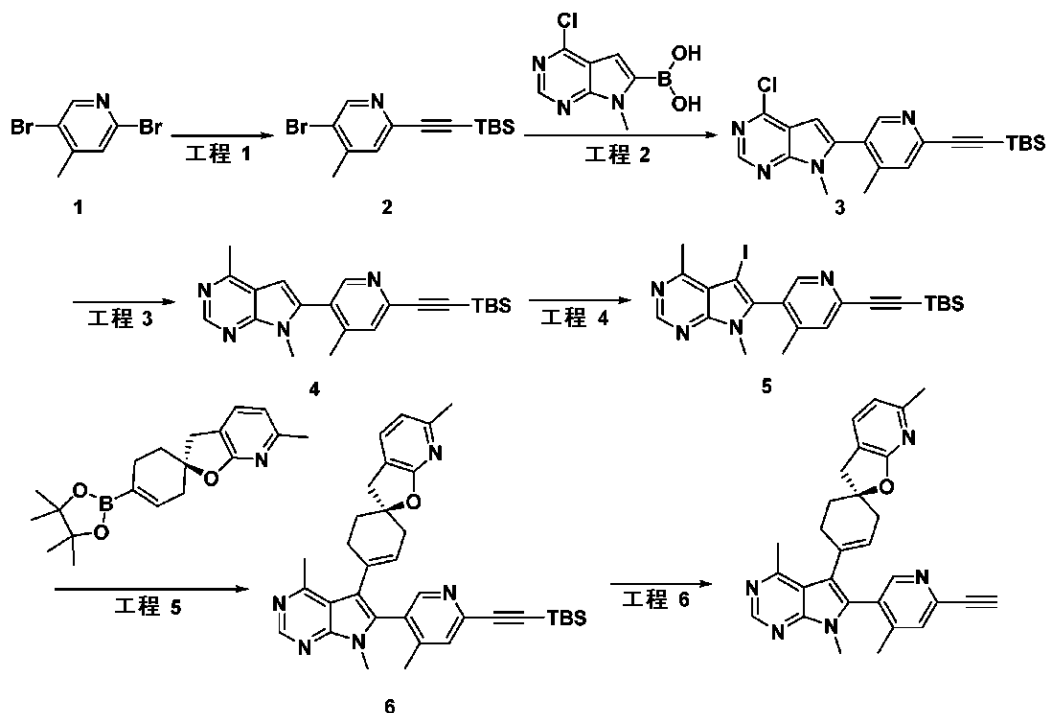
20

30

40

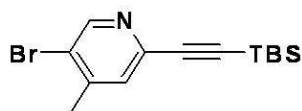
50

【化 2 8 4】



5-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン

【化 2 8 5】

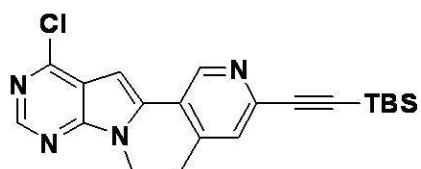


【0 4 2 2】

工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、2, 5-ジブロモ-4-メチルピリジン (3 g、11.9 mmol)、tert-ブチル(エチニル)ジメチルシラン (1.82 g、13.0 mmol)、TEA (3.60 g、35.7 mmol)、CuI (452 mg、2.38 mmol)、ジメチルホルムアミド (40 mL)、および攪拌棒を入れ、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (834 mg、1.19 mmol) を添加し、その後、排気して窒素でパージすることを 3 回行った。この混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、そしてその水相を EA (120 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (300 g のカラム; PE/EA で溶出; 50/1 ~ 20/1) により精製した。減圧中で濃縮して、5-ブロモ-2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリジン (3.10 g、83.9%) を黄色非晶質固体として得た。

6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化 2 8 6】

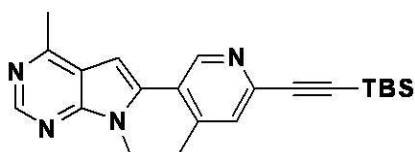


【0423】

工程2： 再密封可能な反応バイアルに、5-ブromo-2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリジン(3g、9.66mmol)、{4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}ボロン酸(2.43g、11.5mmol)、K₃PO₄(6.12g、28.9mmol)、Pd(dppf)Cl₂(706mg、966μmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジオキサン/H₂O(50mL)を添加し、そしてこの混合物を70℃で2時間攪拌した。その水相をジメチルホルムアミド(100mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(300gのカラム; PE/EAで溶出; 10/1)により精製した。減圧中で濃縮して、2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-5-{4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-4-メチルピリジン(1.60g、41.7%)を橙色非晶質固体として得た。

6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化287】

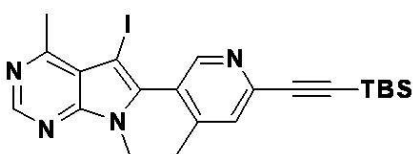


【0424】

工程3： 再密封可能な反応バイアルに、2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-5-{4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-4-メチルピリジン(1.5g、3.77mmol)、ジメチル亜鉛(359mg、3.77mmol)、Pd(PPh₃)₄(435mg、377μmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジメチルホルムアミド(20mL)を添加し、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物をH₂O(10mL)で希釈し、そしてその水相をEA(100mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(300gのカラム; ジクロロメタン/メタノールで溶出; 40/1)により精製した。減圧中で濃縮して、2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-5-{4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-4-メチルピリジン(1.2g、84.4%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン-3-イル)-5-ヨード-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化288】



【0425】

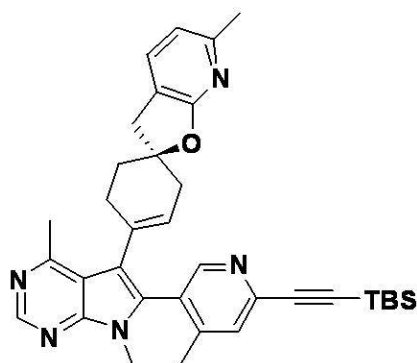
工程4： 丸底フラスコに、2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-5-{4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-4-メチルピリジン(1.1g、2.92mmol)、TFA(849mg、8.76mmol)、DCM(15mL)および攪拌棒を入れた。NIS(722mg、3.21mmol)を0℃で添加し、室温まで温め、この混合物を飽和NaHSO₃水溶液で、pHが

8～9になるまでクエンチし、DCM（100mL×3）で抽出し、その有機相を合わせ、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮して、2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-5-{5-ヨード-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-4-メチルピリジン（1.20g、81.5%）を黄色非晶質固体として得た。

(R)-4-(6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-6'-メチル-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-3-エン

【化289】

10



20

【0426】

工程5：再密封可能な反応バイアルに、(R)-6'-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-3-エン（40mg、122μmol）、2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-5-{5-ヨード-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-4-メチルピリジン（73.3mg、146μmol）、K₃PO₄（25.8mg、122μmol）、Pd(dppf)Cl₂（89.2mg、122μmol）、および攪拌棒を入れ、その後、排気し、そして窒素でパージした。DME/H₂O（2mL）を添加し、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物をH₂O（1mL）で希釈し、そしてその水相をEA（10mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（10gのカラム；ジクロロメタン/メタノールで溶出；15/1）により精製した。減圧中で濃縮して、(R)-4-(6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリジン-3-イル}-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-6'-メチル-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-3-エン（35mg、49.8%）を黒色非晶質固体として得た。

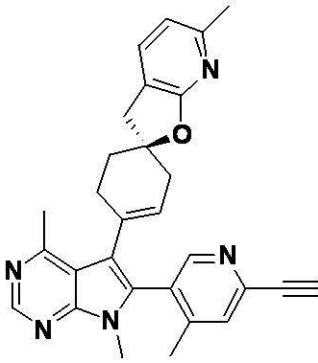
30

(R)-4-(6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-6'-メチル-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-3-エン

40

50

【化 2 9 0】



10

【0 4 2 7】

工程 6： 丸底フラスコに、(1R)-4-(6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチル]-4-メチルピリジン-3-イル}-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-6'-メチル-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-3-エン (30mg、52.0 μmol)、フルオロセシウム (fluorocaesium) (23.6mg、156 μmol)、および攪拌棒を入れた。THF (2mL) を添加し、そしてこの溶液を 50℃で 2 時間攪拌した。濾過し、そしてエバポレートした。得られた粗製物質を HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBD カラム、30×150mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10mmol/L の NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相 B: ACN; 流量: 60mL/分; 勾配: 30B~55B を 7 分間; 220nm; RT1: 5.97; RT2) により精製した。凍結乾燥により、(1R)-4-[6-(6-エチル-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-6'-メチル-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-3-エン (3.90mg、16.9%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

20

【0 4 2 8】

実施例 27 の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表 26 に図示する。

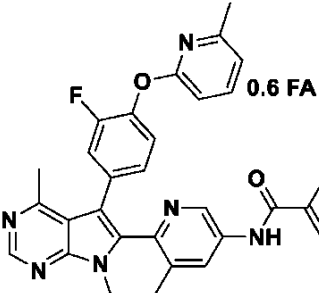
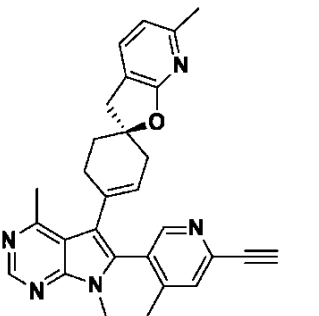
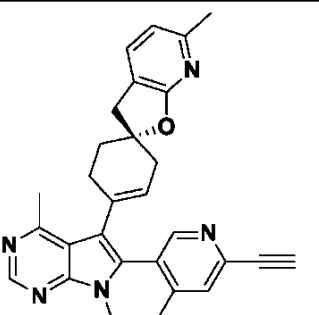
30

40

50

【表 2 6】

表26. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(6-(5-(3-フルオロ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタクリルアミド; 部分ギ酸塩		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 12.6, 8.1$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.87 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.89 (s, 3H).	523.25
(1R)-4-[6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-6'-メチル-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-3-エン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.3, 3.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 37.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.68 (p, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 1H), 1.89 (dd, $J = 12.7, 6.2$ Hz, 1H), 1.74 (dq, $J = 14.0, 6.4$ Hz, 1H).	462.30
(S)-4-[6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-6'-メチル-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-フロ[2,3-b]ピリジン]-3-エン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.2, 3.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 3H), 2.91 (dd, $J = 29.8, 16.2$ Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.38 (d, $J = 16.3$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 3H), 2.06 (s, 1H), 1.89 (dd, $J = 12.5, 6.1$ Hz, 1H), 1.74 (dq, $J = 14.1, 6.4$ Hz, 1H).	462.20

実施例 2 8
スキーム 2 5

10

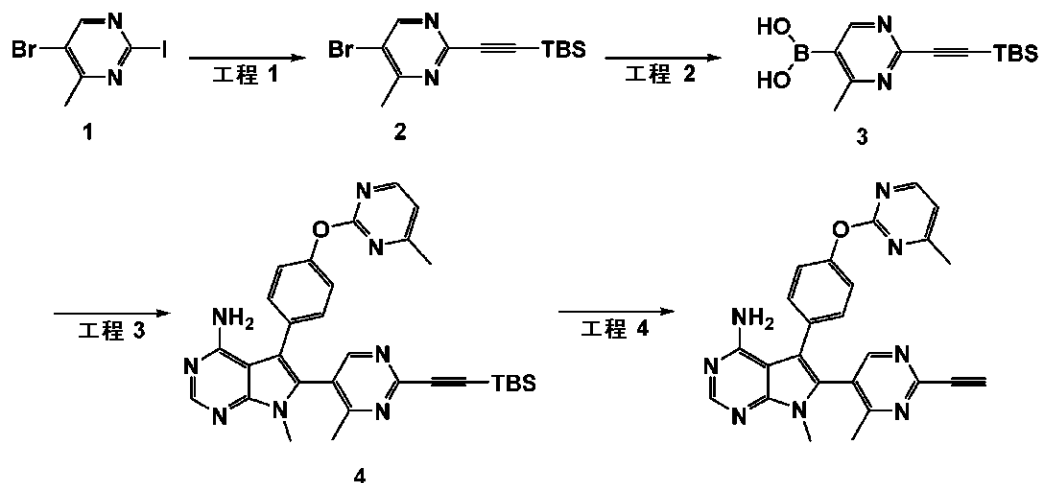
20

30

40

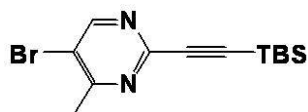
50

【化 2 9 1】



5-ブロモ-2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチル
ピリミジン

【化 2 9 2】

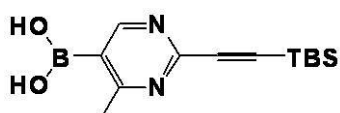


【0 4 2 9】

工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、5-ブロモ-2-ヨード-4-メチルピリミジン (600mg、2.00mmol)、CuI (152mg、800μmol)、Et₃N (606mg、6.00mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (280mg、400μmol)、DMF (15mL)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行い、tert-ブチル(エチニル)ジメチルシラン (280mg、2.00mmol) を添加し、そしてこの混合物を 50℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水 (20mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (20mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をTLC (PE:EA=8:1) により精製した。減圧中で濃縮して、5-ブロモ-2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリミジン (500mg、80%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

(2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリミジン-5-イル) ボロン酸

【化 2 9 3】



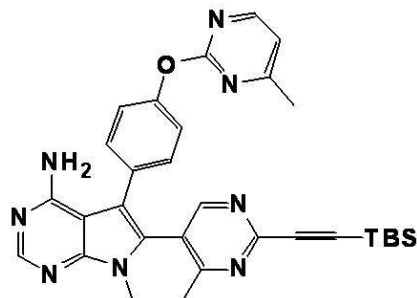
【0 4 3 0】

工程 2： 再密封可能な反応バイアルに、5-ブロモ-2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリミジン (480mg、1.54mmol) を入れ、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (467mg、1.84mmol)、AcOK (452mg、4.62mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (112mg、154μmol)、ジオキサン (10mL) を添加し、そして攪拌棒を添加し、その後、排気して窒素でパージすることを3回行い、そしてこの混合物を 80℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水 (15mL) で希釈し、そしてその水相をEA (

15 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC (アセトニトリル／水0%～60%、30分間) により精製した。凍結乾燥により、{2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリミジン-5-イル} ボロン酸 (400 mg、94%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

6-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化294】



10

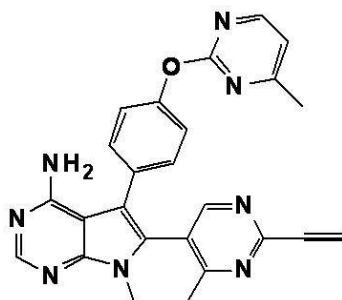
【0431】

工程3： 再密封可能な反応バイアルに、6-ヨード-7-メチル-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (520 mg、1.13 mmol) を入れ、{2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリミジン-5-イル} ボロン酸 (380 mg、1.37 mmol)、Na₂CO₃ (358 mg、3.38 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (82.6 mg、113 μmol)、DMF/H₂O=16/1 (15 mL) を添加し、そして攪拌棒を添加し、その後、排気して窒素でパージすることを3回行い、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、そしてその水相をDCM (15 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC (DCM/MeOH=15/1) により精製した。凍結乾燥により、6-{2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリミジン-5-イル}-7-メチル-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (200 mg、34%) を黄色非晶質固体として得た。

20

6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化295】



40

【0432】

工程4： 丸底フラスコに、6-{2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリミジン-5-イル}-7-メチル-5-{4-[(4-メチル

50

ピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (180 mg、319 μmol)、TBAF (638 μg 、638 μmol) および攪拌棒を入れた。テトラヒドロフラン (5 mL) を添加し、そしてこの溶液を 25 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (10 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで 10 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質を HPLC (カラム: SunFire Prep C18 OBD カラム、19 × 150 mm 5 μm 10 nm; 移動相 A: 水 (0.05 % FA)、移動相 B: ACN (0.1 % DEA) - - HPLC - - ; 流量: 25 mL / 分; 勾配: 15 B ~ 38 B を 8 分間; 220 nm; RT1: 6.36) により精製した。凍結乾燥により、6- (2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル) - 7-メチル-5- {4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (31.1 mg、21 %) を黄色非晶質固体として得た。

【0433】

実施例 28 の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表 27 に図示する。

10

20

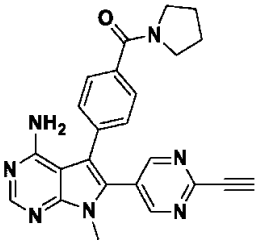
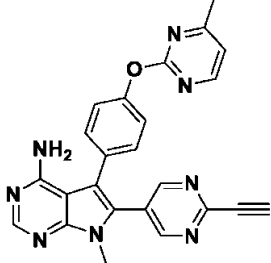
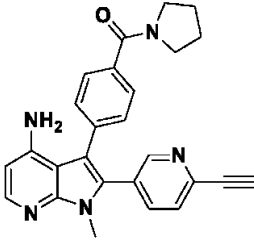
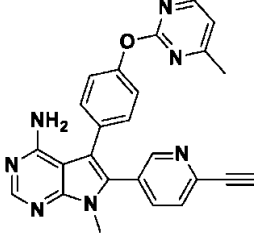
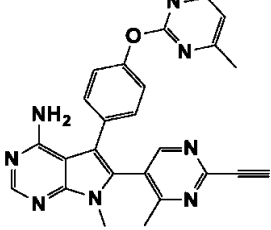
30

40

50

【表 27-1】

表27. さるなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(4-(4-アミノ-6-(2-エチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45 (dt, J = 17.5, 6.5 Hz, 4H), 1.85 (dq, J = 18.0, 6.8 Hz, 4H).	424.10
6-(2-エチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).	435.20
(4-(4-アミノ-2-(6-エチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (dt, J = 17.6, 6.4 Hz, 4H), 1.90 - 1.79 (m, 4H).	423.10
6-(6-エチルピリジン-3-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 - 8.45 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).	434.10
6-(2-エチル-4-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 6.06 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).	449.20

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-5-フル オロピリジン-3-イル)- 7-メチル-5-(4-((4-メ チルピリミジン-2-イ ル)オキシ)フェニル)- 7H-ピロロ[2,3-d]ピリ ミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.31 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 10.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).	452.15
6-(6-エチニル-2-メチ ルピリジン-3-イル)-7- メチル-5-(4-((4-メチ ルピリミジン-2-イル) オキシ)フェニル)-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミジ ン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).	448.20
6-(6-エチニル-4-メチ ルピリジン-3-イル)-7- メチル-5-(4-((4-メチ ルピリミジン-2-イル) オキシ)フェニル)-7H- ピロロ[2,3-d]ピリミジ ン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 - 8.44 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 4.41 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	448.20
1-(4-(4-アミノ-7-メチ ル-5-(4-((4-メチルピ リミジン-2-イル)オキ シ)フェニル)-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン- 6-イル)フェニル)-1H- ピロール-2,5-ジオン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 4H), 7.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	504.15

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.81 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).	467.20
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51(s, 1H), 8.47 (S, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.36 - 7.30(m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	466.20
6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 3H), 4.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.96 (d, J = 2.2 Hz, 3H).	466.25
6-(6-エチニル-5-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.47(d, J=5.0Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.04(d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.15(d, J = 5.0Hz, 1H), 4.80(d, J=0.8Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.08(d, J = 1.1Hz, 3H).	466.20

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-4-メチルピリダジン-3-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (d, J = 0.9 Hz, 3H).	449.20
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.43 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	344.15
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-5-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 6.05 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).	424.10
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(4-イソプロポキシフェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.58 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	398.30
6-(4-エチニル-3-フルオロフェニル)-7-メチル-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.04 - 7.02 (m, 1H), 6.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 2.53 (s, 3H).	451.05

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-5-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	464.05
6-(4-エチニル-3,5-ジフルオロフェニル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.36-7.30(m,2H), 7.28-7.21(m,4H), 7.19-7.13 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).	469.15
6-(3-エチニル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-メチル-5-((4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 4H), 7.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).	437.25
6-(2-エチニルベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	474.30

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 6】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 6H), 2.06 (s, 3H).	465.15
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(2-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.4$, 2.3 Hz, 1H), 6.01 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.06 (d, $J = 19.2$ Hz, 3H).	466.20
6-(6-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-5-(2-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 6.01 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (m, 3H).	466.15
6-(6-エチニル-4-フルオロピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 3H), 2.42 (s, 3H).	470.10

10

20

30

40

50

【表 27-7】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.42 (s, 5H), 3.47 (s, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.14 (s, 1H).	466.15
2-{4-[6-(6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-2-フルオロフェノキシ}-4-メチルピリミジン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	465.25
5-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-エチルピリジン-4-イル)メタノール		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 9.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.48 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.25 (dd, $J = 15.7, 5.8$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 15.6, 5.9$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).	482.15
6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-6-エチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.23 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.97 (s, 6H).	509.40

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 8】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(4-(ジフルオロメチル)-6-エチニルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 7.03 (ddd, J = 8.3, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).	502.15
6-(2-エチル-6-エチニルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.42 - 2.21 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	480.15
6-(4-エチル-6-エチニルピリジン-3-イル)-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.39 (d, J = 10.2 Hz, 4H), 2.22 (dt, J = 14.9, 7.6 Hz, 1H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	480.30
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.06 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	494.20

10

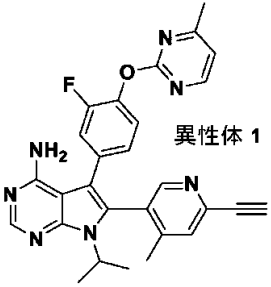
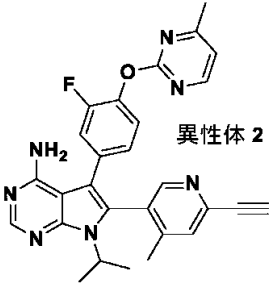
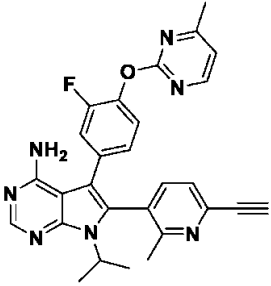
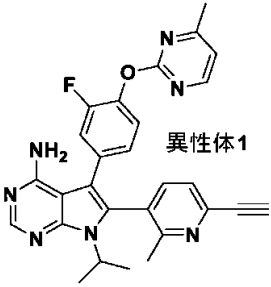
20

30

40

50

【表 27-9】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン	 異性体 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.07 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	494.35
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン	 異性体 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.04 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.07 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	494.35
6-(6-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン	 異性体 1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	494.20
6-(6-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン	 異性体 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.02 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.08 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	494.35

10

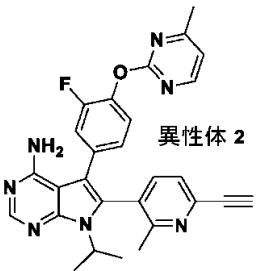
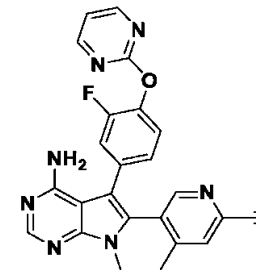
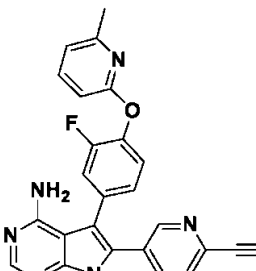
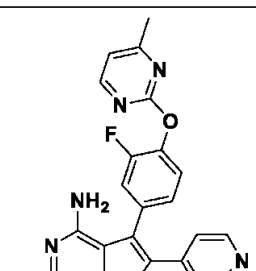
20

30

40

50

【表 27-10】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H) 4.42 (s, 1H), 4.08 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	494.35
6-(6-エチル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.19 - 7.06 (m, J = 8.3 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).	452.15
6-(6-エチル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((6-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 6.97 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).	465.35
6-(2-エチルピリジン-4-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (dd, J = 5.2, 0.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.53 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.46 - 6.99 (m, 5H), 4.39 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).	452.15

10

20

30

40

50

【表 27-11】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.92 (dt, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.82 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).	454.10
6-(1-エチニルイソキノリン-4-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.48 - 8.37 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).	502.20
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-5-(5-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.58 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).	449.30
6-(4-クロロ-6-エチニルピリジン-3-イル)-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).	486.25

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 1 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチル-5-フル オロ-4-メトキシピリジ ン-3-イル)-5-{3-フル オロ-4-[(4-メチルピリ ミジン-2-イル)オキシ] フェニル}-7-メチル- 7H-ピロロ[2,3-d]ピリ ミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).	500.15
4-(4-アミノ-6-(6-エチ ニル-5-フルオロ-4-メ チルピリジン-3-イル)- 7-メチル-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-5- イル)-2-フルオロ-N-イ ソブチルベンズアミ ド		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.10-6.98 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.09-2.98 (m, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 1.79 (dp, <i>J</i> = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.86 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	475.30
5-(3-クロロ-4-((4-メ チルピリミジン-2-イ ル)オキシ)フェニル)- 6-(6-エチル-5-フル オロ-4-メチルピリジン -3-イル)-7-メチル- 7H-ピロロ[2,3-d]ピリ ミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 4.81 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.96 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H).	500.15
2-(4-アミノ-6-(6-エチ ニル-4-メチルピリジン -3-イル)-5-(3-フルオ ロ-4-((4-メチルピリミ ジン-2-イル)オキシ) フェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン-7- イル)エタン-1-オール		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.79 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 3.85 (dt, <i>J</i> = 13.5, 6.2 Hz, 1H), 3.52 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).	496.30

10

20

30

40

50

【表 2 7 - 1 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(1 <i>S</i> ,3 <i>r</i>)-3-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7-イル)シクロブタン-1-オール		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 8.44 (s, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.10 (p, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.03 (dt, <i>J</i> = 10.6, 6.5 Hz, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).	522.20
5-(3-クロロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 6.14 - 6.11 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	482.15
5-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-5-イル)-2-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ベンゾニトリル		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).	473.20
6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-{2-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-メチル-7 <i>H</i> -ピロロ[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.00 (d, <i>J</i> = 24.8 Hz, 3H).	484.30

10

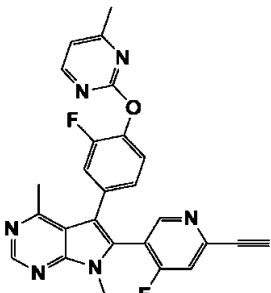
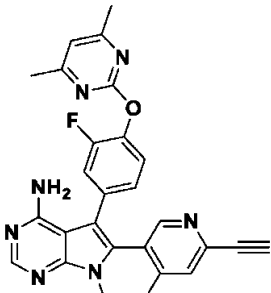
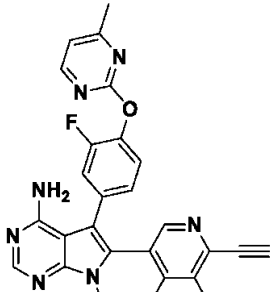
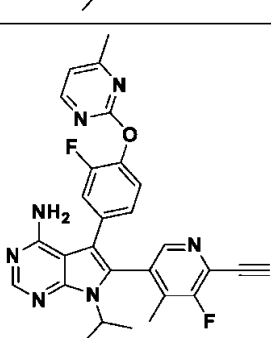
20

30

40

50

【表 27-14】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチル-4-フル オロピリジン-3-イル)- 5-(3-フルオロ-4-((4- メチルピリミジン-2-イ ル)オキシ)フェニル)- 4,7-ジメチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.65 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 12.6, 6.7 Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.41 (d, J = 2.9 Hz, 6H).	469.30
5-{4-[(4,6-ジメチル ピリミジン-2-イル)オ キシ]-3-フルオロフェ ニル}-6-(6-エチル- 4-メチルピリジン-3-イ ル)-7-メチル-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン- 4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.00 (s, 3H).	480.35
6-(6-エチル-5-フル オロ-4-メチルピリジン -3-イル)-5-(3-フルオ ロ-4-((4-メチルピリミ ジン-2-イル)オキシ) フェニル)-7-イソプロ ピル-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.02 (ddd, J = 8.4, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.82 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.99 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	512.35
6-(6-エチル-5-フル オロ-4-メチルピリジン -3-イル)-5-(3-フルオ ロ-4-((4-メチルピリミ ジン-2-イル)オキシ) フェニル)-7-イソプロ ピル-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-4-アミン	 アトロプ異性体 1	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 3H), 4.29 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.10 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	512.35

10

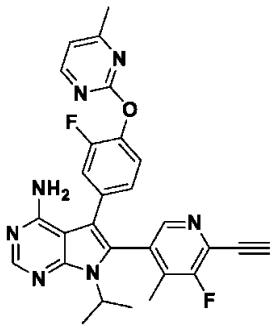
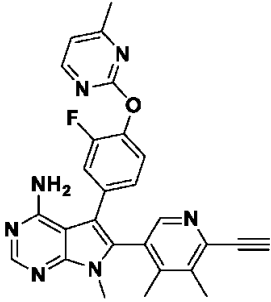
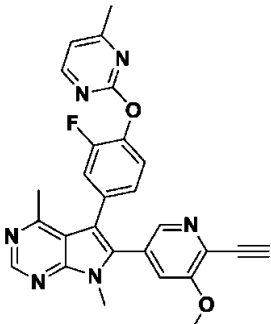
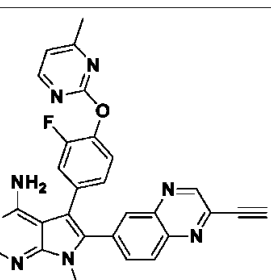
20

30

40

50

【表 2 7 - 1 5】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチル-5-フル オロ-4-メチルピリジン -3-イル)-5-(3-フルオ ロ-4-((4-メチルピリミ ジン-2-イル)オキシ) フェニル)-7-イソプロ ピル-7H-ピロロ[2,3- d]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 130.2$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.14 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).	512.40
6-(6-エチル-4,5-ジ メチルピリジン-3-イ ル)-5-{3-フルオロ-4- [(4-メチルピリミジン- 2-イル)オキシ]フェニ ル}-7-メチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジン -4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 2.00 (s, 3H).	480.30
6-(6-エチル-5-メト キシピリジン-3-イル)- 5-(3-フルオロ-4-((4- メチルピリミジン-2-イ ル)オキシ)フェニル)- 4,7-ジメチル-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).	481.20
6-(2-エチルキノキ サリン-6-イル)-5-(3- フルオロ-4-((4-メチル ピリミジン-2-イル)オ キシ)フェニル)-7-メチ ル-7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.94 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.15 (s, 1H).	503.15

10

20

30

40

50

【表 27-16】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(2-エチルキナゾリン-6-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.35 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	503.15
6-(3-エチルキノキサリン-6-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	503.15
6-(2-エチルキナゾリン-7-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	503.35
2'-エチル-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7,7'-ジメチル-7H,7'H-[6,6'-ビピロロ[2,3-d]ピリミジン]-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).	506.20

10

20

30

40

50

【表 27-17】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(2-エチニル-5-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 11.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	506.25
6-(2-エチニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.36 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 2.38 (q, $J = 2.0$ Hz, 6H).	490.30
6-(6-エチニル-5-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.38-7.27 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).	495.20
6-(6-エチニル-4-メトキシピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.41 (s, 6H).	481.15

【表 27-18】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(2-エチルキノリン-6-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).	502.20
6-(2-エチルキノリン-7-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 - 8.41 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.3 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	502.20
6-(3-エチルイソキノリン-7-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).	502.35
6-(3-エチルイソキノリン-6-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.33 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 2H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.2-5.4 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).	502.25

10

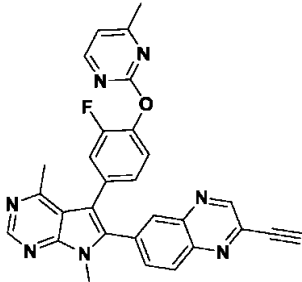
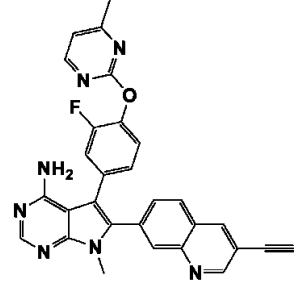
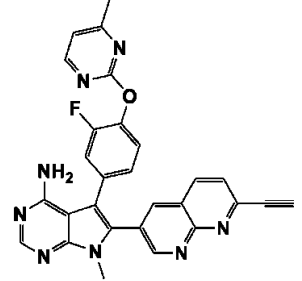
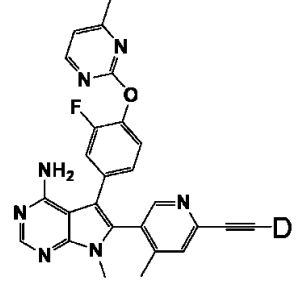
20

30

40

50

【表 27-19】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
2-エチニル-6-(5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)キノキサリン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 11.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	502.35
6-(3-エチニルキノリン-7-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 2H), 7.63 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	502.20
6-(7-エチニル-1,8-ナフチリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.96 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.00-6.72 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	503.25
6-(6-(エチニル-d)-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	467.20

10

20

30

40

50

【表 27-20】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(2-エチニル-7-メチルキノキサリン-6-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).	517.20
4-(ジフルオロメチル)-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.06 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.28 (ddd, J = 8.3, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).	501.15
6-(6-エチニル-4-メトキシピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).	482.15

実施例 29
スキーム 26

10

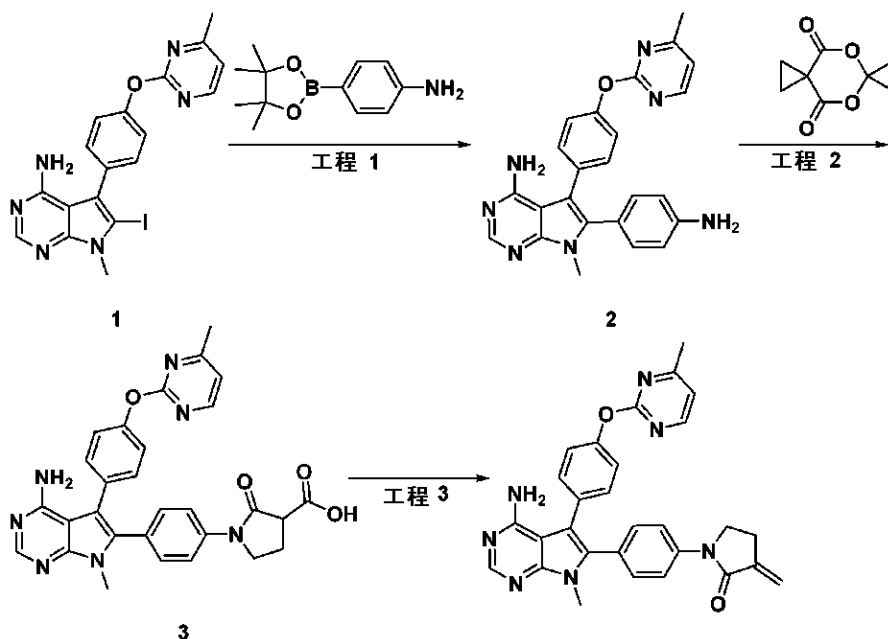
20

30

40

50

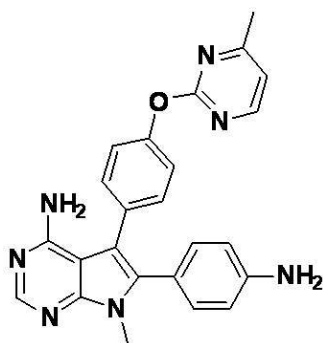
【化 2 9 6】



10

6- (4-アミノフェニル) -7-メチル-5- (4- ((4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン
【化 2 9 7】

20



30

【 0 4 3 4】

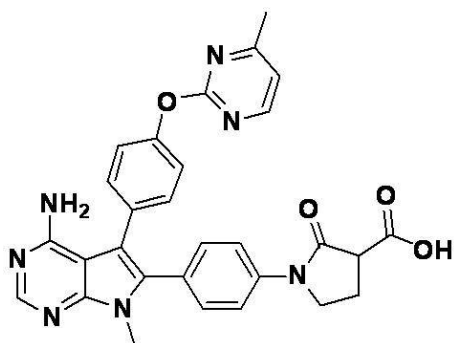
工程 1： 丸底フラスコに、6-ヨード-7-メチル-5- (4- ((4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (5 g、10.9 mmol)、4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (3.1 g、14.2 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (804 mg、1.1 mmol)、K₃PO₄ (6.9 g、32.7 mmol)、DMF/H₂O (16:1、50 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で1時間攪拌した。冷却後、この混合物を水で希釈し、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣をACN (50 mL) で溶解させ、そして濾過し、そのフィルターケーキをACNで洗浄し、減圧下で乾燥させて、6- (4-アミノフェニル) -7-メチル-5- (4- ((4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (3 g、65%) をオフホワイトの固体として得た。

40

1- (4- (4-アミノ-7-メチル-5- (4- ((4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -2-オキソピロリジン-3-カルボン酸

50

【化 2 9 8】



10

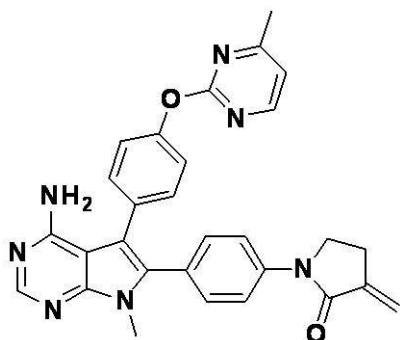
【0 4 3 5】

工程 2： 丸底フラスコに、6-（4-アミノフェニル）-7-メチル-5-（4-（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（3 g、7 mmol）、6,6-ジメチル-5,7-ジオキサスピロ[2.5]オクタン-4,8-ジオン（2.38 g、14 mmol）、EtOH（50 mL）および攪拌棒を入れた。この混合物を 90℃で一晩攪拌した。その溶媒を減圧中でエバポレートし、その残渣を EA（50 mL）で洗浄し、そして濾過し、そのフィルターケーキを ACN で洗浄し、減圧下で乾燥させて、1-（4-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸（2 g、53%）をオフホワイトの固体として得た。

20

1-（4-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-3-メチレンピロリジン-2-オン

【化 2 9 9】



30

【0 4 3 6】

工程 3： 丸底フラスコに、1-（4-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸（2 g、3.73 mmol）、HCHO aq（0.46 g、5.6 mmol）、ジエチルアミン（0.54 g、7.46 mmol）および DMF（30 mL）、攪拌棒を入れた。この混合物を 90℃で 2 時間攪拌した。冷却後、この混合物を水で希釈し、DCM で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣を、DCM/MeOH（50：1～10：1）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。その粗生成物を prep-HPLC により精製して、1-（4-（4-アミノ-7-メチル-5-（4-（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-3-メチレンピロリジン-2-オン（150 mg）をオフホワイトの固体として得た。

40

【0 4 3 7】

50

実施例 29 の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表 28 に図示する。
【表 28 - 1】

表28. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチレンピロリジン-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 4H), 7.20 - 7.11 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 5.53 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.94 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H).	504.20
(R)-1-(3-クロロ-4-(4,7-ジメチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチレンピロリジン-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 4.9, 2.2 Hz, 1H), 7.86 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 9.6, 8.5 Hz, 1H), 5.98 (td, <i>J</i> = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.3 Hz, 1H), 5.55 (dt, <i>J</i> = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (qt, <i>J</i> = 9.7, 4.9 Hz, 2H), 3.50 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 3.43 (td, <i>J</i> = 6.7, 5.1 Hz, 2H), 3.26 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (tt, <i>J</i> = 5.9, 2.6 Hz, 2H), 2.67 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 2.36 - 1.69 (m, 10H), 1.48 (ddt, <i>J</i> = 29.8, 12.3, 6.6 Hz, 1H).	530.25
(S)-1-(3-クロロ-4-(4,7-ジメチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチレンピロリジン-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 4.9, 2.2 Hz, 1H), 7.86 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 9.6, 8.5 Hz, 1H), 5.98 (td, <i>J</i> = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 5.55 (td, <i>J</i> = 2.6, 1.0 Hz, 1H), 3.96 (qt, <i>J</i> = 9.7, 4.9 Hz, 2H), 3.50 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.26 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.67 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 3H), 2.29 - 1.69 (m, 10H), 1.46 (ddt, <i>J</i> = 29.5, 12.2, 6.7 Hz, 1H).	530.25

10

20

30

40

【表 28-2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)-3-メチレンピロリジン-2-オン		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.90 (t, $J = 13.6\text{ Hz}$, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.87 (t, $J = 13.6\text{ Hz}$, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).	518.20
1-(4-(5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)-3-メチレンピロリジン-2-オン		^1H NMR: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.0\text{ Hz}$, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 5.96-5.90 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 3.90 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 14.1\text{ Hz}$, 0H), 2.88 (s, 2H), 2.41 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$, 6H), 2.05 (s, 3H).	535.40
1-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチレンピロリジン-2-オン		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (d, $J = 5.0\text{ Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.35 (t, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 3H), 5.93 (dt, $J = 2.8, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 5.49 (dt, $J = 3.0, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 3.90 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.88 (dt, $J = 7.1, 3.6\text{ Hz}$, 2H), 2.42 (s, 3H).	522.20
(R)-1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチレンピロリジン-2-オン		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (d, $J = 16.6\text{ Hz}$, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.94 (q, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.78 (d, $J = 3.7\text{ Hz}$, 1H), 5.50 (q, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.51 (dt, $J = 10.1, 6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.25 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$, 1H), 2.91 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.84 (t, $J = 5.8\text{ Hz}$, 1H), 2.36 - 2.17 (m, 2H), 1.88 (dd, $J = 13.4, 6.7\text{ Hz}$, 4H), 1.76 (p, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 1.64 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H).	497.20

