

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6853204号
(P6853204)

(45) 発行日 令和3年3月31日(2021.3.31)

(24) 登録日 令和3年3月15日(2021.3.15)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/505	(2006.01)	A 61 K 31/505
A 61 K 31/506	(2006.01)	A 61 K 31/506
A 61 P 19/02	(2006.01)	A 61 P 19/02
A 61 P 29/00	(2006.01)	A 61 P 29/00
A 61 P 37/02	(2006.01)	A 61 P 37/02

請求項の数 9 (全 267 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-28968 (P2018-28968)
(22) 出願日	平成30年2月21日 (2018.2.21)
(62) 分割の表示	特願2016-83663 (P2016-83663) の分割
原出願日	平成24年6月10日 (2012.6.10)
(65) 公開番号	特開2018-115165 (P2018-115165A)
(43) 公開日	平成30年7月26日 (2018.7.26)
審査請求日	平成30年3月19日 (2018.3.19)
審判番号	不服2020-1713 (P2020-1713/J1)
審判請求日	令和2年2月7日 (2020.2.7)
(31) 優先権主張番号	61/495,773
(32) 優先日	平成23年6月10日 (2011.6.10)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	591032596 メルク パテント ゲゼルシャフト ミック ト ベシュレンクトル ハフツング Merck Patent Gesell schaft mit beschrae nkter Haftung ドイツ連邦共和国 テー-64293 ダ ルムシュタット フランクフルター シュ トラーゼ 250 Frankfurter Str. 25 O, D-64293 Darmstadt , Federal Republic o f Germany
(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤

最終頁に続く

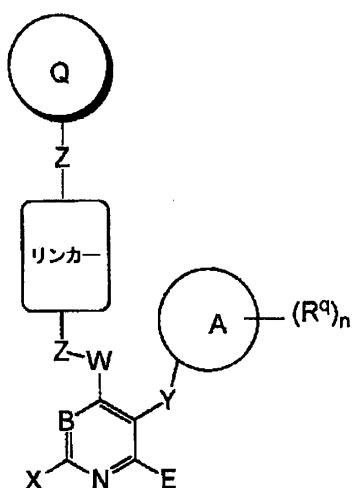
(54) 【発明の名称】 BTK阻害活性を有するピリミジンおよびピリミジン化合物の組成物と製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I) :

【化1】



式(II),

[式中：

Xは、HまたはCH₃またはNH₂であり、

Yは、存在せず、

Bは、Nであり、

Eは、NH₂またはHであり、

Wは、NR、O、または環状アミンであり、

Zは、独立にCH₂、CH₂-CH₂、CH-CH₂、NHであるか、または存在せず、「リンカー」は、nが1、2、または3である(CH₂)_nであるか、または、

フェニル環、アリール環、ヘテロアリール環、分岐しているかまたは分岐していないアルキル基、窒素もしくは酸素から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環、窒素もしくは酸素から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員の飽和または部分的に不飽和の複素環、または窒素もしくは酸素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の2環式の飽和または部分的に不飽和の複素環、またはヘテロ飽和環に結合した1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の2環式の飽和または部分的に不飽和の複素環、から選択される、任意に置換された基であり、

Aは、0、1、2、3、または4個のNおよび/またはO原子、および5、6、7、8、9、または10個の骨格C原子を有する単環式または2環式芳香族のホモ環または複素環であり、これは、置換されていないか、または互いに独立に、H a 1、OH、またはORにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換されてよく、

H a 1は、F、Cl、Br、またはIであり、

Rは、独立に水素または酸素であるか、あるいは、

C₁～C₆の線状もしくは環状脂肪族；ベンジル；フェニル；1、2、もしくは3個のO原子で任意に置換されたフェニル基；窒素、酸素から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員の複素環；または、窒素もしくは酸素から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；または、0、1、2、3、または4個のN、O原子を有し、5、6、7、または8個のC骨格原子を有する、単環式もしくは2環式芳香族ホモもしくはヘテロ環、ここで前記芳香族ホモもしくはヘテロ環は、無置換でもよく、または、H a 1、A、OH、NH₂、および/またはニトリルにより、互いに独立に、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換されてもよい；から選択される、任意に置換された基であるか、あるいは、

分岐していないかまたは分岐した、1、2、3、4、5、6、7または8個のC原子を有

20

30

40

50

する線状アルキルであり、ここで、1つまたは2つのCH₂基は、O原子により、および/または-NH-、-CO-、-NHCOO-、-NHCONH-、-CONH-、-NHC(O)-、または-CH=CH-基により置換されてもよく、ここで1~3個のH原子は、Halにより置換されてもよく、

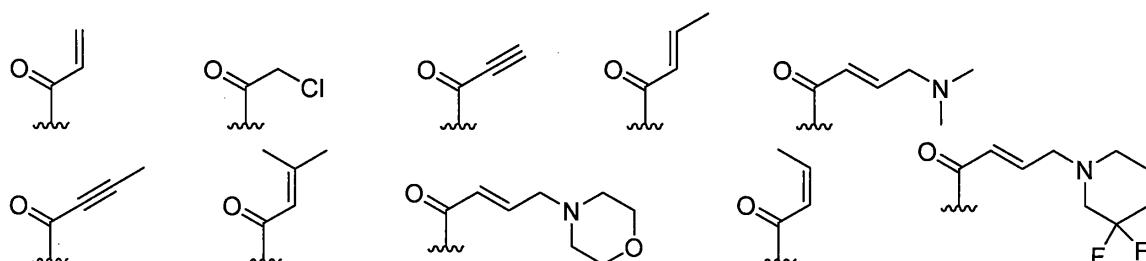
R^qは、-R、-A、ハロゲン、-OR、-O(CH₂)_rOR、-R(NH)、-NO₂、-C(OR)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRCC(OR)R、-NRCC(O)NR₂、-NRSO₂R、または-N(R)₂から選択され、

rは1~4であり、

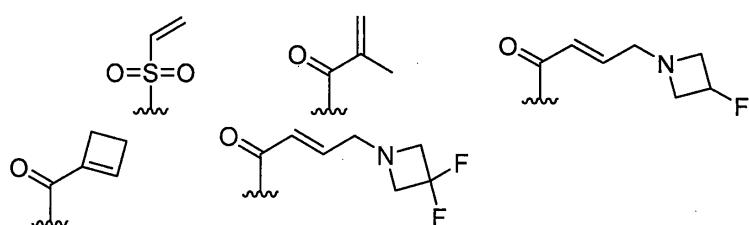
nは0~4であり、そして

Qは、以下の基：

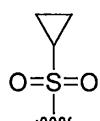
【化2】



10



20



30

(式中、
【化3】)

"~~~~~"

は、式(I)中のQのZへの結合点を示す)

から選択される]

の化合物、あるいはその医薬的に許容し得る塩、互変異性体、または立体異性体、あるいは、すべての比率のそれらの混合物を含む、関節リウマチまたは全身性エリテマトーデスを治療するための医薬組成物。

【請求項2】

XはHである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

Aは、単環式芳香族環であり、これは、置換されていないか、または互いに独立に、Hal、OH、またはORにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換されてよい、請求項

40

50

1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

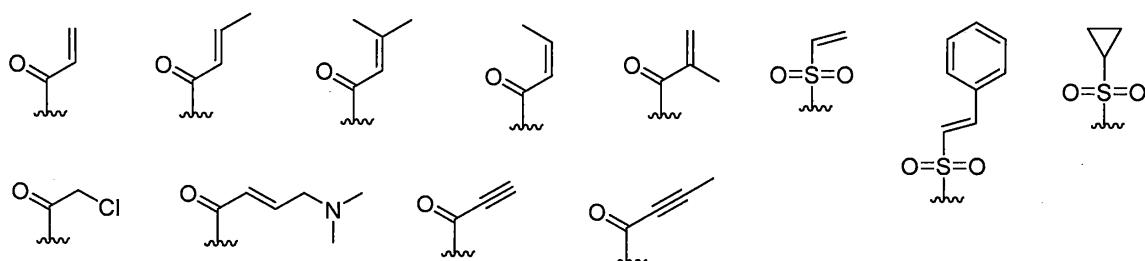
前記リンカーは、フェニル環、アリール環、ヘテロアリール環、分岐しているかまたは分岐していないアルキル基、窒素もしくは酸素から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環、窒素もしくは酸素から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員の飽和または部分的に不飽和の複素環、または窒素もしくは酸素から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の2環式の飽和または部分的に不飽和の複素環、またはヘテロ飽和環に結合した1～5個のヘテロ原子を有する7～10員の2環式の飽和または部分的に不飽和の複素環、から選択される、任意に置換された基である、請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項5】

Qは、以下の基：

【化4】



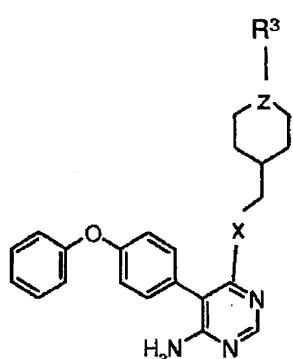
20

から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

式(IV)：

【化5】



式(IV)

30

[式中、

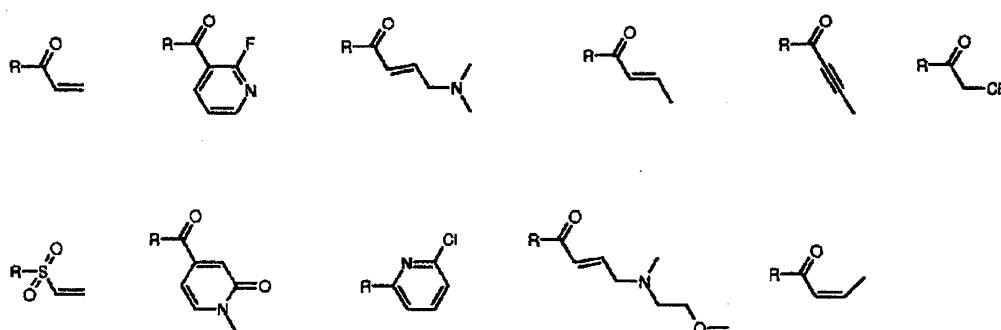
Zは、NまたはCHであり、

Xは、OまたはNHであり、そして

R³は、以下の構造からなる群から選択され：

40

【化6】



10

ここで「R」は、式(IV)中のZへの結合点を示す]
 で表される化合物、その医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、または塩の溶媒和物を含む、
関節リウマチまたは全身性エリテマトーデスを治療するための医薬組成物。

【請求項7】

以下の群：

【表1】

20

番号	化学名
"A1"	(R)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン
"A2"	(R)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン
"A3"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド
"A4"	(R)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン
"A5"	N-((1-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)メチル)アクリルアミド
"A6"	1-(4-(((5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン
"A7"	N-((1-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アクリルアミド
"A8"	4-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン
"A9"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)ブト-2-イン-1-オン

30

40

【表2】

"A10"	5-(4-フェノキシフェニル)-N4-((1-(ビニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピリミジン-4,6-ジアミン
"A11"	(E)-1-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ブト-2-エン-1-オン
"A12"	(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)(2-フルオロピリジン-3-イル)メタノン
"A13"	(E)-1-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ブト-2-エン-1-オン
"A14"	N4-((1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン
"A15"	(Z)-1-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ブト-2-エン-1-オン
"A16"	1-(4-(2-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン
"A17"	1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン
"A18"	N-(2-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)アクリルアミド
"A19"	(R)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン
"A20"	N-(1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)シクロペンチル)アクリルアミド
"A21"	1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン
"A23"	1-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)エタノン

10

20

30

【表3】

"A24"	(E) -7-(3-(4-(4-((3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アミノ)-4-オキソブト-2-エン-1-イル) ピペラジン-1-イル)-3-オキソブロピル)-5, 5-ジフルオロー-1, 3-ジメチル-5H-ジピロロ[1, 2-c:2', 1'-f] [1, 3, 2] ジアザボリニン-4-イウム-5-ワイド	
"A25"	1-(4-(((2-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) プロプロ-2-エン-1-オン	10
"A26"	(S)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) オキシ) メチル) ピロリジン-1-イル) プロプロ-2-エン-1-オン	
"A27"	N-(2-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) オキシ) エチル) アクリルアミド	
"A28"	(S)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピロリジン-1-イル) プロプロ-2-エン-1-オン	
"A29"	1-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロブ-2-エン-1-オン	
"A30"	(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) (シクロヘキス-1-エン-1-イル) メタノン	20
"A31"	1-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル)-3-メチルブト-2-エン-1-オン	
"A32"	(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) (シクロペント-1-エン-1-イル) メタノン	
"A33"	1-(4-((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) プロプロ-2-エン-1-オン	
"A34"	1-(4-((6-アミノ-5-(4-(3-フルオロフェノキシ) フェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) プロプロ-2-エン-1-オン	30
"A35"	(E)-7-(3-((2-(4-(4-((3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アミノ)-4-オキソブト-2-エン-1-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) アミノ)-3-オキソブロピル)-5, 5-ジフルオロー-1, 3-ジメチル-5H-ジピロロ[1, 2-c:2', 1'-f] [1, 3, 2] ジアザボリニン-4-イウム-5-ワイド	
"A36"	1-(4-((6-アミノ-2-メチル-5-(4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) プロプロ-2-エン-1-オン	
"A37"	1-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) プロプロ-2-エン-1-オン	40

【表4】

"A38"	(R) - 1 - (3 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン	
"A39"	1 - (4 - ((6-アミノ-5-(4-(フェニルアミノ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン	
"A40"	1 - (3 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル) - 1H-ピロール-2(5H)-オン	10
"A41"	1 - (4 - ((6-アミノ-5-(4-ベンジルフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン	
"A42"	(4 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル) (シクロブト-1-エン-1-イル)メタノン	
"A43"	(Z) - 1 - (4 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)ブト-2-エン-1-オン	
"A44"	1 - (4 - ((6-アミノ-2-メチル-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン	20
"A45"	1 - (4 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル) - 2-クロロエタノン	
"A46"	1 - (4 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-イシン-1-オン	
"A47"	1 - (4 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン	30
"A48"	1 - (3 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル) - 8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)プロブ-2-エン-1-オン	
"A49"	N - ((1S, 3S) - 3 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロペンチル)アクリルアミド	
"A50"	N - (4 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ブチル)アクリルアミド	
"A51"	N - (シス-3 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド	
"A52"	1 - (3 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)アゼパン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン	40
"A53"	N - (トランス-3 - ((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド	

【表 5】

"A54"	(E) - 5 - (4-フェノキシフェニル) - N 4 - ((1 - (スチリルスルホニル) ピペリジン-4-イル) メチル) ピリミジン-4, 6-ジアミン	
"A55"	N 4 - ((1 - (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) メチル) - 5 - (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン	
"A56"	1 - (4 - ((6-アミノ-5 - (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロキシプロパン-1-オン	10
"A58"	N - (3 - ((6-アミノ-5 - (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) エテンスルホンアミド	
"A59"	N - (3 - ((6-アミノ-5 - (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アクリルアミド	
"A60"	N - (5 - ((6-アミノ-5 - (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピリジン-3-イル) アクリルアミド	
"A61"	(R) - 1 - (3 - ((6-アミノ-5 - (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピロリジン-1-イル) プロブ-2-イン-1-オン	
"A62"	(R, E) - 1 - (3 - ((6-アミノ-5 - (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピロリジン-1-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブト-2-エン-1-オン	20
"A63"	(E) - N - (シス-3 - ((6-アミノ-5 - (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) シクロヘキシル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブト-2-エンアミド	
"A64"	N - (シス-3 - ((6-アミノ-5 - (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) シクロヘキシル) プロピオールアミド	
"A65"	(S) - 1 - (2 - ((6-アミノ-5 - (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) オキシ) メチル) モルホリノ) プロブ-2-エン-1-オン	
"A66"	(R) - 1 - (2 - ((6-アミノ-5 - (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) オキシ) メチル) モルホリノ) プロブ-2-エン-1-オン	30
"A67"	N - (3 - ((6-アミノ-5 - (1 - (3-フルオロベンジル) - 1H - ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド	
"A68"	1 - (3 - ((6-アミノ-5 - (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) プロブ-2-イン-1-オン	
"A69"	N - (3 - ((6-アミノ-5 - (1 - (4-シアノベンジル) - 1H - ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド	40

【表 6】

"A70"	N- (3- ((6-アミノ-5- (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド	
"A71"	(E)-1- (3- ((6-アミノ-5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブト-2-エン-1-オン	10
"A72"	N- (3- ((6-アミノ-5- (1- (4-メトキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド	
"A73"	(R, E)-1- (3- ((6-アミノ-5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ピロリジン-1-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブト-2-エン-1-オン	
"A74"	(R, E)-1- (3- ((6-アミノ-5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブト-2-エン-1-オン	
"A75"	1- (トランス-3- ((6-アミノ-5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -4-ヒドロキシピロリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	20
"A77"	1- (4- ((6-アミノ-5- (4-フルオロフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	
"A78"	1- (4- ((6-アミノ-5- (4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	
"A79"	1- (4- ((6-アミノ-5- (4- (4- (トリフルオロメチル) フエノキシ) フェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	
"A80"	1- (4- ((6-アミノ-5- (4- (4- (フルオロフェノキシ) フエニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	30
"A81"	1- (4- ((6-アミノ-5- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	
"A82"	1- (4- ((6-アミノ-5- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	
"A83"	1- (4- ((6-アミノ-5- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	
"A84"	1- (4- ((6-アミノ-5- (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	40

【表7】

"A85"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A86"	4-(4-((1-アクリロイルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-6-アミノピリミジン-5-イル)フェノキシ)ベンゾニトリル	10
"A87"	1-(4-(((6-アミノ-5-(2,5-ジフルオロー-4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A88"	1-(4-(((6-アミノ-5-(2,3-ジフルオロー-4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A89"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A90"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A91"	1-(2-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)プロプ-2-エン-1-オン	20
"A92"	1-(8-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A93"	1-(7-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A94"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A95"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	30
"A96"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A97"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A98"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-(p-トリルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	40
"A99"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-(シクロヘキシルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	

【表 8】

"A103"	1-(3-(2-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)アゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A104"	1-(3-(2-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)アゼチジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A105"	(E)-1-(6-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-アズスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	10
"A106"	1-(6-((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-アズスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A107"	1-(6-((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-アズスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A108"	1-(6-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-アズスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ブト-2-イン-1-オン	
"A109"	1-((3S,4S)-4-(((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	20
"A110"	1-((3S,4S)-4-(((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)プロプ-2-イン-1-オン	
"A111"	1-(6-((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-アズスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロプ-2-イン-1-オン	
"A112"	1-(6-((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-アズスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロプ-2-イン-1-オン	
"A113"	1-(2-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-6-アズスピロ[3.4]オクタン-6-イル)プロプ-2-エン-1-オン	30
"A114"	1-(6-((6-アミノ-5-(4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-アズスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A115"	1-(2-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-6-アズスピロ[3.4]オクタン-6-イル)プロプ-2-イン-1-オン	

【表9】

"A116"	1-(6-((6-アミノ-5-(1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロブ-2-エン-1-オン	10
"A117"	N-(1,3-トランス-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)アクリルアミド	
"A118"	N-((1,3-シス-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)アクリルアミド	
"A119"	N4-(2-((2-クロロエチル)スルホニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン	
"A120"	1-(6-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロブ-2-エン-1-オン	
"A121"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-メトキシペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン	
"A122"	N-(6-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)アクリルアミド	20
"A123"	1-(1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)プロブ-2-エン-1-オン	
"A124"	1-(6-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプтан-2-イル)プロブ-2-エン-1-オン	
"A125"	1-(8-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-5-アザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)プロブ-2-エン-1-オン	
"A126"	(E)-1-((3S,4S)-4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	30
"A127"	(E)-1-(6-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプтан-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	

【表 10】

"A131"	3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル)-安息香酸メチルエステル	
"A132"	トランス-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル	10
"A133"	(1R, 3S)-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル	
"A134"	-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル)-安息香酸	
"A135"	(1S, 3S)-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	
"A136"	(1R, 3S)-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸	
"A137"	(4-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-フェニル)-N-メトキシ-N-メチルーアセトアミド	
"A138"	3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル)-N-メトキシ-N-メチルーベンズアミド	
"A139"	(1S, 3S)-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 メトキシメチルーアミド	20
"A140"	(1R, 3S)-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸メトキシメチルーアミド	
"A141"	1-(3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル)-フェニル)-ブト-2-イン-1-オン	
"A142"	1-(3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル)-フェニル)-ブト-2-エン-1-オン	30
"A143"	1-((1S, 3S)-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキシル)-プロペノン	
"A144"	1-((1S, 3S)-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキシル)-ブト-2-エン-1-オン	
"A145"	1-((1S, 3S)-3-(6-アミノ-5-(4-ブエノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキシル)-ブト-2-イン-1-オン	
"A146"	1-((1S, 3R)-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキシル)-ブト-2-エン-1-オン	40

【表 1 1】

"A147"	1-((1S, 3R)-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキシル)-ブト-2-イ ン-1-オン	
"A148"	(S)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン -1-オン	10
"A150"	1-(3-((2-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オ ン	
"A153"	(E)-1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4- (ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	
"A154"	N-시스-4-(((6-アミノ-5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド	
"A155"	4-(4-(((1-アクリロイルピロリジン-3-イル)メチル)アミノ)-6-アミノピリミジン-5-イル)-N-フェニルベンズアミド	
"A156"	1-(3-(((6-アミノ-5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)プロブ -2-エン-1-オン	20
"A157"	4-(4-(((1-アクリロイルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-6-アミノピリミジン-5-イル)-N-フェニルベンズアミド	
"A159"	4-(4-((シス-4-アクリルアミドシクロヘキシル)アミノ)-6-アミノピリミジン-5-イル)-N-フェニルベンズアミド	
"A160"	(E)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-4-(ジメチル アミノ)ブト-2-エン-1-オン	
"A161"	N-(3-((6-アミノ-5-(6-フェノキシピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)アクリルアミ ド	30
"A162"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	

【表 1 2】

"A163"	N-(3-((6-アミノ-5-(3-スルファモイルフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド
"A164"	N-(3-((6-アミノ-5-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド
"A165"	N-(3-((6-アミノ-5-(6-(2-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド
"A166"	N-(3-((6-アミノ-5-(6-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド
"A167"	N-(6-((5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アクリルアミド
"A168"	1-(4-(((6-アミノ-5-(6-フェノキシピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン
"A169"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン
"A170"	1-((3S,4S)-4-(((6-アミノ-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン
"A171"	1-(4-(((6-アミノ-2'-フェノキシ-[5,5'-ビピリミジン]-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン
"A172"	N-(3-((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド
"A173"	N-((1S,3R)-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド
"A174"	N-((1R,3S)-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド
"A175"	N-((1R,3R)-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド
"A176"	N-((1S,3S)-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド
"A177"	N-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-イル)アクリルアミド

10

20

30

40

【表 1 3】

"A178"	(R) - N4- (1- ((ペルフルオロフェニル) スルホニル) ピロリジン-3-イル) - 5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン	
"A179"	(R) - N4- (1- ((ペルフルオロフェニル) スルホニル) ピペリジン-3-イル) - 5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4, 6-ジアミン	
"A180"	(R) - 1- (3- ((6-アミノ-5- (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) プロブ-2-エン-1-オン	10
"A181"	N- (シス-3- ((6-アミノ-5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) シクロペンチル) アクリルアミド	
"A182"	N- (3- ((6-アミノ-5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) シクロブチル) アクリルアミド	
"A183"	N- (3- ((6-アミノ-5- (1- (3, 5-ジフルオロベンジル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド	
"A184"	N- (3- ((6-アミノ-5- (1- (2-フルオロベンジル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド	20
"A185"	1- (3- ((6-アミノ-5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) アゼチジン-1-イル) プロブ-2-エン-1-オン	
"A186"	N- (5- ((6-アミノ-5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) ピリジン-3-イル) アクリルアミド	
"A187"	N- (3- ((6-アミノ-5- (1- (4-フルオロベンジル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド	
"A188"	N- ((1R, 3S, 5R) - 3- ((6-アミノ-5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 5-ヒドロキシシクロヘキシル) アクリルアミド (ラセミ体)	30
"A189"	N- (5- ((6-アミノ-5- (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピリジン-3-イル) アクリルアミド	
"A190"	N- (3- ((6-アミノ-5- (1- (3-メチルベンジル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド	
"A191"	N- (3- ((6-アミノ-5- (1- (3-クロロベンジル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド	
"A192"	(R) - 1- (2- ((6-アミノ-5- (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) メチル) モルホリノ) プロブ-2-エン-1-オン	40
"A193"	(S) - 1- (2- ((6-アミノ-5- (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) メチル) モルホリノ) プロブ-2-エン-1-オン	

【表14】

"A194"	N- (3- ((6-アミノ-5- (1- (2-シアノベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド	
"A195"	N- (3- ((6-アミノ-5- (1- (3- (トリフルオロメチル) ベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド	
"A196"	(R)-1- (3- ((6-アミノ-5- (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) メチル) ピロリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	10
"A197"	N- (5- ((6-アミノ-5- (4- (4-シアノフェノキシ) フェニル) ピリミジン-4-イル) オキシ) ピリジン-3-イル) アクリルアミド	
"A198"	N- (3- ((6-アミノ-5- (1- (3-メトキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド	
"A199"	4- (4- (4- (((3S, 4S)-1-アクリロイル-3-ヒドロキシペリジン-4-イル) メチル) アミノ) -6-アミノピリミジン-5-イル) フェノキシ) ベンゾニトリル	
"A200"	(R)-4- (4- (4- ((4-アクリロイルモルホリン-2-イル) メトキシ) -6-アミノピリミジン-5-イル) フェノキシ) ベンゾニトリル	
"A201"	(R)-4- (4- (4- ((1-アクリロイルピロリジン-3-イル) メトキシ) -6-アミノピリミジン-5-イル) フェノキシ) ベンゾニトリル	20
"A202"	4- (4- (4- ((2-アクリロイル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) オキシ) -6-アミノピリミジン-5-イル) フェノキシ) ベンゾニトリル	
"A203"	N- (3- ((6-アミノ-5- (1- (3-シアノベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド	
"A204"	1- ((3S, 5S)-3- ((6-アミノ-5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -5-フルオロピペリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	
"A205"	1- ((3R, 5R)-3- ((6-アミノ-5- (4-フェノキシフェニル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -5-フルオロピペリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	30
"A206"	メチル 3- ((4- (4- (3-アクリルアミドフェノキシ) -6-アミノピリミジン-5-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチル) ベンゾエート	
"A207"	4- (4- (4- ((2-アクリロイル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) アミノ) -6-アミノピリミジン-5-イル) フェノキシ) ベンゾニトリル	
"A208"	4- (4- (4- ((8-アクリロイル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) メチル) アミノ) -6-アミノピリミジン-5-イル) フェノキシ) ベンゾニトリル	
"A209"	1- (3- ((6-アミノ-5- (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) メチル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) プロプ-2-エン-1-オン	40

【表 15】

"A210"	1-((3R, 4R)-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン(ラセミ体)	
"A211"	N-(3-((6-アミノ-5-(1-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	10
"A212"	N-(3-((6-アミノ-5-(1-(3-(ジメチルアミノ)ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A213"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-(3-シアノフェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A214"	3-(4-(4-(((1-アクリロイルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-6-アミノピリミジン-5-イル)フェノキシ)ベンゾニトリル	
"A215"	1-((3S, 4S)-4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ブト-2-エン-1-オン	
"A216"	1-アクリロイル-4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸	20
"A217"	(E)-4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペリジン-4-カルボン酸	
"A218"	(E)-1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ブト-2-エン-1-オン	
"A219"	(E)-1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ブト-2-エン-1-オン	
"A220"	(E)-1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブト-2-エン-1-オン	30
"A221"	1-(6-((6-アミノ-5-(4-(ピリジン-3-イル)オキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-イル)プロブ-2-エン-1-オン	
"A222"	(E)-1-(6-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-イル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ブト-2-エン-1-オン	
"A223"	(E)-1-(6-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-イル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ブト-2-エン-1-オン	40
"A224"	(E)-N-(1, 3-시스-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エンアミド	

【表 1 6】

"A225"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A226"	(E)-1-(2-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	10
"A227"	(E)-1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	
"A228"	(E)-N-(1,3-トランス-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エンアミド	
"A229"	N-(1,3-シス-3-((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)アクリルアミド	
"A230"	(E)-N-(1,3-シス-3-((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エンアミド	20
"A231"	(E)-1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-3-フェニルプロプ-2-エン-1-オン	
"A232"	1-((3S,4S)-4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-1-オン	
"A233"	1-((3S,4S)-4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン	
"A234"	1-((3S,4S)-4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-モルホリノプロパン-1-オン	30
"A235"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)-3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン	
"A236"	(E)-N-(1,3-シス-3-((6-アミノ-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エンアミド	
"A237"	N-(1,3-トランス-3-((6-アミノ-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)アクリルアミド	40

【表 17】

"A238"	N-(1,3-シス-3-((6-アミノ-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)アクリルアミド	
"A239"	1-アクリロイル-4-((6-アミノ-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-4-カルボン酸	
"A240"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)アクリルアミド	10
"A241"	N-(3-((4-アミノ-6-((4-フェノキシフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル)フェニル)アクリルアミド	
"A242"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A245"	N-(3-((4-アミノ-6-((4-フェノキシフェノキシ)ピリミジン-5-イル)フェニル)アクリルアミド	
"A246"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)アクリルアミド	
"A247"	(R)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	20
"A248"	(E)-N-(3-((4-アミノ-6-((4-フェノキシフェノキシ)ピリミジン-5-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エンアミド	
"A249"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A250"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A251"	N-(5-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2,4-ジフルオロフェニル)アクリルアミド	30
"A252"	(E)-N-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エンアミド	

【表 1 8】

"A253"	1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A254"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-((2-メトキシベンジル)オキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	10
"A255"	N-(3-((5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A256"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A257"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-(ベンジルオキシ)-2,3-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A258"	4-(4-(3-アクリルアミドフェノキシ)-6-アミノピリミジン-5-イル)-N-フェニルベンズアミド	
"A259"	N-(3-((6-アミノ-5-(6-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A260"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	20
"A261"	N-(3-((6-アミノ-2'-(ベンジルオキシ)-[5,5'-ビピリミジン]-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A262"	1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A263"	1-(4-(4-アミノ-6-(4-フェノキシフェノキシ)ピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロプ-2-エン-1-オン	
"A264"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-((4-メトキシベンジル)オキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	30
"A265"	(E)-N-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-モルホリノブト-2-エンアミド	
"A266"	N-((1s,4s)-4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド	
"A268"	N-(3-((6-アミノ-5-(6-フェノキシピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A269"	1-(3-((6-アミノ-5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	40

【表 19】

"A271"	N—(3—((2—アミノ—5—(4—フェノキシフェニル)ピリミジン—4—イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A273"	1—(3—(4—アミノ—6—((4—フェノキシフェニル)アミノ)ピリミジン—5—イル)—5, 6—ジヒドロピリジン—1(2H)—イル)プロプ—2—エン—1—オン	10
"A274"	(E)—N—(3—(4—アミノ—6—(4—フェノキシフェノキシ)ピリミジン—5—イル)フェニル)—4—モルホリノブト—2—エンアミド	
"A275"	(S)—1—(3—((6—アミノ—5—(4—フェノキシフェニル)ピリミジン—4—イル)アミノ)ピペリジン—1—イル)プロプ—2—エン—1—オン	
"A276"	N—((1r, 4r)—4—((6—アミノ—5—(4—フェノキシフェニル)ピリミジン—4—イル)アミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド	
"A277"	N—(3—((6—アミノ—5—(4—フルオロー—3—メトキシフェニル)ピリミジン—4—イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A278"	N—(3—((6—アミノ—5—(4—(2—ヒドロキシプロパン—2—イル)フェニル)ピリミジン—4—イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A279"	1—(3—(4—アミノ—6—(4—フェノキシフェノキシ)ピリミジン—5—イル)—5, 6—ジヒドロピリジン—1(2H)—イル)プロプ—2—エン—1—オン	20
"A280"	N—(4—((6—アミノ—5—(4—フェノキシフェニル)ピリミジン—4—イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	
"A283"	N—(3—(4—((4—フェノキシフェニル)アミノ)ピリミジン—5—イル)フェニル)アクリルアミド	
"A284"	1—(3—((5—(4—フェノキシフェニル)ピリミジン—4—イル)アミノ)ピペリジン—1—イル)プロプ—2—エン—1—オン	
"A285"	N—(3—((6—アミノ—5—(4—(ピロリジン—1—カルボニル)フェニル)ピリミジン—4—イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド	30
"A286"	1—(3—(((6—アミノ—5—(4—フェノキシフェニル)ピリミジン—4—イル)アミノ)メチル)ピペリジン—1—イル)プロプ—2—エン—1—オン	

【表 2 0】

"A289"	N—(3—((6—アミノ—5—(4—イソプロポキシフェニル) ピリミジン—4—イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド
"A290"	(E)—N—(4—((6—アミノ—5—(4—フェノキシフェニル) ピリミジン—4—イル) オキシ) フェニル)—4—(ジメチルアミノ) プト—2—エンアミド
"A291"	N—(3—((6—アミノ—5—(5—メトキシピリジン—3—イル) ピリミジン—4—イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド
"A292"	1—(4—((6—アミノ—5—(4—(ベンジルオキシ) フェニル) ピリミジン—4—イル) アミノ) メチル) ピペリジン—1—イル) プロプ—2—エン—1—オン
"A294"	N—(3—((6—アミノ—5—(4—(ベンジルオキシ) —2, 6—ジフルオロフェニル) ピリミジン—4—イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド
"A295"	(E)—N—(3—((6—アミノ—5—(4—フェノキシフェニル) ピリミジン—4—イル) オキシ) フェニル)—4—(4—(5—((4S)—2—オキソヘキサヒドロ—1H—チエノ [3, 4—d] イミダゾール—4—イル) ペンタノイル) ピペラジン—1—イル) ブト—2—エンアミド
"A298"	N—(1—(6—アミノ—5—(4—フェノキシフェニル) ピリミジン—4—イル) ピペリジン—3—イル) アクリルアミド
"A299"	1—(4—((6—アミノ—5—(4—フェノキシフェニル) ピリミジン—4—イル) アミノ) ピペリジン—1—イル) プロプ—2—エン—1—オン
"A301"	(E)—N—(3—(4—アミノ—6—(4—フェノキシフェノキシ) ピリミジン—5—イル) フェニル)—4—(3, 3—ジフルオロピペリジン—1—イル) ブト—2—エンアミド

10

20

30

【表 2 1】

"A306"	N—(3—(2—アミノ—4—(4—フェノキシフェノキシ) ピリミジン—5—イル) フェニル) アクリルアミド
"A308"	N—(4—((6—アミノ—5—(4—フェノキシフェニル) ピリミジン—4—イル) オキシ) フェニル) プロピオンアミド
"A309"	N—((1—(6—アミノ—5—(4—フェノキシフェニル) ピリミジン—4—イル) ピペリジン—3—イル) メチル) アクリルアミド
"A311"	(R)—N—(3—(4—アミノ—6—((1—フェニルエチル) アミノ) ピリミジン—5—イル) フェニル) アクリルアミド

40

【表 2 2】

"A325"	N-(3-(4-アミノ-6-(4-フェノキシフェノキシ)ピリミジン-5-イル)フェニル)プロピオンアミド
"A326"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロピオンアミド
"A329"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-1-シアノシクロプロパンカルボキサミド
"A330"	N-(3-(4-アミノ-6-(4-フェノキシフェノキシ)ピリミジン-5-イル)フェニル)-1-シアノシクロプロパンカルボキサミド
"A331"	(E)-3-(7-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ナフタレン-2-イル)-N,N-ジメチルアクリルアミド
"A332"	1-(4-(1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン
"A333"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン
"A334"	1-(4-(((5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン
"A335"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-(ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン
"A336"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ブト-2-イン-1-オン
"A337"	N4-((1-(6-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン
"A338"	1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン
"A339"	N-(3-((6-アミノ-5-(4-(ベンジル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド

10

20

30

【表23】

"A341"	(R)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)ブト-2-イン-1-オン	
"A342"	N-[3-[6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル]-2-クロロアセトアミド	10
"A343"	N-(3-[6-アミノ-5-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル)-アクリルアミド	
"A344"	N-(3-[6-アミノ-5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル)-アクリルアミド	
"A345"	N-(3-[6-アミノ-5-[4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル)-2-クロロアセトアミド	
"A346"	N-[3-[6-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル]-プロピオンアミド	
"A347"	N-[3-[6-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル]-2-クロロアセトアミド	20
"A348"	N-[3-[6-アミノ-5-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル)-アクリルアミド	
"A349"	N-[3-[6-アミノ-5-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル)-アクリルアミド	
"A350"	N-[3-(6-アミノ-5-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル)-2-クロロアセトアミド	
"A351"	N-[3-[6-アミノ-5-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル]-2-クロロアセトアミド	30
"A352"	N-[4-(4-(3-アクリロイルアミノフェノキシ)-6-アミノピリミジン-5-イル]フェニル)-ベンズアミド	

から選択される化合物、あるいはその医薬的に許容し得る塩、互変異性体、または立体異性体、あるいは、すべての比率のそれらの混合物を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記化合物は、1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記化合物は、1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物における癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、および神経変性疾患(これらに限定されない)を含む種々の病状の治療における治療薬として有用な、一連のピリミジンおよびピリジン化合物に関する。より具体的には、本発明の態様は、特に限定されないが、ブルトン型チロシンキナーゼ(Bruton's tyrosine kinase)(以下、「BTK」

)の阻害剤を含む、不可逆的なキナーゼ阻害剤を記載する。前記化合物の調製のための方法は、これを含む医薬組成物へのこれらの化合物の取り込みに加えて開示される。これらBTK阻害剤を使用する方法は、単独で、または特に哺乳動物（特にヒト）での過剰増殖性疾患の治療のための治療薬、およびこの阻害剤を含有する医薬組成物と組合せて、開示される。

【背景技術】

【0002】

関連技術の要約

プロテインキナーゼは、細胞内の広範囲のシグナル伝達プロセスの制御に関する構造が関連した酵素の大きな群を構成する (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, San Diego, CA)。キナーゼは、これらがリン酸化する基質（例えば、タンパク質 - チロシン、タンパク質 - セリン / スレオニン、脂質など）により、群別することができる。これらの群の各々に一般的に対応する配列モチーフが同定されている（例えば、Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994)）。プロテインキナーゼは、その制御機構により特徴づけられ得る。これらの機構には、例えば、自己リン酸化、他のキナーゼによるリン酸転移、タンパク質 - タンパク質相互作用、タンパク質 - 脂質相互作用、およびタンパク質 - ポリヌクレオチド相互作用がある。個々のプロテインキナーゼは、複数の機構によって制御することができる。10

【0003】

キナーゼは、リン酸基を標的タンパク質に付加することにより、特に限定されないが、増殖、分化、アポトーシス、運動性、転写、翻訳、および他のシグナル伝達プロセスを含む、多くの異なる細胞プロセスを制御する。これらのリン酸化事象は、標的タンパク質の生物学的機能を改変または制御することができる分子的オン / オフスイッチとして作用する。標的タンパク質のリン酸化は、種々の細胞外シグナル（ホルモン、神経伝達物質、成長と分化因子など）、細胞周期事象、環境もしくは栄養ストレスなどに応答して起きる。適切なプロテインキナーゼはシグナル伝達経路で機能して、例えば代謝酵素、制御タンパク質、受容体、細胞骨格タンパク質、イオンチャネルもしくはポンプ、または転写因子を、（直接または間接に）活性化または不活性化する。タンパク質リン酸化の制御の欠陥による無制御なシグナル伝達は、例えば炎症、癌、アレルギー / 喘息、免疫系の疾患や症状、中枢神経系の疾患や症状、および血管形成を含む多くの疾患に、関与すると言われている。20

【0004】

BTK（非受容体チロシンキナーゼのTecファミリーのメンバー）は、Tリンパ球やナチュラルキラー細胞以外のすべてのタイプの造血細胞で発現されるシグナル伝達酵素である。BTKは、細胞表面のB細胞受容体刺激を下流の細胞内応答と連結するB細胞シグナル伝達経路において、充分確立された役割を果たす。BTKはまた、B細胞発生、活性化、シグナル伝達、および生存の制御物質である (Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer and Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288)。さらにBTKは、他の造血細胞シグナル伝達経路を介して生理学的作用を示し、例えば、マクロファージにおけるToll様受容体 (TLR) とサイトカイン受容体介在性のTNF-a産生、肥満細胞におけるIgE受容体 (Fc epsilon R1) シグナル伝達、B系リンパ細胞におけるFas / APO-1アポトーシス性シグナル伝達の阻害、およびコラーゲン刺激性血小板凝集の作用を示す。BTKは、Srcファミリーキナーゼ（例えば、リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ (Lck) と Lyn）と高度の類似性を有するATP結合ポケットを有する。BTKを他のキナーゼと比較すると、具体的にはTecとEGFR（表皮増殖因子受容体）キナーゼファミリーのメンバーである491個のキナーゼの11個で、保存されたシステイン残基であるCYS481が見つかる。304050

【0005】

BTKは、B細胞の発生、分化、活性化、および増殖、ならびにこれらの抗体およびサイトカイン生成で、重要な役割を果たす。さらにBtkは、好中球、肥満細胞、および単球によるサイトカイン産生、好中球と肥満細胞の脱顆粒、ならびに破骨細胞の分化／活性化などの他の免疫学的プロセスにおいて中心的役割を果たす。一方では、B細胞活性化、耐性の破壊、および自己抗体産生、他方では、単球、好中球、および肥満細胞の活性化の悪化に起因する炎症促進環境は、(特に限定されないが)リウマチ様関節炎および全身性エリテマトーデスを含む自己免疫疾患の病因において決定的に重要である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0006】

可逆的キナーゼ阻害剤は、治療用化合物として開発されている。しかしこれらの可逆的阻害剤は、明確な欠点がある。キナーゼの可逆的阻害剤の多くは、ATP結合部位と相互作用をする。ATP結合部位の構造はキナーゼ間で高度に保存されているため、所望の(すなわち、標的)キナーゼを選択的に阻害する可逆的阻害剤を開発することが困難であった。さらに、多くの可逆的キナーゼ阻害剤は、その標的ポリペプチドから容易に解離するため、長時間、阻害を維持することが困難となることがある。従って、可逆的キナーゼ阻害剤を治療薬として使用すると、目的の生物学的作用を達成するのに、毒性に近い投与量および/または頻繁な投与が必要である。

【0007】

20

従って、標的ではないポリペプチドに(実質的に)結合することなく、従って好ましくない目的外の作用を発生することなく、その標的ポリペプチドに共有結合する不可逆的キナーゼ阻害剤が必要である。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、一連の新規なピリミジンおよびピリジンキナーゼ阻害剤を提供する。ある態様において、このキナーゼ阻害剤は、チロシンキナーゼの不可逆的阻害剤である。好適な態様において、この不可逆的キナーゼ阻害剤はBTKを阻害する。本発明に記載される化合物が特定の作用機序に限定されることを意図するものではないが、ある態様において、この不可逆的キナーゼ阻害剤は、BTK中のCys481と共有結合を形成することにより、生理学的作用を示す。重要なことは、BTK中のCys481は、他のキナーゼ中にホモログがあることである。本発明の態様はまた、この不可逆的阻害剤の合成方法、疾患(特に限定されないが、癌、自己免疫疾患/炎症性疾患、および神経変性疾患を含む)の治療におけるこの不可逆的阻害剤の使用方法を記載する。さらに、キナーゼ阻害剤であり上記疾患の治療に有用な、その医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグを含む不可逆的キナーゼ阻害剤を含む医薬製剤が記載される。

30

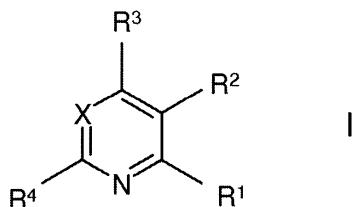
【0009】

本発明のピリミジンおよびピリジンキナーゼ阻害剤は、式(I)：

【0010】

【化1】

40



【0011】

50

[式中、

Xは、C HまたはNを示し、

R¹は、NH₂、CONH₂、またはHを示し、

R²は、Hal、Ar¹、またはHet¹を示し、

R³は、NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet²、NR⁵[C(R⁵)₂]_nCyc、Het²、O[C(R⁵)₂]_nAr²、NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr²、O[C(R⁵)₂]_nHet²、NR⁵(CH₂)_pNR⁵R⁶、O(CH₂)_pNR⁵R⁶、またはNR⁵(CH₂)_pCR⁷R⁸NR⁵R⁶を示し、

R⁴は、H、CH₃、またはNH₂を示し、

R⁵は、H、または1、2、3、もしくは4個のC原子を有するアルキルを示し、

10

R⁶は、N(R⁵)₂CH₂CH=CHCONH、Het³CH₂CH=CHCONH、CH₂=CHCONH(CH₂)_n、Het⁴(CH₂)_nCOHet³-ジイル-CH₂CH=CHCONH、HC CCO、CH₃C CCO、CH₂=CH-CO、CH₂=C(CH₃)C ONH、CH₃CH=CHCONH(CH₂)_n、NCCR⁷R⁸CONH(CH₂)_n、Het⁴NH(CH₂)_pCOHet³-ジイル-CH₂CH=CHCONH、Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂CH₂O)p(CH₂)_pCOHet³-ジイル-CH₂CH=CHCO NH、CH₂=CHSO₂、A CH=CHCO、CH₃CH=CHCO、Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂)_pHet³-ジイル-CH₂CH=CHCONH、Ar³CH=CHSO₂、CH₂=CHSO₂NH、またはN(R⁵)CH₂CH=CHCOを示し、

R⁷とR⁸は、一緒に、2、3、4、または5個のC原子を有するアルキレンを示し、

20

【0012】

Ar¹は、フェニルまたはナフチルを示し、その各々は、置換されていないか、またはR⁶、Hal、(CH₂)_nNH₂、CONHAr³、(CH₂)_nNHCOA、O(CH₂)_nAr³、OCyc、A、COHet³、OA、および/またはOHet³(CH₂)により、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

Ar²は、フェニル、ナフチル、またはピリジルを示し、その各々は、置換されていないか、またはR⁶、Hal、OA³、(CH₂)_nNH₂、(CH₂)_nNHCOA、および/またはHet³により、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

Ar³は、フェニルを示し、これは置換されていないか、またはOH、OA、Hal、CN、および/またはAにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

30

【0013】

Het¹は、1~4個のN、O、および/またはS原子を有する单環式または2環式の飽和、不飽和、または芳香族複素環を示し、これは、置換されていないか、またはR⁶、O(CH₂)_nAr³、および/または(CH₂)_nAr³により、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換されてもよく、

Het²は、1~4個のN、O、および/またはS原子を有する单環式または2環式の飽和複素環を示し、これは置換されていないか、またはR⁶、Het³、CycSO₂、OH、Hal、COOH、OA、COA、COHet³、CycCO、SO₂、および/または=Oにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換されてもよく、

Het³は、1~4個のN、O、および/またはS原子を有する单環式の不飽和、飽和、または芳香族複素環を示し、これは置換されていないか、またはHal、A、および/または=Oにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換されてもよく、

40

Het⁴は、1~4個のN、O、および/またはS原子を有する、2環式または3環式の、不飽和、飽和または芳香族複素環を示し、これは、置換されていないか、またはA、NO₂、Hal、および/または=Oにより、モノ置換、ジ置換、トリ置換、またはテトラ置換されてもよく、

【0014】

Cycは、3、4、5、または6個のC原子を有する環状アルキルを示し、これは、置換されていないか、またはR⁶および/またはOHにより、モノ置換またはジ置換され、および、これは二重結合を含んでよく、

50

Aは、分岐していないかまたは分岐した、1～10個のC原子を有するアルキルを示し、ここで、1～7個のH原子は、Fおよび/またはClで置換されてもよく、および/または、ここで、1個または2個の隣接していないCH₂および/またはCH基は、O、N H、および/またはNにより置換されてもよく、

H_a1は、F、Cl、Br、またはIを示し、

nは、0、1、2、3、または4を示し、

pは、1、2、3、4、5、または6を示す]、

および、その医薬的に許容し得る塩、互変異性体、および立体異性体（すべての比率のこれらの混合物を含む）により定義される。

【0015】

10

一般に、複数回発生する残基は、同じかまたは異なってもよく、すなわち、互いに独立である。他の実施態様において、残基およびパラメータは、特に別に明示的に示さない場合は、式(I)について記載された意味を有する。式(I)の下位式(Subformulae)1～7の化合物がさらに好ましく、ここで、詳細に説明されていない残基は、上記化合物、およびその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、またはプロドラッグの好適な基について記載された意味を有する。

【0016】

20

ここで、下位式1において、H_et¹は、ペリジニル、ペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、ベンゾ-1、3-ジオキソリル、インダゾリル、アザビシクロ[3.2.1]オクチル、アザビシクロ[2.2.2]オクチル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ベンゾ-2、1、3-チアジアゾリル、テトラヒドロフリル、ジオキソラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロピロリル、テトラヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラゾリル、テトラヒドロピラゾリル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、またはジヒドロベンゾジオキシニルを示し、その各々は、置換されていないか、または、R⁶、O(CH₂)_nAr³、および/または(CH₂)_nAr³により、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換される。

【0017】

30

下位式2において、H_et¹は、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピリジル、またはジヒドロベンゾジオキシニルを示し、その各々は、置換されていないか、またはR⁶、O(CH₂)_nAr³、および/または(CH₂)_nAr³により、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換される。

【0018】

40

下位式3において、H_et²は、ペリジニル、ペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、アザビシクロ[3.2.1]オクチル、アザビシクロ[2.2.2]オクチル、2、7-ジアザスピロ[3.5]ノニル、2、8-ジアザスピロ[4.5]デシル、2、7-ジアザスピロ[4.4]ノニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル、2-アザスピロ[3.3]ヘプチル、6-アザスピロ[3.4]オクチル、7-アザスピロ[3.5]ノニル、5-アザスピロ[3.5]ノニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、テトラヒドロフリル、ジオキソラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロイミダゾリル、テトラヒドロピラゾリル、テトラヒドロピリジルを示し、その各々は、置換されていないか、またはR⁶、H_et³、CycSO₂、OH、OA、COA、COHe^t³、CycCO、SO₂、および/または=Oにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換される。

【0019】

下位式4において、H_et³は、ペリジニル、ペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、

50

テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、テトラヒドロフリル、ジオキソラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロピロリル、テトラヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラゾリル、テトラヒドロピラゾリル、テトラヒドロピリジル、またはジヒドロピリジルを示し、その各々は、置換されていないか、またはH a l、A、および／または=Oにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換されてもよい。

【0020】

下位式5において、 He t^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラゾリル、またはジヒドロピリジルを示し、その各々は、置換されていないか、またはH a l、A、および／または=Oにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換されてもよい。
10

【0021】

下位式6において、 He t^4 は、ヘキサヒドロチエノ[3,4-d]イミダゾリル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、または5H-ジピロ[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]ジアザボリニン-4-イウム-ワイジルを示し、その各々は、置換されていないか、またはA、NO₂、H a l、および／または=Oにより、モノ置換、ジ置換、トリ置換、またはテトラ置換されてもよい。

【0022】

下位式7において、式Iの選択された置換基は、さらに以下のように定義される：

20

Xは、CHまたはNを示し、

R¹は、NH₂、CONH₂、またはHを示し、

R²は、H a l、Ar¹、またはHe t¹を示し、

R³は、NR⁵[C(R⁵)₂]_nHe t²、NR⁵[C(R⁵)₂]_nCyc、He t²、O[C(R⁵)₂]_nAr²、NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr²、O[C(R⁵)₂]_nHe t²、NR⁵(CH₂)_pNR⁵R⁶、O(CH₂)_pNR⁵R⁶、またはNR⁵(CH₂)_pCR⁷R⁸NR⁵R⁶を示し、

R⁴は、Hを示し、

R⁵は、H、または1、2、3、または4個のC原子を有するアルキルを示し、

R⁶は、N(R⁵)₂CH₂CH=CHCONH、He t³CH₂CH=CHCONH、CH₂=CHCONH(CH₂)_n、He t⁴(CH₂)_nCOHe t³-ジイル-CH₂CH=CHCONH、HC CCO、CH₃C CCO、CH₂=CH-CO、CH₂=C(CH₃)C ONH、CH₃CH=CHCONH(CH₂)_n、NCCR⁷R⁸CONH(CH₂)_n、He t⁴NH(CH₂)_pCOHe t³-ジイル-CH₂CH=CHCONH、He t⁴(CH₂)_pCONH(CH₂CH₂O)p(CH₂)_pCOHe t³-ジイル-CH₂CH=CHCONH、CH₂=CHSO₂、ACH=CHCO、CH₃CH=CHCO、He t⁴(CH₂)_pCONH(CH₂)_pHe t³-ジイル-CH₂CH=CHCONH、Ar³CH=CHSO₂、CH₂=CHSO₂NH、またはN(R⁵)CH₂CH=CHCOを示し、

R⁷、R⁸は一緒に、2、3、4、または5個のC原子を有するアルキレンを示し、

【0023】

40

Ar¹は、フェニルまたはナフチルを示し、その各々は、置換されていないか、またはR⁶、H a l、(CH₂)_nNH₂、CONHAr³、(CH₂)_nNHCOA、O(CH₂)_nAr³、OCyc、A、COHe t³、OA、および／またはOH e t³(CH₂)により、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

Ar²は、フェニルまたはナフチルを示し、その各々は、置換されていないか、またはR⁶、H a l、OA r³、(CH₂)_nNH₂、(CH₂)_nNHCOA、および／またはHe t³により、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

Ar³は、フェニルを示し、これは置換されていないか、またはOH、OA、H a l、CN、および／またはAにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

【0024】

50

H e t¹は、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、ベンゾ-1,3-ジオキソリル、インダゾリル、アザビシクロ[3.2.1]オクチル、アザビシクロ[2.2.2]オクチル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ベンゾ-2,1,3-チアジアゾリル、テトラヒドロフリル、ジオキソラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロピロリル、テトラヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラゾリル、テトラヒドロピラゾリル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジルまたはジヒドロベンゾジオキシニルを示し、その各々は、置換されていないか、またはR⁶、O(CH₂)_nAr³、および/または(CH₂)_nAr³により、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

【0025】

H e t²は、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、アザビシクロ[3.2.1]オクチル、アザビシクロ[2.2.2]オクチル、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノニル、2,8-ジアザスピロ[4.5]デシル、2,7-ジアザスピロ[4.4]ノニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル、2-アザスピロ[3.3]ヘプチル、6-アザスピロ[3.4]オクチル、7-アザスピロ[3.5]ノニル、5-アザスピロ[3.5]ノニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、テトラヒドロフリル、ジオキソラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロイミダゾリル、テトラヒドロピラゾリル、テトラヒドロピリジルを示し、その各々は、置換されていないか、またはR⁶、H e t³、CycSO₂、OH、OA、COA、COH e t³、CycCO、SO₂、および/または=Oにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

【0026】

H e t³は、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、イミダゾリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、テトラヒドロフリル、ジオキソラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロピロリル、テトラヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラゾリル、テトラヒドロピラゾリル、テトラヒドロピリジル、またはジヒドロピリジルを示し、その各々は、置換されていないか、またはH a l、Aおよび/または=Oにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

【0027】

H e t⁴は、ヘキサヒドロチエノ[3,4-d]イミダゾリル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、または5H-ジピロ口[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]ジアザボリニン-4-イウム-ウイジルを示し、その各々は、置換されていないか、またはA、NO₂、H a l、および/または=Oにより、モノ置換、ジ置換、トリ置換、またはテトラ置換され、

Cycは、3、4、5、または6個のC原子を有する環状アルキルを示し、これは、置換されていないか、またはR⁶によりモノ置換され、およびこれは二重結合を含んでよく、

Aは、分岐していないかまたは分岐した、1~10個のC原子を有するアルキルを示し、ここで、1~7個のH原子は、Fおよび/またはC1により置換されてもよく、ここで、1個または2個の隣接していないCH₂および/またはCH基は、O、NH、および/またはNにより置換されてよく、

H a lは、F、Cl、Br、またはIを示し、

nは、0、1、2、3、または4を示し、

pは、1、2、3、4、5、または6を示す。

【0028】

10

20

30

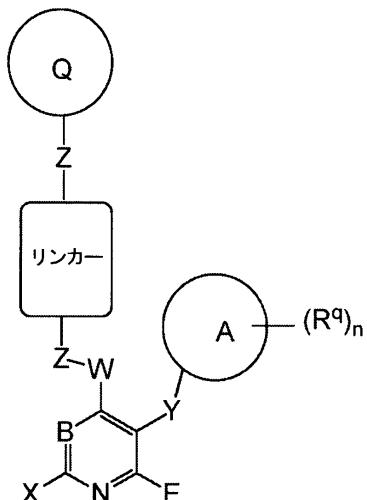
40

50

本発明のある態様において、本発明のピリミジンおよびピリジンキナーゼ阻害剤はまた、式(II)：

【0029】

【化2】



式(II),

10

20

【0030】

〔式中：

Xは、HまたはCH₃またはNH₂であり、

Yは、H、Halであるか、または存在せず、

Bは、NまたはCHであり、

Eは、NH₂またはHであり、

Wは、NR、O、または環状アミンであり、

Zは、独立にCH₂、CH₃、CH₂-CH₂、CH-CH₂、H、NHであるか、または存在せず、

30

【0031】

「リンカー」は(CH₂)_nであり(ここで、nは、1、2、または3であるか、またはフェニル環、アリール環、ヘテロアリール環、分岐しているかまたは分岐していないアルキル基、窒素もしくは酸素から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員の单環式ヘテロアリール環、窒素もしくは酸素から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する4~7員の飽和または部分的に不飽和の複素環、または窒素もしくは酸素から独立に選択される1~5個のヘテロ原子を有する7~10員の2環式の飽和または部分的に不飽和の複素環、またはヘテロ飽和環に結合した1~5個のヘテロ原子を有する7~10員の2環式の飽和または部分的に不飽和の複素環、から置換される任意に置換された基である)、リンカーはまた、ヘテロ原子(窒素または酸素から独立に選択される)により任意に置換されたシクロアルカン、-NHまたはOHで任意に置換されたシクロアルカン、任意にヘテロ原子を含む縮合環もしくは架橋環または任意に置換されたスピロ環でもよく、

40

【0032】

Aは、0、1、2、3、または4個のNおよび/またはO原子、および5、6、7、8、9、または10個の骨格C原子を有する单環式または2環式芳香族のホモ環または複素環であり、これは、置換されていないか、または互いに独立に、Hal、OH、またはORにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換されてよく、

Halは、F、Cl、Br、またはIであり、

50

Rは、独立に水素または酸素であるか、あるいは、
 $C_1 \sim C_6$ の線状もしくは環状脂肪族；ベンジル；フェニル；1、2、もしくは3個のO原子で任意に置換されたフェニル基；窒素、酸素から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員の複素環；または、窒素もしくは酸素から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環；または、0、1、2、3、または4個のN、O原子を有し、そして5、6、7、または8個のC骨格原子を有する、単環式もしくは2環式芳香族ホモもしくはヘテロ環、ここで前記芳香族ホモもしくはヘテロ環は、無置換でもよく、または、H a 1、A、OH、NH₂、ニトリル、および/またはCH(H a 1)₃により、互いに独立に、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換されてもよい；から選択される、任意に置換された基であるか、あるいは、

10

分岐していないかまたは分岐した、1、2、3、4、5、6、7または8個のC原子を有する線状アルキルであり、ここで、1つまたは2つのCH₂基は、O原子により、および/または-NH-、-CO-、-NHCOO-、-NHCONH-、-CONH-、-NHC O-、または-CH=CH-基により置換されてもよく、ここで1～3個のH原子は、H a 1により置換されてもよく、

【0033】

R^qは、-R、-A、ハロゲン、-OR、-O(CH₂)_rOR、-R(NH)、-NO₂、-C(O)R、-CO₂R、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRSO₂R、または-N(R)₂から選択され、rは1～4であり、

20

nは0～4であり、および

Qは、求電子基、例えば表1に列記された求電子基であり、ここで、この求電子基は、ウォーヘッドをさらに含んでよい】

およびその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、またはプロドラッグにより定義される。

【0034】

本明細書において用語「ウォーヘッド(warhead)」は、本発明で特許請求される化合物の一部、官能基、または置換基をいい、ここで、この一部、官能基、または置換基は、例えば、あるリガンド内の結合領域中に存在するアミノ酸（例えば、共有結合を形成することができる、本来のまたは改変された、システイン、リジン、または任意の他のアミノ酸）に共有結合し、ここで、このウォーヘッドはこのリガンドと結合し、このウォーヘッドと標的タンパク質の結合領域間の共有結合は、このタンパク質の生理学的機能が不可逆的に阻害される条件下で起きる。

30

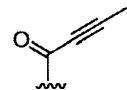
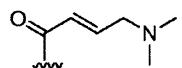
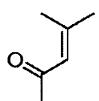
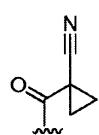
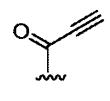
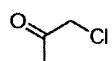
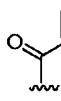
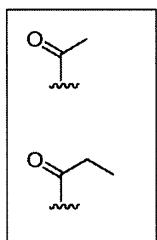
【0035】

本発明は、上記式(I I)に記載したように、置換基Qの特定の基に限定される意図はないが、ある実施態様において、置換基Qは、表1に記載された基から選択される。表1において、四角内に現れる必ずしもすべての化合物が、上記で定義した「ウォーヘッド」ではない。

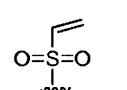
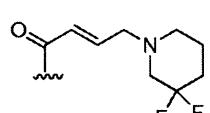
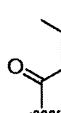
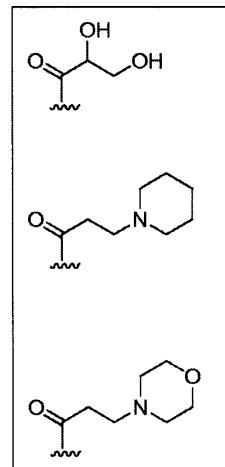
【0036】

【化3】

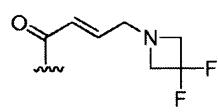
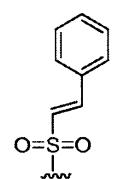
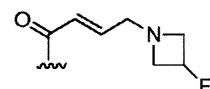
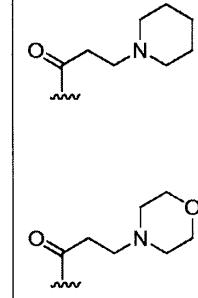
表1



10



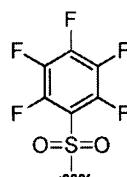
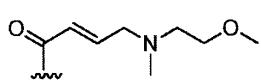
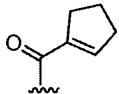
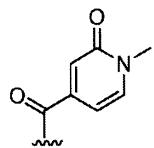
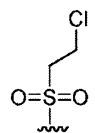
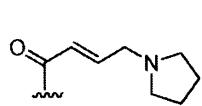
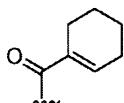
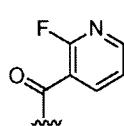
20



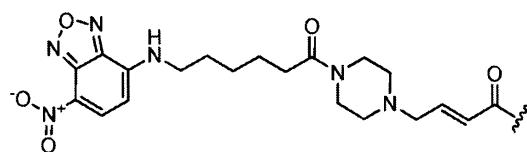
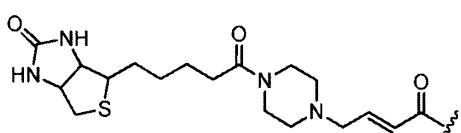
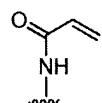
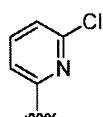
30

【0037】

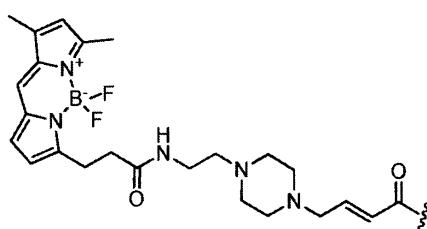
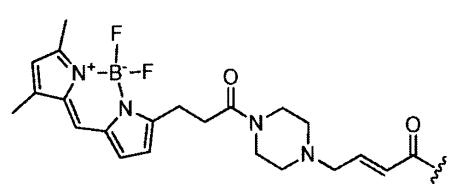
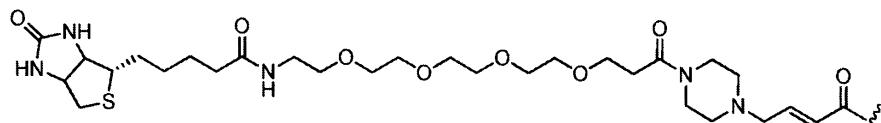
【化4】



10



20



30

【0038】

ここで、

【0039】

【化5】

40

“~~~~~”

【0040】

は、式(I-I)中のQのZへの結合点を示す。

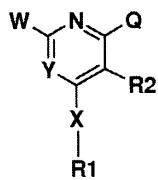
【0041】

他の実施態様において、本発明のピリミジンおよびピリジンキナーゼ阻害剤は、式(I-I)：

50

【0042】

【化6】



10

【0043】

[式中、

Xは、OまたはNHであり、

Yは、NまたはCHであり、

Wは、H、NH₂、またはCONH₂であり、Qは、HまたはNH₂であり、FTは、L¹-R⁴-L²-R⁵であり、R²は、M¹-S⁴-M²-S⁵であり、

【0044】

L¹は、1重結合、メチレン、または環状A（これは、NまたはNH₂でモノ置換またはジ置換されてもよい）であり、

20

R⁴は、Ar、A、または環状A（これは、N、-O-、またはHalでモノ置換またはジ置換されてもよい）であり、

R⁵は、Ar、A、または環状Aであり、これは、N、-O-、またはHalでモノ置換またはジ置換されてもよいか、または存在しない。好適な態様において、R⁵は、2-フルオロピリジン、1-メチルピリジン-2(1H)-オン、および2-クロロピリジンからなる群から選択され、

【0045】

L²は、H、-O-、置換されたまたは置換されていないC₁~C₄アルキル、置換されたまたは置換されていないC₁~C₄ヘテロアルキル、C₁~C₆アルコキアルキル、C₁~C₈アルキルアミノアルキル、置換されたまたは置換されていないアリール、置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、C₁~C₄アルキル（アリール）、C₁~C₄アルキル（ヘテロアリール）、C₁~C₄アルキル（C₃~C₈シクロアルキル）、またはC₁~C₄アルキル（C₂~C₈ヘテロシクロアルキル）である。ある態様において、L²は、--CH₂--O--(C₁~C₃アルキル)、--CH₂--N(C₁~C₃アルキル)2、C₁~C₄アルキル（フェニル）、またはC₁~C₄アルキル（5または6員のヘテロアリール）である。ある態様において、L²は、-A-である。ある態様において、L²は存在しない。本発明の好適な態様において、L²は、ブト-3-エン-2-オン、プロパン-2-オン、(E)-5-(ジメチルアミノ)ペント-3-エン-2-オン、(E)-ペント-3-エン-2-オン、ペント-3-イン-2-オン、1-クロロプロパン-2-オン、(メチルスルホニル)エタン、(E)-5-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ペント-3-エン-2-オンまたは(Z)-ペント-3-エン-2-オンからなる群から選択され、

30

【0046】

M¹は一重結合であり、

S⁴は、Ar、A、または環状Aであり、これは、N、-O-、またはHalでモノ置換またはジ置換されてもよい。本発明の好適な態様において、S⁴は、5~6員の複素式芳香環であり、

M²は、O、NH、もしくはCH₂であるか、または存在せず、S⁵は、H、Ar、A、または環状Aであり、これは、N、-O-、またはHalでモ

40

50

ノ置換またはジ置換されてもよい。本発明のある態様において、 S^5 は、ブト-3-エン-2-オン、ベンゼン、(E)-5-(ジメチルアミノ)ペント-3-エン-2-オン、エチルベンゼン、1-エチル-2-メトキシベンゼン、アニリン、および(E)-5-モルホリノペント-3-エン-2-オンからなる群から選択される。本発明のある態様において、 S^5 は存在しない。

【0047】

A^r は、0、1、2、3、または4個のN、および/またはO原子、および5、6、7、8、9、または10個の骨格原子を有する、単環式または2環式の芳香族ホモ環もしくはヘテロ環であり、これは、互いに独立に、Hal、A、OH、OA、NH₂、NHA、NO₂、CN、OCN、COOH、COOA、CONH₂、CONHA、CO、NHCOA 10、NHCONHA、NHCONH、CHO、および/またはCOAにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、および、ここで、環のN原子は、O原子により置換されてN-オキシドを形成し、およびここで、2環式芳香環の場合、2つの環の1つは部分的に飽和されていてもよく、

【0048】

Aは、分岐していないかまたは分岐した、1、2、3、4、5、6、7、または8個のC原子を有する線状または環状アルキルであり、ここで、1つまたは2つのCH₂基は、O原子、および/または-NH-、-CO-、-NHCOO-、-NHCONH-、-N(LA)-、-CONH-、-NHCO-、または-CH=CH-基により置換されてもよく、

L Aは、分岐していないかまたは分岐した、1、2、3、または4個のC原子を有する線状アルキルであり、ここで、1、2、または3個のH原子は、Halにより置換されてもよく、

Halは、F、Cl、Br、またはIである]

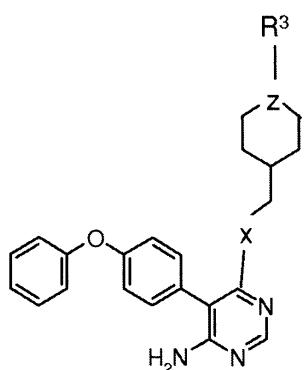
およびその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、またはプロドラッグにより定義される。

【0049】

ある態様において、本発明のピリミジンおよびピリジンキナーゼ阻害剤はまた、式(I-V)の化合物：

【0050】

【化7】



式(IV)

【0051】

および、その医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、またはプロドラッグにより定義され、

ここで：

Zは、NまたはCHであり、

10

20

30

40

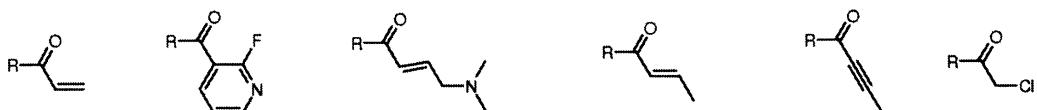
50

X は、O または NH であり、および

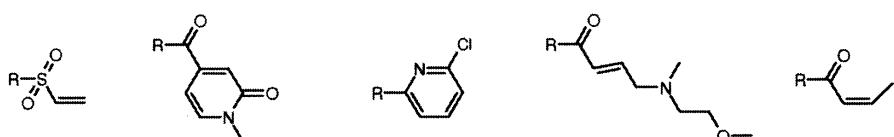
R³ は、以下の構造からなる群から選択され：

【0052】

【化8】



10



【0053】

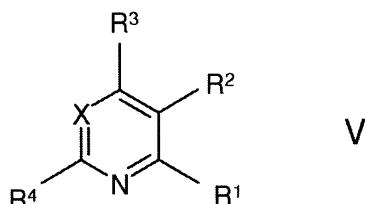
ここで「R」は、式IV中のZへの結合点を示す。

【0054】

ある態様において、本発明のピリミジンおよびピリジンキナーゼ阻害剤はまた、式(V) 20
):

【0055】

【化9】



30

【0056】

および、その医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、塩の溶媒和物、またはプロドラッグにより定義され、

ここで：

X は、C H または N を示し、

R¹ は、N R⁵ [C (R⁵)₂]_n H e t² を示し、

R² は、H a l 、A r¹ 、または H e t¹ を示し、

R³ は、N H₂ を示し、

R⁴ は、H 、C H₃ 、または N H₂ を示し、

R⁵ は、H 、または 1 、2 、3 、もしくは 4 個の C 原子を有するアルキルを示し、

R⁶ は、N (R⁵)₂ C H₂ C H = C H C O N H 、H e t³ C H₂ C H = C H C O N H 、C H₂ = C H C O N H (C H₂)_n 、H e t⁴ (C H₂)_n C O H e t³ - ジイル - C H₂ C H = C H C O N H 、H C C C O 、C H₃ C C C O 、C H₂ = C H - C O 、C H₂ = C (C H₃) C O N H 、C H₃ C H = C H C O N H (C H₂)_n 、N C C R⁷ R⁸ C O N H (C H₂)_n 、H e t⁴ N H (C H₂)_p C O H e t³ - ジイル - C H₂ C H = C H C O N H 、H e t⁴ (C H₂)_p C O N H (C H₂ C H₂ O)_p (C H₂)_p C O H e t³ - ジイル - C H₂ C H = C H C O N H 、C H₂ = C H S O₂ 、A C H = C H C O 、C H₃ C H = C H C O 、H e t⁴ (C H₂)_p C O N H (C H₂)_p H e t³ - ジイル - C H₂ C H = C H C O N H 、A r³ C H = C H S O₂

40

50

、 $\text{CH}_2 = \text{CHSO}_2\text{NH}$ 、または $\text{N}(\text{R}^5)\text{CH}_2\text{CH} = \text{CHCO}$ を示し、

R^7 、 R^8 は、一緒に2、3、4、または5個のC原子を有するアルキレンを示し、

【0057】

Ar^1 は、フェニルまたはナフチルを示し、その各々は、置換されていないか、または R^6 、 Hal 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 CONHAr^3 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHCOA}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ 、 OCyc 、 A 、 COHetz^3 、 OA 、および/または OHet^3 (CH_2)により、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

Ar^2 は、フェニル、ナフチル、またはピリジルを示し、その各々は、置換されていないか、または R^6 、 Hal 、 OAr^3 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHCOA}$ 、および/または Het^3 により、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

Ar^3 は、フェニルを示し、これは、置換されていないか、または OH 、 OA 、 Hal 、 CN 、および/または A により、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

【0058】

Het^1 は、1~4個のN、O、および/またはS原子を有する単環式または2環式の飽和、不飽和、または芳香族複素環を示し、これは、置換されていないか、または R^6 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ および/または $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ により、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

Het^2 は、1~4個のN、O、および/またはS原子を有する単環式または2環式の飽和複素環を示し、これは、置換されていないか、または R^6 、 Het^3 、 CycSO_2 、 OH 、 Hal 、 COOH 、 OA 、 COA 、 COHetz^3 、 CycCO 、 SO_2 、および/または=Oにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

Het^3 は、1~4個のN、O、および/またはS原子を有する単環式の不飽和、飽和または芳香族複素環を示し、これは、置換されていないか、または Hal 、 A 、および/または=Oにより、モノ置換、ジ置換、またはトリ置換され、

Het^4 は、1~4個のN、O、および/またはS原子を有する2環式または3環式の不飽和、飽和または芳香族複素環を示し、これは、置換されていないか、または A 、 NO_2 、 Hal 、および/または=Oにより、モノ置換、ジ置換、トリ置換、またはテトラ置換され、

【0059】

Cyc は、3、4、5、または6個のC原子を有する環状アルキルを示し、これは、置換されていないか、または R^6 および/または OH により、モノ置換またはジ置換され、および、これは二重結合を含んでよく、

A は、分岐していないかまたは分岐した、1~10個のC原子を有するアルキルを示し、ここで、1~7個のH原子は、Fおよび/またはClにより置換されてよく、および/または、ここで、1個または2個の隣接していない CH_2 および/またはCH基は、O、NH、および/またはNにより置換されてもよく、

Hal は、F、Cl、Br、またはIを示し、

n は、0、1、2、3、または4を示し、

p は、1、2、3、4、5、または6を示す、式(V)、および、医薬的に許容し得る塩、互変異性体、および立体異性体、並びに、すべての比率のそれらの混合物によって定義される。

【0060】

一般に、複数回発生するすべての残基は、同じかまたは異なってもよく、すなわち、互いに独立である。上記および下記において、残基およびパラメータは、特に別に明示的に示さない場合は、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(V)について記載された意味を有する。従って、本発明は特に、上記残基の少なくとも1種が、以下に示す好適な意味の1つを有する、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(V)の化合物に関する。

【0061】

用語「置換された」は好ましくは、特に別に明示的に示さない場合は、複数の異なる程

10

20

30

40

50

度の置換が可能な場合、上記置換基による置換に関する。

【0062】

すべての生理学的に許容される塩、誘導体、溶媒和物、塩の溶媒和物、およびこれらの化合物の立体異性体（すべての比率のこれらの混合物を含む）もまた、本発明に一致する。

【0063】

式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(V)の化合物は、1つまたはそれ以上のキラル中心を有してもよい。すなわちこれらは、種々のエナンチオマー型、およびラセミ体型または光学活性型で存在してもよい。すなわち本発明はまた、これらの化合物の光学活性型（立体異性体）、エナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオ異性体、および水和物や溶媒和物に関する。

【0064】

本発明の化合物のラセミ体または立体異性体の薬理活性は異なることがあるため、エナンチオマーを使用することが好ましい場合がある。これらの場合に、最終生成物または中間体でも、当業者に公知の化学的もしくは物理的手段により、またはそのために合成で使用される手段により、エナンチオマー化合物に分離することができる。

【0065】

ラセミ体アミンの場合、ジアステレオ異性体は、これらの混合物から光学活性のある分離剤との反応により生成される。適切な分離剤の例は、光学活性な酸、例えば酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、適切にN保護されたアミノ酸（例えば、N-ベンゾイルプロリンまたはN-ベンゼンスルホニルプロリン）、または種々の光学活性のカンファースルホン酸のRおよびS型である。また有利なのは、光学活性分離剤（ジニトロベンゾイルフェニルグリシン、セルローストリニアセテート、または、炭水化物の他の誘導体、またはシリカゲル上に固定化されたキラル誘導体化メタクリレートポリマー）を用いる、クロマトグラフィーによるエナンチオマー分離である。この目的のための適切な溶離液は、水性もしくはアルコール性溶媒混合物、例えば、82:15:3のヘキサン/イソプロパノール/アセトニトリルである。エステル基（例えば、アセチルエステル）を含むラセミ体の分離のための洗練された方法は、酵素、特にエステラーゼの使用である。

【0066】

また、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(V)の化合物は、これらの同位体標識型を含むことが、意図される。式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(V)の化合物の同位体標識型は、化合物の1種または2種以上の原子が、通常天然に存在する原子の原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する1種またはそれ以上の原子により置換されているという事実以外は、この化合物と同一である。市販品が容易に入手できて、公知の方法により式Iの化合物に取り込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ²H、¹³C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、および³⁶Cを含む。上記同位体および/または他の原子の他の同位体を含む、式Iの化合物、そのプロドラッグ、またはそのいずれかの医薬的に許容し得る塩は、本発明の態様である。式Iの同位体標識化合物は、多くの有益な方法で使用することができる。例えば、³Hまたは¹⁴Cなどの放射性同位体が取り込まれている式Iの同位体標識化合物は、医薬やおよび/または基質の組織分布アッセイに適している。これらの放射性同位体、すなわちトリチウム(³H)と炭素14(¹⁴C)は、これらの調製の容易さと優れた検出性のために特に好適である。例えば、重水素(²H)のようなより重い同位体は、この同位体標識化合物の代謝安定性のために、治療的利点を有することがある。より高い代謝安定性は、インビオ半減期の延長またはより少ない投与量に直接つながり、これは、ある条件下では、本発明の好適な実施態様であろう。式Iの同位体標識化合物は、合成スキームと関連する説明で、および実施例部分と本文の調製部分で開示された方法に適合するように改変することができ、非同位体標識反応物を、容易に入手できる同位体標識物反応物により置換する

10

20

30

40

50

。

【0067】

他の態様において、重水素(^2H)が、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(V)の化合物中に取り込まれてよいことが意図される。このような重水素化化合物は、一次速度論的同位体効果(primary kinetic isotope effect)により、この重水素化化合物の酸化的代謝を改変することができる。一次速度論的同位体効果は、同位体核の交換から生じる化学反応速度の変化であり、これは、この同位体交換後の共有結合に必要な、基底状態エネルギーの変化により引き起こされる。従って、より重い同位体の交換は、通常化学結合の基底状態エネルギーの低下を引き起こし、従って、律速性の結合破壊の速度を低下させる。結合の破壊が、多生成物反応の座標に沿った鞍点領域でまたはその近傍で起きるなら、生成物の分布比を大きく改変することができる。説明すると、もし重水素が、交換不可能な位置で炭素原子に結合しているなら、 k_M / k_D の速度差 = 2 ~ 7が典型的である。この速度の差が、酸化を受けやすい式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(V)の任意の化合物で観察されるなら、この化合物のプロフィールは、インビボで劇的に改変することができ、改良された薬物動態的性質を与える。

【0068】

治療薬を発見し開発する時、当業者は、所望のインビトロ性質を維持しながら、薬物動態パラメータを最適化することを試みる。優れてはいない薬物動態プロフィールを有する多くの化合物が酸化的代謝を受けやすいと、推定することは妥当である。当該分野で公知のインビトロの肝ミクロソームアッセイは、この種の酸化的代謝の経過について貴重な情報を提供し、これは、この酸化的代謝に対する抵抗性を介して、改良された安定性を有する式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(V)の重水素化化合物の合理的な設計を可能にする。従って、式Iの化合物の薬物動態プロフィールにおいて大きな改良が得られ、これは、インビボの半減期($t/2$)、最大治療効果での濃度(C_{max})、用量応答曲線下の面積(AUC)、およびFの上昇、そしてクリアランス、投与量、および材料コストの低下により、定量的に表現される。

【0069】

本発明が特定の重水素化モチーフに限定されることを意図しないが、以下は例である。酸化的代謝のための複数の可能な攻撃部位(例えば、ベンジル性水素原子および窒素原子に結合した水素原子)を有する、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(V)の化合物は、水素原子の種々の組合せが重水素原子により置換されている一連の類似体として調製され、従って、これらの水素原子の一部、ほとんど、またはすべてが、重水素原子で置換されている。半減期の測定は、酸化的代謝に対する抵抗性が改良される程度の好適かつ正確な測定を可能にする。こうして、この種の重水素 - 水素交換の結果として、親化合物の半減期が最大100%まで延長されることを測定することができる。

【0070】

式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(V)の化合物において重水素 - 水素交換はまた、望ましくない毒性代謝物を低減または排除するために、出発化合物の代謝物スペクトルの好適な改変を達成するために使用することができる。例えば、酸化的炭素 - 水素(C - H)結合切断を介して毒性代謝物が発生する場合、重水素化された類似体が、特定の酸化が律速工程ではなくても、望ましくない代謝物の産生を大幅に低減または排除すると推定することは妥当であろう。重水素 - 水素交換に関する最新技術のさらなる情報は、例えば、Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, and Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993に記載されている。

【0071】

本発明の化合物は、プロドラッグ化合物の形態でもよい。「プロドラッグ化合物」は、

10

20

30

40

50

生体内の生理学的条件下で、例えば、酸化、還元、加水分解など（これらの各々は、酵素的に、または酵素の介入無しで行われる）により、生物活性のある化合物に変換される誘導体を意味する。プロドラッグの例は、本発明の化合物のアミノ基が、アシル化、アルキル化、またはリン酸化されている（例えば、エイコサノイルアミノ、アラニルアミノ、ピバロイルオキシメチルアミノ）か、またはヒドロキシリ基が、アシル化、アルキル化、リン酸化されているか、またはホウ酸塩に変換されている（例えば、アセチルオキシ、パルミトイロキシ、ピバロイルオキシ、スクシニルオキシ、フマリルオキシ、アラニルオキシ）か、またはカルボキシリ基がエステル化もしくはアミド化されているか、またはスルフヒドリル基が、担体分子（例えば、薬剤を標的および／または細胞のサイトゾルに選択的に送達するペプチド）とジスルフィド結合を形成する、化合物である。これらの化合物は、本発明の化合物から、公知の方法に従って製造することができる。プロドラッグの他の例は、本発明の化合物のカルボキシレートが、例えばアルキル-、アリール-、コリン-、アミノ、アシルオキシメチルエステル、リノレノイル-エステルに変換されている化合物である。10

【0072】

本発明の化合物の代謝物もまた、本発明の範囲内である。

【0073】

本発明の化合物またはそのプロドラッグの互変異性（例えば、ケト-エノール互変異性）が存在する場合、個々の型（例えば、ケト型またはエノール型）は、別々にまたは任意の比率の混合物として一緒に、特許請求される。これは、立体異性体（例えば、エナンチオマー、シス／トランス異性体、コンフォーマーなど）にも適用される。所望であれば、異性体は、例えば液体クロマトグラフィーのような当該分野で公知の方法により分離することができる。これは、例えばキラル固定相を使用することにより、エナンチオマーにも適用される。さらに、エナンチオマーは、これらをジアステレオ異性体に変換することにより、すなわち、エナンチオマー的に純粋な補助化合物と結合させ、次に、生じたジアステレオ異性体を分離し、補助残基を切断することにより、単離される。あるいは、本発明の化合物の任意のエナンチオマーは、光学的に純粋な出発物質を使用する立体選択的合成から得ることができる。20

【0074】

本発明の化合物は、医薬的に許容し得る塩または溶媒和物の形態でもよい。用語「医薬的に許容し得る塩」は、医薬的に許容し得る非毒性の塩基または酸（無機塩基または酸、および有機塩基または酸を含む）から調製される塩をいう。本発明の化合物が、1種またはそれ以上の酸性または塩基性基を含む場合、本発明はまた、これらの対応する医薬的にまたは毒性学的に許容し得る塩、特にその医薬的に利用可能な塩を含む。すなわち、酸性基を含む本発明の化合物は塩の形態で存在することができ、本発明に従って、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、またはアンモニア塩として使用することができる。このような塩のより正確な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、またはアンモニア、または有機アミン（例えば、エチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、またはアミノ酸）との塩、を含む。1つ以上の塩基性基（すなわちプロトン化できる基）を含有する本発明の化合物は、塩の形で存在することができ、無機酸または有機酸との付加塩の形態で、本発明に従って使用することができる。好適な酸の例は、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリシン酸、フマル酸、マレイイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸、および当業者に公知の他の酸を含む。本発明の化合物が、酸性基および塩基性基を分子内に同時に含有する場合には、本発明はまた、上記の塩形態意外に内塩またはベタイン（両性イオン）を含む。それぞれの塩は、当業者に公知の通常の方法により、例えば、これらに、溶媒または分散剤中の有機または無機の酸または塩基を接触させることにより、または他の塩との陰304050

イオン交換もしくは陽イオン交換によって、得ることができる。本発明はまた、低い生理学的適合性のために、医薬における使用に直接適してはいないが、例えば、化学反応の中間体としてまたは医薬的に許容し得る塩の調製のために使用することができる、本発明の化合物のすべての塩を含む。

【0075】

さらに本発明は、活性成分として、本発明の化合物、またはそのプロドラッグ化合物、医薬的に許容し得る塩、もしくは溶媒和物を、医薬的に許容し得る担体とともに含む、医薬組成物に関する。

【0076】

「医薬組成物」は、1種またはそれ以上の活性成分、および担体を構成する1種またはそれ以上の不活性成分、ならびに、任意の2種またはそれ以上の成分の組合せ、複合体形成、または凝集から、または1種またはそれ以上の成分の解離から、または1種またはそれ以上の成分の他の種類の反応もしくは相互作用から、得られる任意の生成物を意味する。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と医薬的に許容し得る担体とを混合することにより作成される任意の組成物を包含する。

10

【0077】

本発明の医薬組成物は、活性成分として1種またはそれ以上の他の化合物、例えば1種またはそれ以上の追加の本発明の化合物、またはプロドラッグ化合物、もしくは他のBTK阻害剤を、さらに含んでよい。医薬組成物は、経口、直腸、局所、非経口（皮下、筋肉内、および静脈内を含む）、眼（眼科）、肺（鼻または頬吸入）、または鼻投与、に適した組成物を含むが、いずれの場合も最も適切な経路は、治療される症状の本質および重症度に、および活性成分の性質に依存するであろう。それらは、単位剤形（unit dosage form）で提示されることが都合よく、薬学分野で周知の任意の方法によって調製することができる。

20

【0078】

ある態様において、前記化合物および医薬組成物は、脳癌、肺癌、結腸癌、表皮癌、扁平上皮癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、腎臓癌、腎臓癌、肝臓癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、子宮癌、直腸癌、食道癌、精巣癌、婦人科癌、甲状腺癌、メラノーマ、悪性血液疾患（例えば、急性骨髓性白血病、多発性骨髓腫、慢性骨髓性白血病、骨髓細胞白血病、神経膠腫）、カポジ肉腫、または任意の他のタイプの固形腫瘍または液体腫瘍の治療用である。好ましくは、治療すべき癌は、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、前立腺癌または膵臓癌または神経膠芽腫から選択される。

30

【0079】

本発明はまた、BTKの過活動性に関連する過剰増殖性疾患、ならびに哺乳動物におけるBTKカスケードにより調節される疾患、または、癌、または炎症症状におけるB細胞、肥満細胞、好中球、および单球の過活動性などの異常増殖により仲介される障害の、治療のための薬剤の調製用の本発明の化合物の使用に関する。

【図面の簡単な説明】

【0080】

【図1A】図1Aは、インターフェロン-アルファ加速全身性エリテマトーデス（SLE）マウスモデルにおける、本発明に記載された化合物 [1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン、図において「CPD.B」と表示] を評価するデータを提示する。

40

【図1B】図1Bは、インターフェロン-アルファ加速全身性エリテマトーデス（SLE）マウスモデルにおける、本発明に記載された化合物 [1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン、図において「CPD.B」と表示] を評価するデータを提示する。

【図2】図2は、インターフェロン-アルファ加速全身性エリテマトーデス（SLE）マ

50

ウスモデルにおける、本発明に記載された化合物 [1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン、図において「 C P D . B 」と表示] を評価する追加のデータを提示する。

【図 3】図 3 は、ラットコラーゲン誘導性関節炎モデルにおける、本発明に記載された化合物 [1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン、図において「 C P D . A 」と表示] を評価するデータを提示する。

【図 4】図 4 は、インターフェロン - アルファ加速全身性エリテマトーデス (S L E) マウスモデルにおける、本発明に記載された化合物 [1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン、図において「 C P D . A 」と表示] を評価するデータを提示する。
10

【図 5】図 5 は、受動皮膚アナフィラキシー (P C A) のマウスモデルにおける、本発明に記載された化合物 [1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン、図において「 C P D . B 」と表示] を評価するデータを提示する。

【図 6】図 6 は、マウス全血中のエクスピボ抗 Ig D 誘導性 C D 6 9 上方制御に関する、本発明に記載された化合物 [1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン、図において「 C P D . B 」と表示] を評価するデータを提示する。
20

【発明を実施するための形態】

【 0 0 8 1 】

本発明はまた、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、プロドラッグ、または水和物の治療的有効量および医薬的に許容し得る担体を含む、哺乳動物の脈管形成または血管形成に関連する疾患を治療するための化合物または医薬組成物に関する。

【 0 0 8 2 】

ある態様において、前記化合物または医薬組成物は、腫瘍の血管新生、慢性の炎症性疾患、例えば関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群、アテローム性動脈硬化症、皮膚およびアレルギー疾患、例えば乾癬性関節炎、乾癬、湿疹、および強皮症、喘息および疾患アトピー性皮膚炎、または糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、および加齢性黄斑変性症からなる群から選択される疾患の治療用である。
30

【 0 0 8 3 】

ある態様において、コラーゲン抗体誘導性関節炎とコラーゲン誘導性関節炎の治療における B T K 阻害剤の効果を確認している実験的証明があるため、B T K 阻害剤によるリウマチ様関節炎の治療は好ましい。Pan, Z. et al., Discovery of Selective Irreversible Inhibitors of Brunton's Tyrosine Kinase. ChemMedChem 2, 58-61 (2007)。さらに詳しくは、B T K 阻害剤による治療は、コラーゲン誘導性関節炎および K / B × N 血清誘導性関節炎の頻度と重症度とを低下させることが証明されている。

【 0 0 8 4 】

本発明はまた、ある量の本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグを、ある量の別の抗癌性治療薬と組合せて含む、哺乳動物における異常な細胞増殖を阻害するための化合物または医薬組成物であって、この化合物、塩、溶媒和物、またはプロドラッグと化学療法剤の量は組合せると、異常な細胞増殖を阻害するのに有用であることを特徴とする、化合物または医薬組成物に関する。現在、当該分野において多くの抗癌性治療薬が知られている。ある態様において抗癌性治療薬は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、インターフェロン抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節剤、抗ホルモン、血管新生阻害剤、および抗アンドロゲンからなる群から選択される化学療法剤である。別の態様において、抗癌治療薬は、ベバシズマブ、C D 4 0 特異的抗体、リツズマブ、エド
40

レコオマブ、W X G 2 5 0、リツキシマブ、チシリムマブ、トラスツズマブ、およびセツキシマブからなる群から選択される抗体である。さらに別の態様において、抗癌治療薬は、他のプロテインキナーゼの阻害剤 [例えば、Akt、Ax1、Aurora A、Aurora B、dyrk2、eph a2、fgfr3、igf1r、IKK2、JNK3、Vegfr1、Vegfr2、Vegfr3 (Flt - 4としても知られている)、KDR、MEK、MET、PIK1、RSK1、Src、TrkA、Zap70、cKit、bRaf、EGFR、Jak2、PI3K、NPM - Alk、c - Ab1、BTK、FAK、PDGFR、TAK1、LimK、Flt - 3、PDK1、およびErk] である。

【 0 0 8 5 】

本発明はさらに、ある量の本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグを、放射線療法と組合せて哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における異常な細胞増殖を阻害するための、または過剰増殖性疾患を治療するための方法であって、この化合物、塩、溶媒和物、またはプロドラッグは、放射線療法と組合せると、哺乳動物の異常な細胞増殖を阻害するのに、または過剰増殖性疾患を治療するのに有効であることを特徴とする方法に関する。放射線療法を施すための技術は当該分野で公知であり、これらの技術は、本明細書に記載の併用療法で使用することができる。この併用療法における本発明の化合物の投与は、本明細書に記載のように決定することができる。本発明の化合物は、異常な細胞を死滅させるためにおよび / またはその増殖を阻害するために、そのような細胞を放射線による治療に対してより感受性にすることができると考えられる。

【 0 0 8 6 】

従って本発明はさらに、放射線による治療に対して哺乳動物の異常細胞を感作するのに有効な量の、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物もしくはプロドラッグを、哺乳動物に投与することを含む、放射線による治療に対して哺乳動物の異常な細胞を感作する方法に関する。この方法における化合物、塩、または溶媒和物の量は、本明細書に記載のそのような化合物の有効量を確認するための手段に従って、決定することができる。本発明はまた、ある量の本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物、プロドラッグ、またはその同位体標識された誘導体と、ならびに抗血管形成剤、シグナル伝達阻害剤、および抗増殖剤から選択される 1 種またはそれ以上の物質のある量とを含む、哺乳動物の異常な細胞増殖を阻害するための方法に関する。

【 0 0 8 7 】

実際の使用において、本発明の化合物は活性成分として、従来の薬剤配合法に従って医薬担体との均質混合物として組合せることができる。担体は、投与、例えば経口または非経口（静脈内を含む）投与、に望ましい製剤の形態に応じて、多種多様の形態をとることができます。例えば、経口剤形の組成物を調製する時は、任意の通常の医薬媒体、例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などを使用することができる。経口液体製剤の場合には、任意の通常の医薬媒体、例えば、懸濁液、エリキシル剤および液剤、または、例えば、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの担体を使用することができる。経口固体製剤の場合には、組成物は、粉末、硬カプセルと軟カプセル、および錠剤の形態を取ることができ、経口固体製剤が液体製剤よりも好みしい。

【 0 0 8 8 】

投与が簡単なために、錠剤やカプセル剤が最も有利な経口単位剤型であり、この場合、明らかに固体医薬担体が使用される。所望であれば錠剤は、標準的な水性または非水性技術により被覆してもよい。このような組成物や製剤は、少なくとも 0.1 パーセントの活性化合物を含有すべきである。これらの組成物中の活性化合物の割合はもちろん変化してもよく、単位の重量の約 2 % ~ 約 6 0 % が便利であろう。このような治療的に有用な組成物における活性化合物の量は、有効な用量が得られるようなものである。活性化合物はまた、例えば液滴またはスプレーとして鼻内に投与することもできる。

10

20

30

40

50

【0089】

錠剤、丸剤、カプセル剤などはまた、結合剤、例えばトラガカントゴム、アカシア、トウモロコシデンプンまたはゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二カルシウム；崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム；および甘味剤、例えばショ糖、乳糖、またはサッカリンを含んでよい。投与単位形態がカプセルである場合には、上記タイプの材料以外に、脂肪油などの液性担体を含有してもよい。

【0090】

様々な他の材料が、コーティングとして、または投与単位の物理的形状を変更するためには存在してもよい。例えば錠剤は、シェラック、糖またはその両方で被覆してもよい。シリップ剤またはエリキシル剤は、活性成分に加えて、甘味剤としてショ糖、保存剤としてメチルおよびプロピルパラベン、染料、およびチェリーまたはオレンジフレーバーなどの香味剤を含んでよい。

【0091】

本発明の化合物はまた、非経口的に投与することができる。これらの活性化合物の液剤または懸濁剤は、水で、適切にはヒドロキシプロピルセルロースのような界面活性剤と混合して、調製することができる。分散物もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコールで、および油中のこれらの混合物で調製することができる。通常の保存および使用条件下では、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐために保存剤を含む。

【0092】

注射用途に適した剤型は、無菌水溶液または分散液、および無菌注射溶液または分散液の即時調製のための無菌の粉末を含む。全ての場合に、剤型は無菌でなければならず、容易に注射できる程度に流動性でなければならない。これは、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、細菌や真菌などの微生物の汚染作用に対して保存できなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、これらの適切な混合物、および植物油、を含有する溶媒または分散媒質でもよい。

【0093】

哺乳動物、特にヒトに、本発明の化合物の有効用量を提供するために、任意の適切な投与経路を使用することができる。例えば、経口、直腸、局所、非経口、眼、肺、鼻などを用いてもよい。剤形は、錠剤、トローチ、分散剤、懸濁剤、液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、エアロゾル剤などを含む。好ましくは、本発明の化合物は、経口投与される。

【0094】

使用される活性成分の有効用量は、使用される具体的な化合物、投与方法、治療される症状、および治療される症状の重症度に依存して変化し得る。このような用量は、当業者が容易に確認することができる。

【0095】

本発明の化合物が適用される癌、炎症性疾患、または他の増殖性疾患を治療または予防する時、本発明の化合物の1日用量が、動物の体重1kg当たり約0.01mg～約100mgで、好ましくは1日1回の投与として投与されると、一般的に満足できる結果が得られる。ほとんどの大きな哺乳動物については、総1日用量は、約0.1mg～約1000mg、好ましくは約0.2mg～約50mgである。70kgのヒトの場合は、総1日用量は、一般的に約0.2mg～約200mgである。最適な治療応答を得るために、この投与処方は調整してもよい。

【0096】

本発明はまた、

(a) 本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの有効量と、

(b) さらなる医薬活性成分の有効量との、

10

20

30

40

50

別々のパックからなるセット(キット)に関する。

このセットは、箱、個々のボトル、バッグまたはアンプルなどの適切な容器を含む。このセットは、例えば、別々のアンプルを含んでよく、各アンプルは、本発明の化合物、および/またはその医薬的に使用可能な誘導体、溶媒和物、および立体異性体(全ての比率でのこれらの混合物を含む)の有効量と、溶解された形態または凍結乾燥形態のさらなる医薬活性成分の有効量を含む。

【実施例】

【0097】

実験の部

本出願で現れるいくつかの略語は以下の通りである：

10

【0098】

【表1】

略語

表示	
ACN	アセトニトリル
ATP	アデノシン三リン酸
b	ブロードピーク
BOC	t e r t - ブチルオキシカルボニル

20

【0099】

【表2】

BOP-CI	ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド
d	ダブレット
DBU	1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン
DCM	ジクロロメタン
dd	ダブレットのダブレット
DMSO	ジメチルスルホキシド
DIEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
DTT	ジチオスレイトイール
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
equiv.	当量
Et	エチル
EtOAc	酢酸エチル
h	時間
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
¹ H-NMR	プロトンNMR
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC	液体クロマトグラフィー
LC/MS	質量分析法に連結された液体クロマトグラフィー
m	マルチプレット
M	分子イオン
m/z	質量対電荷比
MHz	メガヘルツ
Me	メチル
min	分
MeOH	メタノール
MS	質量スペクトル法/スペクトル
N	規定(濃度の単位)
NMO	4-メチルモルホリンN-オキシド

【0100】

【表3】

NMP	N-メチル-2-ピロリドン
NMR	核磁気共鳴
PG	保護基
psi	ボンド／平方インチ
q	クアルテット（又はカルテット）
Rf	保持因子
RT/r t	室温
R t. /RT	保持時間
s	シングレット
S-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル トリプレット
t	トリプレット
Tert	三級
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THAB	テトラヘキシルアンモニウムプロミド
THF	テトラヒドロフラン
T3P	1-プロパンホスホン酸環状無水物
UV	紫外線
VIS	可視
x	回

【0101】

本発明の化合物は、以下のスキームと実施例の方法に従って、適切な材料を使用して、調製することができ、以下の具体例によりさらに例示される。さらに、当該分野の通常のスキルを組合せて、本明細書に記載の方法を使用することにより、本明細書で請求される本発明の追加の化合物を、容易に調製することができる。しかし、実施例で例示される化合物は、発明として見なされる種類のみを形成すると考えるべきではない。これらの例はさらに、本発明の化合物の調製の詳細を例示する。これらの化合物を調製するために、以下の調製法の条件および工程の、公知の変法を使用できることを、当業者は容易に理解するであろう。

【0102】

本化合物は一般に、上記したようなその医薬的に許容し得る塩の形態で単離される。単離された塩に対応するアミン不含塩基は、適切な塩基、例えば水性炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、および水酸化カリウムを用いて中和し、放出されたアミン不含塩基を有機溶媒中に抽出し、次に溶媒を留去することにより生成することができる。こうして単離されたアミン不含塩基は、有機溶媒中に溶解させ、次に適切な酸を添加し、次に溶媒留去、沈殿、または結晶化により、別の医薬的に許容し得る塩に変換することができる。

【0103】

本発明は、特に限定されないが、以下のスキームと実施例に記載された具体例を参照して例示されるであろう。スキーム中で特に別に明示的に示さない場合は、変数は上記と同じ意味を有する。特に明記しない場合は、すべての出発物質は販売業者から得られ、さらに精製することなく使用される。特に明記しない場合は、すべての温度は⁰で示され、すべての反応は室温で行われる。化合物は、シリカクロマトグラフィーまたは分取HPLCにより精製された。

【0104】

10

20

30

40

50

本発明はまた、上記したように、以下に記載されるスキームと実施例に従って、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、および式(V)の化合物を製造するための方法に関する。

【0105】

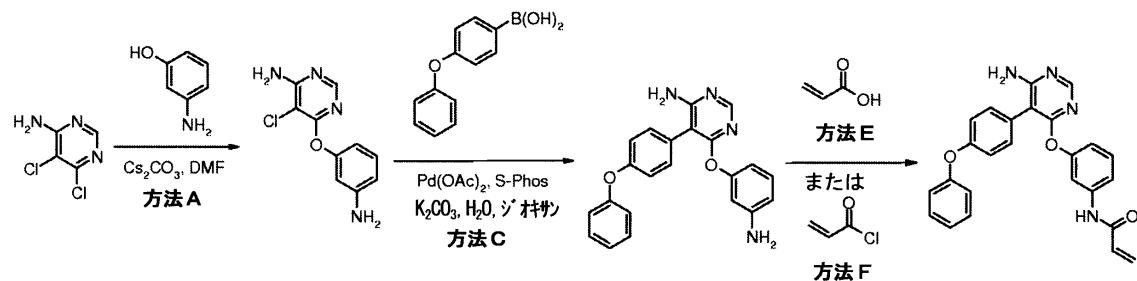
合成手順

【0106】

【化10】

スキーム1

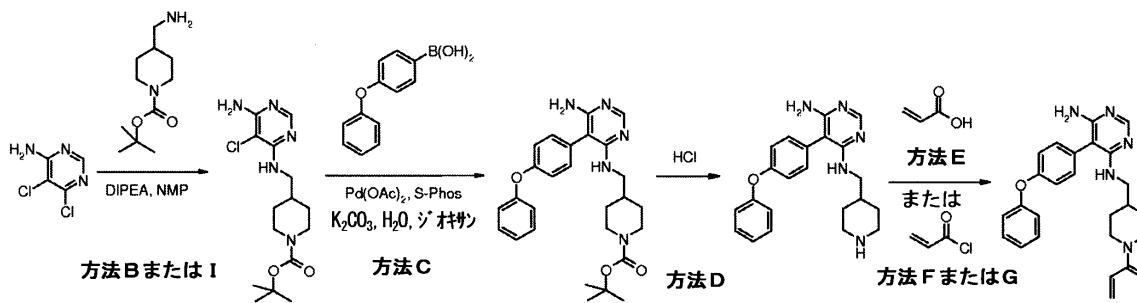
10



20

スキーム2

30



【0107】

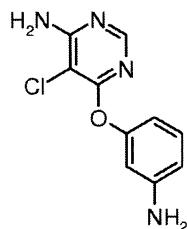
スキーム1とスキーム2の反応工程に関連する方法

方法A：酸素求核物質を使用する求核性芳香族置換

【0108】

40

【化11】



10

【0109】

6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - アミン
20 ml のマイクロ波バイアルに、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン (500 . 00 mg ; 3 . 05 mmol) 、炭酸セシウム (1 . 49 g ; 4 . 57 mmol) 、および DMF (12 . 00 ml) に懸濁した 3 - アミノフェノール (499 . 08 mg ; 4 . 57 mmol) を入れた。反応混合物を、マイクロ波で 160 で 2 時間処理した。反応混合物を室温まで冷却させた。次に混合物をシリカゲルのプラグでろ過した。減圧下で溶液を濃縮し、次に一晩凍結乾燥して、6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - アミンを黒い固体の粗生成物として得た。

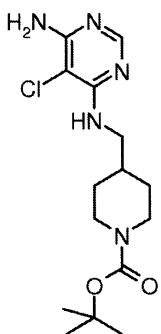
20

【0110】

方法 B : 窒素求核物質を使用する求核性芳香族置換

【0111】

【化12】



30

【0112】

t e r t - ブチル 4 - { [(6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

40

10 ml のバイアルに、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン (250 . 00 mg ; 1 . 52 mmol) 、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (653 . 40 mg ; 3 . 05 mmol) 、および NMP (2 . 50 ml) に懸濁した N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 01 ml ; 6 . 10 mmol) を入れた。反応混合物を、マイクロ波で 150 で 2 時間処理した。反応混合物を室温まで冷却させた。混合物を、B i o t a g e カラムクロマトグラフィーを使用して、50 ~ 100 % の酢酸エチル / ヘキサンから溶出して精製した。所望の生成物を含む画分を一緒にし、減圧下で濃縮して、t e r t - ブチル 4 - { [(6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレートを、黄色の粘性油として得た。

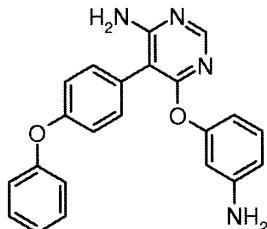
50

【0113】

方法C：鈴木カップリング

【0114】

【化13】



10

【0115】

6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミン

20 ml のマイクロ波バイアルに、6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - アミン (400.00 mg; 1.69 mmol)、(4 - フェノキシフェニル)ボロン酸 (542.62 mg; 2.54 mmol)、酢酸パラジウム (18.97 mg; 0.08 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジメトキシビフェニル (69.39 mg; 0.17 mmol)、ジオキサン (8.00 ml) に懸濁した炭酸カリウム (700.77 mg; 5.07 mmol)、および水 (0.80 ml) を入れた。反応混合物を、マイクロ波で 140 で 20 分間処理した。反応混合物を室温まで冷却させた。混合物に Na₂SO₄ を加え、次にこれをシリカゲルのプラグでろ過し、減圧下で溶液を濃縮した。粗混合物を、Biotope カラムクロマトグラフィーを使用して、80 ~ 100 % の酢酸エチル / ヘキサンから溶出し、次に 0 ~ 100 % のメタノール / 酢酸エチルで溶出して精製した。所望の生成物を含む画分を一緒にし、減圧下で濃縮した。残渣を一晩凍結乾燥して、6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンを黄色の固体として得た (177.00 mg; 74 % 収率)。

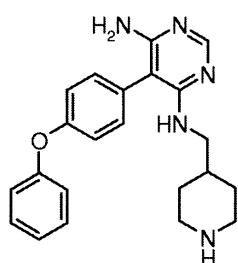
20

【0116】

方法D：tert - プチルオキシカルボニル (BOC) - 保護アミンの脱保護

【0117】

【化14】



30

【0118】

5 - (4 - フェノキシフェニル) - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン

20 ml のバイアルに、メタノール (4.00 ml) に溶解した tert - プチル 4 -

40

50

({ [6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (534 . 60 mg ; 1 . 12 mmol) を入れた。塩化水素 (2 . 0 M のジエチルエーテル溶液) (5 . 62 ml) を混合物に加えた。反応物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次に一晩凍結乾燥して、5 - (4 - フェノキシフェニル) - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 , 6 - ディアミンを黄色の粗固体として得た。

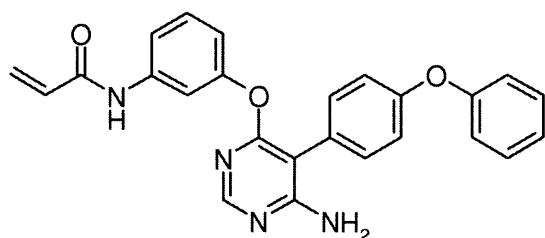
【 0119 】

方法 E : カルボン酸からのアミド形成

【 0120 】

【 化 15 】

10



【 0121 】

20

N - (3 - { [6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] オキシ] フェニル) アクリルアミド

20 ml の反応バイアルに、アクリル酸 (0 . 01 ml , 0 . 12 mmol) 、およびビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (42 . 04 mg ; 0 . 17 mmol) 、およびジオキサン (3 . 00 ml) に懸濁した N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 07 ml , 0 . 41 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に 6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミン (40 . 00 mg ; 0 . 08 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。粗混合物を、 Biotage カラムクロマトグラフィーを使用して、 50 ~ 100 % の酢酸エチル / ヘキサンから溶出し、次に 0 ~ 40 % のメタノール / 酢酸エチルで溶出して精製した。所望の生成物を含む画分を一緒にし、減圧下で濃縮した。次に残渣を、分取 HPLC を使用して、 H₂O 中 0 . 1 % の TFA 中の 35 ~ 45 % の CH₃CN から溶出して、精製した。所望の生成物を含む画分を一緒にして、一晩凍結乾燥して、 N - (3 - { [6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] オキシ] フェニル) アクリルアミドを白色の固体として得た (29 . 00 mg ; 25 % 収率) 。HPLC 純度 : 97% , RT = 4.264 分 . MS : m/z = 425 [M+H]⁺ , RT = 2.14 分 . ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.14 (s , 1H) , 8.00 (s , 1H) , 7.41 (s , 1H) , 7.36-7.30 (m , 5H) , 7.22 (t , 1H) , 7.09 (t , 1H) , 7.03-7.01 (m , 4H) , 6.71 (d , 1H) , 6.53 (broad s , 2H) , 6.34 (dd , 1H) , 6.18 (d , 1H) , 5.69 (d , 1H) .

30

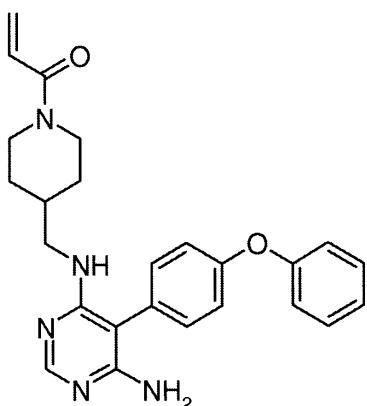
【 0122 】

40

方法 F : 無機塩基の存在下での酸塩化物からのアミド形成

【 0123 】

【化16】



10

【0124】

N - [(1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) メチル] - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン

20 ml の反応バイアルに、5 - (4 - フェノキシフェニル) - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン (70 . 00 mg ; 0 . 19 mmol) 、 THF (3 . 00 ml) に懸濁した重炭酸ナトリウム (23 . 49 mg ; 0 . 28 mmol) 、および水 (0 . 30 ml) を加えた。混合物を 0 °C に冷却した。塩化アクリロイル (0 . 02 ml , 0 . 22 mmol) を加えた。氷浴を融解させた。次に反応混合物を、室温で一晩攪拌した。粗混合物を、Biotope カラムクロマトグラフィーを使用して、0 ~ 50 % のメタノール / 酢酸エチルから溶出して精製した。所望の生成物を含む画分を一緒にし、減圧下で濃縮した。残渣を一晩凍結乾燥して、N - [(1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) メチル] - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンを白色の固体として得た (30 . 00 mg ; 37 % 収率) 。 HPLC 純度 : 97 % , RT = 3.665 分 . MS : m/z = 430 [M+H]⁺ , RT = 1.53 分 . ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.93 (s , 1H) , 7.40 (t , 2H) , 7.21-7.08 (m , 8H) , 6.76 (dd , 1H) , 6.04 (d , 1H) , 5.61 (d , 1H) , 5.43 (s , 2H) , 4.34 (d , 1H) , 3.98 (d , 1H) , 3.12 (t , 2H) , 2.95 (t , 1H) , 2.56 (t , 1H) , 1.81 (m , 1H) , 1.59 (m , 2H) , 0.92 (m , 2H) .

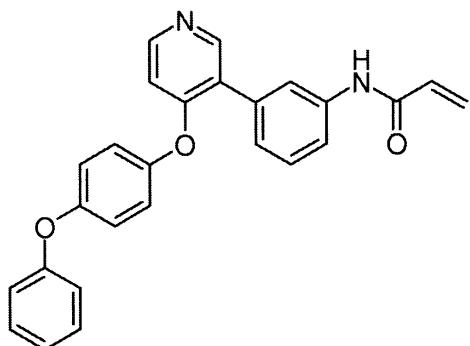
20

【0125】

方法 G : 有機塩基の存在下での酸塩化物からのアミド形成

【0126】

【化17】



30

【0127】

N - (3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) アク

50

リルアミド

20mlのバイアルに、3-(4-(4-フェノキシフェノキシ)ピリジン-3-イル)アニリン(30.00mg; 0.08mmol)、1-メチルピロリジン-2-オン(0.35ml)に懸濁したN,N-ジエチルエタンアミン(0.02ml, 0.17mmol)、およびジクロロメタン(2.00ml)を入れた。次に、生じた混合物を0℃に冷却した。塩化アクリロイル(0.02ml, 0.25mmol)を加えた。氷浴を融解させ、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、Biotopeカラムクロマトグラフィーを使用して、酢酸エチル中0~40%のメタノールから溶出して精製した。所望の生成物を含む画分を一緒にし、濃縮した。分取HPLCを使用して、H2O中0.1%TFA中の25~55%CH₃CNから溶出して精製した。所望の生成物を含む画分と一緒にし、一晩凍結乾燥して、N-(3-(4-(4-フェノキシフェノキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)アクリルアミドを白色の固体として得た(12.00mg; 35%収率)。

HPLC純度: 100%, RT = 4.235分. MS: m/z = 409 [M+H]⁺, RT = 3.38分.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.75 (d, 1H).