10

20

30

40

50

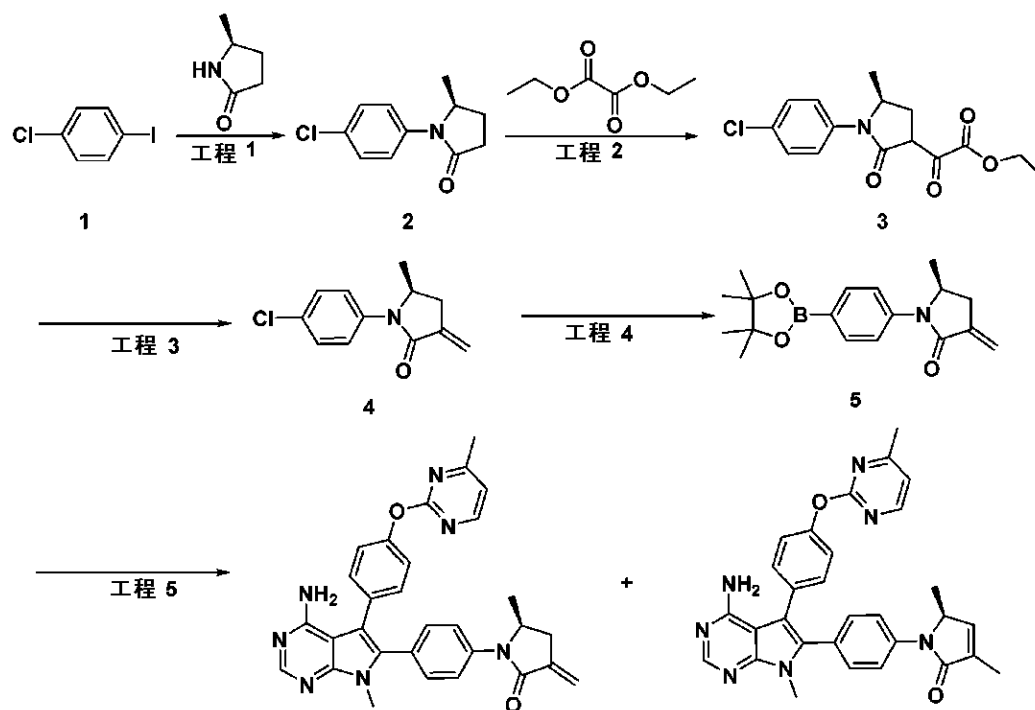
【表 28-3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチレンピロリジン-2-オン		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 2H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 26.7$ Hz, 1H), 5.94 (td, $J = 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 5.86 - 5.73 (m, 1H), 5.51 (td, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (dt, $J = 10.1, 6.6$ Hz, 1H), 3.43 (dt, $J = 10.0, 6.8$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.95 - 2.80 (m, 3H), 2.38 - 2.15 (m, 2H), 1.88 (h, $J = 6.5, 5.6$ Hz, 4H), 1.81 - 1.55 (m, 4H).	497.15

実施例 30

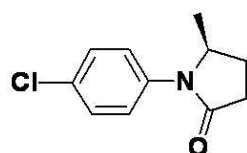
スキーム 27

【化 300】



(S)-1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピロリジン-2-オン

【化 301】



【0438】

工程 1: 再密封可能な反応バイアルに、(5S)-5-メチルピロリジン-2-オン

10

20

30

40

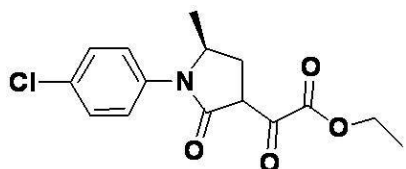
50

(1 g、10.0 mmol)、1-クロロ-4-ヨードベンゼン (3.57 g、15.0 mmol)、N1, N2-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (196 mg、2.00 mmol)、CuI (191 mg、1.00 mmol)、CsF (9.78 g、30.00 mmol)、THF (10 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を25℃で一晩攪拌した。この反応混合物をH₂O (10 mL) で希釈し、そしてその水相をEtOAc (10 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。これにより、(S)-1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピロリジン-2-オン (1.91 g、91%)。

10

2-((5S)-1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-オキソ酢酸エチル

【化302】



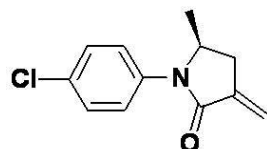
【0439】

20

工程2： 再密封可能な反応バイアルに、(5S)-1-(4-クロロフェニル)-5-メチルピロリジン-2-オン (1 g、4.76 mmol)、シュウ酸ジエチル (764 mg、5.23 mmol)、NaH (228 mg、9.52 mmol)、THF (10 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を80℃で2時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (10 mL) でクエンチし、そしてその水相をEtOAc (20 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。これにより、2-((5S)-1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-2-オキソ酢酸エチル (1.1 g、74.8%) を得た。

30

(S)-1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-3-メチレンピロリジン-2-オン
【化303】



【0440】

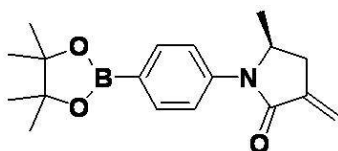
工程3： 再密封可能な反応バイアルに、2-[(5S)-1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-2-オキソ酢酸エチル (1.1 g、3.55 mmol)、(CH₂O)_n (513 mg、17.7 mmol)、Et₂NH (657 mg、10.6 mmol)、DMF (10 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を100℃で1時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (10 mL) で希釈し、そしてその水相をEtOAc (10 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。これにより、(S)-1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-3-メチレンピロリジン-2-オン (300 mg、38%) を得た。

40

(S)-5-メチル-3-メチレン-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン

50

【化 3 0 4】

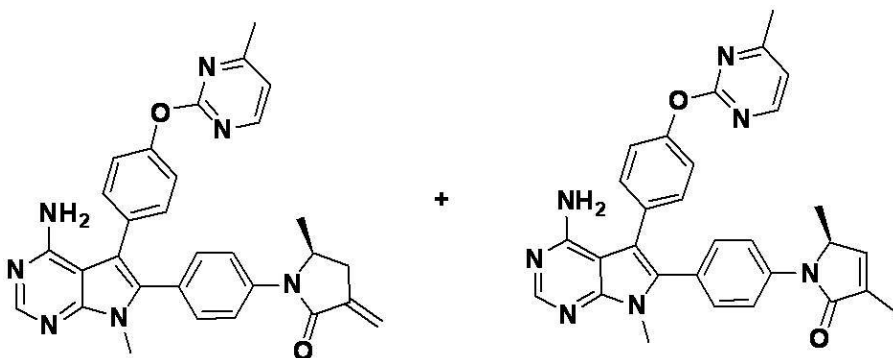


【 0 4 4 1】

工程 4： 再密封可能な反応バイアルに、(5S)-1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-3-メチリデンピロリジン-2-オン (300mg、1.35mmol)、AcOK (396mg、4.05mmol)、Xphos-2G (155mg、135μmol)、Xphos (212mg、270μmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジオキサソ (8mL) を添加し、そしてこの混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O (8mL) で希釈し、そしてその水相を EtOAc (10mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。これにより、(S)-5-メチル-3-メチレン-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン (300mg、71%) を得た。

(S)-1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-5-メチル-3-メチレンピロリジン-2-オンおよび (S)-1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3,5-ジメチル-1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン

【化 3 0 5】



【 0 4 4 2】

工程 5： 再密封可能な反応バイアルに、(5S)-5-メチル-3-メチリデン-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピロリジン-2-オン (200mg、638μmol)、6-ヨード-7-メチル-5-{4-[4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (350mg、765μmol)、K₃PO₄ (337mg、1.59mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (46.6mg、63.8μmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DME (5mL) および H₂O (1mL) を添加し、そしてこの混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O (2mL) で希釈し、そしてその水相を EtOAc (5mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質を Prep-HPLC (Hex (0.2%のIPAミン) : (EtOH : DCM = 1 : 1) = 50 : 50) により精製した。凍結乾燥により、(5S)-1-[4-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]

〕ピリミジン-6-イル)フェニル]-5-メチル-3-メチリデンピロリジン-2-オン(2.5mg、0.7%)を白色非晶質固体として、および(5S)-1-[4-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-3,5-ジメチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-オン(120.7mg、36.5%)を白色非晶質固体として得た。

【0443】

実施例30の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表29に図示する。

【表29-1】

表29. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3-メチレンピロリジン-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54 - 8.44 (m, 2H), 8.40 - 8.39 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 - 7.92 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.02 - 5.96 (m, 2H), 5.57 - 5.52 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.41 (s, 3H).	505.25
1-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42-8.40 (m, 1H), 8.35-8.34 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.54 (q, J = 2.1 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.86 (q, J = 1.9 Hz, 3H).	505.25
(S)-1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-5-メチル-3-メチレンピロリジン-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.40 - 8.38 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34-7.17 (m, 3H), 6.94 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	518.22
(S)-1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3,5-ジメチル-1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン		¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 4H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 7.03 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.85 - 4.83 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	518.22

10

20

30

40

50

【表 29 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-5-メチル-3-メチレンピロリジン-2-オン		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.42 - 8.36 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	518.22
(R)-1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3,5-ジメチル-1,5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.42 - 8.36 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 3H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H).	518.22
(R)-1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((5-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-メチル-3-メチレンピロリジン-2-オン		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.39 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.4, 8.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 9.5, 5.6 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	518.35
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチレンピロリジン-2-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H), 6.18-5.74 (m, 2H), 5.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.95-1.93 (m, 2H).	518.25

10

20

30

40

50

【表 29-3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-メチル-5,6-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.69-6.46 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.42-2.36 (m, 5H), 1.82-1.80 (m, 3H).	518.35
(S)-1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(5-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4-メチル-3-メチレンピロリジン-2-オン		^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.82 - 7.62 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.94 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.03 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	518.35
1-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-4,4-ジメチル-3-メチレンピロリジン-2-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.27 (s, 6H).	532.20
7-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-メチレン-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (1H, d), 8.22 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.60 (1H, dd), 7.44 (1H, d), 7.35-7.27 (2H, m), 7.22-7.10 (3H, m), 5.81 (3H, dd), 3.61 (3H, s), 3.02 (2H, t), 2.90-2.82 (2H, m), 2.40 (3H, s)	489.30

10

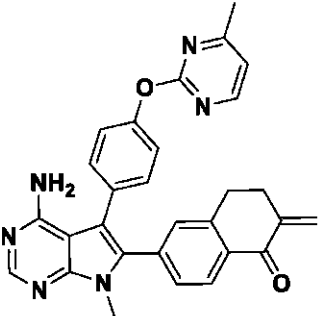
20

30

40

50

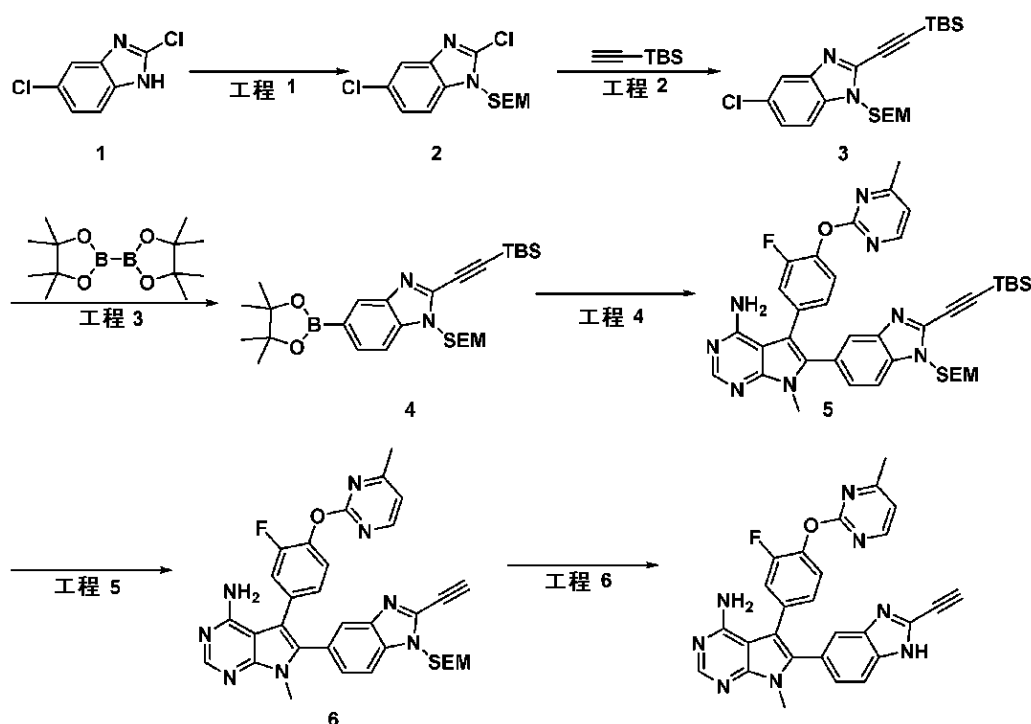
【表 29-4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリジン-6-イル)-2-メチレン-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 3H), 6.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).	489.35

実施例 31

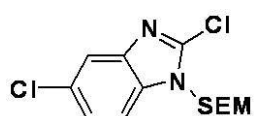
スキーム 28

【化 306】



2, 5-ジクロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化 307】

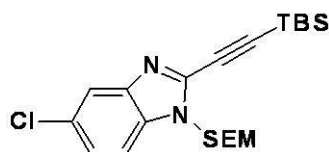


【0444】

工程1: 丸底フラスコに、2, 5-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (1 g、5.4 mmol)、ジメチルホルムアミド (5 mL) および攪拌棒を入れ、NaH (60%、259 mg、6.48 mmol) を添加し、そしてこの溶液を 0°C で 10 分間攪拌した。SEMCl (896 mg、5.4 mmol) を添加し、そしてこの溶液を 0°C で

10時間撹拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた混合物をC18カラムに通して精製した。減圧中で濃縮して、2,5-ジクロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(820mg、48%)を黄色油状物として得た。

2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-5-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
【化308】



10

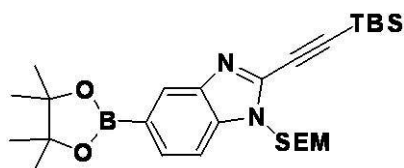
【0445】

工程2：丸底フラスコに、2,5-ジクロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(800mg、1.30mmol)、tert-ブチル(エチニル)ジメチルシラン(274mg、1.96mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (183mg、261 μmol)、 CuI (99mg、0.52mmol)、TEA(395mg、3.09mmol)および撹拌棒を入れた。ジメチルホルムアミド(20mL)を添加し、そしてこの溶液を50℃で2時間撹拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた混合物をC18カラムに通して精製した。減圧中で濃縮して、2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-5-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(500mg、47%)を黄色油状物として得た。

20

2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化309】



30

【0446】

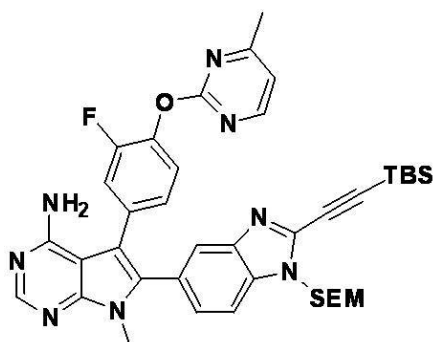
工程3：丸底フラスコに、2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-5-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(480mg、1.14mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(579mg、2.28mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (83mg、114 μmol)、AcOK(335mg、3.42mmol)および撹拌棒を入れた。ジオキサン(10mL)を添加し、そしてこの溶液を90℃で2時間撹拌した。得られた混合物をC18カラムに通して精製した。減圧中で濃縮して、2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(550mg、94%)を白色油状物として得た。

40

6-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

50

【化 3 1 0】



10

【0 4 4 7】

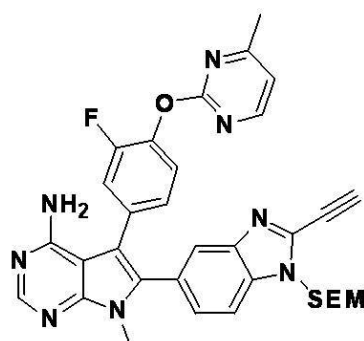
工程 4： 再密封可能な反応バイアルに、2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(480mg、0.86mmol)、5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(273mg、0.57mmol)、Pd(dppf)Cl₂(42mg、57μmol)、K₃PO₄(363mg、1.71mmol)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DME：水=10：1(10mL)を添加し、そしてこの溶液を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をprep-TLCにより精製した。減圧中で濃縮して、6-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(260mg、62%)を黄色非晶質固体として得た。

20

6-(2-エチニル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

30

【化 3 1 1】



40

【0 4 4 8】

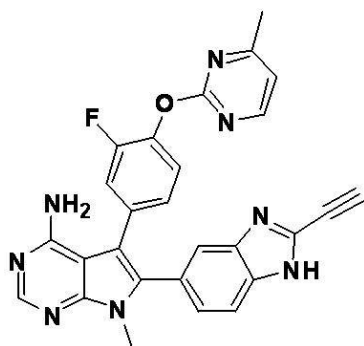
工程 5： 丸底フラスコに、6-(2-エチニル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(240mg、0.33mmol)、THF(4mL)および攪拌棒を入れた。TBAF(1M、0.7mL、0.66mmol)を添加し、そしてこの溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし

50

、DCMで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮した。その残渣を、DCM／MeOH（8：1）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、6-（2-エチニル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）-5-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（100mg、49%）を黄色油状物として得た。

6-（2-エチニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）-5-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化312】



【0449】

工程6：丸底フラスコに、6-（2-エチニル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）-5-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（80mg、852 μmol ）、DCM（4mL）および攪拌棒を入れた。TFA（44mg、0.39mmol）を添加し、そしてこの溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧した。得られた粗製物質をprep-HPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18、30 $\times$ 250，5 μm ；移動相A：水（10MMOL／Lの NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ）、移動相B：ACN；流量：50mL／分；勾配：30B～65Bを8分間；220nm；RT1：7.22）により精製した。凍結乾燥により、6-（2-エチニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）-5-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（22.1mg、35%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

【0450】

実施例31の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表30に図示する。

10

20

30

40

50

【表 30 - 1】

表30. さるなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(2-エチニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.29 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.67 - 7.18 (m, 4H), 7.15 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 4.67 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	491.20
6-(2-エチニル-1,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).	519.25
6-(2-エチニル-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.06 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	505.20
6-(2-エチニル-6-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 9.8, 8.1 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	523.20

10

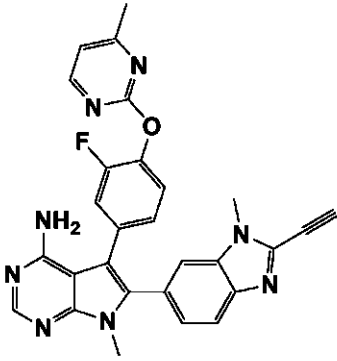
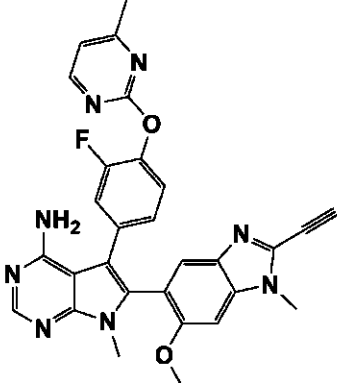
20

30

40

50

【表 3 0 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(2-エチニル-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).	505.20
6-(2-エチニル-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	535.20

実施例 3 2

スキーム 2 9

10

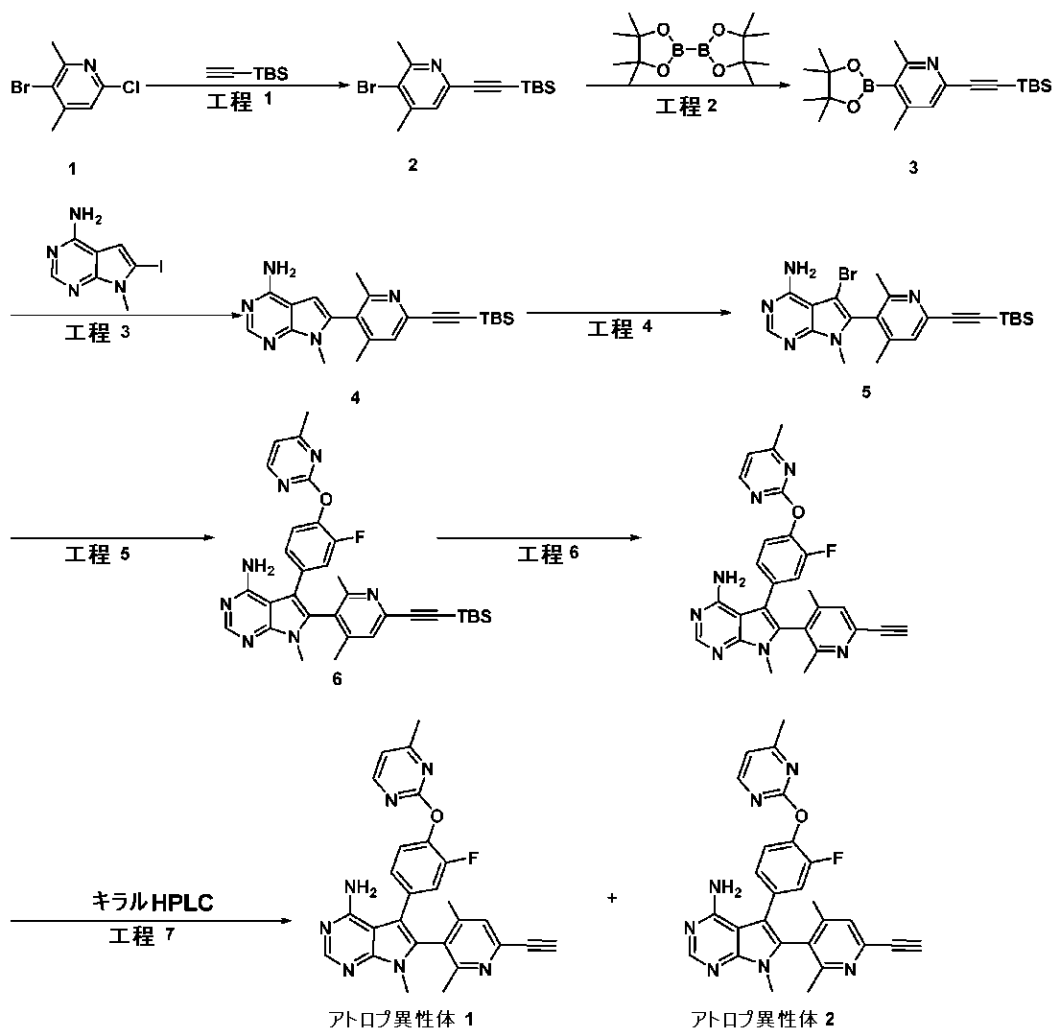
20

30

40

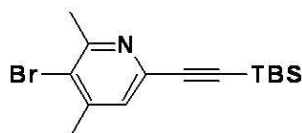
50

【化 3 1 3】



3-ブromo-6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2,4-ジメチルピリジン

【化 3 1 4】

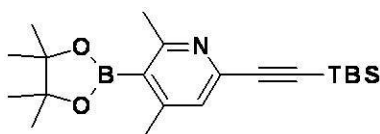


【0 4 5 1】

工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、3-ブromo-6-クロロ-2,4-ジメチルピリジン (8 g、36.2 mmol)、tert-ブチル (エチニル) ジメチルシラン (5.58 g、39.8 mmol)、CuI (1.37 g、7.24 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.54 g、3.62 mmol)、TEA (10.9 g、108 mmol)、ジメチルホルムアミド (100 mL) および撹拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を80℃で2時間撹拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相を合わせ、そしてブラインで3回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートした。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、3-ブromo-6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2,4-ジメチルピリジン (10.0 g、85%) をオフホワイトの油状物として得た。

6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2,4-ジメチル-3-

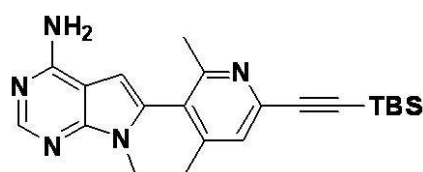
(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン
【化315】



【0452】

工程2： 再密封可能な反応バイアルに、3-ブromo-6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2,4-ジメチルピリジン (9.6 g、29.52 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (14.88 g、59.04 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (2.15 mg、2.95 μmol)、AcOK (8.66 g、88.44 mmol)、ジメチルホルムアミド (150 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で12時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相をブラインで3回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートした。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2,4-ジメチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (2.5 g、27%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2,4-ジメチルピリジン-3-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
【化316】

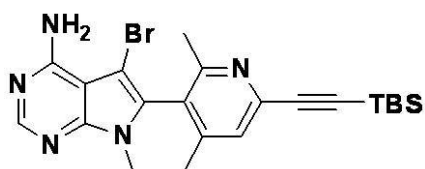


【0453】

工程3： 再密封可能な反応バイアルに、6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2,4-ジメチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (1.3 g、3.49 mmol)、6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (952 mg、3.49 mmol)、ビス(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスファン (125 mg、349 μmol)、パラジウム(1+)2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イルビス(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスファンクロリド (233 mg、349 μmol)、K₃PO₄ (2.2 g、1.05 mmol)、ジオキサン/H₂O (15 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で6時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相をブラインで3回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートした。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2,4-ジメチルピリジン-3-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (500 mg、37%) を黄色非晶質固体として得た。

5-ブromo-6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2,4-ジメチルピリジン-3-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 3 1 7】

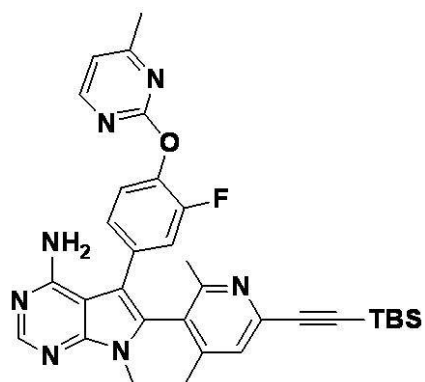


【0 4 5 4】

工程 4： 丸底フラスコに、6- {6- [2- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] -2, 4-ジメチルピリジン-3-イル} -7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (500 mg、1.27 mmol)、NBS (272 mg、1.53 mmol)、ジメチルホルムアミド (20 mL) および攪拌棒を入れた。この溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相をブラインで3回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートした。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (20 gのカラム; ジクロロメタン/メタノールで溶出; 12:1) により精製した。減圧中で濃縮して、5-ブロモ-6- {6- [2- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] -2, 4-ジメチルピリジン-3-イル} -7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (500 mg、88.3%) を赤色非晶質固体として得た。

6- {6- [2- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] -2, 4-ジメチルピリジン-3-イル} -5- {3-フルオロ-4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン

【化 3 1 8】

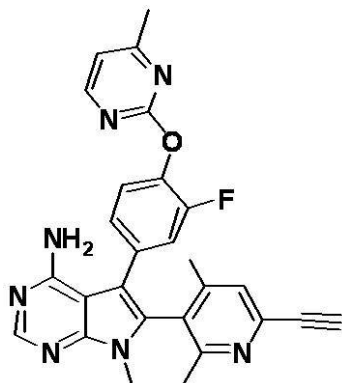


【0 4 5 5】

工程 5： 再密封可能な反応バイアルに、5-ブロモ-6- {6- [2- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] -2, 4-ジメチルピリジン-3-イル} -7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (460 mg、977 μmol)、2- [2-フルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] -4-メチルピリミジン (643 mg、1.95 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (112 mg、97.7 μmol)、K₃PO₄ (621 mg、2.93 mmol)、DME/H₂O (10 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。その有機相をブラインで3回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートした。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、6- {6- [2- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] -2, 4-ジメチルピリジン-3-イル} -5- {3-フルオロ-4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (250 mg、43%) を橙色非晶質固体として得た。

6- (6-エチニル-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル) -5- {3-フルオロ-4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン

【化319】



10

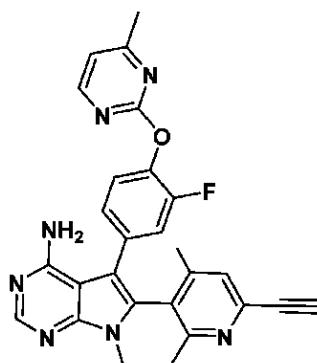
【0456】

工程6： 丸底フラスコに、6- {6- [2- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] -2, 4-ジメチルピリジン-3-イル} -5- {3-フルオロ-4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (230mg、387 μ mol)、CsF (176mg、1.16mmol)、および攪拌棒を入れた。テトラヒドロフラン (8mL) を添加し、そしてこの溶液を50℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC (カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150mm、5 μ m；移動相A：水 (10mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：60mL/分；勾配：20B～45Bを8分間；220nm；RT1：7.12；) により精製した。凍結乾燥により、6- (6-エチニル-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル) -5- {3-フルオロ-4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (100mg、208 μ mol) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

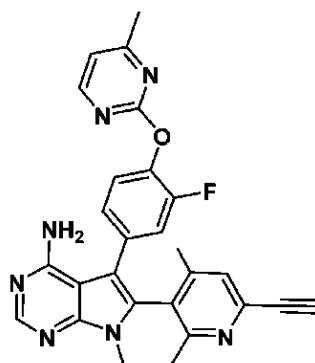
20

6- (6-エチニル-2, 4-ジメチルピリジン-3-イル) -5- {3-フルオロ-4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン

【化320】



ピーク1



ピーク2

30

40

【0457】

工程7： 得られた粗製物質を、prepキラルHPLC (カラム：DZ-CHIRALPAK IF-3、4.6×50mm、3 μ m；移動相A：Hex (0.2%のIPアミン)：(EtOH：DCM=1：1)=75：25) により精製した。凍結乾燥により

50

、6-（6-エチニル-2，4-ジメチルピリジン-3-イル）-5- {3-フルオロ-4- [（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ] フェニル} -7-メチル-7H-ピロロ [2，3-d] ピリミジン-4-アミン（ピーク1）（33.7 mg、70.2 μ mol、33.7%）をオフホワイトの非晶質固体として；6-（6-エチニル-2，4-ジメチルピリジン-3-イル）-5- {3-フルオロ-4- [（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ] フェニル} -7-メチル-7H-ピロロ [2，3-d] ピリミジン-4-アミン（ピーク2）（25 mg、52.1 μ mol、25%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

【0458】

実施例32の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表31に図示する。

10

20

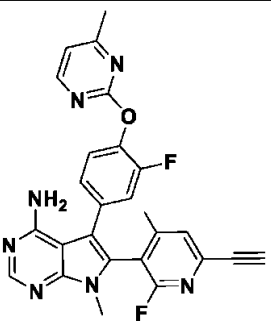
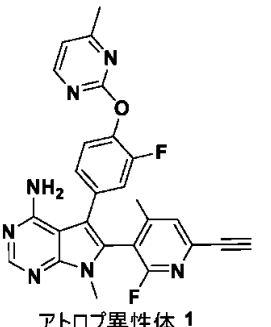
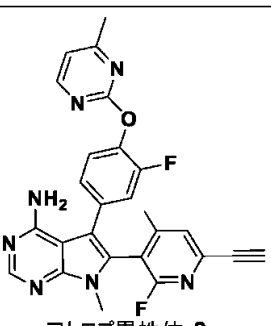
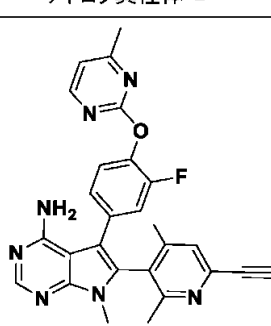
30

40

50

【表 3 1 - 1】

表31. さるなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-2-フル オロ-4-メチルピリジン- 3-イル)-5-(3-フルオロ- 4-((4-メチルピリミジン -2-イル)オキシ)フェニ ル)-7-メチル-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン-4- アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	484.15
6-(6-エチニル-2-フル オロ-4-メチルピリジン- 3-イル)-5-(3-フルオロ- 4-((4-メチルピリミジン -2-イル)オキシ)フェニ ル)-7-メチル-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン-4- アミン	 アトロプ異性体 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.50 (s, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).	484.15
6-(6-エチニル-2-フル オロ-4-メチルピリジン- 3-イル)-5-(3-フルオロ- 4-((4-メチルピリミジン -2-イル)オキシ)フェニ ル)-7-メチル-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン-4- アミン	 アトロプ異性体 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.50 (s, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).	484.15
6-(6-エチニル-2,4-ジ メチルピリジン-3-イル)- 5-(3-フルオロ-4- ((4-メチルピリミジン- 2-イル)オキシ)フェニ ル)-7-メチル-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン-4- アミン		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).	480.15

10

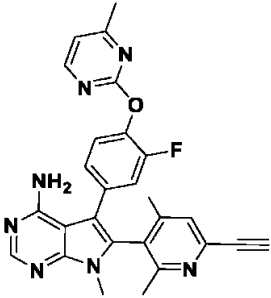
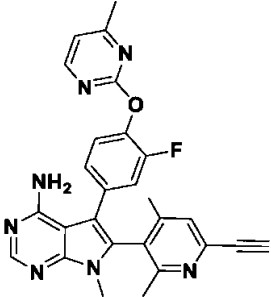
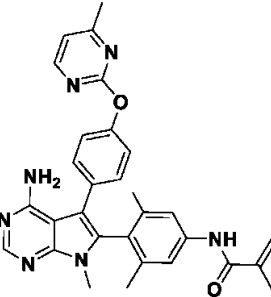
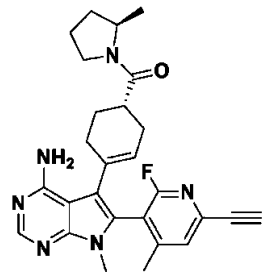
20

30

40

50

【表 3 1 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン	 アトロブ異性体 1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	480.15
6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン	 アトロブ異性体 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 11.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	480.15
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,5-ジメチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.28 - 7.10 (m, 5H), 5.80 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.96 (m, 9H).	520.40
((S)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メタン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.60 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.17 (s, 5H), 1.91-1.80 (s, 5H), 1.62 (s, 1H), 1.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 1.17 - 1.03 (m, 3H).	473.30

実施例 3 3

スキーム 3 0

10

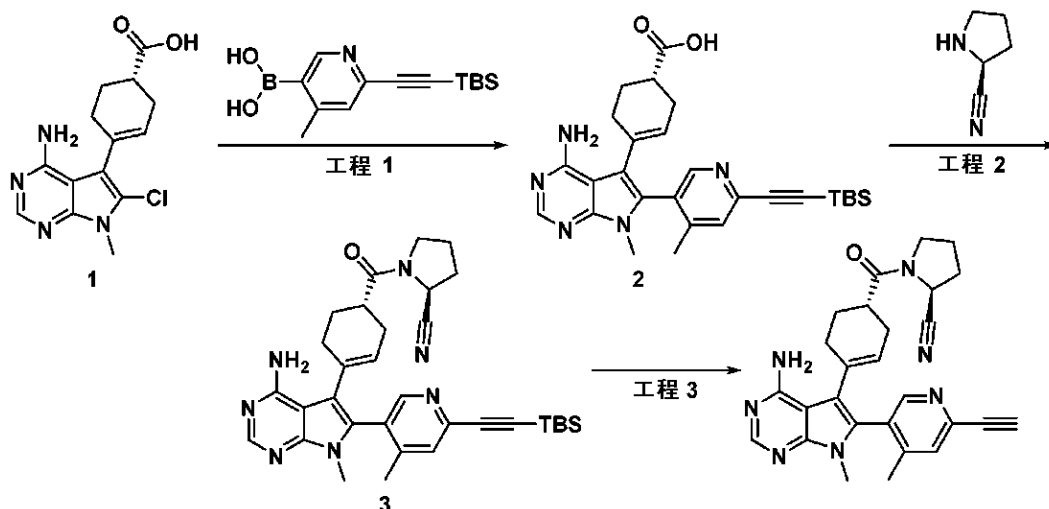
20

30

40

50

【化 3 2 1】

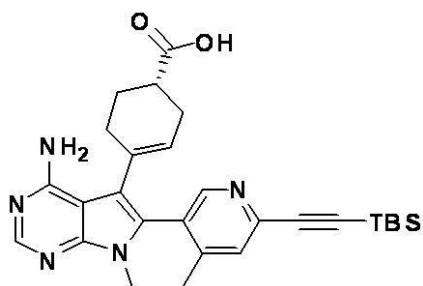


10

(S)-4-(4-amino-6-(6-((tert-butyltrimethylsilyl) ethynyl)-4-methylpyridin-3-yl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)cyclohexanecarboxylic acid

【化 3 2 2】

20



【0 4 5 9】

30

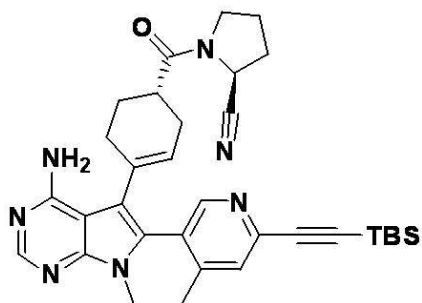
工程 1： 丸底フラスコに、(1S)-4-{4-amino-6-chloro-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}cyclohexanecarboxylic acid (6 g、19.5 mmol)、{6-[2-(tert-butyltrimethylsilyl) ethynyl]-4-methylpyridin-3-yl}boronic acid (10.7 g、39.0 mmol)、Na₂CO₃ (6.19 g、58.4 mmol)、Xphos Pd.G3. (1.65 g、1.95 mmol)、Xphos (928 mg、1.95 mmol)、ジオキサン/H₂O (120 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを 3 回行った。この混合物を 90℃で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、DCM で洗浄し、その濾液を減圧中で濃縮し、次いで得られた粗製物質をコンビフラッシュ（登録商標）（A：水中 0.1% の TFA、B：アセトニトリル）により精製した。減圧中で濃縮して、(1S)-4-(4-amino-6-{6-[2-(tert-butyltrimethylsilyl) ethynyl]-4-methylpyridin-3-yl}-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)cyclohexanecarboxylic acid (6.20 g、63%) を黄色固体として得た。

40

(S)-1-((S)-4-(4-amino-6-(6-((tert-butyltrimethylsilyl) ethynyl)-4-methylpyridin-3-yl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)cyclohexanecarboxylic acid)-2-cyanoethyl

50

【化 3 2 3】

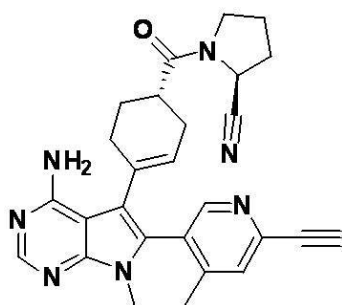


【0 4 6 0】

工程 2： 丸底フラスコに、(1S)-4-(4-アミノ-6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリジン-3-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸 (5 g、9.96 mmol)、(2S)-ピロリジン-2-カルボニトリル (2.86 g、29.8 mmol)、HATU (7.56 g、19.9 mmol)、DMF (100 mL) および攪拌棒を入れた。DIEA (15.0 g、116 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、そしてその水相を EA (300 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (200 g のカラム; ジクロロメタン/メタノールで溶出; 比率=30:1) により精製した。減圧中で濃縮して、(2S)-1-[(1S)-4-(4-アミノ-6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリジン-3-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル (2.80 g、48%) を暗色油状物として得た。

(S)-1-((S)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

【化 3 2 4】



【0 4 6 1】

工程 3： 丸底フラスコに、(2S)-1-[(1S)-4-(4-アミノ-6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリジン-3-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル (2.7 g、4.65 mmol)、THF (10 mL) および攪拌棒を入れた。TBAF (1.21 g、4.65 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で 30 分間攪拌した。この反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、そしてその水相を DCM (100 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュ (移動相 A: Water、移動相 B: ACN) により精製した。得られた粗製物質を HPLC (カラム: Xselect CSH OBD カラム

30×150mm 5μm、n；移動相A：水（0.1%FA）、移動相B：MeOH－HPLC；流量：60mL／分；勾配：20B～45Bを7分間；220nm；RT1：7.13；RT2）により精製した。凍結乾燥により、（2S）－1－〔（1S）－4－〔4－アミノ－6－（6－エチニル－4－メチルピリジン－3－イル）－7－メチル－7H－ピロロ〔2，3－d〕ピリミジン－5－イル〕シクロヘキサ－3－エン－1－カルボニル〕ピロリジン－2－カルボニトリル（520mg、24%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

【0462】

実施例33の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表32に図示する。

【表32】

表32. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(2S)-1-[(1S)-4-[4-アミノ-6-(6-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-5-イル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.88 - 7.64 (m, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.70 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 4.92 - 4.54 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.81 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 2.28 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.13 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.09 - 1.73 (m, 4H), 1.61 (s, 2H).	466.30
(2S)-1-[(1R)-4-[4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-5-イル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (d, <i>J</i> = 25.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.71 (d, <i>J</i> = 28.0 Hz, 1H), 4.71 (dd, <i>J</i> = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.70 - 3.48 (m, 2H), 3.39 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.14 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 5H), 2.06 - 1.83 (m, 4H), 1.72 - 1.58 (m, 2H).	466.20
(2S)-1-[(1S)-4-[4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-5-イル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル]ピロリジン-2-カルボニトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.70 (dt, <i>J</i> = 7.3, 3.2 Hz, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 1H), 3.38 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H), 2.80 (s, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.14 (s, 5H), 2.07 - 1.81 (m, 4H), 1.60 (s, 2H).	466.35

実施例34

スキーム31

10

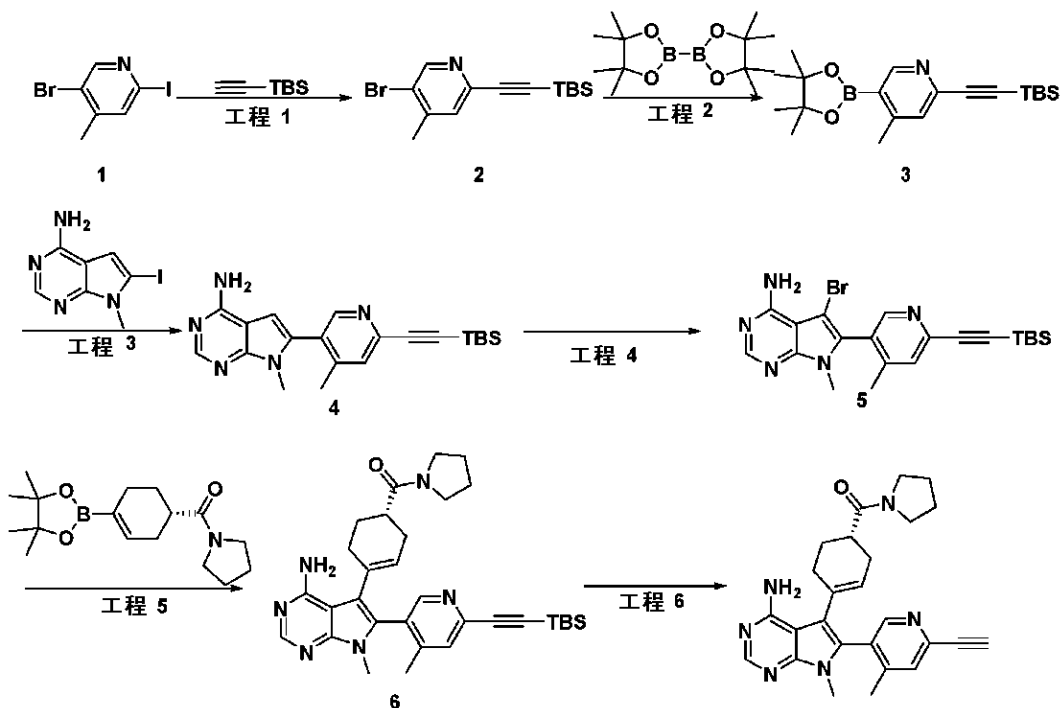
20

30

40

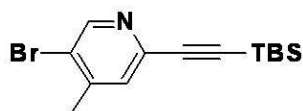
50

【化 3 2 5】



5-ブromo-2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン

【化 3 2 6】

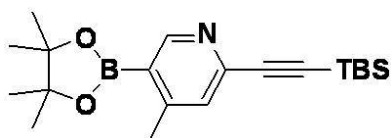


【0 4 6 3】

工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、5-ブromo-2-ヨード-4-メチルピリジン (5.00 g、16.8 mmol)、ジメチルホルムアミド (50 mL)、CuI (1.28 g、6.72 mmol)、Et₃N (8.48 g、84 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.36 g、3.36 mmol)、tert-ブチル (エチニル) ジメチルシラン (2.35 g、16.8 mmol) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを 3 回行った。この混合物を 50℃で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、そしてその水相を EA (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチルで溶出；10：1) により精製した。減圧中で濃縮して、5-ブromo-2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン (4 g、77%) を黄色非晶質固体として得た。

2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン

【化 3 2 7】



【0 4 6 4】

10

20

30

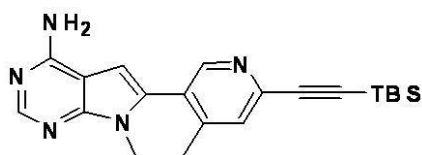
40

50

工程 2： 再密封可能な反応バイアルに、5-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン(3.5 g、11.3 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(3.07 g、12.1 mmol)、AcOK(2.37 g、24.2 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(589 mg、807 μmol)、ジオキサン(40 mL)および攪拌棒を入れその後、排気して窒素でパージすることを3回行い、そしてこの混合物を80℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水(100 mL)で希釈し、そしてその水相をEA(50 mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC(アセトニトリル/水0~50%)により精製した。凍結乾燥により、2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(3.90 g、90%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

6-(6-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化328】

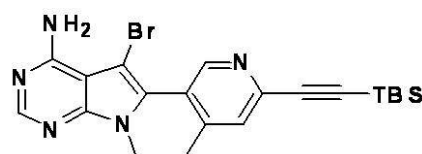


【0465】

工程 3： 再密封可能な反応バイアルに、2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(2.6 g、7.26 mmol)、6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(1.67 g、6.05 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(442 mg、605 μmol)、K₃PO₄(3.83 g、18.1 mmol)、DME:H₂O(10:1, 25 mL)および攪拌棒を入れその後、排気して窒素でパージすることを3回行い、そしてこの混合物を90℃で3時間攪拌した。この反応混合物を水(40 mL)で希釈し、そしてその水相をDCM(40 mL)で3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC(アセトニトリル/水=0~50%)により精製した。凍結乾燥により、6-(6-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(1.6 g、70%)を黄色非晶質固体として得た。

5-ブロモ-6-{6-[2-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン-3-イル]-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン}

【化329】



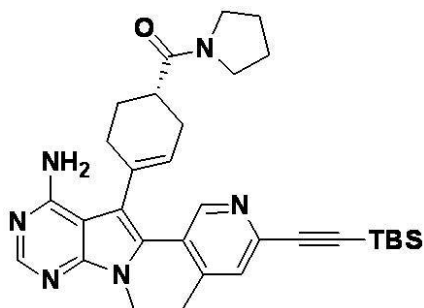
【0466】

工程 4： 丸底フラスコに、6-(6-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(1.6 g、4.24 mmol)、DCM(20 mL)および攪拌棒を入れた。NBS(754.7 mg、4.24 mmol)を添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を飽和NaHSO₃水溶液で、pHが8~9になるま

でクエンチし、DCM (100 mL × 3) で抽出し、その有機相を合わせ、そしてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中でエバポレートし、その残渣をACN (25 mL) で溶解させ、そして濾過し、そのフィルターケーキをACNで洗浄し、減圧下で乾燥させて、5-ブromo-6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリジン-3-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (1.6 g、83%) をオフホワイトの固体として得た。

(S)-(4-(4-アミノ-6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル(ピロリジン-1-イル)メタノン

【化330】

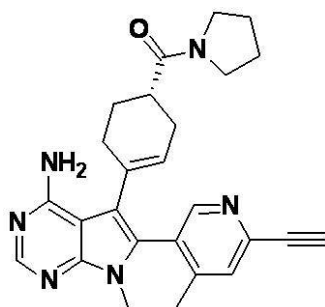


【0467】

工程5：再密封可能な反応バイアルに、5-ブromo-6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリジン-3-イル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (500 mg、1.09 mmol)、DME:H₂O (10:1, 8 mL)、[(4S)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]ボロン酸 (290 mg、1.30 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (79.6 mg、109 μmol)、K₃PO₄ (693 mg、3.27 mmol) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、そしてその水相をEA (30 mL) で3回抽出した。合わせた有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (1 gのカラム; EAで溶出) により精製した。減圧中で濃縮して、6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-4-メチルピリジン-3-イル}-7-メチル-5-[(4S)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (110 mg、18%) を褐色固体として得た。

(S)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル(ピロリジン-1-イル)メタノン

【化331】



【0468】

工程 6 : 再密封可能な反応バイアルに、6- {6- [2- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] -4-メチルピリジン-3-イル} -7-メチル-5- [(4S)-4- (ピロリジン-1-カルボニル) シクロヘキサ-1-エン-1-イル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (100mg、180 μmol)、THF (6mL) および攪拌棒を入れた。TBAF (2.2mL、216 μmol) を添加し、そしてこの混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を水 (20mL) で希釈し、そしてその水相をDCM (20mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで5回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をprep-HPLC (アセトニトリル/水/10mmolのNH₄HCO₃)、流量: 60mL/分; 勾配: 40B~65Bを8分間により精製した。凍結乾燥により、6- (6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル) -7-メチル-5- [(4S)-4- (ピロリジン-1-カルボニル) シクロヘキサ-1-エン-1-イル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (27.6mg、35%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

【0469】

実施例 34の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表33に図示する。

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 1】

表33. さるなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 8.40 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.69 (d, J = 30.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.37 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.68 (p, J = 1.8 Hz, 2H), 2.34 (p, J = 1.9 Hz, 5H), 2.20 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.85 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 2H).	441.35
(S)-(4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.39 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.99 - 5.76 (m, 1H), 3.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.43 (ddt, J = 9.3, 6.4, 3.7 Hz, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.24 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 2.11 (s, 2H), 1.98 (qd, J = 6.4, 2.1 Hz, 2H), 1.90 (td, J = 6.5, 1.4 Hz, 2H), 1.76 (dq, J = 14.4, 6.3 Hz, 2H).	441.35
4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-シクロブチル-2-メトキシベンズアミド		¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 4.48 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 5H), 1.85 - 1.75 (m, 2H).	467.15
6-(6-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) 9.22 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.4, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).	451.15

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-(4-(6-(6-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(ピロリジン-1-イル)メタン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.14 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 20.9, 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.47 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 5H), 3.27 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.26 (t, <i>J</i> = 14.0 Hz, 7H), 1.87 (p, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 3H), 1.50 (td, <i>J</i> = 12.1, 5.7 Hz, 1H).	426.30
(S)-(4-(6-(6-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)(ピロリジン-1-イル)メタン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.14 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 20.9, 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 6.8, 4.7 Hz, 5H), 3.30 (s, 2H), 2.61 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 2.28 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.50 (td, <i>J</i> = 11.9, 5.5 Hz, 1H).	426.30
6-(6-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-5-[(4S)-4-(2-エチニルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (td, <i>J</i> = 6.7, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.74 - 5.64 (m, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.26 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.08 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.63 (m, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.80 (m, 6H), 1.75 - 1.53 (m, 2H).	465.30
6-(6-エチニル-2-メチルピリジン-3-イル)-5-[(4S)-4-[(2R)-2-エチニルピロリジン-1-カルボニル]シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.71 (dd, <i>J</i> = 24.3, 13.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.52 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.97 - 2.60 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 3H), 2.18 (d, <i>J</i> = 46.6 Hz, 3H), 1.92 (dd, <i>J</i> = 39.2, 17.7 Hz, 6H), 1.61 (s, 2H).	465.30

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
((S)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)ピロリジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.00 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.82 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 5H), 1.99 - 1.72 (m, 5H), 1.66 - 1.38 (m, 3H), 1.09 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 3H).	44 1.30
((R)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)ピロリジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)((R)-2-メチルピロリジン-1-イル)メタノン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 1H), 3.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.27 (s, 5H), 2.07 - 1.26 (m, 8H), 1.08 (dd, J = 38.2, 6.3 Hz, 3H).	441.30
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).	452.20
(R)-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-5-(6'-メチル-3'H-スピロ[シクロヘキサ-1,2'-ピロ[2,3-b]ピリジン]-3-エン-4-イル)-7H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.3, 4.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 45.8 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 52.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 3H), 2.98 - 2.62 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.17 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.14 - 1.81 (m, 2H), 1.71 (ddd, J = 19.5, 12.6, 6.6 Hz, 1H).	463.20

10

20

30

40

50

【表 3 3 - 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-5-(6'-メチル-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-フコ[2,3-b]ピリジン]-3-エン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.3, 4.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.64 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.92 - 2.63 (m, 2H), 2.49 - 2.32 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.17 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.13 - 1.81 (m, 2H), 1.70 (td, J = 12.5, 6.8 Hz, 1H).	463.25
(S)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2'-メチルスピロ[シクロヘキサン-1,6'-シクロペンタ[b]ピリジン]-3-エン-7'(5'H)-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.73 (d, J = 62.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.89 - 2.58 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.44 - 2.28 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 2.12 - 1.65 (m, 3H), 1.49 (dd, J = 17.5, 6.5 Hz, 1H).	475.25
(R)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2'-メチルスピロ[シクロヘキサン-1,6'-シクロペンタ[b]ピリジン]-3-エン-7'(5'H)-オン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 31.4 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 62.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.93 - 2.58 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 2.16 - 1.63 (m, 3H), 1.49 (dt, J = 11.4, 6.8 Hz, 1H).	475.30

実施例 3 5
スキーム 3 2

10

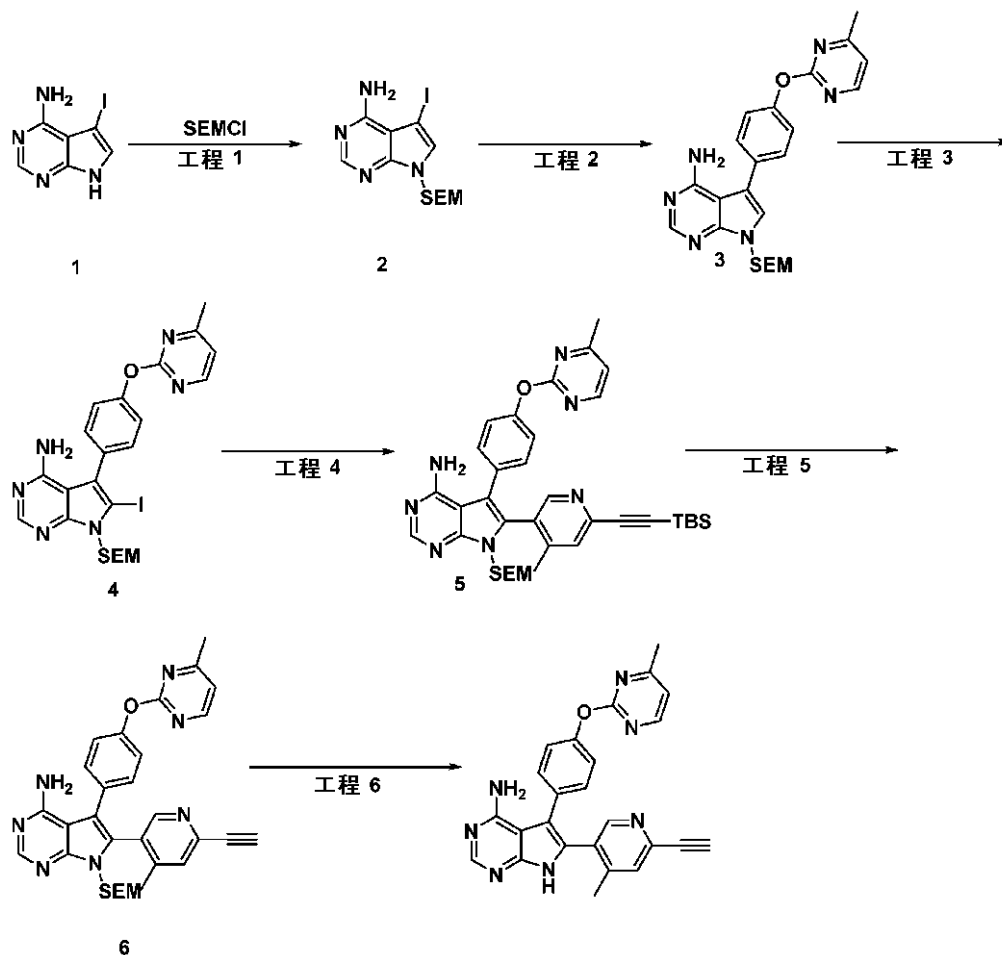
20

30

40

50

【化 3 3 2】



5-ヨード-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 3 3 3】



【0 4 7 0】

工程 1： 丸底フラスコに、5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (2 g、7.69 mmol)、Cs₂CO₃ (7.49 g、23.0 mmol)、および攪拌棒を入れた。ジメチルホルムアミド (40 mL) を添加し、そしてこの溶液を 0℃ で 30 分間攪拌した。次いで、[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン (1.53 g、9.22 mmol) を添加した。この反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、そしてその水相を EA (100 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (50 g のカラム；ジクロロメタン/メタノールで溶出；40/1~30/1) により精製した。減圧中で濃縮して、5-ヨード-7-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (1.60 g、53.2%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-

10

20

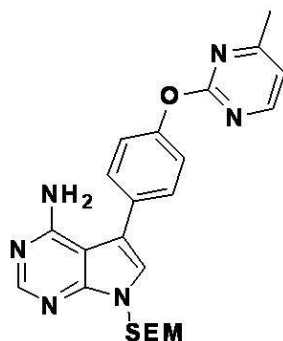
30

40

50

ーアミン

【化 3 3 4】



10

【0 4 7 1】

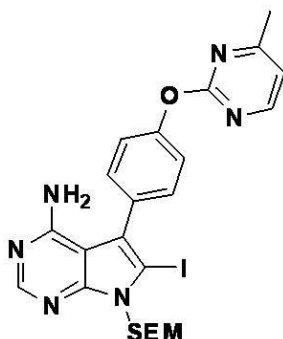
工程 2： 再密封可能な反応バイアルに、5-ヨード-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (1.6 g、4.09 mmol)、4-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ピリミジン；ビス(メタン) (1.54 g、4.49 mmol)、 K_3PO_4 (2.58 g、12.2 mmol)、DME/H₂O (16 mL/2 mL)、Pd(dppf)Cl₂ (298 mg、409 μ mol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (10 mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (80 mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (50 gのカラム；ジクロロメタン/メタノールで溶出；20/1)により精製した。減圧中で濃縮して、5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (1.60 g、87.0%)を橙色非晶質固体として得た。

20

6-ヨード-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

30

【化 3 3 5】



40

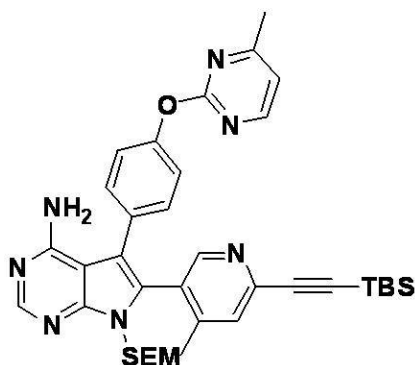
【0 4 7 2】

工程 3： 丸底フラスコに、5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (1.6 g、3.56 mmol)、ヨード(スルファニル)アミン (680 mg、3.91 mmol)、ジクロロメタン (20 mL)および攪拌棒を入れ、次いでTFA (1.02 g、10.6 mmol)を0℃で添加した。この混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を飽和NaHSO₃水溶液で、そのpHが8~9になるまでクエンチし、DCM (100 mL)で3回抽出し、その有機相を合わせ、

50

そして Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（50 gのカラム；ジクロロメタン／メタノールで溶出；15／1）により精製した。減圧中で濃縮して、6-ヨード-5-〔4-〔（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ〕フェニル〕-7-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-アミン（1.40 g、68.5%）を黄色非晶質固体として得た。

6-（6-（（tert-ブチルジメチルシリル）エチニル）-4-メチルピリジン-3-イル）-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-アミン
【化336】



【0473】

工程4： 再密封可能な反応バイアルに、6-ヨード-5-〔4-〔（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ〕フェニル〕-7-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-アミン（400 mg、696 μmol ）、2-〔2-（tert-ブチルジメチルシリル）エチニル〕-4-メチル-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリミジン（274 mg、765 μmol ）、 K_3PO_4 （440 mg、2.08 mmol）、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （50.8 mg、69.6 μmol ）、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。 $\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$ （8 mL／2 mL）を添加し、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を H_2O （3 mL）で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン（50 mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（10 gのカラム；ジクロロメタン／メタノール＝15／1で溶出）により精製した。減圧中で濃縮して、6-〔2-〔2-（tert-ブチルジメチルシリル）エチニル〕-4-メチルピリミジン-5-イル〕-5-〔4-〔（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ〕フェニル〕-7-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-アミン（310 mg、65.5%）を黄色非晶質固体として得た。

6-（6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル）-5-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-アミン

10

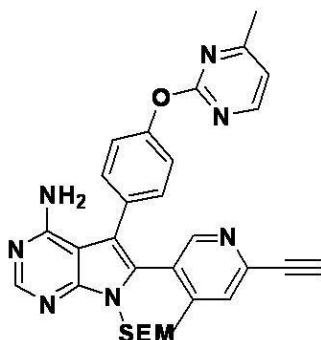
20

30

40

50

【化 3 3 7】



10

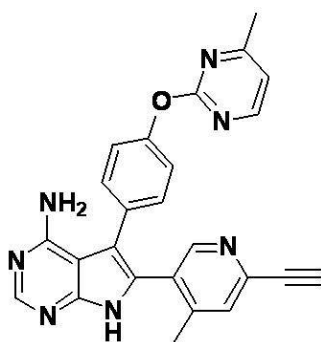
【0474】

工程5： 丸底フラスコに、6-〔6-〔2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル〕-4-メチルピリジン-3-イル〕-5-〔4-〔(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ〕フェニル〕-7-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-4-アミン(290mg、427μmol)、TBAF(133mg、512μmol)、THF(3mL)および攪拌棒を入れた。そしてこの溶液を室温で1時間攪拌した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(20gのカラム;ジクロロメタン/メタノールで溶出;15/1)により精製した。減圧中で濃縮して、6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-5-〔4-〔(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ〕フェニル〕-7-〔〔2-(トリメチルシリル)エトキシ〕メチル〕-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-4-アミン(230mg、95.3%)を黒色非晶質固体として得た。

20

6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 3 3 8】



30

【 0 4 7 5 】

工程 6 : 丸底フラスコに、6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(210mg、372μmol)、および攪拌棒を入れた。TFA/DCM(40mL)を添加し、そしてこの溶液を室温で30分間攪拌した。減圧中での濃縮。MeOH/EDA(20mL)を添加し、そしてこの溶液を室温で10分間攪拌した。減圧中での濃縮。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(5gのカラム;ジクロロメタン/メタノールで溶出;比率=20:1)により精製した。得られた粗製物質をHPLC(カラム:YMC-Actus Triart C18、30×250, 5μm)により精製した。凍結乾燥により、6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-{4-[(4-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(37.0mg、22.9%)をオフホワイトの非晶質固

40

50

体として得た。

【0476】

実施例35の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表34に図示する。

【表34】

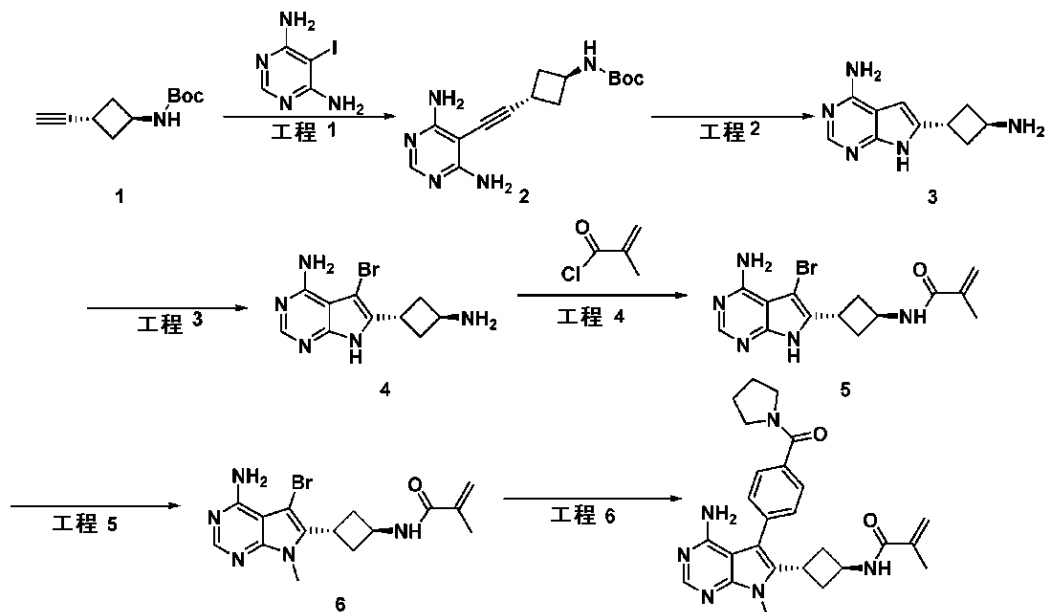
表34. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).	434.25
6-(2-エチニル-4-メチルピリミジン-5-イル)-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 3H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 4H), 7.16 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).	435.25

実施例 3 6

スキーム 3 3

【化 3 3 9】



N-[(1r, 3r)-3-[2-(4, 6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]シクロブチル]カルバミン酸tert-ブチル

10

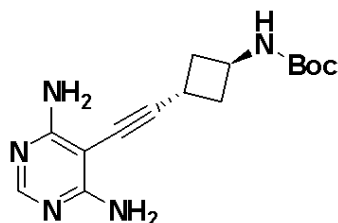
20

30

40

50

【化 3 4 0】



【0 4 7 7】

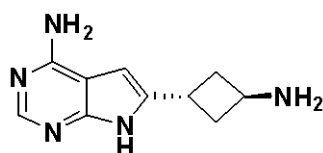
工程 1： 5-ヨードピリミジン-4,6-ジアミン (1.00 g、4.237 mmol) および N-[(1R,3R)-3-エチニルシクロブチル]カルバミン酸 tert-ブチル (0.99 g、5.084 mmol) の DMF (10 mL) 中の攪拌溶液に、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (297.40 mg、0.424 mmol)、CuI (161.39 mg、0.847 mmol)、および TEA (1.29 g、12.711 mmol) を添加した。得られた混合物を 50℃で窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。LCMS は問題なかった。その残渣を、CH₂Cl₂/MeOH (20:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-[(1R,3R)-3-[2-(4,6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]シクロブチル]カルバミン酸 tert-ブチル (600 mg、46.7%) を褐色固体として得た。

10

6-((1R,3R)-3-アミノシクロブチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

20

【化 3 4 1】



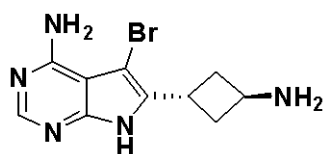
【0 4 7 8】

工程 2： N-[(1R,3R)-3-[2-(4,6-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル]シクロブチル]カルバミン酸 tert-ブチル (600.00 mg、1.978 mmol) の NMP (10 mL) 中の攪拌溶液に、tert-ブトキシカリウム (665.81 mg、5.933 mmol) を添加した。得られた混合物を 100℃で 3 時間攪拌した。LCMS は問題なかった。その残渣を、CH₂Cl₂/MeOH (1:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-[(1R,3R)-3-アミノシクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (300 mg、74.6%) を褐色固体として得た。

30

5-ブロモ-6-[(1R,3R)-3-アミノシクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 3 4 2】



40

【0 4 7 9】

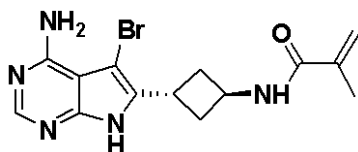
工程 3： 6-[(1R,3R)-3-アミノシクロブチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (300.00 mg、1.476 mmol) の DMF (5 mL) 中の攪拌溶液に、NBS (262.71 mg、1.476 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。LCMS は問題なかった。その残渣を、CH₂Cl₂/MeOH (1:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製

50

して、5-ブロモ-6-[(1*r*, 3*r*)-3-アミノシクロブチル]-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-4-アミン(200mg、48%)を褐色固体として得た。

N-[(1*r*, 3*r*)-3-(4-アミノ-5-ブロモ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-6-イル)シクロブチル]メタクリル-アミド

【化343】



10

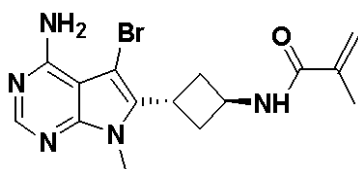
【0480】

工程4： 5-ブロモ-6-[(1*r*, 3*r*)-3-アミノシクロブチル]-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-4-アミン(10.00mg、0.035mmol)およびTEA(10.76mg、0.106mmol)のDCM(1mL)中の攪拌溶液に、塩化メタクリロイル(3.70mg、0.035mmol)を添加した。得られた混合物を-30℃で1時間攪拌した。この反応混合物をセライト(登録商標)のパッドで濾過し、このパッドをDCMで洗浄し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC(アセトニトリル/水/0.1%のギ酸)により精製した。凍結乾燥により、N-[(1*r*, 3*r*)-3-(4-アミノ-5-ブロモ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-6-イル)シクロブチル]メタクリル-アミド(3.00mg、24.5%)を白色非晶質固体として得た。

20

N-[(1*r*, 3*r*)-3-(4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-6-イル)シクロブチル]メタクリルアミド

【化344】



30

【0481】

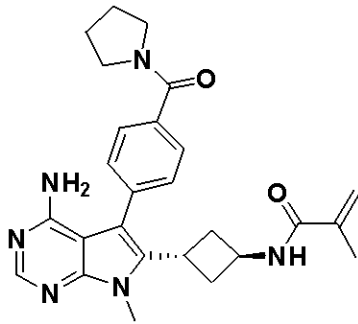
工程5： 2-メチル-N-[(1*r*, 3*r*)-3-[4-アミノ-5-ブロモ-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-6-イル]シクロブチル]プロパ-2-エナミド(60mg、0.171mmol)およびCs₂CO₃(167.46mg、0.514mmol)のDMF(2mL)中の攪拌溶液に、CH₃I(24.32mg、0.171mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、そのフィルターケーキをDMFで洗浄した。この粗製物をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

N-[(1*r*, 3*r*)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7*H*-ピロロ[2, 3-*d*]ピリミジン-6-イル)シクロブチル]メタクリルアミド

40

50

【化 3 4 5】



10

【0 4 8 2】

工程 6： 2-メチル-N-[(1r, 3r)-3-[4-アミノ-5-ブromo-7-メチルピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル]シクロブチル]プロパ-2-エナミド (10.00mg、0.027mmol) および 4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルボロン酸 (7.22mg、0.033mmol) の DMF (1mL) および水 (0.1mL) 中の溶液に、CsF (12.51mg、0.082mmol) および Pd(DtBPF)Cl₂ (1.79mg、0.003mmol) を添加した。その残渣を 90℃で窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水 (10mL) で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (10mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (5g のカラム; ジクロロメタン/メタノール/0.1% のトリエチルアミンで溶出; 比率) により精製した。減圧中で濃縮して、N-[(1r, 3r)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)シクロブチル)メタクリルアミド (3.0mg、24.2%) を白色非晶質固体として得た。

20

【0 4 8 3】

実施例 36 の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表 35 に図示する。

30

40

50

【表 3 5】

表35. さらなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-(4-(3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.05 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.63 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 3.99 (p, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.99 (t, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.48 (s, 2H), 1.03 (s, 2H).	523.64
1-(4-(3-(4-アミノ-5-(3-メトキシ-4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.76 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.05 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2.4 Hz, 2H), 5.63 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 4.03 (p, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.90 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 5H), 3.59 (s, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.97 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.50 (s, 2H), 1.04 (s, 2H).	553.66
N-((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i>)-3-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロブチル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 5.36 - 5.31 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 4H), 2.29 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 4H), 1.88 (dt, <i>J</i> = 11.3, 5.7 Hz, 3H), 1.84 (s, 4H).	459.20

実施例 3 7
スキーム 3 4

10

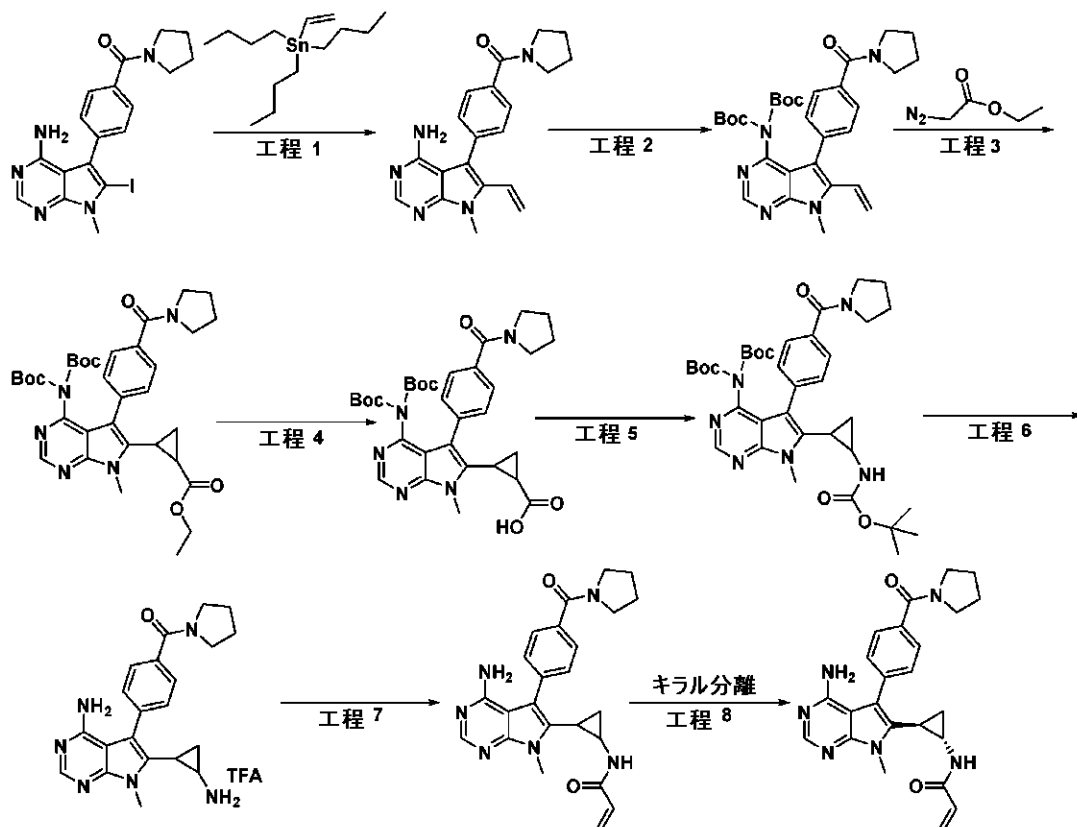
20

30

40

50

【化 3 4 6】

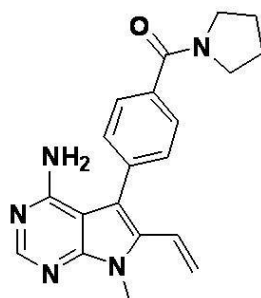


10

20

(4-(4-アミノ-7-メチル-6-ビニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタノン

【化 3 4 7】



30

【0 4 8 4】

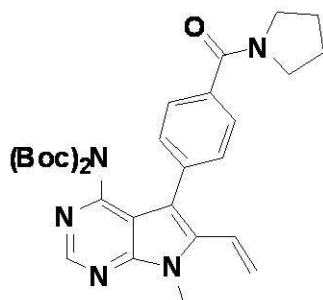
工程 1: 再密封可能な反応バイアルに、6-ヨード-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (1 g、2.23 mmol)、トリブチル(エチニル)スタナン (846 mg、2.67 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (257 mg、223 μmol) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジメチルホルムアミド (20 mL) を添加し、そしてこの混合物を 110℃ で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (20 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、6-エチニル-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (700 mg、90%) を黄色非晶質固体として得た。

40

N-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-N-{6-エチニル-7-メチル-5-

50

〔４－（ピロリジン－１－カルボニル）フェニル〕－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イル}カルバミン酸tert-ブチル
〔化３４８〕



10

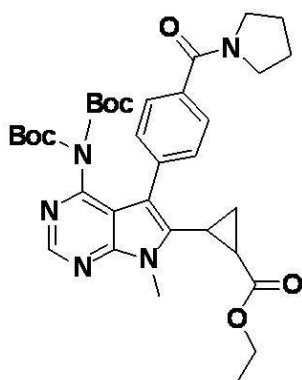
〔０４８５〕

工程２： 丸底フラスコに、６－エテニル－７－メチル－５－〔４－（ピロリジン－１－カルボニル）フェニル〕－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－アミン（７００ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）、ジ炭酸ジ－tert-ブチル（１．７５ｇ、８．０４ｍｍｏｌ）、Et₃N（８１３ｍｇ、８．０４ｍｍｏｌ）、DMA P（２４．５ｍｇ、２０１μｍｏｌ）、ジクロロメタン（２０ｍＬ）および撹拌棒を入れた。この混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン（２０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、N－〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕－N－〔６－エテニル－７－メチル－５－〔４－（ピロリジン－１－カルボニル）フェニル〕－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イル}カルバミン酸tert-ブチル（９９０ｍｇ、８９％）を黄色非晶質固体として得た。

20

２－（４－〔ビス〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕－７－メチル－５－〔４－（ピロリジン－１－カルボニル）フェニル〕－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート

〔化３４９〕



30

〔０４８６〕

工程３： 再密封可能な反応バイアルに、N－〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕－N－〔６－エテニル－７－メチル－５－〔４－（ピロリジン－１－カルボニル）フェニル〕－７Ｈピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン－４－イル}カルバミン酸tert-ブチル（８００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、プロパン酸エチル（１４９ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、５，１０，１５，２０－テトラフェニル－２１Ｈ，２３Ｈ－ポルフィン（１９．６ｍｇ、２９．２μｍｏｌ）、トルエン（１５ｍＬ）および撹拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを３回行った。この反応混合物を１１０℃で２時間撹拌した。この反応混合物をセライト（登録商標）のパッドで濾過し、このパッドをジクロロメタンで洗浄し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラ

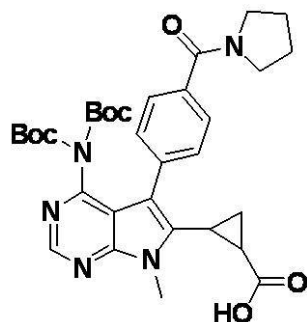
40

50

フィーにより精製した。減圧中で濃縮して、2-(4-{ビス[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(550mg、59%)を黄色非晶質固体として得た。

2-(4-{ビス[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸

【化350】



10

【0487】

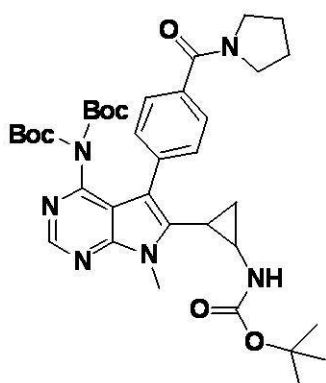
工程4：丸底フラスコに、2-(4-{ビス[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(1.7g、2.68mmol)、MeOH(15mL)および攪拌棒を入れた。NaOH aq.(2M)(15mL)を添加し、そしてこの溶液を室温で2時間攪拌した。そのpHを、HCl aq.(2M)で3~4に調整し、その固体を集め、減圧中で乾燥させて、2-(4-{ビス[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1.30g、80%)をオフホワイトの固体として得た。

20

(tert-ブトキシカルボニル)(6-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロプロピル)-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル

30

【化351】



40

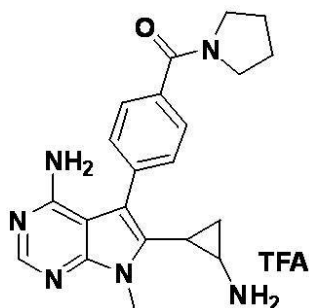
【0488】

工程5：丸底フラスコに、2-(4-{ビス[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(400mg、660μmol)、TEA(73.3mg、726μmol)、DPPA(2.1

50

8 g、7.92 mmol) および撹拌棒を入れた。t-BuOH (10 mL) を添加し、そしてこの溶液を 80 °C で 4 時間撹拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCM で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質を prep-HPLC (アセトニトリル/水/0.1% のギ酸) により精製した。凍結乾燥により、N-[2-(4-{ビス[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロピル]カルバミン酸 tert-ブチル (200 mg、49%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

(4-(4-アミノ-6-(2-アミノシクロプロピル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)フェニル)(ピロリジン-1-イル)メタンオン
【化352】

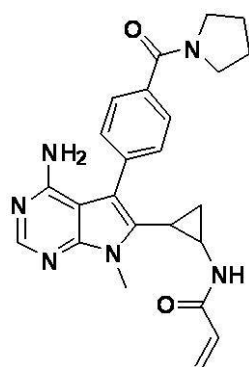


【0489】

工程6：丸底フラスコに、N-[2-(4-{ビス[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロピル]カルバミン酸 tert-ブチル (200 mg、295 μmol) および撹拌棒を入れた。DCM：TFA = 4：(11 mL) を添加し、そしてこの溶液を室温で 1 時間撹拌した。その溶媒を除去し、その粗生成物 (200 mg) をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

N-(2-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロピル)アクリルアミド

【化353】



【0490】

工程7：丸底フラスコに、6-(2-アミノシクロプロピル)-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (200 mg、0.42 mmol)、TEA (213 mg、2.1 mmol)、ジクロロメタン (10 mL) および撹拌棒を入れた。プロパー2-エノイルクロリド (38 mg、0.42 mmol) を 0 °C で添加した。この反応混合物を 0 °C で 0.5 時間撹拌した。その溶媒を除去し、得られた粗製物質を prep-HPLC (カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm 5 μm；移動相A：規定せず、移動相B：規定せず；流量：60 mL/分；勾配：11 B～35 Bを7分間；2

54 nm; RT1: 6.75; RT2: ; 注入体積: mL; 実行数: ;)により精製した。凍結乾燥により、N-(2-{4-アミノ-7-メチル-5-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}シクロプロピル)プロパー-2-エナミド(140 mg、77%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。この物質をキラル分離(カラム: CHIRALPAK IG、2×25 cm, 5 μm; 移動相A: Hex: DCM=3:1(10 mMのNH₃-MeOH)---HPLC、移動相B: EtOH---HPLC; 流量: 20 mL/分; 勾配: 30 B~30 Bを18分間; 220/254 nm; RT1: 7.758; RT2: 10.625; 注入体積: 0.6 mL; 実行数: 10;)に送って、4つのピークのピーク1(16.7 mg)、ピーク2(28.5 mg)、ピーク3(18.1 mg)、ピーク4(28.8 mg)を得た。
【0491】

10

実施例37の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表36に図示する。

20

30

40

50

【表 3 6】

表36. さるなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-((1S,2S)-2-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロピル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 6.50 - 5.89 (m, 3H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.44 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (dq, <i>J</i> = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 2.19 (ddd, <i>J</i> = 9.8, 6.4, 3.8 Hz, 1H), 1.87 (ddq, <i>J</i> = 25.5, 13.0, 6.7, 5.8 Hz, 4H), 1.01 (dt, <i>J</i> = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 0.57 (dt, <i>J</i> = 7.6, 5.7 Hz, 1H).	431.20
N-((1R,2S)-2-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロピル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 5.99 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 5.48 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (td, <i>J</i> = 6.8, 3.0 Hz, 5H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.27 (dt, <i>J</i> = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 1.88 (dp, <i>J</i> = 19.1, 6.7 Hz, 4H), 1.29 - 1.04 (m, 1H), 0.41 (q, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H).	431.20
N-((1R,2R)-2-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロピル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 6.45 - 5.98 (m, 3H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 2.70 (ddd, <i>J</i> = 8.7, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 2.19 (ddd, <i>J</i> = 9.8, 6.4, 3.8 Hz, 1H), 1.89 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.82 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.01 (dt, <i>J</i> = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 0.57 (dt, <i>J</i> = 7.6, 5.7 Hz, 1H).	431.20
N-((1S,2R)-2-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)シクロプロピル)アクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 5.99 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 5.47 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (td, <i>J</i> = 7.0, 3.5 Hz, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.27 (dt, <i>J</i> = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 1.88 (dp, <i>J</i> = 18.9, 6.8 Hz, 4H), 1.16 (td, <i>J</i> = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 0.41 (dt, <i>J</i> = 7.1, 5.5 Hz, 1H).	431.20