【0128】

方法H: 芳香族アミンを使用する求核性芳香族置換

【0129】

【化18】

10



【0130】

30

N4-(3-アミノフェニル)-5-クロロピリミジン-4,6-ジアミン

20mlのバイアルに、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン(500mg; 3.05mmol)、ベンゼン-1,3-ジアミン(329.72mg; 3.05mmol)、およびDMSO(6ml)に溶解したTFA:TEAのあらかじめ作成した混合物(1:1mol)(347.64mg:308.52mg)を入れた。混合物を一晩、90℃に加熱した。次に、反応混合物を室温まで冷却し、粗混合物を、カラムクロマトグラフィーを使用して、酢酸エチル中0~40%のメタノールで溶出して精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮し、一晩凍結乾燥して、所望の生成物N4-(3-アミノフェニル)-5-クロロピリミジン-4,6-ジアミン(82%収率)を褐色のシロップとして得た。

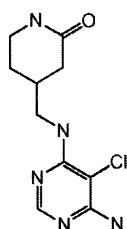
【0131】

40

方法I: 塩素求核物質を使用する求核性芳香族置換

【0132】

【化19】



10

【0133】

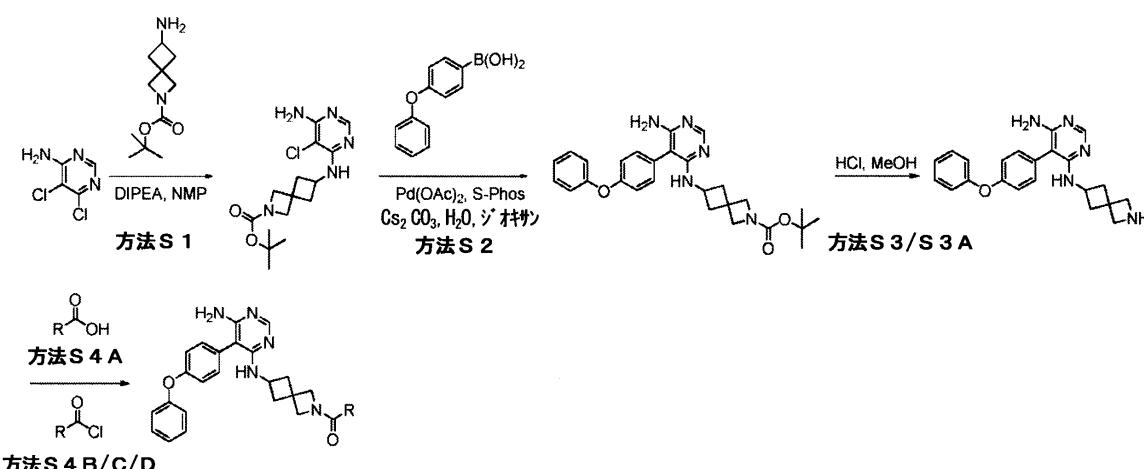
4 - (((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 2 - オン

20 ml のバイアルに、6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン (100 mg ; 0 . 61 mmol) 、4 - (((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 2 - オン (117 . 24 mg ; 0 . 91 mmol) 、および DMF (2 ml) に溶解した DBU (0 . 18 ml ; 1 . 22 mmol) を入れた。反応混合物を 90 で一晩攪拌した。次に反応混合物を室温まで冷却した。粗混合液をカラムクロマトグラフィーを使用して、酢酸エチル中 0 ~ 100 % のメタノールで溶出して精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮し、一晩凍結乾燥して、所望の生成物 4 - (((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 2 - オン (90 % 収率) 20 を黄色の固体として得た。

【0134】

【化20】

スキーム3



30

40

【0135】

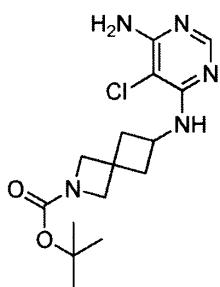
スキーム3中の反応工程に関する方法

【0136】

方法S1: 求核性芳香族置換

【0137】

【化21】



10

【0138】

tert-ブチル 6 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート NMP (1 . 0 0 m l) 中に 5 , 6 - ジクロロ - ピリミジン - 4 - イルアミン (3 0 0 . 0 0 m g ; 1 . 8 3 m m o l , 1 . 0 0 当量) と 6 - アミノ - 2 - アザ - スピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (4 6 6 . 0 2 m g ; 2 . 2 0 m m o l , 1 . 2 0 当量) を含有する丸底フラスコに、D I P E A (0 . 9 1 m l , 5 . 4 9 m m o l , 3 . 0 0 当量) を加えた。反応混合物を 1 5 5 で 4 時間攪拌した後、濃縮した。

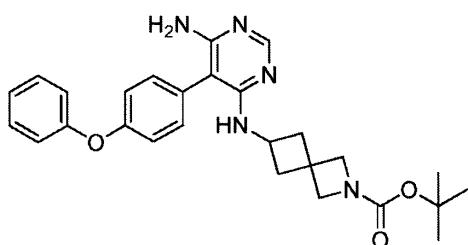
20

【0139】

方法 S 2 : 鈴木カップリング

【0140】

【化22】



30

【0141】

tert-ブチル 6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ジオキサン (4 . 0 0 m l , 4 6 . 9 4 m m o l , 1 9 . 2 7 当量) 中の 6 - (6 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 - アザ - スピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (8 2 8 . 0 0 m g ; 2 . 4 4 m m o l , 1 . 0 0 当量) と水 (0 . 4 0 m l , 2 2 . 2 0 m m o l , 9 . 1 1 当量) とを含有するマイクロ波バイアルに、炭酸セシウム (1 1 9 0 . 8 6 m g ; 3 . 6 5 m m o l , 1 . 5 0 当量) 、酢酸パラジウム (II) (2 7 . 3 5 m g ; 0 . 1 2 m m o l , 0 . 0 5 当量) 、 4 - フェノキシフェニルボロン酸 (6 5 1 . 8 7 m g ; 3 . 0 5 m m o l , 1 . 2 5 当量) 、および 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシビフェニル (1 0 0 . 0 3 m g ; 0 . 2 4 m m o l , 0 . 1 0 当量) を加えた。反応混合物を 1 4 0 で 1 6 時間攪拌し、次に、これを濃縮し、5 0 g のシリカゲルカラムで、酢酸エチル / ヘキサン (0 ~ 1 0 0 %) 勾配を用いて分離した。画分を濃縮し、次の工程に移した。

40

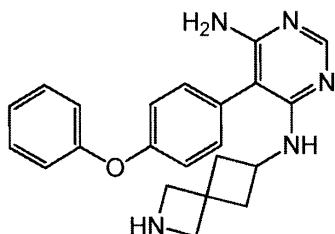
50

【0142】

方法S3 : t e r t - ブチルオキシカルボニル - 保護アミンの脱保護

【0143】

【化23】



10

【0144】

5 - (4 - フエノキシフェニル) - N⁴ - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン

メタノール (5 . 0 0 m l) 中の 6 - [6 - アミノ - 5 - (4 - フエノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - アザ - スピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 6 7 . 2 3 m g ; 0 . 3 5 m m o l , 1 . 0 0 当量) を含有する丸底フラスコに、塩酸 (1 . 8 0 m l , 3 . 5 3 m m o l , 1 0 . 0 0 当量) を加えた。反応物を 1 6 時間攪拌後、これを濃縮し、次の工程に移した。

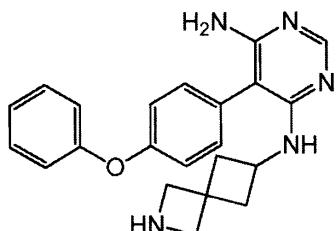
20

【0145】

方法S3A : t e r t - ブチルオキシカルボニル - 保護アミンの脱保護

【0146】

【化24】



30

【0147】

5 - (4 - フエノキシフェニル) - N⁴ - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン

メタノール (5 . 0 0 m l) 中の 6 - [6 - アミノ - 5 - (4 - フエノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - 2 - アザ - スピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 6 7 . 2 3 m g ; 0 . 3 5 m m o l , 1 . 0 0 当量) を含有する丸底フラスコに、塩酸 (1 . 8 0 m l , 3 . 5 3 m m o l , 1 0 . 0 0 当量) を加えた。反応物を 1 6 時間攪拌後、これを濃縮し、HPLCにより精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥して、標題化合物を白色の固体として得た (5 0 . 3 m g , 3 4 %) . HPLC 純度 : 95% . MS: m/z = 374[M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD) 8.25 (s, 1H), 7.10-7.44 (m, 8H), 4.60 (m, 1H), 4.20(s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.32 (m, 2H).

40

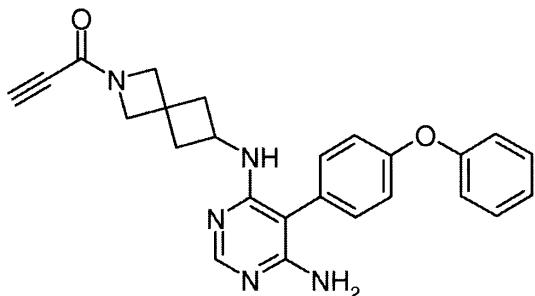
【0148】

方法S4A : T3Pを使用するアミド形成

50

【0149】

【化25】



10

【0150】

1 - ((6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - オン D C M (1 . 0 0 m l) 中の N - (2 - アザ - スピロ [3 . 3] ヘプト - 6 - イル) - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン塩酸塩 (8 0 . 0 0 mg ; 0 . 2 0 mmol , 1 . 0 0 当量) を含有するマイクロ波バイアルに、 D I P E A (0 . 1 6 m l ; 0 . 9 8 mmol ; 5 . 0 0 当量) とプロピオル酸 (2 4 . 2 0 μ l ; 0 . 3 9 mmol , 2 . 0 0 当量) を加え、次に 2 , 4 , 6 - トリプロビル - [1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6] トリオキサトリホスフィナン 2 , 4 , 6 - トリオキシド (0 . 1 2 m l , 0 . 2 9 mmol , 1 . 5 0 当量) を加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌後、これを濃縮し、分取 H P L C (0 . 1 % T F A - H₂O / A C N) により精製した。所望の生成物を含む画分を一緒にし、一晩凍結乾燥して、 1 - ((6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - オンを白色の固体として得た (2 7 . 8 m g , 2 6 . 1 %) 。 H P L C 純度 : 99% . MS : m/z = 426 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.25 (s , 1H), 7.18-7.49 (m , 9H), 4.32 (d , 1H), 4.09 (d , 2H), 3.89 (d , 1H), 2.60 (m , 2H), 2.29 (m , 2H).

20

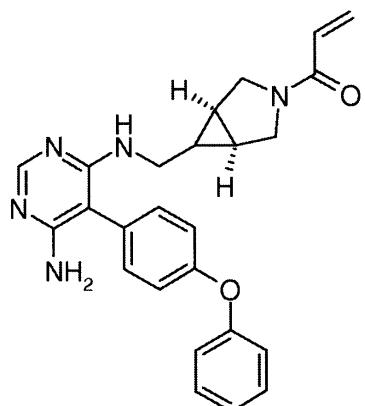
30

【0151】

方法 S 4 B : ピリジン中の酸塩化物を使用するアミド形成

【0152】

【化26】



40

50

【0153】

1 - ((1 R , 5 S) - 6 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

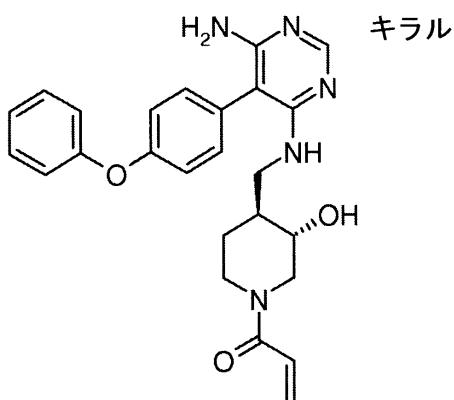
ピリジン (1 . 0 0 m l , 1 2 . 3 6 m m o l , 1 9 . 5 2 当量) 中の N - [(1 S , 5 R) - 1 - (3 - アザ - ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘクス - 6 - イル) メチル] - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン塩酸塩 (2 5 9 . 6 8 m g ; 0 . 6 3 m m o l , 1 . 0 0 当量) を含有する丸底フラスコに、 D C M (3 . 0 0 m l , 4 6 . 8 0 m m o l , 7 3 . 8 8 当量) 中の 塩化アクリロイル (0 . 0 5 m l , 0 . 6 3 m m o l , 1 . 0 0 当量) を、 0 °C で 1 時間かけて加えた。反応混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。これを濃縮し、粗生成物を分取 H P L C に付した。所望の生成物を含む画分を一緒にし、一晩凍結乾燥して、 1 - ((1 R , 5 S) - 6 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンを白色の固体として得た (2 . 1 m g , 0 . 6 %) 。 H P L C 純度 : 99% . MS : m/z = 428 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.24 (s, 1H), 7.21-7.46 (m, 9H), 6.53 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 0.93 (m, 2H).

【0154】

方法 S 4 C : T H F 中の酸塩化物を使用するアミド形成

【0155】

【化27】



20

30

【0156】

1 - ((3 S , 4 S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

T H F (3 0 . 0 0 m l) 中の (3 S , 4 S) - 4 - { [6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - メチル } - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩 (5 9 1 . 9 5 m g ; 1 . 3 8 m m o l , 1 . 0 0 当量) と D I P E A (0 . 6 9 m l , 4 . 1 5 m m o l , 5 . 0 0 当量) とを含有する丸底フラスコに、 塩化アクリロイル (0 . 1 1 m l , 1 . 3 8 m m o l , 1 . 0 0 当量) を 1 時間かけてゆっくり加えた。反応混合物を濃縮し、分取 H P L C を使用して精製した。所望の生成物を含む画分と一緒にし、一晩凍結乾燥して、 1 - ((3 S , 4 S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンを白色の固体として得た (2 1 . 5 m g , 2 . 7 %) 。 H P L C 純度 : 99% . MS : m/z = 446 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.25 (s, 1H), 7.10-7.45 (m, 9H), 6.73 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.5 (m, 1H),

40

50

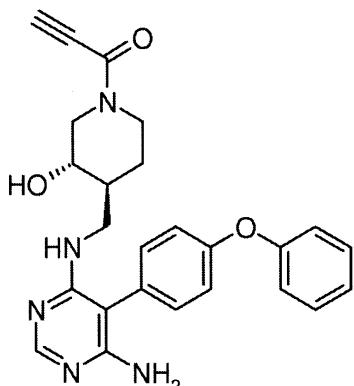
4.03 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.19 (m, 1H).

【0157】

方法 S 4 D : BOP - C1 を使用するアミド形成

【0158】

【化28】



10

【0159】

1 - ((3S, 4S) - 4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - オン

20 ml の反応バイアルに、プロピオル酸 (0.02 ml, 0.37 mmol, 1.1 当量), ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (171.33 mg; 0.67 mmol, 2.00 当量) およびエチル - ジイソプロピル - アミン (0.28 ml, 1.68 mmol, 5.00 当量)、および 1.0 ml の DMF を加えた。反応物を室温で 1 時間攪拌した。次に、1.0 ml の DMF 中の (3S, 4S) - 4 - { [6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - メチル } - ピペリジン - 3 - オール塩酸塩 (144.00 mg; 0.34 mmol, 1.00 当量) を、この反応混合物に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に濃縮した。粗生成物を分取 HPLC に付した。所望の生成物を含む画分を一緒にし、一晩凍結乾燥して、1 - ((3S, 4S) - 4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - オンを白色の固体として得た (35.2 mg, 18.6 %)。HPLC 純度 : 99%。MS : m/z = 444 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.10-7.46 (m, 9H), 4.36 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.30 (m, 1H)。

20

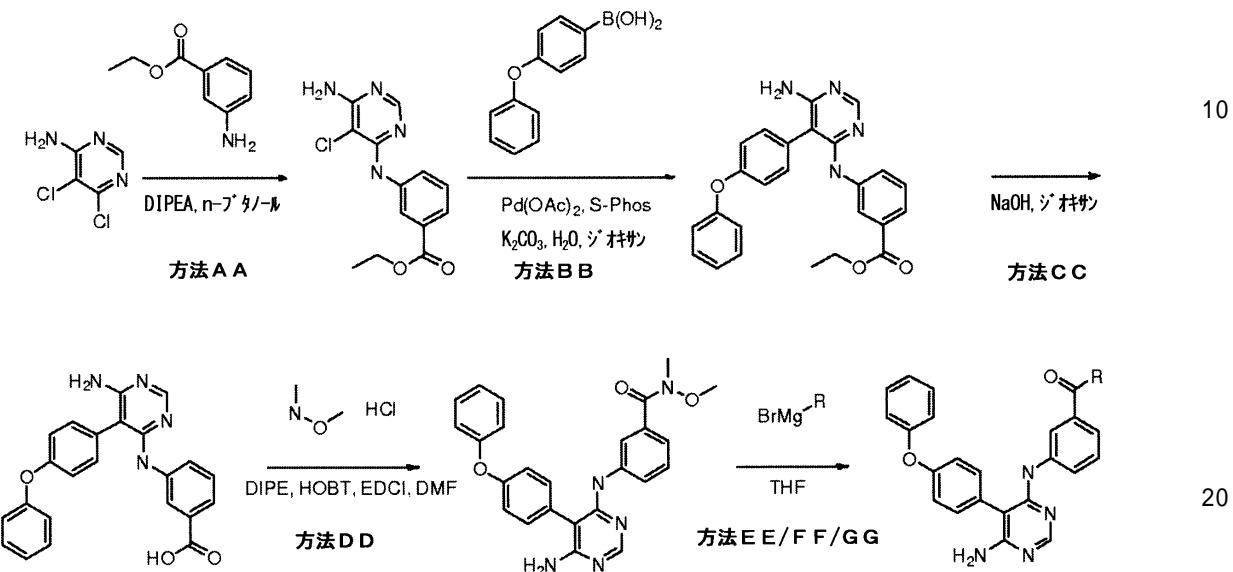
30

【0160】

40

【化29】

スキーム4



【0161】

スキーム4中の反応工程に関する方法

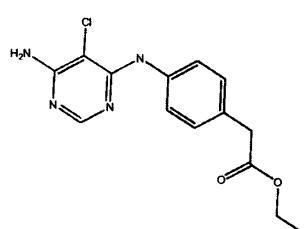
【0162】

方法AA：求核性芳香族置換

【0163】

【化30】

30



【0164】

(4-(6-アミノ-5-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-フェニル)-酢酸エチルエステル

40

攪拌棒を有するバイアルに、n-ブタノール(100ml)中に溶解した5,6-ジクロロ-ピリミジン-4-イルアミン(1.4g, 8.537mmol, 1.0当量)、(4-アミノ-フェニル)-酢酸エチルエステル(4.3g, 23.993mmol, 2.8当量), N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.5ml, 25.611mmol, 3.0当量)を加えた。反応懸濁液に窒素をフラッシュし、115で8日間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチルに溶解し、水(2×)と食塩水(1×)で洗浄し、Biotaageカラムクロマトグラフィーを使用して、30~70%の酢酸エチル/ヘキサンから溶出して精製した。所望の生成物を含む画分を一緒にし、減圧下で濃縮して、(4-(6-アミノ-5-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-フェニル)-酢酸エチ

50

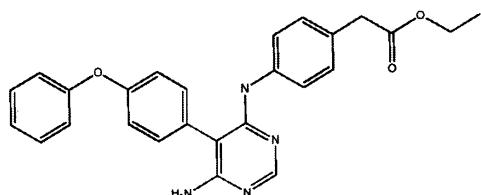
ルエステル (1.71 g, 49% 収率) 白色の結晶として得た。MS : m/z = 307 [M+H]⁺.
¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.41 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.76
(bs, 2H), 4.11 (q, 2H), 1.21 (t, 3H).

【0165】

方法 B B : 鈴木カップリング

【0166】

【化31】



10

【0167】

(4 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ
) - フェニル) - 酢酸エチルエステル

マイクロ波バイアルに、ジオキサン (15.0 ml) に懸濁した [4 - (6 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル] - 酢酸エチルエステル (1.4 g; 3.423 mmol, 1.0 当量)、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸 (1598.9 mg; 7.470 mmol, 2.18 当量)、酢酸パラジウム (38.4 mg; 0.171 mmol, 0.1 当量)、ジシクロヘキシリ - (2', 6' - ジメトキシ - ビフェニル - 2 - イル) - ホスファン (140.5 mg; 0.342 mmol, 0.1 当量)、炭酸カリウム (1419.2 mg; 10.269 mmol, 3.0 当量)、および水 (1.5 ml) を入れた。バイアルに窒素をフラッシュした。反応バイアルをマイクロ波で、150 で 3 時間処理した。混合物をろ過し、水でクエンチし、酢酸エチル (3×) で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗化合物を、Biotopeカラムクロマトグラフィー (50 / 50 % ヘキサン / 酢酸エチルから 100 % 酢酸エチルへ) を使用して精製した。所望の生成物を含有する画分を集め、濃縮して、(4 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - 酢酸エチルエステル (1.43 g, 90% 収率) を黄色の泡状物として得た。MS : m/z = 441 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.06 (s, 1H), 7.45 (t, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (dd, 8H), 5.77 (bs, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.20 (t, 3H).

20

粗化合物を、Biotopeカラムクロマトグラフィー (50 / 50 % ヘキサン / 酢酸エチルから 100 % 酢酸エチルへ) を使用して精製した。所望の生成物を含有する画分を集め、濃縮して、(4 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - 酢酸エチルエステル (1.43 g, 90% 収率) を黄色の泡状物として得た。MS : m/z = 441 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.06 (s, 1H), 7.45 (t, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (dd, 8H), 5.77 (bs, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.20 (t, 3H).

30

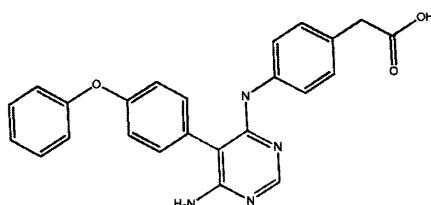
【0168】

方法 C C : エステル加水分解

【0169】

【化32】

40



50

【0170】

(4 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - 酢酸

攪拌棒を有するバイアルに、ジオキサン(15.0ml, 176.040mmol, 57.1当量)に溶解した{4 - [6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - フェニル} - 酢酸エチルエステル(1430.0mg; 3.084mmol, 1.0当量)と水酸化ナトリウム水溶液(2N, 9.3ml, 18.504mmol, 6.0当量)を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで1回洗浄した。水相を1N塩酸で酸性にした。沈殿物をろ過し、真空下で乾燥して、(4 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - 酢酸(1.11g, 85%収率)を得た。

【0171】

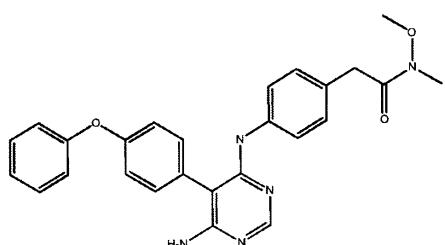
ろ液を酢酸エチル(2×)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、(4 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - 酢酸(265mg; 19%収率)を得た。MS: m/z= 413 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 12.20 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41 - 7 - 39 (m, 4H), 7.34-7.32 (d, 2H), 7.16-7.11 (m, 8H).

【0172】

方法DD: ウィンレブアミド (Weinreb amide) 合成

【0173】

【化33】



20

30

【0174】

(4 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - N - メトキシ - N - メチル - アセトアミド

攪拌棒を有する丸底フラスコに、DMF(20.0ml)に溶解した{4 - [6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - フェニル} - 酢酸(1375mg; 3.2mmol, 1当量)、N,O-ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩(344.2mg; 3.529mmol, 1.1当量)、N-(3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩(922.5mg; 0.005mol; 1.5当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)水和物(225.4mg; 1.668mmol, 0.5当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.8ml, 4.812mmol, 1.5当量)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。

【0175】

反応物を酢酸エチルで希釈し、水(2×)と食塩水(1×)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗化合物をBiotopeカラムクロマトグラフィー(30 - 100% EtOAc / ヘキサン)を使用して精製した。所望の生成物を含有する集めた画分を濃縮した。固体をDCMに溶解し、水(3×)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、(4 - (6 - アミノ - 5

40

50

- (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - N - メトキシ - N - メチル - アセトアミド (751 mg; 51% 収率) を白色の結晶として得た。MS : m/z = 456 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.92 (s, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (t, 5H), 6.11 (t, 1H), 5.50 (bs, 2H), 4.52 (d, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.23 (s, 3H).

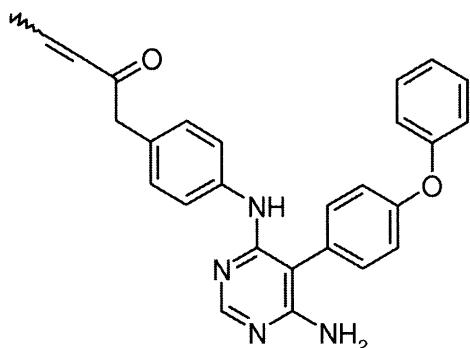
【0176】

方法 E E : 1 - プロペニルマグネシウムプロミドを使用するワインレブアミド (Weinreb amide) 合成

【0177】

【化34】

10



20

【0178】

1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - ペント - 3 - エン - 2 - オン

攪拌棒を有する丸底フラスコに、THF (2.5 ml, 12.343 mmol, 20.4 当量) に懸濁した 2 - {4 - [6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - フェニル} - N - メトキシ - N - メチル - アセトアミド (275.0 mg; 0.604 mmol, 1.0 当量) を加えた。懸濁物を 0 に冷却した。この温度で、1 - プロペニルマグネシウムプロミド (12.1 ml, 6.037 mmol, 10.0 当量) を 1 滴ずつ一定温度で加えた。添加が完了後、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応懸濁液を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル (3 ×) で抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗化合物を DMSO に溶解し、分取 HPLC により精製して、1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - ペント - 3 - エン - 2 - オン (78 mg; 19%) を得た。MS : m/z = 437 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.50 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.21 (m, 6H), 7.09 (bs, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.20 (ss, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.89 (d, 3H).

30

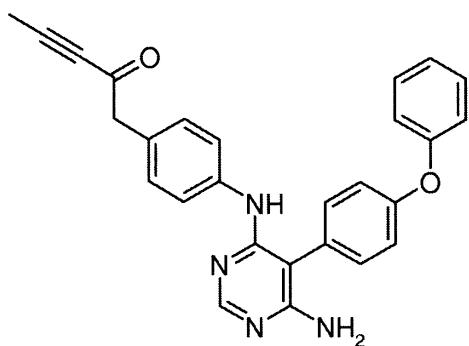
【0179】

方法 F F : 1 - プロピニルマグネシウムプロミドを使用するワインレブケトン (Weinreb ketone) 合成

【0180】

40

【化35】



10

【0181】

1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - ペント - 3 - イン - 2 - オン

攪拌棒を有する丸底フラスコに、T H F (2 . 5 m l , 3 0 . 8 5 7 m m o l , 5 1 . 1 当量) に懸濁した 2 - { 4 - [6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - フェニル } - N - メトキシ - N - メチル - アセトアミド (2 7 5 . 0 m g ; 0 . 6 0 4 m m o l , 1 . 0 当量) を加えた。懸濁物を 0 °C に冷却した。この温度で、1 - プロピニルマグネシウムプロミド (1 2 . 1 m l , 6 . 0 3 7 m m o l , 1 0 . 0 当量) を 1 滴ずつ一定温度で加えて、赤い溶液を得た。添加が完了後、反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応懸濁液を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル (3 ×) で抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗化合物を D M S O に溶解し、分取 H P L C により精製して、1 - (4 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - ペント - 3 - イン - 2 - オン (6 8 m g ; 1 7 % 収率) を淡黄色の固体として得た。MS : m/z = 435 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.43 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.31-7.13 (m, 7H), 6.99 (bs, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.04 (s, 3H).

20

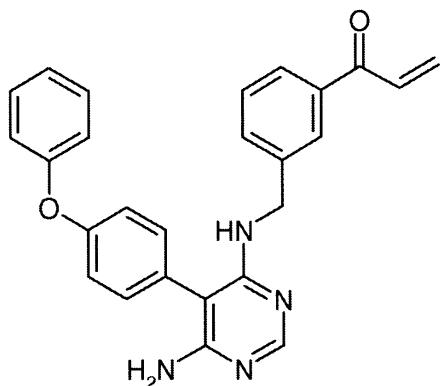
【0182】

方法 G G : ビニルマグネシウムプロミドを使用するワインレブケトン (Weinreb ketone) 合成

【0183】

【化36】

30



40

50

【0184】

1 - (3 - ((アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - フェニル) - プロペノン

攪拌棒を有する丸底フラスコに、T H F (2 . 0 m l , 2 4 . 6 8 6 m m o l , 8 0 . 3 当量) に溶解した 3 - { [6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ] - メチル } - N - メトキシ - N - メチル - ベンズアミド (1 4 0 . 0 m g ; 0 . 3 0 7 m m o l , 1 . 0 当量) を加えた。この懸濁物を 0 °C に冷却した。この温度で、T H F (3 . 1 m l , 3 . 0 7 3 m m o l , 1 0 . 0 当量) 中のビニルマグネシウムプロミドの 1 . 0 M 溶液を 1 滴ずつ一定温度で加えた。添加の完了後、反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応懸濁液を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチル (3 ×) で抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗化合物を D M S O に溶解し、分取 H P L C により精製して、1 - (3 - ((アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - フェニル) - プロペノン (2 0 m g ; 1 0 % 収率) を白色の非晶質固体として得た。MS : m/z = 484 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.86 (t, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (dd, 3H), 7.14 (d, 2H), 7.02 (bs, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.96 (t, 2H).

【0185】

分析方法

以下の 3 種類の方法を使用して、分析 L C / M S を行なった：

【0186】

方法 1 : Discovery C 1 8 、 5 μm 、 3 × 3 0 m m カラムを、流速 4 0 0 μl / 分で使用した。サンプルループ : 5 μl 、移動相 (A) : 0 . 1 % ギ酸を有する水、移動相 (B) : 0 . 1 5 ギ酸を有するメタノール；保持時間は分で与えられる。方法の詳細 : (I) U V / V I S ダイオードアレイ検出器 G 1 3 1 5 B (Agilent) および Fine n i g a n L C Q Duo M S 検出器を有する Quaternary Pump G 1 3 1 1 A (Agilent) で、 2 5 4 および 2 8 0 n m での U V 検出を用いる E S I + モードで、 3 . 2 分の線形勾配で 1 5 ~ 9 5 % (B) の勾配、 (I I) 9 5 % (B) で 1 . 4 分保持、 (I I I) 0 . 1 分の線形勾配で 9 5 ~ 1 5 % (B) への低下、 (I V) 1 5 % (B) で 2 . 3 分保持。

【0187】

方法 2 : Waters Symmetry C 1 8 , 3 . 5 μm 、 4 . 6 × 7 5 m m カラムを、流速 1 m l / 分で使用した。サンプルループ : 1 0 μl 、移動相 (A) は、 0 . 0 5 % の T F A を有する水、移動相 (B) は、 0 . 0 5 % の T F A を有する A C N ；保持時間は分で与えられる。方法の詳細 : (I) U V / V i s ダイオードアレイ検出器 G 1 3 1 5 B (Agilent) および Agilent G 1 9 5 6 B (S L) M S 検出器を有する Binary Pump G 1 3 1 2 A (Agilent) で、 2 5 4 および 2 8 0 n m での U V 検出を用いる E S I + モードで、 1 0 分の線形勾配で 2 0 ~ 8 5 % (B) 、 (I I) 8 5 % (B) で 1 分保持、 (I I I) 0 . 2 分の線形勾配で 2 0 ~ 8 5 % (B) への低下、 (I V) 2 0 % (B) で 3 . 8 分保持。

【0188】

方法 3 : 勾配 : 4 . 2 分 / 流速 : 2 m l / 分 9 9 : 0 1 ~ 0 : 1 0 0 水 + 0 . 1 % (V o l .) T F A ; アセトニトリル + 0 . 1 % (V o l .) T F A ; 0 . 0 ~ 0 . 2 分 : 9 9 : 0 1 ; 0 . 2 ~ 3 . 8 分 : 9 9 : 0 1 0 : 1 0 0 ; 3 . 8 ~ 4 . 2 分 : 0 : 1 0 0 ; カラム : Chromolith Performance R P 1 8 e ; 長さ 1 0 0 m m , 直径 3 m m ; 波長 : 2 2 0 n m .

【0189】

純度測定のための H P L C 法

純度は、 Agilent H P L C で 2 5 4 n m での U V 検出を用いて、 Waters X b r i d g e C 8 カラム (5 μm , 4 . 6 × 5 0 m m) を用いて測定した。移動相

10

20

30

40

50

A : 水中 0 . 1 % T F A、移動相 B : アセトニトリル中 0 . 1 % T F A。この方法は、8 分かけて、流速 2 m l / 分で 9 8 % 移動相 A / 2 % 移動相 B ~ 1 0 0 % 移動相 B への勾配を含んだ。

【 0 1 9 0 】

分取 H P L C のための一般的な方法

分取 H P L C は、W a t e r s 分取 H P L C システムで、W a t e r s S u n f i r e C 1 8 カラム (5 または 1 0 μ m) を使用して行なった。移動相 A : 0 . 1 % T F A を有する水。移動相 B : アセトニトリル。粗化合物を、最小量のメタノールまたは D M S O を使用して、カラムに充填した。分離のために使用された典型的な勾配は、任意の洗浄工程 (1 0 0 % 移動相 B) を用いる、2 0 ~ 2 5 分かけて 0 ~ 5 0 % 移動相 B であった。

10

【 0 1 9 1 】

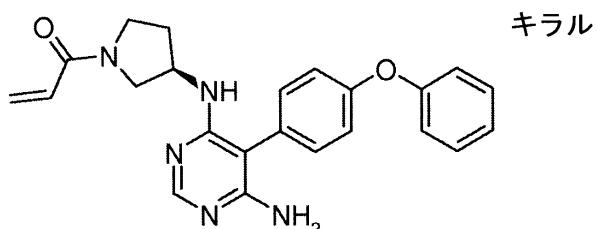
実施例

以下に示す実施例は、本発明の具体例を例示することを意図するものであり、決して本発明の範囲または特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。この実験欄では、式 (I) 、式 (I I) 、式 (I I I) 、式 (I V) および式 (V) の多くの実施例化合物について、実験の詳細が提供される。

【 0 1 9 2 】

【 化 3 7 】

20



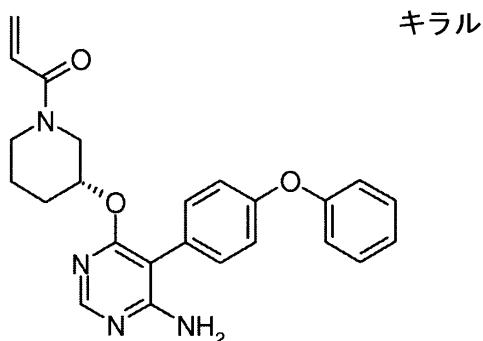
【 0 1 9 3 】

30

(R) - 1 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 1)
 (R) - 1 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン は、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、(R) - t e r t - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。 H P L C 純度 : 100 %. MS : m/z = 402 [M+H]⁺.

【 0 1 9 4 】

【化38】



10

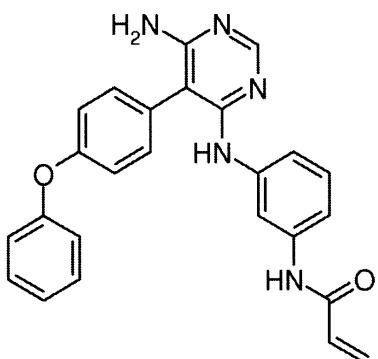
【0195】

(R)-1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イルプロブ-2-エン-1-オン (A2)
 (R)-1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ピペリジン-1-イルプロブ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(R)-tert-ブチル3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法A、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC純度：100% MS: m/z = 417 [M+H]⁺.

20

【0196】

【化39】



30

【0197】

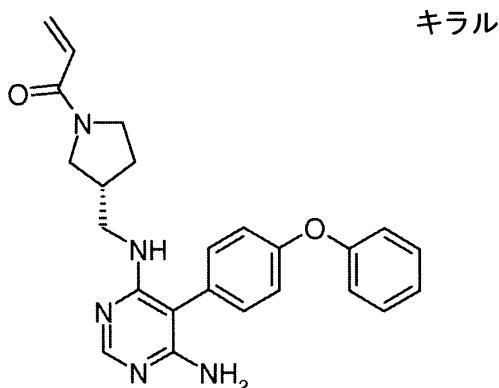
N-((3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド (A3)

40

N-((3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミドは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、ベンゼン-1,3-ジアミン、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法H、C、およびFを使用して調製された。HPLC純度：100% MS: m/z = 424 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆)， 10.11 (s, 1H), 8.47 (broad s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.31-6.97 (m, 14H), 6.37 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.69 (d, 1H).

【0198】

【化40】



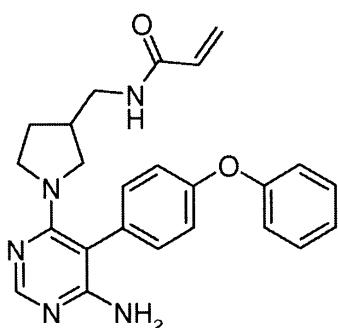
【0199】

(R)-1-((6-amino-5-(4-phenoxypyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)methyl)pyrrolidine-1-yl)propan-2-en-1-one (A4)

(R)-1-((6-amino-5-(4-phenoxypyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)methyl)pyrrolidine-1-yl)propan-2-en-1-one is, 5, 6-dihydropyridinepyrimidine-4-amin, (R)-tert-butyl(6-amino-5-(4-phenoxypyphenyl)pyrimidin-1-yl)carboxylate, (4-phenoxypyphenyl)boronic acid, and boronate ester from acryloyl chloride, method B, C, D, and F were used to synthesize. HPLC purity: 100 %. MS: m/z = 416 [M+H]⁺.

【0200】

【化41】



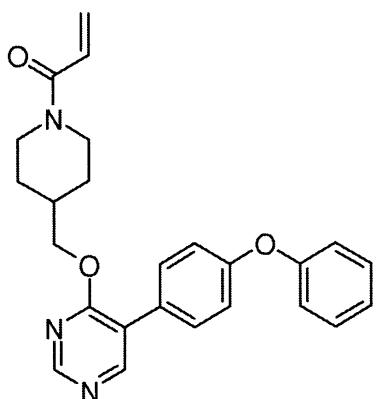
【0201】

N-((1-(6-amino-5-(4-phenoxypyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)acryloyl)amide (A5)

N-((1-(6-amino-5-(4-phenoxypyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)acryloyl)amide is, 5, 6-dihydropyridinepyrimidine-4-amin, tert-butyl(6-amino-5-(4-phenoxypyphenyl)pyrimidin-1-yl)carboxylate, (4-phenoxypyphenyl)boronic acid, and boronate ester from acryloyl chloride, method B, C, D, and F were used to synthesize. HPLC purity: 97 %. MS: m/z = 416 [M+H]⁺.

【0202】

【化 4 2】



10

【 0 2 0 3 】

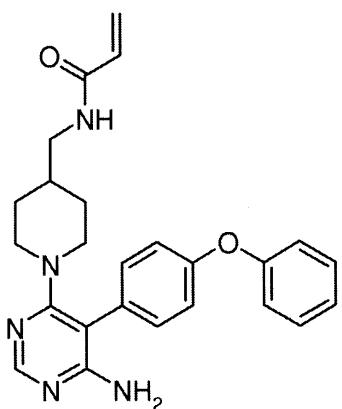
1 - (4 - (((5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 6)

1 - (4 - (((5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 - ブロモ - 4 - クロロピリミジン、 t e r t - ブチル 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 A、 C、 D、および F を使用して調製された。 H P L C 純度 : 92 %. MS : m/z = 416 [M+H]⁺.

20

【 0 2 0 4 】

【化 4 3】



30

【 0 2 0 5 】

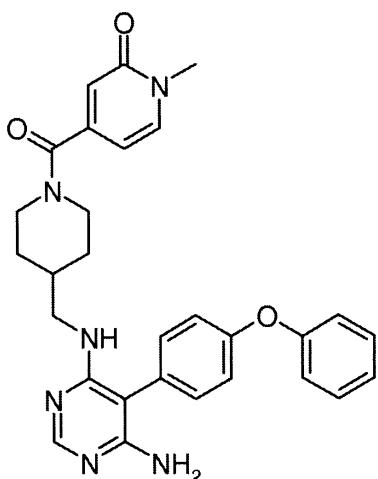
N - ((1 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) アクリルアミド (A 7)

N - ((1 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル (ピペリジン - 4 - イルメチル) カルバメート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、 D 、および F を使用して調製された。 H P L C 純度 : 100 %. MS : m/z = 430 [M+H]⁺.

40

(0 2 0 6)

【化44】



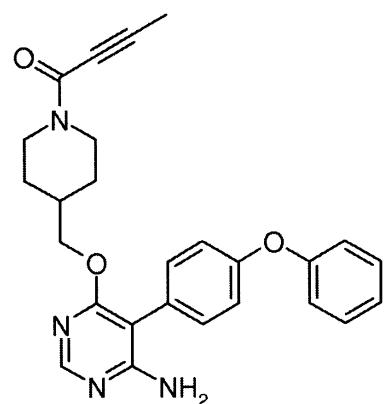
【0207】

4 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (A 8)

4 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボン酸から、方法 B 、 C 、 D 、および E を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 511 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.28 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.14-6.90 (m, 8H), 6.19 (s, 1H), 6.06 (d, 1H), 1.28 (d, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.90 (t, 1H), 2.61 (t, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.58 (d, 1H), 1.48 (d, 1H), 1.04-0.92 (m, 2H).

【0208】

【化45】



【0209】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル

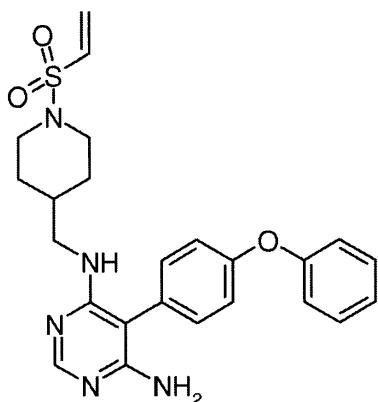
50

) オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)ブチ-2-イン-1-オン(A 9)
 1-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)
)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)ブチ-2-イン-1-オンは、5,6-ジク
 ロロピリミジン-4-アミン、tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-
 1-カルボキシレート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、およびブト-2-イノイ
 ン酸から、方法A、C、D、およびEを使用して調製された。HPLC純度：100 %. MS
 : m/z = 443 [M+H]⁺.

【0210】

【化46】

10



20

【0211】

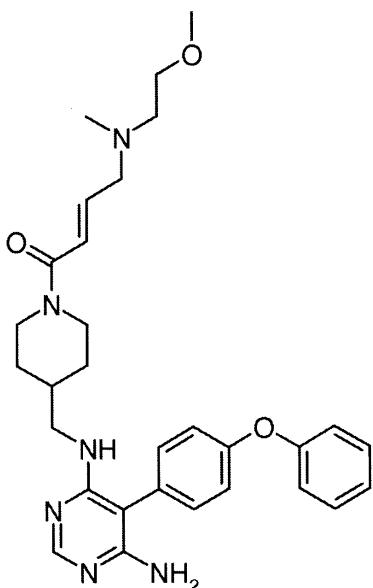
5-(4-フェノキシフェニル)-N4-((1-(ビニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピリミジン-4,6-ジアミン(A 10)

5-(4-フェノキシフェニル)-N4-((1-(ビニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピリミジン-4,6-ジアミンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、tert-ブチル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および2-クロロエタンスルホニルクロリドから、方法B、C、D、およびGを使用して調製された。HPLC純度：89 %. MS : m/z = 466 [M+H]⁺.

【0212】

30

【化47】



10

【0213】

20

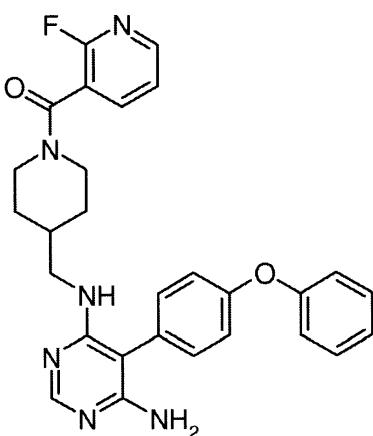
(E)-1-((4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ブテ-2-エン-1-オン(A11)

(E)-1-((4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ブテ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、tert-ブチル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および(E)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ブテ-2-エン酸から、方法B、C、D、およびEを使用して調製された。HPLC純度: 99 %. MS: m/z = 531 [M+H]⁺.

30

【0214】

【化48】



40

【0215】

(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)(2-フルオロピリジン-3-イル)メタノン(

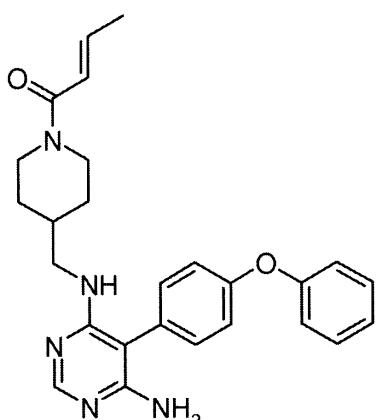
50

A 1 2)

(4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) メタノンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および 2 - フルオロニコチン酸から、方法 B、C、D、および E を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 499 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.28 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.20-6.90 (m, 10H), 4.39 (d, 1H), 3.28 (d, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.94 (t, 1H), 2.70 (t, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.63 (d, 1H), 1.49 (d, 1H), 1.05-0.92 (m, 2H).

【0 2 1 6】

【化 4 9】



10

20

【0 2 1 7】

(E) - 1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プテ - 2 - エン - 1 - オン (A 1 3)

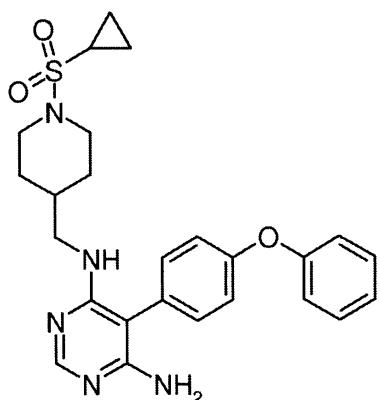
(E) - 1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プテ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および (E) - プテ - 2 - エン酸から、方法 B、C、D、および E を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 444 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.27 (s, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.21-6.88 (m, 10H), 6.60-6.52 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.16 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 1.75 (d, 4H), 1.53 (m, 2H), 0.88 (m, 2H).

【0 2 1 8】

30

40

【化50】



10

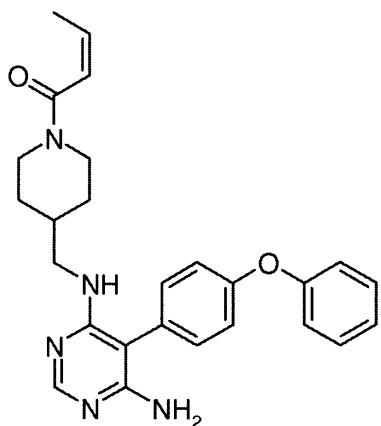
【0219】

N 4 - ((1 - (シクロプロピルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 5 -
 (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン (A 14)
 N 4 - ((1 - (シクロプロピルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 5 -
 (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンは、5 , 6 - ジクロロピリミ
 ジン - 4 - アミン、t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシ
 レート、(4 - フエノキシフェニル) ボロン酸、およびシクロプロパンスルホニルクロリ
 ドから、方法 B、C、D、および G を使用して調製された。H P L C 純度 : 96 %. MS : m/
 z = 480 [M+H]⁺.

20

【0220】

【化51】



30

【0221】

(Z) - 1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン -
 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プテ - 2 - エン - 1 - オン (A 15
)
 (Z) - 1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン -
 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プテ - 2 - エン - 1 - オンは、5 ,
 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジ
 シン - 1 - カルボキシレート、(4 - フエノキシフェニル) ボロン酸、およびブチ - 2 - ノ
 イン酸から、方法 B、C、D、E を使用して、およびリンドラー触媒を用いる水素化を使

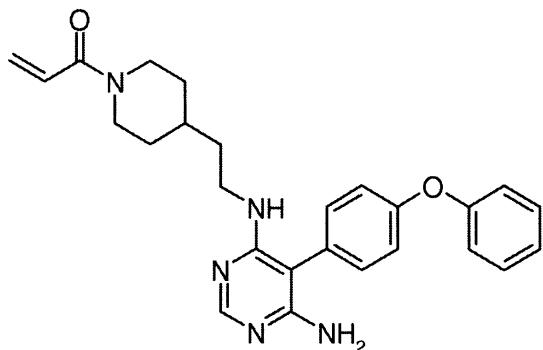
40

50

用して調製された。HPLC 純度 : 81 %. MS : m/z = 444 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.28-6.95 (m, 10H), 6.06 (d, 1H), 5.94-5.86 (m, 1H), 4.35 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.94 (t, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.61 (d, 2H), 0.96 (m, 2H).

【0222】

【化52】



10

【0223】

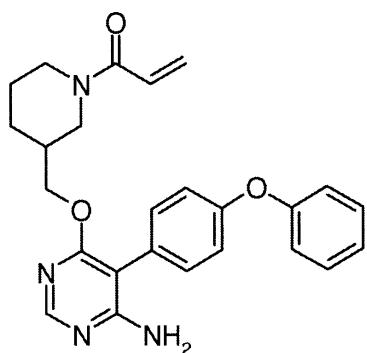
20

1 - (4 - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 16) 1 - (4 - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 98 %. MS : m/z = 444 [M+H]⁺.

【0224】

【化53】

30



40

【0225】

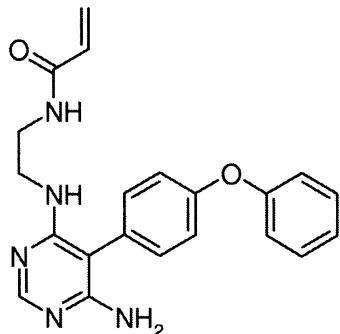
1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 17) 1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイ

50

ルから、方法 A、C、D、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 431 [M+H]⁺.

【0226】

【化54】



10

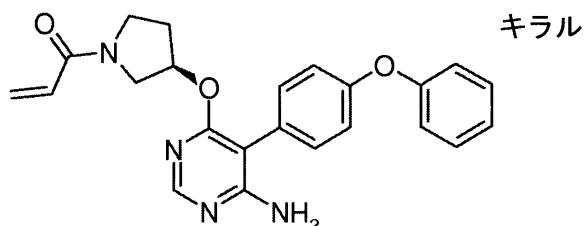
【0227】

N - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) アクリルアミド (A 18)

N - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、t e r t - ブチル (2 - アミノエチル) カルバメート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 376 [M+H]⁺.

【0228】

【化55】



30

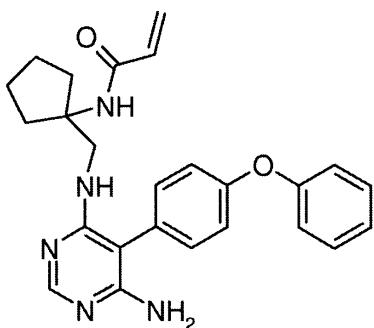
【0229】

(R) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) プロプロ - 2 - エン - 1 - オン (A 19)

(R) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) プロプロ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、(R) - t e r t - ブチル 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 A、C、D、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 403 [M+H]⁺.

【0230】

【化56】



10

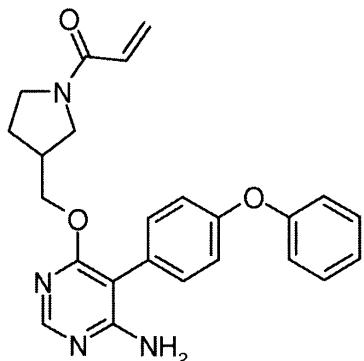
【0231】

N - (1 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) シクロペンチル) アクリルアミド (A 2 0)

N - (1 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) シクロペンチル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル (1 - (アミノメチル) シクロペンチル) カルバメート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、 D 、 20 および F を使用して調製された。 H P L C 純度 : 99 %. MS : $m/z = 430 [M+H]^+$.

【0232】

【化57】



30

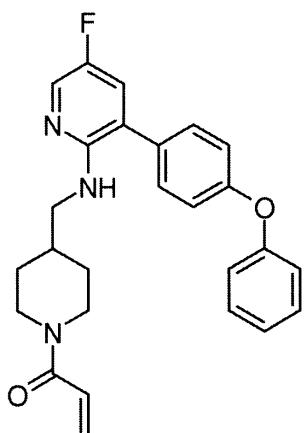
【0233】

1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 1)

1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、 D 、 40 および F を使用して調製された。 H P L C 純度 : 100 %. MS : $m/z = 417 [M+H]^+$.

【0234】

【化58】



10

【0235】

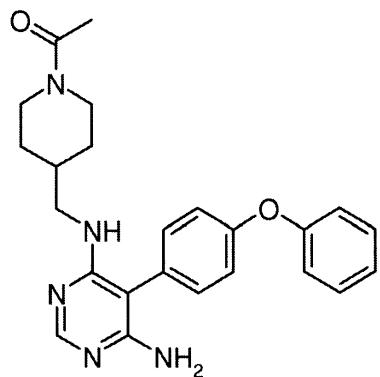
1 - (4 - (((5 - フルオロ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 22)
 1 - (4 - (((5 - フルオロ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 3 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、 C、 D、および F を使用して調製された。 H P L C 純度 : 99 %. MS : m/z = 432 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.01 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.12-7.09 (m, 4H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.82 (broad s, 1H), 5.64 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.18 (d, 2H), 2.99 (t, 1H), 2.59 (t, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.00 (m, 2H).

20

【0236】

【化59】

30



40

【0237】

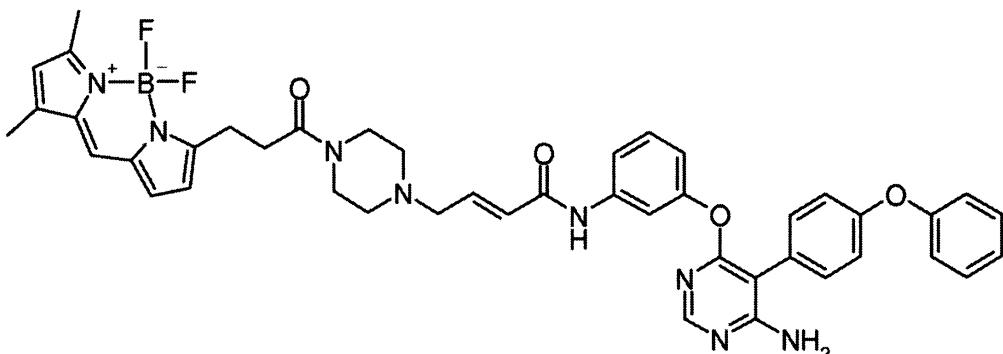
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタノン (A 23)
 1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタノンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および酢酸から、方法B、C、D、およびEを使用して調製された。HPLC純度：100%。MS： $m/z = 418 [M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) 8.36(s, 1H), 7.46(t, 2H), 7.29-7.01(m, 10H), 4.32(d, 1H), 3.78(d, 1H), 3.24(m, 2H), 2.94(t, 1H), 2.46(t, 1H), 1.97(s, 3H), 1.79(s, 1H), 1.58(t, 2H), 1.07-0.87(m, 2H).

【0238】

【化60】



10

【0239】

(E)-7-(3-(4-(4-((3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-4-オキソブテ-2-エン-1-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-5,5-ジフルオロ-1,3-ジメチル-5H-ジピロ口[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]ジアザボリニン-4-イウム-5-ワイド(A24)

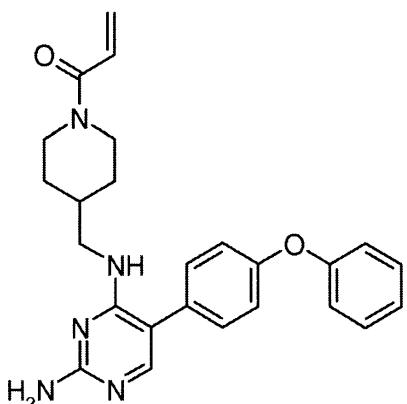
(E)-7-(3-(4-(4-((3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アミノ)-4-オキソブテ-2-エン-1-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-5,5-ジフルオロ-1,3-ジメチル-5H-ジピロ口[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]ジアザボリニン-4-イウム-5-ワイドは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、3-アミノフェノール、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、(E)-4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)ブテ-2-エン酸、および7-(2-カルボキシエチル)-5,5-ジフルオロ-1,3-ジメチル-5H-ジピロ口[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]ジアザボリニン-4-イウム-5-ワイドから、方法A、B、E、D、およびEを使用して調製された。HPLC純度：100%。MS： $m/z = 797 [M+H]^+$.

【0240】

20

30

【化61】



10

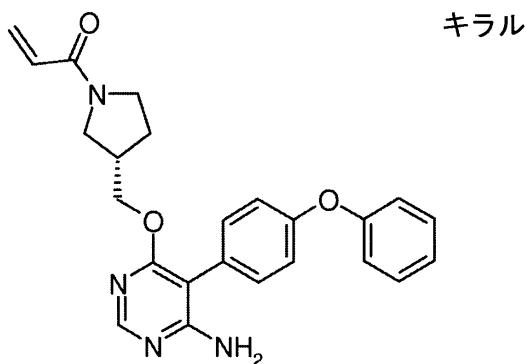
【0241】

1 - (4 - (((2 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 25)
 1 - (4 - (((2 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 - ブロモ - 4 - クロロピリミジン - 2 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 430 [M+H]⁺.

20

【0242】

【化62】



30

【0243】

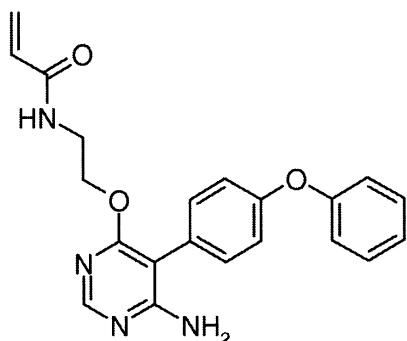
40

(S) - 1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 26)
 (S) - 1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、(S) - tert - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 A、C、D、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 417 [M+H]⁺.

【0244】

50

【化63】



10

【0245】

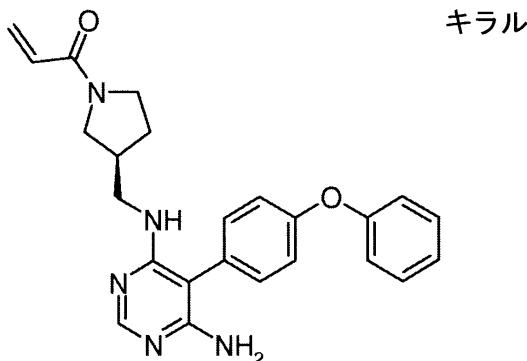
N - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) エチル) アクリルアミド (A 27)

N - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) エチル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル (2 - ヒドロキシエチル) カルバメート、 4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、 D 、および F を使用して調製された。 H P L C 純度 : 100 %. MS : $m/z = 377 [\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 8.28 (s, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.71 (broad s, 1.5H), 6.16 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.34 (t, 2H), 3.42 (q, 2H).

20

【0246】

【化64】



30

【0247】

(S) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 28)

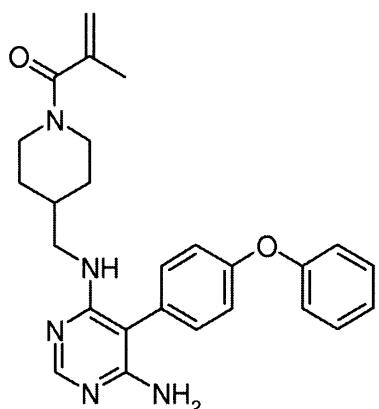
40

(S) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 (S) - t e r t - ブチル 3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、 4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、 D 、および F を使用して調製された。 H P L C 純度 : 98 %. MS : $m/z = 416 [\text{M}+\text{H}]^+$.

【0248】

50

【化 6 5】



10

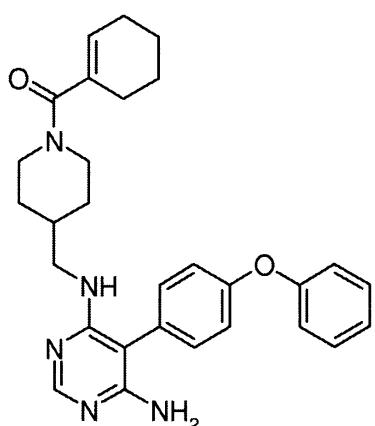
【0249】

1 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 9)

1 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、およびメタクアリル酸から、方法 B、C、D、および E を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. M S : m/z = 444 [M+H]⁺.

【0250】

【化 6 6】



30

40

【0251】

(4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロヘキセ - 1 - エン - 1 - イル) メタノン (A 3 0)

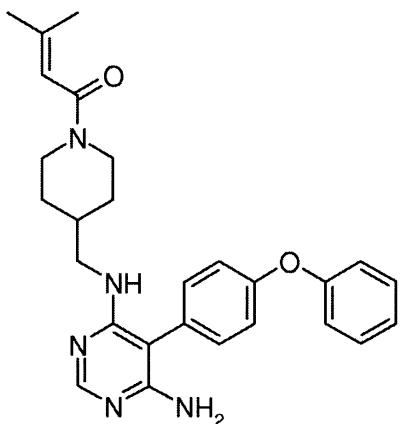
(4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロヘキセ - 1 - エン - 1 - イル) メタノンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、およびシクロヘキス - 1 - エンカルボン酸から、方法 B、C、D、および E を使用して調製された。

50

HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 484 [M+H]⁺.