実施例 3 8
スキーム 3 5

10

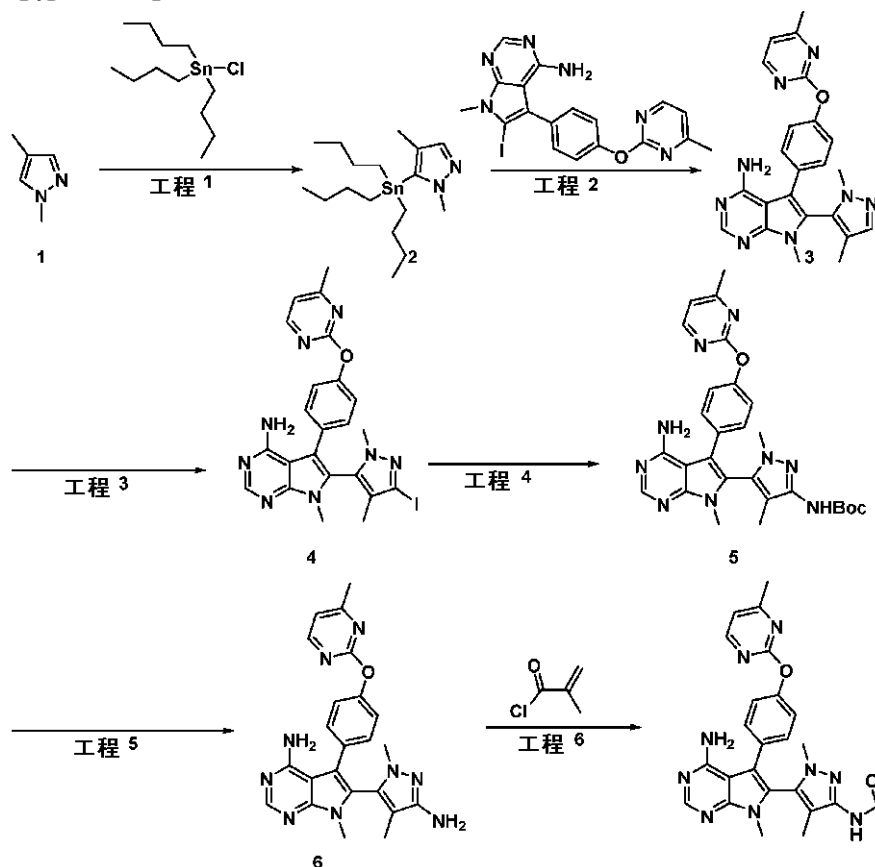
20

30

40

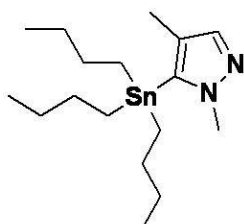
50

【化 3 5 4】



1, 4-ジメチル-5-(トリブチルスタンニル)-1H-ピラゾール

【化 3 5 5】



【0 4 9 2】

工程 1: 1, 4-ジメチルピラゾール (2.00 g、20.805 mmol) の THF (15 mL) 中の溶液に、n-ブチルリチウム溶液 (THF 中 2.5 M、1.07 mL、16.644 mmol) を -78°C で N_2 雰囲気下で滴下により添加した。この反応混合物を -78°C で 30 分間攪拌した。次いで、 Bu_3SnCl (10.16 g、31.207 mmol) の溶液を滴下により添加し、そしてこの混合物をさらに 2 時間攪拌した。この反応を sat. NH_4Cl (100 mL) でクエンチし、次いでこの混合物を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=4:1) により精製して、1, 4-ジメチル-5-(トリブチルスタンニル)ピラゾール (5.6 g、69.9%) を無色油状物として得た。

6-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミン

10

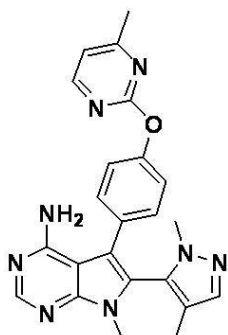
20

30

40

50

【化 3 5 6】



10

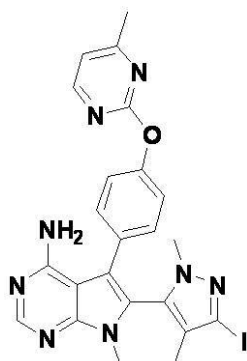
【0 4 9 3】

工程 2： 6-ヨード-7-メチル-5-[4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (1.40 g、3.055 mmol)、1,4-ジメチル-5-(トリブチルスタニル)ピラゾール (2.94 g、7.638 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (353.03 mg、0.306 mmol) およびヨウ化銅 (I) (116.37 mg、0.611 mmol) のトルエン中の溶液/混合物を 110℃で窒素雰囲気下で一晩撹拌した。この反応混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂ (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1×70 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過後、その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を、CH₂Cl₂/MeOH (12:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-(2,4-ジメチルピラゾール-3-イル)-7-メチル-5-[4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (320 mg、24.6%) を明黄色固体として得た。

20

6-(3-ヨード-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 3 5 7】



30

【0 4 9 4】

工程 3： 6-(3-ヨード-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (320 mg、0.75 mmol)、NIS (337 mg、1.50 mmol) およびトリフルオロアセトアルデヒド (368 mg、3.75 mmol) の DCM 中の溶液/混合物を 60℃で 48 時間撹拌した。この反応混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂ (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過後、その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を prep-TLC (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) により精製して、6-(3-ヨード-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-メチル-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-

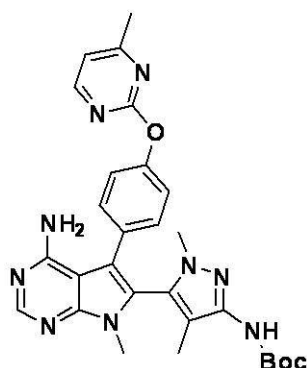
40

50

－d] ピリミジン－4－アミン（171mg、41.3%）を明黄色固体として得た。

（5－（4－アミノ－7－メチル－5－（4－（（4－メチルピリミジン－2－イル）オキシ）フェニル）－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－6－イル）－1,4－ジメチル－1H－ピラゾール－3－イル）カルバミン酸tert－ブチル

【化358】

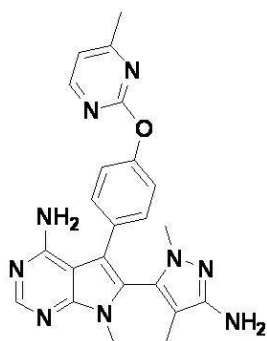


【0495】

工程4： 6－（5－ヨード－2,4－ジメチルピラゾール－3－イル）－7－メチル－5－[4－[（4－メチルピリミジン－2－イル）オキシ]フェニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－アミン（170mg、0.31mmol）、カルバミン酸tert－ブチル（72mg、0.62mmol）、ヨウ化銅（I）（12mg、0.063mmol）、およびカリウムメタンペルオキシ酸カリウム（86mg、0.62mmol）のジオキサン中の溶液／混合物を90℃で窒素雰囲気下で一晩撹拌した。この反応混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂（3×30mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1×30mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣をprep-TLC（CH₂Cl₂/MeOH 10:1）により精製して、N－[5－（4－アミノ－7－メチル－5－[4－[（4－メチルピリミジン－2－イル）オキシ]フェニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン－6－イル）－1,4－ジメチルピラゾール－3－イル]カルバミン酸tert－ブチル（25mg、15%）を無色油状物として得た。

6－（3－アミノ－1,4－ジメチル－1H－ピラゾール－5－イル）－7－メチル－5－（4－（（4－メチルピリミジン－2－イル）オキシ）フェニル）－7H－ピロロ[2,3-d]ピリミジン－4－アミン

【化359】

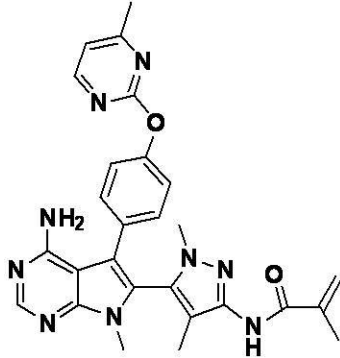


【0496】

工程5： N－[5－（4－アミノ－7－メチル－5－[4－[（4－メチルピリミジン－2－イル）オキシ]フェニル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン－6－イル）－1,4－ジメチルピラゾール－3－イル]カルバミン酸tert－ブチル（25mg、0.046mmol）のHCl（気体）／1,4－ジオキサン（1mL）中の混合物を室温で10分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、5－（4－アミノ－7－メチル－5－[4－[（4－メチルピリミジン－2－イル）オキシ]フェニル]ピロ

ロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -1, 4-ジメチルピラゾール-3-アミン (25 mg、98%) を黄色油状物として得た。

N-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタクリルアミド
【化360】



【0497】

工程6：丸底フラスコに、DCM (2 mL) 中の5-(4-アミノ-7-メチル-5-[4-[(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル] ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-1, 4-ジメチルピラゾール-3-アミン (17 mg、0.039 mmol)、TEA (11.7 mg、0.116 mmol) を0℃で入れ、次いで塩化メタクリロイル (3.62 mg、0.035 mmol) を添加し、2時間撹拌した。得られた粗製物質をprep-HPLC (カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm 5 μm; 移動相A：水 (10 MMOL/LのNH₄HCO₃)、移動相B：ACN; 流量：60 mL/分; 勾配：20 B~45 Bを8分間; 220 nm; RT1：5.78; RT2：; 注入体積：mL; 実行数：;) により精製した。凍結乾燥により、N-[5-(4-アミノ-7-メチル-5-[4-[(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル] ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-1, 4-ジメチルピラゾール-3-イル]-2-メチルプロパー-2-エナミド (2.1 mg、10.7%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

【表37】

表37. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(5-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.44 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.26 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 6.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	510.25

実施例 39

スキーム 36

10

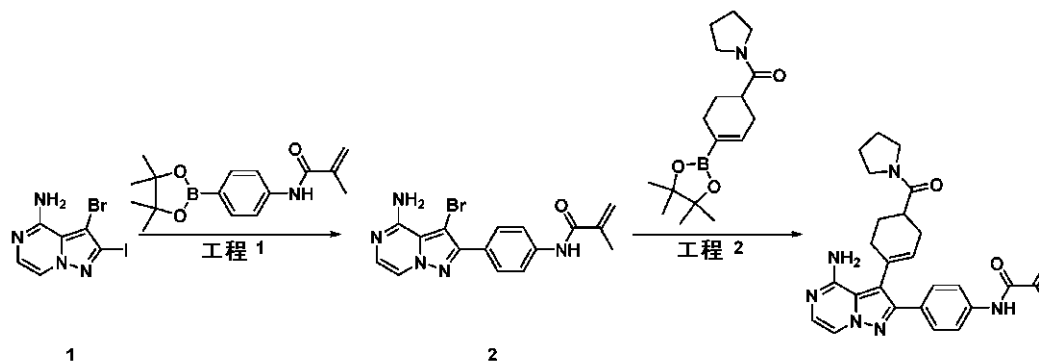
20

30

40

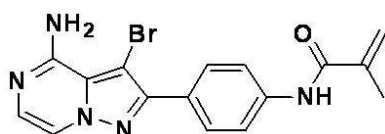
50

【化 3 6 1】



N-(4-(4-アミノ-3-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)フェニル)メタクリル-アミド

【化 3 6 2】

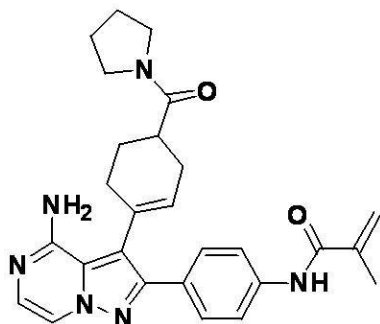


【 0 4 9 8 】

丸底フラスコに、3-ブromo-2-ヨードピラゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-4-アミン (1 g、2.95 mmol)、2-メチル-N-〔4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル〕プロパー-2-エナミド (1.26 g、4.42 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (215 mg、295 μmol)、K₃PO₄ (1.87 g、8.85 mmol)、ジオキサン (15 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。この反応混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、そしてDCM (40 mL×3) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中でエバポレートした。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-(4-(4-アミノ-3-ブromoピラゾロ〔1, 5-a〕ピラジン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド (860 mg、78.8%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

N-((4-(4-amino-3-(4-(pyrrolidin-1-carbonyl)cyclohexyl)-1-en-1-yl)pyrazole[1,5-a]pyridin-2-yl)phenyl)methacrylamide

【化 3 6 3】



【 0 4 9 9 】

丸底フラスコに、N-（4-〔4-アミノ-3-ブロモピラゾロ〔1, 5-a〕ピラジ
ン-2-イル〕フェニル）-2-メチルプロパ-2-エナミド（100mg、268μm
ol）、1-〔4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-
2-イル）シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル〕ピロリジン（112mg、402

μmol)、 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (17.4 mg、26.8 μmol)、 CsF (122 mg、804 μmol)、 $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (10:1、5 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でバージすることを3回行った。この反応混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水(20 mL)で希釈し、そして DCM (10 mL×3)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてエバポレートした。その残渣を prep-HPLC (カラム: Xselect CSH OBD カラム 30×150 mm 5 μm 、n; 移動相 A: 水 (0.1% FA)、移動相 B: ACN ; 流量: 60 mL/分; 勾配: 28 B~60 Bを8分間; 220/254 nm; $\text{RT}1$: 6.55; $\text{RT}2$) により精製した。凍結乾燥により、化合物 (25 mg、13%) を白色非晶質固体として得た。

10

【0500】

実施例39の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表38に図示する。

20

30

40

50

【表 38 - 1】

表38. さるなる例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-3-(4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.46 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 4H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 5.83 - 5.78 (m, 1H), 5.55 - 5.50 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.04 (dd, <i>J</i> = 1.7, 0.9 Hz, 3H).	478.20
N-(4-(4-アミノ-3-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 11.1, 8.2 Hz, 4H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.65 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.56 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.03 (s, 4H), 1.97 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H).	467.20
(S)-N-(4-(4-アミノ-3-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 4H), 7.22 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.49 (q, <i>J</i> = 8.7, 7.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.20 - 1.70 (m, 11H).	471.25
(R)-N-(4-(4-アミノ-3-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 4H), 7.22 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.49 (q, <i>J</i> = 8.7, 7.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.20 - 1.70 (m, 11H).	471.25
N-(4-(4-アミノ-3-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)フェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 4H), 7.22 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.49 (q, <i>J</i> = 8.7, 7.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.20 - 1.70 (m, 11H).	471.25

10

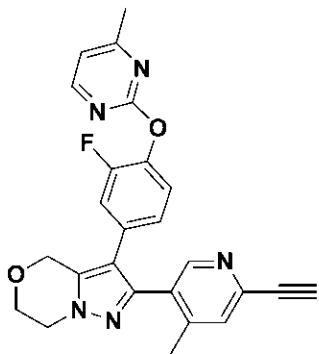
20

30

40

50

【表 3 8 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
2-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-3-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.7, 2.1 Hz, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.27 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).	442.15

10

実施例 4 0
スキーム 3 7

20

30

40

50

工程1： 2-クロロ-4-メチルピリミジン（5.00 g、1.2当量、38.80 mmol）および4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノール（7.10 g、32.30 mmol）のDMF（30.0 mL）中の溶液に、t-BuOK（7.24 g、2.0当量、77.6 mmol）を少しずつ添加し、この溶液を120℃で12時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、そして水（50.0 mL）で希釈し、次いでEtOAc（30.0 mL×3）で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc

c = 10 / 1 ~ 4 / 1) により精製した。4-メチル-2-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] ピリミジン (2.90 g、収率 22.9%) を混合物として得た。これをさらに精製せずに次の工程に使用する。

4-クロロ-5-ヨード-7-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン

【0502】

工程2: 4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン (5.00 g、17.80 mmol) のDMF (20.0 mL) 中の溶液に、NaH (1.06 g、1.5当量、26.70 mmol、純度 60%) を添加し、得られた混合物を 25℃で 0.5時間攪拌し、次いで SEMCL (3.85 g、1.3当量、23.14 mmol) を添加した。この反応混合物を 25℃で 12時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 4/1) により精製した。4-クロロ-5-ヨード-7-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン (3.90 g、収率 53.4%) を白色固体として得た。

5-ヨード-7-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-4-アミン

【0503】

工程3: 4-クロロ-5-ヨード-7-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン (3.90 g、9.51 mmol) のジオキサン (15.0 mL) および NH₃ · H₂O (15.0 mL、15.8当量、150.26 mmol、純度 25%) 中の溶液をオートクレーブ内で 130℃で 19時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 4/1 ~ 2/1) により精製した。5-ヨード-7-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (3.50 g、収率 94.3%) を白色固体として得た。

5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-4-アミン

【0504】

工程4: 5-ヨード-7-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (2.58 g、6.62 mmol)、4-メチル-2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ) ピリミジン (2.90 g、1.4当量、9.27 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (764.0 mg、0.1当量、0.66 mmol)、K₃PO₄ (3.50 g、2.5当量、16.55 mmol) のジオキサン (30.0 mL) および H₂O (10.0 mL) 中の溶液を 80℃で 5時間攪拌した。この反応物を冷却し、そして濾過し、その濾液を濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1/1 ~ 0/1) により精製した。5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (1.70 g、収率 57.4%) を黄色油状物として得た。

6-ブromo-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-4-アミン

【0505】

工程5: 5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (1.60 g、3.56 mmol) のDMF (30.0 mL) 中の溶

10

20

30

40

50

液に、NBS (695.0 mg、1.1 当量、3.92 mmol) を少しずつ添加した。この反応物を 25℃で 0.5 時間攪拌した。次いで、この反応物を濃縮し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 4/1 ~ 2/1) により精製した。生成物である 6-ブロモ-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (1.20 g、収率 64.1%) を明黄色固体として得た。

5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-カルボン酸メチル
【0506】

工程 6: 5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-カルボン酸 (15.00 g、63.40 mmol) の MeOH (50.0 mL) 中の溶液に、SOCl₂ (11.30 g、1.5 当量、95.10 mmol) を 0℃でゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を 70℃まで加熱し、そしてこの温度で 6 時間維持した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 5/1) により精製し、5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-カルボン酸メチル (12.00 g、収率 75.9%) を無色油状物として得た。

(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル) メタノール
【0507】

工程 7: 5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-カルボン酸メチル (11.5 g、45.90 mmol) の THF (100.0 mL) 中の溶液に、LiBH₄ (1.49 g、1.5 当量、68.85 mmol) を 0℃でゆっくりと添加した。得られた溶液を 25℃まで温め、そしてこの温度で 2 時間攪拌し、その後、MeOH によりクエンチした。この反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 3/1) により精製した。(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル) メタノール (6.70 g、収率 65.6%) を白色固体として得た。

5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-クロロピリジン
【0508】

工程 8: (5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル) メタノール (1.00 g、4.49 mmol)、PPh₃ (1.76 g、1.5 当量、6.73 mmol) および CBr₄ (2.23 g、1.5 当量、6.73 mmol) の DCM (15.0 mL) 中の溶液を 0℃で 0.5 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 20/1 ~ 10/1) により精製した。5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-クロロピリジン (1.20 g、収率 93.7%) を無色油状物として得た。

2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル) メチル] プロパン二酸 1,3-ジメチル
【0509】

工程 9: NaH (1.07 g、1.1 当量、26.95 mmol、純度 60%) を乾燥 THF (70.0 mL) に 0℃で懸濁させ、そしてマロン酸ジメチル (3.23 g、1.0 当量、24.50 mmol) の溶液で滴下により処理した。25℃で 30 分間攪拌した後に、5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-クロロピリジン (7.00 g、24.50 mmol) の乾燥 THF (10.0 mL) 中の溶液を添加し、そして攪拌をさらに 2 時間続けた。この反応混合物を水 (1.0 mL) によりクエンチし、そして減圧下で濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 1/0 ~ 10/1) により精製した。2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル) メチル] プロパン二酸 1,3-ジメチル (5.80 g、収率 70.3%) を白色固体として得た。

3-(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル) プロパン酸メチル
【0510】

工程 10: 2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル) メチル] プロパン二酸 1,3-ジメチル (5.3 g、15.70 mmol)、NaCl (912.0 mg、

10

20

30

40

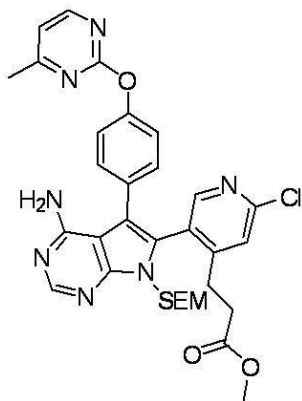
50

1.0当量、15.70mmol) およびH₂O (563.0mg、2.0当量、31.40mmol) のDMSO (80.0mL) 中の溶液を160℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、この反応混合物をEtOAc (70.0mL) に注いだ。得られた溶液をH₂O (500.0mL)、ブライン (300.0mL) で洗浄し、無水MgSO₄ で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=20/1~10/1) により精製した。3-(5-ブromo-2-クロロピリジン-4-イル) プロパン酸メチル (2.60g、収率59.9%) を無色油状物として得た。

3-[2-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-4-イル] プロパン酸メチル
【0511】

工程11: 3-(5-ブromo-2-クロロピリジン-4-イル) プロパン酸メチル (1.00g、3.59mmol)、BPD (1.09g、1.2当量、4.30mmol)、KOAc (1.05g、3.0当量、10.77mmol) およびPd(dppf)Cl₂ (525.0mg、0.2当量、0.72mmol) のジオキサン (20.0mL) 中の溶液をN₂下で70℃で12時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=20/1~10/1) により精製した。3-[2-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-4-イル] プロパン酸メチル (0.90g、収率77.5%) を白色固体として得た。

3-[5-(4-アミノ-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル] プロパン酸メチル
【化365】

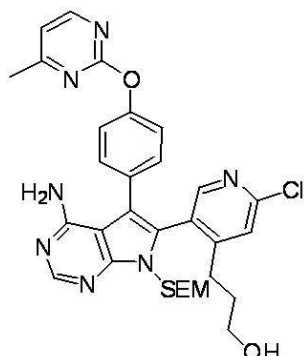


【0512】

工程12: 6-ブromo-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (550.0mg、1.04mmol)、3-[2-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-4-イル] プロパン酸メチル (403.0mg、1.2当量、1.24mmol)、Pd[Pd(t-Bu)₃]₂ (106.0mg、0.2当量、0.21mmol) およびCsF (521.0mg、3.3当量、3.43mmol) のTHF (20.0mL) およびH₂O (20.0mL) 中の溶液をN₂下で50℃で12時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (MeOH/EtOAc=0/1~1/10) により精製した。3-[5-(4-アミノ-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル] プロパン酸メチル (420.0mg、収率62.4%) を褐色固体として得た。

3-[5-(4-アミノ-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル]プロパン-1-オール

【化366】



10

【0513】

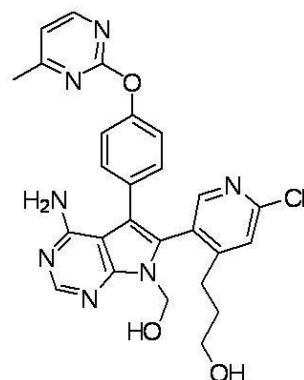
工程13: LiBH_4 (20.1mg、3.0当量、927.0mmol) を、3-[5-(4-アミノ-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル]プロパン酸メチル (200.0mg、309.0 μmol) のTHF (15.0mL) およびMeOH (24.7mg、2.0当量、618.0mmol) 中の溶液にゆっくりと添加した。この反応混合物を25℃で2時間攪拌し、その後、MeOH (0.2mL) によりクエンチし、この反応混合物を濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=1/0~10/1) により精製した。3-[5-(4-アミノ-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル]プロパン-1-オール (180.0mg、収率94.2%) を白色固体として得た。

20

3-{5-[4-アミノ-7-(ヒドロキシメチル)-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-2-クロロピリジン-4-イル}プロパン-1-オール

30

【化367】



40

【0514】

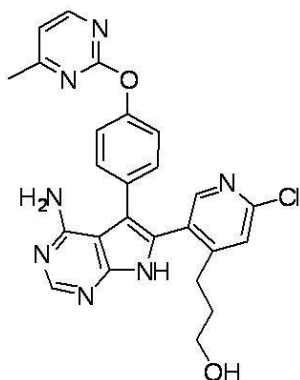
工程14: 3-[5-(4-アミノ-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル]プロパン-1-オール (190.0mg、307.0 μmol) のDCM (15.0mL) およびTFA (6.0mL) 中の溶液を25℃で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下

50

で濃縮した。3- {5- [4-アミノ-7- (ヒドロキシメチル) -5- {4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル] -2-クロロピリジン-4-イル} プロパン-1-オール (155.0 mg、収率97.4%) を無色油状物として得た。これをさらに精製せずに次の工程に使用し得る。

3- [5- (4-アミノ-5- {4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2-クロロピリジン-4-イル] プロパン-1-オール

【化368】



10

20

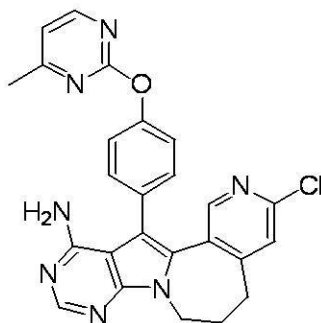
【0515】

工程15: 3- {5- [4-アミノ-7- (ヒドロキシメチル) -5- {4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル] -2-クロロピリジン-4-イル} プロパン-1-オール (155.0 mg、299.0 μmol) のTHF (15.0 mL) およびTEA (6.0 mL) 中の溶液を25℃で2時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=1/0~10/1) により精製した。3- [5- (4-アミノ-5- {4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2-クロロピリジン-4-イル] プロパン-1-オール (120.0 mg、収率82.7%) を白色固体として得た。

30

3-クロロ-13- (4- ((4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル) -6, 7-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-c] ピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-a] アゼピン-12-アミン

【化369】



40

【0516】

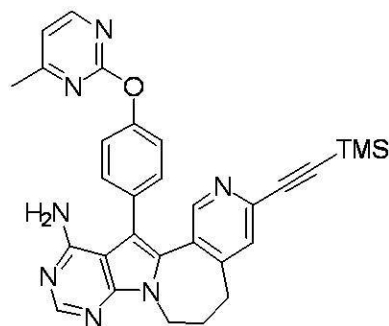
工程16: 3- [5- (4-アミノ-5- {4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2-クロロピリジン-4-イル] プロパン-1-オール (180.0 mg、368.0 μmol)、PPh₃ (193.0 mg、2.0当量、736.0 μmol) およびDIAD (148.0 mg、2.0当量、736.0 μmol) のTHF (5.0 mL) 中の溶液をN₂下で25℃で12時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、その残渣をカラムクロマト

50

グラフィー（DCM/MeOH=20/1～10/1）により精製した。3-クロロ-13-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン（90.0mg、収率52.3%）を白色固体として得た。

13-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-3-（（トリメチルシリル）エチニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン

【化370】



10

【0517】

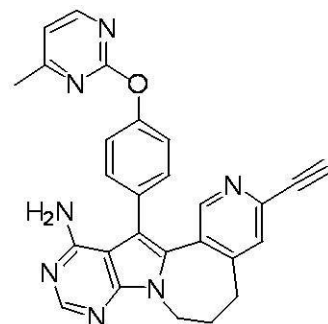
工程17： 3-クロロ-13-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン（100.0mg、212.0μmol）、トリメチルシリルアセチレン（Trimethylsilylacetylene）（171.0mg、8.2当量、1.74mmol）、Pd(PPh₃)₂Cl₂（61.7mg、0.4当量、84.8μmol）、PPh₃（45.9mg、0.8当量、169.6μmol）、CuI（33.5mg、0.8当量、169.6μmol）およびEt₃N（443.0mg、20.0当量、4.24mmol）の2-Me-THF（4.0mL）中の溶液をN₂下で90℃で12時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=10/0～10/1）により精製した。13-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-3-（（トリメチルシリル）エチニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン（120.0mg、粗製収率107%）を褐色混合物として得た。これをさらに精製せずに次の工程に使用し得る。

20

30

3-エチニル-13-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン

【化371】



40

【0518】

工程18： 13-（4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-3-（（トリメチルシリル）エチニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]

50

c] ピリミド [5', 4' : 4, 5] ピロロ [1, 2-a] アゼピン-12-アミン (100.0 mg、188.0 μmol) の THF (20.0 mL) 中の溶液に、TBAF の THF 中の溶液 (376.0 μL 、2.0 当量、376.0 mol) を添加した。得られた混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を *pre* *p*-HPLC ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) により精製した。3-エチニル-13-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3, 4-c] ピリミド [5', 4' : 4, 5] ピロロ [1, 2-a] アゼピン-12-アミン (2.6 mg、収率 3.0%) を白色固体として得た。

【表 39】

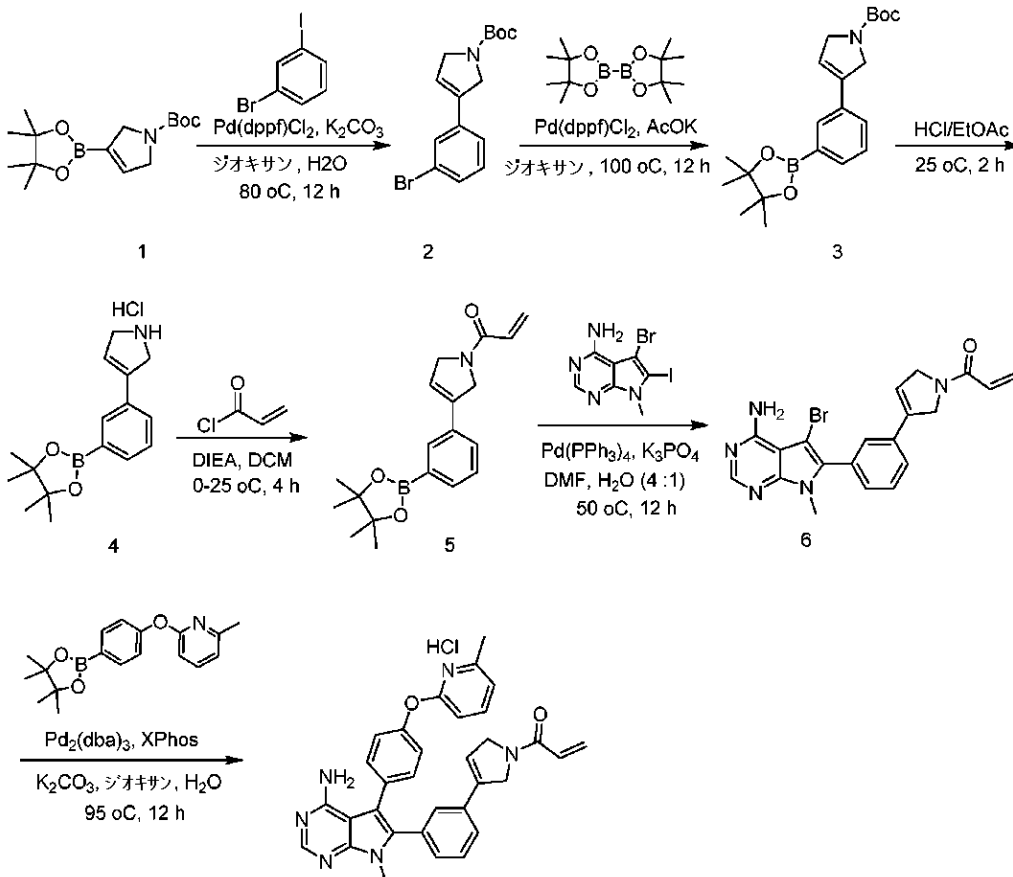
表39. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
3-エチニル-13-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c]ピリミド [5',4':4,5]ピロロ [1,2-a]アゼピン-12-アミン		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.41-8.36 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.36 (m, 2H).	460.3.

実施例 41

スキーム 38

【化 372】



10

20

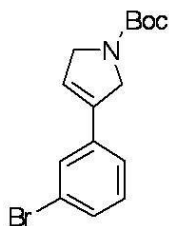
30

40

50

3- (3-ブロモフェニル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル

【化373】



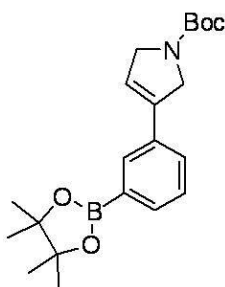
10

【0519】

工程1: 1-ブロモ-3-ヨードベンゼン (956.0mg、3.4mmol)、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル (500.0mg、1.7mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (123.0mg、169.0μmol) およびK₂CO₃ (466.0mg、3.4mmol) のジオキサン (20.00mL) およびH₂O (4.0mL) 中の混合物をN₂保護下で80℃で12時間攪拌した。この混合物を濃縮して残渣を得、これを酢酸エチル (50mL) およびH₂O (30mL) に溶解させた。その水層を分離し、そして酢酸エチル (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中の酢酸エチル=0%~11%) により精製して、生成物である3-(3-ブロモフェニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル (450.0mg、収率82.2%) を黄色油状物として得た。

20

3-[3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル
【化374】



30

【0520】

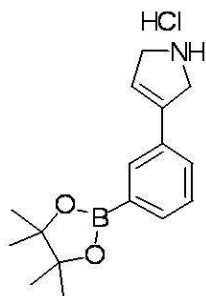
工程2: 3-(3-ブロモフェニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル (450.0mg、1.4mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (700.0mg、2.8mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (101.0mg、138.0μmol) およびAcOK (202.0mg、2.1mmol) のジオキサン (20.00mL) 中の混合物をN₂保護下で100℃で12時間攪拌した。この混合物を濃縮して残渣を得、これを酢酸エチル (50mL) およびH₂O (30mL) に溶解させた。その水層を分離し、そして酢酸エチル (30mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中の酢酸エチル=0%~12%) により精製して、生成物である3-[3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル (450.0

40

50

mg、収率 87.8%) を黄色油状物として得た。

3-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール塩酸塩
【化375】



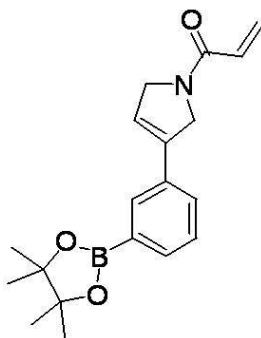
10

【0521】

工程3: 3-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル (450.0 mg、1.2 mmol) を HCl/EtOAc (6.00 mL、4 M) に添加した。この混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。この混合物を濃縮して、3-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール塩酸塩 (372.0 mg、収率 100%) を黄色油状物として得た。

20

1-{3-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル}プロパー-2-エン-1-オン
【化376】



30

【0522】

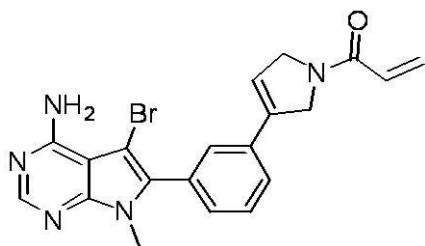
工程4: DCM (3.00 mL) 中のプロパー-2-エノイルクロリド (140.0 mg、1.6 mmol) を、3-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール塩酸塩 (372.0 mg、1.2 mmol) および DIEA (1.04 mL、6.0 mmol) の DCM (12.00 mL) 中の混合物に 0℃ で添加した。この混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。この混合物を DCM (20 mL) で希釈し、sat. NaHCO₃ (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中の酢酸エチル = 0% ~ 45%) により精製して、生成物である 1-{3-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル}プロパー-2-エン-1-オン (210.0 mg、収率 53.8%) を黄色油状物として得た。

40

1-[3-(3-{4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}フェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]

50

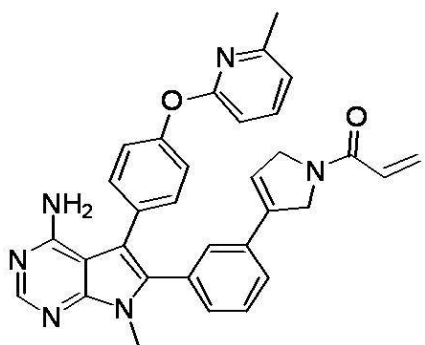
プロパー-2-エン-1-オン
【化377】



【0523】

工程5： 1- {3- [3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル} プロパー-2-エン-1-オン (210.0mg、645.0 μmol)、5-ブromo-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (250.0mg、709.0 μmol)、Pd (PPh₃)₄ (74.4mg、64.5 μmol) および K₃PO₄ (271.0mg、1.28mmol) のDMF (16.00mL) および H₂O (4.00mL) 中の混合物を N₂ 保護下で 50℃で 12時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (30mL) で希釈し、H₂O (20mL×3)、ブライン (15mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中のメタノール=0%~14%) により精製して、生成物である 1- [3- (3- {4-アミノ-5-ブromo-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル} フェニル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル] プロパー-2-エン-1-オン (70.0mg、収率25.6%) を黄色油状物として得た。

1- {3- [3- (4-アミノ-7-メチル-5- {4- [(6-メチルピリジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル} プロパー-2-エン-1-オン
【化378】



【0524】

1- [3- (3- {4-アミノ-5-ブromo-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル} フェニル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル] プロパー-2-エン-1-オン (50.0mg、117.0 μmol)、2-メチル-6-[4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェノキシ] ピリジン (54.4mg、175.0 μmol)、Pd₂(dba)₃ (10.7mg、117.0 μmol)、XPhos (11.1mg、117.0 μmol)、K₂CO₃ (48.4mg、117.0 μmol) のジオキサン (4.00mL) および H₂O (1.00mL) 中の混合物を N₂ 保護下で 95℃で 12時間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を濃縮して残渣を得、これを prep-HPLC (HCl) により精製して、生成物である 1- {3- [3- (4-アミノ-7-メチル-5- {4- [

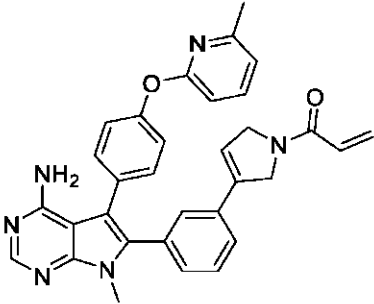
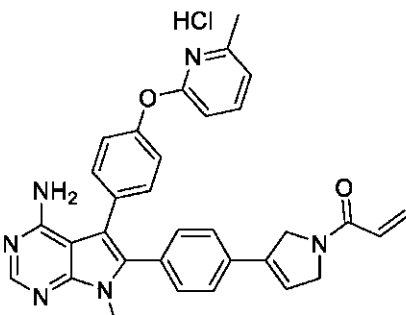
(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン(4.9mg、収率7.41%)を白色固体として得た。

【0525】

実施例41の方法に従って調製されたさらなる化合物を、下記の表40に図示する。

【表40】

表40. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
1-{3-[3-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.63-7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.02-7.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.69-6.59 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.23-6.15 (m, 1H), 5.75-5.70 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.55-4.47 (d, <i>J</i> = 32.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.75-3.73 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 2.31-2.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	529.3
1-{3-[4-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(6-メチルピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン塩酸塩		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.43 (s, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H), 7.6 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.81-6.64 (m, 1H), 6.49-6.36 (m, 2H), 5.87-5.82 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.61 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 3H).	529.1

実施例42

スキーム39

10

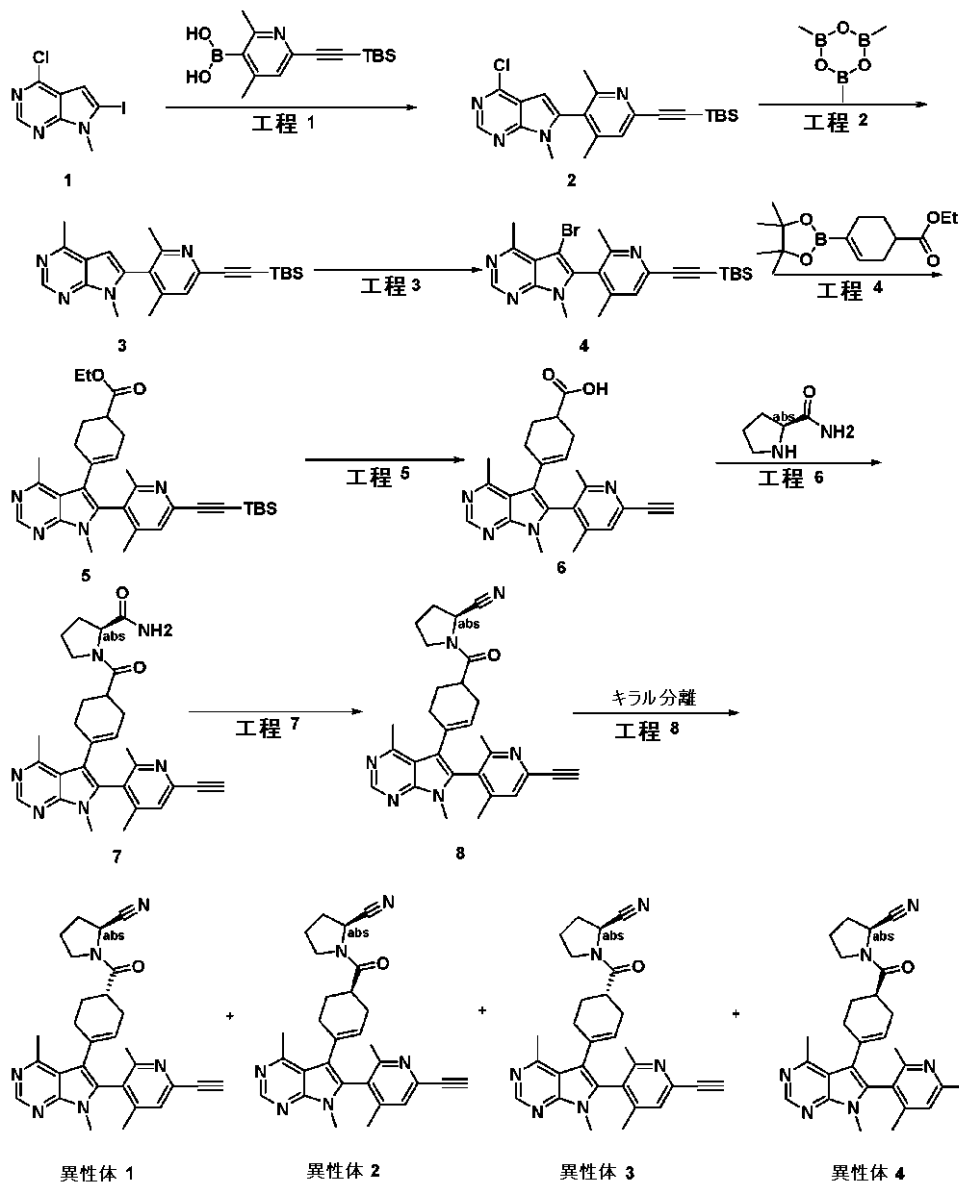
20

30

40

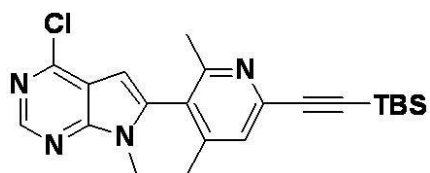
50

【化 3 7 9】



6 - (6 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) エチニル) - 2 , 4 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - 4 - クロロ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

【化 3 8 0】



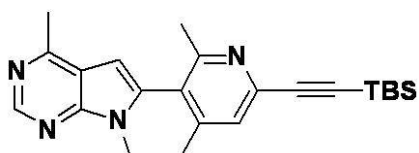
【 0 5 2 6 】

工程 1：再密封可能な反応バイアルに、4-クロロ-6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (1.50 g、5.11 mmol)、{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2,4-ジメチルピリジン-3-イル} ボロン酸 (1.62 g、5.62 mmol)、K₃PO₄ (3.24 g、15.3 mmol)、Pd₂nBu (183 mg、511 μmol)、Pd₂nBu-Pd-G2 (341 mg、511 μmol)、DME/H₂O (20 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行い、そしてこの混合物を70℃で一晩攪拌した。

この反応混合物を水（30 mL）で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン（30 mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノールで溶出；30：1）により精製した。減圧中で濃縮して、6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-{4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-2,4-ジメチルピリジン（1.50 g、65%）を黄色非晶質固体として得た。

6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化381】

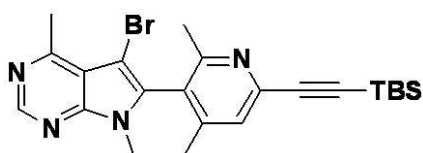


【0527】

工程2： 再密封可能な反応バイアルに、6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-{4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-2,4-ジメチルピリジン（3.50 g、8.51 mmol）、テトラヒドロフラン（40 mL）、 K_3PO_4 （5.40 g、25.5 mmol）、 $Pd(dppf)Cl_2$ （622 mg、851 μ mol）、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリネート（50%）（6.4 g、25.5 mmol）を添加し、そしてこの混合物を70℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水（50 mL）で希釈し、そしてその水相をDCM（50 mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノールで溶出；80：1）により精製した。減圧中で濃縮して、6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-{4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-2,4-ジメチルピリジン（2.80 g、84%）を黄色非晶質固体として得た。

5-ブromo-6-(6-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

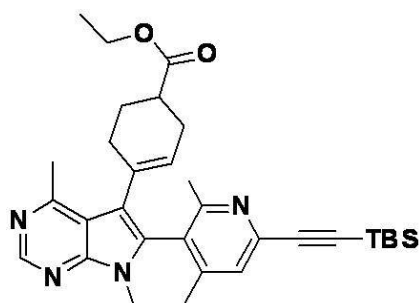
【化382】



【0528】

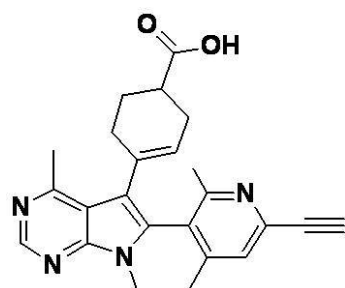
工程3： 丸底フラスコに、6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-3-{4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-2,4-ジメチルピリジン（2.80 g、7.16 mmol）、ジメチルホルムアミド（30 mL）および攪拌棒を入れた。次いで、NBS（1.39 g、7.87 mmol）を添加し、そしてこの溶液を25℃で1時間攪拌した。この反応混合物を Na_2SO_3 （a.q.）（30 mL）でクエンチし、そしてこの反応混合物をセライトのパッドで濾過し、このパッドを水で洗浄し、そしてそのフィルターケーキを減圧中で乾燥させて、3-{5-ブromo-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]-2,4-ジメチルピリジン（3.02 g、90%）を黄色非晶質固体として得た。

【化 3 8 3】



工程 4：再密封可能な反応バイアルに、3- {5-ブromo-4, 7-ジメチル-7H-
 -ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル} -6- [2- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] -2, 4-ジメチルピリジン (3.00 g、6.38 mmol)、
 DME/H₂O (30 mL)、4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸エチル (1.96 g、
 7.01 mmol)、K₃PO₄ (4.04 g、19.1 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ (466 mg、638 μmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素
 でパージすることを3回行い、そしてこの混合物を70℃で1時間攪拌した。この反応混
 合物を水 (30 mL) で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (30 mL) で3回抽
 出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そし
 て減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタ
 ン/メタノールで溶出; 40:1) により精製した。減圧中で濃縮して、4- (6- {6-
 - [2- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] -2, 4-ジメチルピリジン-
 3-イル} -4, 7-ジメチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) シ
 クロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸エチル (2.50 g、72%) を黄色非晶質固体
 として得た。

【化 3 8 4】

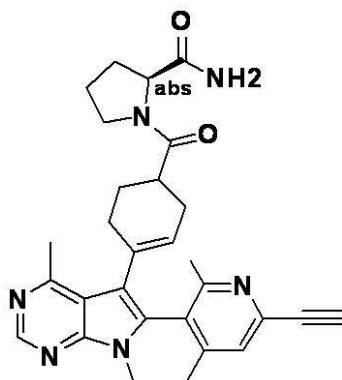


工程5： 丸底フラスコに、4-（6-〔6-〔2-（tert-ブチルジメチルシリル）エチニル〕-2，4-ジメチルピリジン-3-イル〕-4，7-ジメチル-7H-ピロロ〔2，3-d〕ピリミジン-5-イル）シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸エチル（2.48g、4.56mmol）、NaOH（543mg、13.6mmol）および攪拌棒を入れた。MeOH/H₂O（20mL）を添加し、そしてこの溶液を60℃で1時間攪拌した。この反応混合物をpHを5～6に調整し、減圧中で濃縮して、4-〔

6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸(2.2 g、粗製)を黒色非晶質固体として得た。

(2S)-1-(4-(6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキサミド

【化385】



10

【0531】

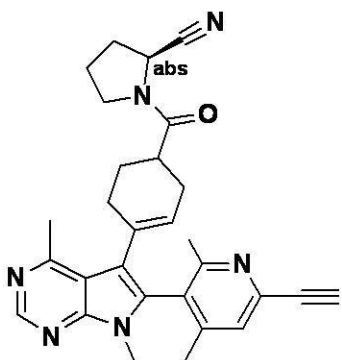
工程6：丸底フラスコに、4-[6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸(1.7 g、4.24 mmol)、ジメチルホルムアミド(20 mL)、T3P(5.38 g、8.48 mmol)、TEA(856 mg、8.48 mmol)および攪拌棒を入れた。(2S)-ピロリジン-2-カルボキサミド(967 mg、8.48 mmol)を添加し、そしてこの溶液を25℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水(30 mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン(30 mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC(アセトニトリル/水/0.1%のギ酸)により精製した。凍結乾燥により、(2S)-1-{4-[6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル}ピロリジン-2-カルボキサミド(1.5 g、71%)を黒色非晶質固体として得た。

20

(2S)-1-(4-(6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル

30

【化386】



40

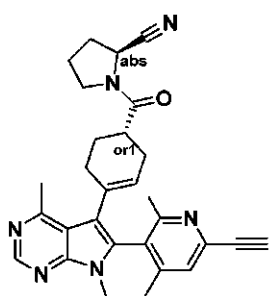
【0532】

工程7：再密封可能な反応バイアルに、(2S)-1-{4-[6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル}ピロリジン-2

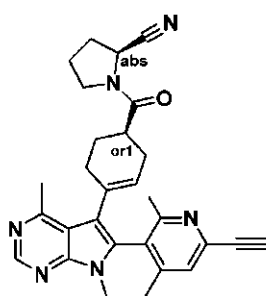
50

ーカルボニトリル（320mg、668 μ mol）、テトラヒドロフラン（5mL）および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行い、Burgess試薬（316mg、1.34mmol）を添加し、そしてこの混合物を25℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水（20mL）で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン（20mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をprep-HPLC（カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm 5 μ m；移動相A：水（10mmol/LのNH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O）、移動相B：ACN；流量：60mL/分；勾配：20B～45Bを8分間；220nm；RT1：7.23；RT2：；注入体積：mL；実行数：；）により精製した。凍結乾燥により、（2S）-1-〔4-〔6-（6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル）-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル〕シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル〕ピロリジン-2-カルボニトリル（160mg、50%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

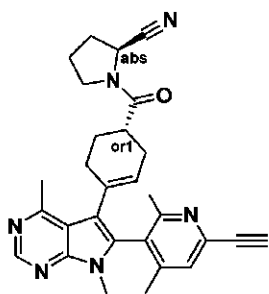
【化387】



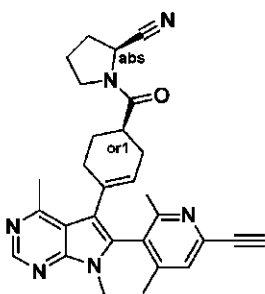
異性体 1



異性体 2



異性体 3



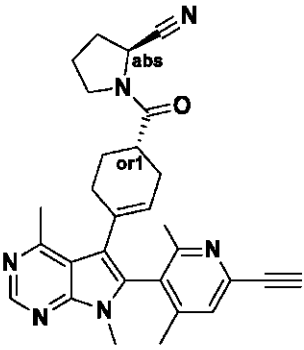
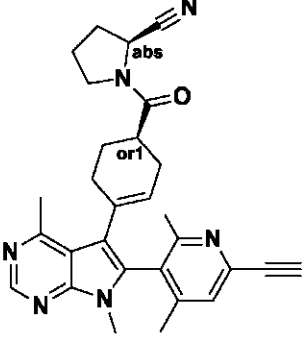
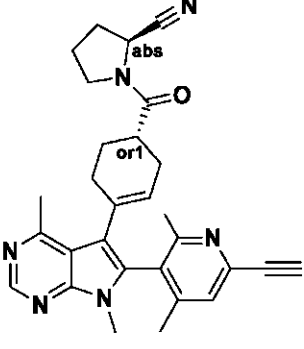
異性体 4

工程8： 得られた物質（160mg）をキラル分離（カラム：CHIRALPAK IF、2×25cm、5 μ m；移動相A：Hex（0.5%の2M NH₃-MeOH）-HPLC、移動相B：EtOH：DCM=1：1-HPLC；流量：20mL/分；勾配：35B～35Bを11分間；220/254nm；RT1：6.855；RT2：8.514；注入体積：0.7mL；実行数：6；）に送った。凍結乾燥により、ピーク1（76mg）、ピーク2（67mg）を得た。次いで、キラルキラル分離を再度行い、ピーク1（カラム：CHIRAL ARTセルロース-SB S-5 μ m、2×25cm、5 μ m；移動相A：Hex（0.5%の2M NH₃-MeOH）-HPLC、移動相B：EtOH：DCM=1：1-HPLC；流量：20mL/分；勾配：20B～20Bを17分間；220/254nm；RT1：13.481；RT2：15.128；注入体積：0.65mL；実行数：5；）は、異性体2（27.2mg）および異性体4（25mg）のオフホワイトの非晶質固体を与えた。ピーク2（カラム：CHIRAL A

R TセルロースーS B、 $2 \times 25 \text{ cm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相A：Hex（0.5%の2 M N H 3－Me OH）－H P L C、移動相B：Et OH：D C M＝1：1－H P L C；流量： $20 \text{ mL} / \text{分}$ ；勾配： $20 \text{ B} \sim 20 \text{ B}$ を18分間； $220 / 254 \text{ nm}$ ；R T 1：13.832；R T 2：15.921；注入体積： 0.7 mL ；実行数：6；）は、異性体1（ 25.7 mg ）および異性体3（ 21.4 mg ）をオフホワイトの非晶質固体として与えた。

【表 4 1－1】

表41. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-1-((S)-4-(6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル	 異性体 1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.70 (dd, $J = 7.7, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.67 (ddd, $J = 9.6, 7.0, 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.68 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 3H), 2.60 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.20 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 5H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 6H), 1.76 (d, $J = 13.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.53 - 1.37 (m, 1H).	479.25
(S)-1-((R)-4-(6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル	 異性体 2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.71 (dd, $J = 7.6, 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.63 (ddd, $J = 11.3, 7.0, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.18 - 2.06 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (dd, $J = 7.4, 3.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.80 (d, $J = 13.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H).	479.25
(S)-1-((S)-4-(6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル	 異性体 3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.71 (dd, $J = 7.6, 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.64 (ddd, $J = 11.4, 7.2, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.51 (q, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.19 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 5H), 2.12 (tq, $J = 13.0, 5.1, 3.3 \text{ Hz}$, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (dd, $J = 10.0, 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.81 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.50 (dd, $J = 12.0, 5.2 \text{ Hz}$, 1H).	479.30

10

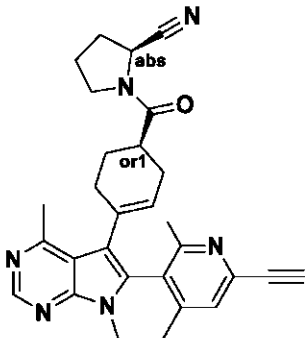
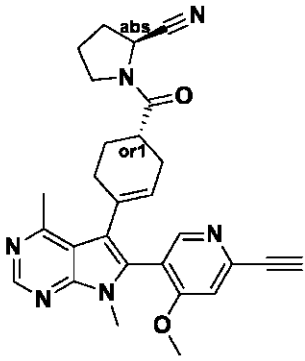
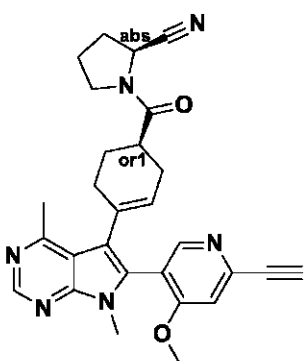
20

30

40

50

【表 4 1 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-1-((R)-4-(6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル	 異性体 4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.70 (dd, <i>J</i> = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.70 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 3H), 2.60 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 5H), 2.17 - 2.07 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (dd, <i>J</i> = 9.6, 5.3 Hz, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.48 (td, <i>J</i> = 11.8, 5.5 Hz, 1H).	479.25
(S)-1-((S)-4-(6-(6-エチニル-4-メトキシピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 23.1 Hz, 1H), 4.73 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 3H), 3.51 (s, 4H), 2.66 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 3H), 2.28 - 2.11 (m, 4H), 2.08 (s, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.66 - 1.45 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.24 (s, 1H).	481.4
S)-1-((R)-4-(6-(6-エチニル-4-メトキシピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 1H), 4.72 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 3.91 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.52 (s, 4H), 2.66 (s, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.54 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 1.45 - 1.39 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H).	481.25

10

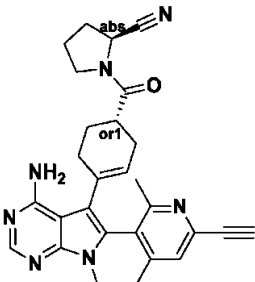
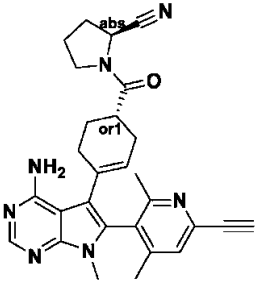
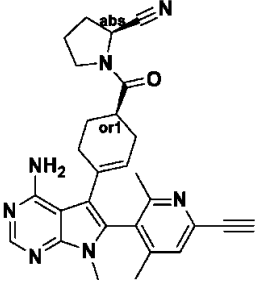
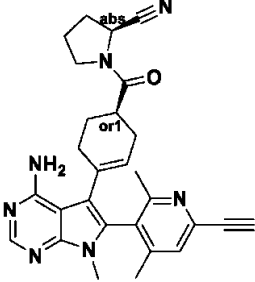
20

30

40

50

【表 4 1 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-1-((S)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル	 異性体 1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.65 (q, J = 2.8, 2.2 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.69 (ddd, J = 10.9, 7.4, 3.8 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (ddd, J = 9.8, 6.7, 3.5 Hz, 2H), 2.03 (s, 5H), 1.90 (s, 2H), 1.61 (s, 2H).	480.25
(S)-1-((S)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル	 異性体 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.70 (dd, J = 7.4, 3.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.47 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 5H), 2.04 (s, 5H), 1.88 (s, 2H), 1.60 (d, J = 9.4 Hz, 2H).	480.25
(S)-1-((R)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル	 異性体 3	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.71 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.18 (s, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.63 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H).	480.25
(S)-1-((R)-4-(4-アミノ-6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル	 異性体 4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.71 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.61 (dd, J = 10.4, 4.6 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 8.5, 8.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.80 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.20 (s, 5H), 2.05 - 1.95 (m, 5H), 1.91 (s, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 1H).	480.25

10

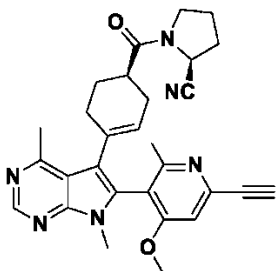
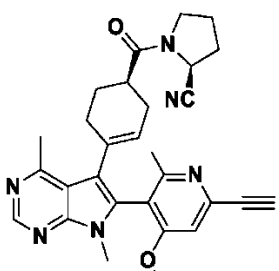
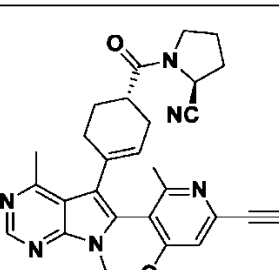
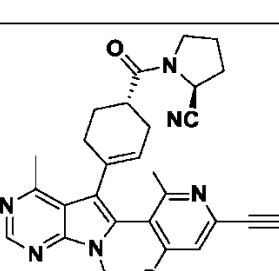
20

30

40

50

【表 4 1 - 4】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-1-((R)-4-(6-(6-エチニル-4-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル	 アトロプ異性体 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.70 (t, <i>J</i> = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 3.51 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 4H), 2.27 - 2.08 (m, 6H), 2.04 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 6H), 1.79 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H).	495.25
(S)-1-((R)-4-(6-(6-エチニル-4-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル	 アトロプ異性体 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.71 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 3H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.51 (q, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.66 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 3H), 2.56 (s, 1H), 2.17 (s, 5H), 2.15 - 2.05 (m, 4H), 2.02 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.81 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H).	495.30
(S)-1-((S)-4-(6-(6-エチニル-4-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル	 アトロプ異性体 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.71 (dd, <i>J</i> = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (ddd, <i>J</i> = 9.5, 7.2, 4.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 9.4, 7.3 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.66 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.17 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 4H), 2.16 - 1.95 (m, 6H), 1.78 (dd, <i>J</i> = 13.1, 3.3 Hz, 1H), 1.61 - 1.43 (m, 2H).	495.25
(S)-1-((S)-4-(6-(6-エチニル-4-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル	 アトロプ異性体 2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.60 (d, <i>J</i> = 25.9 Hz, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.17 (s, 5H), 2.10 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.79 (d, <i>J</i> = 24.2 Hz, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.24 (s, 4H), 1.15 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H).	495.30

実施例 4 3
スキーム 4 0

10

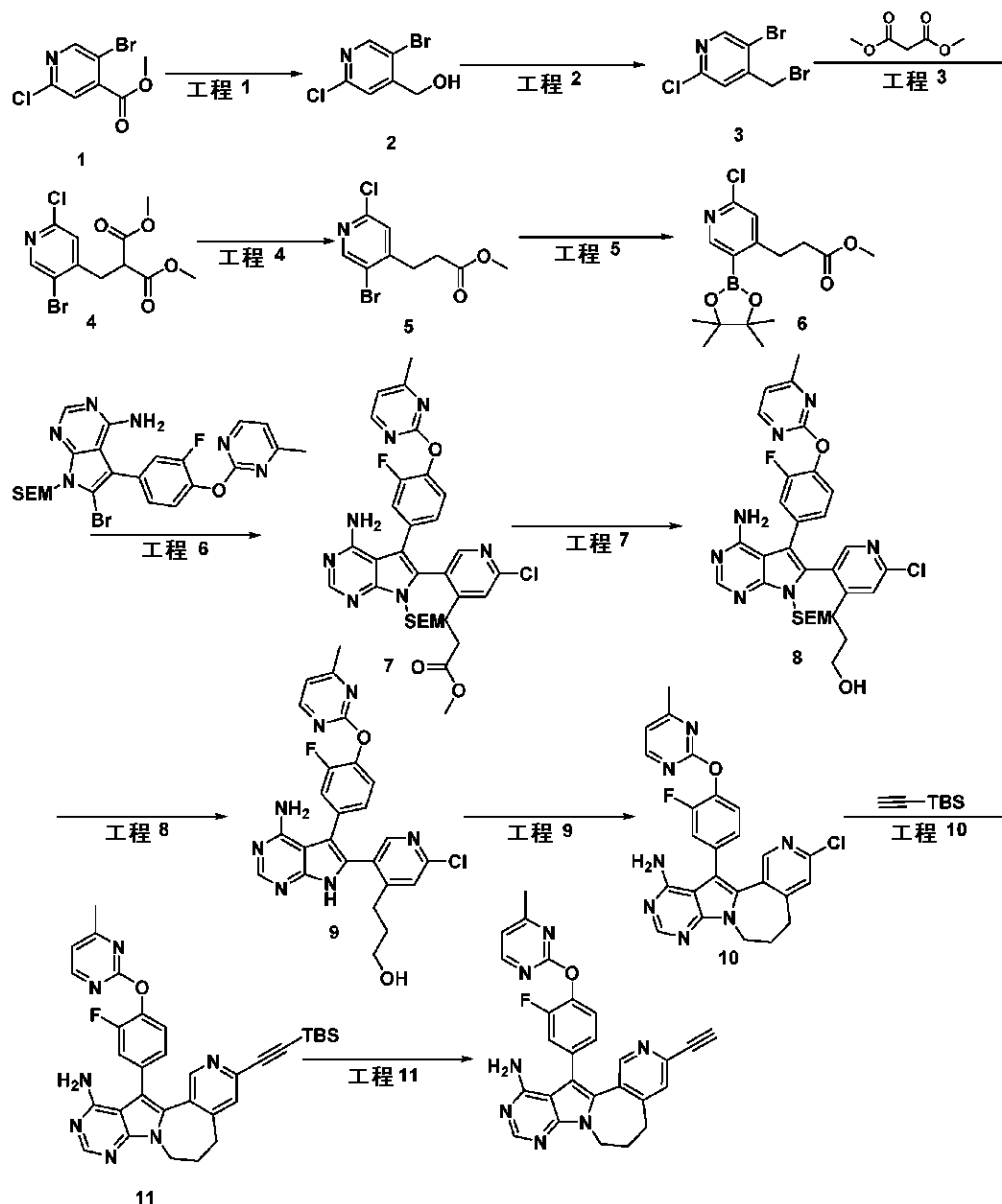
20

30

40

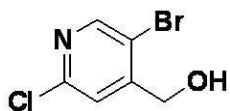
50

【化 3 8 8】



(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル) メタノール

【化 3 8 9】



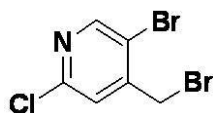
【0 5 3 3】

工程 1: 5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-カルボン酸メチル (75.0 g、299 mmol) の THF (1.5 L) 中の溶液を -20℃ まで冷却した。LiBH₄ (179 mL、358 mmol、THF 中 2 M) を 1.5 時間かけて滴下により添加し、この間、その温度を -15℃ 未満に維持した。この溶液を室温まで温め、そして 25℃ で 2 時間攪拌し、次いで、Sat. NH₄Cl (200 mL) を滴下により添加することにより注意深くクエンチし、そしてその水相を EtOAc (1.2 L) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (450 g のカラム; 石油エーテル: 酢酸エチルで溶出; 10:1) により精製した。減圧中で濃縮して、(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル) メタノール (40 g、60.1%) をオフホワイトの

非晶質固体として得た。

5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-クロロピリジン

【化390】

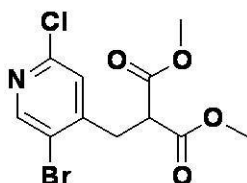


【0534】

工程2： (5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)メタノール(54.0g、242mmol)および CBr_4 (87.2g、266mmol)のDCM(1.5L)中の混合物に、DCM(300mL)中のPPh3(69.6g、266mmol)を0℃で滴下により添加し、これを0℃で1時間攪拌した。この反応をブライン(500mL)でクエンチした。分配された層を分離した。その水相をDCM(1L×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1L)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=30：1)により精製して、生成物である5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-クロロピリジン(51g、73.9%)を白色固体として得た。

2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)メチル]プロパン二酸1,3-ジメチル

【化391】

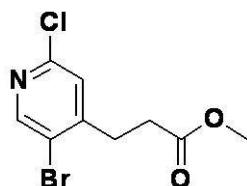


【0535】

工程3： プロパン二酸1,3-ジメチル(62.0g、470mmol)のTHF(900mL)中の混合物に、 NaH (18.6g、470mmol)を-10℃で添加し、これを-10℃で30分間攪拌し、次いで300mLのTHF中の5-ブロモ-4-(ブロモメチル)-2-クロロピリジン(45.0g、157mmol)を上記溶液に滴下により添加し、そして2時間攪拌した。この混合物をSat. NH_4Cl (600mL)でクエンチした。その水相をEtOAc(1L)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(500gのカラム；石油エーテル：酢酸エチル=15：1で溶出)により精製した。減圧中で濃縮して、2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)メチル]プロパン二酸1,3-ジメチル(40g、75.7%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

3-(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)プロパン酸メチル

【化392】



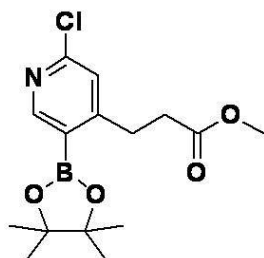
【0536】

工程4： 丸底フラスコに、2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)メチル]プロパン二酸1,3-ジメチル(39.5g、117mmol)、 NaCl (20.3g、351mmol)、 H_2O (6.31g、351mmol)および攪拌棒を入れ

た。DMSO（800 mL）を添加し、そしてこの溶液を160℃で1時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc（1.5 L）で希釈し、そしてその水相をブライン（600 mL）で4回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（300 gのカラム；石油エーテル／酢酸エチルで溶出；15：1）により精製した。減圧中で濃縮して、3-（5-ブromo-2-クロロピリジン-4-イル）プロパン酸メチル（22.0 g、67%）を白色非晶質固体として得た。

3-（2-クロロ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-4-イル）プロパン酸メチル

【化393】



【0537】

工程5： 再密封可能な反応バイアルに、3-（5-ブromo-2-クロロピリジン-4-イル）プロパン酸メチル（10 g、35.9 mmol）、4,4,5,5-テトラメチル-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロラン（11.8 g、46.6 mmol）、Pd(dppf)Cl₂（2.62 g、3.59 mmol）、KOAc（10.4 g、107 mmol）、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジオキサン（200 mL）を添加し、そしてこの混合物を70℃で12時間攪拌した。その触媒および塩をセライトパッドでの濾過により集め、そしてEtOAc（100 mL）で3回洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下でエバポレートした。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（200 gのカラム；石油エーテル／酢酸エチルで溶出；15：1）により精製した。減圧中で濃縮して、3-〔2-クロロ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-4-イル〕プロパン酸メチル（6.5 g、56.0%）を白色非晶質固体として得た。

3-（5-（4-アミノ-5-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-7 H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-6-イル）-2-クロロピリジン-4-イル）プロパン酸メチル

10

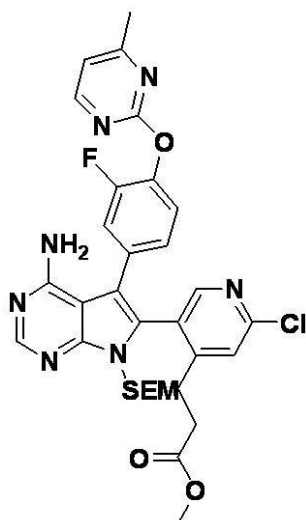
20

30

40

50

【化 3 9 4】



10

【0 5 3 8】

工程 6： 再密封可能な反応バイアルに、6-ブromo-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(14.5 g、26.5 mmol)、3-[2-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-4-イル]プロパン酸メチル(12.9 g、39.7 mmol)、Pd(DTBPF)Cl₂(1.72 g、2.65 mmol)、CsF(12.0 g、79.5 mmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。THF/H₂O(300 mL)を添加し、そしてこの混合物を70℃で12時間攪拌した。この反応混合物を水(100 mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン(500 mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(200 gのカラム;ジクロロメタン/メタノールで溶出;20:1)により精製した。減圧中で濃縮して、3-[5-(4-アミノ-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル]プロパン酸メチル(7.00 g、40%)を褐色非晶質固体として得た。

20

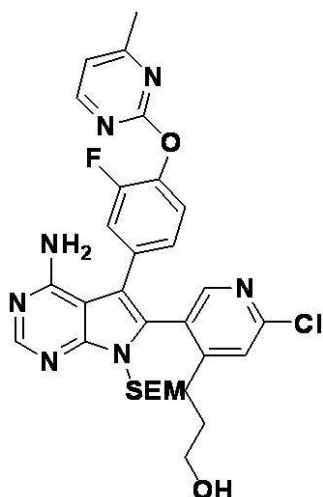
30

3-(5-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル)プロパン-1-オール

40

50

【化 3 9 5】



10

【 0 5 3 9】

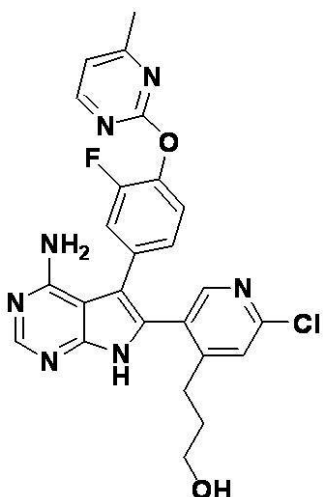
工程 7： 丸底フラスコに、3-[5-(4-アミノ-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル]プロパン酸メチル(7.00g、10.5mmol)、DCM(120mL)および攪拌棒を入れた。DIBAL(8.39mL、12.6mmol)を0℃で添加し、そしてこの溶液を0℃で3時間攪拌した。この反応混合物をMeOH(10mL)および水60mLで希釈し、そしてその水相をジクロロメタン(100mL)で3回抽出した。合わせた有機層を濾過し、そしてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をC18フラッシュ(アセトニトリル/水/0.1%のギ酸)により精製した。凍結乾燥により、3-[5-(4-アミノ-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル]プロパン-1-オール(3.00g、45%)を黄色非晶質固体として得た。

20

30

3-(5-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル)プロパン-1-オール

【化 3 9 6】



40

【 0 5 4 0】

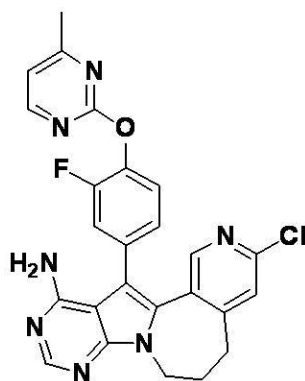
工程 8： 丸底フラスコに、3-[5-(4-アミノ-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル]プロパン-1-オール

50

4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル]プロパン-1-オール(2.60g、4.08mmol)、CH₃SO₃H/THF(40mL)および攪拌棒を入れた。この溶液を70℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水(100mL)で希釈し、そしてその水相を、pH値をNa₂CO₃で7に調整し、DCM(150mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(50gのカラム;ジクロロメタン/メタノールで溶出;12:1)により精製した。減圧中で濃縮して、3-[5-(4-アミノ-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル]プロパン-1-オール(800mg、39%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

10

3-クロロ-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン
【化397】



20

【0541】

工程9: 再密封可能な反応バイアルに、3-[5-(4-アミノ-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル]プロパン-1-オール(680mg、1.34mmol)、DIAD(406mg、2.01mmol)、テトラヒドロフラン(8mL)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。2mLのTHF中のPPh₃(526mg、2.01mmol)を添加し、そしてこの混合物を25℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水(5mL)で希釈し、そしてその水相をDCM(25mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をpre-p-TLC(ジクロロメタン/メタノール;15:1)により精製した。減圧中で濃縮して、3-クロロ-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン(450mg、69%)を黄色非晶質固体として得た。

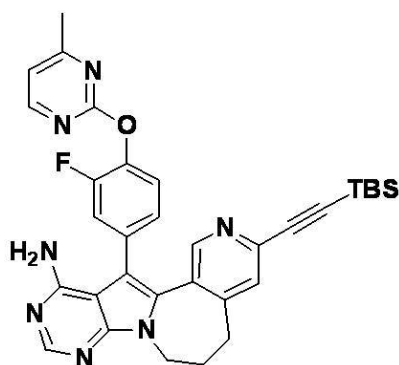
30

40

3-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン

50

【化 3 9 8】



10

【 0 5 4 2】

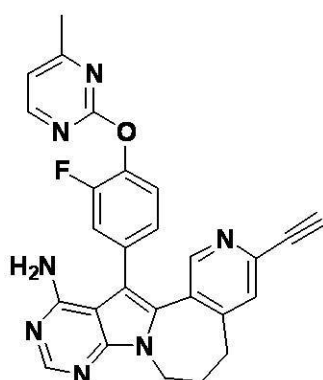
工程 10： 再密封可能な反応バイアルに、3-クロロ-13-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-a] アゼピン-12-アミン (430mg、881 μmol)、tert-ブチル（エチニル）ジメチルシラン (246mg、1.76 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (128mg、176 μmol)、CuI (66.8mg、352 μmol)、TEA (266mg、2.64 mmol) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジメチルホルムアミド (1mL) を添加し、そしてこの混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水 (5mL) で希釈し、そしてその水相を DCM (25mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質を prep-TLC (ジクロロメタン/メタノール; 15:1) により精製した。減圧中で濃縮して、3-（（tert-ブチルジメチルシリル）エチニル）-13-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-a] アゼピン-12-アミン (350mg、67%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

20

3-エチニル-13-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-a] アゼピン-12-アミン

30

【化 3 9 9】



40

【 0 5 4 3】

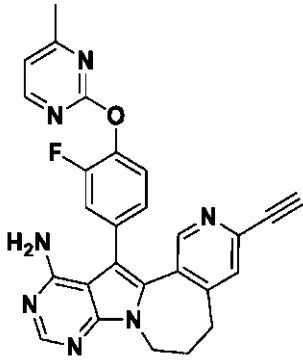
工程 11： 丸底フラスコに、3-（（tert-ブチルジメチルシリル）エチニル）-13-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-a] アゼピン-12-アミン (340mg、574 μmol)、テトラヒドロフラン (2mL) および攪拌棒を入れた。TBAF (179mg、688 μmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物をシリカゲルクロマト

50

グラフィー（20 gのカラム；ジクロロメタン／メタノールで溶出；10：1）により精製した。減圧中で濃縮し、そしてその粗生成物をDMF（3 mL）で溶解させ、濾過し、そしてそのケーキをACN（10 mL）およびDCM（10 mL）で3回洗浄し、減圧下で乾燥させた。凍結乾燥により、3-エチニル-13-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン（173.1 mg、362 μmol 、63.1%）を黄色非晶質固体として得た。

【表42】

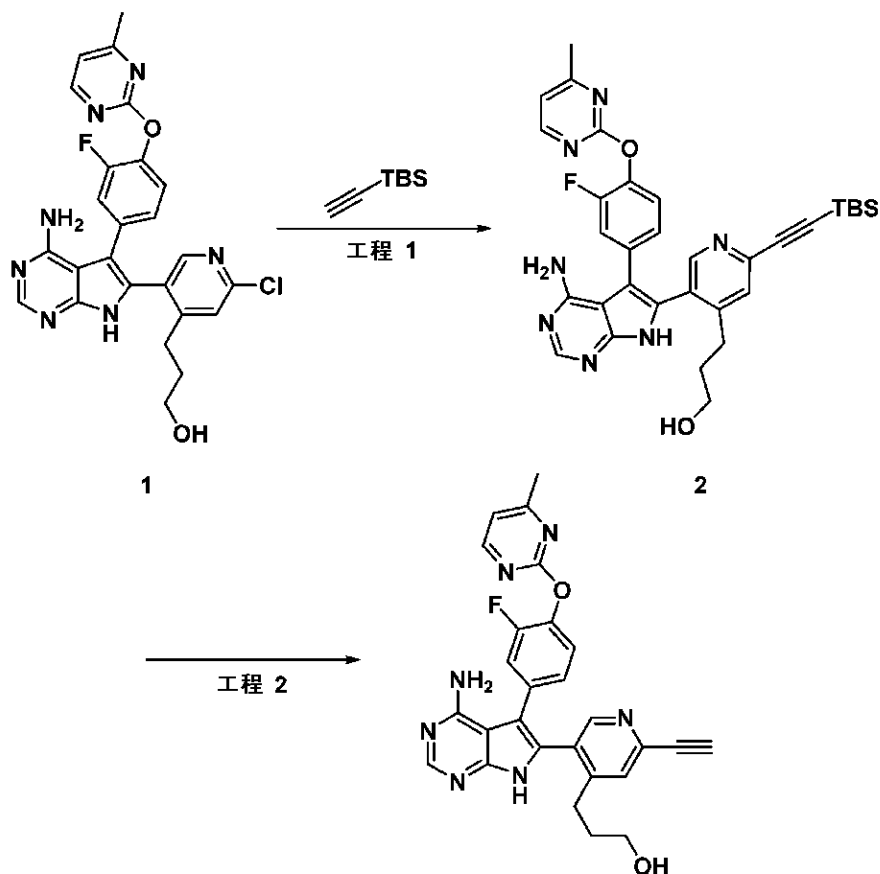
表42. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
3-エチニル-13-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 6.36 - 5.89 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H).	478.10

実施例 4 4

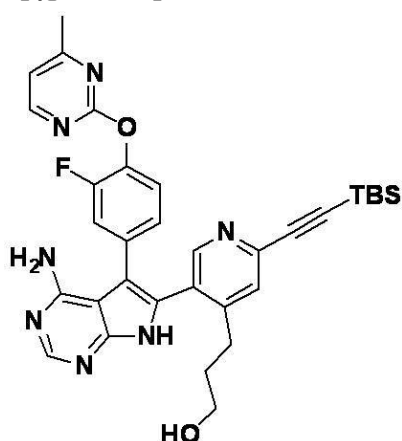
スキーム 4 1

【化 4 0 0】



3-〔5-〔4-アミノ-5-〔3-フルオロ-4-〔(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ〕フェニル〕-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-6-イル〕-2-〔(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル〕ピリジン-4-イル〕プロパン-1-オール

【化 4 0 1】



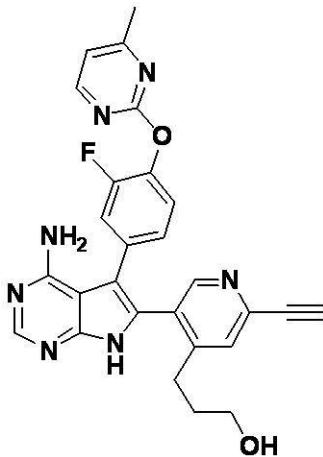
【0 5 4 4】

工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、3-〔5-〔4-アミノ-5-〔3-フルオロ-4-〔(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ〕フェニル〕-7H-ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-6-イル〕-2-クロロピリジン-4-イル〕プロパン-1-オール (90.0mg、177μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (25.9mg、35.4μmol)、CuI (13.4mg、70.8μmol)、TEA (53.6mg、531μmol)、tert-ブチル(エチニル)ジメチルシラン (49.6mg、354μmol)、攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジ

メチルホルムアミド（5 mL）を添加し、そしてこの混合物を50℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水（20 mL）で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン（25 mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をprep-TLC（ジクロロメタン／メタノール；15：1）により精製した。減圧中で濃縮して、3-[5-(4-アミノ-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]ピリジン-4-イル]プロパン-1-オール（80.0 mg、74%）を黄色非晶質固体として得た。

3-(5-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-エチニルピリジン-4-イル)プロパン-1-オール

【化402】



【0545】

工程2：丸底フラスコに、3-[5-(4-アミノ-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル)エチニル]ピリジン-4-イル]プロパン-1-オール（70.0 mg、114 μmol）、テトラヒドロフラン（5 mL）および攪拌棒を入れた。TBAF（35.3 mg、136 μmol）を添加し、そしてこの溶液を室温で1時間攪拌した。この反応物質をシリカゲルクロマトグラフィー（10 gのカラム；ジクロロメタン／メタノールで溶出；10：1）により精製した。減圧中で濃縮し、そしてその粗生成物を水で5回洗浄し、その有機相を濃縮し、そして得られた粗製物質をprep-HPLC（カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm 5 μm；移動相A：水（10 mmol/LのNH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O）、移動相B：ACN；流量：60 mL/分；勾配：15 B～45 Bを8分間；220 nm；RT1：7.23）により精製した。凍結乾燥により、3-[5-(4-アミノ-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-エチニルピリジン-4-イル]プロパン-1-オール（11.2 mg、19.8%）を白色非晶質固体として得た。

10

20

30

40

50

【表 4 3】

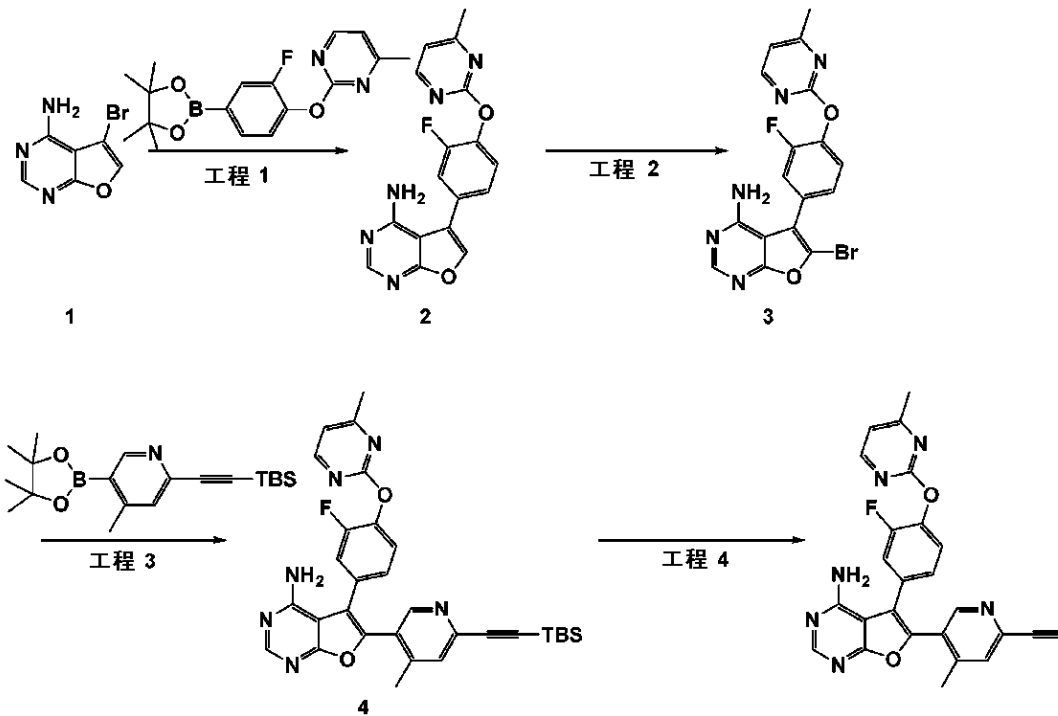
表43. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
3-(5-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-エチニルピリジン-4-イル)プロパン-1-オール		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.21 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.10 - 6.00 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.30 - 3.10 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.53 - 1.47 (m, 2H).	496.25