【0252】

【化67】



10

【0253】

1 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチルブテ - 2 - エン - 1 - オン (A 20
31)

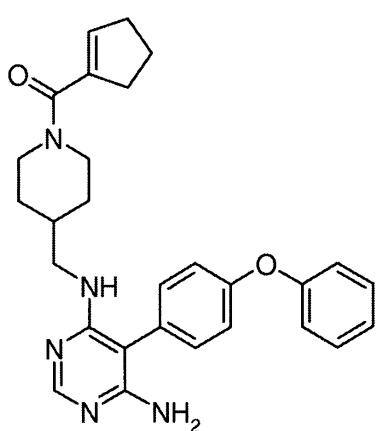
1 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチルブテ - 2 - エン - 1 - オンは、
5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペ
リジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および 3 - メチ
ルブテ - 2 - エノイルクロリドから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。

HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 458 [M+H]⁺.

【0254】

【化68】

30



40

【0255】

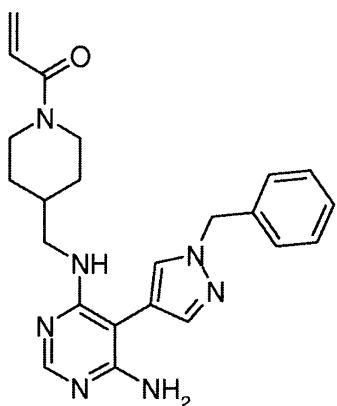
(4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) ア
ミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロペンテ - 1 - エン - 1 - イル) メタノン
(A 32)

(4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) ア
ミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロペンテ - 1 - エン - 1 - イル) メタノン
は、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) 50

ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル)ボロン酸、およびシクロペンテ - 1 - エンカルボン酸から、方法B、C、D、およびEを使用して調製された。
HPLC純度：99 %. MS : m/z = 470 [M+H]⁺.

【0256】

【化69】



10

【0257】

20

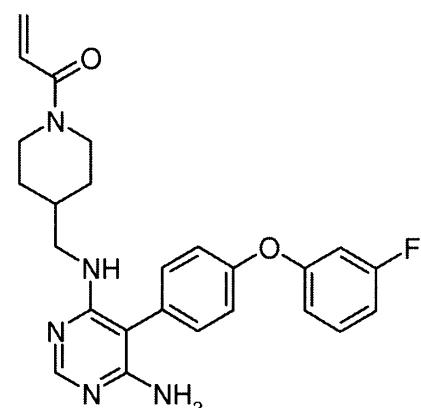
1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A33)

1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC純度：100 %. MS : m/z = 418 [M+H]⁺.

【0258】

30

【化70】



40

【0259】

1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - フルオロフェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A34)

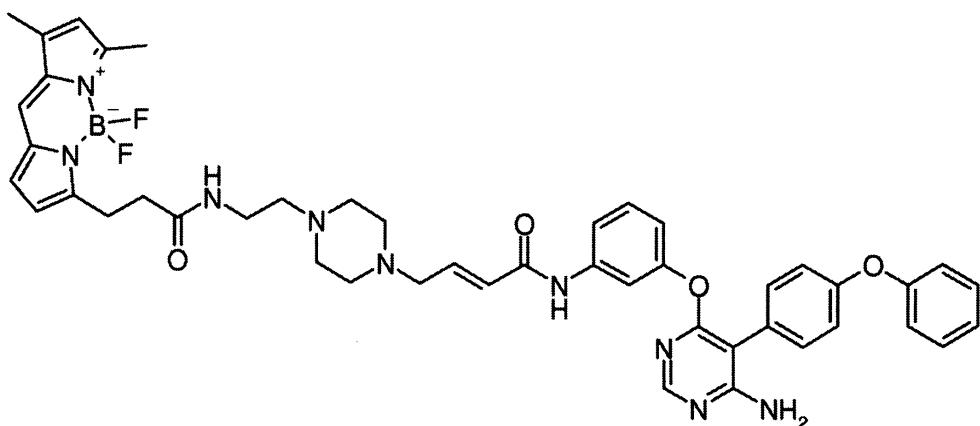
1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - フルオロフェノキシ) フェニル) ピリ

50

ミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - (3 - フルオロフェノキシ) フェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および E を使用して調製された。HPLC 純度：100 %. MS : m/z = 448 [M+H]⁺.

【0260】

【化71】



10

20

【0261】

(E) - 7 - (3 - ((2 - (4 - (4 - ((3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) - 4 - オキソブテ - 2 - エン - 1 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 1 , 3 - ジメチル - 5 H - ジピロロ[1 , 2 - c : 2' , 1' - f] [1 , 3 , 2] ジアザボリニン - 4 - イウム - 5 - ウィド (A35)

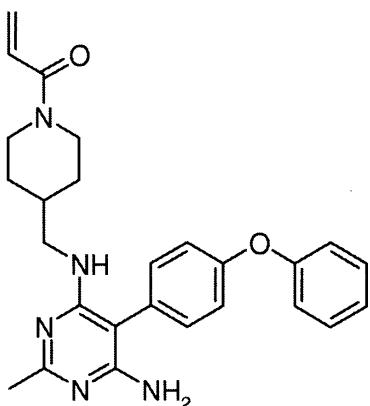
(E) - 7 - (3 - ((2 - (4 - (4 - ((3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アミノ) - 4 - オキソブテ - 2 - エン - 1 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 1 , 3 - ジメチル - 5 H - ジピロロ[1 , 2 - c : 2' , 1' - f] [1 , 3 , 2] ジアザボリニン - 4 - イウム - 5 - ウィドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、3 - アミノフェノール、(4 - (3 - フルオロフェノキシ) フェニル) ボロン酸、(E) - 4 - (4 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ブテ - 2 - エン酸、および 7 - (2 - カルボキシエチル) - 5 , 5 - ジフルオロ - 1 , 3 - ジメチル - 5 H - ジピロロ[1 , 2 - c : 2' , 1' - f] [1 , 3 , 2] ジアザボリニン - 4 - イウム - 5 - ウィドから、方法 A、C、E、D、および E を使用して調製された。HPLC 純度：100 %. MS : m/z = 840 [M+H]⁺.

【0262】

30

40

【化72】



10

【0263】

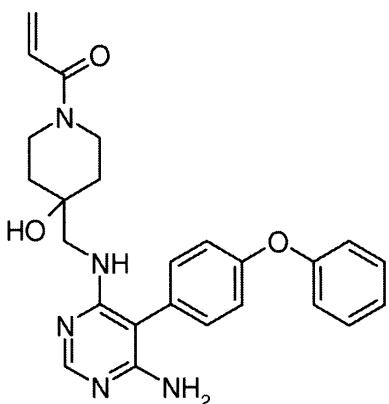
1 - (((6 - アミノ - 2 - メチル - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 3 6)

1 - (((6 - アミノ - 2 - メチル - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 444 [M+H]⁺.

20

【0264】

【化73】



30

【0265】

1 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 3 7)

1 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された

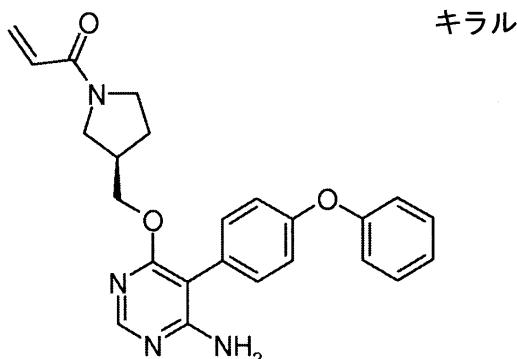
40

50

。 H P L C 純度 : 100 %. MS : m/z = 446 [M+H]⁺.

【 0 2 6 6 】

【化 7 4 】



10

【 0 2 6 7 】

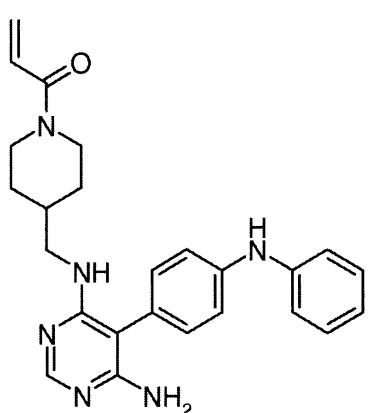
(R) - 1 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 3 20
8)

(R) - 1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 (R) - t e r t - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、 D 、および F を使用して調製された。 H P L C 純度 : 96 %. MS : m/z = 417 [M+H]⁺.

【 0 2 6 8 】

【化 7 5 】

30



40

【 0 2 6 9 】

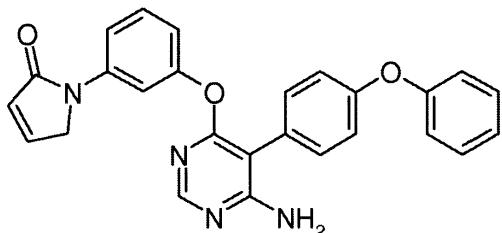
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (フェニルアミノ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 3 9)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (フェニルアミノ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリ 50

ジン - 1 - カルボキシレート、N - フェニル - 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、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 98 %. MS : m/z = 429 [M+H]⁺.

(0 2 7 0)

【化 7 6】



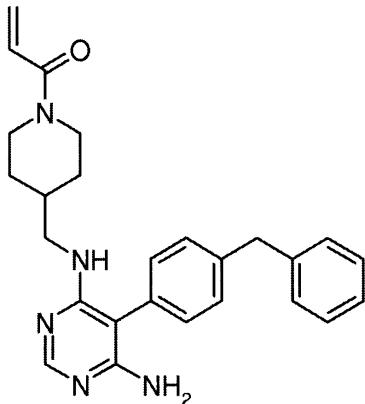
10

【 0 2 7 1 】

1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1H - ピロール - 2 (5H) - オン (A 40)
 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1H - ピロール - 2 (5H) - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、 および 2 , 5 - ジメトキシ - 2 , 5 - ジヒドロフランから、 方法 A 、 C を使用して調製された。
 HPLC 純度 : 93 %. MS : m/z = 437 [M+H]⁺.

【 0 2 7 2 】

【化 7 7】



30

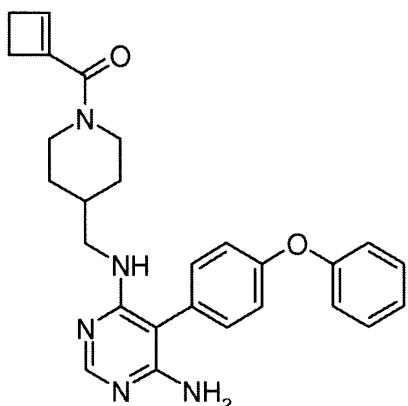
(0 2 7 3)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 4 1) 1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジケロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 2 - (4 - ベンジルフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン、および塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、 D 、および F を使用して調製された。 H P L C 純度 : 100 %. MS : m/z = 428 [M+H]⁺.

【 0 2 7 4 】

50

【化78】



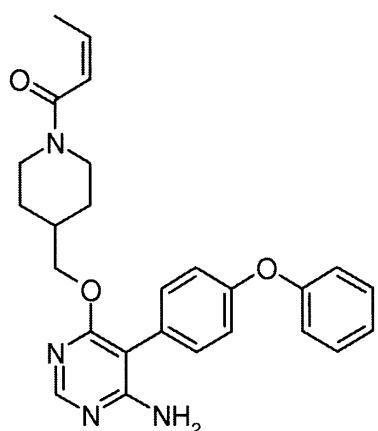
【0275】

(4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロブテ - 1 - エン - 1 - イル) メタノン (A 42)

(4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロブテ - 1 - エン - 1 - イル) メタノンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、およびシクロブテ - 1 - エンカルボン酸から、方法 B、C、D、および E を使用して調製された。 HPLC 純度 : 99 %. MS : m/z = 456 [M+H]⁺.

【0276】

【化79】



【0277】

(Z) - 1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プテ - 2 - エン - 1 - オン (A 43)

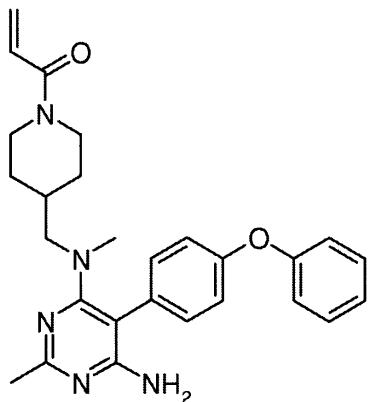
(Z) - 1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プテ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、およびブチ - 2 - ノイン酸から、方法 A、C、D、E、およびリンドラー触媒を用いる水素化を使用して

50

調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 445 [M+H]⁺.

【0278】

【化80】



10

【0279】

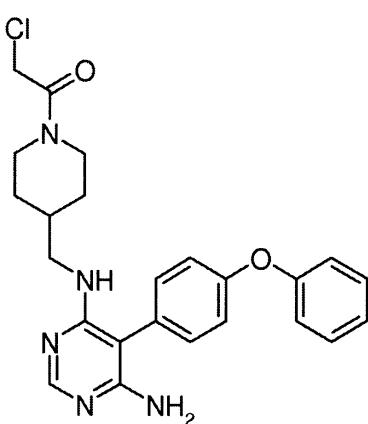
1 - (4 - (((6 - アミノ - 2 - メチル - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 44)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 2 - メチル - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジン - 4 - アミン、t e r t - プチル 4 - ((メチルアミノ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 458 [M+H]⁺.

【0280】

【化81】

30



40

【0281】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - クロロエタノン (A 45)

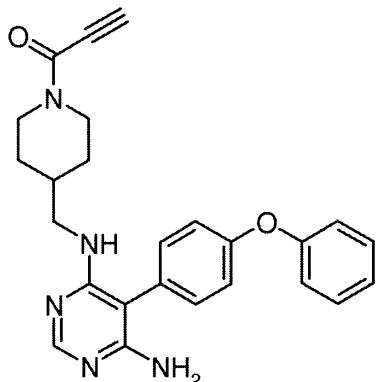
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - クロロエタノンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、t e r t - プチル 4 - ((アミノメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および 2 - クロロアセチルクロリ

50

ドから、方法 B、C、D、および G を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 452 [M+H]⁺.

【0282】

【化82】



10

【0283】

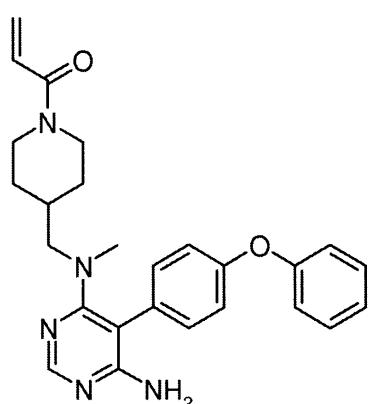
1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - イン - 1 - オン (A46)

20

1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - イン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、およびプロピオル酸から、方法 B、C、D、および E を使用して調製された。HPLC 純度 : 98 %. MS : m/z = 428 [M+H]⁺.

【0284】

【化83】



30

【0285】

1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A47)

40

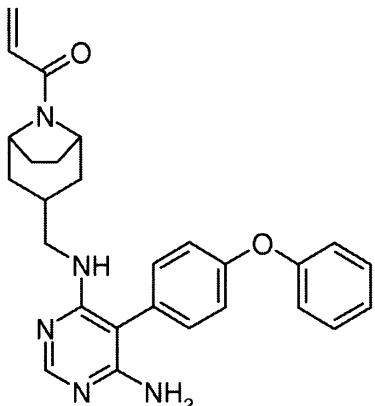
1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - ((メチルアミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、およ

50

び塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 444 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.32 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.12 (t, 4H), 6.95 (broad s, 1.5H), 6.77 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.99 (t, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.57 (t, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.50 (d, 2H), 0.97 (t, 2H).

【0286】

【化84】



10

20

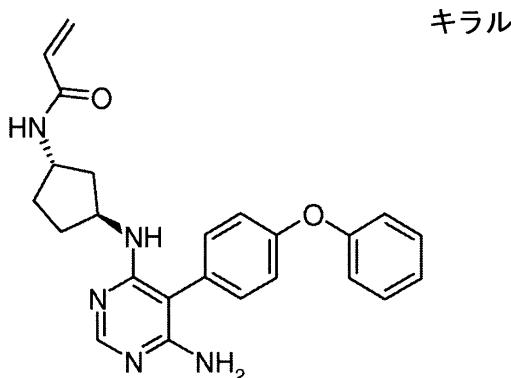
【0287】

1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A48)

1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル3 - (アミノメチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 456 [M+H]⁺.

【0288】

【化85】



30

40

【0289】

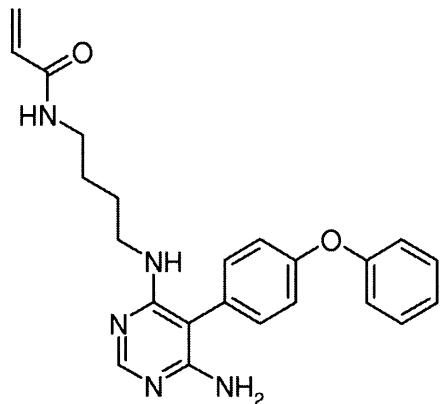
N - ((1S,3S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)シクロペンチル)アクリルアミド (A49)

50

N - ((1S, 3S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロペンチル) アクリルアミドは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル - トランス - 3 - アミノシクロペンチル) カルバメート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC純度：100 %. MS : m/z = 416 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.28-7.15 (m, 7H), 6.92 (broad s, 1.5H), 6.81 (d, 1H), 6.20 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.21 (q, 1H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.55-1.34 (m, 2H).

【0290】

【化86】



10

20

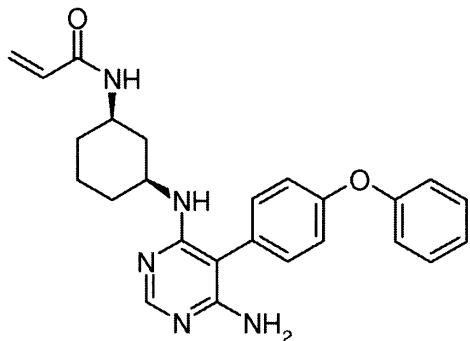
【0291】

N - ((4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブチル) アクリルアミド (A50)

N - ((4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ブチル) アクリルアミドは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル (4 - アミノブチル) カルバメート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC純度：100 %. MS : m/z = 404 [M+H]⁺.

【0292】

【化87】



30

40

【0293】

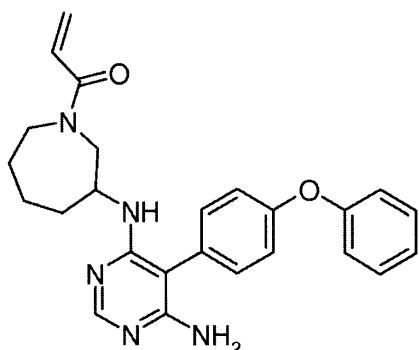
N - (シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) アクリルアミド (A51)

50

N - (シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル (トランス - 3 - アミノシクロヘキシリル) カルバメート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC純度：100 %. MS : m/z = 431 [M+H]⁺.

【0294】

【化88】



10

【0295】

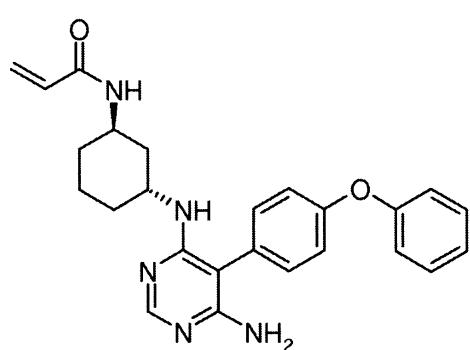
20

1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) アゼパン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A52)
1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) アゼパン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル3 - アミノアゼパン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC純度：100 %. MS : m/z = 430 [M+H]⁺.

【0296】

【化89】

30



40

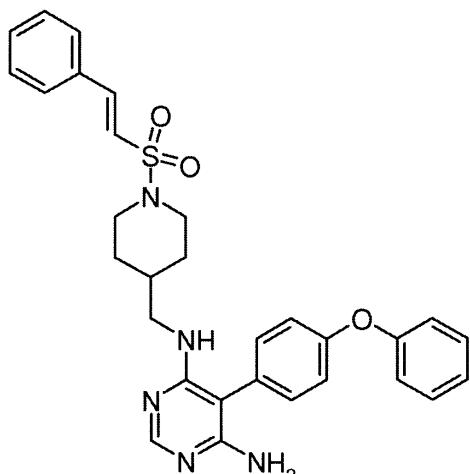
【0297】

N - (トランス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) アクリルアミド (A53)
N - (トランス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル (シス - 3 - アミノシクロヘキシリル) カルバメート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC純度：100 %. MS : m/z = 430 [M+H]⁺.

【0298】

50

【化90】



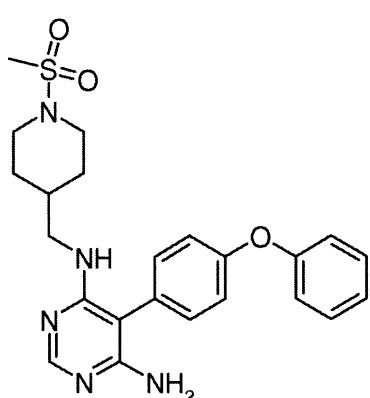
10

【0299】

(E)-5-(4-(フェノキシフェニル)-N4-((1-(スチリルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピリミジン-4,6-ジアミン (A54) 20
 (E)-5-(4-(フェノキシフェニル)-N4-((1-(スチリルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピリミジン-4,6-ジアミンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、tert-ブチル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、(4-(フェノキシフェニル)ボロン酸、および(E)-2-(フェニルエタンスルホニル)クロロリドから、方法B、C、D、Gを使用して調製された。HPLC純度：98%.
 MS : m/z = 542 [M+H]⁺.

【0300】

【化91】



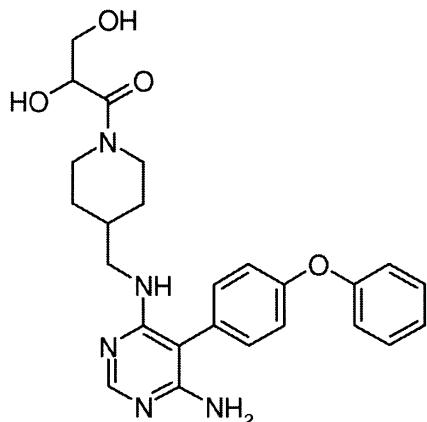
30

【0301】

N4-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-5-(4-(フェノキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン (A55)
 N4-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メチル)-5-(4-(フェノキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、tert-ブチル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、(4-(フェノキシフェニル)ボロン酸、およびメタンスルホニルクロロリドから、方法B、C、D、およびGを使用して調製された。HPLC純度：99%. MS : m/z = 454 [M+H]⁺. 50

【0302】

【化92】



10

【0303】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 1 - オン (A 5 6)

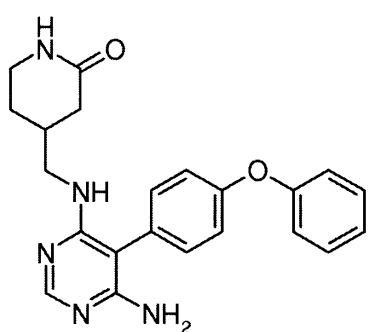
20

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、 D 、 F 、および四酸化オスミウムを用いるジヒドロキシリ化を使用して調製された。HPLC 純度 : 96 %. MS : m/z = 464 [M+H]⁺.

【0304】

【化93】

30



40

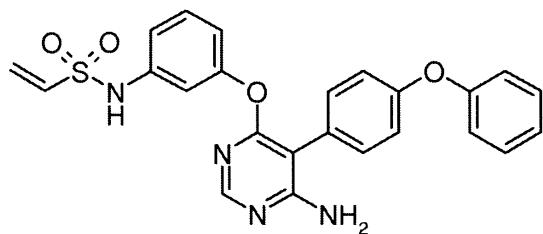
【0305】

4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 2 - オン (A 5 7)

4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 2 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、4 - (アミノメチル) ピペリジン - 2 - オン、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸から、方法 I および C を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 390 [M+H]⁺.

【0306】

【化94】



10

【0307】

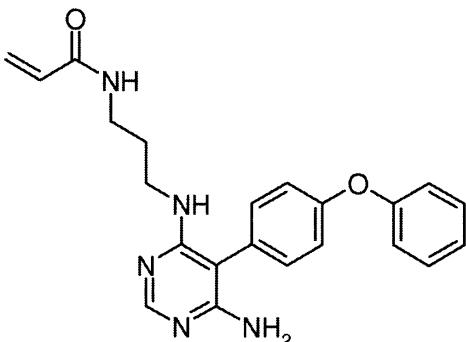
N - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) エタンスルホンアミド (A 58)

N - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) エタンスルホンアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、 および 2 - クロロエタンスルホニルクロリドから、 方法 A 、 C 、 および G を使用して調製された。 HPLC 純度 : 77 %. MS : m/z = 461 [M+H]⁺.

【0308】

【化95】

20



30

【0309】

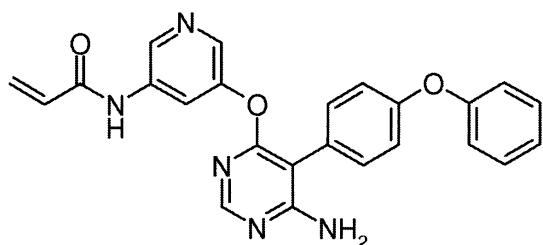
N - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) アクリルアミド (A 59)

N - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 tert - プチル (3 - アミノプロピル) カルバメート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、 および 塩化アクリロイルから、 方法 B 、 C 、 D 、 および F を使用して調製された。 HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 390 [M+H]⁺.

【0310】

40

【化96】



10

【0311】

N - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (A 6 0)

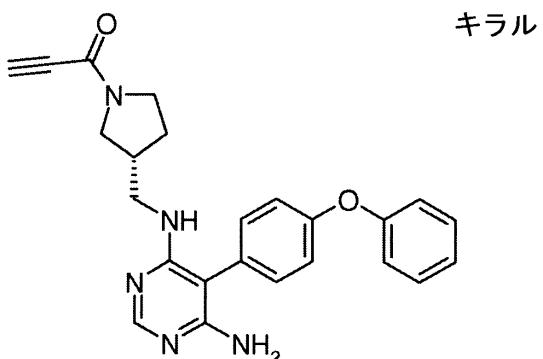
N - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) アクリルアミドは、6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、5 - アミノピリジン - 3 - オール、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 A、C、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 97 %.

MS : m/z = 426 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.49 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.17 (t, 1H), 7.12-7.09 (m, 4H), 6.64 (broad s, 1.2H), 6.43 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.83 (d, 1H).

20

【0312】

【化97】



30

【0313】

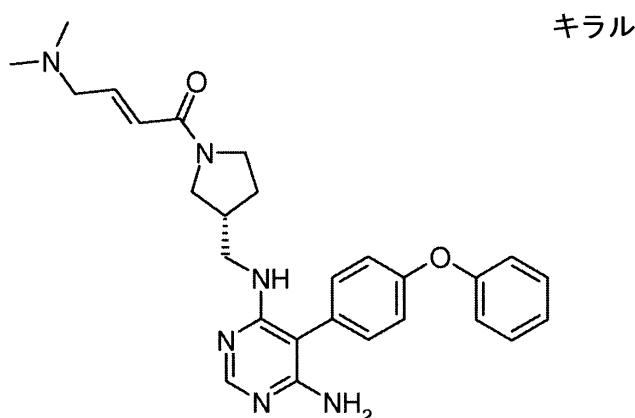
(R) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - オン (A 6 1)

40

(R) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - オンは、6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、(R) - t e r t - ブチル 3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、およびプロピオル酸から、方法 B、C、D、および E を使用して調製された。HPLC 純度 : 99 %. MS : m/z = 414 [M+H]⁺.

【0314】

【化98】



10

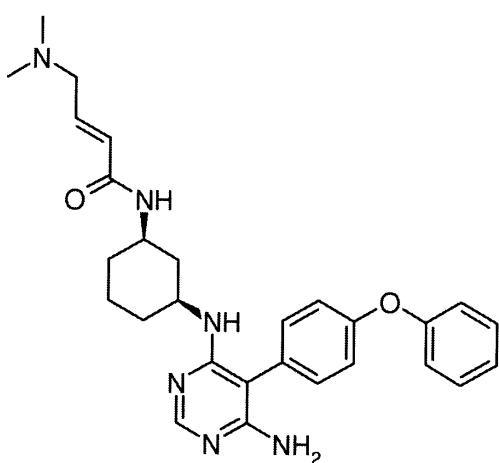
【0315】

(R, E)-1-(3-((6-amino-5-(4-phenoxyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)methyl)pyrrolidine-1-ylmethyl acrylate (A62) 20

(R, E)-1-(3-((6-amino-5-(4-phenoxyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)methyl)pyrrolidine-1-ylmethyl acrylate is a product of 6-(tert-butyl)pyrimidin-4-amine, (R)-tert-butyl 3-(aminomethyl)pyrrolidine-1-carboxylate, (4-phenoxyphenyl)boronic acid, and/or (E)-4-(dimethylamino)but-2-enic acid according to methods B, C, D, and/or E.

【0316】

【化99】



30

【0317】

(E)-N-((Sis-3-((6-amino-5-(4-phenoxyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)cyclohexyl)amino)methyl acrylate (A63) 40

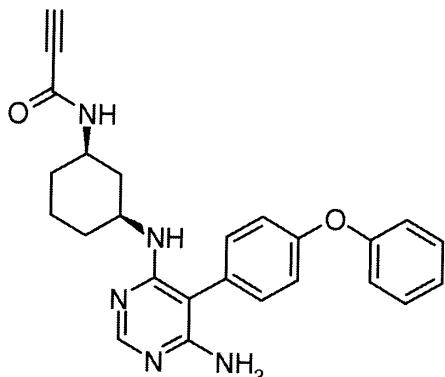
(E)-N-((Sis-3-((6-amino-5-(4-phenoxyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)cyclohexyl)amino)methyl acrylate is a product of 6-(tert-butyl)pyrimidin-4-amine, (E)-4-(dimethylamino)but-2-enic acid, and/or (Sis-3-aminocyclohexyl)boronic acid.

50

ロヘキシリカルバメート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸から、方法B、C、D、およびEを使用して調製された。HPLC純度：99 %. MS : m/z = 487 [M+H]⁺.

【0318】

【化100】



10

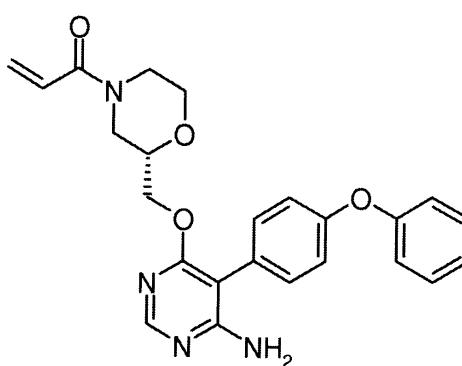
【0319】

N-(シス-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリル)プロピオルアミド (A64) 20

N-(シス-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリル)プロピオルアミドは、6-ジクロロピリミジン-4-アミン、tert-ブチル(シス-3-アミノシクロヘキシリル)カルバメート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、およびプロピオル酸から、方法B、C、D、およびEを使用して調製された。HPLC純度：100 %. MS : m/z = 428 [M+H]⁺.

【0320】

【化101】



キラル

30

【0321】

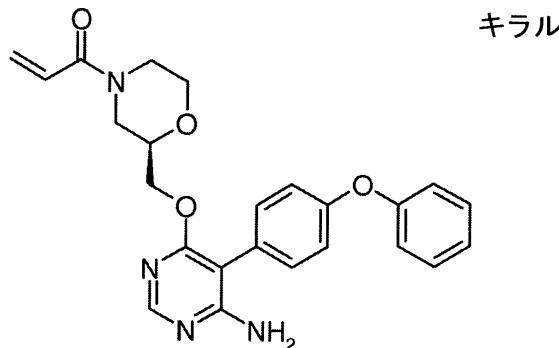
(S)-1-(2-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)モルホリノ)プロブ-2-エン-1-オン (A65)

(S)-1-(2-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)モルホリノ)プロブ-2-エン-1-オンは、6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(S)-tert-ブチル2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法A、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC純度：99 %. MS : m/z = 433 [M+H]⁺.

40

50

【0322】
【化102】



10

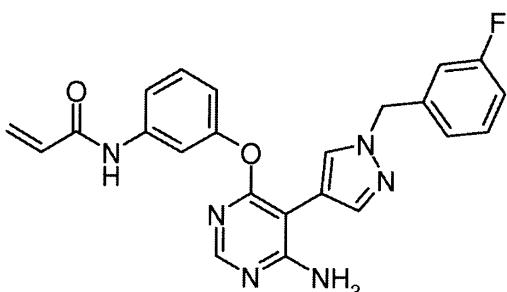
【0323】

(R)-1-[2-[(6-amino-5-(4-phenoxy)pyrimidin-4-yl)methyl]methyl]propan-2-ol (A66)
(R)-1-[2-[(6-amino-5-(4-phenoxy)pyrimidin-4-yl)methyl]methyl]propan-2-ol is, 6-glyceraldehyde pyrimidine-4-amin, (R)-tert-butyl 2-(hydroxymethyl)propanoate, and/or fluorine was used to prepare it. HPLC purity: 100%. MS: m/z = 433 [M+H]⁺.

20

【0324】

【化103】



30

【0325】

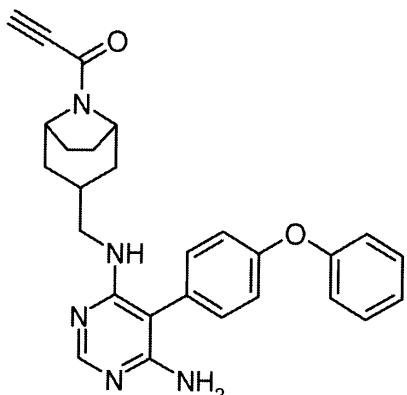
N-(3-((6-amino-5-(1-(3-fuluorobenzyl)-1H-pyrazole-4-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)amino)acrylic acid (A67)
N-(3-((6-amino-5-(1-(3-fuluorobenzyl)-1H-pyrazole-4-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)amino)acrylic acid is, 5,6-diglyceraldehyde pyrimidine-4-amin, 3-amino-2-phenol, 1-(3-fuluorobenzyl)-1H-pyrazole-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxolan-2-yl)-1H-pyrazole, and/or fluorine was used to prepare it. HPLC purity: 100%. MS: m/z = 431 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 3H), 7.03-6.61 (m, 2.5H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 5.40 (s, 2H).

40

50

【0326】

【化104】



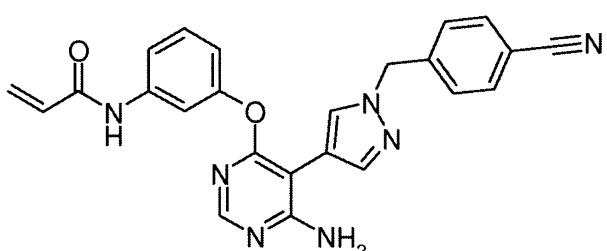
【0327】

1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) プロプ - 2 - イン - 1 - オン (A 6 8)

1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) プロプ - 2 - イン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 3 - (アミノメチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、およびプロピオル酸から、方法 B 、 C 、 D 、および E を使用して調製された。 H P L C 純度 : 96 %. MS : m/z = 454 [M+H]⁺.

【0328】

【化105】



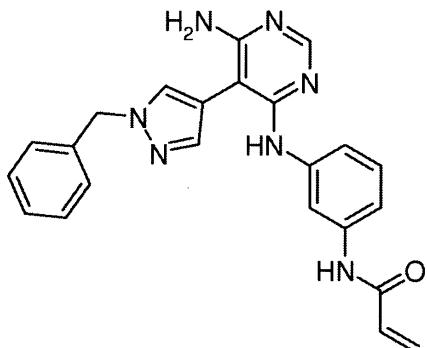
【0329】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (4 - シアノベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 6 9)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (4 - シアノベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル、および塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、および F を使用して調製された。 H P L C 純度 : 97 %. MS : m/z = 438 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.89-6.67 (m, 2.5H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.49 (s, 2H).

【0330】

【化106】



10

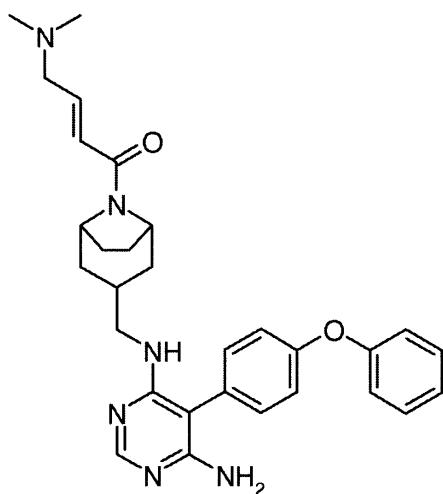
【0331】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド (A70)
 N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン、1 - ベンジル - 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) - 1H - ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法 H 、 C 、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 99 % . MS : m/z = 412 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.17 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44-7.03 (m, 10H), 6.45 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.39 (s, 2H).

20

【0332】

【化107】



30

40

【0333】

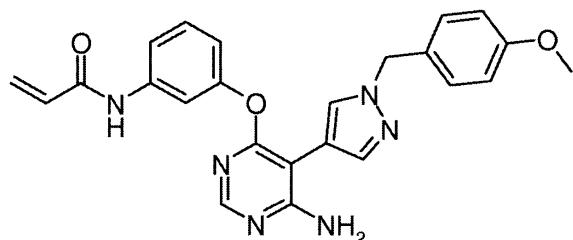
(E) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エン - 1 - オン (A71)
 (E) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) -

50

4 - (ジメチルアミノ)ブテ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - プチル3 - (アミノメチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル)ボロン酸、および(E) - 4 - (ジメチルアミノ)ブテ - 2 - エン酸から、方法B、C、D、およびEを使用して調製された。HPLC純度：100 %. MS : m/z = 513 [M+H]⁺.

【0334】

【化108】



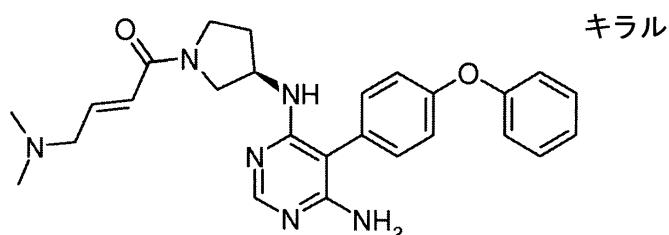
10

【0335】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A72) 20
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、3 - アミノフェノール、1 - (4 - メトキシベンジル) - 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) - 1H - ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法A、C、およびFを使用して調製された。HPLC純度：99 %. MS : m/z = 443 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 6.90 (d, 2H), 6.83-6.58 (m, 2.5H), 6.40 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

【0336】

【化109】



30

【0337】

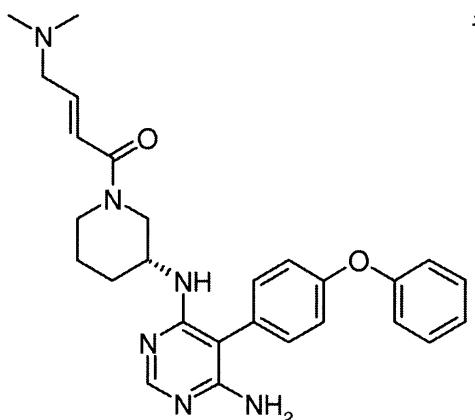
(R , E) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブテ - 2 - エン - 1 - オン (A73)

(R , E) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブテ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、(R) - tert - プチル3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル)ボロン酸、および(E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブテ - 2 - エン酸から、方法B、C、D、およびEを使用して調製された。HPLC純度：99 %. MS : m/z = 459 [M+H]⁺.

40

50

【 0 3 3 8 】
【 化 1 1 0 】



キラル

10

【 0 3 3 9 】

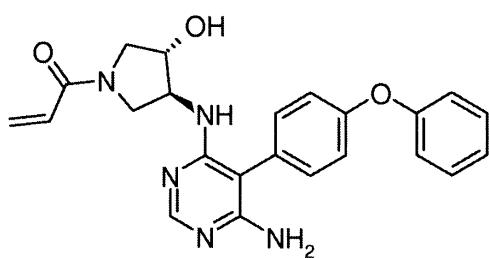
(R , E) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エン - 1 - オン (A 74)

(R, E)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ペペリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン-1-オンは、5, 6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(R)-tert-ブチル3-アミノペペリジン-1-カルボキシレート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸から、方法B、C、D、およびEを使用して調製された。HPLC純度：100%。MS： $m/z = 473$ [M+H]⁺。

【 0 3 4 0 】

【化 1 1 1】

20



【 0 3 4 1 】

1 - (トランス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 75)

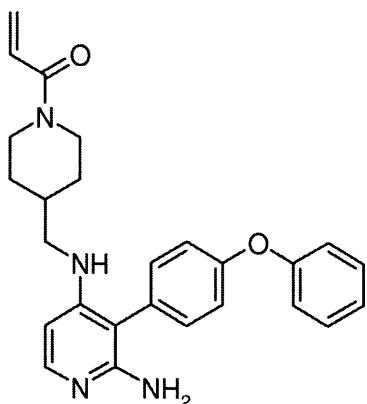
1 - (トランス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、トランス - t e r t - ブチル 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、 D 、および F を使用して調製された。HPLC 純度 : 100 %. MS : m/z = 418 [M+H]⁺.

【 0 3 4 2 】

40

50

【化112】



10

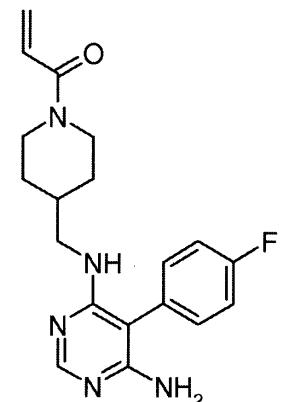
【0343】

1 - (4 - (((2 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル)
アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 76)
1 - (4 - (((2 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル)
アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 3 , 4 - ジク
ロロピリジン - 2 - アミン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カ
カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、
方法 B 、 C 、 D 、および F を使用して調製された。 H P L C 純度 : 100 %. MS : m/z = 429
[M+H]⁺.

20

【0344】

【化113】



30

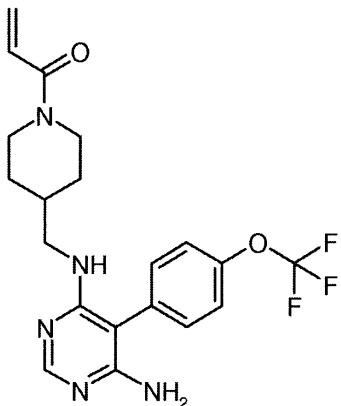
【0345】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル)
アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 77)
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル)
アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジク
ロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 -
カルボキシレート、 (4 - フルオロフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、
一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I 、 C 、 D 、および G を使用して調製された。
MS : m/z = 356 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.40 (t, 2H), 7
.32 (dd, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd
50

, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.01 (d, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.61 (d, 2H), 0.98 (d, 2H).

【0346】

【化114】



10

【0347】

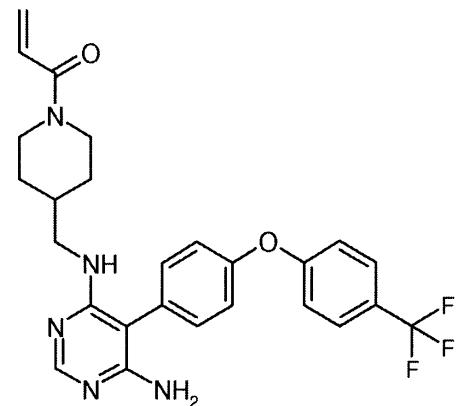
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A78)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - (トリフォルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I、C、D、および G を使用して調製された。MS : m/z = 422 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.36 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.62 (d, 2H), 0.97 (s, 2H).

20

【0348】

【化115】



40

【0349】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (4 - (トリフォルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2

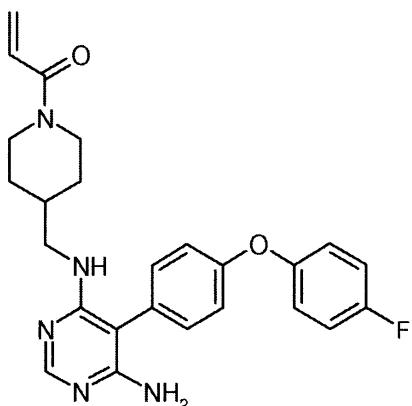
50

- エン - 1 - オン (A 7 9)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - (4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I 、 C 、 D , および G を使用して調製された。 MS : m/z = 498 [M +H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.10 (bs, 1H), 7.01 (bs, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.09 - 2.90 (m, 1H), 2.59 (t, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 0.99 (m, 2H).

【 0 3 5 0 】

【化 1 1 6】



20

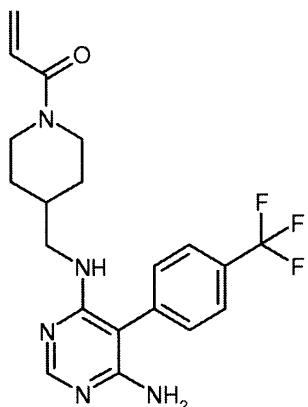
【 0 3 5 1 】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (4 - (フルオロフェノキシ) フェニル) ピ
リミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 -
オン (A 8 0) 30

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (4 - (フルオロフェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I 、 C 、 D 、および G を使用して調製された。 MS : $m/z = 448$ [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 4H), 7.22 -- 7.11 (m, 4H), 7.05 (t, 1H), 6.92 (bs, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.23 (t, 2H), 3.00 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.62 (d, 2H), 0.97 (m, 2H). 40

【 0 3 5 2 】

【化117】



10

【0353】

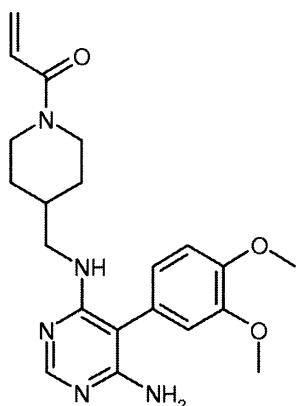
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) ピ リ ミ ジ
ン - 4 - イ ル) ア ミ ノ) メ チ ル) ピ ペ リ ジ ネ - 1 - イ ル) プ ロ プ - 2 - エ ネ - 1 - オ ネ (A 8 1)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) ピ リ ミ ジ
ン - 4 - イ ル) ア ミ ノ) メ チ ル) ピ ペ リ ジ ネ - 1 - イ ル) プ ロ プ - 2 - エ ネ - 1 - オ ネ は
、 5 , 6 - ジ ク ロ ロ ピ リ ミ ジ ネ - 4 - ア ミ ヌ 、 t e r t - ブ チ ル 4 - (ア ミ ノ メ チ ル) ピ
ペ リ ジ ネ - 1 - カ ル ボ キ シ レ ト 、 (4 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) フ ェ ニ ル) ボ ロ ナ 酸 、
お よ び 塩 化 ア ク リ ロ イ ル か ら 、 一 般 的 ス キ ー ム 2 に 従 つて 4 工 程 で 、 方 法 I 、 C 、 D 、 お
よ び G を 使用 し て 調 製 さ れ た 。 MS : m/z = 406 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
8.36 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.78 (dd,
1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 3
H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 1.83 (m, H), 1.62 (d, 2H), 1.09 -
0.86 (m, 2H).

20

【0354】

【化118】



30

【0355】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (3 , 4 - ジ メ ト キ シ フ ェ ニ ル) ピ リ ミ ジ ネ - 4 -
イ ル) ア ミ ノ) メ チ ル) ピ ペ リ ジ ネ - 1 - イ ル) プ ロ プ - 2 - エ ネ - 1 - オ ネ (A 8 2)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (3 , 4 - ジ メ ト キ シ フ ェ ニ ル) ピ リ ミ ジ ネ - 4 -
イ ル) ア ミ ノ) メ チ ル) ピ ペ リ ジ ネ - 1 - イ ル) プ ロ プ - 2 - エ ネ - 1 - オ ネ は 、 5 , 6

40

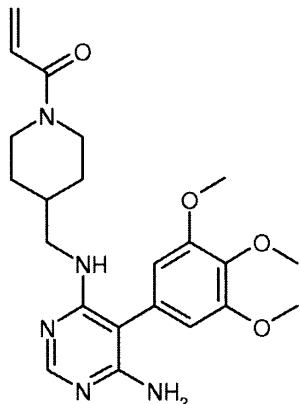
50

- ジクロロピリミジン - 4 - アミン、*t e r t* - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(3, 4 - ジメトキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I、C、D、および G を使用して調製された。MS : m/z = 398 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.24 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.90 (dd, Hz, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.18 (dd, 1H), 5.73 (dd, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (bs, 2H), 3.10 (t, 1H), 2.71 (t, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 1H), 1.75 (bs, 2H), 1.29 (s, 1H), 1.13 (bs, 2H).

【0356】

【化119】

10



20

【0357】

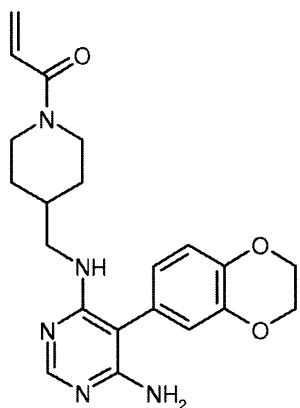
1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 83)

1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、*t e r t* - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I、C、D、および G を使用して調製された。MS : m/z = 428 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.34 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.79 (dd, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.25 (bs, 2H), 2.99 (t, 1H), 2.59 (t, 1H), 1.85 (bs, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.09 - 0.90 (m, 2H).

30

【0358】

【化120】



10

【0359】

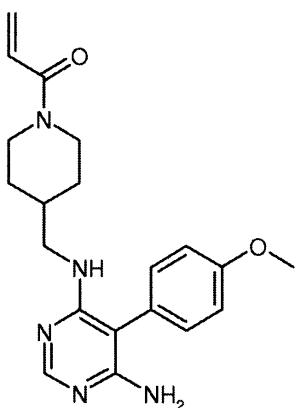
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 8 4)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I 、 C 、 D 、および G を使用して調製された。MS : m/z = 396 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.83 - 6.73 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.01 (d, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.98 (t, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.61 (d, 2H), 1.10 - 0.83 (m, 2H).

20

【0360】

【化121】



30

【0361】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 8 5)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジク

40

50

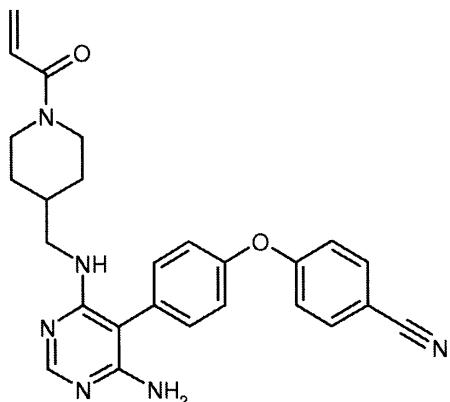
ロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - メトキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I、C、D、および G を使用して調製された。

MS : m/z = 368 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H), 7.17 (dd, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.82 (bs, 1H), 1.60 (d, 2H), 1.07 - 0.86 (m, 2H).

【0362】

【化122】

10



20

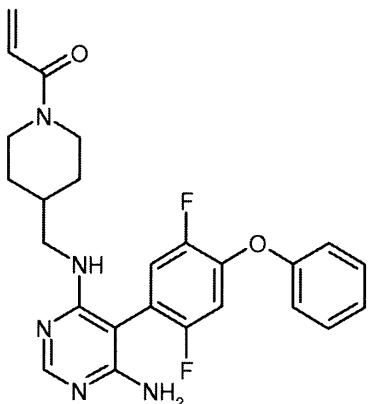
【0363】

4 - (4 - (4 - ((1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フェノキシ) ベンゾニトリル (A86)
4 - (4 - (4 - ((1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フェノキシ) ベンゾニトリルは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - シアノフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I、C、D、および G を使用して調製された。MS : m/z = 455 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.27 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.48 - 7.20 (m, 5H), 6.76 (dd, 1H), 6.18 (dd, 1H), 5.73 (dd, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.40 (d, 2H), 3.18 - 3.00 (m, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 1H), 1.96 (bs, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.51 (d, 2H), 1.25 - 1.04 (m, 2H).

【0364】

30

【化123】



10

【0365】

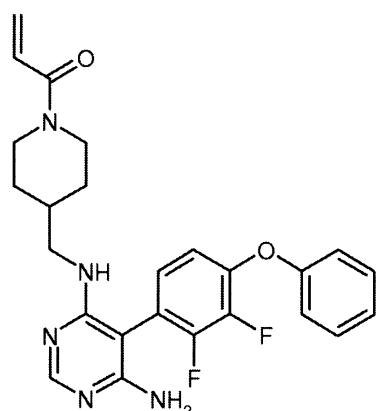
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - フェノキシフェニル)
ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1
- オン (A 8 7)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - フェノキシフェニル)
ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1
- オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメ
チル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(2 , 5 - ジフルオロ - 4 - フェノキシフェ
ニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方
法 I 、 C 、 D 、および G を使用して調製された。MS : m/z = 466 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 M
Hz, DMSO-d₆) 8.38 (s, 1H), 7.44 (dt, 4H), 7.36 - 7.12 (m, 5H), 6.79 (dd, 1H),
6.07 (dd, 1H), 5.64 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.31 (bs, 1H), 3.21 (bs,
1H), 2.99 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.84 (bs, 1H), 1.64 (d, 2H), 1.00 (bs, 2H).

【0366】

【化124】

20



40

【0367】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェノキシフェニル)
ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1
- オン (A 8 8)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - 4 - フェノキシフェニル)
ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1

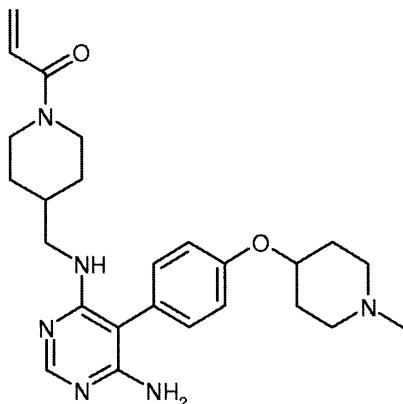
50

- オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - プチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(2, 3 - ジフルオロ - 4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I、C、D、および G を使用して調製された。MS : m/z = 466 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.36 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (bs, 1H), 7.27 - 7.05 (m, 5H), 6.79 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.05 - 2.92 (t, 1H), 2.60 (t, 1H), 1.84 (bs, 1H), 1.61 (bs, 2H), 1.00 (bs, 2H).

【0368】

【化125】

10



20

【0369】

1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A89)

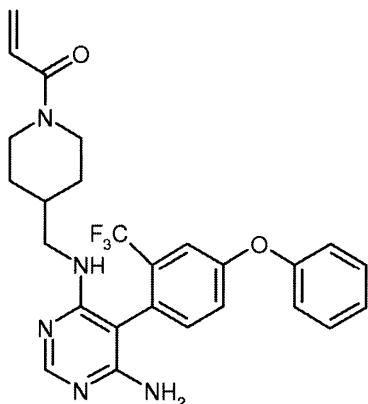
1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - プチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I、C、D、および G を使用して調製された。MS : m/z = 451 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.93 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.19 (d, 5H), 2.98 (t, 1H), 2.85 (d, 4H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.29 (d, 1H), 2.06 (d, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.33 - 1.16 (m, 1H), 1.06 - 0.82 (m, 2H).

【0370】

30

40

【化126】



10

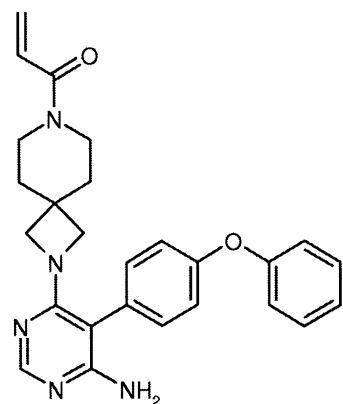
【0371】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - 2 - (トリフルオロメチル) フエニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 9 0)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - 2 - (トリフルオロメチル) フエニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシ - 2 - (トリフルオロメチル) フエニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I 、 C 、 D 、および G を使用して調製された。 MS : m/z = 498 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.00 (bs, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.06 (dd, 1H), 5.64 (dd, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.97 (t, 1H), 2.65 - 2.54 (t, 1H), 1.78 (bs, 1H), 1.58 (bs, 2H), 0.97 (bs, 2H).

【0372】

【化127】



30

【0373】

1 - (2 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 , 7 - ディアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 9 1)

1 - (2 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 50

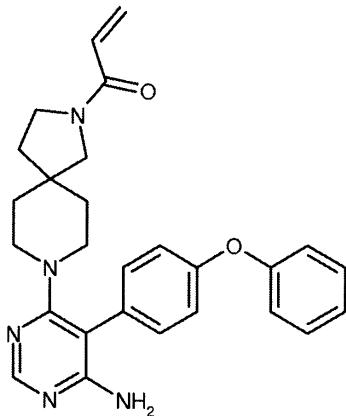
40

2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I 、 C 、 D 、および G を使用して調製された。 MS : m/z = 442 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (s, 1 H), 7.43 (t, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.11 (d, 4H), 7.04 (bs, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.06 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.10 - 3.90 (m, 8H), 1.59 (s, 4H).

【 0 3 7 4 】

【 化 1 2 8 】

10



20

【 0 3 7 5 】

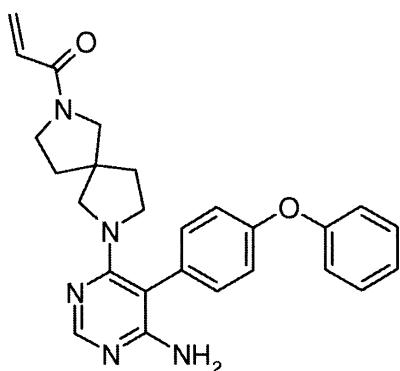
1 - (8 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 9 2)

1 - (8 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 2, 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I 、 C 、 D 、および G を使用して調製された。 MS : m/z = 456 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.33 (s, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.10 (d, 3H), 6.91 (bs, 2H), 6.53 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.72 - 5.60 (m, 1H), 3.70 - 3.10 (m, 11H), 1.85 (t, 1H), 1.76 (m, 2H).