実施例 4 5

スキーム 4 2

【化 4 0 3】



6 - (6 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) エチニル) - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) フロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン

10

20

30

40

50

【化 4 0 4】

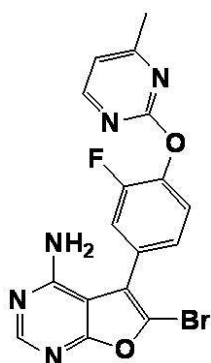


【 0 5 4 6】

工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、5-ブロモフロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(800mg、3.73mmol)、2-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]-4-メチルピリミジン(1.84g、5.59mmol)、Pd(dppf)Cl₂(2.72g、3.73mmol)、K₃PO₄(790mg、3.73mmol)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DME/H₂O(15mL)を添加し、そしてこの混合物を90℃で2時間撹拌した。この反応混合物を水(100mL)で希釈し、そしてその水相をDCM(50mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(100gのカラム;ヘプタン/酢酸エチルで溶出;比率=1:1)により精製した。減圧中で濃縮して、5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}フロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(800mg、64%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

6-6-ブロモ-5-(3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル)フロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

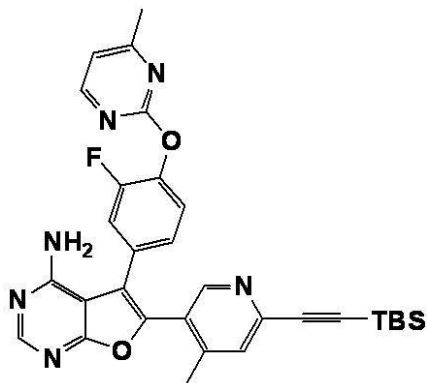
【化 4 0 5】



【 0 5 4 7】

工程 2： 丸底フラスコに、5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}フロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(800mg、2.37mmol)、DCM(15mL)および攪拌棒を入れた。Br₂(379mg、2.37mmol)を0℃で添加し、そしてこの溶液を0℃で1時間撹拌した。次いで、この反応を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液によりクエンチした。この反応混合物を水(100mL)で希釈し、そしてその水相をDCM(50mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をprep-HPLC(アセトニトリル/水/0.1%のギ酸)により精製した。凍結乾燥により、6-ブロモ-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}フロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(700mg、71%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

6-(6-(tert-butyldimethylsilyl)ethynyl)-4-methylpyridin-3-yl)-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)pyro[2,3-d]pyrimidin-4-amin
 【化406】



10

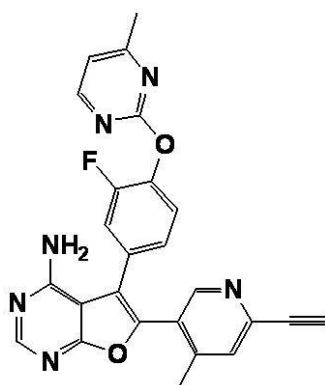
【0548】

工程3：再密封可能な反応バイアルに、6-ブロモ-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}フロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(680mg、1.63mmol)、2-[2-(tert-butyl dimethylsilyl)ethynyl]-4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)pyridine(872mg、2.44mmol)、Pd(dppf)Cl₂(238mg、0.326mmol)、K₃PO₄(1.03g、4.89mmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DME/H₂O(20mL)を添加し、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(50gのカラム；ジクロロメタン/メタノールで溶出；比率=30：1)により精製した。減圧中で濃縮して、6-{6-[2-(tert-butyl dimethylsilyl)ethynyl]-4-methylpyridin-3-yl}-5-{3-fluoro-4-[(4-methylpyrimidin-2-yl)oxy]phenyl}pyro[2,3-d]pyrimidin-4-amin(530mg、57%)を黒色非晶質固体として得た。

20

6-(6-ethynyl-4-methylpyridin-3-yl)-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)pyro[2,3-d]pyrimidin-4-amin
 【化407】

30



40

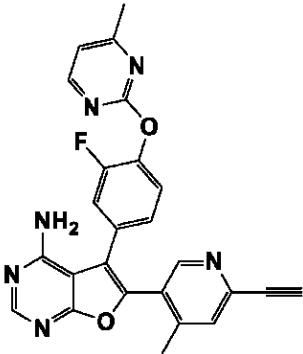
【0549】

工程4：丸底フラスコに、6-{6-[2-(tert-butyl dimethylsilyl)ethynyl]-4-methylpyridin-3-yl}-5-{3-fluoro-4-[(4-methylpyrimidin-2-yl)oxy]phenyl}pyro[2,3-d]pyrimidin-4-amin(500mg、0.88mmol)、テトラヒドロフラン(10mL)および攪拌棒を入

50

れた。TBAF (0.88 mL、0.88 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で30分間攪拌した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (50 g のカラム; ジクロロメタン/メタノールで溶出; 比率=10:1) により精製した。減圧中で濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗製物質をprep-HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm 5 μm; 移動相A: 水 (10 M MOL/LのNH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 25 B~55 Bを8分間; 220 nm; RT1: 7.23) により精製した。凍結乾燥により、6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}フロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (215 mg、54%) を白色非晶質固体として得た。【表44】

表44. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}フロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).	453.15

実施例 46 スキーム 43

10

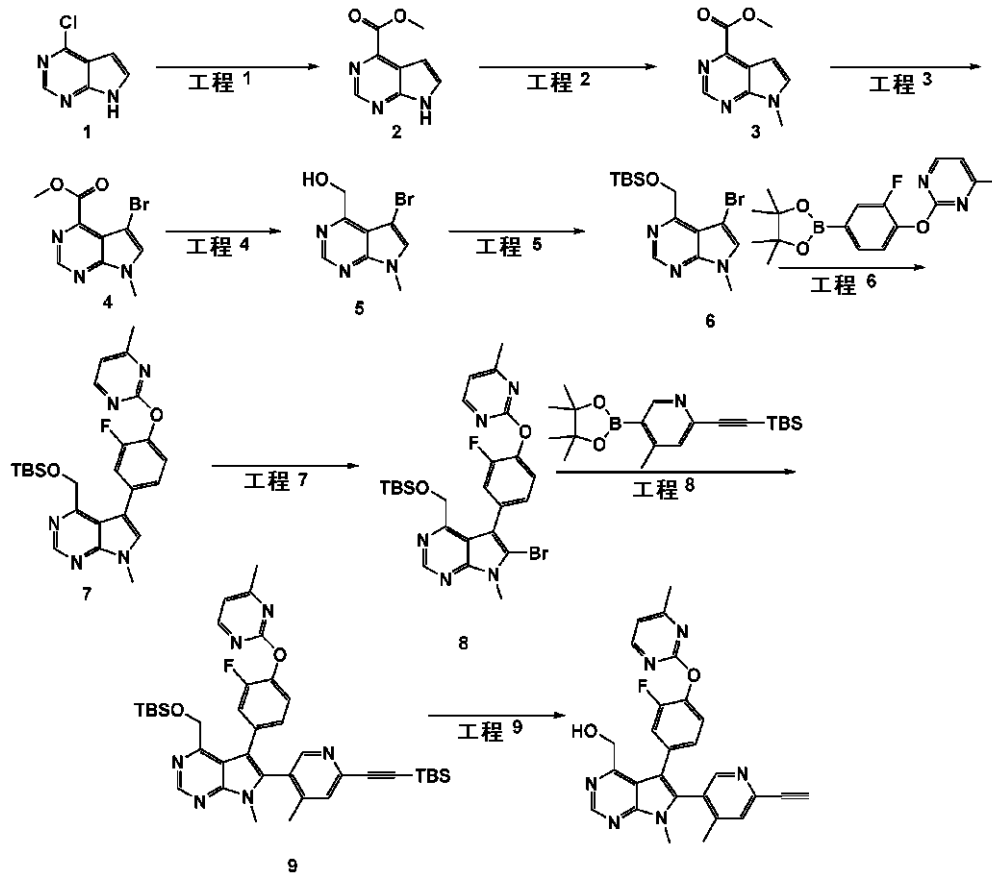
20

30

40

50

【化 4 0 8】



7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-カルボン酸メチル

【化 4 0 9】

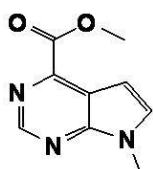


【0 5 5 0】

工程 1： 耐圧タンク反応器に、4-クロロ-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン (30 g、195 mmol)、TEA (59.1 g、585 mmol)、[(R)-(+)-2, 2'-ビス (ビフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル] パラジウム (II) クロリド (1.55 g、1.95 mmol)、MeOH (500 mL) および攪拌棒を入れた。この混合物をCO (10 atm) の雰囲気下で100℃で12時間攪拌した。この反応混合物をセライトのパッドで濾過し、このパッドをEAで洗浄し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-カルボン酸メチル (25.0 g、72%) を黄色非晶質固体として得た。

7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-カルボン酸メチル

【化 4 1 0】



【0551】

工程2： 丸底フラスコに、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸メチル(20g、112mmol)、DMF(100mL)および攪拌棒を入れた。NaH(10.7g、448mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃で30分間攪拌した。次いで、MeI(15.8g、112mmol)を添加し、そしてこの溶液を0℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水(500mL)で希釈し、そしてその水相をEA(100mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(100gのカラム；ヘプタン／酢酸エチルで溶出；比率=3：1)により精製した。減圧中で濃縮して、7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸メチル(13.0g、61%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

10

5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸メチル

【化411】



20

【0552】

工程3： 丸底フラスコに、7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸メチル(10g、52.3mmol)、DMF(200mL)および攪拌棒を入れた。NBS(11.1g、62.7mmol)を添加し、そしてこの溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水(300mL)で希釈し、そしてその水相をEA(300mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(100gのカラム；ジクロロメタン／メタノールで溶出；比率=50：4-17561)により精製した。減圧中で濃縮して、5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸メチル(10.0g、71%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

30

(5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メタノール

【化412】



40

【0553】

工程4： 丸底フラスコに、5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸メチル(3g、11.1mmol)、THF(50mL)および攪拌棒を入れた。LiBH₄(11.1mL、11.1mmol)を-50℃で添加した。この反応混合物を-50℃で1時間攪拌した。この反応を、2mLのEAの添加によりクエンチした。この反応混合物を水(100mL)で希釈し、そしてその水相をDCM(100mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(50gのカラム；ヘプタン／酢酸エチルで溶出；比率=1：1)により精製した。減圧中で濃縮して、{5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミ

50

ジン-4-イル} メタノール (850 mg、32%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

5-ブロモ-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化413】



10

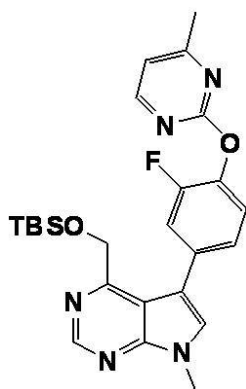
【0554】

工程5： 丸底フラスコに、{5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル} メタノール (400 mg、1.65 mmol)、1H-イミダゾール (561 mg、8.25 mmol)、THF (10 mL) および攪拌棒を入れた。TBSCl (745 mg、4.94 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で12時間攪拌した。この反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、そしてその水相をEA (50 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (20 gのカラム; ヘプタン/酢酸エチルで溶出; 比率=1:1) により精製した。減圧中で濃縮して、5-ブロモ-4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (330 mg、56%) を黄色非晶質固体として得た。

20

4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル}-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化414】



30

【0555】

工程6： 再密封可能な反応バイアルに、5-ブロモ-4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (750 mg、2.10 mmol)、2-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]-4-メチルピリミジン (832 mg、2.52 mmol)、K₃PO₄ (1.33 g、6.30 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (307 mg、0.42 mmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DME/H₂O (20 mL) を添加し、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、そしてその水相をDCM (50 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (50 gのカラム; PE:EA; 比率=1:1で溶

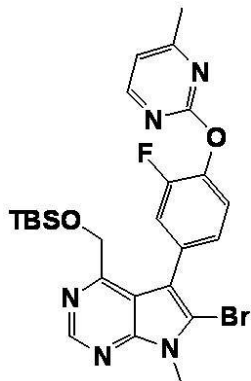
40

50

出)により精製した。減圧中で濃縮して、2-[4-(4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-フルオロフェノキシ]-4-メチルピリミジン(760mg、75%)を黄色非晶質固体として得た。

6-ブロモ-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化415】



10

【0556】

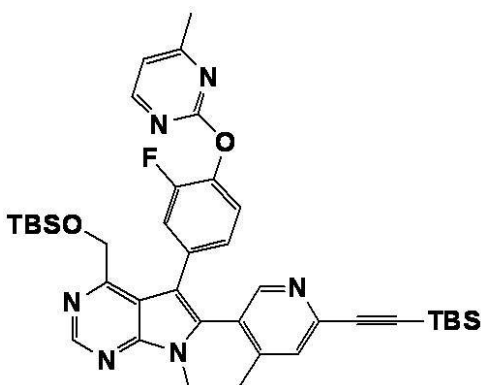
工程7：丸底フラスコに、2-[4-(4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-フルオロフェノキシ]-4-メチルピリミジン(700mg、1.45mmol)、ジメチルホルムアミド(20mL)および攪拌棒を入れた。DBDMH(331mg、1.16mmol)を添加し、そしてこの溶液を0℃で2時間攪拌した。次いで、この反応をNa₂SO₃ aq.でクエンチした。この反応混合物を水(100mL)で希釈し、そしてその水相をDCM(100mL)で3回抽出した。得られた粗製物質をprep-TLC(DCM:MeOH;比率=20:1で溶出)により精製した。減圧中で濃縮して、2-[4-(6-ブロモ-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-フルオロフェノキシ]-4-メチルピリミジン(400mg、49%)を黒色非晶質固体として得た。

20

30

6-(6-((tert-ブチルジメチルシリル)エチニル)-4-メチルピリミジン-3-イル)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化416】



40

【0557】

工程8：再密封可能な反応バイアルに、2-[4-(6-ブロモ-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-フルオロフェノキシ]-4-メチルピリミジン(700mg、1.45mmol)、ジメチルホルムアミド(20mL)および攪拌棒を入れた。DBDMH(331mg、1.16mmol)を添加し、そしてこの溶液を0℃で2時間攪拌した。次いで、この反応をNa₂SO₃ aq.でクエンチした。この反応混合物を水(100mL)で希釈し、そしてその水相をDCM(100mL)で3回抽出した。得られた粗製物質をprep-TLC(DCM:MeOH;比率=20:1で溶出)により精製した。減圧中で濃縮して、2-[4-(6-ブロモ-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-2-フルオロフェノキシ]-4-メチルピリミジン(400mg、49%)を黒色非晶質固体として得た。

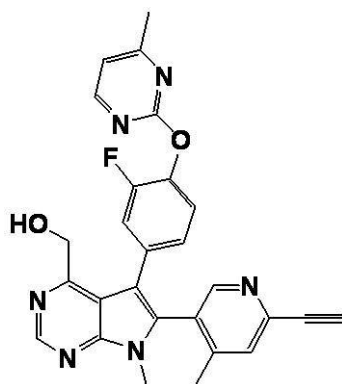
50

tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} - 7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) - 2-フルオロフェノキシ] - 4-メチルピリミジン (350 mg、0.63 mmol)、2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] - 4-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (893 mg、2.50 mmol)、Na₂CO₃ (198 mg、1.87 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (144 mg、0.1253 mmol) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジオキサン/H₂O (20 mL) を添加し、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、そしてその水相をDCM (50 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、2-[4-(6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] - 4-メチルピリジン-3-イル} - 4-{[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} - 7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) - 2-フルオロフェノキシ] - 4-メチルピリミジン (140 mg、31%) を黄色油状物として得た。

10

(6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) メタノール
【化417】

20



30

【0558】

工程9：丸底フラスコに、2-[4-(6-{6-[2-(tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] - 4-メチルピリジン-3-イル} - 4-{[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル} - 7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-イル) - 2-フルオロフェノキシ] - 4-メチルピリミジン (130 mg、0.18 mmol)、THF (10 mL) および攪拌棒を入れた。TBAF (0.45 mL、0.45 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で30分間攪拌した。得られた粗製物質をprep-HPLC (カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150 mm, 5 μm; 移動相A：水 (10 mmol/LのNH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相B：ACN; 流量：60 mL/分; 勾配：20 B~50 Bを8分間; 254/220 nm; RT1：7.28) により精製した。凍結乾燥により、[6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-{3-フルオロ-4-[(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル}-7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] メタノール (39.4 mg、46%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

40

50

【表 4 5】

表45. 例示的な化合物

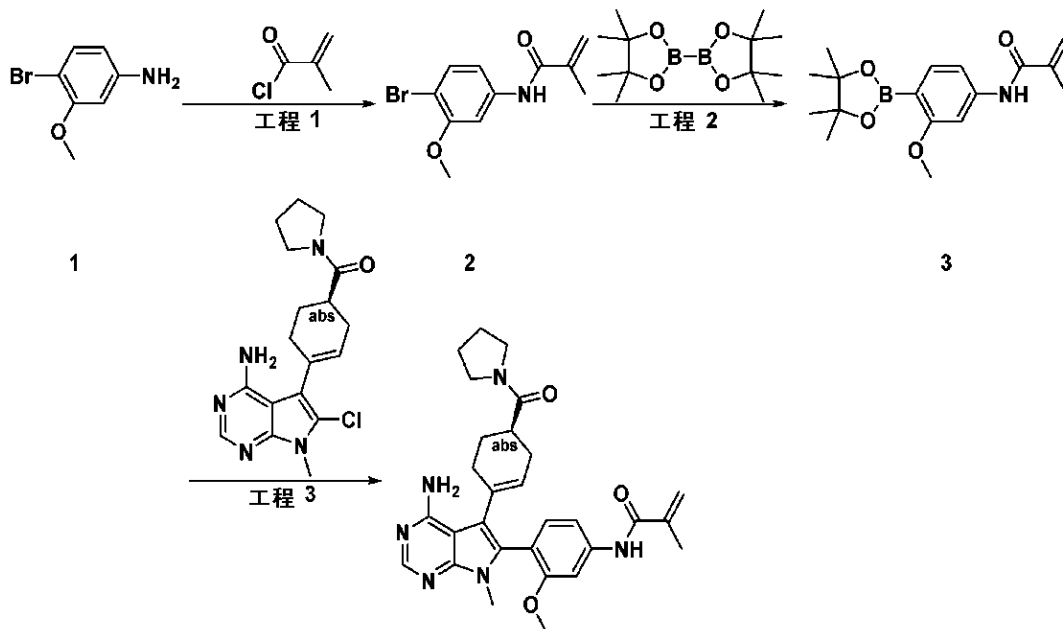
化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メタノール		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).	481.25

10

実施例 4 7

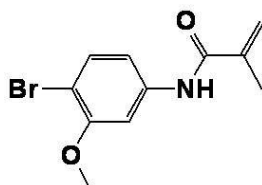
スキーム 4 4

【化 4 1 8】



20

30

N-(4-ブromo-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパー-2-エナミド
【化 4 1 9】

40

【0 5 5 9】

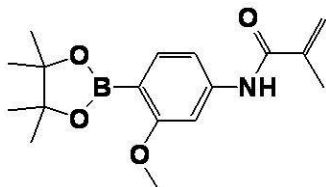
工程 1: 丸底フラスコに、4-ブromo-3-メトシアニリン (2.9 g、14.3 mmol)、ジクロロメタン (30 mL)、TEA (4.33 g、42.9 mmol) お

50

よび攪拌棒を入れた。2-メチルプロパー-2-エノイルクロリド (1.64 g、15.7 mmol) を添加し、そしてこの溶液を 0℃ で 1 時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCM で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、N-(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパー-2-エナミド (3.1 g、80.3 %) を黄色固体として得た。

N-[3-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2-メチルプロパー-2-エナミド

【化 4 2 0】



10

【0 5 6 0】

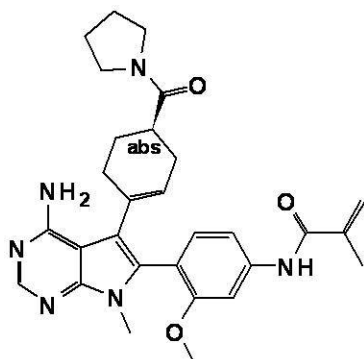
工程 2： 再密封可能な反応バイアルに、N-(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパー-2-エナミド (2.8 g、10.3 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (5.23 g、20.6 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (753 mg、1.03 mmol)、AcOK (3.02 g、30.9 mmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを 3 回行った。ジオキサン (30 mL) を添加し、そしてこの混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCM で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、N-[3-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2-メチルプロパー-2-エナミド (2.2 g、67.4 %) を黄色固体として得た。

20

N-(4-{4-アミノ-7-メチル-5-[(4R)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパー-2-エナミド

30

【化 4 2 1】



40

【0 5 6 1】

工程 3： 再密封可能な反応バイアルに、N-[3-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2-メチルプロパー-2-エナミド (200 mg、630 μmol)、6-クロロ-7-メチル-5-[(4R)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (181 mg、504 μmol)、XPhos Pd G3 (53.3 mg、63.0 μmol)、XPhos (29.9 mg、63.0 μmol)、K₃PO₄ (398 mg、1.88 mmol) および攪拌棒を入

50

れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DME/H₂O (6 mL) を添加し、そしてこの混合物を90℃で2時間攪拌した。得られた粗製物質をprep-HPLC (カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150 mm、5 μm; 移動相A: 水 (10 mmol/LのNH₄HCO₃ + 0.1% NH₃・H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 25 B ~ 50 Bを8分間; 254 / 220 nm; RT1: 7.2) により精製した。凍結乾燥により、N-(4-{4-アミノ-7-メチル-5-[(4R)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-3-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン-2-エナミド (70.0 mg、27%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

10

20

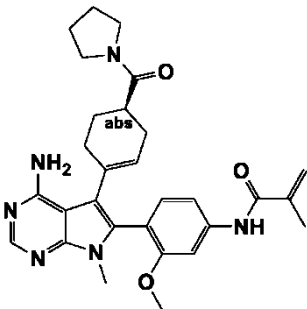
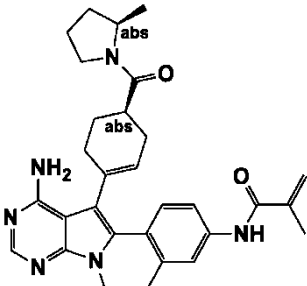
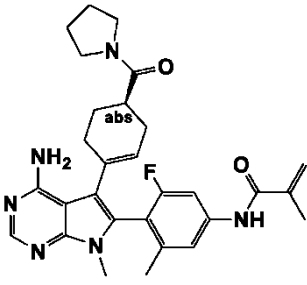
30

40

50

【表 4 6 - 1】

表46. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メトキシフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.0, 5.9, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.2, 3.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.85 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 22.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.76 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.46 (ddt, J = 18.3, 11.7, 6.1 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.84 -2.64 (m, 1H), 2.42 -2.02 (m, 3H), 1.98 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.94-1.80 (m, 3H), 1.78-1.68 (m, 3H), 1.64-1.36 (m, 1H).	515.30
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-((R)-4-((R)-2-メチルピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.16 - 8.01 (m, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.67 (ddt, J = 17.5, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.46 (td, J = 6.9, 2.5 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.38 - 1.97 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 1.90 (dddt, J = 10.3, 7.0, 5.3, 3.1 Hz, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.41 (m, 3H), 1.15 - 1.00 (m, 3H).	513.35
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 11.8, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.68 -6.57 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.65 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (d, J = 1.2 Hz, 5H), 1.86 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 4.1 Hz, 2H).	517.30

10

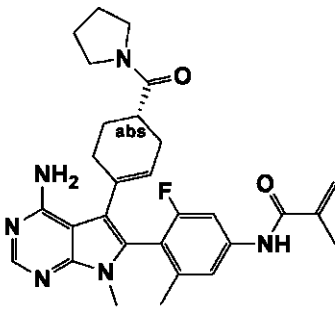
20

30

40

50

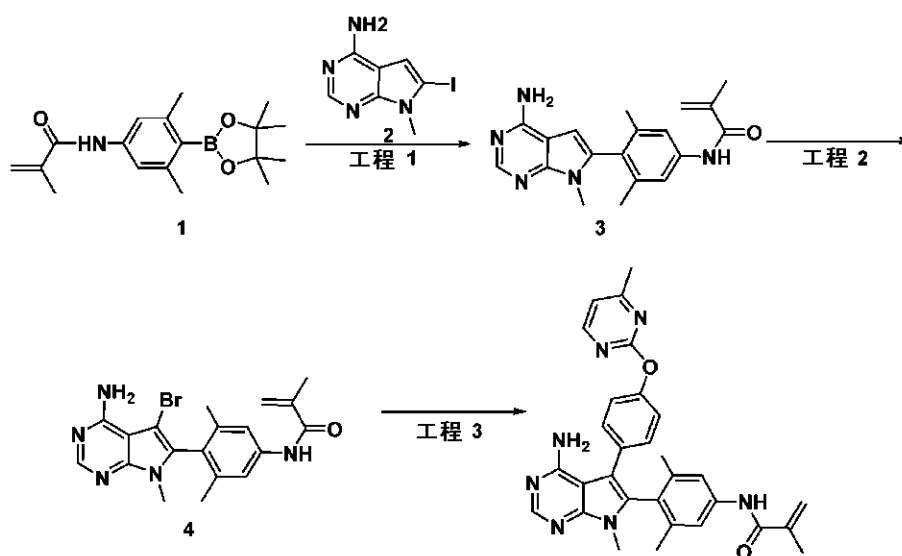
【表 4 6 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロ-5-メチルフェニル)メタクリルアミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ10.04 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.59 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.19 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 5H), 1.85 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.76 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.61 (s, 2H).	517.45

実施例 4 8

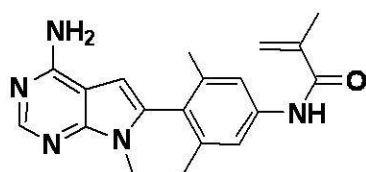
スキーム 4 5

【化 4 2 2】



N-(4-(4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,5-ジメチルフェニル)メタクリルアミド

【化 4 2 3】



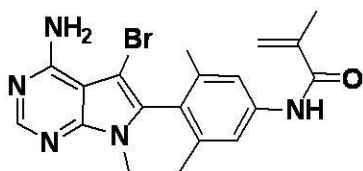
【0 5 6 2】

工程 1: 再密封可能な反応バイアルに、N-[3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2-メチルプロパン-2-エナミド (300mg、951μmol)、6-ヨード-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン (260mg、951μmol)、Pd(AdnBuP)-G2 (63.4mg、95.1μmol)、P(AdnBu)HB

F 4 (34.1 mg、95.1 μmol)、 K_3PO_4 (604 mg、2.85 mmol) および撹拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジオキサン/ H_2O (10:1、10 mL) を添加し、そしてこの混合物を70°Cで12時間撹拌した。この混合物を水で希釈し、その水相をジクロロメタン (30 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質を *prep-TLC* (ジクロロメタン/メタノール; 15:1) により精製した。減圧中で濃縮して、N-(4-{4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルプロパ-2-エナミド (180 mg、59%) を黄色固体として得た。

N-(4-(4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,5-ジメチルフェニル)メタクリルアミド

【化424】

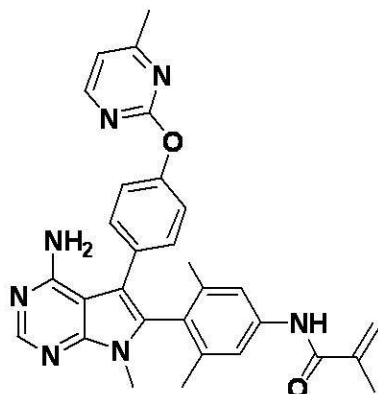


【0563】

工程2: 丸底フラスコに、N-(4-{4-アミノ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルプロパ-2-エナミド (180 mg、536 μmol)、ジメチルホルムアミド (5 mL) および撹拌棒を入れた。NBS (95.4 mg、536 μmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で0.5時間撹拌した。この混合物を NaHSO_3 aq. でクエンチし、そしてDCM (3×20 mL) で抽出し、その有機相を合わせ、そして濃縮した。得られた粗製物質を *prep-TLC* (DCM/MeOH=15:1) により精製して、N-(4-{4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルプロパ-2-エナミド (160 mg、72%) を褐色固体として得た。

N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,5-ジメチルフェニル)メタクリルアミド

【化425】



【0564】

工程3: 再密封可能な反応バイアルに、N-(4-{4-アミノ-5-ブロモ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-3,5-ジメチルフェニル)-2-メチルプロパ-2-エナミド (150 mg、362 μmol)、4-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]ピリミジン (113 mg、362 μmol)、Pd(dppf) Cl_2 (

26.4 mg、36.2 μmol ）、 K_3PO_4 （228 mg、1.08 mmol）、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DME/ H_2O （8 mL）を添加し、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水（50 mL）で希釈し、そしてその水相をEtOAc（30 mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18、30×250，5 μm ；移動相A：規定せず、移動相B：規定せず；流量：50 mL／分；勾配：45 B～70 Bを8分間；220 nm；RT1：7.23）により精製した。凍結乾燥により、N-[4-(4-アミノ-7-メチル-5-{4-[(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ]フェニル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,5-ジメチルフェニル]-2-メチルプロパ-2-エナミド（18.2 mg、10%）を白色非晶質固体として得た。

【表47-1】

表47. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,5-ジメチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.28 - 7.10 (m, 5H), 5.80 (m, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.96 (m, 9H).	520.40
N-(4-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,5-ジメチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.09 (m, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.36 - 6.94 (m, 4H), 6.02 - 5.62 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.34 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.78 (d, J = 1.2 Hz, 3H).	538.30
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,5-ジメチルフェニル)メタクリルアミド	 アトロプ異性体 1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 18.2, 10.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.84 - 5.74 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.54 - 5.47 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 1H), 2.37 - 2.14 (m, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 9H), 1.99 - 1.91 (m, 5H), 1.88 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 1.79 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H).	513.40

10

20

30

40

50

【表 4 7 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(S)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,5-ジメチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.66 (d, $J = 23.7$ Hz, 1H), 5.53 - 5.49 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (dt, $J = 24.2$, 8.0 Hz, 2H), 3.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 26.8$ Hz, 3H), 2.08 (s, 2H), 2.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 8H), 1.96 (d, $J = 10.0$ Hz, 5H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.78 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.29 - 1.15 (m, 1H).	513.40
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,5-ジメチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.78 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.51 (dt, $J = 6.3$, 1.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 2.80 - 2.61 (m, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 3H), 2.08 (s, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 5H), 1.98 - 1.95 (m, 3H), 1.89 (q, $J = 7.3$, 6.8 Hz, 4H), 1.78 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 1.28 - 1.15 (m, 1H).	513.35
(R)-N-(4-(4-アミノ-7-メチル-5-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,5-ジメチルフェニル)メタクリルアミド		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.77 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 - 3.38 (m, 3H), 2.76 (s, 1H), 2.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.12 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.02 (s, 5H), 2.01 - 1.97 (m, 3H), 1.95 (s, 5H), 1.89 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 1.79 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.24 (s, 2H).	513.35

実施例 4 9
スキーム 4 6

10

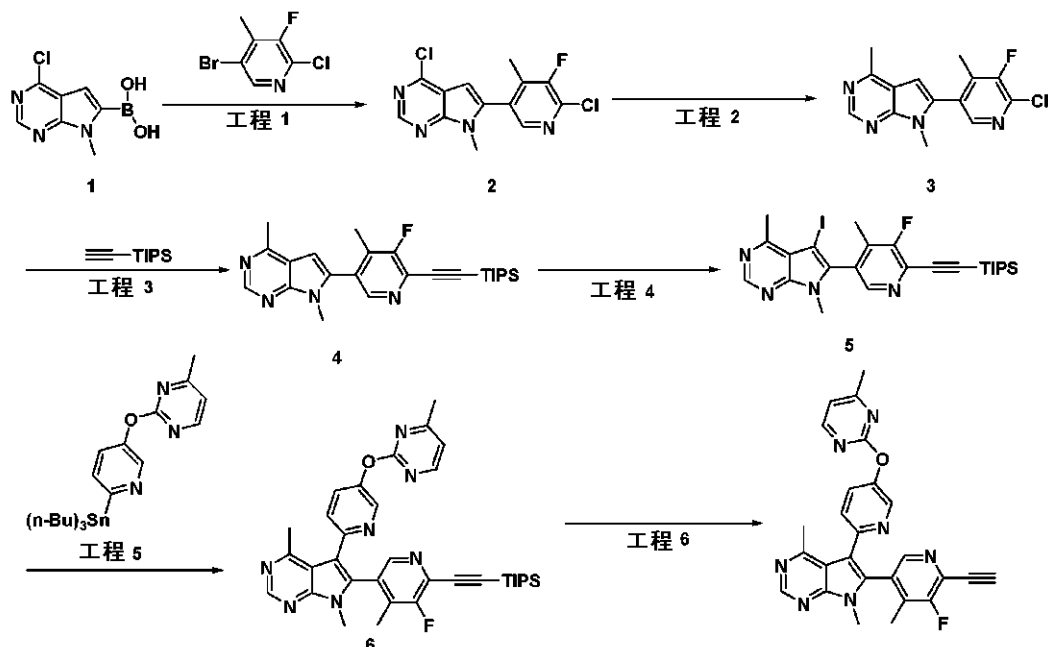
20

30

40

50

【化 4 2 6】

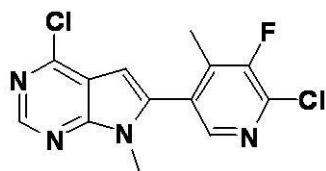


10

4-クロロ-6-(6-クロロ-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

20

【化 4 2 7】



【0 5 6 5】

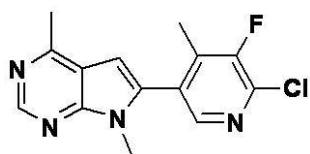
工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、(4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ボロン酸(2 g、9.48 mmol)、5-ブromo-2-クロロ-3-フルオロ-4-メチルピリジン(2.3 g、10.4 mmol)、Pd(dtpf)Cl₂(617 mg、0.948 μmol)、K₃PO₄(6 g、28.44 mmol)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジオキサン：水=5：1(40 mL)を添加し、そしてこの溶液を70℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。減圧中でエバポレートし、その残渣を、PE/EA(30：1~1：1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-6-(6-クロロ-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(1.3 g、44%)を黄色非晶質固体として得た。

30

6-(6-クロロ-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

40

【化 4 2 8】



【0 5 6 6】

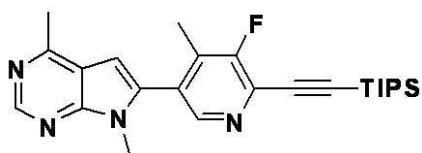
工程 2： 再密封可能な反応バイアルに、4-クロロ-6-(6-クロロ-5-フルオ

50

ロー４－メチルピリジン－３－イル）－７－メチル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン（１．２８ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）、Pd（PPh₃）₄（４７８ｍｇ、０．４１３ｍｍｏｌ）、DMF（２０ｍＬ）および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを３回行った。Zn（CH₃）₂（２Ｍ、１．４ｍＬ）を添加し、そしてこの溶液を９０℃で２時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。その残渣を、PE／EA（３０：１～１：２）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、６－（６－クロロ－５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）－４，７－ジメチル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン（４２０ｍｇ、６８％）を黄色非晶質固体として得た。

６－（５－フルオロ－４－メチル－６－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリジン－３－イル）－４，７－ジメチル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン

【化４２９】

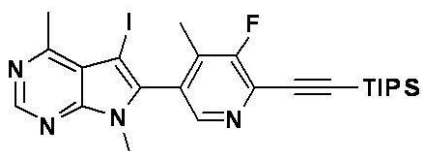


【０５６７】

工程３： 再密封可能な反応バイアルに、６－（６－クロロ－５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）－４，７－ジメチル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン（１．２８ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）、Pd（PPh₃）₂Cl₂（５８０ｍｇ、０．８２６ｍｍｏｌ）、CuI（３１３ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、エチニルトリイソプロピルシラン（５２６ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）、TEA（１．２５ｇ、１２．３９ｍｍｏｌ）および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを３回行った。DMF（２０ｍＬ）を添加し、そしてこの溶液を９０℃で２時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた混合物をC18カラムに通して精製した。減圧中で濃縮して、６－（６－クロロ－５－フルオロ－４－メチルピリジン－３－イル）－４，７－ジメチル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン（７２０ｍｇ、４０％）を黄色非晶質固体として得た。

６－（５－フルオロ－４－メチル－６－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリジン－３－イル）－５－ヨード－４，７－ジメチル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン

【化４３０】

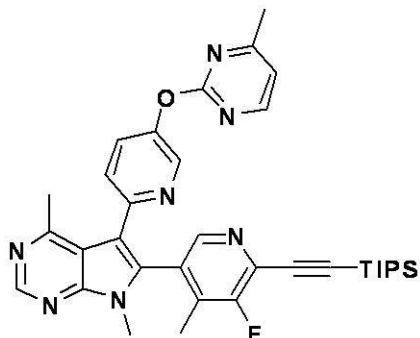


【０５６８】

工程４： 丸底フラスコに、６－（５－フルオロ－４－メチル－６－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリジン－３－イル）－４，７－ジメチル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン（４００ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）、TFA（５４７ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）を添加したDCM（８ｍＬ）、および攪拌棒を入れた。NIS（３９６ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの溶液を室温で１時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。減圧中で濃縮して、４６－（５－フルオロ－４－メチル－６－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリジン－３－イル）－５－ヨード－４，７－ジメチル－７Ｈ－ピロロ〔２，３－ｄ〕ピリミジン（７６０ｍｇ、８５％）を黄色非晶質固体として得た。

６－（５－フルオロ－４－メチル－６－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリ

ジン-3-イル)-4,7-ジメチル-5-(5-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン
【化431】



10

【0569】

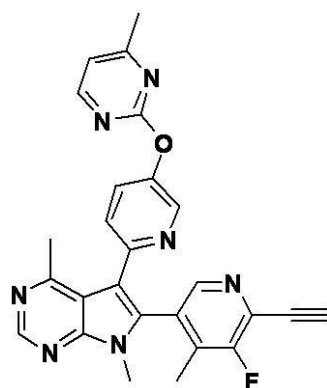
工程5：丸底フラスコに、6-(5-フルオロ-4-メチル-6-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ピリジン-3-イル)-5-ヨード-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(740mg、1.32mmol)、4-メチル-2-(6-(トリブチルスタンニル)ピリジン-3-イル)オキシ)ピリミジン(1.26g、2.64mmol)、Pd(PPh₃)₄(153mg、0.132mmol)、CuI(50mg、0.264μmol)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DMF(15mL)を添加し、そしてこの溶液を90℃で2時間攪拌した。減圧中のこの反応混合物。得られた粗製物質をprep-TLCにより精製した。減圧中で濃縮して、6-(5-フルオロ-4-メチル-6-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-5-(5-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(540mg、66%)を黄色非晶質固体として得た。

20

6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-5-(5-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化432】

30



40

【0570】

工程6：丸底フラスコに、6-(5-フルオロ-4-メチル-6-(トリイソプロピルシリル)エチニル)ピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-5-(5-(4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(520mg、0.84mmol)、THF(8mL)および攪拌棒を入れた。TBAF(1mL、1mmol)を添加し、そしてこの溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮した。その残渣をprep-HPLC(カラム:XBridge Shield RP 18 OBDカラム、30×150mm、5μm;移動相A:水(10mmol/LのNH

50

4 HCO₃ + 0.1% NH₃ · H₂O)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 20 B ~ 45 B を 8 分間; 254/220 nm; RT 1: 7.77) により精製した。凍結乾燥により、6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-5-(5-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (213.2 mg、55%) を白色非晶質固体として得た。

【表 48-1】

表48. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-4,7-ジメチル-5-(5-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.98 (d, J = 2.1 Hz, 3H).	446.15
6-(6-エチニル-4-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-5-(5-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).	465.20
6-(6-エチニル-5-フルオロ-4-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-5-(5-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).	483.15

10

20

30

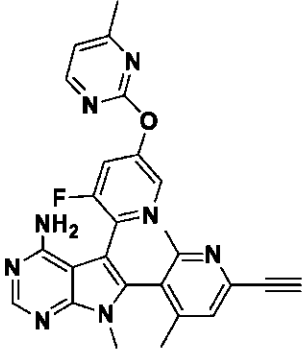
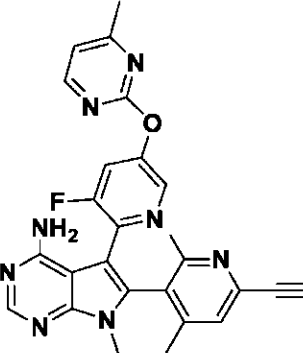
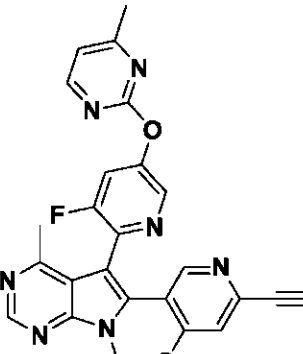
40

50

【表 48-2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-4-メトキシピリジン-3-イル)-5-(2-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 97.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 - 6.95 (m, 3H), 4.47 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	481.15
6-(6-エチニル-4-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-5-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 - 8.56 (m, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).	467.30
6-(6-エチニル-4-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-5-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.24 (s, 1H).	497.20
6-(6-エチニル-4-メトキシ-3-フルオロ-5-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).	483.20

【表 4 8 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-5-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン	 アトロプ異性体 1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 11.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).	491.20
6-(6-エチニル-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-5-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン	 アトロプ異性体 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 11.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.37 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).	481.20
6-(6-エチニル-4-メトキシピリジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-5-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)ピリジン-2-イル)-4,7-ジメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン	 アトロプ異性体 3	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 10.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.42 (d, $J = 11.5$ Hz, 6H).	482.10