30

【 0 3 7 6 】

【化129】



10

【0377】

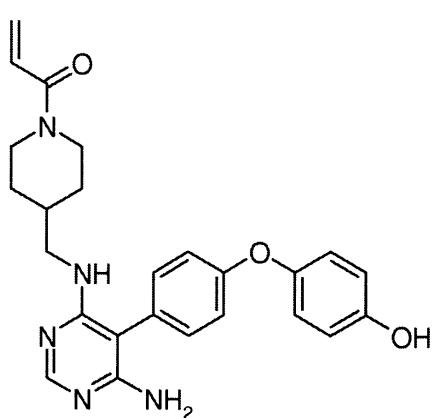
1 - (7 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 9 3)

1 - (7 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 2 , 7 - ジアザスピロ [4 . 4] ノナン - 2 - カルボキシレート、 (4 - フエノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I 、 C 、 D 、および G を使用して調製された。 MS : m/z = 442 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.33 (s, 1 H), 7.43 (t, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 6.97 (bs, 2H), 6.54 (ddd, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.71 - 5.60 (m, 1H), 3.70-3.10 (m, 6H), 1.77 (t, 1H), 1.68 (t, 1H), 1.39 (bs, 4H).

【0378】

【化130】

30



40

【0379】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 9 4)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチ

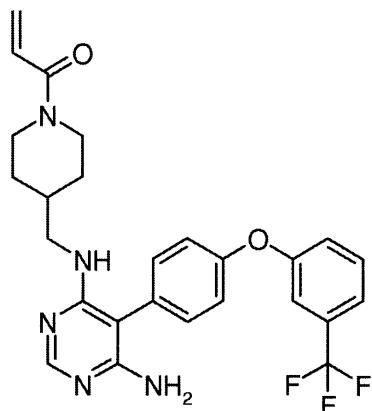
50

ル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) フェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I、C、D、および G を使用して調製された。MS : m/z = 446 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.39 (bs, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.06 (dd, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (bs, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.72 (bs, 1H), 6.08 (dd, 1H), 5.66 (dd, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.01 (d, J 1H), 3.21 (d, 2H), 2.97 (t, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 1.81 (bs, 1H), 1.58 (d, 2H), 0.96 (bs, 2H).

【0380】

【化131】

10



20

【0381】

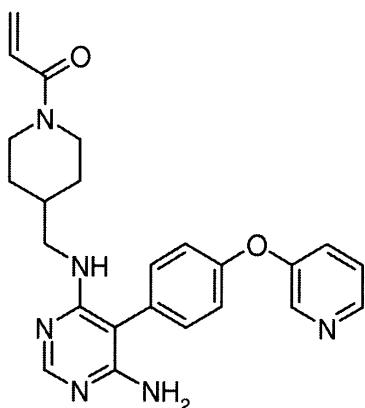
1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A95)

1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I、C、D、および G を使用して調製された。MS : m/z = 498 [M + H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.36 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.29 (dd, 4H), 7.08 (bs, 1H), 6.93 (bs, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.64 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.60 (t, 1H), 1.83 (bs, 1H), 1.62 (d, 2H), 0.98 (m, 2H).

【0382】

30

【化132】



10

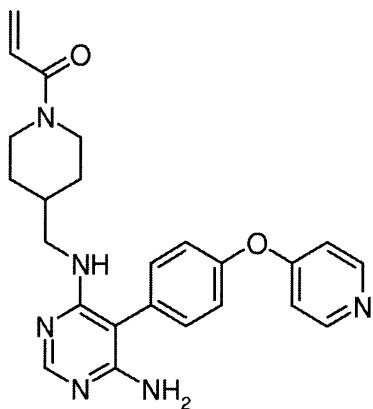
【0383】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 96)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) フェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I 、 C 、 D 、および G を使用して調製された。MS : m/z = 431 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.99 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.08 (bs, 2H), 6.78 (dd, J = 16.6, 10.5 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 2H), 2.59 (t, 1H), 1.84 (bs, 2H), 1.64 (d, 2H), 0.99 (m, 2H). 20

【0384】

【化133】



30

【0385】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 97)

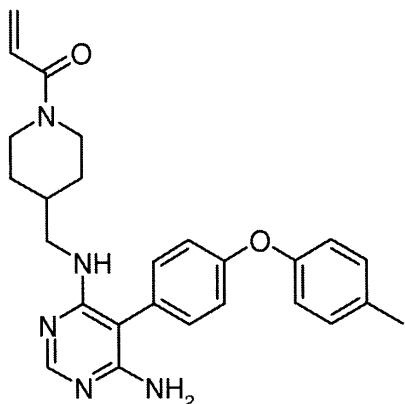
40

50

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 *t* e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ボロン酸、 および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I 、 C 、 D 、 および G を使用して調製された。 MS : m/z = 431 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.20 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 4H), 7.03 (s, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.85 (t, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 1.84 (bs, 1H), 1.62 (d, 2H), 1.00 (m, 2H). 10

【 0 3 8 6 】

【 化 1 3 4 】



10

20

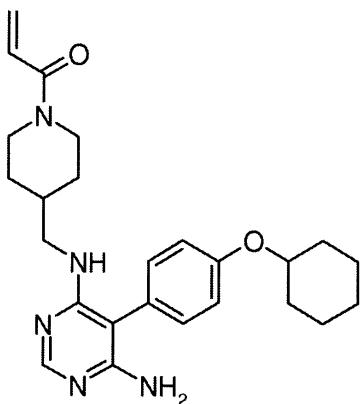
【 0 3 8 7 】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (p - トリルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 9 8) 30

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (p - トリルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 *t* e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - (p - トリルオキシ) フェニル) ボロン酸、 および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I 、 C 、 D 、 G を使用して調製された。 MS : m/z = 444 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.12 (d, 2H), 7.07 (bs, 1H), 7.04 (t, 2H), 6.93 (bs, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.64 (dd, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.23 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.57 (t, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.83 (bs, 1H), 1.62 (d, 2H), 0.98 (m, 2H). 40

【 0 3 8 8 】

【化 1 3 5】



10

〔 0 3 8 9 〕

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (シクロヘキシルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 9 9)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (シクロヘキシルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - (シクロヘキシルオキシ) フェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 2 に従って 4 工程で、方法 I 、 C 、 D 、および G を使用して調製された。 MS : $m/z = 436 [M+H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

8.34 (s, 1H), 7.13 (dd, 4H), 7.00 (t, 1H), 6.95 - 6.83 (bs, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.22 (t, 2H), 2.98 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.97 (bs, 2H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.21 (m, 8H), 1.07 - 0.86 (m, 2H).

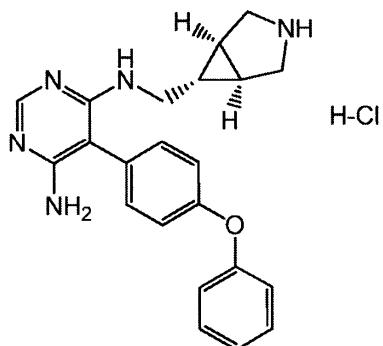
【 0 3 9 0 】

30

スキーム 3 と方法 S 1 ~ S 4 D を使用して合成された式 (I) の化合物の例

【 0 3 9 1 】

【化 1 3 6】



40

【 0 3 9 2 】

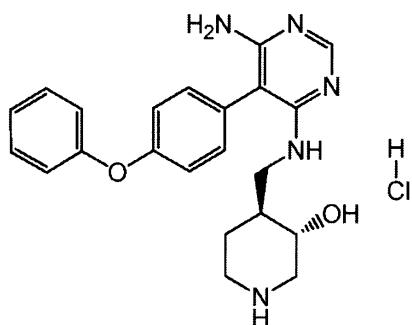
N 4 - ((1 R , 5 S , 6 r) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イルメチル) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン塩酸塩 (A 1 0 0)

50

N 4 - ((1R, 5S, 6r) - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン - 6 - イルメチル) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン塩酸塩は、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、エキソ - 3 - Boc - 6 - アミノメチル - 3 - アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン , および(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1、S 2、および S 3 を使用して調製された。

【0393】

【化137】



10

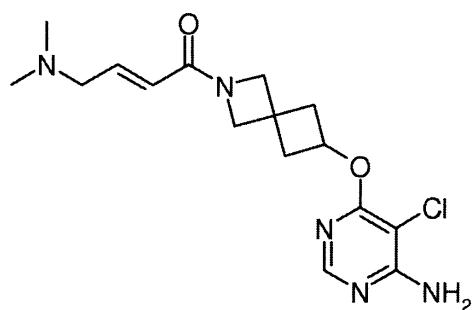
【0394】

(3S, 4S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 3 - オール塩酸塩 (A101)
 (3S, 4S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 3 - オール塩酸塩は、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、(3S, 4S) - t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート , および(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1、S 2、および S 3 を使用して調製された。

【0395】

【化138】

20



30

【0396】

(E) - 1 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3.3]ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エン - 1 - オン (A102)
 (E) - 1 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3.3]ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、t e r t - ブチル 6 - アミノ - 2 - アザスピロ [3.3]ヘプタン - 2 - カルボキシレートおよび(E) - 4 - (ジメ

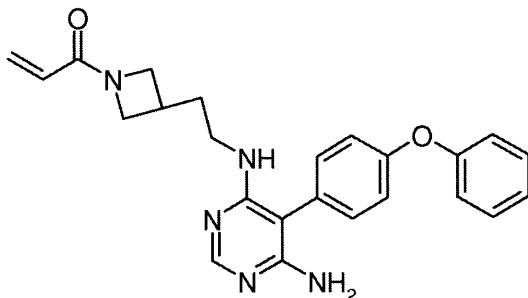
40

50

チルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、一般的スキーム3に従って3工程で、方法S1、S3、およびS4Aを使用して調製された。HPLC純度：99%。MS: m/z = 352 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD) 8.03 (s, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.47 (t, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.41 (d, 2H), 4.16 (d, 2H), 3.96 (m, 2H), 2.91 (m, 6H), 2.81 (m, 2H), 2.42 (m, 2H).

【0397】

【化139】



10

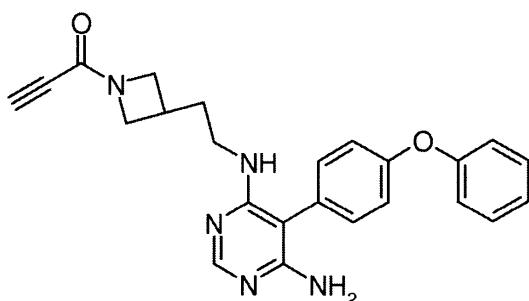
【0398】

1 - (3 - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) アゼチジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A103)

1 - (3 - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) アゼチジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5, 6 - デクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル3 - (2 - アミノエチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、およびアクリル酸から、一般的スキーム3に従って、方法S1、S2、S3およびS4Aを使用して調製された。HPLC純度：99%。MS: m/z = 416 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD) 8.27 (s, 1H), 7.12-7.45 (m, 9H), 6.25 (m, 2H), 5.73 (d, 1H), 4.37 (t, 1H), 4.12 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.49 (t, 2H), 2.69 (m, 1H), 1.88 (m, 2H).

【0399】

【化140】



40

【0400】

1 - (3 - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) アゼチジン - 1 - イル) プロプ - 2 - イン - 1 - オン (A104)

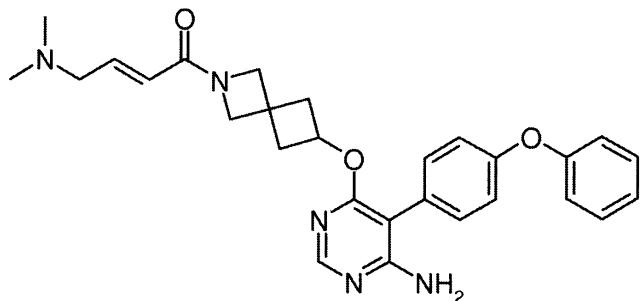
1 - (3 - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) アゼチジン - 1 - イル) プロプ - 2 - イン - 1 - オンは、5, 6 - デクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル3 - (2 - アミノエチル) アゼチ

50

ジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル)ボロン酸、およびプロピオル酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1、S 2、S 3 および S 4 A を使用して調製された。HPLC 純度 : 99%. MS : m/z=414[M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD) 8.27 (s, 1H), 7.14-7.45 (m, 9H), 4.33 (t, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.68 (dd, 1H), 3.49 (t, 2H), 2.69 (m, 1H), 1.87 (m, 2H).

【0401】

【化141】



10

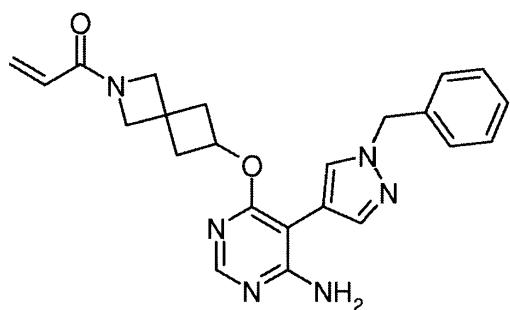
【0402】

(E) - 1 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エン - 1 - オン (A105)

(E) - 1 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 6 - ヒドロキシル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および (E) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エン酸塩酸塩から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1、S 2、S 3、および S 4 A を使用して調製された。HPLC 純度 : 99%. MS : m/z = 486 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD) 8.28 (s, 1H), 7.18-7.45 (m, 9H), 6.63 (m, 1H), 6.45 (dd, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.13 (d, 2H), 4.92 (t, 2H), 3.81 (m, 6H), 2.74 (m, 2H), 2.23 (m, 2H).

【0403】

【化142】



40

【0404】

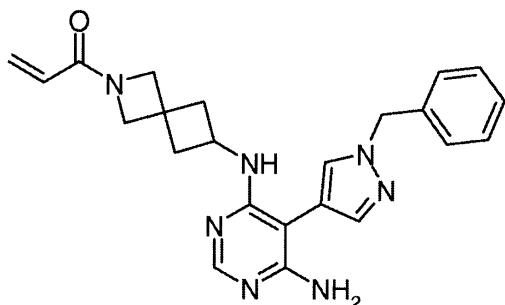
1 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A106)

50

1 - ((6 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 6 - ヒドロキシリル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、 (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸、およびアクリル酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 , および S 4 A を使用して調製された。 H P L C 純度 : 95% . MS : m/z = 417 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.32 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 6.29 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.34 (m, 2H) .

【 0 4 0 5 】

【 化 1 4 3 】



10

20

【 0 4 0 6 】

1 - ((6 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 1 0 7)

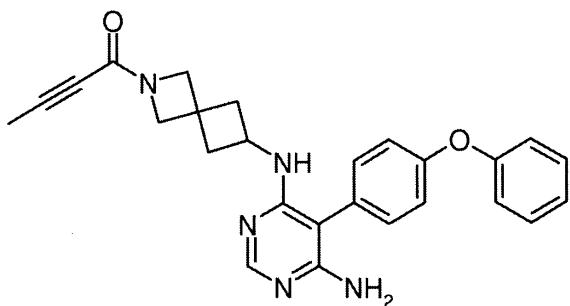
1 - ((6 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 6 - アミノ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、 (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸、およびアクリル酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 , および S 4 A を使用して調製された。 H P L C 純度 : 98 % . MS : m/z = 416 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (m, 5H), 6.29 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.10 (d, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.27 (m, 2H) .

【 0 4 0 7 】

【 化 1 4 4 】

30

40



【 0 4 0 8 】

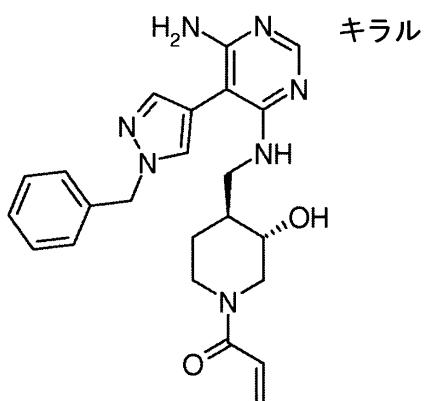
50

1 - ((6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) ブチ - 2 - イン - 1 - オン (A 108)

1 - ((6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) ブチ - 2 - イン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 6 - アミノ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、およびブチ - 2 - ノイン酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 、および S 4 A を使用して調製された。 H P L C 純度 : 99% . MS : m/z = 440 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.24 (s , 1H) , 7.16-7.45 (m , 9H) , 4.57 (s , 1H) , 4.27 (d , 2H) , 4.05 (d , 2H) , 2.61 (m , 2H) , 2.27 (m , 2H) , 2.00 (m , 3H) .

【 0409 】

【 化 145 】



10

20

【 0410 】

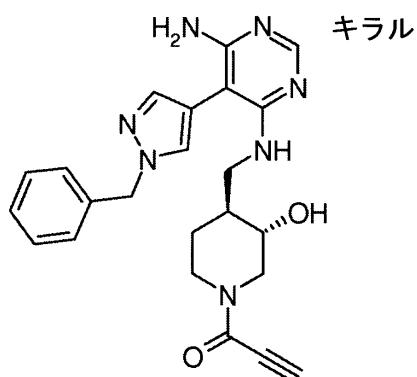
1 - ((3S , 4S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシビペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 109)

1 - ((3S , 4S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシビペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 (3S , 4S) - t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) - 3 - ヒドロキシビペリジン - 1 - カルボキシレート、 (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸、およびアクリル酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 、および S 4 A を使用して調製された。 H P L C 純度 : 99% . MS : m/z = 434 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.22 (s , 1H) , 7.84 (s , 1H) , 7.60 (s , 1H) , 7.40 (m , 5H) , 6.76 (m , 1H) , 6.21 (d , 1H) , 5.74 (d , 1H) , 5.43 (s , 2H) , 4.53 (m , 1H) , 4.08 (m , 1H) , 3.61 (m , 2H) , 3.03 (m , 1H) , 2.72 (m , 1H) , 1.89 (m , 1H) , 1.72 (m , 2H) , 1.21 (m , 1H) , 1.01 (m , 1H) .

【 0411 】

40

【化146】



10

【0412】

1 - ((3 S , 4 S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - イン - 1 - オン (A 110)

1 - ((3 S , 4 S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - イン - 1 - オンは、 20

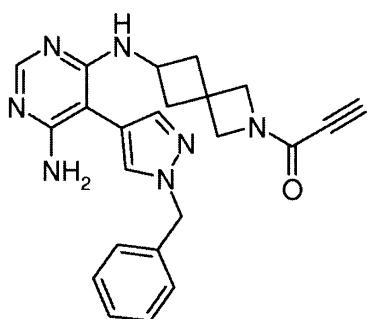
5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸、 (3 S , 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート、およびプロピオル酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 , および S 4 A を使用して調製された。 H P L C 純度 : 99% . MS : m/z = 432 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD)

8.22 (s , 1H) , 7.84 (s , 1H) , 7.69 (s , 1H) , 7.40 (m , 5H) , 4.43 (m , 2H) , 4.01 (d , 1H) , 3.62 (m , 1H) , 3.61 (m , 1H) , 3.29 (m , 1H) , 3.03 (m , 1H) , 2.60 (m , 1H) , 1.76 (m , 3H) , 1.24 (m , 1H) , 1.21 (m , 1H) .

【0413】

【化147】

30



40

【0414】

1 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロプ - 2 - イン - 1 - オン (A 111)

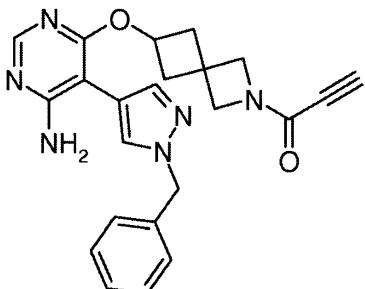
1 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロプ - 2 - イン - 1 - オンは、 21

5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸、 t e r t - ブチル 6 - アミノ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、およびプロピオル酸から、一般的スキーム 3 50

に従って、方法 S 1、S 2、S 3、および S 4 A を使用して調製された。HPLC 純度：95%。MS : m/z = 414 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD) 8.21 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (m, 5H), 5.42 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.08 (d, 2H), 3.88 (d, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.30 (m, 2H)。

【0415】

【化148】



10

【0416】

1 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - オン (A112)

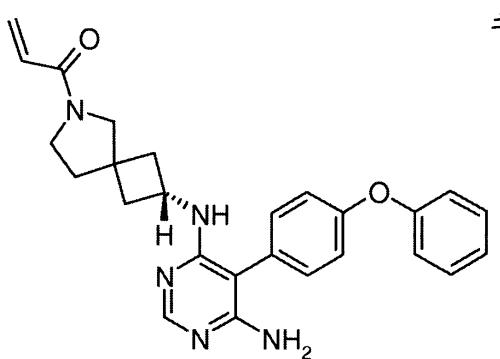
1 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、(1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸、tert - ブチル 6 - ヒドロキシル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、およびプロピオル酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1、S 2、S 3、および S 4 A を使用して調製された。HPLC 純度：95%。MS : m/z = 415 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD) 8.26 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 5.42 (s, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.08 (d, 2H), 3.88 (d, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.39 (m, 2H)。

20

30

【0417】

【化149】



キラル

40

【0418】

1 - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A113)

1 - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル)

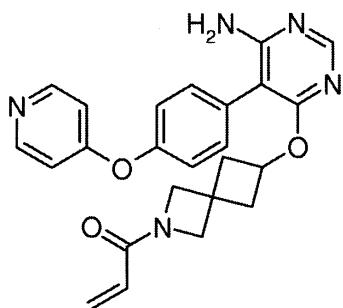
50

アミノ) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 tert - プチル 2 - アミノ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、 およびアクリル酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 および S 4 A を使用して調製された。 H P L C 純度 : 99% . MS : m/z = 442 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.25 (s, 1H), 7.16-7.47 (m, 9H), 6.50 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.60 (t, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 1.97 (m, 1H).

【 0 4 1 9 】

【化 1 5 0】

10



20

[0 4 2 0]

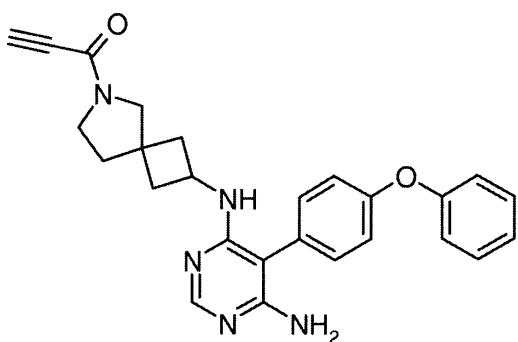
1 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 1 1 4)

1 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 6 - ヒドロキシル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、 (4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ボロン酸、およびアクリル酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 , および S 4 A を使用して調製された。 H P L C 純度 : 99% . MS : $m/z = 430$ [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.75 (m, 2H), 8.31 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 6.27 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.26 (d, 2H), 4.01 (d, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.25 (m, 2H) .

【 0 4 2 1 】

【化 1 5 1】

30



40

【 0 4 2 2 】

1 - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル)

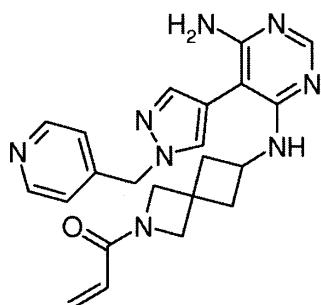
50

アミノ) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) プロプ - 2 - イン - 1 - オン
(A 1 1 5)

1 - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル)
アミノ) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) プロプ - 2 - イン - 1 - オン
は、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 2 - アミノ - 6 - アザ
スピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン
酸、およびプロピオル酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 , お
よび S 4 A を使用して調製された。 H P L C 純度 : 99% . MS : m/z = 440 [M+H]⁺ . ¹H NMR (C
D₃OD) 8.01 (s, 1H), 7.12-7.48 (m, 9H), 4.52 (t, 1H), 3.71 (t, 1H), 3.58 (s, 1
H), 3.50 (dd, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.47 (s, 2H). 10

【 0 4 2 3 】

【化 1 5 2 】



10

20

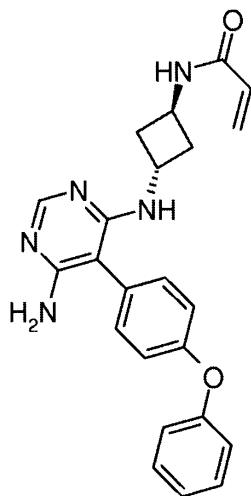
【 0 4 2 4 】

1 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - ピラゾ
ール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン
- 2 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 1 1 6)

1 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - ピラゾ
ール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプтан
- 2 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン
、 t e r t - ブチル 6 - アミノ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレ
ート、 (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸、
およびアクリル酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 , および S 4
A を使用して調製された。 H P L C 純度 : 99% . MS : m/z = 416 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD)
8.77 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.26 (m
, 2H), 5.75 (m, 3H), 4.54 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 4.11 (d, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.2
6 (m, 2H). 30

【 0 4 2 5 】

【化153】



10

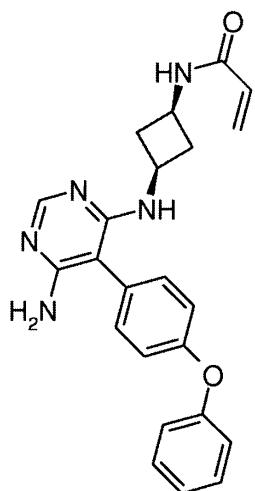
【0426】

N - (1 , 3 - トランス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロブチル) アクリルアミド (A 117)
 N - (1 , 3 - トランス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロブチル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチルシス - 3 - アミノシクロブチルカルバメート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、およびアクリル酸から、スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 , および S 4 A を使用して調製された。HPLC 純度 : 99% . MS : m/z = 402 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.25 (s , 1H) , 7.10-7.46 (m , 9H) , 6.26 (m , 2H) , 5.63 (d , 1H) , 4.77 (m , 1H) , 4.24 (m , 1H) , 2.42 (m , 2H) , 2.27 (m , 2H) .

【0427】

【化154】

20



40

【0428】

N - ((1 , 3 - シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロブチル) アクリルアミド (A 118)
 N - ((1 , 3 - シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミ

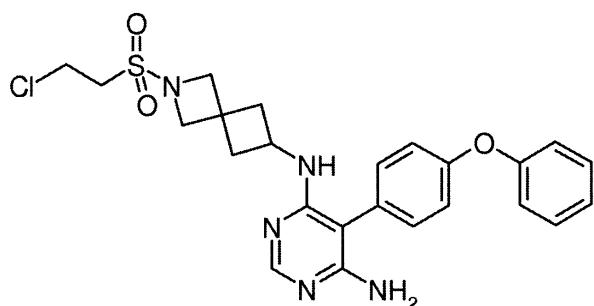
50

ジン - 4 - イル) アミノ) シクロプロチル) アクリルアミドは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、*t* *e* *r* *t* - ブチルトランス - 3 - アミノシクロプロチルカルバメート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、およびアクリル酸から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1、S 2、S 3、および S 4 A を使用して調製された。HPLC 純度 : 99%。MS : m/z = 402 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD) 8.23 (s, 1H), 7.10-7.46 (m, 9H), 6.26 (m, 2H), 5.60 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.98 (m, 2H)。

【0429】

【化155】

10



20

【0430】

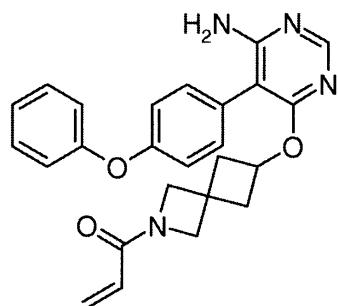
N 4 - ((2 - ((2 - クロロエチル) スルホニル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン (A 1 19)

N 4 - ((2 - ((2 - クロロエチル) スルホニル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン (10 . 5 mg; 11 . 2 %) は、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、6 - アミノ - 2 - アザ - スピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 *t* *e* *r* *t* - ブチルエステル、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および 2 - クロロ - エタンスルホニルクロリドから、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1、S 2、S 3、および S 4 C を使用して調製された。HPLC 純度 : 95%。MS : m/z = 501 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD) 8.24 (s, 1H), 7.10-7.47 (m, 9H), 6.70 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.81 (m, 2H)。

【0431】

【化156】

30



40

【0432】

1 - ((6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) プロピ - 2 - エン - 1 - オン

50

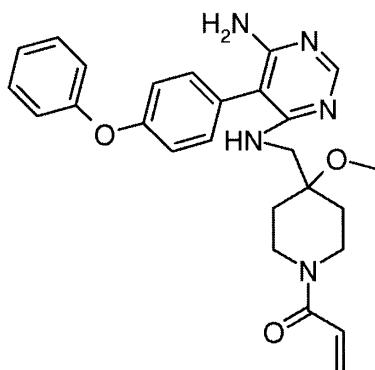
(A 1 2 0)

1 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 6 - ヒドロキシリ - 2 - アザ - スピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 、および S 4 C を使用して調製された。 H P L C 純度 : 99% . MS : m/z = 429 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.36 (s, 1H), 7.09-7.45 (m, 9H), 6.25 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.09 (d, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.32 (m, 2H) .

【 0 4 3 3 】

【 化 1 5 7 】

10



20

【 0 4 3 4 】

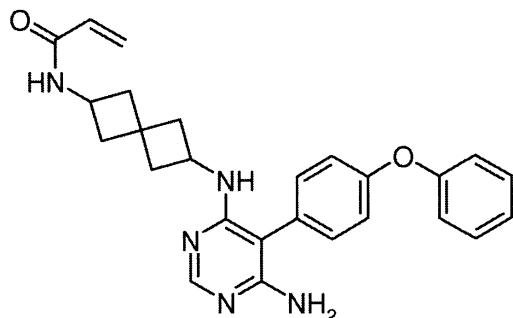
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 1 2 1)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 4 - アミノメチル - 4 - メトキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 3 に従って、方法 1 、 S 2 、 S 3 、および S 4 C を使用して調製された。 H P L C 純度 : 99% . MS : m/z = 460 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.28 (s, 1H), 7.13-7.43 (m, 9H), 6.77 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.44 (m, 2H) .

【 0 4 3 5 】

30

【化158】



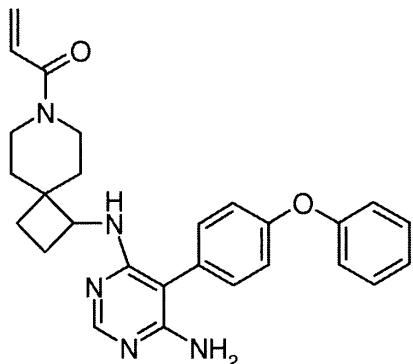
【0436】

N - ((6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) スピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) アクリルアミド (A 1 2 2)

N - ((6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) スピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル (6 - アミノスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) カルバメート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 、および S 4 C を使用して調製された。 H P L C 純度 : 95% . MS : m/z = 442 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.23 (s, 1H), 7.10-7.46 (m, 9H), 6.23 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.19 (d, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.08-2.34 (m, 6H).

【0437】

【化159】



【0438】

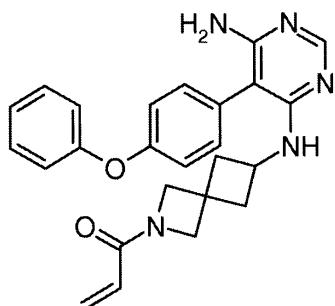
1 - (1 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 1 2 3)

1 - (1 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 1 - アミノ - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1 、 S 2 、 S 3 、および S 4 C を使用して調製された。 H P L C 純度 : 99% . MS : m/z = 456 [M+H]⁺ . ¹H NMR (CD₃OD) 8.24 (s, 1H), 7.11-7.50 (m, 9H), 6.73 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.71 (d, 1

H), 4.53 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.68 (m, 3H), 1.37 (m, 1H).

【0439】

【化160】



10

【0440】

1 - ((6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 1 2 4)

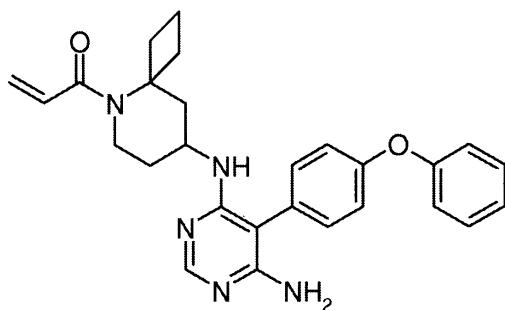
20

1 - ((6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 6 - アミノ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1、S 2、S 3、および S 4 C を使用して調製された。HPLC 純度 : 99%。MS : $m/z = 428 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) 8.24 (s, 1H), 7.13-7.50 (m, 9H), 6.25 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.35 (d, 2H), 4.11 (d, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.29 (m, 2H).

【0441】

【化161】

30



40

【0442】

1 - ((8 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 5 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 1 2 5)

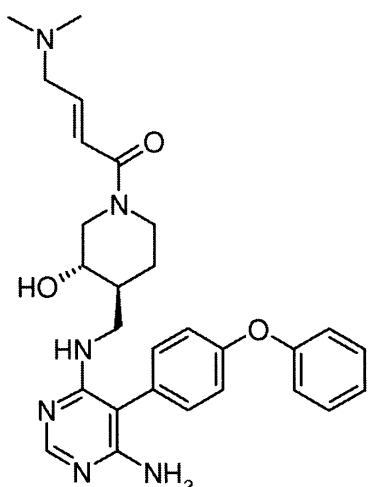
1 - ((8 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 5 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 8 - アミノ - 5 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 5 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、

50

および塩化アクリロイルから、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1、S 2、S 3、および S 4 C を使用して調製された。HPLC 純度 : 95%. MS : m/z = 456 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD) 8.28 (s, 1H), 7.15-7.43 (m, 9H), 6.61 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.30 (m, 1H).

【0443】

【化162】



10

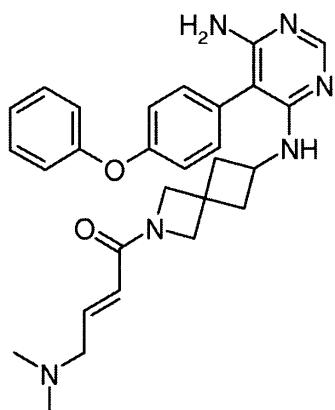
【0444】
 (E)-1-((3S,4S)-4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン-1-オン (A126)
 (E)-1-((3S,4S)-4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(3S,4S)-tert-ブチル4-(アミノメチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、一般的スキーム 3 に従って、方法 S 1、S 2、S 3、および S 4 D を使用して調製された。HPLC 純度 : 99%. MS : m/z = 503 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD) 8.26 (s, 1H), 7.10-7.45 (m, 9H), 6.91 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.23 (m, 1H).

【0445】

20

30

【化163】



10

【0446】

(E)-1-((6-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)vinyl)-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン-1-オン (A127)

(E)-1-((6-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)vinyl)-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、tert-ブチル6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、一般的スキーム3に従って、方法S1、S2、S3、およびS4Dを使用して調製された。HPLC純度：99%。MS: m/z = 485 [M+H]⁺。¹H NMR (CD₃OD) 8.24 (s, 1H), 7.13-7.50 (m, 9H), 6.75 (m, 1H), 6.46 (dd, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.35 (d, 2H), 4.11 (d, 2H), 3.91 (m, 2H), 2.82 (d, 6H), 2.61 (m, 2H), 2.29 (m, 2H)。

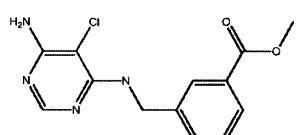
【0447】

スキーム4と方法AA～GGを使用して合成された、式(I)の実施例化合物

20

【0448】

【化164】



【0449】

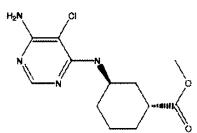
3-((6-アミノ-5-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル)-安息香酸メチルエステル (A128)

3-((6-アミノ-5-クロロ-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル)-安息香酸メチルエ斯特ルは、3-アミノメチル-安息香酸メチルエ斯特ルから、方法AAを使用して調製された(59%収率)。MS: m/z = 293 [M+H]⁺。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 6.52 (bs, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.85 (s, 3H)。

【0450】

40

【化165】



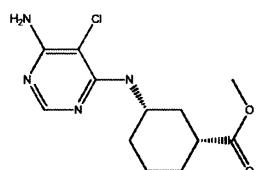
【0451】

トランス - 3 - (6 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (A 1 2 9) 10

トランス - 3 - (6 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルは、トランス - メチル - 3 - アミノシクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩から、方法 A A を使用して調製された (53 % 収率)。MS : m/z = 285 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.86 (s, 1H), 6.46 (bs, 2H), 5.98 (d, 1H), 4.07-3.98 (s, 3H), 2.00-1.43 (bm, 9H).

【0452】

【化166】



20

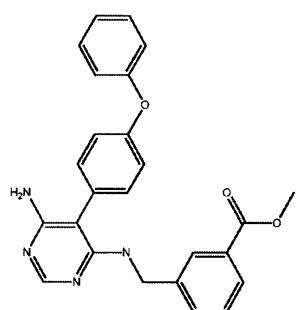
【0453】

(1 R , 3 S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (A 1 3 0)

(1 R , 3 S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルは、(1 R , 3 S) - 3 - アミノ - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル塩酸塩から、方法 A A を使用して調製された (42 % 収率)。MS : m/z = 285 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.86 (s, 1H), 6.45 (bs, 2H), 6.24 (d, 1H), 4.05-3.92 (bm, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.47-2.41 (bm, 1H), 2.01-2.00 (bm, 1H), 1.83-1.77 (bm, 3H), 1.45-1.17 (bm, 4H). 30

【0454】

【化167】



40

【0455】

50

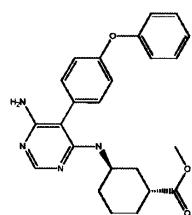
3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - 安息香酸メチルエステル (A 131)

3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - 安息香酸メチルエステルは、3 - ((6 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - 安息香酸メチルエステルから、方法B Bを使用して調製された(63%収率)。MS : m/z = 427 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.19-7.11 (m, 5H), 6.17 (t, 1H), 5.52 (bs, 2H), 4.54 (d, 2H), 3.84 (s, 3H).

【0456】

【化168】

10



【0457】

20

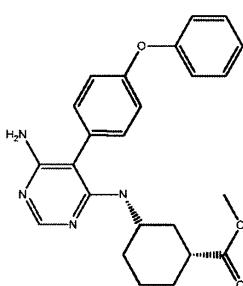
トランス - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (A 132)

トランス - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルは、トランス - 3 - (6 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルから、方法B Bを使用して調製された(63%収率)。MS : m/z = 419 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.97 (s, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.26 (m, 5H), 5.54 (bs, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.11 (bd, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.77-1.39 (bm, 9H).

【0458】

【化169】

30



40

【0459】

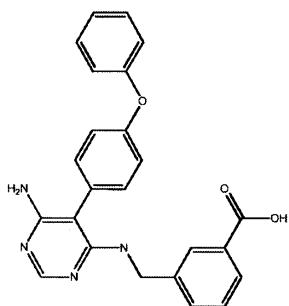
(1R, 3S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (A 133)

(1R, 3S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルは、(1R, 3S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - クロロ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルから、方法B Bを使用して調製された(85%収率)。MS : m/z = 419 [M+H]⁺.

【0460】

50

【化170】



10

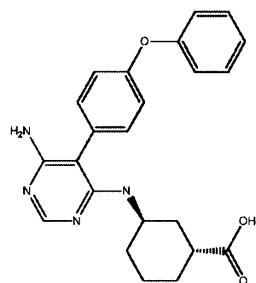
【0461】

3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - 安息香酸 (134)

3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - 安息香酸は、3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - 安息香酸メチルエステルから、方法CCを使用して調製された (104% 収率)。MS : $m/z = 413 [\text{M}+\text{H}]^+$. ${}^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 12. 20
35 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (dd, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.18 (m, 5H), 6.15 (t, 3H), 5.51 (bs, 2H), 4.53 (d, 2H).

【0462】

【化171】



30

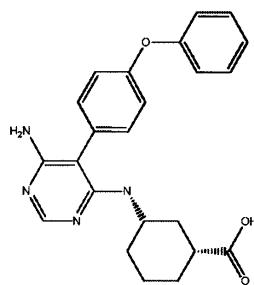
【0463】

(1S, 3S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸 (A135)

(1S, 3S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸は、(1S, 3S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルから、方法CCを使用して調製された (83% 収率)。MS : $m/z = 405 [\text{M}+\text{H}]^+$. ${}^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 12.06 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.19 (m, 5H), 5.54 (bs, 2H), 4.57 (d, 1H), 4.12 (bs, 1H), 2.40 (bs, 1H), 1.77-1.30 (bm, 8H).

【0464】

【化172】



10

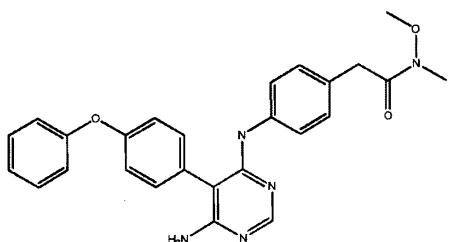
【0465】

(1R,3S)-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸 (A136)

(1R,3S)-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸は、(1R,3S)-3-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルから、方法CCを使用して調製された(71%収率)。MS: m/z = 405 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 11.99 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.26 -7.13 (bm, 6H), 6.48 (bs, 2H), 6.10 (bs, 1H), 4.07-4.01 (bm, 1H), 2.32-2.26 (bm, 1H), 1.84-1.71 (bm, 3H), 1.40-1.10 (bm, 5H).

【0466】

【化173】



30

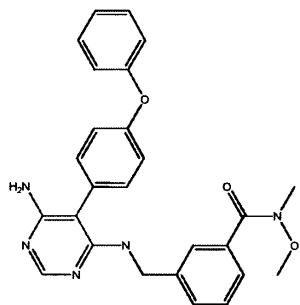
【0467】

(4-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-フェニル)-N-メトキシ-N-メチル-アセトアミド (A137)

(4-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-フェニル)-N-メトキシ-N-メチル-アセトアミドは、(4-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-フェニル)-酢酸から、方法DDを使用して調製された((51%収率))。MS: m/z = 456 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.05 (s, 1H), 7.45 (t, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.16 (d, 5H), 7.09 (d, 2H), 5.76 (bs, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.10 (s, 3H).

【0468】

【化174】



10

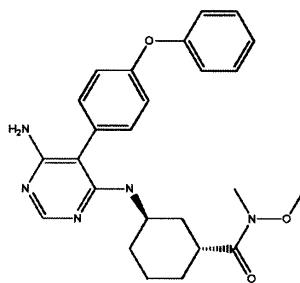
【0469】

3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - N - メトキシ - N - メチル - ベンズアミド (A 138)

3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - N - メトキシ - N - メチル - ベンズアミドは、3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - 安息香酸から、方法 D D を使用して調製された (50 % 収率)。MS : m/z = 456 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.96 (s, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.36 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.11 (t, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.23 (s, 3H).

【0470】

【化175】



30

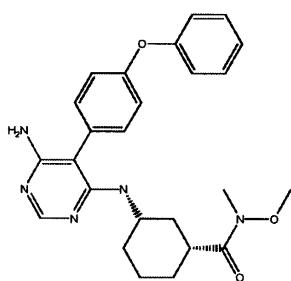
【0471】

(1S, 3S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メトキシ - メチル - アミド (A 139)

(1S, 3S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メトキシ - メチル - アミドは、(1S, 3S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸方法 D D を使用して調製された (43 % 収率)。MS : m/z = 448 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.98 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.20 (t, 3H), 7.11 (d, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.61 (bs, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.74-1.19 (bm, 10H).

【0472】

【化176】



10

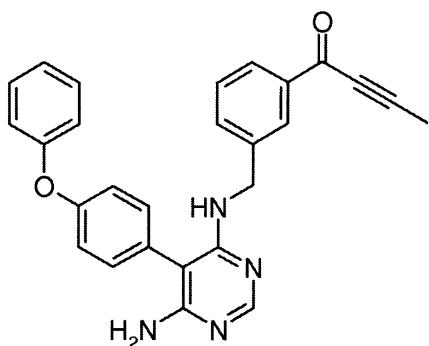
【0473】

(1R,3S)-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸メトキシ-メチル-アミド (A140)
 (1R,3S)-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸メトキシ-メチル-アミドは、(1R,3S)-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-シクロヘキサンカルボン酸方法DDを使用して調製された(84%収率)。MS: m/z = 448 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.96 (s, 4H), 7.45 (t, 2H), 7.22-7.09 (m, 5H), 5.46 (bs, 2H), 3.99 (bs, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.80-1.64 (bm, 3H), 1.61 (bd, 1H), 1.38-1.09 (bm, 4H).

20

【0474】

【化177】



30

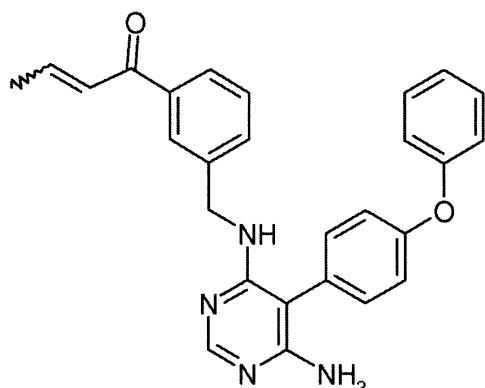
【0475】

1-((3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル)-フェニル)-ブチ-2-イン-1-オン (A141)
 1-((3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル)-フェニル)-ブチ-2-イン-1-オンは、3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)-ピリミジン-4-イルアミノ)-メチル)-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミドから、方法FFを使用して調製された(13%収率)。MS: m/z = 435 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H), 7.97 (t, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (t, 3H), 7.14 (d, 2H), 7.00 (bs, 2H), 4.46 (d, 2H), 2.20 (s, 3H).

40

【0476】

【化178】



10

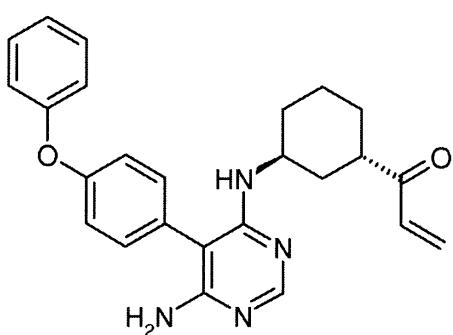
【0477】

1 - ((3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - フェニル) - プテ - 2 - エン - 1 - オン (A 142)

1 - ((3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - フェニル) - プテ - 2 - エン - 1 - オンは、 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - メチル) - N - メトキシ - N - メチル - ベンズアミドから、 方法 E E を使用して調製された (20 % 収率) 。 MS : m/z = 437 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 7.86 (bt, 2H), 7.56-7.43 (m, 5H), 7.34 (d, 2H), 7.22-7.08 (m, 6H), 7.01 (m, 3H), 4.65 (d, 2H), 1.98 (d, 3H) .

【0478】

【化179】



30

【0479】

1 - ((1 S , 3 S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキシリル) - プロペノン (A 143)

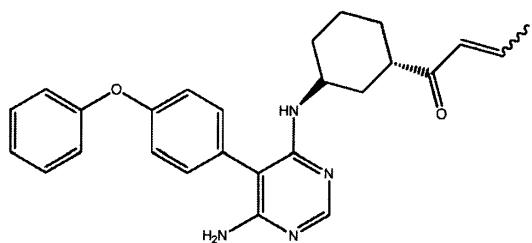
1 - ((1 S , 3 S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキシリル) - プロペノンは、 (1 S , 3 S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メトキシ - メチル - アミドから、 方法 G G を使用して調製された (24 % 収率) 。 MS : m/z = 415 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.21-7.13 (m, 5H), 6.91 (bs, 2H), 6.56 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.28 (bs, 1H), 3.00 (t, 1H), 1.85-1.38 (bm, 9H) .

【0480】

40

50

【化180】



10

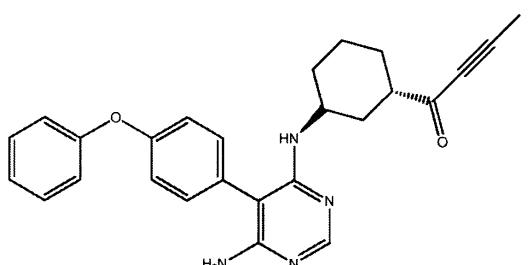
【0481】

1 - ((1 S , 3 S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキシリ) - ブテ - 2 - エン - 1 - オン (A 144)
 1 - ((1 S , 3 S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキシリ) - ブテ - 2 - エン - 1 - オンは、(1 S , 3 S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メトキシ - メチル - アミドから、方法 E E を使用して調製された (35 % 収率) 。 MS : m/z = 429 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.35 (s , 1H) , 7.47 (t , 2H) , 7.32 (d , 2H) , 7.23-7.13 (m , 5H) , 6.94 (bs , 2H) , 6.84 (m , 1H) , 6.28 /6.32 (s , 1H) , 6.24 (bs , 1H) , 4.29 (bs , 1H) , 2.90 (t , 1H) , 1.87 (d , 3H) , 1.49-1.35 (m , 8H) .

20

【0482】

【化181】



30

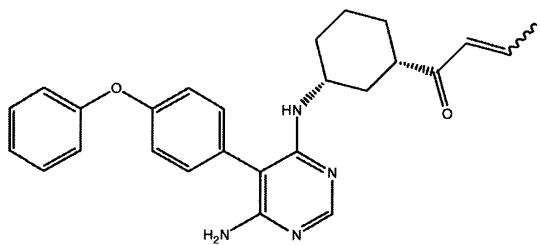
【0483】

1 - ((1 S , 3 S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキシリ) - ブチ - 2 - イン - 1 - オン (A 145)
 1 - ((1 S , 3 S) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキシリ) - ブチ - 2 - イン - 1 - オンは、(1 S , 3 S) - 3 - (6 - A = アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メトキシ - メチル - アミドから、方法 F F を使用して調製された (44 % 収率) 。 MS : m/z = 427 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.35 (s , 1H) , 7.48 (t , 2H) , 7.30 (d , 2H) , 7.23-7.13 (bm , 5H) , 6.91 (bs , 2H) , 6.36 (bs , 1H) , 4.16 (bs , 1H) , 2.75 (t , 1H) , 2.08-1.25 (bm , 12H) .

40

【0484】

【化182】



10

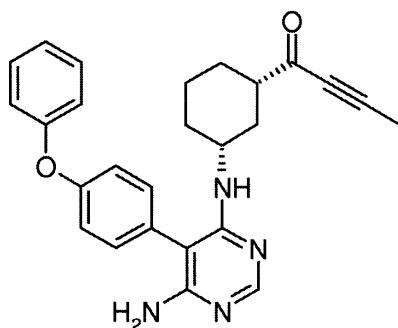
【0485】

1 - ((1S, 3R) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキシリル) - ブテ - 2 - エン - 1 - オン (A146)
 1 - ((1S, 3R) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキシリル) - ブテ - 2 - エン - 1 - オンは、(1S, 3R) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メトキシ - メチル - アミドから、方法EEを使用して調製された(23%収率)。MS: m/z = 429 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.47-7.13 (m, 6H), 6.90-6.85 (bm, 3H), 6.68 (bd, 1H), 6.22 (ss, 1H), 4.11 (bs, 1H), 2.79 (bm, 1H), 1.88 (d, 3H), 1.74 (bs, 4H), 1.46-1.00 (bm, 5H).

20

【0486】

【化183】



30

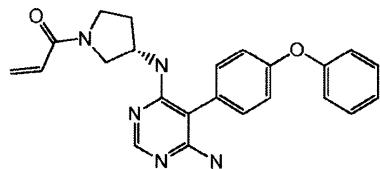
【0487】

1 - ((1S, 3R) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキシリル) - ブチ - 2 - イン - 1 - オン (A147)
 1 - ((1S, 3R) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキシリル) - ブチ - 2 - イン - 1 - オンは、(1S, 3R) - 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - シクロヘキサンカルボン酸メトキシ - メチル - アミドから、方法FFを使用して調製された(31%収率)。MS: m/z = 427 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.35 (s, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.22 (t, 3H), 7.17 (m, 4H), 6.92 (bs, 2H), 6.67 (d, 1H), 4.09 (bs, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.95 (bm, 2H), 1.79-1.70 (bm, 2H), 1.44-1.25 (bm, 3H), 1.08-1.14 (bm, 1H).

40

【0488】

【化184】



【0489】

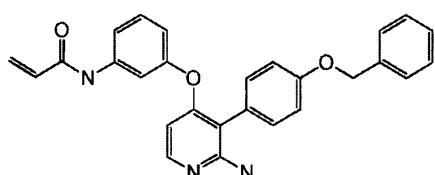
10

(S)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン (A148)
 (S)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(S)-tert-ブチル3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、DおよびFを使用して調製された。HPLC: 100 %. MS: m/z = 402 [M+H]⁺.

【0490】

【化185】

20



【0491】

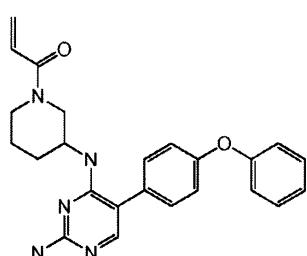
N-(3-((2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド (A149)
 N-(3-((2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミドは、4-クロロ-3-ヨードピリジン-2-アミン、3-アミノフェノール、(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法A、C、およびFを使用して調製された。HPLC: 100 %. MS: m/z = 438 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D6) 10.36 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47-7.32 (m, 11H), 7.16 (d, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.13 (s, 2H).

30

【0492】

【化186】

40



【0493】

1-(3-((2-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)

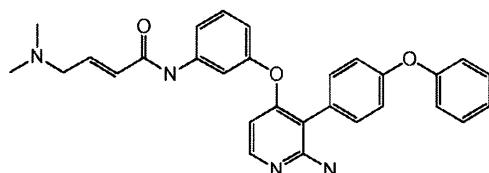
50

アミノ)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン (A 150)
 1-(3-((2-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オンは、5-ブロモ-4-クロロピリミジン-2-アミン、tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、DおよびFを使用して調製された。HPLC: 97 %. MS: m/z = 416 [M+H]⁺.

【0494】

【化187】

10



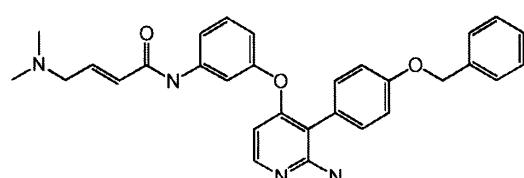
【0495】

(E)-N-(3-((2-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミド (A 151)
 (E)-N-(3-((2-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミドは、4-クロロ-3-ヨードピリジン-2-アミン、3-アミノフェノール、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、方法A、C、およびEを使用して調製された。HPLC: 100 %. MS: m/z = 481 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D6) 10.51 (s, 1H), 9.88 (broad s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 8H), 7.17 (t, 1H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 3.93 (d, 2H), 2.79 (s, 6H).

【0496】

【化188】

20



【0497】

(E)-N-(3-((2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミド (A 152)

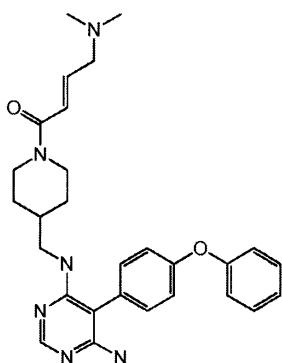
30

(E)-N-(3-((2-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミドは、4-クロロ-3-ヨードピリジン-2-アミン、3-アミノフェノール、(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ボロン酸、および(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、方法A、C、およびEを使用して調製された。HPLC: 100 %. MS: m/z = 495 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D6) 10.51 (s, 1H), 9.90 (broad s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47-7.27 (m, 11H), 7.16 (d, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.93 (d, 2H), 2.79 (s, 6H).

【0498】

50

【化189】



10

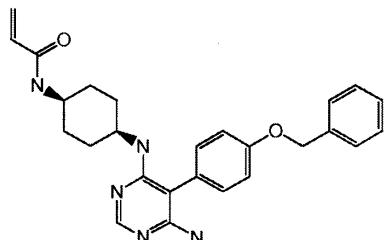
【0499】

(E)-1-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン-1-オン (A153)

(E)-1-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、*t* *e* *r* *t*-ブチル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、方法B、C、D、およびEを使用して調製された。HPLC: 100 %. MS: m/z = 487 [M+H]⁺. 20

【0500】

【化190】



30

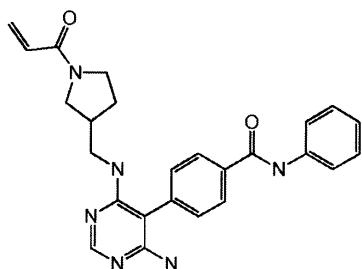
【0501】

N-シス-4-((6-アミノ-5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリ)アクリルアミド (A154)

N-シス-4-((6-アミノ-5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリ)アクリルアミドは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、*t* *e* *r* *t*-ブチル-(シス-4-アミノシクロヘキシリ)カルバメート、(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC: 99 %. MS: m/z = 444 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D6) 8.33 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.25 (s, 4H), 6.81 (broad s, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.79 (broad s, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 1.56 (s, 8H). 40

【0502】

【化191】



10

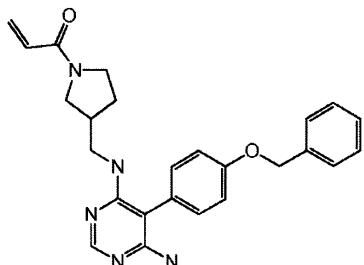
【0503】

4 - (4 - (((1 - アクリロイルピロリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - フェニルベンズアミド (A 155)

4 - (4 - (((1 - アクリロイルピロリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - フェニルベンズアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、*t e r t* - ブチル 3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、N - フェニル - 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) ベンズアミド、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 443 [M+H]⁺. 20

【0504】

【化192】



30

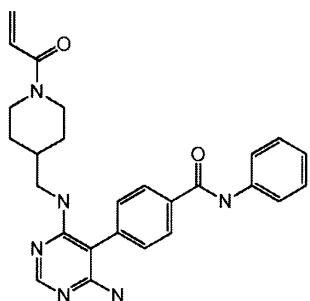
【0505】

1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 156)

1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、*t e r t* - ブチル 3 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - (ベンジルオキシ) フェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC: 97 %. MS : m/z = 430 [M+H]⁺. 40

【0506】

【化 1 9 3】



10

【 0 5 0 7 】

4 - (4 - (((1 - アクリロイルペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - フェニルベンズアミド (A 157)

4 - (4 - (((1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - フェニルベンズアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 N - フェニル - 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) ベンズアミド、および塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、 D および F を使用して調製された。 HPLC: 99 %. MS : m/z = 457 [M+H]⁺.

20

【 0508 】

【化 1 9 4】



30

(0 5 0 9)

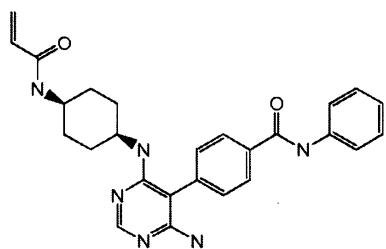
N - (3 - ((2 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) - 4 - フルオロフェニル) アクリルアミド (A 158)

N - (3 - ((2 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) - 4 - フルオロフェニル) アクリルアミドは、 4 - クロロ - 3 - ヨードピリジン - 2 - アミン、 5 - アミノ - 2 - フルオロフェノール、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、 および塩化アクリロイルから、方法 A、 C、 および F を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 442 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D6) 10.35 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.45-7.38 (m, 6H), 7.21-7.10 (m, 6H), 6.41-6.36 (m, 2H), 6.26 (d, 1H), 5.79 (d, 1H).

48

【 0 5 1 0 】

【化195】



10

【0511】

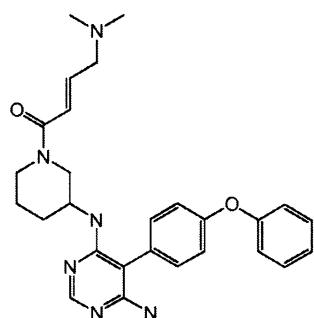
4 - (4 - ((シス - 4 - アクリルアミドシクロヘキシル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - フェニルベンズアミド (A 159)

4 - (4 - ((シス - 4 - アクリルアミドシクロヘキシル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - フェニルベンズアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、*t e r t* - ブチル - (シス - 4 - アミノシクロヘキシル) カルバメート、N - フェニル - 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) ベンズアミド、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および E を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 457 [M+H]⁺.

20

【0512】

【化196】



30

【0513】

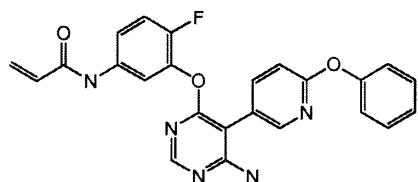
(E) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エン - 1 - オン (A 160)

(E) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、*t e r t* - ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および (E) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エン酸塩酸塩から、方法 B、C、D、および E を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 473 [M+H]⁺.

40

【0514】

【化197】



10

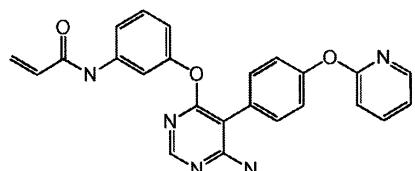
【0515】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (6 - フェノキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 4 - フルオロフェニル) アクリルアミド (A 161)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (6 - フェノキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 4 - フルオロフェニル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、5 - アミノ - 2 - フルオロフェノール、2 - フェノキシ - 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、および塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、および F を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 444 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D6) 10.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.21-6.91 (m, 5H), 6.70 (br oad s, 2H), 6.31 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.69 (d, 1H). 20

【0516】

【化198】



30

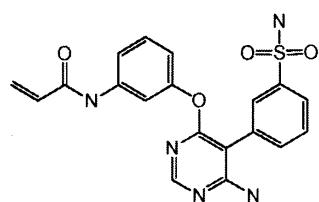
【0517】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 162)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、3 - アミノフェノール、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) ピリジン、および塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、および F を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 426 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D6) 10.22 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.58 (broad s, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H). 40

【0518】

【化199】



10

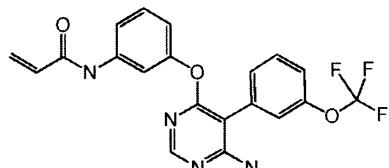
【0519】

N - ((6 - アミノ - 5 - (3 - スルファモイルフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 163)

N - ((6 - アミノ - 5 - (3 - スルファモイルフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 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) ベンゼンスルホニアミド、 および 塩化アクリロイルから、 方法 A 、 C 、 および F を使用して調製された。 HPLC: 98 %. MS : m/z = 412 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) 10.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 3H), 7.23 (t, 1H), 6.77-6.52 (m, 3H), 6.34 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.70 (d, 1H).

【0520】

【化200】



30

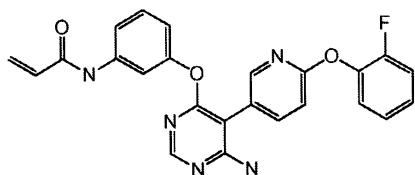
【0521】

N - ((6 - アミノ - 5 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 164)

N - ((6 - アミノ - 5 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸、 および 塩化アクリロイルから、 方法 A 、 C 、 および F を使用して調製された。 HPLC: 100 %. MS : m/z = 417 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) 10.22 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.28 (t, 1H), 6.95-6.55 (m, 3H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H).

【0522】

【化201】



【0523】

10

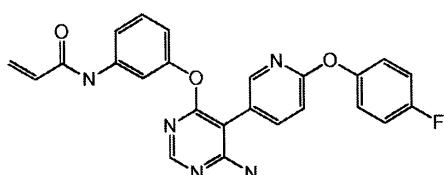
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (6 - (2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 1 6 5)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (6 - (2 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 2 - (2 - フルオロフェノキシ) - 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、および塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、および F を使用して調製された。HPLC: 99 % . MS : m/z = 444 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (DMSO-D6) 10.16 (s , 1H) , 8.07 (s , 1H) , 8.02 (s , 1H) , 7.84 (d , 1H) , 7.42 (s , 1H) , 7.32-7.15 (m , 7H) , 6.86-6.60 (m , 3H) , 6.34 (dd , 1H) , 6.18 (d , 1H) , 5.69 (d , 1H) .

20

【0524】

【化202】



30

【0525】

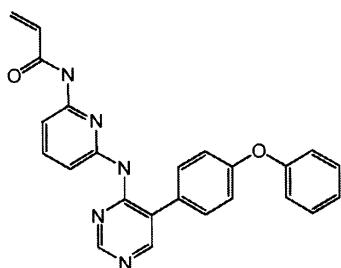
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (6 - (4 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 1 6 6)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (6 - (4 - フルオロフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 2 - (4 - フルオロフェノキシ) - 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、および塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、および F を使用して調製された。HPLC: 99 % . MS : m/z = 444 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (DMSO-D6) 10.17 (s , 1H) , 8.09 (d , 1H) , 8.03 (s , 1H) , 7.82 (d , 1H) , 7.43 (s , 1H) , 7.30 (d , 1H) , 7.25-7.15 (m , 6H) , 7.07 (d , 1H) , 6.92-6.58 (m , 3H) , 6.34 (dd , 1H) , 6.18 (d , 1H) , 5.70 (d , 1H) .

40

【0526】

【化203】



10

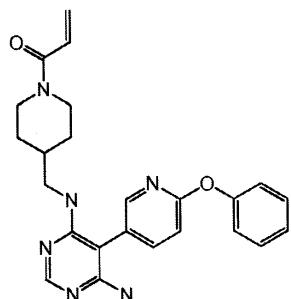
【0527】

N - (6 - ((5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) アクリルアミド M S C 2 3 7 5 0 2 2 (A 1 6 7)

N - (6 - ((5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) アクリルアミドは、5 - プロモ - 4 - クロロピリミジン、ピリジン - 2 , 6 - ジアミン、(4 - フエノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 H 、 C 、および F を使用して調製された。HPLC: 97 %. MS : m/z = 410 [M+H]⁺. ¹H-N MR (DMSO-D6) 10.43 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (broad s, 1H), 7 .85-7.73 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.47 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.70 (d, 1H).

【0528】

【化204】



30

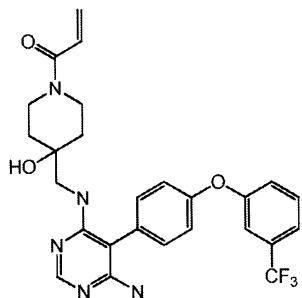
【0529】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (6 - フエノキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 1 6 8)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (6 - フエノキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - フエノキシ - 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、および塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、 D 、および F を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 431 [M+H]⁺.

【0530】

【化205】



10

【0531】

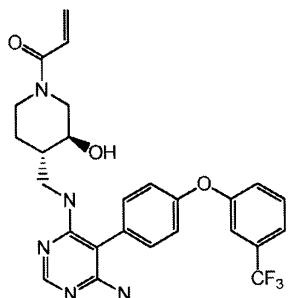
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 169)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、 D 、および F を使用して調製された。 HPLC: 99% . MS : m/z = 514 [M+H]⁺ . ¹H NMR (500 MHz, dmso) 7.88 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d d, J = 6.5, 4.6 Hz, 2H), 7.14 (t, 2H), 6.71 (dd, 10.5 Hz, 1H), 5.99 (dd, 1H), 5.63 - 5.52 (m, 3H), 5.15 (t, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 2.96 (t, 1H), 1.40 - 1.20 (m, 5H), 0.79 (t, 1H).

【0532】

【化206】

30



40

【0533】

1 - ((3 S , 4 S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 170)

1 - ((3 S , 4 S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - (トリフォルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 (3 S , 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) - 3 - ヒドロキシ

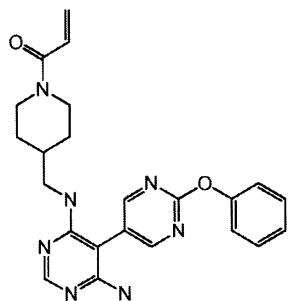
50

ピペリジン - 1 - カルボキシレート、(4 - (3 - トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC: 100%. MS: m/z = 514 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.79 - 6.69 (m, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.69 - 5.57 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.39 (bs, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 3.93 (t, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 2H), 3.16 - 2.99 (m, 1H), 2.86 (dt, 1H), 2.61 (t, 1H), 2.34 (t, 1H), 1.60 (bs, 2H), 1.13 - 0.96 (m, 1H).

【0534】

【化207】

10



20

【0535】

1 - (4 - ((6 - アミノ - 2' - フェノキシ - [5, 5' - ビピリミジン] - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A171)

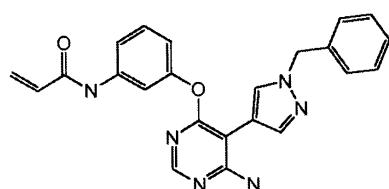
1 - (4 - ((6 - アミノ - 2' - フェノキシ - [5, 5' - ビピリミジン] - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5, 6 - デクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 4 - (アミノメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - フェノキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリミジン、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、およびFを使用して調製された。MS: m/z = 432 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.37 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 3H), 6.76 (d, 1H), 6.10 - 5.97 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.62 (dd, 1H), 4.35 (d, 1H), 3.99 (d, 1H), 3.10 (t, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.02 - 0.83 (m, 2H).

30

【0536】

【化208】

40



【0537】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 4 - イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド (A172)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリ

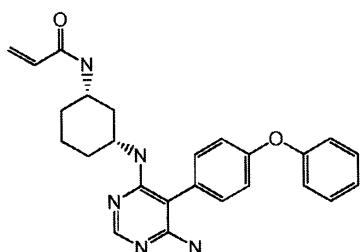
50

ミジン - 4 - イル)オキシ)フェニル)アクリルアミドは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、3 - アミノフェノール、1 - ベンジル - 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) - 1H - ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法 A、C、および F を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 413 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-D₆) 10.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.29-7.20 (m, 6H), 6.99-6.64 (m, 3H), 6.34 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.30 (s, 2H).

【0538】

【化209】

10



【0539】

20

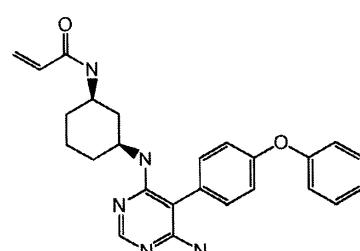
N - ((1S, 3R) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) アクリルアミド (A173)

N - ((1S, 3R) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) アクリルアミドは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル(シス - 3 - アミノシクロヘキシリル)カルバメート、(4 - フェノキシフェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、F およびキラル分離を使用して調製された。HPLC: 95 %. MS : m/z = 430 [M+H]⁺.

【0540】

【化210】

30



【0541】

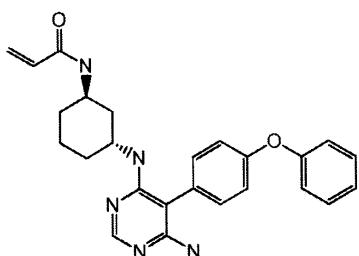
40

N - ((1R, 3S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) アクリルアミド (A174)

N - ((1R, 3S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) アクリルアミドは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル(シス - 3 - アミノシクロヘキシリル)カルバメート、(4 - フェノキシフェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、F およびキラル分離を使用して調製された。HPLC: 98 %. MS : m/z = 430 [M+H]⁺.

【0542】

【化211】



10

【0543】

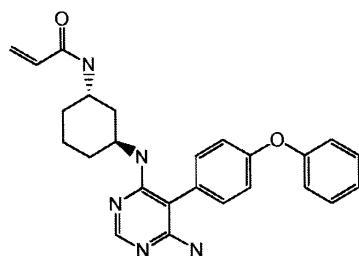
N - ((1R, 3R) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) アクリルアミド (A175)

N - ((1R, 3R) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) アクリルアミドは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル(トランス - 3 - アミノシクロヘキシリル)カルバメート、(4 - フェノキシフェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、Fおよびキラル分離を使用して調製された。HPLC: 98 %. MS : m/z = 430 [M+H]⁺.

20

【0544】

【化212】



30

【0545】

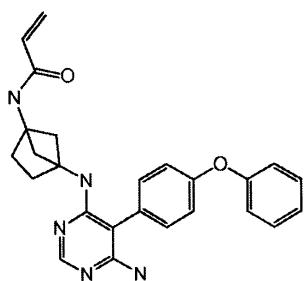
N - ((1S, 3S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) アクリルアミド (A176)

N - ((1S, 3S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) アクリルアミドは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル(トランス - 3 - アミノシクロヘキシリル)カルバメート、(4 - フェノキシフェニル)ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、Fおよびキラル分離を使用して調製された。HPLC: 97 %. MS : m/z = 430 [M+H]⁺.

40

【0546】

【化213】



10

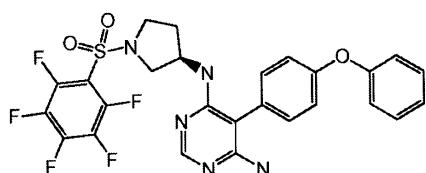
【0547】

N - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 1 - イル) アクリルアミド (A 177)

N - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 1 - イル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 ベンジル (4 - アミノビシクロ [2 . 1 . 1] ヘキサン - 1 - イル) カルバメート塩酸塩、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、 および 塩化アクリロイルから、 方法 B 、 C 、 水素化、 および F を使用して調製された。 HPLC: 100 % . MS : m/z = 428 [M+H]⁺ . ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.27-7.12 (m, 8H), 6.85 (broad s, 2H), 6.18 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.54 (d, 1H), 1.99-1.94 (m, 4H), 1.85-1.81 (m, 4H).

【0548】

【化214】



30

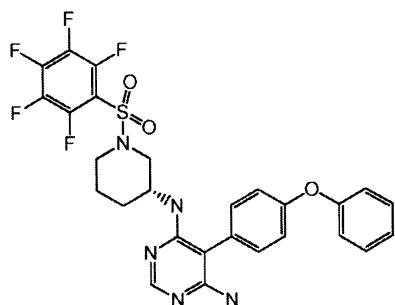
【0549】

(R) - N 4 - (1 - ((ペルフルオロフェニル) スルホニル) ピロリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン (A 178)

(R) - N 4 - (1 - ((ペルフルオロフェニル) スルホニル) ピロリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 (R) - t e r t - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、 および 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタフルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリドから、 方法 B 、 C 、 D 、 およびさらに最終工程でピリジンを使用して調製された。 HPLC: 99 % . MS : m/z = 578 [M+H]⁺ .

【0550】

【化215】



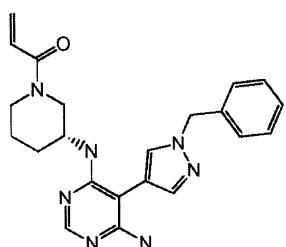
【0551】

(R)-N4-((1-((ペルフルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-3-イル)-5-((4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミン (A179)

(R)-N4-((1-((ペルフルオロフェニル)スルホニル)ピペリジン-3-イル)-5-((4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(R)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート、(4-フェノキシフェニル)ボロン酸、および2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリドから、方法B、C、D、およびさらに最終工程でピリジンを使用して調製された。HPLC: 96 %. MS: m/z = 592 [M+H]⁺.

【0552】

【化216】



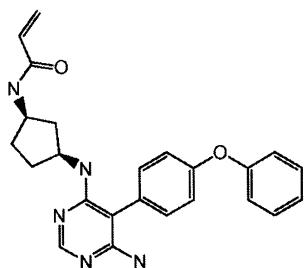
【0553】

(R)-1-((3-((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン (A180)

(R)-1-((3-((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(R)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート、1-ベンジル-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)-1H-ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法B、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC: 100 %. MS: m/z = 404 [M+H]⁺.

【0554】

【化217】



10

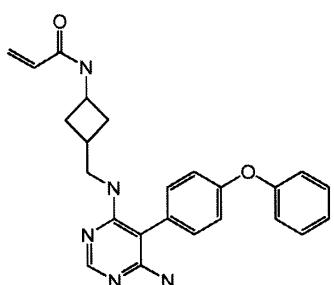
【0555】

N - (シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロペンチル) アクリルアミド (A 181)

N - (シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロペンチル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル (シス - 3 - アミノシクロペンチル) カルバメート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC: 98 %. MS : m/z = 416 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.36 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.28-7.12 (m, 7H), 7.07-6.82 (m, 3H), 6.15 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 4.43 (broad s, 1H), 3.96 (sextet, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.68-1.43 (m, 3H).

【0556】

【化218】



30

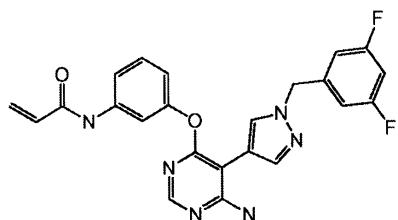
【0557】

N - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) シクロブチル) アクリルアミド (A 182)

N - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) シクロブチル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル (3 - (アミノメチル) シクロブチル) カルバメート、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 416 [M+H]⁺.

【0558】

【化219】



10

【0559】

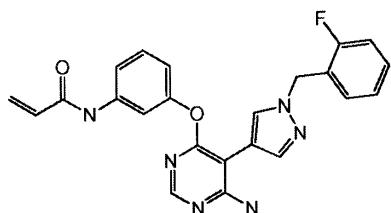
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 183)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、3 - アミノフェノール、1 - (3 , 5 - ジフルオロベンジル) - 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) - 1 H - ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法A、C、およびFを使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 449 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.14-6.78 (m, 5H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.42 (s, 2H).

20

【0560】

【化220】



30

【0561】

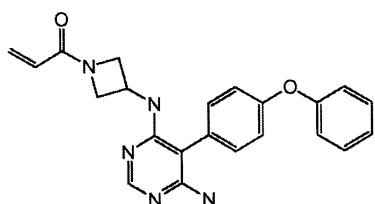
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 184)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (2 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、3 - アミノフェノール、1 - (2 - フルオロベンジル) - 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) - 1 H - ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法A、C、およびFを使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 431 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.17 (m, 6H), 6.82-6.65 (m, 3H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.43 (s, 2H).

40

【0562】

【化221】



10

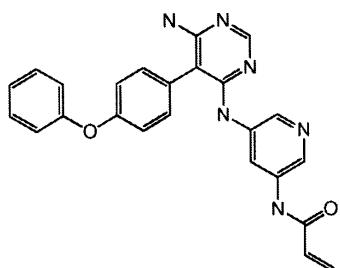
【0563】

1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) アゼチジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 185)

1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) アゼチジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、 C、 D、および F を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 388 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.30-7.13 (m, 8H), 6.83 (broad s, 1.5H), 6.28 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.66 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.44 (t, 1H), 1.12 (q, 2H), 3.87 (m, 1H). 20

【0564】

【化222】



30

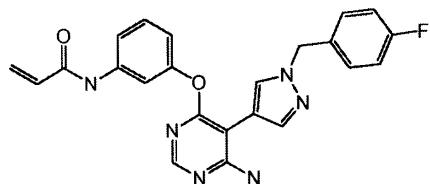
【0565】

N - (5 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (A 186)

N - (5 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、ピリジン - 3 , 5 - ジアミン、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 J、 C、および F を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 425 [M+H]⁺. 40

【0566】

【化223】



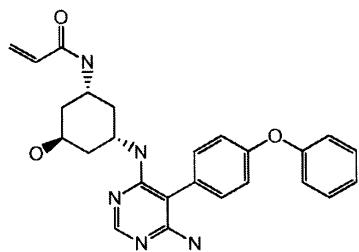
10

【0567】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 187)
 N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 1 - (4 - フルオロベンジル) - 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) - 1 H - ピラゾール、 および塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、 および F を使用して調製された。HPLC: 99 %. MS : m/z = 431 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.17 (t, 2H), 6.95-6.68 (m, 2.5H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.36 (s, 2H).

【0568】

【化224】



30

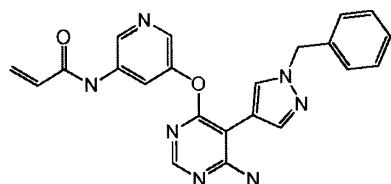
【0569】

N - ((1 R , 3 S , 5 R) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - ヒドロキシシクロヘキシリル) アクリルアミド (ラセミ体) (A 188)

N - ((1 R , 3 S , 5 R) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - ヒドロキシシクロヘキシリル) アクリルアミド (ラセミ体) は、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 (1 R , 3 S , 5 r) - 5 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロヘキサン - 1 , 3 - ジアミンジヒドロクロリド (ラセミ体) 、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、 および塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、 T B A F による脱保護、 および F を使用して調製された。HPLC: 97 %. MS : m/z = 446 [M+H]⁺.

【0570】

【化225】



10

【0571】

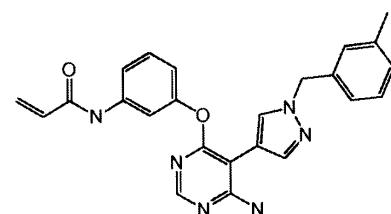
N - (5 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (A 189)

N - (5 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 5 - アミノピリジン - 3 - オールジヒドロクロロリド、 1 - ベンジル - 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) - 1 H - ピラゾール、 および塩化アクリロイルから、 方法 A 、 C 、 および F を使用して調製された。 HPLC: 77 %. MS : m/z = 414 [M+H]⁺.

【0572】

20

【化226】



30

【0573】

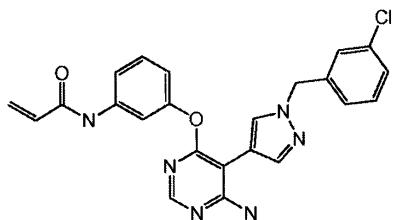
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - メチルベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 190)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - メチルベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 1 - (3 - メチルベンジル) - 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) - 1 H - ピラゾール、 および塩化アクリロイルから、 方法 A 、 C 、 および F を使用して調製された。 HPLC: 100 %. MS : m/z = 427 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.82-6.63 (m, 2.7H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

40

【0574】

【化 2 2 7】



10

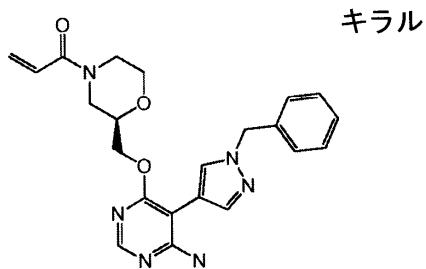
【 0 5 7 5 】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - クロロベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 191)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - クロロベンジル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 1 - (3 - クロロベンジル) - 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) - 1H - ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、および F を使用して調製された。 HPLC: 99 %. MS : $m/z = 447$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.21(s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42-7.26 (m, 6H), 6.96-6.65 (m, 2.6H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.39 (s, 2H). 20

【 0 5 7 6 】

【化 2 2 8】



30

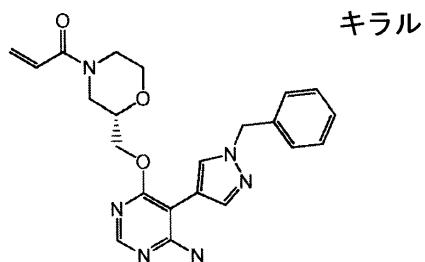
【 0 5 7 7 】

(R) - 1 - (2 - (((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) モルホリノ) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 192)

(R)-1-(2-(((6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)モルホリノ)プロプ-2-エン-1-オノは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(R)-tert-ブチル2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレート、1-ベンジル-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)-1H-ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法A、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC: 99%. MS: m/z = 421 [M+H]⁺.

【 0 5 7 8 】

【化229】



10

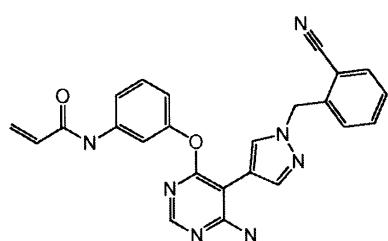
【0579】

(S)-1-[2-[(6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ]メチル]モルホリノ)プロプ-2-エン-1-オン (A193)

(S)-1-[2-[(6-アミノ-5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ]メチル]モルホリノ)プロプ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(S)-tert-ブチル2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-カルボキシレート、1-ベンジル-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)-1H-ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法A、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC: 10 0 %. MS: m/z = 421 [M+H]⁺.

【0580】

【化230】



30

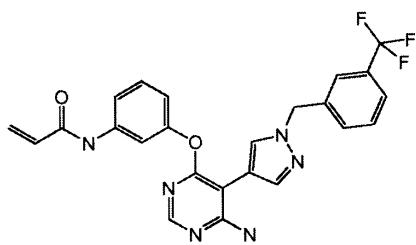
【0581】

N-[(3-[(6-アミノ-5-(1-(2-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ]フェニル)アクリルアミド (A194)

N-[(3-[(6-アミノ-5-(1-(2-シアノベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-4-イル)オキシ]フェニル)アクリルアミドは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、3-アミノフェノール、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)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル]ベンゾニトリル、および塩化アクリロイルから、方法A、C、およびFを使用して調製された。HPLC: 96 %. MS: m/z = 438 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.21 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.54-7.29 (m, 5H), 6.81 (d, 1H), 6.66 (broad s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.59 (s, 2H).

【0582】

【化231】



10

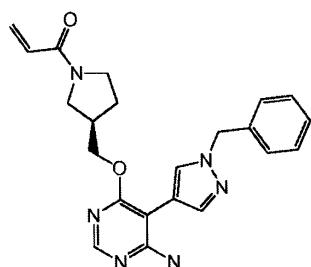
【0583】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - (トリフォルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 1 9 5)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - (トリフォルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、3 - アミノフェノール、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) - 1 - (3 - (トリフォルオロメチル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法 A 20 、C、およびFを使用して調製された。HPLC: 98 %. MS : m/z = 481 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DM SO-d₆) 10.20 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75-7.29 (m, 8H), 6.93-6.58 (m, 3H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.49 (s, 2H).

【0584】

【化232】



30

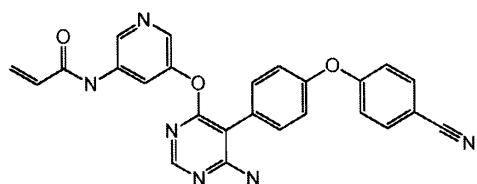
【0585】

(R) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 1 9 6)

(R) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、5 - ブロモ - 6 - クロロピリミジン - 4 - アミン、(R) - t e r t - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、1 - ベンジル - 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) - 1 H - ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、 D 、およびFを使用して調製された。HPLC: 99 %. MS : m/z = 405 [M+H]⁺.

【0586】

【化233】



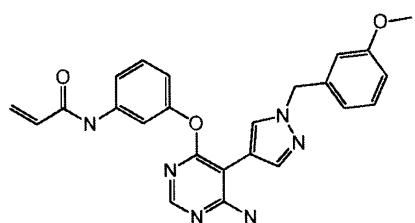
【0587】

N - (5 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (4 - シアノフェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) アクリルアミド (A 197)

N - (5 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (4 - シアノフェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) ピリジン - 3 - イル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 5 - アミノピリジン - 3 - オールジヒドロクロリド、 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) ベンゾニトリル、 および塩化アクリロイルから、 方法 A 、 C 、 および F を使用して調製された。HPLC: 98 %. MS : m/z = 452 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.48 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.97 (t, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.23 (t, 4H), 6.43 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.83 (d, 1H).

【0588】

【化234】



【0589】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 198)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 1 - (3 - メトキシベンジル) - 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) - 1 H - ピラゾール、 および塩化アクリロイルから、 方法 A 、 C 、 および F を使用して調製された。HPLC: 99 %. MS : m/z = 443 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 6.87-6.79 (m, 4H), 6.63 (broad s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

【0590】

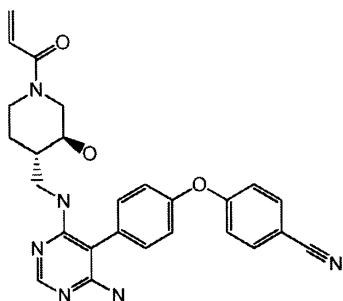
10

20

30

40

【化235】



10

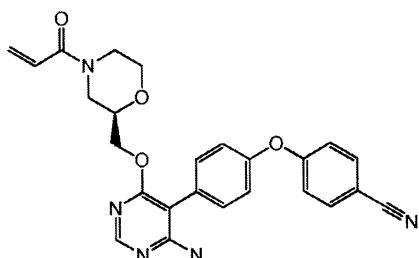
【0591】

4 - (4 - (4 - (((3 S , 4 S) - 1 - アクリロイル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フエノキシ) ベンゾニトリル (A 1 9 9)

4 - (4 - (4 - (((3 S , 4 S) - 1 - アクリロイル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フエノキシ) ベンゾニトリル (ラセミ体) は、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 (3 S , 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (ラセミ体) 、 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) フエノキシ) ベンゾニトリル、 および 塩化アクリロイルから、 方法 B 、 C 、 D 、 および F を使用して調製された。 HPLC: 100 %. MS : m/z = 471 [M+H]⁺.

【0592】

【化236】



30

【0593】

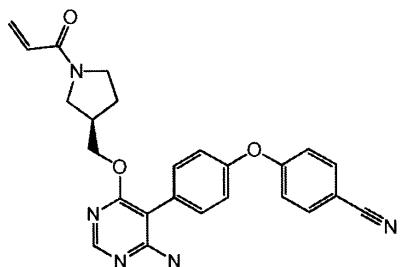
(R) - 4 - (4 - (4 - ((4 - アクリロイルモルホリン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フエノキシ) ベンゾニトリル (A 2 0 0)

(R) - 4 - (4 - (4 - ((4 - アクリロイルモルホリン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フエノキシ) ベンゾニトリルは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 (R) - t e r t - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート、 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) フエノキシ) ベンゾニトリル、 および 塩化アクリロイルから、 方法 A 、 C 、 D 、 および F を使用して調製された。 HPLC: 99 %. MS : m/z = 458 [M+H]⁺

40

【0594】

【化 2 3 7】



10

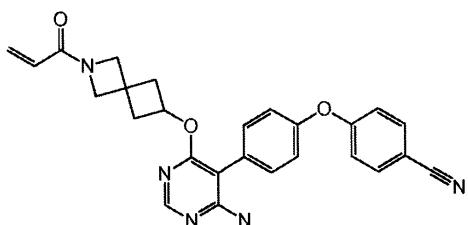
【 0 5 9 5 】

(R) - 4 - (4 - (4 - ((1 - アクリロイルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フェノキシ) ベンゾニトリル (A 2 0 1)

(R)-4-(4-((1-アクリロイルピロリジン-3-イル)メトキシ)-6-アミノピリミジン-5-イル)フェノキシ)ベンゾニトリルは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(R)-tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート、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)フェノキシ)ベンゾニトリル、および塩化アクリロイルから、方法A、C、D、およびFを使用して調製された。HPLC: 99 %. MS: m/z = 442 [M+H]⁺

【 0 5 9 6 】

【化 2 3 8】



30

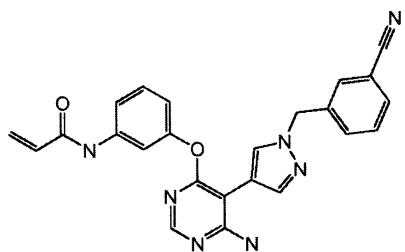
【 0 5 9 7 】

4 - (4 - (4 - ((2 - アクリロイル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) オキシ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フェノキシ) ベンゾニトリル (A 202)

4 - (4 - (4 - ((2 - アクリロイル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) オキシ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フェノキシ) ベンゾニトリルは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 tert - ブチル 6 - ヒドロキシ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、 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) フェノキシ) ベンゾニトリル、 および 塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、 D 、 および F を使用して調製された。 HPLC: 100 %. MS : m/z = 454 [M+H]⁺.

【 0 5 9 8 】

【化 2 3 9】



10

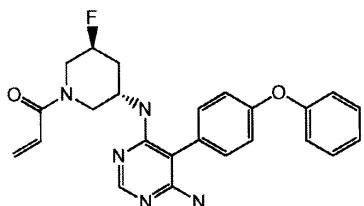
【 0 5 9 9 】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - シアノベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 2 0 3)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - シアノベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 3 - ((4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾニトリル、 および 塩化アクリロイルから、 方法 A、 C、 および F を使用して調製された。 HPLC: 100 %. MS : $m/z = 438$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 3H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.69 (broad s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.44 (s, 2H).

〔 0 6 0 0 〕

【化 2 4 0】



30

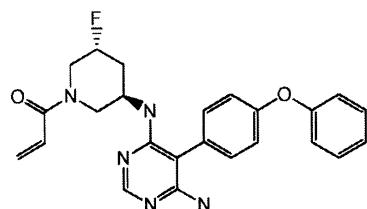
〔 0 6 0 1 〕

1 - ((3 S , 5 S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 0 4)

1 - ((3 S , 5 S) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 (3 S , 5 S) - 5 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 3 - アミン、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、水素化、および F を使用して調製された。HPLC: 97 %. MS : m/z = 434 [M+H]⁺.

【 0 6 0 2 】

【化241】



10

【0603】

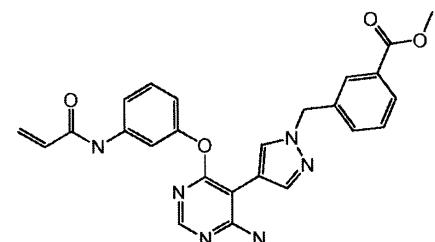
1 - ((3 R , 5 R) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 0 5)

1 - ((3 R , 5 R) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、(3 R , 5 R) - 5 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 3 - アミン、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、水素化、および F を使用して調製された。HPLC: 99 %. MS : m/z = 434 [M+H]⁺.

20

【0604】

【化242】



30

【0605】

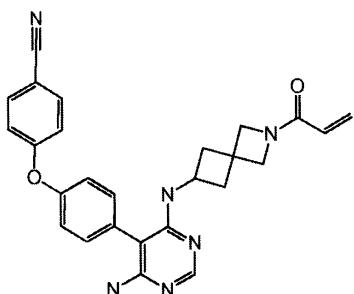
メチル 3 - ((4 - (4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾエート (A 2 0 6)

メチル 3 - ((4 - (4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾエートは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、3 - アミノフェノール、メチル 3 - ((4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾエート、および塩化アクリロイルから、方法 A 、 C 、および F を使用して調製された。HPLC: 94 %. MS : m/z = 471 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.65 (broad s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

40

【0606】

【化243】



10

【0607】

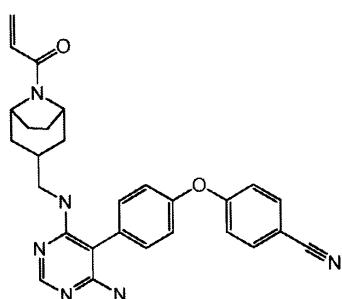
4 - (4 - (4 - ((2 - アクリロイル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フエノキシ) ベンゾニトリル (A 2 0 7)

4 - (4 - (4 - ((2 - アクリロイル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フエノキシ) ベンゾニトリルは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、*t e r t* - ブチル 6 - アミノ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート、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) フエノキシ) ベンゾニトリル、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および E を使用して調製された。HPLC: 98 %. MS : m/z = 453 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.29-7.23 (m, 6H), 6.31-6.22 (m, 1H), 6.07 (d, 1H), 5.67-5.46 (m, 4H), 4.40 (q, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H).

20

【0608】

【化244】



30

【0609】

4 - (4 - (4 - (((8 - アクリロイル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フエノキシ) ベンゾニトリル (A 2 0 8)

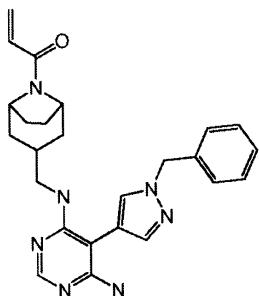
4 - (4 - (4 - (((8 - アクリロイル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) メチル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フエノキシ) ベンゾニトリルは、5 - ブロモ - 6 - クロロピリミジン - 4 - アミン、*t e r t* - ブチル 3 - (アミノメチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート、4 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フエノキシ) ベンゾニトリル、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC: 98 %. MS : m/z = 481 [M+H]⁺.

40

50

【0610】

【化245】



10

【0611】

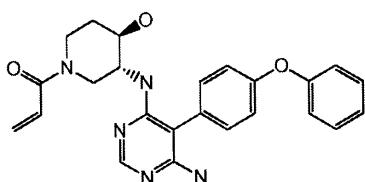
1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 0 9)

1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、5 - ブロモ - 6 - クロロピリミジン - 4 - アミン、tert - ブチル 3 - (アミノメチル) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート、1 - ベンジル - 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) - 1 H - ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、D、および F を使用して調製された。HPLC: 99 %. MS : m/z = 444 [M+H]⁺

20

【0612】

【化246】



30

【0613】

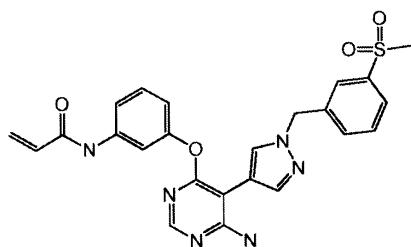
1 - ((3 R , 4 R) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (ラセミ体) (A 2 1 0)

1 - ((3 R , 4 R) - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (ラセミ体) は、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、(3 R , 4 R) - ベンジル 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (ラセミ体) 、(4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、方法 B、C、水素化、および F を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 432 [M+H]⁺.

40

【0614】

【化247】



10

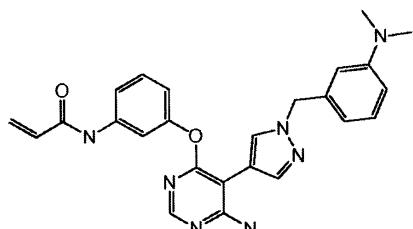
【0615】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - (メチルスルホニル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 211)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - (メチルスルホニル) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、3 - アミノフェノール、1 - (3 - (メチルスルホニル) ベンジル) - 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) - 1 H - ピラゾール、および塩化アクリロイルから、方法 A、C 20 および F を使用して調製された。HPLC: 83 %. MS : m/z = 456 [M+H]⁺.

【0616】

【化248】



30

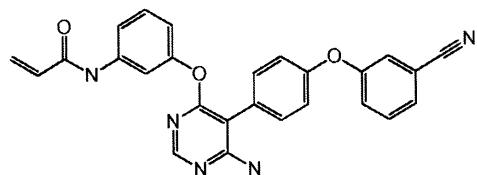
【0617】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - (ジメチルアミノ) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 212)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - (3 - (ジメチルアミノ) ベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、from 5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、3 - アミノフェノール、N, N - ジメチル - 3 - ((4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) アニリン、および塩化アクリロイルから、方法 A、C、および F を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : m/z = 456 [M+H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.64-6.56 (m, 5H), 6.42 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.83 (s, 6H).

【0618】

【化 2 4 9】



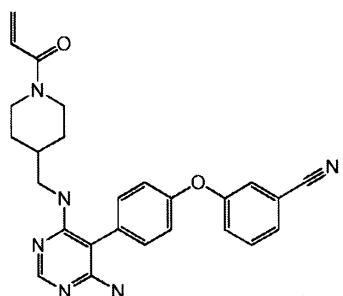
【 0 6 1 9 】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - シアノフェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 2 1 3)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - シアノフェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 3 - アミノフェノール、 3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) ベンゾニトリル、および塩化アクリロイルから、方法 A、C、および F を使用して調製された。HPLC: 98 %. MS : m/z = 450 [M + H]⁺. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.21 (s, 1H), 8.07 (s, 0.5H), 7.61-7.57 (m, 3.5H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.57 (broad s, 1.5H), 6.41 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H).

【 0 6 2 0 】

【化 250】



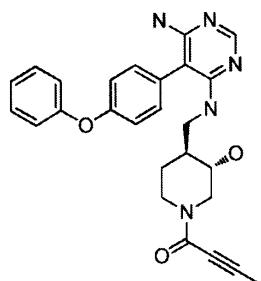
【 0 6 2 1 】

3 - (4 - (4 - (((1 - アクリロイルペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フェノキシ) ベンゾニトリル (A 214)

3 - (4 - (4 - (((1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) フェノキシ) ベンゾニトリルは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 3 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェノキシ) ベンゾニトリル、および塩化アクリロイルから、方法 B 、 C 、 D 、および F を使用して調製された。HPLC: 100 %. MS : $m/z = 455$ [M+H]⁺ . ¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.96 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 4H) , 6.78 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 5.58-5.42 (m, 3H), 4.36 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.96 (t, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.04-0.87 (m, 2H).

【 0 6 2 2 】

【化251】



10

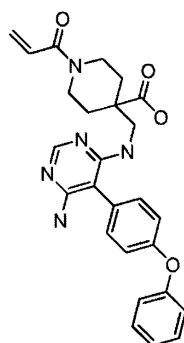
【0623】

1 - ((3S,4S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プチ - 2 - イン - 1 - オン (A215)

1 - ((3S,4S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) プチ - 2 - イン - 1 - オンは、5,6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、4 - フェノキシフェニルボロン酸、(3S,4S) - tert - ブチル4 - (アミノメチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートおよびブチ - 2 - ノイン酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率41.3%。¹H NMR (CD₃OD) 8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 4.28-4.48 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.0 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.20 (m, 1H). HPLC純度: 99%, MS: m/z=458[M+H]⁺

【0624】

【化252】



30

【0625】

1 - アクリロイル - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (A216)

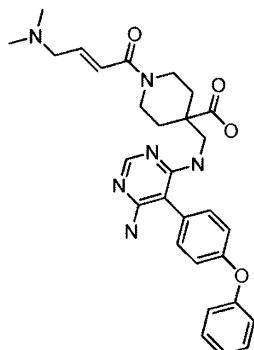
1 - アクリロイル - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸は、5,6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、4 - フェノキシフェニルボロン酸、4 - (アミノメチル) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸カルボキシレートおよびアクリル酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率35.9%。¹H NMR (CD₃OD) 8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 6.73 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.02 (t, 1H), 2.08 (t, 2H), 1.45 (m, 2H). HPLC純度: 94%, MS: m/z=474[M+H]⁺

40

50

【0626】

【化253】



10

【0627】

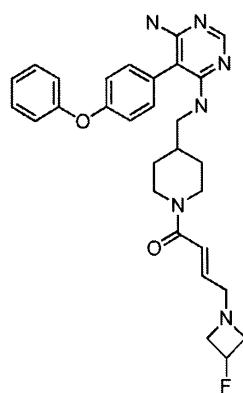
(E)-4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-1-(4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エノイル)ピペリジン-4-カルボン酸 (A217)

(E)-4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-1-(4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エノイル)ピペリジン-4-カルボン酸は、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、4-フェノキシフェニルボロン酸、4-(アミノメチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸カルボキシレートおよび(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率15.6%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 6.94 (d, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.08 (t, 1H), 2.08 (t, 2H), 1.49 (m, 2H). HPLC純度: 94%, MS: m/z=531[M+H]⁺

【0628】

【化254】

20



40

【0629】

(E)-1-((4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ブテ-2-エン-1-オン (A218)

(E)-1-((4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4-(3-フルオロアゼチジン-

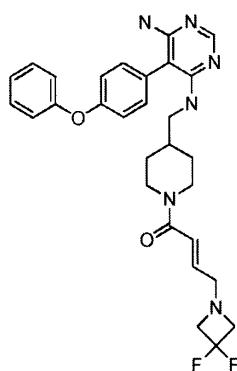
50

1 - イル) ブテ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、4 - フェノキシフェニルボロン酸, t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび(E) - 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ブテ - 2 - エン酸から、方法 1、S 2、S 3、S 4 A を用いて調製された。収率6.0%. ^1H NMR (CD_3OD) 8.04 (s, 1H), 7.19-7.47 (m, 9H), 6.57 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.63 (t, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.76 (t, 2H), 1.15 (m, 2H). HPLC 純度: 99%, MS : m/z=517 [M+H] $^+$

【0630】

【化255】

10



20

【0631】

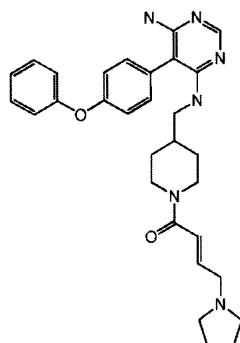
(E) - 1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ブテ - 2 - エン - 1 - オン (A 219)

(E) - 1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ブテ - 2 - エン - 1 - オンは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、4 - フェノキシフェニルボロン酸, t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび(E) - 4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ブテ - 2 - エン酸から、方法 1、S 2、S 3、S 4 A を用いて調製された。収率19.3%. ^1H NMR (CD_3OD) 8.26 (s, 1H), 7.19-7.47 (m, 9H), 6.78 (d, 1H), 6.14 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.41 (t, 3H), 4.09 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.72 (t, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.76 (t, 2H), 1.28 (m, 2H). HPLC 純度: 99%, MS : m/z=535 [M+H] $^+$

【0632】

30

【化256】



10

【0633】

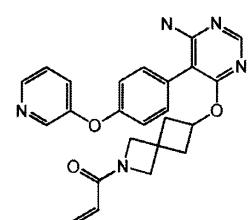
(E)-1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブテ-2-エン-1-オン (A220)

(E)-1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)ブテ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、4-フェノキシフェニルボロン酸、tert-ブチル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートおよび(E)-4-(ピロリジン-1-イル)ブテ-2-エン酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率9.1%. ^1H NMR (CD_3OD) 8.31 (m, 2H), 7.19-7.47 (m, 9H), 6.92 (d, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.12 (t, 2H), 2.75 (t, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.75 (t, 2H), 1.11 (t, 2H). HPLC純度: 91%, MS: m/z=513[M+H]⁺

【0634】

【化257】

20



30

【0635】

1-((6-((6-アミノ-5-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロブ-2-エン-1-オン (A221)

1-((6-((6-アミノ-5-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロブ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル)ボロン酸、tert-ブチル6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートおよびアクリル酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率21.2%. ^1H NMR (CD_3OD) 8.31 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.25 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.21 (d, 2H), 4.03 (d, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

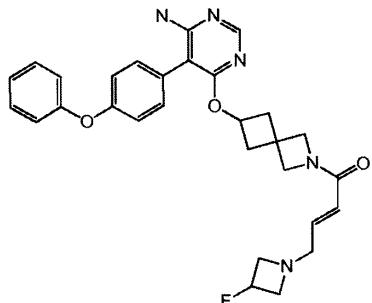
40

50

HPLC 純度 : 99%, MS : m/z=430 [M+H]⁺

【 0 6 3 6 】

【化 2 5 8】



10

【 0 6 3 7 】

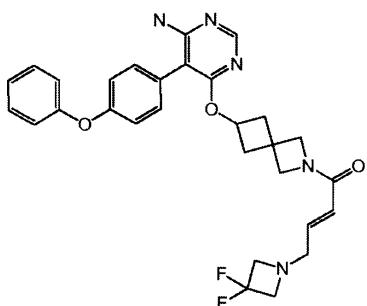
(E) - 1 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) プテ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 2 2)

(E)-1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ブテ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、4-フェノキシフェニルボロン酸、tert-ブチル6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートおよび(E)-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ブテ-2-エン酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率1.7%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.10-7.47 (m, 9H), 6.62 (m, 1H), 6.40 (t, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 4.04 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.27 (m, 2H). HPLC純度: 99%, MS: m/z=516[M+H]⁺

【 0 6 3 8 】

【化 2 5 9】

30



40

【 0 6 3 9 】

(E) - 1 - (6 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (3 , 3 - ジフルオロアセチジン - 1 - イル) ブテ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 2 3)

(E)-1-((6-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ブテ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、4-フェノキシフェニルボロン酸、tert-ブチル6-ヒドロキシ

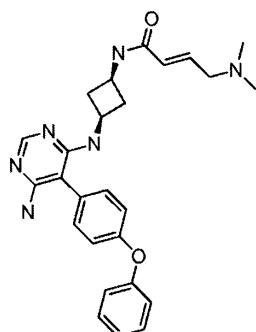
50

-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートおよび(E)-4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ブテ-2-エン酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率2.7%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.10-7.47 (m, 9H), 6.60 (m, 1H), 6.40 (t, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.54 (qt, 4H), 4.27 (d, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.00 (m, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.27 (m, 2H). HPLC純度: 95%, MS: m/z=534 [M+H]⁺

【0640】

【化260】

10



【0641】

(E)-N-(1,3-シス-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロプロチル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミド (A224)

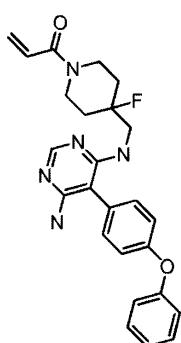
(E)-N-(1,3-シス-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロプロチル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミドは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、4-フェノキシフェニルボロン酸、tert-ブチル(1,3-シス-3-アミノシクロプロチル)カルバメートおよび(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率19.4%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.10-7.47 (m, 9H), 6.60 (m, 1H), 6.40 (t, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.54 (qt, 4H), 4.27 (d, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.00 (m, 6H), 2.74 (m, 2H), 2.27 (m, 2H). HPLC. PURITY: 99%, MS: m/z=459 [M+H]⁺

【0642】

【化261】

30

40



【0643】

1-(4-(((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン

50

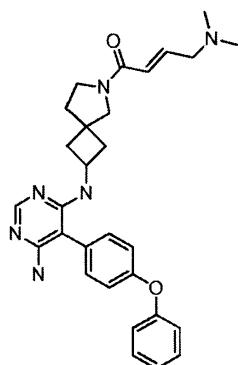
(A 2 2 5)

1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 4 - フェノキシフェニルボロン酸、 *t e r t* - ブチル 4 - (アミノメチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートおよびアクリル酸から、方法 1、 S 2、 S 3、 S 4 A を用いて調製された。収率 16.1%.

¹H NMR (CD₃OD) 8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 6.73 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.02 (t, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.61 (m, 2H). HPLC 純度： 94%， MS : m/z=448 [M+H]⁺

【0 6 4 4】

【化 2 6 2】



【0 6 4 5】

(E) - 1 - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブテ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 2 6)

(E) - 1 - (2 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブテ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 4 - フェノキシフェニルボロン酸、 *t e r t* - ブチル 2 - アミノ - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボキシレートおよび (E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブテ - 2 - エン酸塩酸塩から、方法 1、 S 2、 S 3、 S 4 A を用いて調製された。収率 5.4%.

¹H NMR (CD₃OD) 8.31 (s, 1H), 7.10-7.47 (m, 9H), 6.75 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.92 (m, 6H), 2.38 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.0 (t, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H). HPLC 純度： 98%， MS : m/z=499 [M+H]⁺

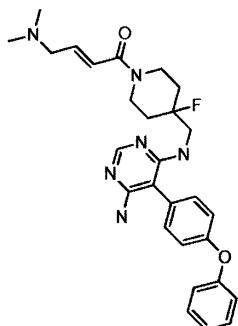
【0 6 4 6】

10

20

30

【化263】



10

【0647】

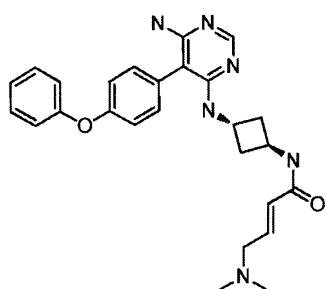
(E)-1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン-1-オン (A227)

(E)-1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-4-フルオロピペリジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、4-フェノキシフェニルボロン酸、tert-ブチル4-(アミノメチル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートおよび(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率15.9%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 3.98 (m, 3H), 3.75 (d, 2H), 3.41 (t, 1H), 3.03 (t, 1H), 2.97 (m, 6H), 1.81 (m, 2H), 1.62 (m, 2H). HPLC純度: 99%, MS: m/z=505[M+H]⁺

20

【0648】

【化264】



30

【0649】

(E)-N-((1,3-トランス-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミド (A228)

(E)-N-((1,3-trans)-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミドは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、4-フェノキシフェニルボロン酸、tert-ブチル(1,3-トランス-3-アミノシクロブチル)カルバメートおよび(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率23.6%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.10-7.47 (m, 9H), 6.73 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.85 (s, 6H).

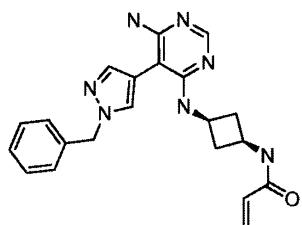
40

50

s, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.67 (m, 2H). HPLC純度: 99%, MS: m/z=459[M+H]⁺

【0650】

【化265】



10

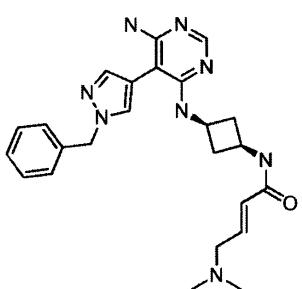
【0651】

N - (1, 3 - シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロプロチル) アクリルアミド (A 229)

N - (1, 3 - シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロプロチル) アクリルアミドは、5, 6 - デクロロピリミジン - 4 - アミン、(1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸、tert - ブチル (1, 3 - シス - 3 - アミノシクロプロチル) カルバメートおよびアクリル酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率8.2%. ¹H NMR (CD₃OD) 8.25 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 6.24 (m, 2H), 5.61 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.02 (m, 2H). HPLC純度: 95%, MS: m/z=390[M+H]⁺

【0652】

【化266】



30

【0653】

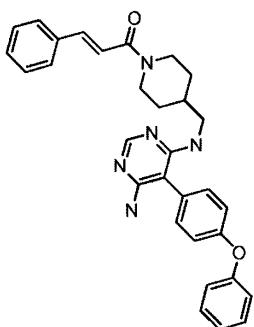
(E) - N - (1, 3 - シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロプロチル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブテ - 2 - エンアミド (A 230)

(E) - N - (1, 3 - シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロプロチル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブテ - 2 - エンアミドは、5, 6 - デクロロピリミジン - 4 - アミン、(1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ボロン酸、tert - ブチル (1, 3 - シス - 3 - アミノシクロプロチル) カルバメートおよび(E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブテ - 2 - エン酸塩酸塩から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率31.2%. ¹H NMR (CD₃OD) 7.95 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 6.74 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.09 (d, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.27 (m, 2H). HPLC純度: 91%, MS: m/z=447[M+H]⁺

【0654】

50

【化267】



10

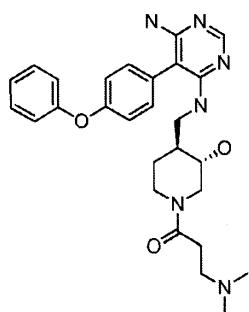
【0655】

(E)-1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-3-フェニルプロブ-2-エン-1-オン (A231)

(E)-1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-3-フェニルプロブ-2-エン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、4-フェノキシフェニルボロン酸、tert-ブチル4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレートおよび桂皮酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率45.4%. ¹H NMR (CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.19-7.47 (m, 14H), 4.55 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.14 (t, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.76 (t, 2H), 1.15 (m, 2H). HPLC純度: 98%, MS: m/z=506[M+H]⁺

【0656】

【化268】



30

【0657】

1-((3S,4S)-4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-1-オン (A232)

1-((3S,4S)-4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-1-オンは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、4-フェノキシフェニルボロン酸、(3S,4S)-tert-ブチル4-(アミノメチル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートおよび3-(ジメチルアミノ)プロパン酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率17.3%. ¹H NMR (D_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 4.48(dd, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.66 (m, 1

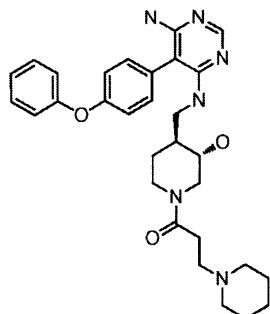
40

50

H), 3.28 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.61 (m, 4H), 2.44 (t, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.20 (m, 1H). HPLC純度: 92%, MS: m/z=491[M+H]⁺

【0658】

【化269】



10

【0659】

1 - ((3S, 4S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン (A 233)

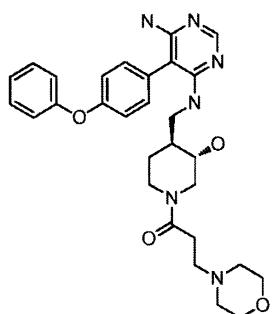
20

1 - ((3S, 4S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、4 - フェノキシフェニルボロン酸、(3S, 4S) - t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパン酸から、方法 1、S 2、S 3、S 4 A を用いて調製された。収率 24.2 %. ¹H NMR (CD₃OD) 8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 4.48(dd, 1H), 3.89 (t, 1H), 3.67 (t, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.31-2.61 (m, 8H), 1.75 (m, 5H), 1.49 (s, 2H), 1.20 (m, 1H). HPLC 純度: 99%, MS: m/z=530[M+H]⁺

【0660】

30

【化270】



40

【0661】

1 - ((3S, 4S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 3 - モルホリノプロパン - 1 - オン (A 234)

1 - ((3S, 4S) - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 3 - モルホリノプロパン - 1 - オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、4 - フェノ

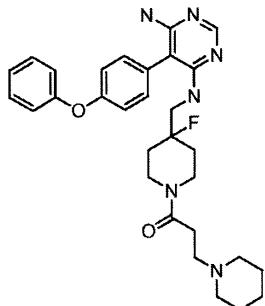
50

キシフェニルボロン酸、(3S,4S)-tert-ブチル4-(アミノメチル)-3-ヒドロキシペリジン-1-カルボキシレートおよび3-モルホリノプロパン酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率30.5%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 4.48 (dd, 1H), 3.88 (t, 1H), 3.66 (m, 5H), 3.28 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.33-2.61 (m, 9H), 1.49 (s, 2H), 1.20 (m, 1H). HPLC純度: 99%, MS: m/z=533[M+H]⁺

【 0 6 6 2 】

【化 2 7 1】

10



〔 0 6 6 3 〕

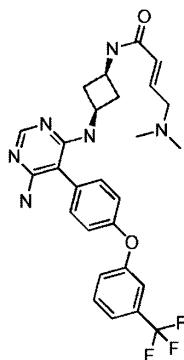
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン (A 2 3 5)

1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロパン - 1 - オンは、5, 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、4 - フェノキシフェニルボロン酸、tert - ブチル4 - (アミノメチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび3 - (ピペリジン - 1 - イル)プロパン酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率23.4%。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.14-7.40 (m, 9H), 4.29 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.62 (dd, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.60-2.77 (m, 7H), 1.78 (m, 2H), 1.69 (m, 5H), 1.52 (m, 2H). HPLC純度: 99%，MS: m/z=533 [M+H]⁺

[0 6 6 4]

【化 2 7 2】

20



【 0 6 6 5 】

(E) - N - (1 , 3 - シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - (トリフルオロ

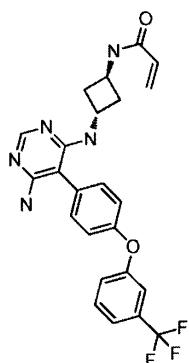
40

メチル)フェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミド(A236)

(E)-N-(1,3-シス-3-((6-アミノ-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミドは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ボロン酸、tert-ブチル(1,3-シス-3-アミノシクロブチル)カルバメートおよび(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率17.1%。¹H NMR (CDCl₃) 8.26 (s, 1H), 7.18-7.53 (m, 8H), 6.74 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.69 (m, 6H), 1.74 (m, 2H). HPLC純度: 99%, MS: m/z=527[M+H]⁺

【0666】

【化273】



10

20

【0667】

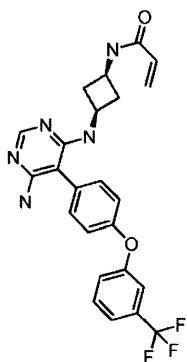
N-(1,3-トランス-3-((6-アミノ-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)アクリルアミド(A237)

30

N-(1,3-トランス-3-((6-アミノ-5-(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロブチル)アクリルアミドは、5,6-ジクロロピリミジン-4-アミン、(4-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)ボロン酸、tert-ブチル(1,3-トランス-3-アミノシクロブチル)カルバメートおよびアクリル酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率22.8%。¹H NMR (CDCl₃) 8.26 (s, 1H), 7.18-7.53 (m, 8H), 6.74 (d, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.28 (m, 2H). HPLC純度: 99%, MS: m/z=470[M+H]⁺

【0668】

【化274】



10

【0669】

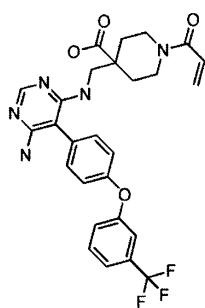
N - (1 , 3 - シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フエノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロブチル) アクリルアミド (A 238)

N - (1 , 3 - シス - 3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フエノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロブチル) アクリルアミドは、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、(4 - (3 - (トリフルオロメチル) フエノキシ) フェニル) ボロン酸、tert - ブチル (1 , 3 - シス - 3 - アミノシクロブチル) カルバメートおよびアクリル酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率22.1%。¹H NMR (CDCl₃) 8.23 (s, 1H), 7.18-7.53 (m, 8H), 6.25 (d, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.66 (d, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.02 (m, 2H). HPLC純度：98%，MS : m/z=470[M+H]⁺

20

【0670】

【化275】



30

【0671】

1 - アクリロイル - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フエノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (A 239)

1 - アクリロイル - 4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フエノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 4 - カルボン酸は、5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、(4 - (3 - (トリフルオロメチル) フエノキシ) フェニル) ボロン酸、4 - (アミノメチル) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、およびアクリル酸から、方法1、S2、S3、S4Aを用いて調製された。収率11.2%。¹H NMR (DMSO-d₆) 8.31 (s, 1H), 7.25-

40

50

7.75 (m, 8H), 7.03 (br., 2H), 6.77 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.28 (m, 2H). HPLC 純度: 98%, MS: m/z=542 [M+H]⁺

【0672】

【化276】



10

【0673】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) アクリルアミド (A 240)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - フルオロフェニル) アクリルアミドは、6 - (3 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、方法 F を使用して調製された (82 % 収率)。HPLC: 99 %, RT = 4.434 分. MS: m/z = 433 [M+H]⁺, RT = 2.36 分. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.02 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.15 (q, 2H), 7.15 (q, 2H), 7.09 (d, 4H), 7.03 (t, 1H), 6.69 (broad s, 1.5H), 6.57 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.77 (d, 1H).