実施例 5 0

スキーム 4 7

10

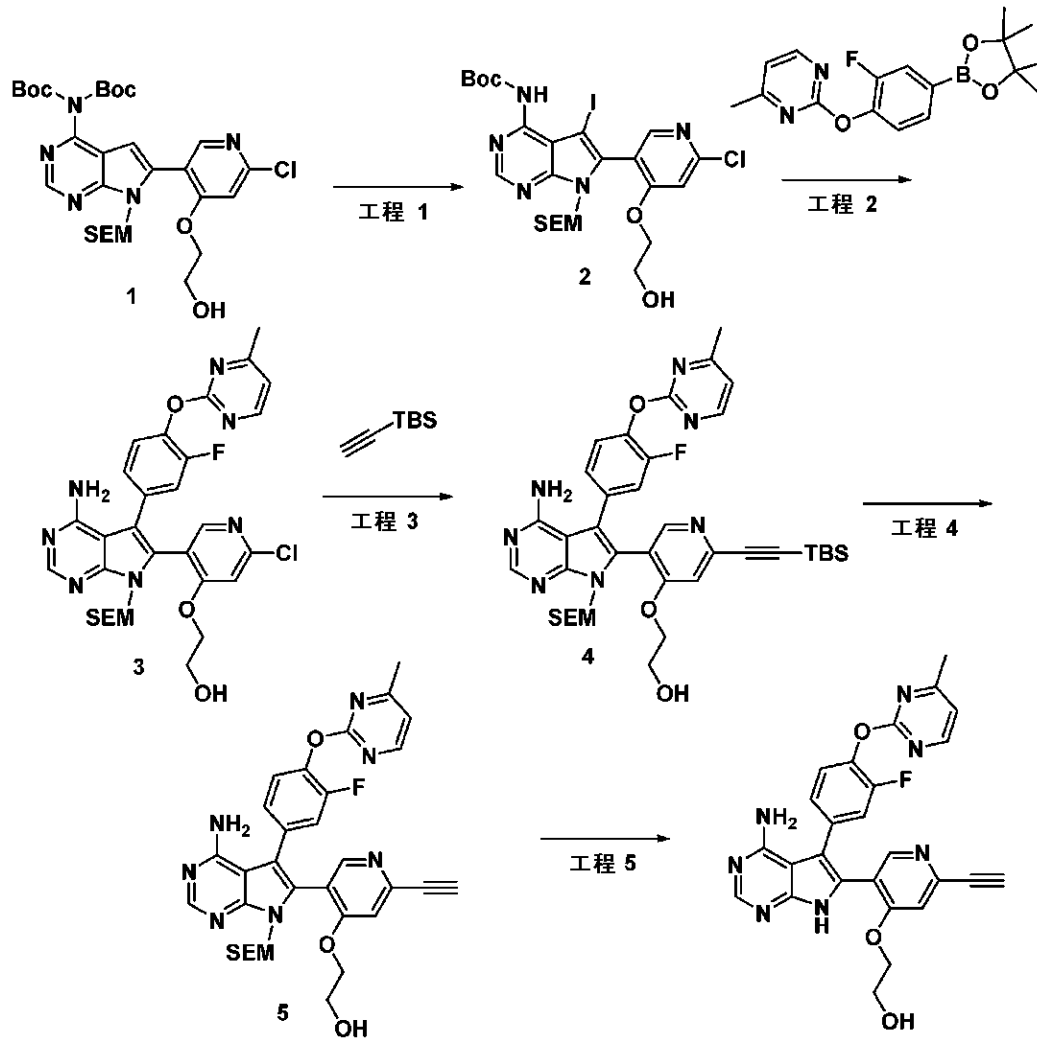
20

30

40

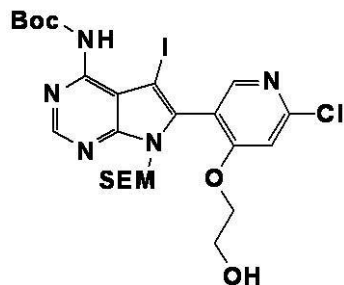
50

【化 4 3 3】



(6-(6-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イル)-5-ヨード-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化 4 3 4】



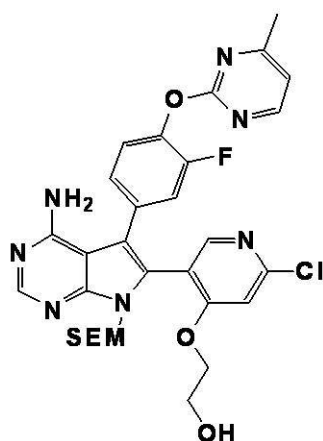
【0 5 7 1】

工程 1：丸底フラスコに、N-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-N-{6-[6-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イル]-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}カルバミン酸tert-ブチル(3g、4.71mmol)、TFA(2.27g、23.5mmol)、ジクロロメタン(40mL)および攪拌棒を入れた。NIS(1.27g、5.65mmol)を添加し、そしてこの溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水(40mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン(60mL)で

3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュ（アセトニトリル／水）により精製し、減圧中で濃縮して、（6-（6-クロロ-4-（2-ヒドロキシエトキシ）ピリジン-3-イル）-5-ヨード-7-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）カルバミン酸tert-ブチル（600mg）およびN-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕-N-〔6-〔6-クロロ-4-（2-ヒドロキシエトキシ）ピリジン-3-イル）-5-ヨード-7-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル〕カルバミン酸tert-ブチル（3.00g、83%）を黄色非晶質固体として得た。

10

2-（（5-（4-アミノ-5-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）エタン-1-オール
【化435】



20

【0572】

工程2： 再密封可能な反応バイアルに、N-〔6-〔6-クロロ-4-（2-ヒドロキシエトキシ）ピリジン-3-イル〕-5-ヨード-7-〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル〕カルバミン酸tert-ブチル（500mg、755μmol）、2-〔2-フルオロ-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェノキシ〕-4-メチルピリミジン（299mg、906μmol）、K₃PO₄（479mg、2.26mmol）、Pd(dppf)Cl₂（55.2mg、75.5μmol）、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DME/H₂O（10mL）を添加し、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水（20mL）で希釈し、そしてその水相をEA（30mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（10gのカラム；ジクロロメタン／メタノールで溶出；比率=15：1）により精製した。減圧中で濃縮して、2-（（5-（4-アミノ-5-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-2-クロロピリジン-4-イル）オキシ）エタン-1-オール（320mg、66%）を黄色非晶質固体として得た。

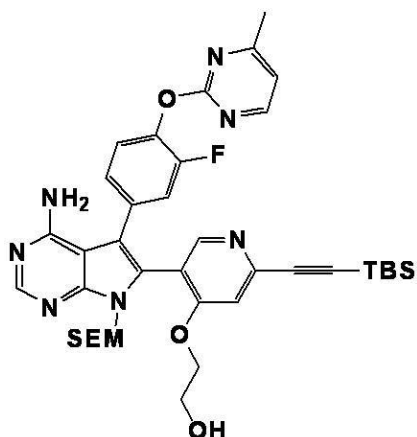
30

40

2-（（5-（4-アミノ-5-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-7-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-2-（tert-ブチルジメチルシリル）エチニル）ピリジン-4-イル）オキシ）エタン-1-オール

50

【化 4 3 6】



10

【0 5 7 3】

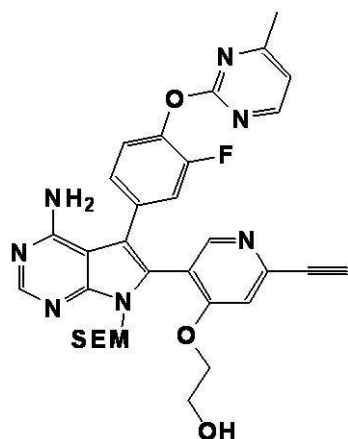
工程 3： 再密封可能な反応バイアルに、2- { [5- (4-アミノ-5- {3-フルオロ-4- [(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2-クロロピリジン-4-イル] オキシ} エタン-1-オール (280 mg、438 μ mol)、tert-ブチル (エチニル) ジメチルシラン (122 mg、876 μ mol)、CuI (33.2 mg、175 μ mol)、TEA (132 mg、1.31 mol)、Pd (dppf) Cl₂ (64.1 mg、87.6 μ mol) および撹拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DMF (5 mL) を添加し、そしてこの混合物を50℃で2時間撹拌した。この反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、そしてその水相をEA (30 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュ (アセトニトリル/水) により精製した。減圧中で濃縮して、2- ((5- (4-アミノ-5- (3-フルオロ-4- ((4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル) -7- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2- (tert-ブチルジメチルシリル) エチニル) ピリジン-4-イル) オキシ) エタン-1-オール (110 mg、34%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

20

30

2- ((5- (4-アミノ-5- (3-フルオロ-4- ((4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル) -7- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2-エチニルピリジン-4-イル) オキシ) エタン-1-オール

【化 4 3 7】



40

【0 5 7 4】

工程 4： 丸底フラスコに、2- { [5- (4-アミノ-5- {3-フルオロ-4- [

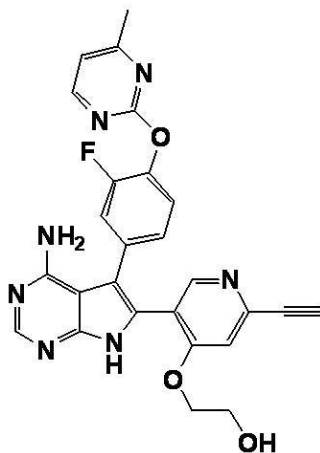
50

(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7- { [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2-[2-(tert-ブチルジメチルシリル) エチニル] ピリジン-4-イル] オキシ} エタン-1-オール (100 mg、134 μ mol)、THF (5 mL) および攪拌棒を入れた。TBAF (35.0 mg、134 μ mol) を添加し、そしてこの溶液を室温で30分間攪拌した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (5 gのカラム; ジクロロメタン/メタノールで溶出; 比率=10:1) により精製した。減圧中で濃縮して、2-(5-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル) -7-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2-エチニルピリジン-4-イル) オキシ} エタン-1-オール (80.0 mg、95%) を褐色非晶質固体として得た。

10

2-(5-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル) -7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2-エチニルピリジン-4-イル) オキシ} エタン-1-オール

【化438】



20

【0575】

工程5: 丸底フラスコに、2-{ [5-(4-アミノ-5-{3-フルオロ-4-[4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ] フェニル} -7-{ [2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2-エチニルピリジン-4-イル] オキシ} エタン-1-オール (70 mg、111 μ mol) および攪拌棒を入れた。CH₃SO₃H/MeOH (1:2、2 mL) を添加し、そしてこの溶液を70℃で1時間攪拌し、次いでこの溶液のpH値を、TEAで7に調整した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (5 gのカラム; ジクロロメタン/メタノールで溶出; 比率=10:1) により精製し、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18、30×250, 5 μ m; 移動相A: 水 (10 mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 15 B~48 Bを7分間; 254/220 nm; RT1: 6.48) により精製した。凍結乾燥により、2-(5-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-(4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル) -7 H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2-エチニルピリジン-4-イル) オキシ} エタン-1-オール (9.20 mg、17%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

30

40

50

【表 4 9】

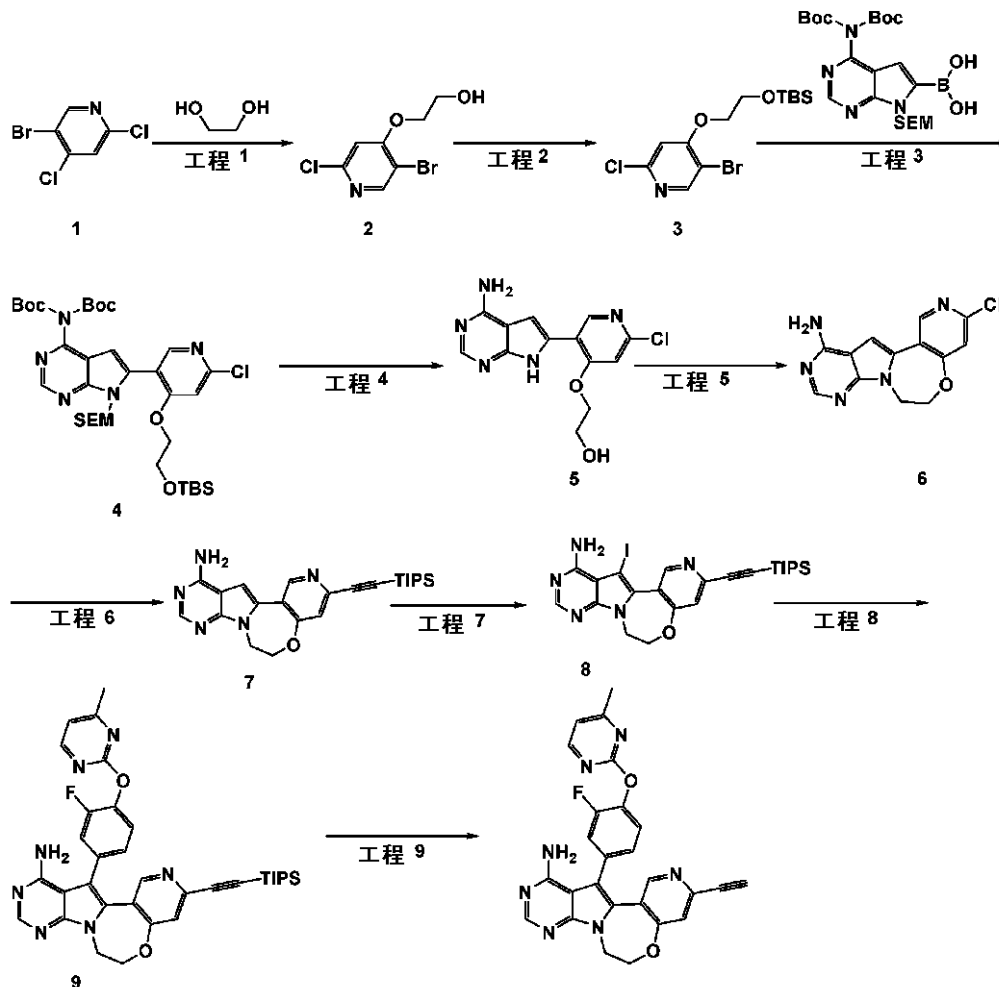
表49. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
2-((5-(4-アミノ-5-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-エチニルピリジン-4-イル)オキシ)エタン-1-オール		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.07 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.87 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.01 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.56 (q, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).	498.30

実施例 5 1

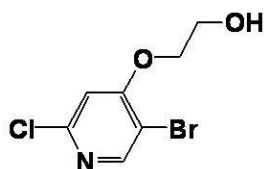
スキーム 4 8

【化 4 3 9】



2 - ((5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 4 - イル) オキシ) エタン - 1 - オール

【化 4 4 0】

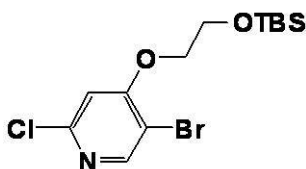


【0 5 7 6】

工程 1： 丸底フラスコに、エタン-1, 2-ジオール（81.9 g、1.32 mol）、DMSO（800 mL）および攪拌棒を入れた。NaH（7.58 g、316 mmol）を添加し、そしてこの溶液を室温で30分間攪拌し、次いで5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリジン（60 g、264 mmol）を添加し、そしてこの溶液を50℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水（500 mL）で希釈し、そしてその水相をEA（500 mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（500 gのカラム；DCM/EAで溶出；比率=1：1）により精製した。減圧中で濃縮して、2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)オキシ]エタン-1-オール（55.0 g、82%）を黄色油状物として得た。

5-ブロモ-4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-2-クロロピリジン

【化 4 4 1】



【0 5 7 7】

工程 2： 丸底フラスコに、2-[(5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-イル)オキシ]エタン-1-オール（55 g、217 mmol）、イミダゾール（73.5 g、1.08 mol）、DMF（1000 mL）および攪拌棒を入れた。TBSCl（65.4 g、434 mmol）を添加し、そしてこの溶液を室温で16時間攪拌した。この反応混合物をEA（1000 mL）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（600 gのカラム；PE/EAで溶出；比率=40：1）により精製した。減圧中で濃縮して、5-ブロモ-4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-2-クロロピリジン（82.4 g、100%）をオフホワイトの結晶性固体として得た。

N-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-N-[6-(4-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エトキシ}-6-クロロピリジン-3-イル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]カルバミン酸 tert-ブチル

10

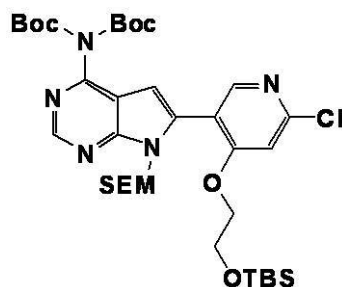
20

30

40

50

【化 4 4 2】

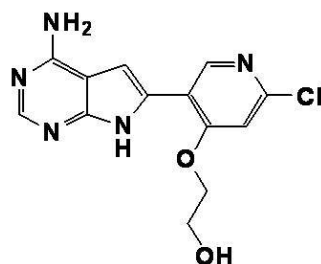


【0 5 7 8】

工程 3： 再密封可能な反応バイアルに、5-ブロモ-4-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エトキシ}-2-クロロピリジン(28g、76.3mmol)、(4-{ビス[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ボロン酸(77.2g、152mmol)、CsF(34.6g、228mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(4.97g、7.63mmol)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジオキサン/H₂O(600mL)を添加し、そしてこの混合物を70℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水(400mL)で希釈し、そしてその水相をDCM(500mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュ(アセトニトリル/水)により精製した。減圧中で濃縮して、N-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-N-[6-(4-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エトキシ}-6-クロロピリジン-3-イル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチル(30.0g、52%)を黄色非晶質固体として得た。

2-((5-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)エタン-1-オール

【化 4 4 3】



【0 5 7 9】

工程 4： 丸底フラスコに、N-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-N-[6-(4-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エトキシ}-6-クロロピリジン-3-イル)-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチル(29g、38.6mmol)および攪拌棒を入れた。HCl(12M)/MeOH(1:1、600mL)を添加し、そしてこの溶液を室温で3時間攪拌し、次いでこの溶液のpH値を、TEAで0℃で8に調整した。次いで減圧中で濃縮した。沈殿した固体を濾過により集め、そしてACN(300mL)で3回洗浄し、減圧中で乾燥させて、2-((5-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-クロロピリジン-4-イル)オキシ)エタン-1-オール(8.00g、67%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

3-クロロ-6,7-ジヒドロピリド[3,4-f]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-12-アミン
【化444】

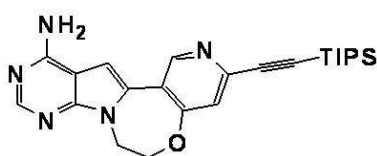


【0580】

工程5： 再密封可能な反応バイアルに、2-[(5-{4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-2-クロロピリジン-4-イル)オキシ]エタン-1-オール(7.9g、25.8mmol)、DIAD(10.4g、51.6mmol)、THF(80mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。THF(40mL)中のPPh₃(13.5g、51.6mmol)を添加し、そしてこの混合物を30℃で3時間攪拌した。その溶媒を減圧中で除去した。その残渣をDCM(200mL)で洗浄し、減圧中で乾燥させて、3-クロロ-6,7-ジヒドロピリド[3,4-f]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-12-アミン(5.00g、67%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロピリド[3,4-f]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-12-アミン

【化445】

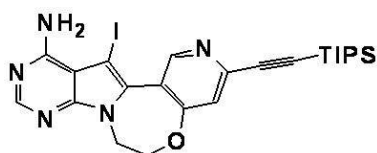


【0581】

工程6： 再密封可能な反応バイアルに、3-クロロ-6,7-ジヒドロピリド[3,4-f]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-12-アミン(4.9g、17.0mmol)、DMF(150mL)、TEA(5.15g、50.9mmol)、CuI(1.29g、6.80mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(2.77g、3.40mmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。次いで、エチニルトリス(プロパン-2-イル)シラン(6.20g、34.0mmol)を添加し、そしてこの混合物を70℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水(500mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン(400mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(100gのカラム;ジクロロメタン/メタノールで溶出;比率=20:1)により精製した。減圧中で濃縮して、3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロピリド[3,4-f]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-12-アミン(4.5g、61.0%)を褐色非晶質固体として得た。

13-ヨード-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロピリド[3,4-f]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-12-アミン

【化 4 4 6】

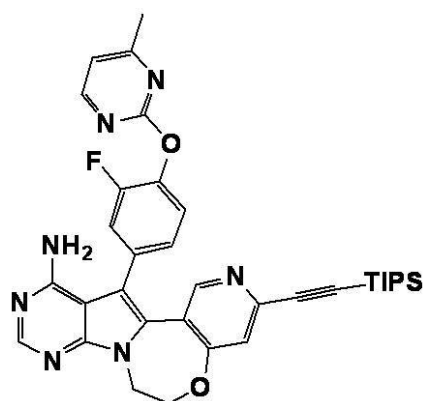


【0 5 8 2】

工程 7： 丸底フラスコに、3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロピリド [3, 4-f] ピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-12-アミン (4.4 g、10.1 mmol)、TFA (3.45 g、30.3 mmol)、および攪拌棒を入れた。ジクロロメタン (100 mL) を添加し、次いでNIS (3.39 g、15.1 mmol) を 0℃ で添加した。そしてこの溶液を室温で 1 時間攪拌し、この反応を NaHSO₃ aq. でクエンチし、次いで重炭酸ナトリウムで pH を 6~7 に調整した。この反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、沈殿した固体を濾過により集め、そして ACN (300 mL) で洗浄した。減圧中で乾燥させて、13-ヨード-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロピリド [3, 4-f] ピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-12-アミン (5.50 g、97%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

13-((3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロピリド [3, 4-f] ピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-12-アミン

【化 4 4 7】



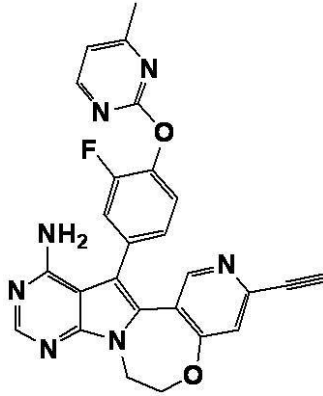
【0 5 8 3】

工程 8： 再密封可能な反応バイアルに、13-ヨード-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロピリド [3, 4-f] ピリミド [5', 4': 4, 5] ピロロ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-12-アミン (5.4 g、9.65 mmol)、2-[[2-フルオロ-4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-4-メチルピリミジン (4.75 g、14.4 mmol)、K₃PO₄ (6.13 g、28.9 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (787 mg、965 μmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを 3 回行った。DME/H₂O (100 mL) を添加し、そしてこの混合物を 90℃ で 1 時間攪拌した。この反応混合物を水 (80 mL) で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (100 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (100 g のカラム；ジクロロメタン/メタノールで溶出；比率 = 20；1) により精製した。減圧中で濃縮して、13-((3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロピリド [3, 4-f] ピリミド [5', 4': 4

， 5] ピロロ [1， 2-d] [1， 4] オキサゼピン-12-アミン (4.70 g、 76 %) を褐色非晶質固体として得た。

3-エチニル-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル)-6,7-ジヒドロピリド [3,4-f] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-d] [1,4] オキサゼピン-12-アミン

【化 448】



【0584】

工程 9： 丸底フラスコに、13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル)-3-((トリイソプロピルシリル) エチニル)-6,7-ジヒドロピリド [3,4-f] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-d] [1,4] オキサゼピン-12-アミン (4.6 g、 7.23 mmol)、テトラヒドロフラン (60 mL) および攪拌棒を入れた。TBAF (1.89 g、 7.23 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で 30 分間攪拌した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (100 g のカラム；ジクロロメタン／メタノールで溶出；比率 = 20 : 1) により精製した。減圧中で濃縮し、次いでその残渣を水 (50 mL) および ACN (100 mL) で洗浄して、3-エチニル-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル)-6,7-ジヒドロピリド [3,4-f] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-d] [1,4] オキサゼピン-12-アミン (3.00 g、 86 %) を明黄色非晶質固体として得た。

10

20

30

40

50

【表 50 - 1】

表50. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
3-エチニル-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6,7-ジヒドロピリド[3,4-f]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-12-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.67 (s, 4H), 4.39 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).	480.15
(R)-3-エチニル-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-6,7-ジヒドロピリド[3,4-f]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-12-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.62 - 5.37 (m, 1H), 4.73 (dd, $J = 12.8, 4.3$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).	494.20
(S)-3-エチニル-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロピリド[3,4-f]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-12-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 4.94 (td, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 15.3, 2.8$ Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.34 (dd, $J = 15.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).	494.20
(S)-3-エチニル-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-7-メチル-6,7-ジヒドロピリド[3,4-f]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-12-アミン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 28.4$ Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.54 - 5.39 (m, 1H), 4.73 (dd, $J = 12.8, 4.3$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).	494.15

10

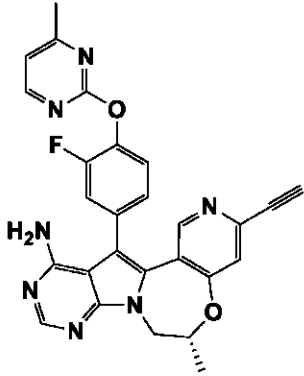
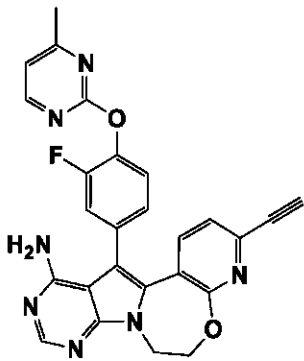
20

30

40

50

【表 5 0 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
(R)-3-エチニル-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロピリド[3,4-f]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-12-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.17 (m, 3H), 6.21 (s, 1H), 4.94 (td, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 15.3, 2.9 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 15.3, 6.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	494.20
3-エチニル-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6,7-ジヒドロピリド[3,2-f]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-12-アミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 2.45 (s, 3H).	480.20

実施例 5 2
スキーム 4 9

10

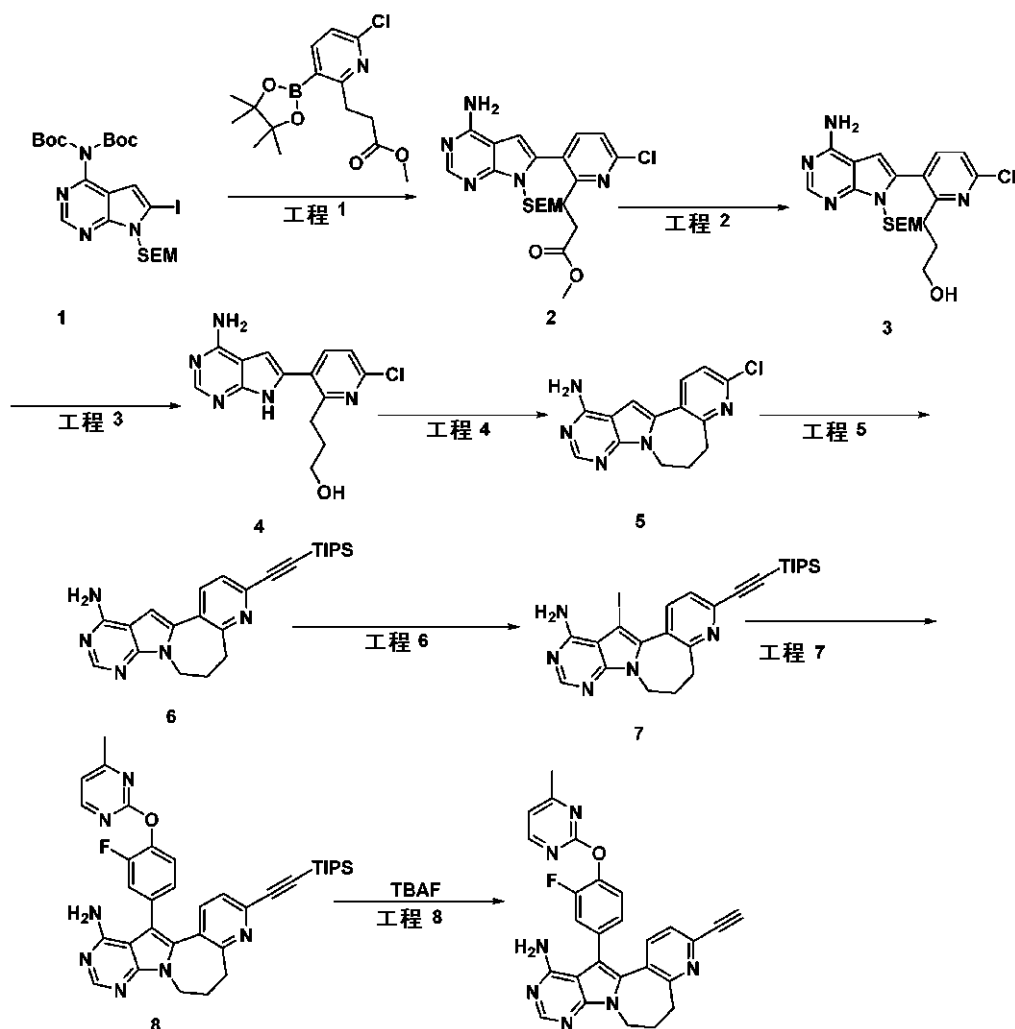
20

30

40

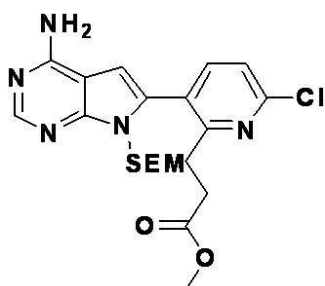
50

【化 4 4 9】



3 - (3 - (4 - アミノ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 6 - クロロピリジン - 2 - イル) プロパン酸メチル

【化 4 5 0】



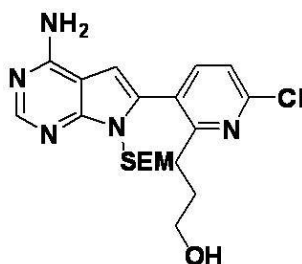
【0 5 8 5】

工程 1： 丸底フラスコに、6 - ヨード - 7 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (23.8 g、61.0 mmol)、3 - [6 - クロロ - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル] プロパン酸メチル (21.8 g、67.1 mmol)、Pd (d t b p f) Cl₂ (3.97 g、6.10 mmol)、CsF (27.8 g、183 mmol) および攪拌棒を入れた。ジオキサン / H₂O (500 mL) を添加し、そしてこの溶液を 90 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水 (50

0 mL) で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (800 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC (MeCN/H₂O=0%~50%; 30分間) により精製した。減圧中で濃縮して、3-[3-(4-アミノ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-6-クロロピリジン-2-イル]プロパン酸メチル (13 g、46%) を黄色非晶質固体として得た。

3-(3-(4-アミノ-7-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-6-クロロピリジン-2-イル)プロパン-1-オール

【化451】

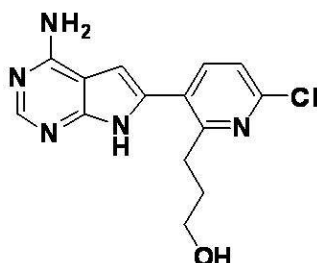


【0586】

工程2：丸底フラスコに、3-[3-(4-アミノ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-6-クロロピリジン-2-イル]プロパン酸メチル (13.0 g、28.1 mmol) を入れ、テトラヒドロフラン (200 mL) を添加した。-30℃でLiAlH₄ (1.28 g、33.7 mmol) を添加し、そしてこの溶液を-30℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水 (2.44 mL) でクエンチし、そしてこの反応混合物をセライトのパッドで濾過し、このパッドをDCMで洗浄し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノールで溶出; 40:1) により精製した。減圧中で濃縮して、3-[3-(4-アミノ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-6-クロロピリジン-2-イル]プロパン-1-オール (6.30 g、52%) を黄色非晶質固体として得た。

3-(3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-6-クロロピリジン-2-イル)プロパン-1-オール

【化452】



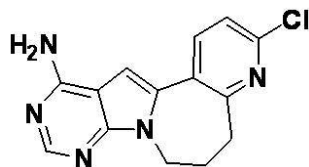
【0587】

工程3：丸底フラスコに、3-[3-(4-アミノ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-6-クロロピリジン-2-イル]プロパン-1-オール (5.00 g、11.5 mmol) および攪拌棒を入れた。HCl/MeOH (50 mL) を添加し、そしてこの溶液を40℃で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。次いで、MeCN (20 mL) で希釈し、この反応混合物をセライトのパッドで濾過し、このパッドをMeCNで洗浄し、

そしてそのフィルターケーキにより、3-(3-{4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-6-クロロピリジン-2-イル)プロパン-1-オール(3.00g、90%)をオフホワイトの非晶質固体として得た。

3-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン

【化453】



10

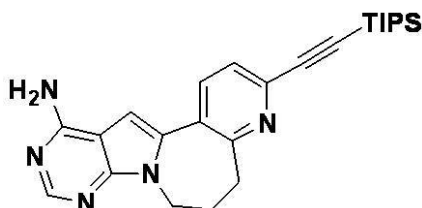
【0588】

工程4：再密封可能な反応バイアルに、3-(3-{4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}-6-クロロピリジン-2-イル)プロパン-1-オール(3.50g、11.5mmol)、テトラヒドロフラン(40mL)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DIAD(3.47g、17.2mmol)およびPPh₃(4.52g、17.2mmol)を添加し、そしてこの混合物を25℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水(40mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン(40mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノールで溶出;30:1)により精製した。減圧中で濃縮して、3-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン(2.00g、61%)を黄色非晶質固体として得た。

20

3-(3-{(トリイソプロピルシリル)エチニル}-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン

【化454】



30

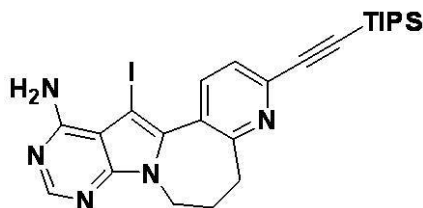
【0589】

工程5：再密封可能な反応バイアルに、3-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン(1.98g、6.92mmol)、ジメチルホルムアミド(20mL)、CuI(524mg、2.76mmol)、TEA(2.09g、20.7mmol)、Pd(dppf)Cl₂(505mg、692μmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。エチニルトリス(プロパン-2-イル)シラン(2.51g、13.8mmol)を添加し、そしてこの混合物を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水(20mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン(20mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノールで溶出;40/1)により精製した。減圧中で濃縮して、3-(3-{(トリイソプロピルシリル)エチニル}-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン(1.50g、50%)を黄色非晶質固体として得た。

40

50

13-ヨード-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン
【化455】



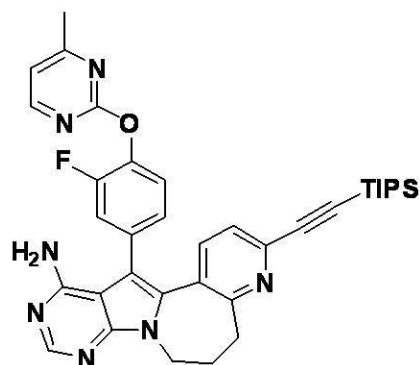
10

【0590】

工程6： 丸底フラスコに、3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン(1.88g、4.35mmol)、ジメチルホルムアミド(2mL)、NIS(978mg、4.35mmol)および攪拌棒を入れ、そしてこの溶液を25℃で1時間攪拌した。この反応混合物をNa₂SO₃(aq.)(20mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン(20mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノールで溶出; 40:1)により精製した。減圧中で濃縮して、13-ヨード-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン(1.50g、62%)を黄色非晶質固体として得た。

20

13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン
【化456】



30

【0591】

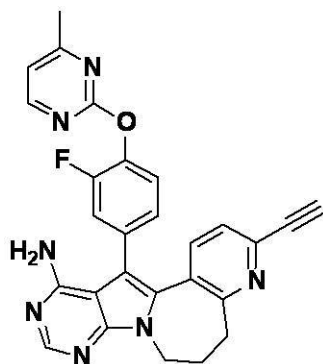
工程7： 再密封可能な反応バイアルに、13-ヨード-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン(1.48g、2.65mmol)、2-[2-フルオロ-4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-4-メチルピリミジン(960mg、2.91mmol)、K₃PO₄(1.68g、7.95mmol)、Pd(dppf)Cl₂(193mg、265μmol)を入れ、DME/H₂O(20mL)を添加し、そして攪拌棒を添加し、その後、排気して窒素でパージすることを3回行い、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水(20mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン(20mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルク

40

50

ロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノールで溶出；30：1）により精製した。減圧中で濃縮して、13-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-3-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン（1g、60%）を黄色非晶質固体として得た。

3-エチニル-13-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン
【化457】



【0592】

工程8：丸底フラスコに、13-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-3-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン（980mg、1.55mmol）、テトラヒドロフラン（20mL）、TBAF（2.07mL、2.07mmol）、および攪拌棒を入れ、そしてこの溶液を25℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水（20mL）で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン（20mL）で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をHPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18、30×250, 5um；移動相A：水（10MMOL/LのNH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：60mL/分；勾配：25B～60Bを7分間；254/220nm；RT1：6.32）により精製した。凍結乾燥により、3-エチニル-13-（3-フルオロ-4-（（4-メチルピリミジン-2-イル）オキシ）フェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,2-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン-12-アミン（250mg、34%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

10

20

30

40

50

【表 5 1】

表51. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
3-エチニル-13-(3-フル オロ-4-((4-メチルピリミ ジン-2-イル)オキシ)フ エニル)-6,7-ジヒドロ- 5H-ピリド[3,2-c]ピリミ ド[5',4':4,5]ピロロ [1,2-a]アゼピン-12-ア ミン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 6.12 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.17 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (q, J = 6.8 Hz, 2H).	478.20
(S)-1-((S)-4-(12-アミ ノ-3-エチニル-6,7-ジヒ ドロ-5H-ピリド[3,4-c] ピリミド[5',4':4,5]ピロ ロ[1,2-a]アゼピン-13- イル)シクロヘキサ-3-エ ン-1-カルボニル)ピロリ ジン-2-カルボニトリル		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.74 (dd, J = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.53 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.66 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.29 - 1.93 (m, 8H), 1.80 - 1.74 (m, 2H).	478.25
(S)-1-((R)-4-(12-アミ ノ-3-エチニル-6,7-ジヒ ドロ-5H-ピリド[3,4-c] ピリミド[5',4':4,5]ピロ ロ[1,2-a]アゼピン-13- イル)シクロヘキサ-3-エ ン-1-カルボニル)ピロリ ジン-2-カルボニトリル		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.61 (d, J = 46.1 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.75 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.83 - 3.47 (m, 2H), 2.98 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.76 - 2.59 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.28 - 2.10 (m, 4H), 2.04 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 1.80 (d, J = 6.2 Hz, 2H).	478.25

実施例 5 3
スキーム 5 0

10

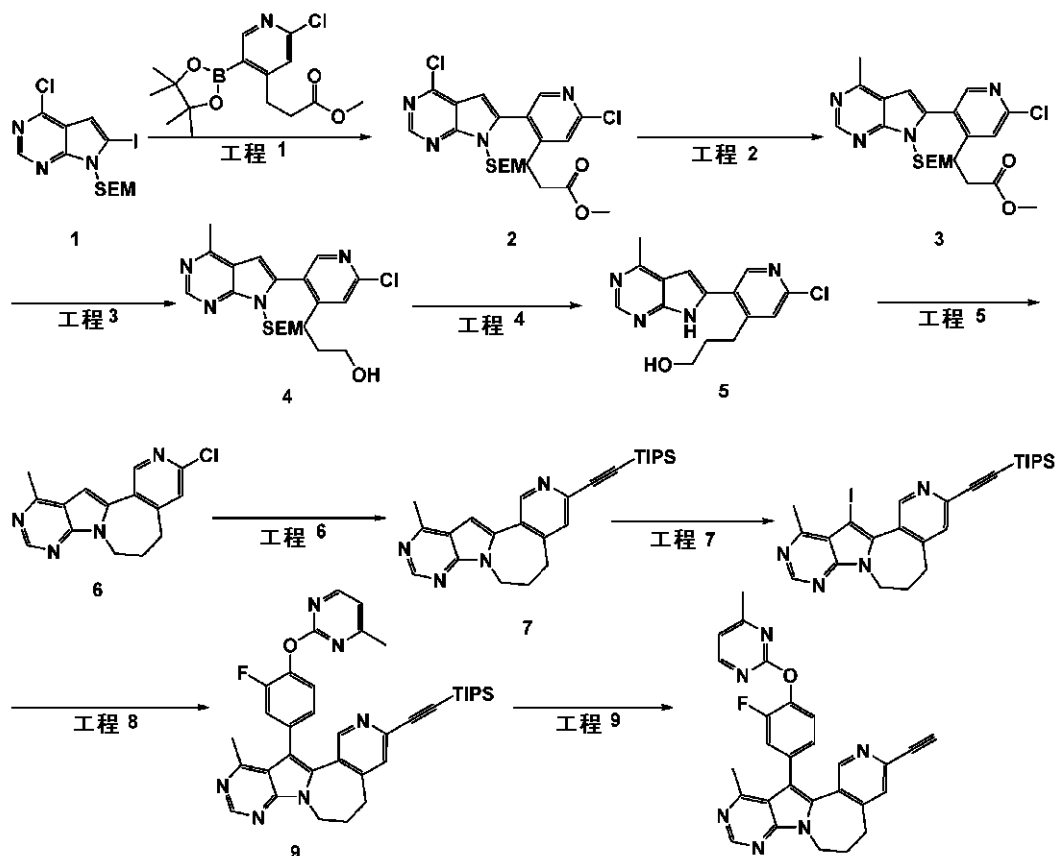
20

30

40

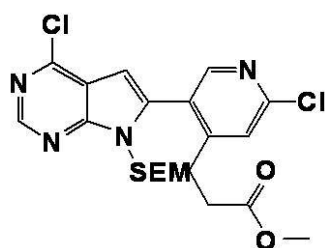
50

【化 4 5 8】



3 - [2-クロロ-5-(4-クロロ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-4-イル]プロパン酸メチル

【化 4 5 9】

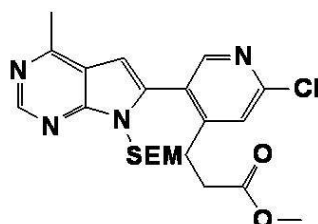


【0 5 9 3】

工程 1： 再密封可能な反応バイアルに、4-クロロ-6-ヨード-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (5 g、12.2 mmol)、{2-[6-クロロ-4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピリジン-3-イル]-4,5,5-トリメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-4-イル}メチリウム (4.73 g、14.6 mmol)、CsF (5.54 g、36.5 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂ (795 mg、1.22 mmol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジオキサン/H₂O (100 mL)を添加し、そしてこの混合物を70℃で1時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (400 mL)で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (200 mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (300 gのカラム; PE/EAで溶出; 30/1)により精製した。減圧中で濃縮して、3-[2-ク