【0674】

【化277】



30

【0675】

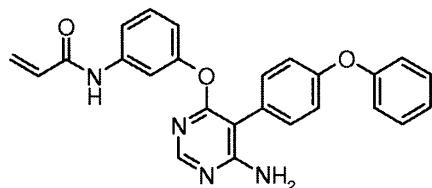
N - (3 - (4 - アミノ - 6 - ((4 - フェノキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) アクリルアミド (A 241)

N - (3 - (4 - アミノ - 6 - ((4 - フェノキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) アクリルアミドは、5 - (3 - アミノフェニル) - N 4 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンから、方法 E を使用して調製された (21 % 収率)。HPLC: 98 %, RT = 3.975 分. MS: m/z = 424 [M+H]⁺, RT = 2.51 分. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.26 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92-6.88 (m, 5H), 6.40 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.71 (d, 1H).

【0676】

40

【化278】



10

【0677】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 242)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 E を使用して調製された (20 % 収率) 。 HPLC: 97 %, RT = 4.264 分 . MS : m/z = 425 [M+H]⁺, RT = 4.22 分 . ¹H-NMR (DMSO-d6) 10.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 5H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.03-7.01 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 6.53 (broad s, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.69 (d, 1H).

20

【0678】

【化279】



30

【0679】

N - (3 - (2 - アミノ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) アクリルアミド (A 243)

N - (3 - (2 - アミノ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) アクリルアミドは、 3 - (3 - アミノフェニル) - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 2 - アミンから、 方法 F を使用して調製された (56 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 4.196 分 . MS : m/z = 424 [M+H]⁺, RT = 2.09 分 . ¹H-NMR (DMSO-d6) 10.24 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.15-7.08 (m, 6H), 7.02 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.40 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.71 (d, 1H).

40

【0680】

【化280】



10

【0681】

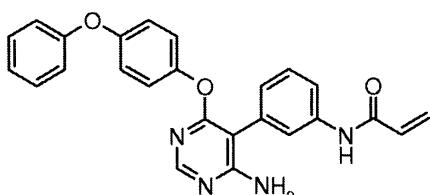
N - (3 - ((2 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 244)

N - (3 - ((2 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 4 - (3 - アミノフェノキシ) - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 2 - アミンから、 方法 F を使用して調製された (52 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 4.182 分 . MS : m/z = 424 [M+H]⁺, RT = 2.08 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.35 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 6H), 7.28 (s, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.86 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.77 (d, 1H).

20

【0682】

【化281】



30

【0683】

N - (3 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) アクリルアミド (A 245)

N - (3 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) アクリルアミドは、 5 - (3 - アミノフェニル) - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 E を使用して調製された (24 % 収率) 。 HPLC: 94 %, RT = 4.298 分 . MS : m/z = 425 [M+H]⁺, RT = 2.16 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.10 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.37 (t, 2H), 7.13-6.97 (m, 8H), 6.53 (broad s, 2H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.75 (d, 1H).

40

【0684】

【化282】



10

【0685】

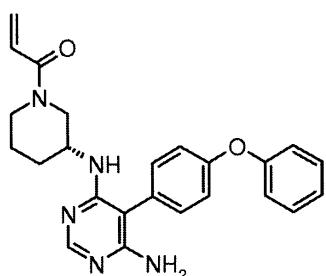
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 4 - フルオロフェニル) アクリルアミド (A 246)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 4 - フルオロフェニル) アクリルアミドは、 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 F を使用して調製された (6 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 4.470 分。 MS : m/z = 443 [M+H]⁺, RT = 2.38 分。 ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36-7.32 (m, 5H), 7.20 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.05-7.03 (m, 4H), 6.51 (broad s, 2H), 6.32 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.70 (d, 1H).

20

【0686】

【化283】



30

【0687】

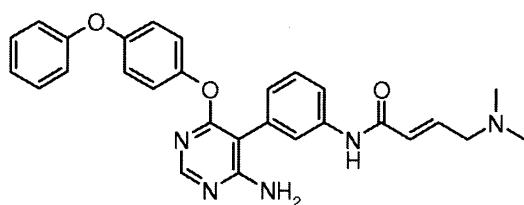
(R) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロプロ - 2 - エン - 1 - オン (A 247)

(R) - 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロプロ - 2 - エン - 1 - オンは、 (R) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) - N 4 - (ピペリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンから、 方法 F を使用して調製された (42 % 収率) 。 HPLC: 97 %, RT = 3.713 分。 MS : m/z = 416 [M+H]⁺, RT = 1.76 分。

40

【0688】

【化284】



10

【0689】

(E)-N-(3-(4-アミノ-6-(4-フェノキシフェノキシ)ピリミジン-5-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミド (A 248)
 (E)-N-(3-(4-アミノ-6-(4-フェノキシフェノキシ)ピリミジン-5-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミドは、5-(3-アミノフェニル)-6-(4-フェノキシフェノキシ)ピリミジン-4-アミンおよび(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、方法Eを使用して調製された(26%収率)。HPLC: 97%, RT = 3.608分. MS: m/z = 482 [M+H]⁺, RT = 3.57分. ¹H-NMR (DMSO-d₆), 10.33 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.11-6.92 (m, 8H), 6.68 (m, 1H), 6.41 (m, 3H), 3.88 (m, 2H), 2.73 (s, 6H).

【0690】

【化285】



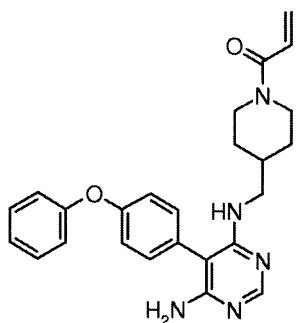
30

【0691】

N-(3-((6-アミノ-5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド (A 249)
 N-(3-((6-アミノ-5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミドは、6-(3-アミノフェノキシ)-5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ピリミジン-4-アミンから、方法Eを使用して調製された(16%収率)。HPLC: 100%, RT = 4.251分. MS: m/z = 439 [M+H]⁺, RT = 2.12分. ¹H-NMR (DMSO-d₆), 10.18 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.47-7.25 (m, 10H), 7.10 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.49 (broad s, 2H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.11 (s, 2H).

【0692】

【化286】



10

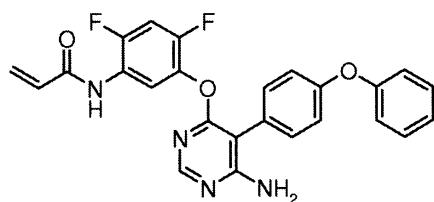
【0693】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 250)
 1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 , 6 - ジクロロピリミジン - 4 - アミン、 t e r t - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、 (4 - フェノキシフェニル) ボロン酸、および塩化アクリロイルから、 (方法 B / I 、方法 C 、方法 D 、および方法 F を使用して、) スキーム 2 に従って 4 工程で調製された。 HPLC 純度 : 97 %, RT = 3.665 min; MS : m/z = 430 [M+H]⁺, RT = 1.53 分。¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.93 (s, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.21-7.08 (m, 8H), 6.76 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.34 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.12 (t, 2H), 2.95 (t, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 0.92 (m, 2H).

20

【0694】

【化287】



30

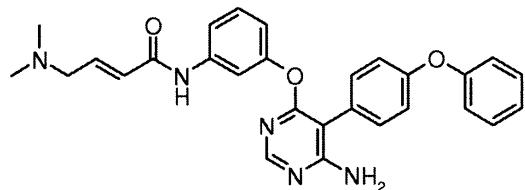
【0695】

N - (5 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) アクリルアミド (A 251)
 N - (5 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) アクリルアミドは、 6 - (5 - アミノ - 2 , 4 - ジフルオロフェニキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、方法 F を使用して調製された (10 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 4.569 分。 MS : m/z = 461 [M+H]⁺, RT = 2.42 分。¹H-NMR (DMSO- d6), 10.02 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.15 (t, 1H), 7.10-7.07 (m, 4H), 6.56 (dd, 1H), 6.55 (broad s, 2H), 6.24 (d, 1H), 5.77 (d, 1H).

40

【0696】

【化 2 8 8】



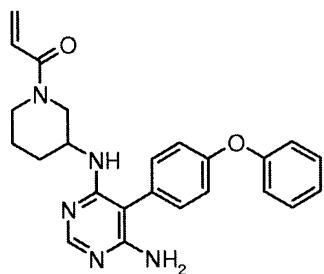
【 0 6 9 7 】

(E) - N - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エンアミド (A 2 5 2)

(E)-N-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エンアミドは、6-(3-アミノフェノキシ)-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-アミンおよび(E)-4-(ジメチルアミノ)ブテ-2-エン酸塩酸塩から、方法Eを使用して調製された(22%収率)。HPLC: 98%, RT = 3.556分. MS: m/z = 482 [M+H]⁺, RT = 3.53分. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.34 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 5H), 7.29 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.09-7.06 (m, 4H), 6.78 (d, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.50 (broad s, 2H), 6.41 (d, 1H), 3.93-3.92 (m, 2H), 2.78 (s, 6H).

[0 6 9 8]

【化 2 8 9】



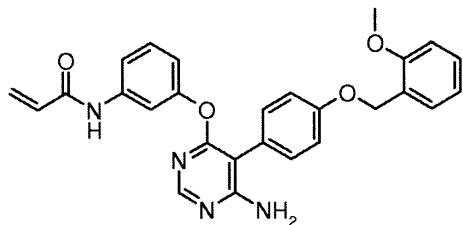
【 0 6 9 9 】

1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル)
アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 5 3)

1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 - (4 - フェノキシフェニル) - N 4 - (ピペリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンから、 方法 F を使用して調製された (27 % 収率)。HPLC: 99 %, RT = 3.737 分. MS : m/z = 416 [M + H]⁺, RT = 1.88 分.

【 0 7 0 0 】

【化290】



10

【0701】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - ((2 - メトキシベンジル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 254)

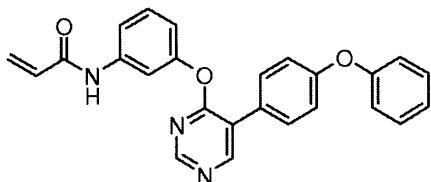
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - ((2 - メトキシベンジル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - ((2 - メトキシベンジル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、方法 F を使用して調製された (58 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 4.290 分 .

MS : m/z = 469 [M+H]⁺, RT = 2.32 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 6H), 7.13 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.79 (m, 3H), 6.42 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H) .

20

【0702】

【化291】



30

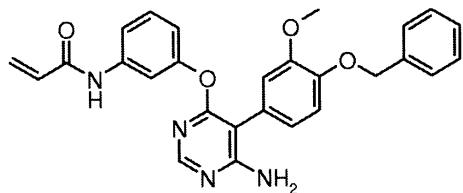
【0703】

N - (3 - ((5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 255)

N - (3 - ((5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 3 - ((5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) アニリンから、方法 F を使用して調製された (86 % 収率) 。 HPLC: 97 %, RT = 5.029 分 . MS : m/z = 410 [M+H]⁺, RT = 2.57 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 7.13-7.08 (m, 4H), 6.96 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.76 (d, 1H) .

【0704】

【化292】



40

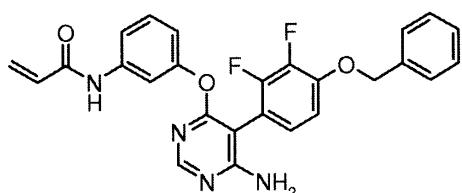
50

【0705】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 256)
 N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 F を使用して調製された (53 % 収率)。HPLC: 100 %, RT = 4.133分. MS : m/z = 469 [M+H]⁺, RT = 2.19分. ¹H-NMR (DMSO-d6) 10.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.41-7.20 (m, 8H), 7.07 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.50 (broad s, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.69 (d, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). 10

【0706】

【化293】



20

【0707】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 257)
 N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 F を使用して調製された (37 % 収率)。HPLC: 100 %, RT = 4.611分. MS : m/z = 475 [M+H]⁺, RT = 2.39分. ¹H-NMR (DMSO-d6 1H), 10.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.43-7.28 (m, 7H), 7.22 (t, 1H), 7.12 (quintet, 2H), 6.68 (m, 3H), 6.34 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.69 (d, 1H), 5.18 (s, 2H). 30

【0708】

【化294】



40

【0709】

4 - (4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - フェニルベンズアミド (A 258)
 4 - (4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) - 6 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - フェニルベンズアミドは、 4 - (4 - アミノ - 6 - (3 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - N - フェニルベンズアミドから、 方法 F を使用して調製された (29 % 収率)。HPLC: 98 %, RT = 3.775分. MS : m/z = 452 [M+H]⁺, RT = 1.96分. ¹H-NMR (D 50

MSO- d6) 10.22 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.04 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.63 (broad s, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.70 (d, 1H).

【0710】

【化295】



10

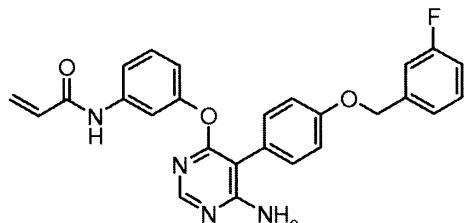
【0711】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (6 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 259)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (6 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (6 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミンから、方法 F を使用して調製された (38 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 4.138 分 . MS : m/z = 440 [M+H]⁺, RT = 2.20 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.46-7.26 (m, 8H), 6.97 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.69 (broad s, 2H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.36 (s, 2H).

【0712】

【化296】



30

【0713】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 260)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、方法 E を使用して調製された (13 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 4.334 分 . MS : m/z = 457 [M+H]⁺, RT = 2.17 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6), 10.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 6H), 7.15 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.50 (broad s, 2H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.14 (s, 2H).

【0714】

40

【化297】



【0715】

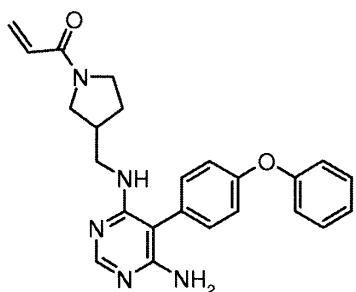
10

N - (3 - ((6 - アミノ - 2 ' - (ベンジルオキシ) - [5 , 5 ' - ピピリミジン] - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 2 6 1)
 N - (3 - ((6 - アミノ - 2 ' - (ベンジルオキシ) - [5 , 5 ' - ピピリミジン] - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 6 - (3 - アミノフェノキシ) - 2 ' - (ベンジルオキシ) - [5 , 5 ' - ピピリミジン] - 4 - アミンから、 方法 F を使用して調製された (4 6 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 3.953 分 . MS : m/z = 441 [M+H]⁺, RT = 2.04 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 1H), 8.64 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.48-7.26 (m, 8H), 6.88 (broad s, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.42 (s, 2H).

【0716】

20

【化298】



30

【0717】

1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 6 2)
 1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 - (4 - フエノキシフェニル) - N 4 - (ピロリジン - 3 - イルメチル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンから、 方法 F を使用して調製された (2 6 % 収率) 。 HPLC: 97 %, RT = 3.570 分 . MS : m/z = 416 [M+H]⁺, RT = 1.77 分 .

【0718】

40

【化299】



10

【0719】

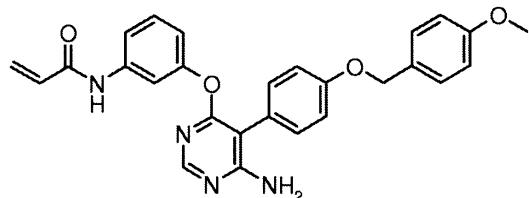
1 - (4 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 6 3)

1 - (4 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 6 - (4 - フエノキシフェノキシ) - 5 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 F を使用して調製された (41 % 収率) 。 HPLC : 91 %, RT = 3.997 分 . MS : m/z = 415 [M+H]⁺, RT = 2.00 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 7.94 (s, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.08-6.93 (m, 7H), 6.82-6.68 (m, 3H), 6.07 (dd, 1H), 5.73 (d, 1H), 5.63 (t, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.71 (m, 2H), 2.25 (m, 2H).

20

【0720】

【化300】



30

【0721】

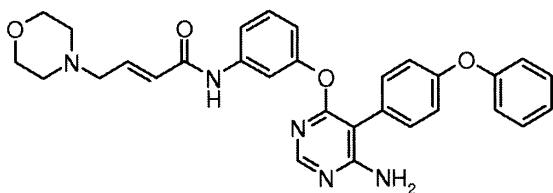
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 2 6 4)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 F を使用して調製された (35 % 収率) 。 HPLC : 98 %, RT = 4.188 分 . MS : m/z = 469 [M+H]⁺, RT = 2.25 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6), 10.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 6H), 7.12 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.50 (broad s, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

40

【0722】

【化301】



10

【0723】

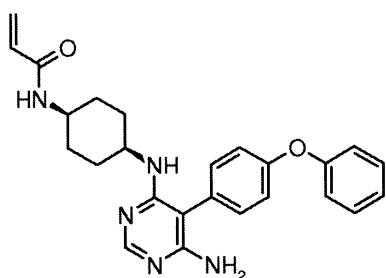
(E)-N-((3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-モルホリノブテ-2-エンアミド (A265)
(E)-N-((3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-モルホリノブテ-2-エンアミドは、6-(3-アミノフェノキシ)-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-アミンおよび(E)-4-モルホリノブテ-2-エン酸から、方法Eを使用して調製された(19%収率)。

HPLC: 100%, RT = 3.605分. MS: m/z = 524 [M+H]⁺, RT = 3.59分.

【0724】

【化302】

20



30

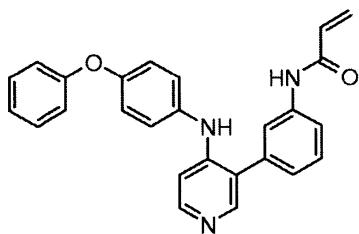
【0725】

N-((1s,4s)-4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリル)アクリルアミド (A266)
N-((1s,4s)-4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリル)アクリルアミドは、N4-((1s,4s)-4-アミノシクロヘキシリル)-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミンから、方法Fを使用して調製された(20%収率)。HPLC: 100%, RT = 3.712分. MS: m/z = 430 [M+H]⁺, RT = 1.80分.

【0726】

40

【化303】



10

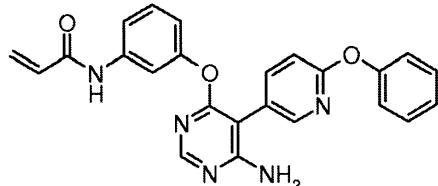
【0727】

N - (3 - (4 - ((4 - フエノキシフェニル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) フエニル) アクリルアミド (A 2 6 7)

N - (3 - (4 - ((4 - フエノキシフェニル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) フエニル) アクリルアミドは、3 - (3 - アミノフェニル) - N - (4 - フエノキシフェニル) ピリジン - 4 - アミンから、方法 E を使用して調製された (13 % 収率) 。 HPLC: 97 %, RT = 4.075 分 . MS : m/z = 408 [M+H]⁺, RT = 2.04 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.32 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.05 (dd, 4H), 6.98 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.77 (d, 1H) .

【0728】

【化304】



30

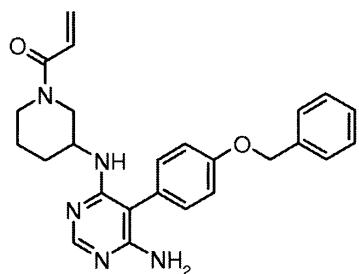
【0729】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (6 - フエノキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フエニル) アクリルアミド (A 2 6 8)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (6 - フエノキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フエニル) アクリルアミドは、6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (6 - フエノキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミンから、方法 F を使用して調製された (70 % 収率) 。 HPLC: 97 %, RT = 3.880 分 . MS : m/z = 426 [M+H]⁺, RT = 2.03 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.85 (broad s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H) .

【0730】

【化 3 0 5】



10

【 0 7 3 1 】

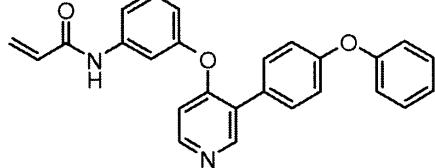
1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 6 9)
 1 - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - N 4 - (ピペリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンから、方法 F を使用して調製された (2 6 % 収率) 。 HPLC: 100 %, RT = 3.701 分。
 MS : m/z = 430 [M+H]⁺, RT = 1.63 分。

[0 7 3 2]

20

【化 3 0 6 】

1850



30

【 0 7 3 3 】

N - (3 - ((3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 2 7 0)

N - (3 - ((3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 3 - ((3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) アニリンから、 方法 E を使用して調製された (36 % 収率)。HPLC: 96 %, RT = 4.161分. MS : m/z = 409 [M+H]⁺, RT = 4.15分. ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.37 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.72-7.70 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 7.10 (dd, 4H), 7.03 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.77(d, 1H).

【 0 7 3 4 】

【化 3 0 7】



10

【 0 7 3 5 】

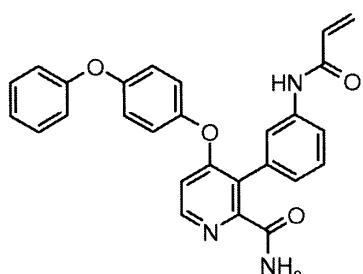
N - (3 - ((2 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 271)

N - (3 - ((2 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 4 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 2 - アミンから、 方法 E を使用して調製された (11 % 収率)。HPLC: 99 %, RT = 4.256 分. MS : m/z = 425 [M+H]⁺, RT = 2.16 分. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 10.27 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.20 (broad s, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.05 (t, 4H), 6.96 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H).

20

【 0 7 3 6 】

【化 3 0 8】



30

(0 7 3 7)

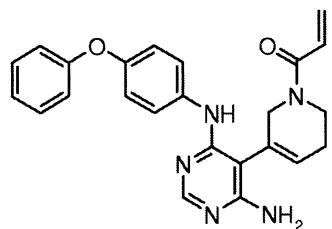
3 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピコリンアミド (A 272)

3 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピコリンアミドは、 3 - (3 - アミノフェニル) - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピコリンアミドから、 方法 E を使用して調製された (29 % 収率)。HPLC: 98 %, RT = 4.218分. MS : m/z = 452 [M+H]⁺, RT = 2.15分.

40

[0 7 3 8]

【化309】



10

【0739】

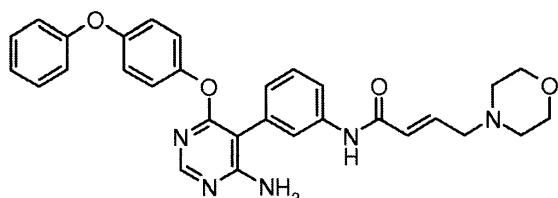
1 - (3 - (4 - アミノ - 6 - ((4 - フェノキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 5 , 6 - デヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 273)

1 - (3 - (4 - アミノ - 6 - ((4 - フェノキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 5 , 6 - デヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 N 4 - (4 - フェノキシフェニル) - 5 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - デアミンから、方法 E を使用して調製された (20 % 収率) 。 HPLC: 97 % , RT = 3.813 分 . MS : m/z = 414 [M+H]⁺ , RT = 1.94 分 .

【0740】

【化310】

20



30

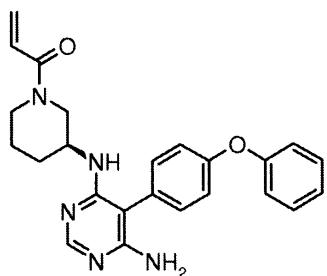
【0741】

(E) - N - (3 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - モルホリノブテ - 2 - エンアミド (A 274)

(E) - N - (3 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - モルホリノブテ - 2 - エンアミドは、 5 - (3 - アミノフェニル) - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 4 - アミンおよび (E) - 4 - モルホリノブテ - 2 - エン酸から、方法 E を使用して調製された (15 % 収率) 。 HPLC: 100 % , RT = 3.662 分 . MS : m/z = 524 [M+H]⁺ , RT = 3.66 分 .

【0742】

【化311】



10

【0743】

(S)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン (A275)

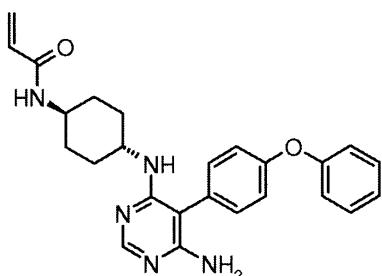
(S)-1-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オンは、(S)-5-(4-フェノキシフェニル)-N4-(ピペリジン-3-イル)ピリミジン-4,6-ジアミンから、方法Fを使用して調製された(42%収率)。HPLC: 99%, RT = 3.701分。

MS: m/z = 416 [M+H]⁺, RT = 1.75分.

20

【0744】

【化312】



30

【0745】

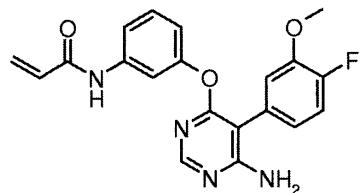
N-((1r,4r)-4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリ)アクリルアミド (A276)

N-((1r,4r)-4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)シクロヘキシリ)アクリルアミドは、N4-((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシリ)-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4,6-ジアミンから、方法Fを使用して調製された(13%収率)。HPLC: 100%, RT = 3.690 分。MS: m/z = 430 [M+H]⁺, RT = 1.58分.

40

【0746】

【化313】



10

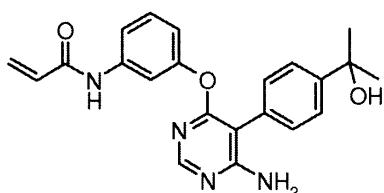
【0747】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 277)
 N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 E を使用して調製された (13 % 収率) 。 HPLC: 97 %, RT = 3.519 分 . MS : m/z = 381 [M+H]⁺, RT = 1.77 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.61 (broad s, 2H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 3.83 (s, 3H).

20

【0748】

【化314】



30

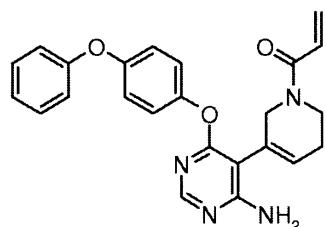
【0749】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 278)
 N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 2 - (4 - (4 - アミノ - 6 - (3 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オールから、 方法 E を使用して調製された (22 % 収率) 。 HPLC: 97 %, RT = 3.038 分 . MS : m/z = 391 [M+H]⁺, RT = 1.53 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.27 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.50 (broad s, 2H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 1.44 (s, 6H).

40

【0750】

【化315】



10

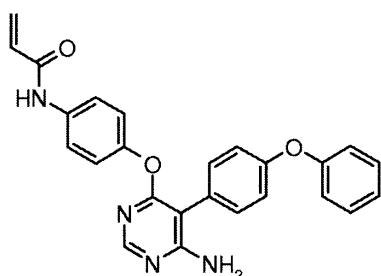
【0751】

1 - (3 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 27 9)

1 - (3 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) - 5 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 E を使用して調製された (17 % 収率) 。 HPLC: 100 %, RT = 4.065 分 . MS : m/z = 415 [M+H]⁺, RT = 2.07 分 . ¹H-NMR (DMSO-D6) 8.00 (s, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.14-7.08 (m, 3H), 7.00 (d, 4H), 6.88-6.70 (m, 3H), 6.09 (dd, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.68 (d, 0.5H), 5.58 (d, 0.5H), 8.16 (d, 2H), 3.73 (dt, 2H), 2.25 (d, 2H).

【0752】

【化316】



30

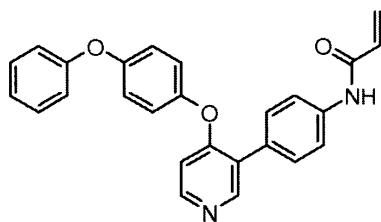
【0753】

N - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 280)

N - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 6 - (4 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 E を使用して調製された (23 % 収率) 。 HPLC: 97 %, RT = 4.191 分 . MS : m/z = 425 [M+H]⁺, RT = 4.12 分 . ¹H-NMR (DMSO-d6) 10.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.15 (t, 1H), 7.08 (t, 4H), 7.02 (d, 2H), 6.54 (broad s, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.74 (d, 1H).

【0754】

【化317】



10

【0755】

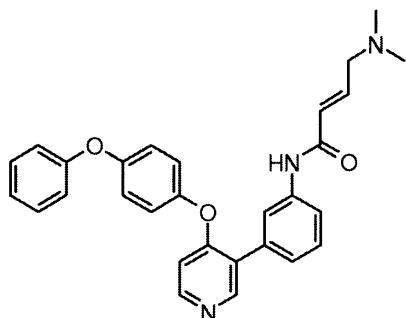
N - (4 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フエニル) アクリルアミド (A 281)

N - (4 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フエニル) アクリルアミドは、4 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) アニリンから、方法 G を使用して調製された (17 % 収率) 。 HPLC: 100 %, RT = 4.216 分 . MS : m /z = 409 [M+H]⁺, RT = 3.29 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 9.89 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.84 (t, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.17 (d, 1H) .

20

【0756】

【化318】



30

【0757】

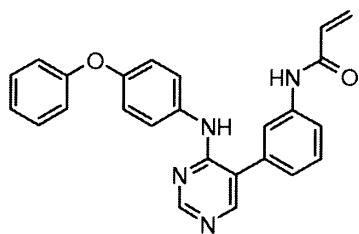
(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (3 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フエニル) プテ - 2 - エンアミド (A 282)

(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (3 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フエニル) プテ - 2 - エンアミドは、3 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) アニリンおよび (E) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エン酸から、方法 E を使用して調製された (35 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 3.399 分 . MS : m/z = 466 [M+H]⁺, RT = 3.37 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.52 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.29-7.26 (d, 2H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.74 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 3.94 (d, 2H), 2.79 (s, 6H) .

40

【0758】

【化319】



10

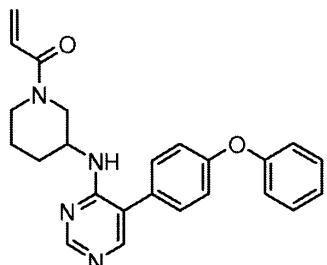
【0759】

N - (3 - (4 - ((4 - フエノキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) フエニル) アクリルアミド (A 283)

N - (3 - (4 - ((4 - フエノキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) フエニル) アクリルアミドは、 5 - (3 - アミノフェニル) - N - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 E を使用して調製された (19 % 収率) 。 HPLC: 98 %, RT = 3.938 分 . MS : m/z = 409 [M+H]⁺, RT = 1.93 分 . ¹H-NMR (DMSO-d6) 10.31 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.51-7.49 (m, 3H), 7.38 (t, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.01-6.99 (m, 4H), 6.45 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.77 (d, 1H) .

【0760】

【化320】



30

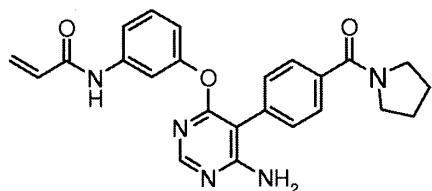
【0761】

1 - (3 - ((5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 284)

1 - (3 - ((5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 - (4 - フエノキシフェニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 F を使用して調製された (19 % 収率) 。 HPLC: 98 %, RT = 3.632 分 . MS : m/z = 401 [M+H]⁺, RT = 1.52 分 .

【0762】

【化321】



10

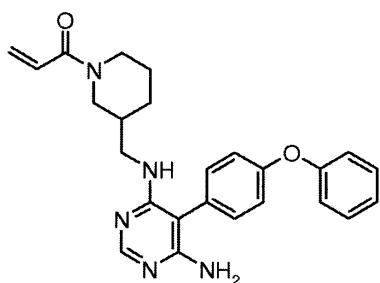
【0763】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 285)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、(4 - (4 - アミノ - 6 - (3 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノンから、方法 F を使用して調製された (86 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 3.121 分 . MS : m/z = 430 [M+H]⁺, RT = 1.62 分 . ¹H-NMR (DMSO-d6) 10.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.60 (broad s, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.69 (d, 1H), 3.42-3.37 (m, 4H), 1.77 (doublet of quintet, 4H). 20

【0764】

【化322】



30

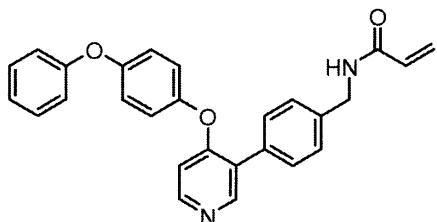
【0765】

1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプロ - 2 - エン - 1 - オン (A 286)

1 - (3 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプロ - 2 - エン - 1 - オンは、5 - (4 - フェノキシフェニル) - N4 - (ピペリジン - 3 - イルメチル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンから、方法 F を使用して調製された (40 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 3.733 分 . MS : m/z = 430 [M+H]⁺, RT = 1.72 分 . 40

【0766】

【化323】



10

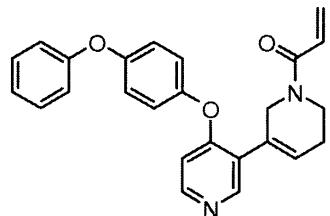
【0767】

N - (4 - (4 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) アクリルアミド (A 287)

N - (4 - (4 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) アクリルアミドは、(4 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) メタンアミン、N , N - ジエチルエタンアミンの代わりにトリエチルアミン、メチルピロリジン - 2 - オンの代わりに T H F 、およびジクロロメタンから、方法 G を使用して調製された (23 % 収率) 。HPLC: 93 %, RT = 4.014 分 . MS : m/z = 423 [M+H]⁺, RT = 3.16 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) 8.99 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.89-7.83 (m, 4H), 7.65-7.48 (m, 7H), 7.25 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 4.98 (d, 2H). 20

【0768】

【化324】



30

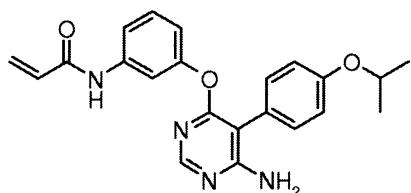
【0769】

1 - (4 ' - (4 - フエノキシフェノキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - [3 , 3 ' - ビピリジン] - 1 (2 H) - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 288)

1 - (4 ' - (4 - フエノキシフェノキシ) - 5 , 6 - ジヒドロ - [3 , 3 ' - ビピリジン] - 1 (2 H) - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、4 ' - (4 - フエノキシフェノキシ) - 1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 3 , 3 ' - ビピリジンから、方法 E を使用して調製された (24 % 収率) 。HPLC: 98 %, RT = 3.872 分 . MS : m/z = 399 [M+H]⁺, RT = 1.97 分 . 40

【0770】

【化325】



50

【0771】

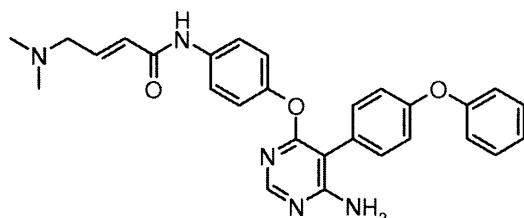
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - イソブロキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 289)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - イソブロキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - イソブロキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、方法 F を使用して調製された (79 % 収率)。HPLC: 100 %, RT = 3.826 分. MS : m/z = 391 [M+H]⁺, RT = 2.03 分. ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 6.76 (m, 3H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.63 (septet, 1H), 1.28 (d, 6H).

10

【0772】

【化326】



20

【0773】

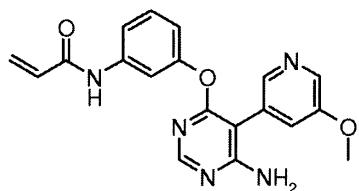
(E) - N - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エンアミド (A 290)

(E) - N - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エンアミドは、6 - (4 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンおよび (E) - 4 - (ジメチルアミノ) プテ - 2 - エン酸から、方法 E を使用して調製された (29 % 収率)。HPLC: 99 %, RT = 3.448 分. MS : m/z = 482 [M+H]⁺, RT = 3.40 分. ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.15 (tt, 1H), 7.10-7.01 (m, 6H), 6.73 (m, 1H), 6.49 (broad s, 2H), 6.44 (d, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.80 (s, 6H).

30

【0774】

【化327】



40

【0775】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 291)

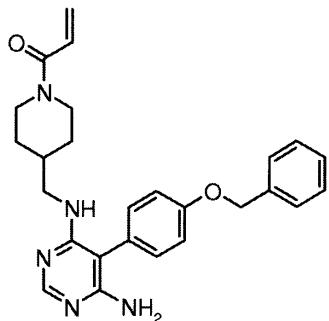
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミンから、方法 E を使用して調製

50

された（13%収率）。HPLC: 99 %, RT = 2.429分. MS : m/z = 364 [M+H]⁺, RT = 1.17分. ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.15 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.74 (m, 3H), 6.34 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.69 (d, 1H), 3.83 (s, 3H).

【 0 7 7 6 】

【化 3 2 8】



10

【 0 7 7 7 】

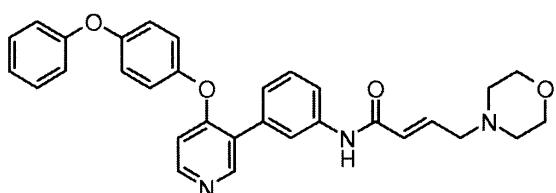
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 2 9 2)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 5 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - N 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンから、方法 F を使用して調製された (36 % 収率) 。 HPLC: 100 %, RT = 3.678 分。 MS : m/z = 444 [M+H]⁺, RT = 1.65 分。

【 0 7 7 8 】

【化 3 2 9】

30



【 0 7 7 9 】

(E)-4-モルホリノ-N-(3-(4-(4-フェノキシフェノキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)ブテ-2-エンアミド(A293)

(E)-4-モルホリノ-N-(3-(4-(4-フェノキシフェノキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)ブテ-2-エンアミドは、3-(4-(4-フェノキシフェノキシ)ピリジン-3-イル)アニリンおよび(E)-4-モルホリノブテ-2-エン酸から、方法Eを使用して調製された(34%収率)。HPLC: 100%, RT = 3.493分. MS: m/z = 508 [M+H]⁺, RT = 2.27分.

【 0 7 8 0 】

【化 3 3 0】



10

【 0 7 8 1 】

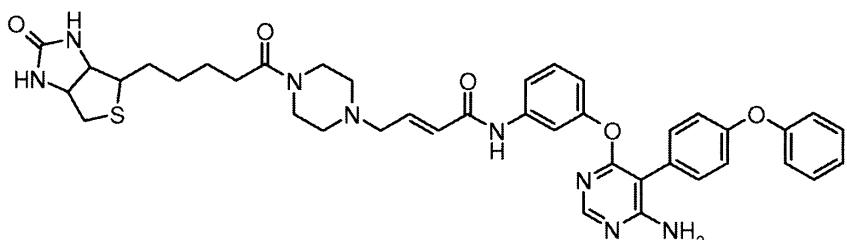
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A 2 9 4)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、 6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、 方法 F を使用して調製された (14 % 収率)。 HPLC: 99 %, RT = 4.662 分。 MS: m/z = 475 [M+H]⁺, RT = 2.40 分。 ¹H-NMR (DMSO-D₆) 10.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 7H), 7.28 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.81 (broad s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.14 (s, 2H)。

20

〔 0 7 8 2 〕

【化 3 3 1】



30

【 0 7 8 3 】

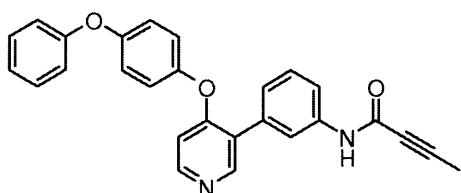
(E)-N-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-(5-((4S)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタノイル)ピペラジン-1-イル)ブテ-2-エンアミド(A295)

((E)-N-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(4-(5-((4S)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペントノイル)ピペラジン-1-イル)ブテ-2-エンアミドは、(E)-N-(3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)ブテ-2-エンアミドおよびペルフルオロフェニル5-((4S)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペントノエートから、方法Fを使用して調製された(45%収率)。HPLC: 100%, RT = 3.635分. MS: m/z = 750 [M+H]⁺, RT = 1.84分.

40

【 0 7 8 4 】

【化332】



10

【0785】

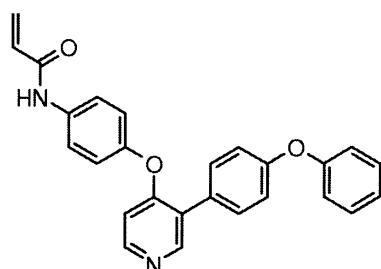
N - (3 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フエニル) ブチ - 2 - インアミド (A 296)

N - (3 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フエニル) ブチ - 2 - インアミドは、 3 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) アニリンおよびブチ - 2 - ノイン酸から、方法 E を使用して調製された (63 % 収率) 。 HPLC: 100 %, RT = 4.097 分 . MS : m/z = 421 [M+H]⁺, RT = 4.22 分 . ¹H-NMR (DMSO-d6) 10.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.42-7.39 (m, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.05-7.02 (m, 3H), 2.04 (s, 3H).

20

【0786】

【化333】



30

【0787】

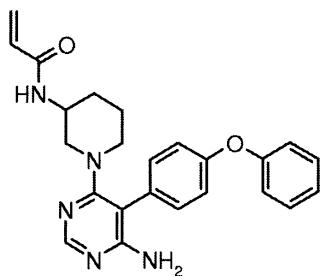
N - (4 - ((3 - (4 - フエノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) フエニル) アクリルアミド (A 297)

N - (4 - ((3 - (4 - フエノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) フエニル) アクリルアミドは、 4 - ((3 - (4 - フエノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) アニリンから、方法 E を使用して調製された (41 % 収率) 。 HPLC: 87 %, RT = 4.063 分 . MS : m/z = 409 [M+H]⁺, RT = 4.05 分 . ¹H-NMR (DMSO-d6) 10.16 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.12-7.08 (m, 3H), 7.03-7.00 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.70 (d, 1H).

40

【0788】

【化334】



10

【0789】

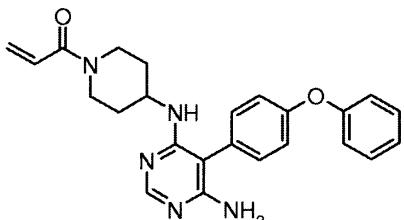
N - (1 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アクリルアミド (A 298)

N - (1 - (6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アクリルアミドは、6 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、方法 F を使用して調製された (14 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 3.670 分 . MS : m/z = 416 [M+H]⁺, RT = 1.55 分 .

【0790】

【化335】

20



30

【0791】

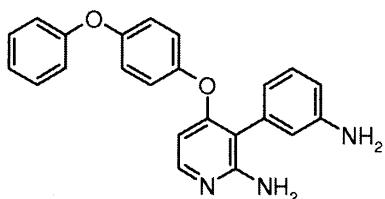
1 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 299)

1 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、5 - (4 - フェノキシフェニル) - N 4 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンから、方法 F を使用して調製された (52 % 収率) 。 HPLC: 98 %, RT = 3.574 分 . MS : m/z = 416 [M+H]⁺, RT = 1.74 分 .

【0792】

【化336】

40



50

[0 7 9 3]

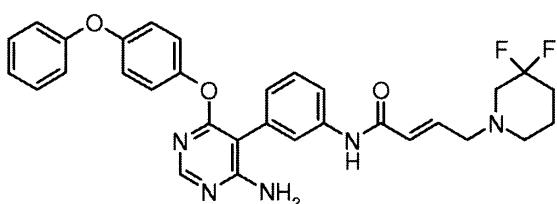
3 - (3 - アミノフェニル) - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 2 - アミン (A 300)

3 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) アニリンは、 3 - ヨード - 4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 2 - アミンから、 方法 C を使用して調製された (37 % 収率)。HPLC: 98 %, RT = 3.369 分。MS : m/z = 370 [M+H]⁺, RT = 3.37 分。¹H-NMR (DMSO- d6) 7.88 (d, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.13-7.08 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.67-6.65 (m, 2H), 6.29 (d, 1H)。

[0 7 9 4]

【化 3 3 7】

10



20

〔 0 7 9 5 〕

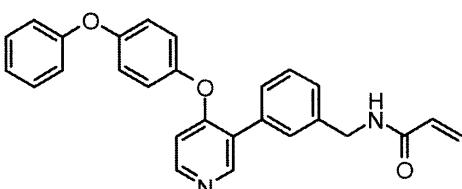
(E)-N-(3-(4-アミノ-6-(4-フェノキシフェノキシ)ピリミジン-5-イル)フェニル)-4-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)ブテ-2-エンアミド(A301)

(E) - N - (3 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 4 - (3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) プテ - 2 - エンアミドは、 5 - (3 - アミノフェニル) - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 4 - アミンおよび (E) - 4 - (3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) プテ - 2 - エン酸から、方法 E を使用して調製された (48 % 収率)。HPLC: 97 %, RT = 3.809 分
MS : m/z = 558 [M+H]⁺, RT = 1.92 分。

30

[0 7 9 6]

【化 3 3 8】



40

107971

N - (3 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) アクリルアミド (A 3 0 2)

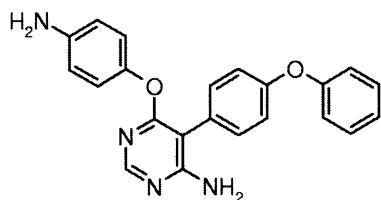
N - (3 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) アクリルアミドは、(3 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) メタノアミン、トリエチルアミンおよびテトラヒドロフランから、方法 G を使用して調製された (6 % 収率)。HPLC: 96 %, RT = 4.127 分. MS : m/z = 423 [M+H]⁺, RT = 3.22 分. ¹H-NMR (DMSO- d6) 9.14 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.87-7.84 (m, 3H), 7.73 (d, 2H), 7.62-7.58 (m, 3H)

50

, 7.51-7.50 (m, 3H), 6.77 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.02 (d, 2H).

【0798】

【化339】



10

【0799】

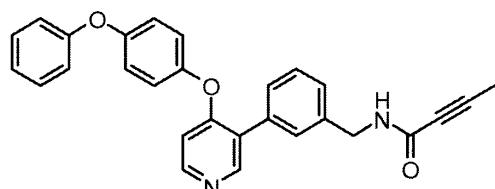
6 - (4 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミン (A303)

6 - (4 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンは、6 - (4 - アミノフェノキシ) - 5 - ブロモピリミジン - 4 - アミンから、方法 C を使用して調製された (78 % 収率)。HPLC: 98 %, RT = 3.259分. MS : m/z = 371 [M + H]⁺, RT = 3.24分. ¹H-NMR (DMSO-d6) 8.05 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 5H), 7.21 (d, 2H), 7.17-7.06 (m, 8H), 6.64 (broad s, 2H).

20

【0800】

【化340】



30

【0801】

N - (3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) プチ - 2 - インアミド (A304)

N - (3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) プチ - 2 - インアミドは、(3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) メタンアミンおよびプチ - 2 - ノイン酸から、方法 E を使用して調製された (64 % 収率)。HPLC: 98 %, RT = 4.069分. MS : m/z = 435 [M+H]⁺, RT = 4.07分. ¹H-NMR (DMSO-d6) 9.01 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.13 (tt, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.33 (d, 2H), 1.93 (s, 3H).

40

【0802】

【化341】



10

【0803】

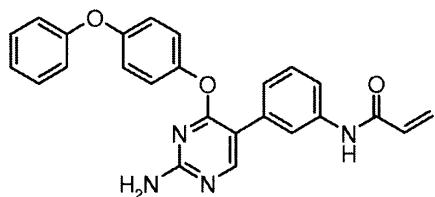
6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミン (A 305)

6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンは、6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - ブロモピリミジン - 4 - アミンから、方法 C を使用して調製された (74 % 収率)。HPLC: 99 %, RT = 3.417分. MS : m/z = 371 [M + H]⁺, RT = 3.42分. ¹H-NMR (DMSO- d6) 8.09 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.09-7.06 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 6.64-6.63 (m, 2H).

【0804】

【化342】

20



【0805】

30

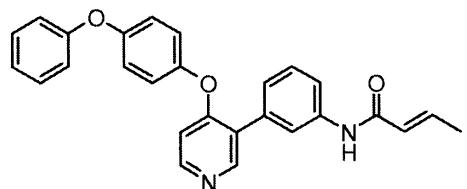
N - (3 - (2 - アミノ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) アクリルアミド (A 306)

N - (3 - (2 - アミノ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) アクリルアミドは、5 - (3 - アミノフェニル) - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 2 - アミンから、方法 E を使用して調製された (27 % 収率)。HPLC: 96 %, RT = 4.208分. MS : m/z = 425 [M + H]⁺, RT = 2.13分. ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.22 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.42-7.02 (m, 13H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.75 (d, 1H).

【0806】

【化343】

40



【0807】

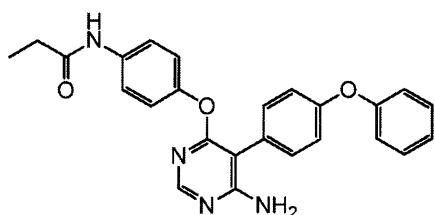
50

(E)-N-(3-(4-(4-フェノキシフェノキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)ブテ-2-エンアミド (A307)

(E)-N-(3-(4-(4-フェノキシフェノキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)ブテ-2-エンアミドは、3-(4-(4-フェノキシフェノキシ)ピリジン-3-イル)アニリンおよび(E)-ブテ-2-エン酸から、方法Eを使用して調製された(56%収率)。HPLC: 98%, RT = 4.292分. MS: m/z = 423 [M+H]⁺, RT = 4.28分. ¹H-NMR (DMSO-d6) 9.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.83-6.76 (m, 2H), 6.14 (d, 1H), 1.86 (d, 3H).

【0808】

【化344】



10

【0809】

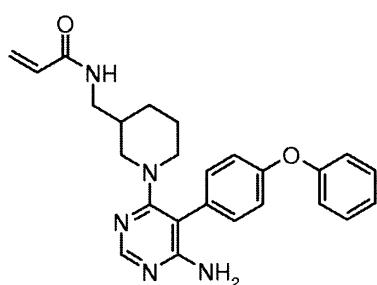
N-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)プロピオンアミド (A308)

N-(4-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミドは、6-(4-アミノフェノキシ)-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-アミンおよびプロピオン酸から、方法Eを使用して調製された(51%収率)。HPLC: 96%, RT = 4.165分. MS: m/z = 427 [M+H]⁺, RT = 4.1分. ¹H-NMR (DMSO-d6) 9.78 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.09 (t, 1H), 7.02 (t, 4H), 6.91 (d, 2H), 6.39 (broad s, 2H), 2.24 (q, 2H), 1.01 (t, 3H).

20

【0810】

【化345】



30

【0811】

N-((1-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)アクリルアミド (A309)

N-((1-(6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)アクリルアミドは、6-(3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-アミンから、方法Fを使用して調製された(43%収率)。HPLC: 100%, RT = 3.716分. MS: m/z = 430 [

40

50

$M+H]^+$, RT = 1.53分.

【 0 8 1 2 】

【化 3 4 6】



10

【 0 8 1 3 】

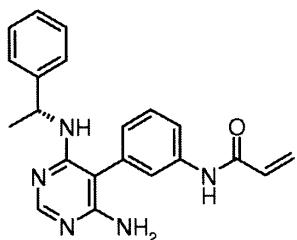
N - (3 - (2 - アミノ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) プロピオンアミド (A 310)

N - (3 - (2 - アミノ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) プロピオンアミドは、 3 - i o d o - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 2 - アミンおよび N - (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) プロピオンアミドから、方法 C を使用して調製された (49 % 収率) 。 HPLC: 98 %, RT = 4.186 分。 MS: m/z = 426 [M+H]⁺, RT = 4.18 分。 ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.01 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.16-7.01 (m, 8H), 6.35 (d, 1H), 2.32 (q, 2H), 1.07 (t, 3H)。

20

〔 0 8 1 4 〕

【化 3 4 7】



30

〔 0 8 1 5 〕

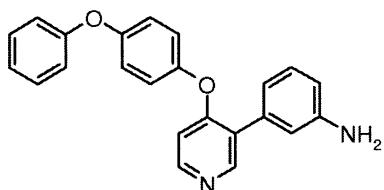
(R)-N-(3-(4-アミノ-6-((1-フェニルエチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)フェニル)アクリルアミド(A311)

(R)-N-(3-(4-アミノ-6-((1-フェニルエチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)フェニル)アクリルアミドは、(R)-5-(3-アミノフェニル)-N4-(1-フェニルエチル)ピリミジン-4,6-ジアミンから、方法Fを使用して調製された(16%収率)。HPLC: 100%, RT = 3.515分. MS: m/z = 360 [M+H]⁺, RT = 1.73分.
¹H-NMR (DMSO-d6), 10.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.29-6.85 (m, 9H), 6.47 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.40 (s, 1H), 1.39 (d, 3H).

40

【 0 8 1 6 】

【化348】



10

【0817】

3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) アニリン (A312)
3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) アニリンは、3 - プロモ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジンから、方法Cを使用して調製された(55% 収率)。HPLC: 100 %, RT = 3.396分. MS: m/z = 355 [M+H]⁺, RT = 2.88分.

【0818】

【化349】



20

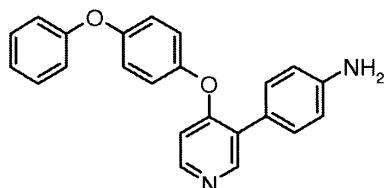
【0819】

4 - (3 - アミノフェノキシ) - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 2 - アミン (A313)

4 - (3 - アミノフェノキシ) - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 2 - アミンは、4 - (3 - アミノフェノキシ) - 3 - ヨードピリジン - 2 - アミンから、方法Cを使用して調製された(84% 収率)。HPLC: 98 %, RT = 3.490分. MS: m/z = 370 [M+H]⁺, RT = 3.44分. ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.00 (d, 1H), 7.45-7.41 (m, 6H), 7.18 (t, 1H), 7.13-7.07 (m, 5H), 6.51 (d, 1H), 6.32-6.26 (m, 3H).

【0820】

【化350】



40

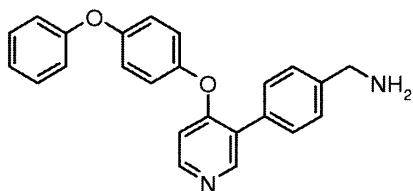
【0821】

4 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) アニリン (A314)
4 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) アニリンは、3 - プロモ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジンから、方法Cを使用して調製された(74% 収率)。HPLC: 100 %, RT = 3.456分. MS: m/z = 355 [M+H]⁺, RT = 2.75分.

50

【0822】

【化351】



10

【0823】

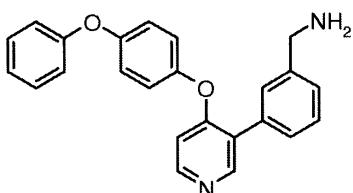
(4 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) メタンアミン (A315)

(4 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) メタンアミンは、3 - ブロモ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジンから、方法Cを使用して調製された(62%収率)。HPLC: 95 %, RT = 3.286分. MS: m/z = 369 [M+H]⁺, RT = 2.19分.

【0824】

【化352】

20



【0825】

30

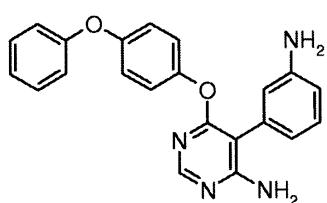
(3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) メタンアミン (A316)

(3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) メタンアミンは、3 - ブロモ - 4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジンから、方法Cを使用して調製された(71%収率)。HPLC: 95 %, RT = 3.376分. MS: m/z = 369 [M+H]⁺, RT = 2.29分.

【0826】

【化353】

40



【0827】

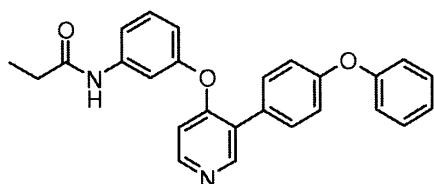
5 - (3 - アミノフェニル) - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 4 - アミン (A317)

50

5 - (3 - アミノフェニル) - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 4 - アミンは、5 - ブロモ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 4 - アミンから、方法 C を使用して調製された (76 % 収率)。HPLC: 97 %, RT = 3.433分. MS : m/z = 371 [M+H]⁺, RT = 3.48分. ¹H-NMR (DMSO- d6) 8.01 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.06 (t, 1H), 7.01-6.87 (m, 9H), 6.41 (broad s, 2H).