ロロ-5-(4-クロロ-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-4-イル]プロパン酸メチル(2.00g、34.0%)を黒色非晶質固体として得た。

3-[2-クロロ-5-(4-メチル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-4-イル]プロパン酸メチル
【化460】



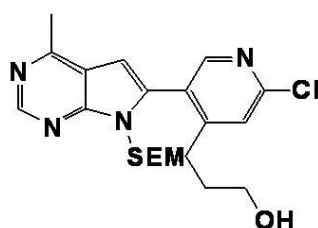
10

【0594】

工程2：再密封可能な反応バイアルに、3-[2-クロロ-5-(4-メチル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-4-イル]プロパン酸メチル(1.9g、3.94mmol)、Pd(PPh₃)₄(455mg、394μmol)、ジメチルホルムアミド(25mL)および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジメチル亜鉛(413mg、4.33mmol)を添加し、そしてこの混合物を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物をH₂O(100mL)で希釈し、そしてその水相をEA(80mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(300gのカラム;PE/EAで溶出;10/1)により精製した。減圧中で濃縮して、3-[2-クロロ-5-(4-メチル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-4-イル]プロパン酸メチル(850mg、46.9%)を黒色非晶質固体として得た。

20

3-[2-クロロ-5-(4-メチル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-4-イル]プロパン-1-オール
【化461】



30

【0595】

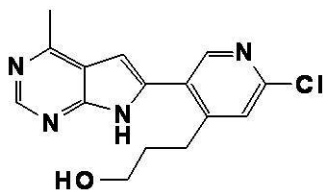
工程3：丸底フラスコに、3-[2-クロロ-5-(4-メチル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-4-イル]プロパン酸メチル(800mg、1.73mmol)、テトラヒドロフラン(10mL)および攪拌棒を入れた。水素化アルマンリチウム(Alumane lithium hydride)(98.2mg、2.59mmol)を添加し、そしてこの溶液を-30℃で攪拌した。この反応混合物をH₂O(50mL)でクエンチし、そしてその水相をジクロロメタン(50mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-[2-クロロ-5-(4-メチル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-4-イル]プロパン-

40

50

1-オール (570 mg、76.1%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

3-(2-クロロ-5-{4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}ピリジン-4-イル)プロパン-1-オール
【化462】



10

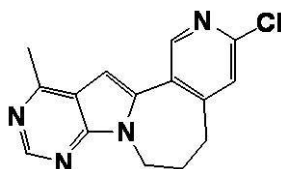
【0596】

工程4： 丸底フラスコに、3-[2-クロロ-5-(4-メチル-7-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-4-イル]プロパン-1-オール (550 mg、1.27 mmol) および攪拌棒を入れた。MeOH/HCl (10 mL) を添加し、そしてこの溶液を40℃で1時間攪拌した。この溶液を減圧中で濃縮した。次いで、MeOH (5 mL) を添加し、エチレンジアミン (76.3 mg、1.27 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で30分間攪拌した。この反応混合物をH₂O (50 mL) で希釈し、そしてその水相をDCM (50 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-(2-クロロ-5-{4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}ピリジン-4-イル)プロパン-1-オール (360 mg、93.7%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

20

【0597】

3-クロロ-12-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン
【化463】



30

【0598】

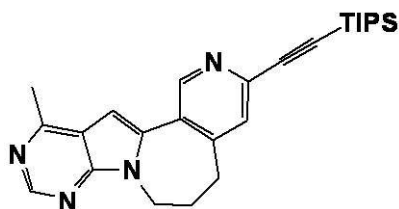
工程5： 再密封可能な反応バイアルに、3-(2-クロロ-5-{4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル}ピリジン-4-イル)プロパン-1-オール (340 mg、1.12 mmol)、PPh₃ (510 mg、1.68 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。DIAD (655 mg、1.68 mmol) を添加し、そしてこの混合物を40℃で1時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (50 mL) で希釈し、そしてその水相をジクロロメタン (50 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (300 gのカラム; PE/EAで溶出; 1/1) により精製した。減圧中で濃縮して、3-クロロ-12-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン (180 mg、56.6%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

40

12-メチル-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン

50

【化 4 6 4】

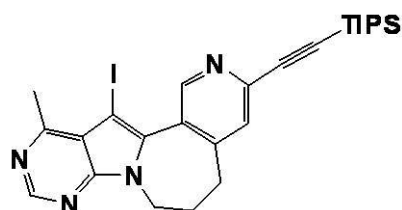


【0 5 9 9】

工程 6： 再密封可能な反応バイアルに、3-クロロ-12-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-a] アゼピン (160 mg、561 μmol)、TEA (169 mg、1.68 mmol)、CuI (42.5 mg、224 μmol)、Pd (pddf) Cl₂ (81.9 mg、112 μmol)、トリス (プロパン-2-イル) シラン (88.8 mg、561 μmol) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。ジメチルホルムアミド (10 mL) を添加し、そしてこの混合物を70℃で2時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (50 mL) で希釈し、そしてその水相をEA (20 mL) で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (50 gのカラム; ヘキサン/酢酸エチルで溶出; 15/1) により精製した。減圧中で濃縮して、12-メチル-3-((トリイソプロピルシリル) エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-a] アゼピン (150 mg、62.2%) を橙色非晶質固体として得た。

13-ヨード-12-メチル-3-((トリイソプロピルシリル) エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-a] アゼピン

【化 4 6 5】

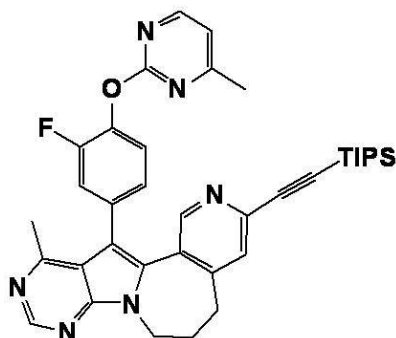


【0 6 0 0】

工程 7： 丸底フラスコに、12-メチル-3-((トリイソプロピルシリル) エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-a] アゼピン (150 mg、348 μmol)、ジクロロメタン (5 mL)、TFA (118 mg、1.04 mmol) および攪拌棒を入れた。1-ヨードピロリジン-2,5-ジオン (85.9 mg、382 μmol) を0℃で添加し、そしてこの溶液を室温で30分間攪拌した。この混合物を飽和NaHSO₃水溶液で、そのpHが8~9になるまでクエンチし、DCM (100 mL×3) で抽出し、その有機相を合わせ、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、減圧中で濃縮して、13-ヨード-12-メチル-3-((トリイソプロピルシリル) エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-a] アゼピン (180 mg、93.2%) を得た。

13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル) オキシ) フェニル)-12-メチル-3-((トリイソプロピルシリル) エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-a] アゼピン

【化 4 6 6】



10

【0 6 0 1】

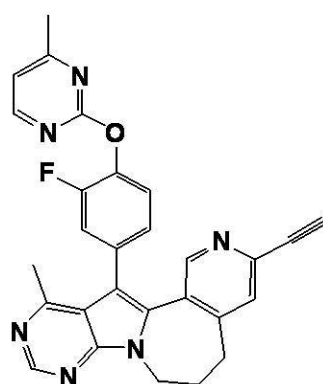
工程 8： 再密封可能な反応バイアルに、13-ヨード-12-メチル-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン(160mg、287 μ mol)、2-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ]-4-メチルピリミジン(113mg、344 μ mol)、 K_3PO_4 (182mg、861 μ mol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (331mg、287 μ mol)、および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを3回行った。 DME/H_2O (6mL)を添加し、そしてこの混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (50mL)で希釈し、その水相をジクロロメタン(30mL)で3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(50gのカラム;ヘキサン/酢酸エチルで溶出;1/1)により精製した。減圧中で濃縮して、13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-12-メチル-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン(100mg、55.2%)を黒色非晶質固体として得た。

20

3-エチニル-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-12-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン

30

【化 4 6 7】



40

【0 6 0 2】

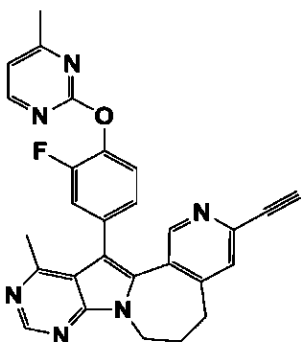
工程 9： 丸底フラスコに、13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-12-メチル-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン(90mg、142 μ mol)、テトラヒドロフラン(1mL)および攪拌棒を入れた。 $TBAF$ (34.4mg、142 μ mol)を添加し、そしてこの溶液を室温で攪拌した。この反応混合物をDCM(100mL)で希釈し、合わ

50

せた有機層をH₂O（200ml）で6回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた粗製物質をprep-HPLC（カラム：YMC-A ctus Triart C18、20×250MM、5um、12nm；移動相A：規定せず、移動相B：規定せず；流量：60mL／分；勾配：40B～65Bを8分間；220／254nm；RT1：7.07）により精製した。凍結乾燥により、3-エチニル-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-12-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン（18.9mg、27.9%）をオフホワイトの非晶質固体として得た。

【表52】

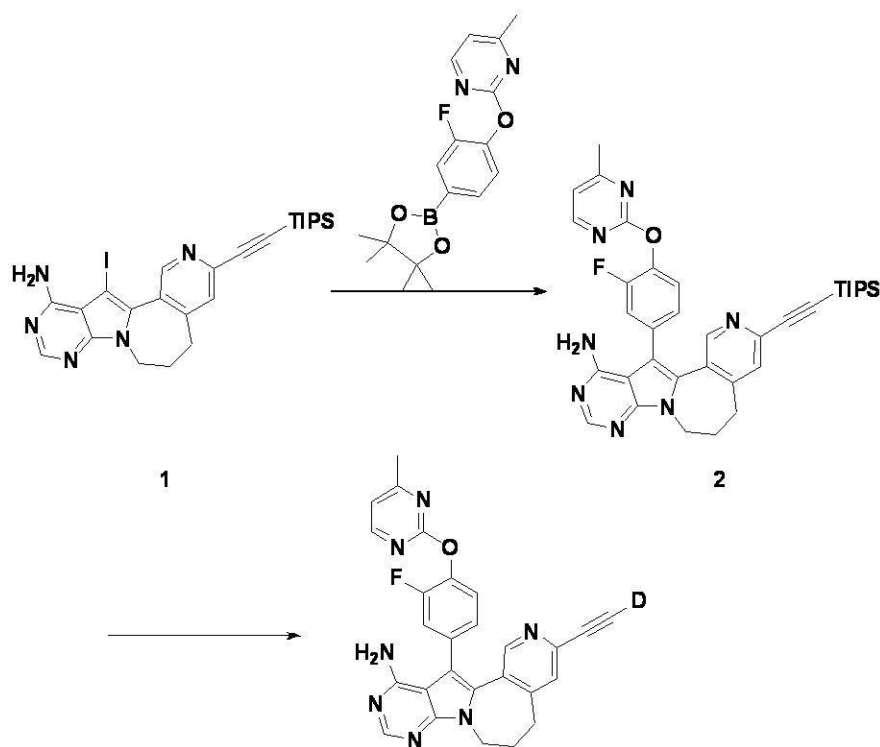
表52. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
3-エチニル-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-12-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-c]ピリミド[5',4':4,5]ピロロ[1,2-a]アゼピン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 7.42 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.43 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 6H), 2.29 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H).	477.25

実施例 5 4

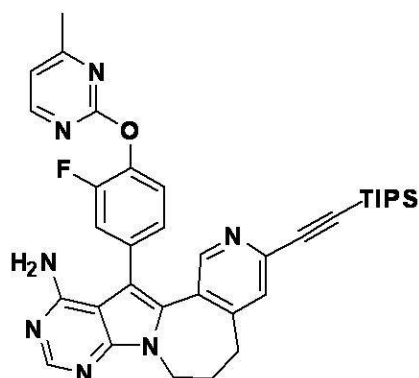
スキーム 5 1

【化 4 6 8】



13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[3

， 4 - c] ピリミド [5 ' ， 4 ' : 4 ， 5] ピロロ [1 ， 2 - a] アゼピン - 1 2 - アミン
【化 4 6 9】



10

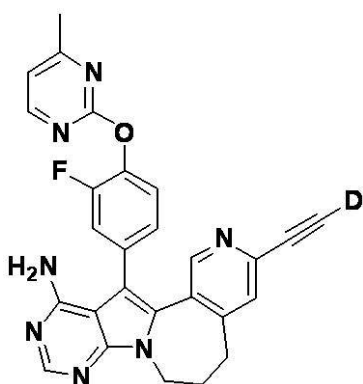
【 0 6 0 3 】

再密封可能な反応バイアルに、 1 3 - ヨード - 3 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) - 6 ， 7 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 ， 4 - c] ピリミド [5 ' ， 4 ' : 4 ， 5] ピロロ [1 ， 2 - a] アゼピン - 1 2 - アミン (1 8 0 m g 、 3 2 2 μ m o l) 、 2 - [2 - フルオロ - 4 - (4 ， 4 ， 5 ， 5 - テトラメチル - 1 ， 3 ， 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ] - 4 - メチルピリミジン (1 5 9 m g 、 4 8 2 μ m o l) 、 K₃ P O₄ (2 0 4 m g 、 9 6 5 μ m o l) 、 P d (P P h₃)₄ (3 7 . 1 m g 、 3 2 . 1 μ m o l) および攪拌棒を入れ、その後、排気して窒素でパージすることを 3 回行った。 D M E : H₂ O = 1 0 : 1 (3 m L) を添加し、そしてこの溶液を 9 0 ° C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、 D C M で抽出し、 N a₂ S O₄ で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗製物質を p r e p - T L C (D C M : M e O H = 1 5 : 1) により精製した。減圧中で濃縮して、 1 3 - (3 - フルオロ - 4 - ((4 - メチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) - 6 ， 7 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 ， 4 - c] ピリミド [5 ' ， 4 ' : 4 ， 5] ピロロ [1 ， 2 - a] アゼピン - 1 2 - アミン (9 0 . 0 m g 、 4 4 %) を黄色非晶質固体として得た。

20

3 - (エチニル - d) - 1 3 - (3 - フルオロ - 4 - ((4 - メチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 6 ， 7 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 ， 4 - c] ピリミド [5 ' ， 4 ' : 4 ， 5] ピロロ [1 ， 2 - a] アゼピン - 1 2 - アミン
【化 4 7 0】

30



40

【 0 6 0 4 】

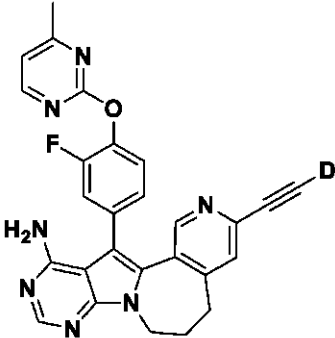
再密封可能な反応バイアルに、 1 3 - (3 - フルオロ - 4 - ((4 - メチルピリミジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 3 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) - 6 ， 7 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 ， 4 - c] ピリミド [5 ' ， 4 ' : 4 ， 5] ピロロ [1 ， 2 - a] アゼピン - 1 2 - アミン (9 0 m g 、 1 4 1 μ m o l) 、 T B A F (1 4 . 7 m g 、 5 6 . 4 μ m o l) 、 D₂ O (3 1 0 m g 、 1 5 . 5 m m o l) 、 テトラヒドロフラン (2 m L) および攪拌棒を入れた。この反応混合物をマイクロ波反応器内で 1 0 0 ° C で 3

50

0 分間攪拌した。冷却後、その溶媒を除去し、その残渣を *prep-TLC* (DCM : MeOH = 15 : 1) により精製した。次いで、ACN から再結晶して、3-(エチニル-d)-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-a] アゼピン-12-アミン (11.8 mg、17%) をオフホワイトの非晶質固体として得た。

【表 53】

表53. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	MS [M+1]
3-(エチニル-d)-13-(3-フルオロ-4-((4-メチルピリミジン-2-イル)オキシ)フェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド [3,4-c] ピリミド [5',4':4,5] ピロロ [1,2-a] アゼピン-12-アミン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.15 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H).	479.15

実施例 5 5

【0605】

本発明の化合物をまた FGFR2 Biochemical Caliper アッセイにおいても調べた。化合物は、10 mM DMSO 溶液中に調製し、3 倍希釈により 11 種の濃度へと段階希釈した。384 ウェルプレートに、200 nL の化合物溶液を加え、15 uL の 1.3 × 酵素溶液 (FGFR2 タンパク質 (0.06 nM)、FLPeptide 30 (1.5 uM)、MgCl₂ (10 mM)) を加え、プレートを室温で 30 分間インキュベートした。5 uL の ATP 溶液 (100 uM) を加えて反応を開始させ、プレートを 90 分間インキュベートし、次いで、70 uL の停止バッファー (0.5 M EDTA) を加えて反応を停止させた。各ウェルを EZリーダーを用いて分析した。

【0606】

FGFR2 Biochemical Caliper アッセイの結果を表 1 に示す。100 nM 以下の IC₅₀ を有する化合物は「A」と表され；100 nM より多く 250 nM 以下の IC₅₀ を有する化合物は「B」と表され；250 nM より多く 1 μM 以下の IC₅₀ を有する化合物は「C」と表され；そして 1 μM より多く 100 μM 以下の IC₅₀ を有する化合物は「D」と表される。

実施例 5 6

【0607】

本発明の化合物をまた SNU16 がん細胞株増殖アッセイにおいても調べた。試験化合物は、10 mM DMSO ストック溶液中に調製した。45 uL のストック溶液を 384 ウェルプレートに移し、3 倍の 11 点希釈を行った。384 ウェル細胞培養プレート内に SNU16 細胞を播種し、37 °C にて 24 時間インキュベートした。Echo 550 液体ハンドラーにより、各濃度の化合物 40 nL を化合物プレートから、細胞培養プレート内の対応するウェルに移した。これらのプレートを 96 時間インキュベートし、次いで、室温で 15 分間平衡化させた。各ウェルに 20 uL の CellTiter Glo 試薬を加え、次いで、プレートを室温で 30 分間穏やかに振盪させた。その後、EnVisio n リーダー上で化学発光を読み取った。

【0608】

SNU16がん細胞株増殖アッセイの結果を表1に示す。100 nM以下のIC50を有する化合物は「A」と表され；100 nMより多く250 nM以下のIC50を有する化合物は「B」と表され；250 nMより多く1 μM以下のIC50を有する化合物は「C」と表され；そして1 μMより多く100 μM以下のIC50を有する化合物は「D」と表される。

参考による援用

【0609】

本明細書中で言及される全ての刊行物および特許は、各個々の刊行物または特許が具体的に個々に参考として援用されると同程度まで、全ての目的でその全体が本明細書中に参考として援用される。矛盾がある場合、本願が、本明細書中のあらゆる定義を含めて、支配する。

均等物

【0610】

本開示の具体的な実施形態が議論されたが、上記明細書は説明であり、限定ではない。本開示の多くの変形例が、本明細書の再検討により、当業者に明らかになる。本開示の全範囲は、特許請求の範囲をその均等物の全範囲と一緒に、および本明細書をこのような変形例と一緒に、参照することによって、決定されるべきである。

【0611】

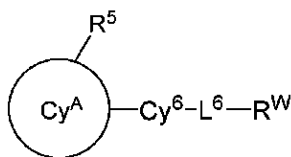
そうではないことが示されない限り、本明細書および特許請求の範囲において使用される、成分の量および反応条件などを説明する全ての数字は、全ての例において、用語「約」により修飾されていると理解されるべきである。従って、逆のことが示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、近似値であり、これらは、本開示により得られることが求められる所望の特性に依存して変わり得る。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

式I-1:

【化471】

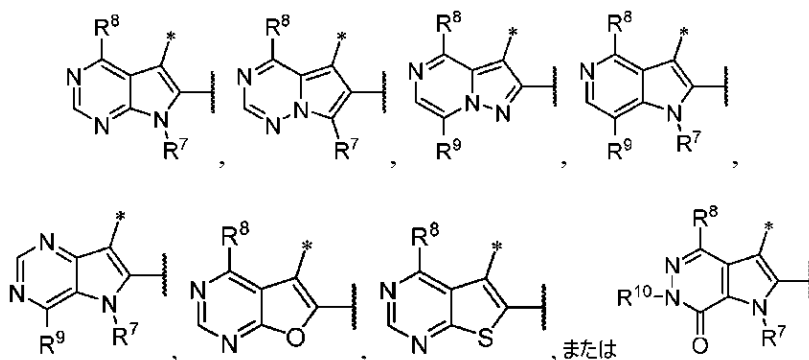


I-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式I-1において:

Cy^Aは、

【化472】



であり、ここで

10

20

30

40

50

【化 4 7 3】

は、 R^5 への結合を表し、そして

【化 4 7 4】

は、C y⁶への結合を表し；

R^5 は、 $-R^5 A - L^5 - R^5 B$ であり；

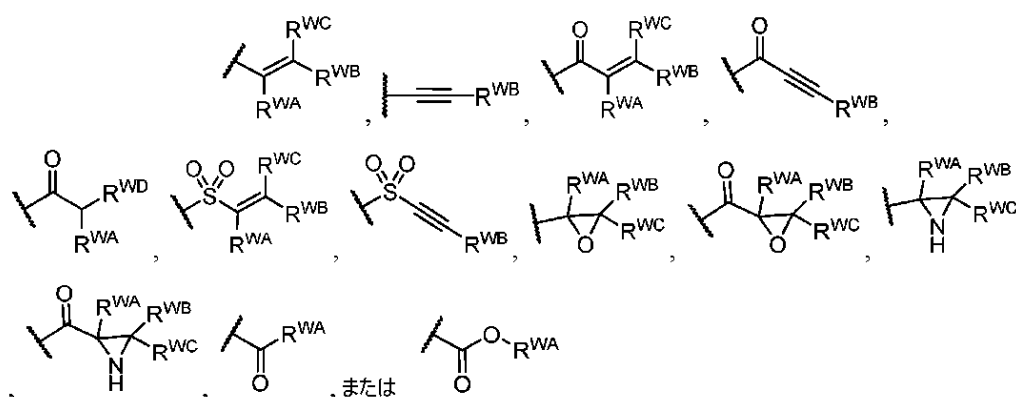
R^{5A}は、R^Bの二価ラジカルであり、ここでR^{5A}は、-L⁵-R^{5B}に加えて、m個の例のR^{5C}で置換されており；

$R^{\underline{5}B}$ は、水素または R^B であり、ここで $R^{\underline{5}B}$ は、 n 個の例の $R^{\underline{5}D}$ で置換されており；

Cy⁶は、フェニレン；二価の飽和もしくは部分不飽和の3員～14員の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する二価の飽和もしくは部分不飽和の3員～14員の複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～14員のヘテロアリーレンであり；ここでCy⁶は、 $-L^6-R^W$ に加えて、p個の例のR⁶で置換されており；

R^W は、ハロゲン、 $-CN$ 、

【化 4 7 5】



であり；

R⁶の各例は独立して、R^AまたはR^Bであり、ここでR⁶は、q個の例のR^Cにより置換されているか；あるいは

R⁶の2個の例、R⁶の1つの例とR^Lの1つの例、R⁶の1つの例とR^{WA}の1つの例、またはR⁶の1つの例とR^{7a}の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する4員～8員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここで該環は、r個の例のR^Cで置換されており；

R^7 は、Hまたは R^B であり、ここで R^7 は、 t 個の例の R^{7A} で置換されており；

R⁸は、H、-NR₂、ハロゲン、-OH、または1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族であり；

R⁹は、H、-NR₂、ハロゲン、または1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族であり；

R¹⁰は、H、または1個～3個のハロゲンで必要に応じて置換されたC₁～6脂肪族であり；

L⁵およびL⁶の各々は独立して、共有結合、またはC₁~4の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここで該鎖の1個または2個のメチレン単位は独立して、-CH(R^L)-、-C(R^L)₂-、C₃~6シクロアルキレン、3員~6員のヘテロシクロアルキレン、5員~6員のヘテロアリーレン、-NH-、-N(R

R^L) $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^L)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^L)-$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^L)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^L)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2-$ により必要に応じて置き換えられており；ここで該 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキレン、3員～6員のヘテロシクロアルキレン、および5員～6員のヘテロアリーレンの各々は、1個の例の R^A または $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族で必要に応じて置換されており；

R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ジュウテリウム、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか；あるいは

R^{WA} と R^{WB} 、 R^{WB} と R^{WC} 、 R^{WA} と R^L の1つの例、または R^{WC} と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成し；ここで該環は、 w 個の例の R^C で置換されており；

R^{WD} は、ハロゲンまたは $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}$ であり；

$\text{R}^{5\text{C}}$ 、 $\text{R}^{5\text{D}}$ 、 $\text{R}^{7\text{A}}$ 、および R^L の各例は独立して、 R^A または R^B であり、そして u 個の例の R^C で置換されているか；あるいは

$\text{R}^{5\text{C}}$ の2個の例、 $\text{R}^{5\text{C}}$ の1個の例と $\text{R}^{5\text{D}}$ の1個の例、または $\text{R}^{5\text{D}}$ の2個の例は、これらの間の原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の環を形成し；ここで該環は、 v 個の例の R^C で置換されており；

R^A の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{NR})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、または $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ であり；

R^B の各例は独立して、 $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環；3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり；

R^C の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{F}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{NR})\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択され；

各 R は独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換

10

20

30

40

50

された基は、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは：

同じ窒素上の 2 個の R 基は、これらの間の原子と一緒に、該窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリのルの環を形成し；

m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 t 、 u 、 v 、および w の各々は独立して、0、1、2、3、または 4 である、

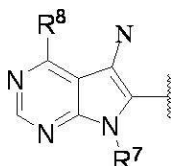
化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

10

(項目 2)

Cy^A が、

【化 4 7 6】

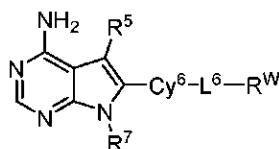


である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

式 I：

【化 4 7 7】



I

20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 I において：

30

R^5 は、 $-R^{5A}-L^5-R^{5B}$ であり；

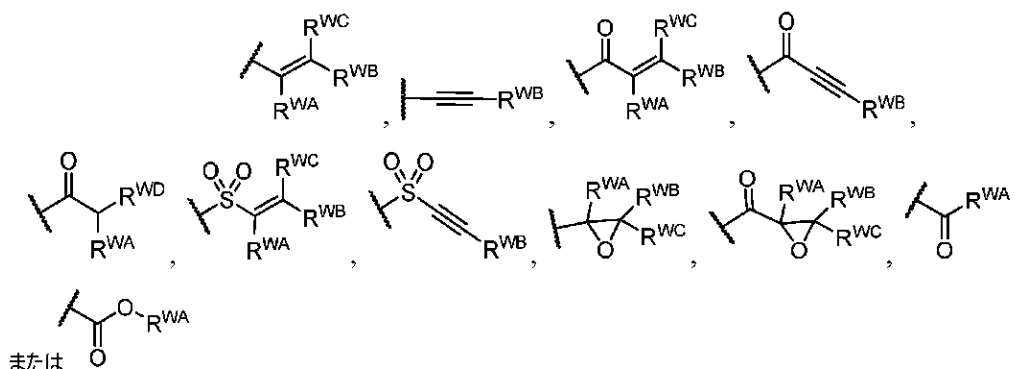
R^{5A} は、 R^B の二価ラジカルであり、ここで R^{5A} は、 $-L^5-R^{5B}$ に加えて、 m 個の例の R^{5C} で置換されており；

R^{5B} は、水素または R^B であり、ここで R^{5B} は、 n 個の例の R^{5D} で置換されており；

Cy^6 は、フェニレン、または 1 個～3 個の窒素原子を有する 6 員ヘテロアリーレンであり、ここで Cy^6 は、 $-L^6-R^W$ に加えて、 p 個の例の R^6 で置換されており；

R^W は、ハロゲン、 $-CN$ 、

【化 4 7 8】



40

であり；

50

R^6 の各例は独立して、 R^A または R^B であり、ここで R^6 は、 q 個の例の R^C により置換されているか；あるいは

R^6 の 2 個の例、または R^6 の 1 つの例と R^L の 1 つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここで該環は、 r 個の例の R^C で置換されており；

R^7 は、H または R^B であり、ここで R^7 は、 t 個の例の R^{7A} で置換されており；

L^5 および L^6 の各々は独立して、共有結合、または $C_1 \sim 4$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここで該鎖の 1 個または 2 個のメチレン単位は独立して、 $-CH(R^L)-$ 、 $-C(R^L)_2-$ 、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキレン、3 員～5 員のヘテロシクロアルキレン、5 員～6 員のヘテロアリーレン、 $-NH-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^L)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^L)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2N(R^L)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ により必要に応じて置き換えられており；

R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択されるか；あるいは

R^{WA} と R^{WB} 、 R^{WB} と R^{WC} 、 R^{WA} と R^L の 1 つの例、または R^{WC} と R^L の 1 つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成し；

R^{WD} は、ハロゲンまたは $-OS(O)_2R$ であり；

R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{7A} 、および R^L の各例は独立して、 R^A または R^B であり、そして u 個の例の R^C で置換されており；

R^A の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であり；

R^B の各例は独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 8 員～10 員の二環式ヘテロアリール環；3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり；

R^C の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2F$ 、 $-OS(O)_2F$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和

10

20

30

40

50

の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択され；

各 R は独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、C₁～6 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは：

同じ窒素上の 2 個の R 基は、これらの間の原子と一緒にあって、該窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成し；そして

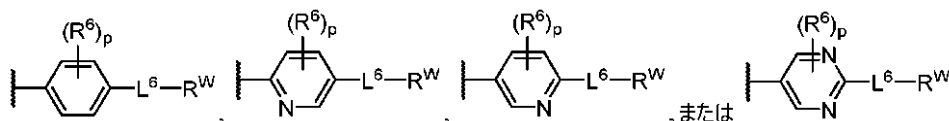
m、n、p、q、r、t、および u の各々は独立して、0、1、2、3、または 4 である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 4)

—C_y—L⁶—R^Wが一緒になったものは：

【化 4 7 9】

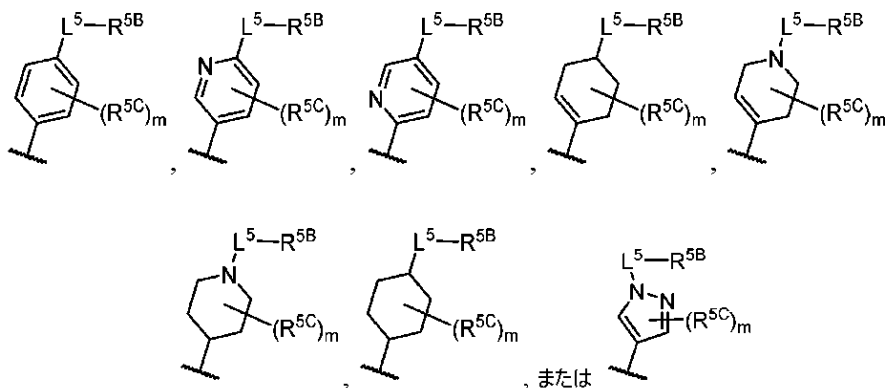


である、項目 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5)

R⁵は：

【化 4 8 0】

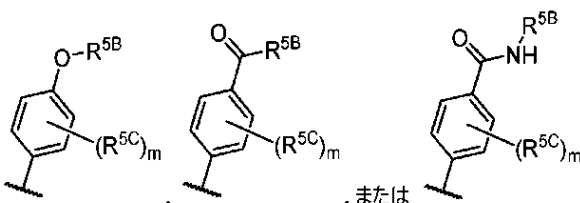


である、項目 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6)

R⁵は：

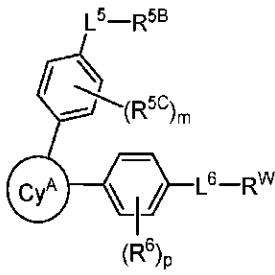
【化 4 8 1】



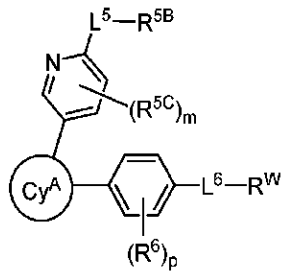
である、項目 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7)

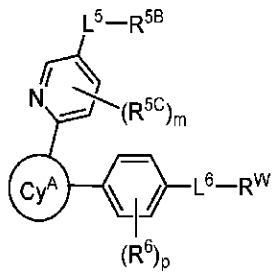
式 X-1、XI-1、XII-1、もしくはXIII-1：
【化 4 8 2】



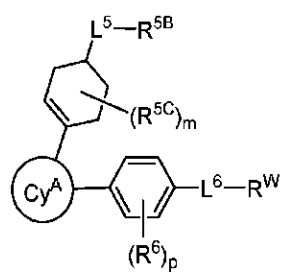
X-1



XI-1



XII-1

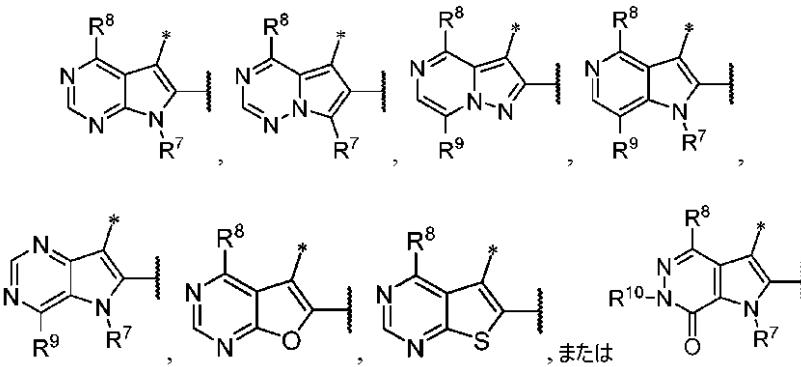


XIII-1

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 X-1、XI-1、XII-1、
およびXIII-1において：

Cy^Aは、

【化 4 8 3】



であり、ここでCy^Aの

【化 4 8 4】

↗

は、

10

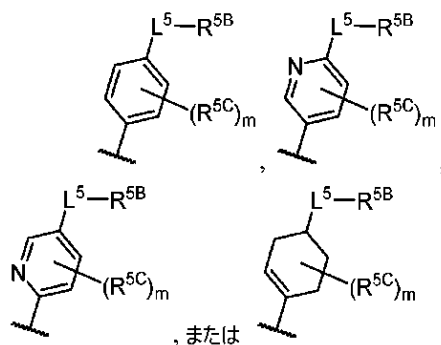
20

30

40

50

【化 4 8 5】



10

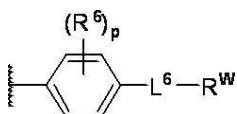
への結合を表し、そして C_y^A の

【化 4 8 6】



は、

【化 4 8 7】



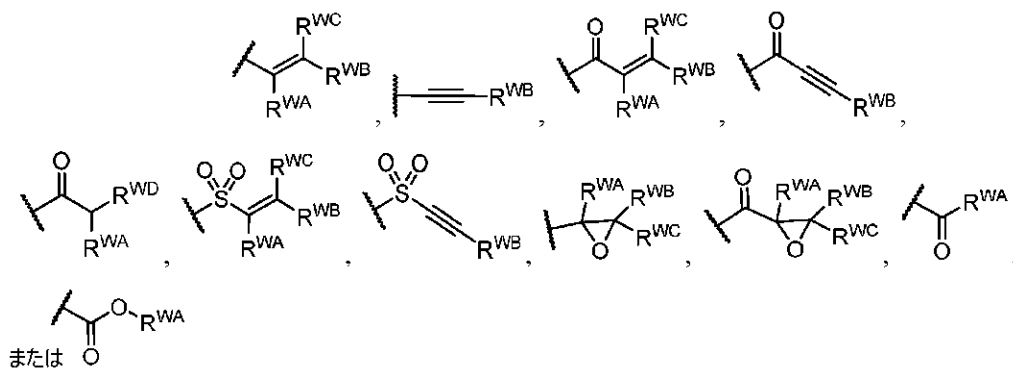
20

への結合を表し；

R^{5B} は、水素または R^B であり、ここで R^{5B} は、 n 個の例の R^{5D} で置換されており；

R^W は、ハロゲン、 $-CN$ 、

【化 4 8 8】



30

であり；

R^6 の各例は独立して、 R^A または R^B であり、ここで R^6 は、 q 個の例の R^C により置換されているか；あるいは

R^6 の 2 個の例、または R^6 の 1 つの例と R^L の 1 つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の部分不飽和もしくは芳香族の環を形成し；ここで該環は、 r 個の例の R^C で置換されており；

40

R^7 は、 H または R^B であり、ここで R^7 は、 t 個の例の R^{7A} で置換されており；

R^8 は、 H 、 $-NR_2$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、または 1 個～3 個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；

R^9 は、 H 、 $-NR_2$ 、ハロゲン、または 1 個～3 個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；

R^{10} は、 H 、または 1 個～3 個のハロゲンで必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；

50

L^5 および L^6 の各々は独立して、共有結合、または $C_1 \sim 4$ の二価の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここで該鎖の1個または2個のメチレン単位は独立して、 $-CH(R^L)-$ 、 $-C(R^L)_2-$ 、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキレン、3員～5員のヘテロシクロアルキレン、5員～6員のヘテロアリーレン、 $-NH-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-N(R^L)C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-N(R^L)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-S(O)_2N(R^L)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ により必要に応じて置き換えられており；

R^{WA} 、 R^{WB} 、および R^{WC} の各々は独立して、水素、ジュウテリウム、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか；あるいは

R^{WA} と R^{WB} 、 R^{WB} と R^{WC} 、 R^{WA} と R^L の1つの例、または R^{WC} と R^L の1つの例は、これらの間の原子と一緒に、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される0個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の環を形成し；

R^{WD} は、ハロゲンまたは $-OS(O)_2R$ であり；

R^{5C} 、 R^{5D} 、 R^{7A} 、および R^L の各例は独立して、 R^A または R^B であり、そしてu個の例の R^C で置換されており；

R^A の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、または $-N(R)S(O)_2R$ であり；

R^B の各例は独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族；フェニル；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環；3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環；窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環；または窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり；

R^C の各例は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-NR_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2F$ 、 $-OS(O)_2F$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)N(R)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)C(O)NR_2$ 、 $-N(R)C(NR)NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2NR_2$ 、 $-N(R)S(O)_2R$ 、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択され；

各Rは独立して、水素、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環から選択されるか、あるいは；

10

20

30

40

50

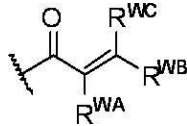
同じ窒素上の２個のＲ基は、これらの間の原子と一緒にあって、該窒素に加えて、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される０個～３個のヘテロ原子を有する４員～７員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成し；そして
 m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 t 、および u の各々は独立して、０、１、２、３、または４である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 ８)

R^W は、

【化 ４ ８ ９】



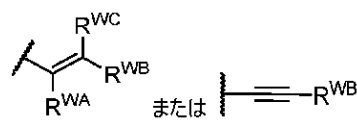
10

である、項目 １～７ のいずれか １ 項に記載の化合物。

(項目 ９)

R^W は、

【化 ４ ９ ０】



20

である、項目 １～７ のいずれか １ 項に記載の化合物。

(項目 １ ０)

L^6 は $-NH-$ である、項目 １～９ のいずれか １ 項に記載の化合物。

(項目 １ １)

前記化合物が、表 １ に図示される化合物から選択される、項目 １～１ ０ のいずれか １ 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 １ ２)

項目 １～１ １ のいずれか １ 項に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

30

(項目 １ ３)

被験体において F G F R ２ シグナル伝達活性を阻害する方法であって、治療有効量の項目 １～１ １ のいずれか １ 項に記載の化合物、または項目 １ ２ に記載の薬学的組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 １ ４)

被験体において F G F R ２ により媒介される障害を処置する方法であって、治療有効量の項目 １～１ １ のいずれか １ 項に記載の化合物、または項目 １ ２ に記載の薬学的組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 １ ５)

被験体において障害を処置する方法であって、治療有効量の項目 １～１ １ のいずれか １ 項に記載の化合物、または項目 １ ２ に記載の薬学的組成物を、その必要がある被験体に投与する工程を包含し、該障害は、胆管がん、肝臓がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、甲状腺がん、胃がん、卵巣がん、直腸がん、子宮内膜がん、または尿路上皮がんである、方法。

40

(項目 １ ６)

前記障害が胆管がんである、項目 １ ５ に記載の方法。

(項目 １ ７)

前記胆管がんが肝内胆管癌である、項目 １ ６ に記載の方法。

(項目 １ ８)

前記障害が肝臓がんである、項目 １ ５ に記載の方法。

50

(項目 1 9)

前記肝臓がんが肝細胞癌である、項目 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記障害が肺がんである、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記肺がんが肺扁平上皮癌または非小細胞肺がんである、項目 2 0 に記載の方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
F I
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/011,469

(32)優先日 令和2年4月17日(2020.4.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 トゥーレ, バカリーバリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9,
2 エヌディー フロア

(72)発明者 シェーンハー, ハイケ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9,
2 エヌディー フロア

(72)発明者 テイラー, アレクサンダー エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9,
2 エヌディー フロア

(72)発明者 ジョーダネット, ファブリジオ

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, ウエスト 4 5 ティーエイチ スト
リート 1 2 0, 3 9 ティーエイチ フロア

(72)発明者 ムスタカス, ディミトリ ティー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9,
2 エヌディー フロア

(72)発明者 マクリーン, トーマス エイチ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9,
2 エヌディー フロア

(72)発明者 ハドソン, ブランディ エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9,
2 エヌディー フロア

(72)発明者 メイダー, メアリー エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, ビニー ストリート 3 9 9,
2 エヌディー フロア

(72)発明者 アヤズ, ベリン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, ウエスト 4 5 ティーエイチ スト
リート 1 2 0, 3 9 ティーエイチ フロア

(72)発明者 シャロン, ダイナ エー.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 3 6, ニューヨーク, ウエスト 4 5 ティーエイチ スト
リート 1 2 0, 3 9 ティーエイチ フロア

-
- (72)発明者 クルクラスリヤ, ラヴィ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, ビニー ストリート 399,
2エヌディー フロア
- (72)発明者 ボエツィオ, アレッサンドロ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, ビニー ストリート 399,
2エヌディー フロア
- 審査官 ▲来▼田 優来
- (56)参考文献 米国特許第6001839 (US, A)
米国特許第6140332 (US, A)
国際公開第2006/004703 (WO, A2)
国際公開第2005/121147 (WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)