〔 0 8 2 8 〕

【化 3 5 4】



10

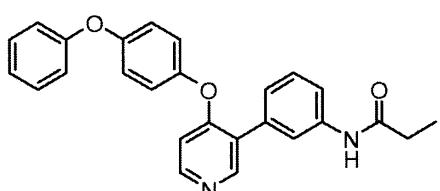
【 0 8 2 9 】

N - (3 - ((3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) プロピオンアミド (A 318)

N - (3 - ((3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) プロピオンアミドは、 3 - ((3 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) アニリンから、 方法 E を使用して調製された (100 % 収率)。HPLC: 96 %, RT = 4.161 分. MS : m/z = 409 [M+H]⁺, RT = 4.15 分. ¹H-NMR (DMSO- d6) 10.37 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.72-7.70 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.18 (t, 1H), 7.13-7.07 (m, 4H), 7.03 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.77 (d, 1H).

[0 8 3 0]

【化 3 5 5】



30

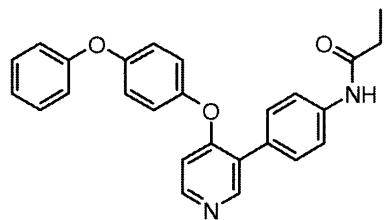
【 0 8 3 1 】

N - (3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) プロピオンアミド (A 319)

N - (3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) プロピオンアミドは、 3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) アニリン、 および N , N - ジエチルエタンアミンの代わりにピリジン、 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、 ジクロロメタンから、 方法 G を使用して調製された (65 % 収率) 。 HPLC: 92 %, RT = 4.234 分。 MS : m/z = 411 [M+H]⁺, RT = 3.35 分。

[0 8 3 2]

【化356】



10

【0833】

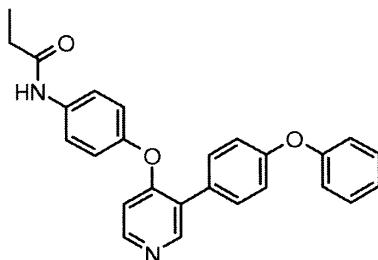
N - (4 - (4 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) プロピオニアミド (A 320)

N - (4 - (4 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) プロピオニアミドは、 4 - (4 - (4 - フエノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) アニリン、 および N , N - ジエチルエタンアミンの代わりにピリジン、 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、 ジクロロメタンから、 方法 G を使用して調製された (77 % 収率) 。 HPLC: 98 %, RT = 4.157分。 MS : m/z = 411 [M+H]⁺, RT = 3.39分。

【0834】

【化357】

20



30

【0835】

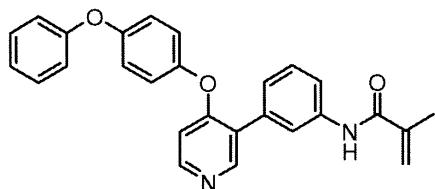
N - (4 - ((3 - (4 - フエノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) プロピオニアミド (A 321)

N - (4 - ((3 - (4 - フエノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) プロピオニアミドは、 4 - ((3 - (4 - フエノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) アニリンから、 方法 E を使用して調製された (98 % 収率) 。 HPLC: 96 %, RT = 4.061分。 MS : m/z = 411 [M+H]⁺, RT = 4.01分。 ¹H-NMR (DMSO-d6) 9.93 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.67-7.65 (m, 4H), 7.41 (t, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.12-7.06 (m, 6H), 6.69 (d, 1H), 2.31 (q, 2H), 1.08 (t, 3H)。

【0836】

【化358】

40



50

【0837】

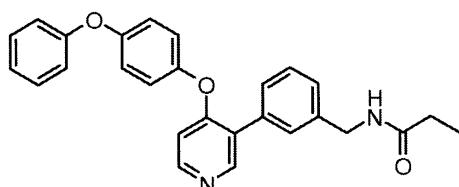
N - (3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) メタクリルアミド (A322)

N - (3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) メタクリルアミドは、3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) アニリンおよびメタクリル酸から、方法Eを使用して調製された(56%収率)。HPLC: 98%, RT = 4.345分. MS: m/z = 423 [M+H]⁺, RT = 4.33分. ¹H-NMR (DMSO-d6), 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.42-7.33 (m, 4H), 7.19 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 1.94 (s, 3H).

10

【0838】

【化359】



20

【0839】

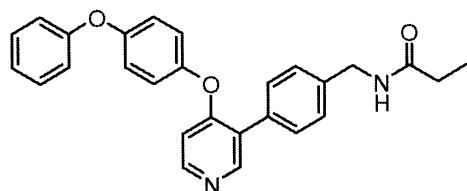
N - (3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) プロピオンアミド (A323)

N - (3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) プロピオンアミドは、(3 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) メタンアミン、およびN,N-ジエチルエタンアミンの代わりにピリジン、1 - メチルピロリジン - 2 - オン、ジクロロメタンから、方法Gを使用して調製された(58%収率)。HPLC: 97%, RT = 4.034分. MS: m/z = 425 [M+H]⁺, RT = 3.34分.

【0840】

【化360】

30



40

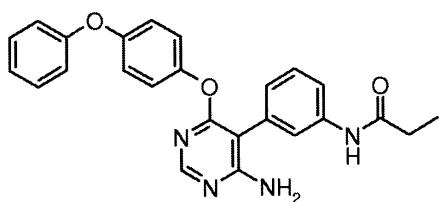
【0841】

N - (4 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) プロピオンアミド (A324)

N - (4 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) プロピオンアミドは、(4 - (4 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリジン - 3 - イル) フェニル) メタンアミン、およびN,N-ジエチルエタンアミンの代わりにピリジン、1 - メチルピロリジン - 2 - オン、ジクロロメタンから、方法Gを使用して調製された(43%収率)。HPLC: 99%, RT = 4.032分. MS: m/z = 425 [M+H]⁺, RT = 3.22分.

【0842】

【化361】



10

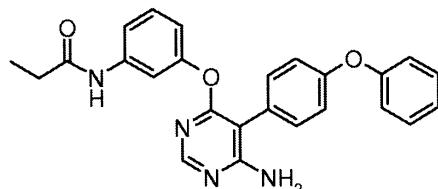
【0843】

N - (3 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) プロピオンアミド (A 325)

N - (3 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) プロピオンアミドは、5 - ブロモ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 4 - アミンおよびN - (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) プロピオンアミドから、方法Cを使用して調製された (82 % 収率) 。HPLC: 99 %, RT = 4.286分. MS : m/z = 427 [M+H]⁺, RT = 4.25分. ¹H-NMR (DMSO-d6) 9.93 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 2H), 7.38 (t, 3H), 7.12 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 3H), 6.99 (d, 4H), 6.60 (broad s, 2H), 2.32 (q, 2H), 1.07 (t, 3H). 20

【0844】

【化362】



30

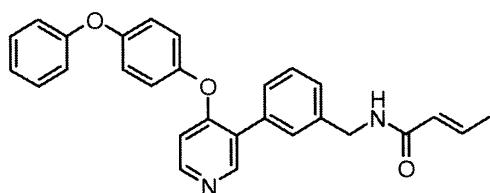
【0845】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) プロピオンアミド (A 326)

N - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) プロピオンアミドは、6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、方法Eを使用して調製された (61 % 収率) 。HPLC: 94 %, RT = 4.262分. MS : m/z = 427 [M+H]⁺, RT = 4.22分. ¹H-NMR (DMSO-d6) 9.90 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 5H), 7.29 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (t, 4H), 6.70 (d, 1H), 6.49 (broad s, 2H), 2.28 (q, 2H), 1.04 (t, 3H). 40

【0846】

【化363】



【0847】

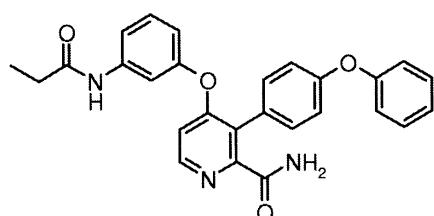
(E)-N-(3-(4-(4-(4-fenoxy)phenyl)oxy)pyridin-2-yl)benzylidenebutane-2-one (A327)
10

(E)-N-(3-(4-(4-(4-fenoxy)phenyl)oxy)pyridin-2-yl)benzylidenebutane-2-one is (3-(4-(4-fenoxy)phenyl)oxy)pyridin-2-yl)benzylidenebutane-2-one. It was synthesized from (E)-butane-2-one and (3-(4-(4-fenoxy)phenyl)oxy)pyridin-2-yl)methanamine according to method E. Yield: 72%. HPLC: 95%, RT = 4.079 min. MS: m/z = 437 [M+H]⁺, RT = 4.07 min. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.63 (qd, 1H), 5.94 (d, 1H), 4.38 (d, 2H), 1.76 (d, 3H).

20

【0848】

【化364】



30

【0849】

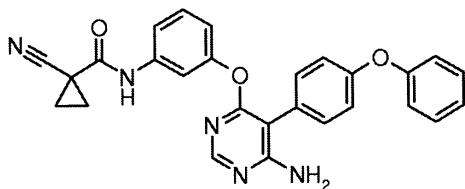
3-(4-(4-fenoxy)phenyl)-4-(3-propionylamino)butanoic acid (A328)
アミド (A328)

3-(4-fenoxy)phenyl)-4-(3-propionylamino)butanoic acid (A328) is 3-(4-(4-fenoxy)phenyl)-4-(3-propionylamino)butanoic acid. It was synthesized from 3-(4-(4-fenoxy)phenyl)butanoic acid and propionylamine according to method F. Yield: 24%. HPLC: 100%, RT = 4.113 min. MS: m/z = 452 [M+H]⁺, RT = 2.05 min. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 7H), 7.09 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.70 (d, 1H).

40

【0850】

【化365】



10

【0851】

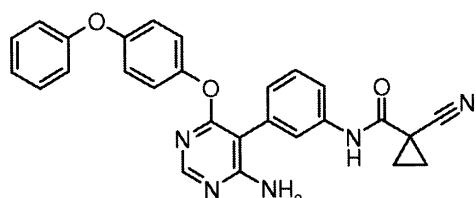
N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - シアノシクロプロパンカルボキサミド (A 3 2 9)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - シアノシクロプロパンカルボキサミドは、 6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - アミンおよび 1 - シアノシクロプロパンカルボン酸から、方法 E を使用して調製された (42 % 収率) 。 HPLC: 96 %, RT = 4.467 分 . MS : m/z = 464 [M+H]⁺, RT = 2.24 分 . ¹H-NMR (DMSO-d6) 10.85 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.22-8.08 (m, 7H), 7.96 (t, 1H), 7.90-7.87 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (broad s, 2H), 3.30 (s, 4H).

20

【0852】

【化366】



30

【0853】

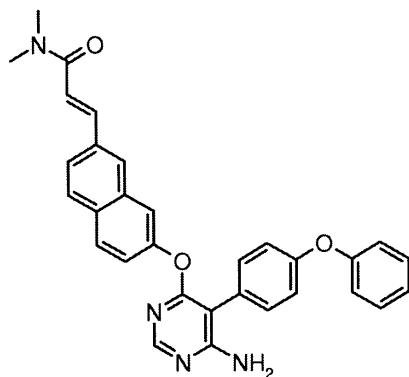
N - (3 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 1 - シアノシクロプロパンカルボキサミド (A 3 3 0)

N - (3 - (4 - アミノ - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 5 - イル) フェニル) - 1 - シアノシクロプロパンカルボキサミドは、 5 - (3 - アミノフェニル) - 6 - (4 - フェノキシフェノキシ) ピリミジン - 4 - アミンおよび 1 - シアノシクロプロパンカルボン酸から、方法 E を使用して調製された (66 % 収率) 。 HPLC: 100 %, RT = 4.485 分 . MS : m/z = 465 [M+H]⁺, RT = 2.26 分 . ¹H-NMR (DMSO-d6) 10.07 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.00-6.97 (m, 4H), 6.58 (broad s, 2H), 1.65 (s, 4H).

40

【0854】

【化367】



10

【0855】

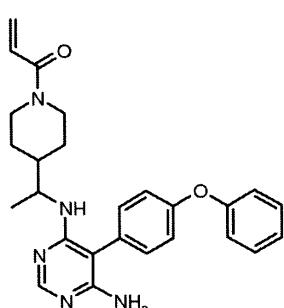
(E)-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ナフタレン-2-イル)-N,N-ジメチルアクリルアミド(A331)

(E)-3-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)オキシ)ナフタレン-2-イル)-N,N-ジメチルアクリルアミドは、(E)-3-((6-アミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)オキシ)ナフタレン-2-イル)-N,N-ジメチルアクリルアミドから、方法Cを使用して調製された(16%収率)。HPLC: 93 %, RT = 4.680分. MS: m/z = 503 [M+H]⁺, RT = 2.54分. ¹H-NMR (DMSO-d6) 8.09 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.12-7.10 (m, 5H), 6.70 (broad s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

【0856】

【化368】

30



40

【0857】

1-(4-(1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン(A332)

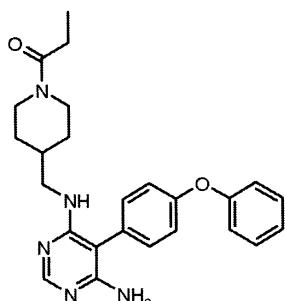
1-(4-(1-((6-アミノ-5-(4-フェノキシフェニル)ピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オンは、5-(4-フェノキシフェニル)-N4-((1-(ピペリジン-4-イル)エチル)ピリミジン-4,6-ジアミンから、方法Fを使用して調製された(30%収率)。HPLC: 100 %, RT = 4.388分. MS: m/z = 444 [M+H]⁺, RT = 1.66分. ¹H-NMR (DMSO-d6) (s, 1H), 7.38

50

(t, 2H), 7.19-7.06 (m, 7H), 6.85 (broad s, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 5.56 (t, 1H), 4.33 (t, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.86 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.95-0.84 (m, 2H).

【0858】

【化369】



10

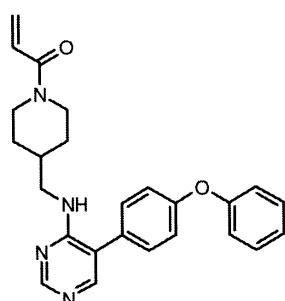
【0859】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン (A 3 3 3)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オンは、5 - (4 - フェノキシフェニル) - N 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンから、方法 E を使用して調製された (43 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT : 4.412 分 . MS : m/z = 432 [M+H]⁺, RT = 1.49 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) (s, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.15-6.94 (m, 8H), 4.27 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.83 (t, 1H), 2.39 (t, 1H), 2.21 (q, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.51 (t, 2H), 0.96-0.79 (m, 5H).

【0860】

【化370】



30

【0861】

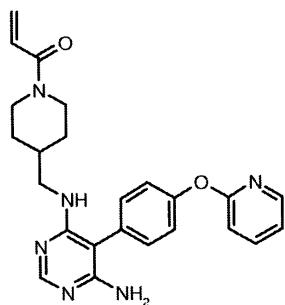
1 - (4 - (((5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 3 3 4)

1 - (4 - (((5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、5 - (4 - フェノキシフェニル) - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - アミンから、方法 F を使用して調製された (6 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT = 4.533 分 . MS : m/z = 415 [M+H]⁺, RT = 1.67 分 .

【0862】

40

【化371】



10

【0863】

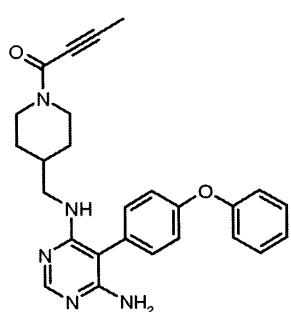
1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (A 3 3 5)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンは、 N 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 5 - (4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンから、方法 F を使用して調製された (28 % 収率) 。 HPLC: 100 %, RT : 4.401 分 . MS : m/z = 431 [M+H]⁺, RT = 1.32 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.23 (s, 4H), 7.14 (t, 1H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.82 (broad s, 2H), 6.71 (dd, 1H), 5.99 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.91 (t, 1H), 2.51 (t, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 0.90 (m, 2H).

20

【0864】

【化372】



30

【0865】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ブチ - 2 - イン - 1 - オン (A 3 3 6)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フエノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ブチ - 2 - イン - 1 - オンは、 5 - (4 - フエノキシフェニル) - N 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンから、方法 E を使用して調製された (48 % 収率) 。 HPLC: 99 %, RT : 4.553 分 . MS : m/z = 442 [M+H]⁺, RT = 1.62 分 . ¹H-NMR (DMSO- d6) (s, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.10-7.05 (dd, 4H), 7.00 (m, 1H), 6.85 (broad s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.97 (t, 1H), 2.53 (t, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.75 (m, 1H),

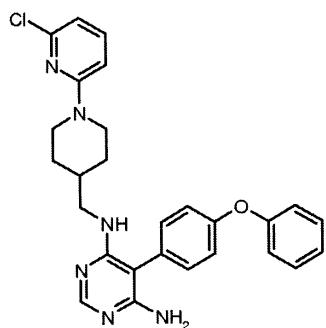
40

50

1.60-1.51 (dd, 2H), 0.98-0.80 (m, 2H).

【0866】

【化373】



10

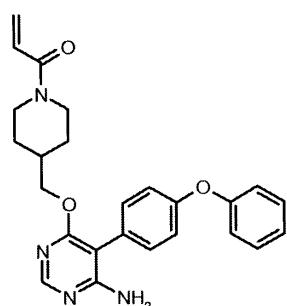
【0867】

N 4 - ((1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミン (A 337)
N 4 - ((1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンは、5 - (4 - フェノキシフェニル) - N 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 , 6 - ジアミンおよび2 , 6 - ジクロロピリジンから、方法Bを使用して調製された(25%収率)。HPLC : 99 %, RT : 5.214分. MS : m/z = 487 [M+H]⁺, RT = 2.11分. ¹H-NMR (DMSO-d6) (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.15-6.95 (m, 8H), 6.69 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.14 (d, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.56 (d, 2H), 0.98 (m, 2H).

20

【0868】

【化374】



30

【0869】

1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (A 338)

1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンは、5 - (4 - フェノキシフェニル) - 6 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) ピリミジン - 4 - アミンから、方法Fを使用して調製された(10%収率)。HPLC: 100 %, RT : 4.366分. MS : m/z = 431 [M+H]⁺, RT = 2.04分. ¹H-NMR (DMSO-d6) (s, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.02-6.97 (dd, 4H), 6.69 (dd, 1H), 6.40 (broad s, 2H), 6.98 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.93 (d, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.5

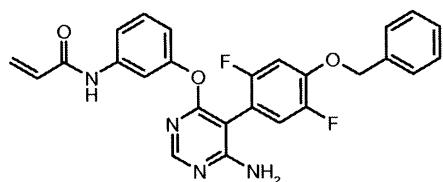
40

50

1 (t, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 0.97 (m, 2H).

【0870】

【化375】



10

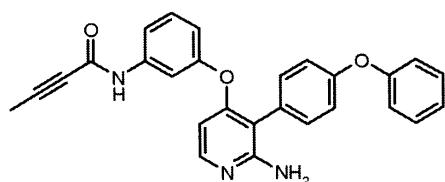
【0871】

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (A339)

N - (3 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドは、6 - (3 - アミノフェノキシ) - 5 - (4 - (ベンジルオキシ) - 2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - アミンから、方法Fを使用して調製された(69%収率)。HPLC: 89%, RT: 5.442分. MS: m/z = 475 [M+H]⁺, RT = 2.38分. ¹H-NMR (DMSO-d6) (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42-7.20 (m, 11H), 6.67 (m, 3H), 6.34 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.69 (d, 1H), 5.15 (d, 2H). 20

【0872】

【化376】



30

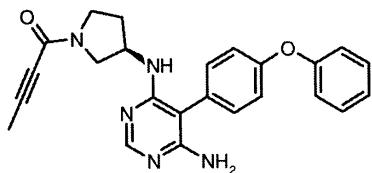
【0873】

N - (3 - ((2 - アミノ - 3 - (4 - フエノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) プチ - 2 - インアミド (A340)

N - (3 - ((2 - アミノ - 3 - (4 - フエノキシフェニル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) プチ - 2 - インアミドは、4 - (3 - アミノフェノキシ) - 3 - (4 - フエノキシフェニル) ピリジン - 2 - アミンから、方法Eを使用して調製された(13%収率)。HPLC: 98%, RT: 4.676分. MS: m/z = 436 [M+H]⁺, RT = 1.95分. ¹H-NMR (DMSO-d6) (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 6H), 7.28 (broad s, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.09 (t, 4H), 6.86 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 2.03 (s, 3H). 40

【0874】

【化377】



【0875】

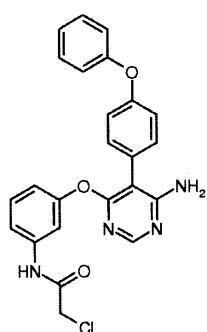
10

(R)-1-[3-[(6-amino-5-(4-phenoxymethyl)pyrimidin-4-yl)amino]prop-1-enyl]benzene (A341)
(R)-1-[3-[(6-amino-5-(4-phenoxymethyl)pyrimidin-4-yl)amino]prop-1-enyl]benzene is, (R)-5-[(4-phenoxymethyl)pyrimidin-3-yl]methylamine from, method E was used to prepare (32% yield). HPLC: 99%, RT: 4.106 min. MS: m/z = 414 [M+H]⁺, RT = 1.56 min.

【0876】

【化378】

20



30

【0877】

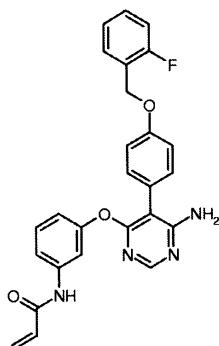
N-[(3-[(6-amino-5-(4-phenoxymethyl)pyrimidin-4-yl)amino]prop-1-enyl)oxy]benzene (A342)

N-[(3-[(6-amino-5-(4-phenoxymethyl)pyrimidin-4-yl)amino]prop-1-enyl)oxy]benzene is, method E was used to prepare (41.5% yield). HPLC: 97%, RT: 4.26 min. MS: m/z = 447 [M+H]⁺, RT = 4.24 min. ¹H-NMR: 400 MHz, DMSO-d₆: 10.45 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 5H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 4H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.50 (brs, 2H), 4.23 (s, 2H).

【0878】

40

【化379】



10

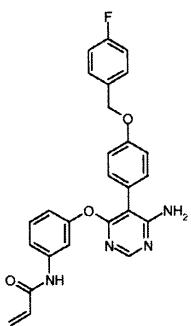
【0879】

N - (3 - { 6 - アミノ - 5 - [4 - (2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル) - アクリルアミド (A 3 4 3)

N - (3 - { 6 - アミノ - 5 - [4 - (2 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル) - アクリルアミドは、方法 E を使用して調製された (56 . 5 % 収率) 。 HPLC: 94 %, RT : 4.22 分 . MS : m/z = 457 [M+H]⁺, RT = 4 .22 分 . ¹H-NMR : 400 MHz, DMSO- d6 : 8.19 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 6H), 7.21-7.10 (m, 6H), 6.84 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 16.00 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 18.00, 12.00 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H).

【0880】

【化380】



30

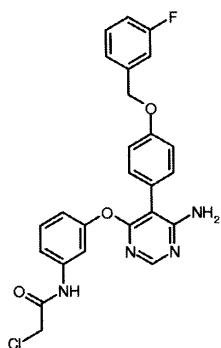
【0881】

N - (3 - { 6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル) - アクリルアミド (A 3 4 4)

N - (3 - { 6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル] - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル) - アクリルアミドは、方法 E に従って調製された (5 . 1 % 収率) 。 HPLC: 92 %, RT : 4.22 分 . MS : m/z = 457 [M+H]⁺, RT = 4.22 分 . ¹H-NMR : 400 MHz, DMSO- d6 : 10.20 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.37-7.20 (m, 6H), 7.10 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.76-6.74 (m, 1H), 6.60 (brs, 2H), 6.39 (dd, J = 18.00, 12.00 Hz, 1H), 6.25-6.21 (m, 1H), 5.75 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H).

【0882】

【化 3 8 1】



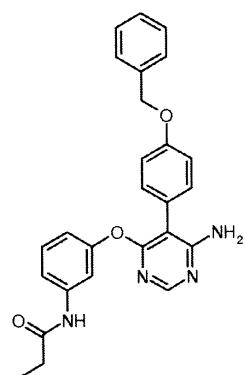
10

【 0 8 8 3 】

N - (3 - { 6 - アミノ - 5 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル]
- ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル) - 2 - クロロ - アセトアミド (A 3 4 5)
N - (3 - { 6 - アミノ - 5 - [4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) - フェニル]
- ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル) - 2 - クロロ - アセトアミドは、方法 E に
従って調製された (1.4 . 3 % 収率)。HPLC: 98 %, RT : 4.35 分. MS : m/z = 479 [M+H]⁺
, RT = 4.41 分. ¹H-NMR : 400 MHz, DMSO-d6 : 10.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.47-7
.42 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 7H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.
78-6.75 (m, 1H), 6.43 (brs, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.23 (s, 2H).

〔 0 8 8 4 〕

【化 3 8 2】



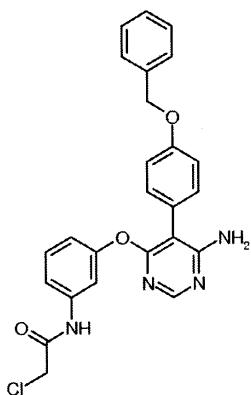
30

【 0 8 8 5 】

N - { 3 - [6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - プロピオンアミド (A 3 4 6) 40
 N - { 3 - [6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - プロピオンアミドは、方法 E に従って調製された (6 . 8 % 収率)。HPLC: 91 %, RT : 4.18 分. MS : m/z = 441 [M+H]⁺, RT = 4.23 分. ¹H-NMR : 400 MHz, DMSO- d6 : 9.90 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.41-7.27 (m, 7H), 7.22 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.45 (brs, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.28 (q, J = 8.00 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 4.00 Hz, 3H).

【 0 8 8 6 】

【化383】



10

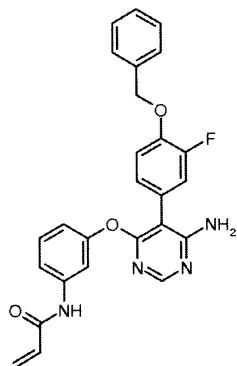
【0887】

N - { 3 - [6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 2 - クロロ - アセトアミド (A 347)
 N - { 3 - [6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 2 - クロロ - アセトアミドは、方法 E に従って調製された (27 . 6 % 収率) 。 HPLC: 95 %, RT : 4.31 分 . MS : m/z = 461 [M+H]⁺, RT = 4.29 分 . ¹H-NMR : 400 MHz, DMSO-d6 : 10.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 4.00 Hz, 2H), 7.35-7.26 (m, 6H), 7.10 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.78-6.75 (m, 1H), 6.48 (brs, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.22 (s, 2H).

20

【0888】

【化384】



30

【0889】

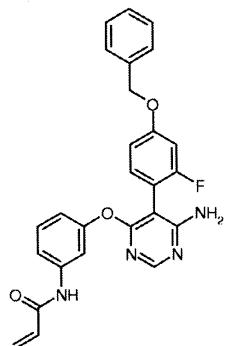
N - { 3 - [6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アクリルアミド (A 348)
 N - { 3 - [6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アクリルアミドは、方法 E に従って調製された (23 . 2 % 収率) 。 HPLC: 98 %, RT : 4.30 分 . MS : m/z = 457 [M+H]⁺, RT = 4.35 分 . ¹H-NMR : 400 MHz, DMSO- d6 : 10.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.41 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 7.38-7.25 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.56 (brs, 2H), 6.40 (dd, J = 16.00, 12.00 Hz, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 5.75 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H).

40

【0890】

50

【化385】



10

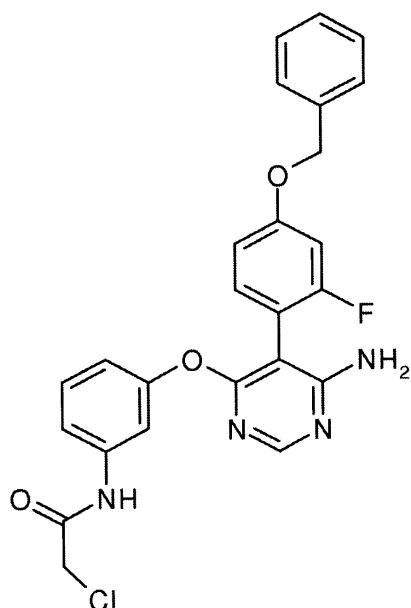
【0891】

N - { 3 - [6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アクリルアミド (A 349)

N - { 3 - [6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - アクリルアミドは、方法 E に従って調製された (11 . 8 % 収率) 。 HPLC: 97 %, RT : 4.35 分 . MS : m/z = 457 [M+H]⁺, RT = 4.39 分 .
¹H-NMR : 400 MHz, DMSO-d6 : 10.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.47-7.25 (m, 9H), 7.02 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H), 6.38-6.36 (m, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 5.75 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H) .

【0892】

【化386】



30

【0893】

N - { 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 2 - クロロ - アセトアミド (A 350)

N - { 3 - (6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 2 - クロロ - アセトアミドは、方法 E に従つ

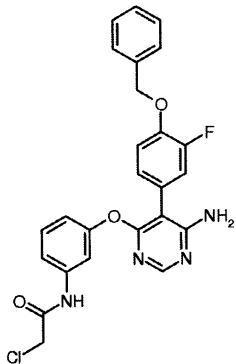
40

50

て調製された。HPLC: 95 %, RT : 4.52分. MS : m/z = 479 [M+H]⁺, RT = 4.41分. ¹H-NMR : 400 MHz, DMSO-d6 : 10.37 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.48-7.27 (m, 9H), 7.03 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 6.59 (brs, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.23 (s, 2H).

【0894】

【化387】



10

【0895】

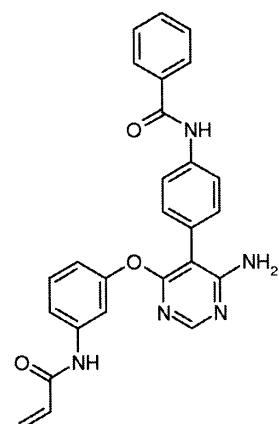
N - { 3 - [6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 2 - クロロ - アセトアミド (A 351)

N - { 3 - [6 - アミノ - 5 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - フルオロ - フェニル) - ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 2 - クロロ - アセトアミドは、方法に従って調製された (27 . 6 % 収率) 。HPLC: 98 %, RT : 4.39分. MS : m/z = 479 [M+H]⁺, RT = 4.37分. ¹H-NMR : 400 MHz, DMSO-d6 : 10.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 7.36-7.25 (m, 6H), 7.15 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.51 (brs, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.23 (s, 2H).

【0896】

【化388】

20



30

【0897】

N - { 4 - [4 - (3 - アクリロイルアミノ - フエノキシ) - 6 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル] - フェニル } - ベンズアミド (A 352)

N - { 4 - [4 - (3 - アクリロイルアミノ - フエノキシ) - 6 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル] - フェニル } - ベンズアミドは、方法 E に従って調製された (8 . 8 % 収率)

40

50

)。HPLC: 92 %, RT : 3.48分. MS : m/z = 452 [M+H]⁺, RT = 3.53分. ¹H-NMR : 400 MHz, DMSO-d₆ : 10.36 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.28 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.50 (brs, 2H), 6.40 (d d, J = 16.00, 12.00 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 16.00 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.00 Hz, 1H).

【0898】

生物活性

インビトロアッセイの説明

BTK IC₅₀酵素アッセイ

10

以下は、BTK酵素に対する化合物の固有の力値を測定するために使用される微小流体オフチップ移動度シフトキナーゼアッセイを説明する。本発明の態様により記載される化合物は、このプロトコールを使用して測定され、こうして得られたデータは、表2中に「時間依存的BTK酵素アッセイIC₅₀」と記載された欄に記録されている。これらのIC₅₀値は、範囲で記録され、ここで、A < 100 nM、B < 1 μM、およびC > 1 μMである。

【0899】

CarnaBio USA, Inc., Natick, MAからの、完全長ヒトBTK(08-080)の2.5 × ストック、1.6 × ATP、および適切なkink KDRペプチド基質(FITC-AH A-E EPL YWS F PAKKK-NH₂)は、25 mM MgCl₂、0.015% Brij-35(30%)、100 mM ヘペス(Hepes)、pH 7.5、および10 mM DTTからなるキナーゼ反応緩衝液で調製された。

20

【0900】

5 μlの酵素緩衝液と7.5 μlのATP/kink KDRペプチド基質ミックスを、100%のDMSO中で調製した連続希釈化合物125 μlを有するMatrix(#115304)の384ウェルの無菌ポリプロピレンプレート(Thermo Fisher Scientific, Hudson, NH)に加え、27で90分間インキュベートした。インキュベーション期間後、100 mMヘペス、pH 7.5、0.015% Brij-35(30%)、0.277%コーティング試薬#3(Caliper Life Sciences, Mountain View, CA)、5% DMSOからなる停止緩衝液60 μlを加えることにより、反応を停止させた。停止した反応を、-2 PSI、-3000 V/-700 Vで、Labchip 3000プレートリーダー(Caliper Life Sciences, PerkinElmer Company (Hopkinton, MA)の1つ)で追跡し、基質とペプチドリン酸化から生じる生成物との電荷/質量差を測定するオフチップ移動度シフトアッセイにより測定した。10 g[阻害剤]対%活性をGeneData screener(Basel, Switzerland)でプロットすることにより、IC₅₀と効力を測定した。本発明の態様により記載した化合物をこのプロトコールを使用して測定し、こうして得られたデータを、表2中に「時間依存的BTK酵素アッセイIC₅₀」と記載された欄に記録する。これらのIC₅₀値は、範囲で記録され、ここで、A < 100 nM、B < 1 μM、およびC > 1 μMである。I < 1 μMおよびII > μM。

30

【0901】

時間依存的ヒト全血IC₅₀アッセイ

本発明の態様により記載される化合物を、全血アッセイを使用して測定した。こうして得られたデータを、表2中に「時間依存的ヒト全血BTK酵素アッセイIC₅₀」と記載された欄に記録する。これらのIC₅₀値は、範囲で記録され、ここで、I < 1 μMおよびII > μMである。

40

【0902】

時間依存的PMBIC₅₀アッセイ

本発明の態様により記載される化合物を、時間依存的PMBIC₅₀アッセイを使用して測定した。こうして得られたデータを、表2中に「時間依存的PMBIC₅₀アッセイIC₅₀」と記載された欄に記録する。これらのIC₅₀値は、範囲で記録され、ここで、I < 1 μMおよびII > μMである。

50

$< 1 \mu M$ 、および $I_{IC} > \mu M$ である。

【0903】

表2は、本発明の態様により記載される選択された化合物について、上記したインピトロアッセイから記載された $I_{C_{50}}$ 値を示す。

【0904】

【表4】

表2

10

化合物番号	時間依存的BTK酵素アッセイ $I_{C_{50}}$	時間依存的ヒト全血BTK酵素アッセイ $I_{C_{50}}$	時間依存的PBMCアッセイ $I_{C_{50}}$
"A1"	A	-	-
"A2"	-	-	-
"A3"	A	-	-
"A4"	A	-	-
"A5"	-	-	-
"A6"	A	-	-
"A7"	C	-	-
"A8"	-	-	-
"A9"	A	-	-
"A10"	A	-	-
"A11"	C	-	-
"A12"	-	-	-
"A13"	C	-	-
"A14"	-	-	-
"A15"	-	-	-
"A16"	C	-	-
"A17"	A	-	-

20

30

【0905】

40

【表 5】

"A18"	B	-	-
"A19"	A	-	-
"A20"	C	-	-
"A21"	A	-	-
"A22"	-	-	-
"A23"	-	-	-
"A24"	C	-	-
"A25"	C	-	-
"A26"	A	-	
"A27"	C	-	-
"A28"	A	-	-
"A29"	-	-	-
"A30"	-	-	-
"A31"	-	-	-
"A32"	-	-	-
"A33"	C	-	-
"A34"	A	-	
"A35"	C	-	-
"A36"	C	-	-
"A37"	A		
"A38"	A	-	
"A39"	B	-	-
"A40"	B	-	-
"A41"	A	-	-
"A42"	B	-	-
"A43"	B	-	-
"A44"	C	-	-
"A45"	A	-	
"A46"	A	-	-
"A47"	B	-	-
"A48"	A		
"A49"	B		

10

20

30

40

【0906】

【表 6】

"A50"	B	-	-
"A51"	A	-	
"A52"	A	-	
"A53"	B	-	-
"A54"	-	-	-
"A55"	-	-	-
"A56"	C	-	-
"A57"	-	-	-
"A58"	A	-	-
"A59"	B	-	-
"A60"	A	-	-
"A61"	A	-	-
"A62"	B	-	-
"A63"	B	-	-
"A64"	A	-	
"A65"	A	-	-
"A66"	A	-	-
"A67"	A	-	
"A68"	A	-	-
"A69"	B	-	-
"A70"	A	-	
"A71"	B	-	-
"A72"	A	-	-
"A73"	B	-	-
"A74"	B	-	-
"A75"	A	-	
"A76"	B	-	-
"A77"	C	-	-
"A78"	C	-	-
"A79"	B	-	-
"A80"	B	-	-
"A81"	C	-	-

10

20

30

40

【表7】

"A82"	C	-	-
"A83"	B	-	-
"A84"	C	-	-
"A85"	C	-	-
"A86"	B	-	-
"A87"	B	-	-
"A88"	A	-	-
"A89"	-	-	-
"A90"	-	-	-
"A91"	-	-	-
"A92"	B	-	-
"A93"	B	-	-
"A94"	C	-	-
"A95"	A	-	-
"A96"	B	-	-
"A97"	B	-	-
"A98"	A	-	-
"A99"	B	-	-
"A100"	-	-	-
"A101"	-	-	-
"A102"	C	-	-
"A103"	B	-	-
"A104"	A	-	-
"A105"	A	-	I
"A106"	A	-	II
"A107"	B	-	-
"A108"	A	-	-
"A109"	A	-	-
"A110"	A	-	-
"A111"	A	-	-
"A112"	A	-	-
"A113"	A	-	I

【0908】

【表 8】

"A114"	A	-	II
"A115"	A	-	II
"A116"	C	-	-
"A117"	A	-	I
"A118"	A	-	I
"A119"	A	-	-
"A120"	A	I	I
"A121"	A	-	I
"A122"	C	-	-
"A123"	C	-	-
"A124"	A	-	I
"A125"	C	-	-
"A126"	A	-	I
"A127"	A	-	I
"A128"	-	-	-
"A129"	-	-	-
"A130"	-	-	-
"A131"	-	-	-
"A132"	-	-	-
"A133"	-	-	-
"A134"	-	-	-
"A135"	-	-	-
"A136"	-	-	-
"A137"	-	-	-
"A138"	-	-	-
"A139"	-	-	-
"A140"	-	-	-
"A141"	B	-	-
"A142"	A	-	-
"A143"	A	-	-
"A144"	A	-	-
"A145"	A	-	-

【0909】

【表 9】

"A146"	A	-	-
"A147"	A	-	-
"A148"	B	-	-
"A149"	B	-	-
"A150"	B	-	-
"A151"	A	-	II
"A152"	B	-	-
"A153"	B	-	-
"A154"	C	-	-
"A155"	C	-	-
"A156"	B	-	-
"A157"	C	-	-
"A158"	A	-	-
"A159"	C	-	-
"A160"	B	-	-
"A161"	A	-	-
"A162"	A	-	-
"A163"	C	-	-
"A164"	C	-	-
"A165"	A	-	-
"A166"	B	-	-
"A167"	A	-	-
"A168"	C	-	II
"A169"	A	-	-
"A170"	A	-	-
"A171"	-	-	-
"A172"	A	I	I
"A173"	A	-	-
"A174"	C	-	-
"A175"	B	-	-
"A176"	C	-	-
"A177"	A	-	-

【0910】

【表 10】

"A178"	A	-	-
"A179"	B	-	-
"A180"	B	-	-
"A181"	A	-	-
"A182"	A	-	-
"A183"	A	-	-
"A184"	A	-	-
"A185"	A	-	-
"A186"	A	-	-
"A187"	A	-	-
"A188"	B	-	-
"A189"	A	-	-
"A190"	A	-	-
"A191"	A	-	-
"A192"	B	-	-
"A193"	C	-	-
"A194"	A	-	-
"A195"	A	-	-
"A196"	B	-	-
"A197"	B	-	-
"A198"	A	-	-
"A199"	B	-	-
"A200"	B	-	-
"A201"	B	-	-
"A202"	A	-	-
"A203"	A	-	-
"A204"	A	-	-
"A205"	A	-	-
"A206"	A	-	-
"A207"	B	-	-
"A208"	C	-	-
"A209"	B	-	-

【0911】

【表 1 1】

"A210"	B	-	-
"A211"	B	-	-
"A212"	A	-	-
"A213"	-	-	-
"A214"	-	-	-
"A215"	A	-	-
"A216"	A	-	-
"A217"	B	-	-
"A218"	B	-	-
"A219"	C	-	-
"A220"	B	-	-
"A221"	C	-	-
"A222"	A	-	-
"A223"	B	-	-
"A224"	A	-	-
"A225"	A	-	-
"A226"	B	-	-
"A227"	A	-	-
"A228"	B	-	-
"A229"	-	-	-
"A230"	-	-	-
"A231"	-	-	-
"A232"	-	-	-
"A233"	-	-	-
"A234"	-	-	-
"A235"	C	-	-
"A236"	-	-	-
"A237"	-	-	-
"A238"	-	-	-
"A239"	-	-	-
"A240"	A	-	-
"A241"	A	-	-

【0 9 1 2】

【表 1 2】

"A242"	A	-	I
"A243"	A	-	-
"A244"	A	-	-
"A245"	A	-	I
"A246"	A	I	I
"A247"	A	-	I
"A248"	A	-	-
"A249"	A	-	-
"A250"	A	I	I
"A251"	A	I	I
"A252"	A	-	I
"A253"	A	-	I
"A254"	A	-	-
"A255"	A	-	I
"A256"	A	-	-
"A257"	A	-	-
"A258"	A	-	II
"A259"	A	-	-
"A260"	A	-	-
"A261"	A	-	-
"A262"	A	-	I
"A263"	B	-	-
"A264"	A	-	-
"A265"	A	-	-
"A266"	A	-	I
"A267"	A	-	-
"A268"	A	-	-
"A269"	A	-	-
"A270"	A	-	-
"A271"	A	-	-
"A272"	A	-	-
"A273"	A	-	-

10

20

30

40

【0 9 1 3】

【表 1 3】

"A274"	A	-	-
"A275"	A	-	-
"A276"	A	-	-
"A277"	A	-	-
"A278"	A	-	-
"A279"	A	-	-
"A280"	A	-	-
"A281"	B	-	-
"A282"	A	-	-
"A283"	B	-	-
"A284"	B	-	-
"A285"	B	-	-
"A286"	B	-	-
"A287"	B	-	-
"A288"	B	-	-
"A289"	B	-	-
"A290"	B	-	-
"A291"	B	-	-
"A292"	B	-	-
"A293"	-	-	-
"A294"	B	-	-
"A295"	-	-	-
"A296"	B	-	-
"A297"	C	-	-
"A298"	C	-	-
"A299"	C	-	-
"A300"	B	-	-
"A301"	C	-	-
"A302"	C	-	-
"A303"	C	-	-
"A304"	C	-	-
"A305"	C	-	-

【0 9 1 4】

【表 1 4】

"A306"	A	-	I
"A307"	C	-	-
"A308"	C	-	-
"A309"	C	-	-
"A310"	C	-	-
"A311"	C	-	-
"A312"	C	-	-
"A313"	C	-	-
"A314"	C	-	-
"A315"	C	-	-
"A316"	C	-	-
"A317"	C	-	-
"A318"	C	-	-
"A319"	C	-	-
"A320"	-	-	-
"A321"	-	-	-
"A322"	C	-	-
"A323"	-	-	-
"A324"	C	-	-
"A325"	C	-	-
"A326"	C	-	-
"A327"	C	-	-
"A328"	C	-	-
"A329"	C	-	-
"A330"	C	-	-
"A331"	-	-	-
"A332"	-	-	-
"A333"	B	-	-
"A334"	A	-	-
"A335"	B	-	-
"A336"	A	-	I
"A337"	C	-	-

【0 9 1 5】

【表 15】

"A338"	B	-	-
"A339"	A	-	-
"A340"	A	-	-
"A341"	A	-	1
"A342"	A	-	-
"A343"	-	-	-
"A344"	A	-	-
"A345"	A	-	-
"A346"	A	-	-
"A347"	A	-	-
"A348"	A	-	-
"A349"	A	-	-
"A350"	A	-	-
"A351"	A	-	-
"A352"	A	-	-

10

20

【0916】

インビボデータの説明

全身性エリテマトーデスマウスモデル(SLE)

1 - (4 - ((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン(「CPD・B」と呼ぶ)を、インターフェロン・アルファ加速SLEマウスモデルで評価した。NZB/W F1マウスに、0日目と1日目に、 10^8 感染単位のアデノウイルス(ADV-I FN-a)を静脈内注射して、インターフェロンアルファを一過性過剰発現させた。異なる処理群の経口投与は、14日目に開始され、24時間間隔で試験の最後まで続いた。処理群は、クエン酸ナトリウム緩衝液(ビヒクリ)中の20%のクレプトース(Kleptose)H PB、または0.1、0.3、もしくは3mg/kgのCPD・Bからなった。パネル1Aは、個々の動物の疾患の活性を示し、以下の式により計算された：疾患の活性 = (0.5 * (個々の動物のタンパク尿を有する日数 / ビヒクリ群のタンパク尿を有する平均日数) + 0.5 * (個々の動物のAUC / ビヒクリ群の平均AUC)) * 100。パネル1Bに示すように、化合物Bは、疾患の活性を用量依存的に低下させ、各実験条件についてその疾患の活性の低下パーセントが記録される。図2は、マウスの他のインターフェロン・アルファ加速SLE実験のデータを示す。NZB/W F1マウスに、0日目と1日目に、 10^8 感染単位のアデノウイルス(ADV-I FN-a)を静脈内注射して、インターフェロンアルファを一過性過剰発現させた。異なる処理群(n=10)の経口投与は、14日目に開始され、24時間間隔で試験の最後まで続いた。処理群は、クエン酸ナトリウム緩衝液(ビヒクリ)中の20%のクレプトース(Kleptose)H PB、または0.1、0.3、もしくは3mg/kgの化合物Bからなった。図2は、腎臓障害のマーカーとしての、記載の時点での、尿中の平均タンパク質クレアチニン比±SEMを示す。統計解析は、二元配置分散分析を使用して、ボンフェローニ検定(Bonferroni post test)を用いて、すべての群をビヒクリ処理群と比較して行った(* = p < 0.05, ** = p < 0.01, *** = p < 0.001)。

30

40

【0917】

50

ラットコラーゲン誘導性関節炎モデル

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (「 C P D . A 」と呼ぶ) を、ラットのコラーゲン誘導性関節炎モデルで評価した。0日目と6日目に、麻酔したメスのルイスラット (Lewis rat) に、尾の基部と背中の2カ所に、4 mg / ml のウシ I I 型コラーゲンを含有するフロインド不完全アジュvant (Freund's Incomplete Adjuvant) の 300 μl を皮下 / 皮内注射した。図 3 は、経口投与を 6 日目に開始し、24時間間隔で 11 日目から 16 日目まで続けた異なる処理群からのデータを示す。処理群は、H 2 O (ビヒクル) 中の 20 % のヒドロキシ - プロピル - ベータシクロデキストリン、または 0 . 1 、 1 、 3 、もしくは 10 mg / kg の C p d . A 、または 0 . 1 mg / kg のメソトレキセート (M T X) からなった。足首のキャリバー測定値を、9日目 (または関節炎の 0 日目) から始めて毎日取った。17日目に動物を屠殺した。
10

【 0 9 1 8 】

マウスコラーゲン誘導性関節炎モデル

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (「 C P D . A 」と呼ぶ) を、マウスのコラーゲン誘導性関節炎モデルで評価した。0日目と 21 日目に、オスの D B A / 1 0 1 a H s d マウスに、尾の基部に、ウシ I I 型コラーゲンを含有するフロインド完全アジュvant の 150 μl を皮内注射した。図 4 は、この実験のデータを示す。18日目に、マウスを体重によりランダム化して処理群とした。18日目に登録後、経口投与を開始し、24時間間隔で 33 日目まで続けた。マウスは、H 2 O (ビヒクル) 中の 20 % のヒドロキシ - プロピル - ベータシクロデキストリン、または 1 、 3 、 1 0 、もしくは 30 mg / kg の C p d . A 、または 0 . 5 mg / kg のメソトレキセート (M T X) からなった。試験日 22 ~ 24 日目に、関節炎の発生があった。34日目にマウスを屠殺した。関節炎 18 ~ 34 日目に、足 (右前、左前、右後、左後) のそれぞれについて、臨床スコアを示した。
20

【 0 9 1 9 】

マウス受動的皮膚アナフィラキシー (P C A)

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (「 C P D . B 」と呼ぶ) を、マウスの P C A モデルで評価した。F c e R I 受容体に仲介されるインビボアナフィラキシーは、アレルゲンへの局所的または全身性曝露に対する肥満細胞依存性アレルギー応答であり、これは、肥満細胞表面上の F c e R I に結合した抗原特異的 I g E を架橋および活性化し、肥満細胞の活性化と脱颗粒を引き起こす。マウスの P C A モデルは、インビボでこれらの事象を模倣し、B T K のような F c e R I の下流にあるチロシンキナーゼを標的とする新たに開発された化合物の効力を試験するために使用することができる。図 5 は、0 週齢のメスの B A L B / c マウスに、ハプテン 2 , 4 - ジニトロフェニル (D N P) に対する免疫グロブリン E (I g E) を皮内注射した。感作の 24 時間後、マウスに、ヒト血清アルブミン (H S A) に結合した D N P を、エバンスブルー (Evan 's blue) 色素とともに、全身投与により、抗原刺激した。抗原刺激の 1 時間前に、3 用量の C p d . B をマウスに経口投与した。エバンスブルーの管外遊出を、抗原刺激の 30 分後に、背中で測定した。
30
40

【 0 9 2 0 】

1 - (4 - (((6 - アミノ - 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (「 C P D . B 」と呼ぶ) を、マウス全血で抗 I g D 誘導性 C D 6 9 上方制御を評価し、これらのデータを図 6 に示す。B C R 活性化は、表面分化抗原群 6 9 (C D 6 9) の発現を誘導し、C D 6 9 は、リンパ球活性化中に獲得される最も初期の誘導性細胞表面糖タンパク質消化、現在、インビトロとインビボでの B 細胞活性化のマーカーとして使用されている。メスの C 5 7 B 1 / 6 マウスに、血液採取の 1 時間前に、シクロデキストリン、または 1 . 1 9 、
50

3 . 9 6 、もしくは 1 1 . 9 m g / k g の C p d . A を経口投与した。ヘパリンの腹腔内注射の 3 0 分後、ヘパリン化試験管に血液を採取し、1 0 μ l の P B S またはポリクローナルヤギ抗マウス I g D 抗血清で 4 時間刺激した。個々の細胞中の C D 6 9 上方制御を、免疫染色用のラット抗マウス B 2 2 0 - P e r C P - C y 5 . 5 とハムスター抗マウス C D 6 9 - P E m A b を使用して、フローサイトメトリー解析により測定した。

【図 1 A】

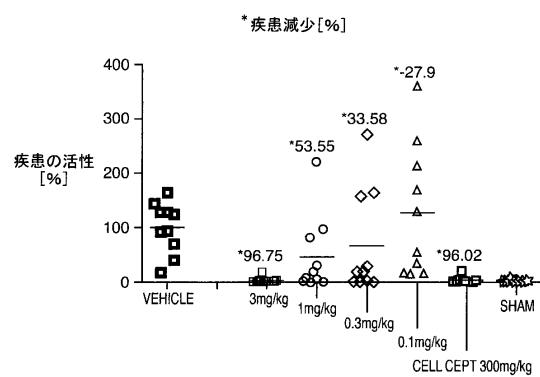


FIG. 1A

【図 1 B】

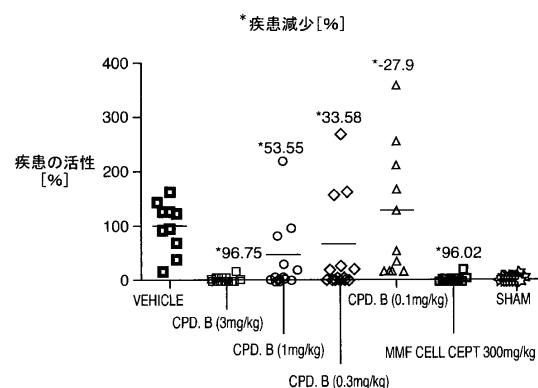


FIG. 1B

【図2】

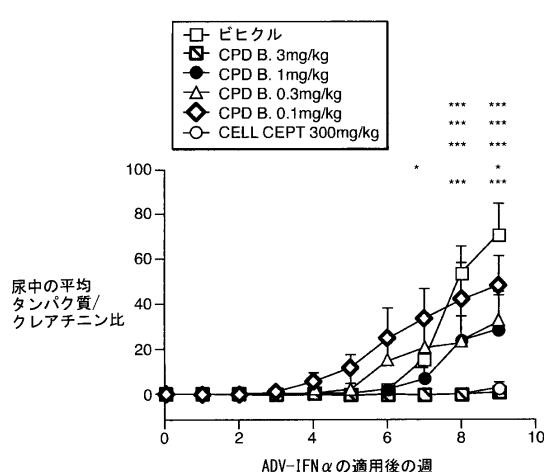


FIG. 2

【図3】

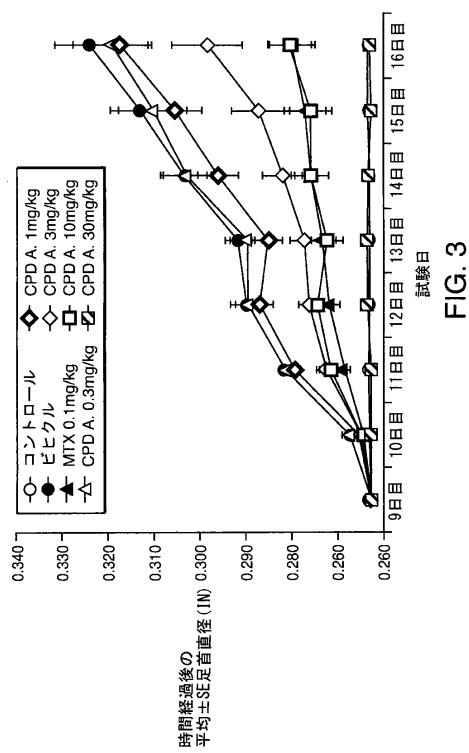


FIG. 3

【図4】

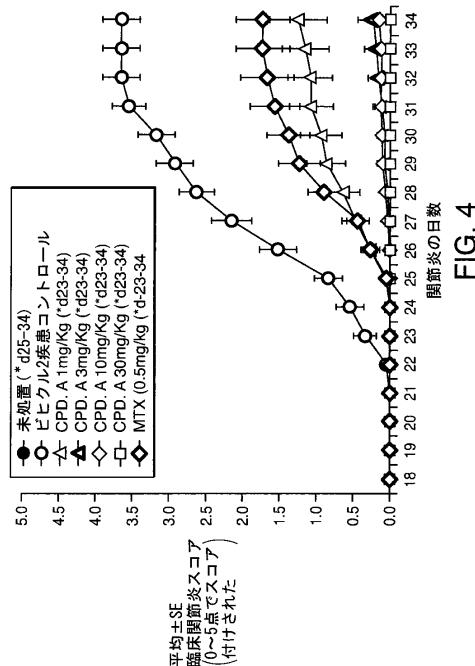


FIG. 4

【図5】

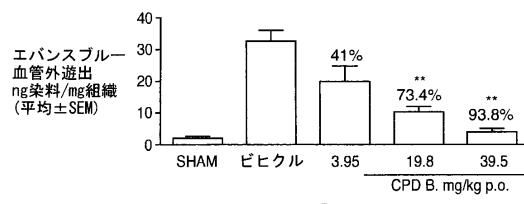


FIG. 5

【図6】

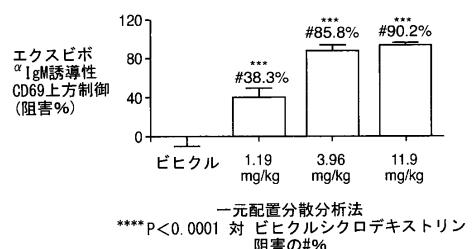


FIG. 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 61 P 43/00 (2006.01) A 61 P 43/00 111

(74)代理人 100123582
 弁理士 三橋 真二
 (74)代理人 100092624
 弁理士 鶴田 準一
 (74)代理人 100114018
 弁理士 南山 知広
 (74)代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一
 (74)代理人 100173107
 弁理士 胡田 尚則
 (72)発明者 ブライアン エル. ホドウス
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, チェスナット ストリート 2
 50
 (72)発明者 レスリー リュー - ブジャルスキ
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ 01730, ベッドフォード, ページ ロード 75, ユニ
 ット 4
 (72)発明者 レイナルド ジョーンズ
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ 01851, ローウェル, ハイランド アベニュー 31
 (72)発明者 ドナルド バンクストン
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ 01826, ドラカット, ヒルトップ ロード 58
 (72)発明者 テレサ エル. ジョンソン
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ 01970, セーレム, イングリッシュ ストリート 28
 (72)発明者 イゴー モチャルキン
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 92122, サンディエゴ, チャラエ ストリート 6097
 (72)発明者 ガン グエン
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02145, サマービル, マーシャル ストリート 63,
 ユニット アイエフ
 (72)発明者 チウ フイ
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ 01720, アクトン, ロビンウッド ロード 20
 (72)発明者 アンドレアス ゴウトボウロス
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02118, ボストン, ウースター ストリート 73, ア
 パートメント 5
 (72)発明者 ナディア ブルガー
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02140, ケンブリッジ, ハスケル ストリート 7

合議体

審判長 藤原 浩子
 審判官 松本 直子
 審判官 小川 知宏

(56)参考文献 特許第6298096 (JP, B2)
 国際公開第2011/29804 (WO, A1)
 国際公開第2011/29046 (WO, A1)
 国際公開第2010/57126 (WO, A1)
 特表平9-502205 (JP, A)

米国特許出願公開第2011/0059118(US, A1)
国際公開第2008/153947(WO, A2)
特表2009-525978(JP, A)
特表2007-518823(JP, A)
特表2003-527331(JP, A)
国際公開第2011/29043(WO, A1)
国際公開第2009/158571(WO, A1)
国際公開第2009/122180(WO, A1)
J. Med. Chem., 2009, 52(10), pp. 3212-3224

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

Caplus / REGISTRY (STN)